КАРДИОРЕНАЛЕН СИНДРОМ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХБЗ И КОСТНО- МИНЕРАЛНИ НАРУШЕНИЯ

Светла Стайкова, Снежана Атанасова

*Клиника по диализа,
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет
„Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна*

РЕЗЮМЕ

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е рисков фактор със самостоятелно значение за развитието и прогресията на сърдечно-съдовата болестност и смъртност. През последните години голямо внимание се отделя и на типа засягане на сърцето и кръвоносните съдове при ХБЗ.

Кардиореналният синдром се представя с нарушаване на здравата връзка между функцията на бъбреците и сърцето, в запазване на хемодинамиката и поддържане на органната перфузия. Дисфункцията на единия орган създава предпоставки за променена функция на другия таргетен орган.

Честанаходка при напреднала бъбречна недостатъчност са: митралната, аортна склероза и калциноза. Клиничното мислене на лекаря за кардиореналния синдром и разбирането на патофизиологичните му характеристики ще подобри значително прогнозата и качеството на живот при пациентите със сърдечно-съдови и хронични бъбречни заболявания.

Ключови думи: хронични бъбречни заболявания, кардиоренален синдром, сърдечна дейност

ВЪВЕДЕНИЕ

Понятието „кардиоренален синдром“ е въведено през 2004 г. от водещите експерти на National Heart Lung Blood Institute на САЩ като „състояние, при което терапията за облекчаване на постоянните симптоми на сърдечната недостатъчност се затруднява от по-нататъшното влошаване на бъбречната функция.“

Кардиореналният синдром се представя с нарушаване на здравата връзка между бъбреците и сърцето, в запазване на хемодинамиката и поддържане на органната перфузия. Дисфункцията на единия орган създава предпоставки за променена функция на другия.

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е рисков фактор със самостоятелно значение за сърдечно-съдовата болестност и смъртност. През последните години голямо внимание се обръща и

CARDIORENAL SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND BONE-MINERAL DISORDERS

Svetla Staykova, Snejana Atanasova

Dialysis Clinic, St. Marina University Hospital

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a risk factor with an independent significance for the development and progression of cardiovascular diseases and mortality. In recent years, great attention has also been paid to the type of heart and blood vessel involvement in CKD.

The cardiorenal syndrome occurs with a disruption of the healthy relationship between the kidney function and the heart, maintaining hemodynamics and maintaining organ perfusion. The dysfunction of one organ creates prerequisites for an altered function of the other target organ.

A common finding in advanced kidney failure is mitral, aortic sclerosis and calcinosis. Clinical thinking of the physician for cardiovascular syndrome and understanding of its pathophysiological characteristics will significantly improve prognosis and quality of life in patients with cardiovascular and chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular syndrome, heartbeat

INTRODUCTION

The term “cardio renal syndrome” was introduced in 2004 year, by leading experts at the US National Heart Lung Blood Institute as a „condition where therapy to relieve congestive heart failure symptoms is hampered by further deterioration of renal function.

Cardiorenal syndrome occurs with a disruption of the healthy relationship between the kidneys and the heart, while preserving haemodynamics and maintaining organ perfusion. The dysfunction of one organ creates dysfunctions of the other.

Chronic Kidney Disease (CKD) is a risk factor with an independent significance for cardiovascular disease and mortality. In recent years, too much attention has been paid to the type of heart and vessel involvement in CKD. The aim is to determine the basic parameters of the calcium-phosphorus metabolism and the impairment of the target organs (heart and vessels) by a sonographic method.

Calcium-phosphorus metabolism has long been the focus of studying changes in chronic obstructive disease, but recently there have been a number of stud-

на типа засягане на сърцето и съдовете при ХБЗ. Целта е да се определят основните параметри на калциево-фосфорния метаболизъм и засягането на таргетните органи (сърце и кръвоносни съдове) чрез сонографски метод.

Калциево-фосфорният метаболизъм отдавна е във фокуса на изучаването на промените при хронично бъбречно заболяване, но напоследък се появяват редица проучвания, които изследват типа засягане при различните патологични процеси. Артериалната калцификация е активен процес и зависи от баланса на факторите, които я активират и забавят. Взаимодействието между тези фактори води до фенотипна трансформация на гладкомускулните клетки в остеобластоподобни. В допълнение на този активен процес пренасищането на извънклетъчната течност с високи серумни концентрации на калций и фосфор води до отлагане на калциев апатит в съдовите стени и миокардните структури. Засягането може да бъде предимно от атеросклеротичен тип или артериосклеротичен тип. И двата типа са свързани с повишена сърдечно-съдова заболяемост или смъртност. Определянето им е важно за клиничната практика с оглед прецизиране на терапевтичното поведение. При напреднала бъбречна недостатъчност при пациентите се установява митрална, аортна склероза, съчетана с калциноза. Най-често засягането на митралната клапа води до митрална недостатъчност, а аортната клапа калциноза – до аортна стеноза, която бързо прогресира при терминална бъбречна недостатъчност. Хиперфосфатемията е главен предиктор за развитието на клапа калциноза. Не рядко се установяват и метастатични калцификати в сърдечните съдове. Отлагането на калций в миокарда е свързано със значително увеличаване на честотата на сърдечните аритмии, коронарните инциденти и внезапната сърдечна смъртност.

КЛАСИФИКАЦИЯ

Сърдечните нарушения повлияват негативно на бъбречната функция и обратно – бъбречната дисфункция значително променя сърдечната дейност. Следователно директните и индиректни ефекти на всеки таргетен орган с дисфункция могат да инициират и да допринесат за прогресията на комбинираното заболяване чрез сложна комбинация от множество неврохормонални механизми за обратна връзка. По тази причина кардиореналният синдром (КРС) се класифицира в 5 подтипа:

ies that investigate the type of involvement in various pathological processes. Arterial classification is an active process and depends on the balance of factors that amplify and slow it down. The interaction between these factors leads to the phenotypic transformation of smooth muscle cells into osteoblasts. In addition to this active process, the oversaturation of the extracellular fluid with high serum concentrations of calcium and phosphorus results in deposition of calcium apatite in the vascular walls and myocardial structures. The impairment may be predominantly of the atherosclerotic type or the arteriosclerotic type. Both types are associated with increased cardiovascular morbidity or mortality. Their determination is important for clinical practice with a view to refining the therapeutic behavior. A common finding in congestive renal failure is mitral and aortic sclerosis and calcinosis. Most often, mitral valve involvement leads to mitral regurgitation, and aortic valve calcifications - to aortic stenosis that progresses rapidly in cases of terminal renal failure. Hyperphosphatemia is a major predictor of valve calcification. Metastatic calcifications in the heart occur as well. Myocardial calcium deposition is associated with a significant increase in the incidence of cardiac arrhythmias, coronary events, and sudden cardiac death.

CLASSIFICATION

Cardiac disorders have multiple negative effects on renal function, and renal dysfunction can significantly impair cardiac function. Therefore, the direct and indirect effects of any dysfunctional organ can initiate and contribute to the progression of the combined disease of both organs through a complex combination of multiple neurohormonal feedback mechanisms. That is why the cardiovascular syndrome (CRS) is classified into 5 subtypes:

- Type 1 CRS: also called acute CRS, is characterized by acute renal impairment as a result of acute heart failure, both of which are de novo.
- Type 2 CRS: also called chronic CRS, is characterized by progressive chronic kidney disease secondary to chronic heart disease.
- Type 3 and 4 CRS: also called acute and chronic renal cardiac syndrome, in which, contrary to previous forms, cardiac dysfunction is the result of primary kidney disease.
- Type 5 CRS: combined heart and kidney dysfunction resulting from acute or chronic systemic disease (3,14).

- Тип 1 КРС, наричан още остър КРС, се характеризира с остро бъбречно увреждане в резултат на остра сърдечна недостатъчност, като и двете са *de novo*.
- Тип 2 КРС, наричан още хроничен КРС, се характеризира с прогресиращо хронично бъбречно заболяване, вторично на хронично сърдечно заболяване.
- Тип 3 и 4 КРС, наричани още остър и хроничен ренокардиален синдром, при който, обратно на предишните форми, сърдечната дисфункция е в резултат на първично бъбречно заболяване.
- Тип 5 КРС: при него се наблюдава комбинирана сърдечна и бъбречна дисфункция в резултат на *остро или хронично системно заболяване* (3,14).

Кардиоренален синдром тип 1 (остър кардиоренален синдром или остро влошаване на сърдечната функция, водещо до остро бъбречно нарушение)

Най-голямо внимание в тази патологична връзка се акцентира върху взаимодействията между установената сърдечна и бъбречна недостатъчност. Според препоръките на ESC4 острата сърдечна недостатъчност се определя като бърза или постепенна промяна на симптомите на бъбречната недостатъчност, водеща до необходимост от спешно лечение и/или хоспитализация за облек-

Type 1 Cardiorenal Syndrome (Acute Cardiac Arrhythmias Syndrome or Acute Worsening of the Cardiac Function Leading to Acute Deterioration of Renal Function)

The greatest attention in this pathological relationship should be paid to the interactions between heart and kidney failure. According to ESC4 recommendations, acute heart failure is defined as a rapid or gradual change in the symptoms of renal failure leading to the need for emergency therapy and/or hospitalization to alleviate the symptoms. Dynamic changes in the symptoms of heart failure are a critical component of the clinical manifestation of acute heart failure. Regardless of etiology, almost universal evidence is the presence of pulmonary and/or systemic stagnation due to increased chamber filling pressures with/without decrease in cardiac output. The most common acute heart failure occurs as a decompensation of chronic heart failure. Acute heart failure may develop in the following variants (some of which may overlap): 1) worsening or decompensation of chronic heart failure (with peripheral edema/stagnation); 2) pulmonary edema; 3) hypertensive heart failure [elevated systemic arterial pressure, fluid retention (congestion) and often conserved left ventricular ejection fraction]; 4) cardiogenic shock (with evidence of tissue hypoperfusion induced by heart failure after adequate correction of preload); 5) right heart failure; 6) heart failure in the course of

Fig. 1. Cardiorenal syndrome Type 1.

Pathophysiological interactions between the heart and kidney in Type 1 or „acute cardiorenal syndrome“ and development of renal impairment ACE – angiotensin-converting enzyme; ANP - atrial natriuretic peptide; BNP - brain natriuretic peptide; KIM - a renal impairment molecule; N-GAL - lipocalin associated with neutrophilic gelatinase; RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system

чаване на симптомите. Динамичните промени в симптоматиката на сърдечната недостатъчност представляват критичен елемент за клиничната ѝ проява. Независимо от етиологията, важен признак е наличието на белодробен и/или системен застой, поради повишаване на камерните налягания на пълнене с/без понижение на сърдечния дебит. Най-често острата сърдечна недостатъчност възниква като декомпенсация на хронична сърдечна недостатъчност. При 15–30% от всички случаи тя може да възниква *de novo*. Острата сърдечна недостатъчност се представя със следните варианти (някои от които могат да се припокриват): 1) влошаване или декомпенсиране на хроничната сърдечна недостатъчност (с периферен едем/ застой); 2) белодробен оток; 3) хипертензивна сърдечна недостатъчност [с повишение на системното артериално налягане, задръжка на течности (конгестия) и често запазена левокамерна фракция на изтласкване]; 4) кардиогенен шок (с данни за тъканна хипоперфузия, индуцирана от сърдечната недостатъчност след адекватна корекция на преднатоварването); 5) десностранна сърдечна недостатъчност; 6) сърдечна недостатъчност в хода на остър коронарен синдром (7,8). При пациентите с тип 1 кардиоренален синдром преморбидната хронична бъбречна дисфункция е често срещана и предразполага към развитие на остро бъбречно увреждане. Механизмите, по които началото на острата сърдечна недостатъчност или остро декомпенсираната хронична сърдечна недостатъчност водят до остро бъбречно увреждане, са множествени и комплексни (Фиг. 1).

Патофизиологични взаимодействия между сърцето и бъбреците при кардиоренален синдром тип 1 или „остър кардиоренален синдром“ и развитие на бъбречно увреждане ACE – ангиотензин-конвертиращ ензим; ANP – предсърден натриуретичен пептид; BNP – мозъчен натриуретичен пептид; KIM – молекула на бъбречно увреждане; N-GAL – липокалин, асоцииран с неутрофилна гелатиназа; РААС – ренин-ангиотензин-алдостеронова система

При остра сърдечна недостатъчност острите бъбречни увреждания са по-тежки при пациенти с нарушена левокамерна фракция на изтласкване в сравнение с пациенти със запазена левокамерна функция, което се наблюдава при около 70% от пациентите с кардиогенен шок. От важно значение за диагностиката на кардиореналния синдром е откриването на нови биомаркери на остро-то бъбречно увреждане. Използването на тестове

acute coronary syndrome (7,8).

In patients with Type 1 cardiorenal syndrome, pre-morbid chronic renal dysfunction is common and predisposes to the development of acute renal impairment. The mechanisms in which the onset of acute heart failure or acute decompensated chronic heart failure lead to acute renal impairment are multiple and complex (Fig. 1).

In acute heart failure acute renal impairment is more severe in patients with left ventricular ejection fraction than in patients with left ventricular function, which is observed at about 70% of patients with cardiogenic shock. Importantly, the diagnosis of cardiovascular syndrome is the discovery of new biomarkers of acute renal impairment. With the use of complement-DNA genes and screening techniques, several genes can be detected whose expression is activated several hours after renal damage (1,2).

Another potential detrimental factor for renal function in the heart disease axis is the use of a contrast agent for imaging the heart. This issue requires detailed consideration. In general, high-risk patient groups require adequate prophylaxis of contrast-induced nephropathy. Given that patients with Type 1 cardiac arrhythmias have a high mortality, a careful, systematic, multidisciplinary approach involving a number of specialists - cardiologists, nephrologists, emergency doctors, is required (5).

Type 2 Cardiorenal Syndrome (Chronic Cardiorenal Syndrome or Chronic Disorders of the Cardiac Function Leading to Progressive and Permanent Chronic Renal Disease)

Coronary heart disease and hypertension are the most common causes of chronic heart failure followed by valvular heart disease and cardiomyopathies. Renal dysfunction is common in patients with heart failure and is strongly associated with increased morbidity and mortality. More than 50% of patients with heart failure have at least moderate impairment of renal function and the incidence increases with the severity of heart failure, age, a history of hypertension or diabetes mellitus. Kidney dysfunction is just one of the effects of heart failure, but can play a key role in the pathophysiology of heart failure. In all patients with heart failure, renal function should be monitored regularly by measuring the serum creatinine level and/or degree of glomerular filtration (9,10).

The study of congestive heart failure and pulmonary catheterization effectiveness showed no relationship between pulmonary hemodynamic parameters and serum creatinine levels in patients. The only dependence is on the right ventricular pressure, indicating that kidney congestion may be more important than

Fig. 2. Type 2 cardiorenal syndrome.

Pathophysiological interactions between heart and kidney in Type 2 cardiac arrest or chronic cardiorenal syndrome

с комплементарни ДНК и скринингови техники установяват няколко гена, чиято експресия се активира часове след бъбречното увреждане (1,2). Друг потенциален увреждащ фактор за бъбречната функция при острата сърдечна болест е приложението на контрастно вещество за образно изследване на сърдечно-съдовата система. Високорисковите групи пациенти изискват адекватна профилактика на контраст-индуцираната нефропатия. Имайки предвид факта, че пациентите с кардиоренален синдром тип 1 имат висока смъртност, е необходим внимателен, системен, мултидисциплинарен подход, ангажиращ участието на множество специалисти – кардиолози, нефролози, терапевти, рентгенолози (5).

Кардиоренален синдром тип 2 (хроничен кардиоренален синдром или хронични нарушения на сърдечната дейност, водещи до прогресивна и перманентна хронична бъбречна болест)

Коронарната болест на сърцето и хипертонията са най-честите причини за хронична сърдечна недостатъчност, последвани от клапна болест на сърцето и кардиомиопатии. Бъбречната дисфункция е често срещана при пациенти със сърдечна недостатъчност и е асоциирана с повишена заболеваемост и смъртност. Повече от 50% от пациентите със сърдечна недостатъчност имат умерено увреждане на бъбречната функция, като

previously thought. Hyperperfusion itself cannot explain renal dysfunction at this time. Further research is needed to clarify the mechanisms of renal dysfunction and its therapeutic response. Neurohormonal disorders are caused by excessive production of vasoconstrictors (noradrenaline, angiotensin, endothelin) and change in sensitivity, and/or secretion of endogenous vasodilator agents (natriuretic peptides, nitric oxide).

Type 3 Cardiorenal Syndrome (Acute Renal Cardiac Syndrome)

Type 3 cardiovascular syndrome is characterized by sudden and primary worsening of renal function (acute renal failure, ischemia or glomerulonephritis) resulting in acute cardiac dysfunction (heart failure, arrhythmia, ischemia).

Acute renal impairment may affect the heart in several ways (Fig. 3) and the hierarchy is not defined. Overflowing with liquids can lead to the development of pulmonary edema. Hyperkalemia may lead to arrhythmias and cardiac arrest. Untreated uremia affects myocardial contractility by accumulation of substances suppressing myocardial function and pericarditis. Acidity causes pulmonary vasoconstriction, which is a significant factor in the development of a right-sufficiency. Acidemia has a negative inotropic effect and, together with electrolyte imbalance, can lead to an increased risk of developing arrhythmia. Kidney ischemia can in turn trigger inflammation and apop-

честотата нараства с тежестта на сърдечната недостатъчност, възрастта, анамнезата за хипертония или захарен диабет. Нарушената бъбречна функция е само една от последиците на сърдечната декомпенсация, но може да играе ключова роля в патофизиологията на сърдечната недостатъчност. При всички пациенти със сърдечна недостатъчност бъбречната функция трябва да се проследява регулярно чрез измерване на серумното ниво на креатинина и/или степента на гломерулна филтрация (9,10).

Патофизиологични взаимодействия между сърцето и бъбрека при кардиоренален синдром тип 2 или „хроничен кардиоренален синдром“

В проучването ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness) не се доказва зави-

tosis at the heart level.

Type 3 cardiorenal syndrome is also leading to bilateral renal artery stenosis. (or unilateral stenosis of a single kidney). Patients with this condition develop acute or decompensated heart failure due to diastolic dysfunction associated with chronic elevation of arterial pressure following excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, renal dysfunction with water and sodium retention and acute myocardial ischemia due to increased oxygen demand for myocardium associated with intense peripheral vasoconstriction. If acute renal impairment is severe and renal replacement therapy is required, cardiovascular instability resulting from rapid fluid and electrolyte infusion may lead to hypotension, arrhythmias and myocardial ischemia (4).

Fig. 3. Type 3 cardiorenal syndrome.

Pathophysiological interaction between the heart and the kidney in Type 3 cardiorenal syndrome or acute cardiorenal syndrome (acute deterioration of the renal function), leading to acute heart impairment

симост между белодробните хемодинамични параметри и серумното ниво на креатинина при изследваните пациенти. Единствената зависимост е с деснопредсърдното налягане, което показва, че бъбречната конгестия може да има по-голямо значение от известните до сега проучвания. Хипоперфузията сама по себе си не може да обясни бъбречната дисфункция при това състояние. Необходими са допълнителни изследвания, които да изяснят механизмите на развитие на бъбречната дисфункция и терапевтичното ѝ повлияване. Неврохормоналните нарушения се представят от

Type 4 Cardiorenal Syndrome (Chronic Cardiorenal Syndrome)

Type 4 cardiorenal syndrome is characterized by primary chronic kidney disease (e.g., chronic glomerular disease) associated with decreased cardiac function, ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, and/or increased risk of cardiovascular events (Fig. 4). Chronic kidney disease is differentiated into five stages, based on the severity of renal impairment and the degree of glomerular filtration (7).

In large studies (SOLVD, TRACE - Survival and Ventricular Enlargement, VALIANT - Valsartan in

Fig. 4. Type 4 cardiorenal syndrome.

Pathophysiological interactions between the heart and the kidney in Type 4 cardiac arrest or chronic cardiorenal syndrome (chronic renal disease, e.g., chronic glomerular disease leading to a decrease in cardiac function, cardiac hypertrophy or an increased risk of cardiovascular events)

ексцесивна продукция на вазоконстриктори (норадреналин, ангиотензин, ендотелин) и промяна на чувствителността и/или секрецията на ендогенни вазодилаторни фактори (натриуретични пептиди, азотен оксид) (11,12).

Кардиоренален синдром тип 3 (остър ренокардиален синдром)

Кардиореналният синдром тип 3 се характеризира с внезапно и първично влошаване на бъбречната функция (остро бъбречно нарушение, исхемия или гломерулонефрит), което води до остра сърдечна дисфункция (сърдечна недостатъчност, аритмия, исхемия).

Острото бъбречно увреждане може да засегне сърцето по няколко механизма (Фиг. 3), чиято

Acute Myocardial Infarction), in which patients with baseline serum creatinine level were not included 2.5 mg/dL (221 μ mol/L), decreased renal function was associated with significant mortality and high incidence of cardiovascular events. Adverse cardiovascular events in patients with kidney disease are associated with the plasma levels of specific biomarkers. Troponins, asymmetric dimethylarginine, plasminogen activator type 1, homocysteine, natriuretic peptides, C-reactive protein, serum amyloid A, hemoglobin, and ischemically-modified albumin are markers that correlate with cardiovascular outcome in patients with chronic renal disease. These observations provide mechanistic dependence between chronic subclinical infections, accelerating athero-

йерархия не е определена. Свърхобременяването с течности може да доведе до развитие на белодробен оток. Хиперкалиемията провокира чести аритмии и сърдечен арест. Нелекуваната азотемия засяга миокардния контрактилитет чрез натрупване на вещества, потискащи миокардната функция, както и перикардит. Ацидемията води до белодробна вазоконстрикция, която е значим фактор за развитие на десностранна сърдечна недостатъчност. Нарушеният алкално-киселинен баланс има негативен инотропен ефект и заедно с електролитния дисбаланс повишава риска за развитие на аритмии. Бъбречната исхемия сама по себе си може да активира възпалението и апоптозата.

До развитие на кардиоренален синдром тип 3 води и двустранната стеноза на бъбречната артерия (или унилатералната стеноза на единичен бъбрек). Пациентите с това състояние развиват остра или декомпенсирана сърдечна недостатъч-

ност, interactions between the heart and kidneys and adverse cardiac and renal prognosis. (6)

Type 5 Cardiorenal Syndrome (Secondary Cardiorenal Syndrome)

Type 5 cardiorenal syndrome is characterized by the presence of combined cardiac and renal dysfunction due to acute or chronic systemic disorders (Fig. 5). It is known that some acute and chronic diseases can affect both organs simultaneously and that the disease of one organ can affect the other and vice versa. Examples are conditions such as sepsis, diabetes, amyloidosis, systemic lupus erythematosus and sarcoidosis. The onset of functional myocardial depression and inadequate cardiac output may further reduce renal function as in Type 1 cardiorenal syndrome, and the development of acute renal impairment may affect cardiac function as in type 3 cardiorenal syndrome. Renal ischemia may also induce myocardial damage to a vicious circle that damages both organs (15).

Fig. 5. Type 5 cardiorenal syndrome.

Pathophysiological interactions between the heart and the kidney in Type 5 cardiac syndrome or secondary cardiorenal syndrome (systemic disease, e.g., diabetes mellitus, sepsis that causes cardiac and renal dysfunction)

ност, поради диастолна дисфункция, асоциирана с хронично повишение на артериалното налягане след ексцесивна активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Бъбречната дисфункция със задръжка на вода и натрий, и острата миокардна исхемия повишават кислородните

Therapeutic Approaches

Considering that, on the one hand, limited renal function reduces the ability to effectively correct the volume load in heart failure and, on the other hand, heart failure further aggravates renal function, the therapy of cardiorenal syndrome requires dynamic

нужди на миокарда, а това води до интензивната периферна вазоконстрикция. При остро бъбречно нарушение се изисква необходимост от бъбречно-заместителна терапия, като сърдечно-съдовата нестабилност води до хипотония, аритмии и миокардна исхемия (4).

Кардиоренален синдром тип 4 (хроничен ренокардиален синдром)

Кардиореналният синдром тип 4 се характеризира с първично хронично бъбречно заболяване (напр. хронична гломерулна болест), асоциирано с понижена сърдечна функция, камерна хипертрофия, диастолна дисфункция и/или повишен риск за сърдечно-съдови инциденти (Фиг. 4). Хроничната бъбречна болест се диференцира в пет стадия, въз основа на тежестта на бъбречното увреждане и степента на гломерулната филтрация (7).

Патофизиологични взаимодействия между сърцето и бъбрека при кардиоренален синдром тип 4 или „хроничен ренокардиален синдром“ (хронична бъбречна болест, напр. хронична гломерулна болест, водеща до понижаване на сърдечната функция, сърдечна хипертрофия или повишен риск за сърдечно-съдови инциденти)

В някои големи проучвания (SOLVD – Studies Of Left Ventricular Dysfunction, TRACE – Trandolapril Cardiac Evaluation, SAVE – Survival And Ventricular Enlargement, VALIANT – Valsartan in Acute Myocardial Infarction), в които не са включени пациенти с изходно серумно ниво на креатинина 2.5 mg/dL (221 μ mol/L), понижаваната бъбречна функция е асоциирана със сигнификантна смъртност и висока честота на сърдечно-съдовите инциденти. Нежеланите сърдечно-съдови събития при пациенти с хронични бъбречни заболявания са асоциирани с плазмените нива на специфични биомаркери. Тропонините, асиметричният диметиларгинин, плазминогеновият активатор тип 1, хомоцистеинът, натриуретичните пептиди, С-реактивният протеин, серумният амилоид А, хемоглобинът и исхемично-модифицираният албумин са маркери, които корелират със сърдечно-съдовия изход при пациентите с хронична бъбречна болест. Тези наблюдения осигуряват механистична зависимост между хроничното възпаление, субклиничните инфекции, акцелерацията на атеросклерозата и неблагоприятната сърдечна и бъбречна прогноза (6).

Кардиоренален синдром тип 5 (вторичен кардиоренален синдром)

Кардиореналният синдром тип 5 се характеризира с наличието на комбинирана сърдечна и

monitoring and rapid solutions.

ACE Inhibitors

They have a pronounced nephroprotective effect, as, in addition to arterial pressure, intra-adrenal pressure decreases. This is done by significantly reducing the resistance of the *v. efferens* of the glomerular capillaries. Reduced proteinuria as a result of this leads to retention of renal function.

Angiotensin 2 Receptor Blockers

Their function is related to nephroprotection, they do not outperform ACE inhibitors and are used only in case of intolerance.

Direct Renin Blockers (Aliskiren)

They reduce intra-adrenal pressure and proteinuria.

Calcium Antagonists

Dihydropyridines such as nifedipine deregulate *v. afferens* regulation, increase intraglandular pressure and increase proteinuria.

Calcium antagonists that block third generation T and L channels - amlodipin and lacipidin favorably influence intramolecular pressure, reduce proteinuria, do not stimulate sympathetic system, which is one of their most important qualities.

Calcium antagonists of the verapamil lineage have a beneficial effect on intraglomerular pressure, reduce proteinuria, and lead to retention of renal function.

Beta Blockers

In renal failure, the sympathoadrenal system is one of the four cardiorenal connectors and the effect on it is important for the prognosis.

Diuretics

They are most commonly used as first-line medication for volume burdens for patients with heart failure. Sometimes they cause a temporary rise in the body's nitrogen, and this causes concern. Although blocking an important pathogenetic region, aldosterone antagonists should be given cautiously in renal insufficiency, in reduced doses, under strict laboratory control. Under conditions of renal insufficiency, their co-administration with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers should be avoided.

Nesiritide

It is a recombinant brain natriuretic peptide that is used more in the United States and less in European countries. In acute heart failure, there are no advantages over nitroglycerin, but there are proven advantages over placebo. Improves heart function, but does not improve kidney function, even in patients who have significant diuresis and natriuresis.

A number of studies have shown that patients with cardiogenic syndrome often have episodes of hypotension and even cardiogenic shock with oligonucleosis and this requires the inclusion of inotropic drugs.

бъбречна дисфункция, поради остри или хронични системни нарушения (Фиг. 5). Известно е, че някои остри и хронични заболявания могат да засегнат едновременно и двата органа и че заболяването на единия орган може да повлияе на другия. Това са състояния като: сепсис, диабет, амилоидоза, системен лупус еритематозес и саркоидоза. Началото на функционалната депресия на миокарда и неадекватният сърдечен дебит може допълнително да понижи бъбречната функция, както при кардиоренален синдром тип 1, а развитието на остро бъбречно нарушение може да засегне сърдечната функция, както при кардиоренален синдром тип 3. Бъбречната исхемия индуцира и допълнително миокардно увреждане в порочен кръг, който уврежда и двата органа (15). Патологични взаимодействия между сърцето и бъбрека при кардиоренален синдром тип 5 или „вторичен кардиоренален синдром“ (системно заболяване, напр. захарен диабет, сепсис, което предизвиква сърдечна и бъбречна дисфункция)

Терапевтични подходи

Като се има предвид, че от една страна ограничената бъбречна функция намалява възможностите за корекция на ефективното обемно натоварване при сърдечната недостатъчност, а от друга страна – допълнително влошава бъбречната функция, терапията на кардиореналния синдром изисква динамично наблюдение и бързи решения.

АСЕ инхибитори

Имат изразен нефропротективен ефект, редуцират артериалното кръвно налягане, както и намаляват вътрегломерулното налягане. Това се осъществява чрез понижаване на съпротивлението на *v. efferens* на гломерулните капиляри в малпигиевото телце. Намалената протеинурия в резултат на това води до съхраняване на бъбречната функция.

Ангиотензин-2 рецепторни блокери

Относно нефропротекцията, те не превъзхождат АСЕ инхибиторите и се използват само при доказана непоносимост към други медикаменти.

Директни ренинови блокери (Aliskiren)

Основна тяхна функция е да намаляват вътрегломерулното налягане и протеинурията.

Калциеви антагонисти

Дихидропиридиновите препарати Nifedipine влошават регулацията на *v. afferens*, увеличават вътрегломерулното налягане и повишават протеинурията.

Калциевите антагонисти от трето поколение, които блокират Т и L каналите – Amlodipine и

CONCLUSION

In acute and chronic conditions, the interaction between the heart and the kidneys in dysfunction of both organs has an important clinical significance. Calcium-phosphorus metabolism deteriorates as the renal insufficiency progresses and improves after transplantation. The incidence of calcifications of the myocardial structures becomes significantly greater with the progression of kidney disease and decreases after transplantation, with a stronger dependence on serum phosphorus. Changes can be explained with predominantly arteriosclerotic type vascular involvement in the progression of renal failure and impact on baroreflex sensitivity.

The complexity of these conditions and the need for adequate therapy require a multidisciplinary approach and involvement of various specialists - cardiologists, nephrologists, emergency doctors. Randomized controlled trials are needed to investigate interventions aimed at reducing the incidence of mortality in cardiovascular syndrome. Addressing cardiovascular syndrome and understanding its pathophysiological characteristics can significantly improve the prognosis of patients.

Address for correspondence:

Svetla Staykova
St. Marina University Hospital
1 Hristo Smirnenski Blvd
9000 Varna
e-mail: svetlastaykova@abv.bg

REFERENCES

1. Ат. Кундурджиев “Кардиоренален синдром” – Профилактика, диагностика, терапия: Актуални проблеми, изд. „Хавитис“ ООД – София, 2016г., стр.303-328
2. Whaley-Conell A, Bombardier AS, McFarlane SI, Li S, Roberts T, Cheng S, et al. Diabetic cardiovascular disease predicts chronic kidney disease awareness in the kidney early evaluation program. *Cardiorenal Med.* 2011;1(1):45-52. doi: 10.1159/000322862.
3. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: ‘Guyton revisited’. *Eur Heart J.* 2005;26(1):11-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi020.
4. Dar O, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology. *Crit Care Med.* 2008;36(1 Suppl):S3-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000296264.41365.80.
5. Davenport A, Anker SD, Mebazaa A, Palazzuoli A, Vescovo G, Bellomo R, et al. ADQ I7: menagments cardiorenal syndromes: work group

Lacidipine, повлияват благоприятно на втремолекулното налягане, намаляват протеинурията, без да стимулират симпатикуса, като това е едно от най-важните им качества.

Калциевите антагонисти от верапамиловият ред имат позитивен ефект върху втретгломерулното налягане, намаляват протеинурията и подобряват бъбречната функция.

Бета блокери

При бъбречна недостатъчност симпатико-адреналната система е една от четирите кардио-ренални конектори и въздействието върху нея има важно значение за прогнозата и изхода на заболяванията.

Диуретици

Най-често се използват диуретиците като първа линия медикаменти при обемно обременяване на пациенти със застойна сърдечна недостатъчност. Понякога причиняват и временно покачване на азотните тела, което предизвиква безпокойство. Въпреки че блокират важно патогенетично звено, антагонистите на алдостерона трябва да се предписват внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност – в намалени дози при стриктен лабораторен контрол. При установена бъбречна недостатъчност и ХБЗ трябва да се избягва съчетанието им с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери (АРБ).

Nesiritide

Той е рекомбинантен мозъчен натриуритичен пептид, който се използва предимно в САЩ и по-малко в европейските страни. При остра сърдечна недостатъчност Nesiritide няма предимства пред нитроглицерин, но има доказан приоритет спрямо плацебо. Подобрява сърдечната функция, но не повлиява бъбречната дейност, дори при пациенти, които имат значителна диуреза и натриуреза.

Редица проучвания демонстрират, че пациентите с кардиоренален синдром нерядко имат епизоди на хипотония и дори кардиогенен шок с олигоанурия, като това налага определено включване на инотропни медикаменти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При остри и хронични състояния взаимодействието между сърцето и бъбреците при дисфункция и на двата органа има важно клинично значение. Калциево-фосфорният метаболизъм се влошава с напредването на бъбречната недостатъчност и се подобрява след бъбречна трансплантация. Честотата на калцификатите на миокардните структу-

statements from 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2077-89. doi: 10.1093/ndt/gfq252.

6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005.
7. Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, Reist CJ, Armstrong PW, Dickstein K, et al. Rationale and design of the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF). *Am Heart J*. 2009;157(2):271-7. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.031.
8. Kim JR, Pyun WB, Shin GJ. Relation of anaemia to echocardiographically estimated left ventricular filling pressure in hypertensive patients over 50 year-old. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2010;18(3):86-90. doi: 10.4250/jcu.2010.18.3.86.
9. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM. Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med*. 2008;36(1 Suppl):S75-88. doi: 10.1097/01.CCM.0000296270.41256.5C.
10. London G, Covic A, Goldsmith D, Wiecek A, Suleymanlar G, Ortiz A, et al. Arterial aging and arterial disease: interplay between central hemodynamic, cardiac work, and organ flow-implications for CKD and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2011;1(1):10-2. doi: 10.1038/kisup.2011.5.
11. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*. 2008;34(5):957-62. doi: 10.1007/s00134-008-1017-8.
12. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs*. 2008;31(1):1-2.
13. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(12):637. doi: 10.1038/ncpneph0673.
14. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcome in heart failure: systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1987-96. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.084.
15. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR. The role of overweight and obesity in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med*. 2011;1(1):5-12. doi: 10.1159/000322822.

ри става сигнификантно по-голяма с напредването на бъбречното заболяване и намалява след трансплантация, като по-силна е зависимостта с нивото на серумния фосфор. Промените могат да се обяснят с предимно артериосклеротичния тип съдово засягане при напредването на ХБЗ и въздействие върху барорефлекторната чувствителност.

Комплексността на тези състояния и необходимостта от адекватна терапия изискват мултидисциплинарен подход и участие на различни специалисти – кардиолози, нефролози, рентгенолози, съдови хирурзи. Необходимо е провеждането на рандомизирани контролирани проучвания, в които да бъдат прилагани интервенциите, имащи за цел понижаване на заболяемостта и смъртността при доказан кардиоренален синдром. Клиничното мислене за кардиореналния синдром и разбирането на патофизиологичните му характеристики ще подобри значително прогнозата и качеството на живот при пациентите със сърдечно-съдови и хронични бъбречни заболявания.

Адрес за кореспонденция:

Светла Стайкова
УМБАЛ "Св. Марина"
бул. Христо Смирненски 1
9000 Варна
e-mail: svetlastaykova@abv.bg