

Słowa kluczowe:

- biomarkery
- ostra niewydolność serca
- ostre uszkodzenie nerek
- przewlekła niewydolność serca
- przewlekła choroba nerek
- zespół sercowo-nerkowy

Key words:

- acute heart failure
- acute kidney injury
- biomarkers
- cardiorenal syndrome
- chronic heart failure
- chronic kidney disease

Zespół sercowo-nerkowy – omówienie aktualnego stanu wiedzy z punktu widzenia nefrologa

Zespół sercowo-nerkowy (ZSN) to schorzenie charakteryzujące się zawiłą dwukierunkową zależnością między sercem a nerkami, prowadząc do ostrej lub przewlekłej dysfunkcji obu narządów. Zespół sercowo-nerkowy podzielono na pięć podkategorii na podstawie etiologii, patofizjologii, czasu trwania zaburzeń czynności serca i nerek. Klasyfikacja ta odzwierciedla szerokie spektrum wzajemnie powiązanych dysfunkcji i podkreśla dwukierunkowy charakter interakcji serce-nerki. Wzajemne oddziaływanie połączeń sercowo-nerkowych oraz czynników hemodynamicznych i niehemodynamicznych ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia tego zespołu. W tym przeglądzie zbadano epidemiologię, podano definicję, klasyfikację, patofizjologię i leczenie zespołu sercowo-nerkowego. Skupiono się również na znaczeniu klinicznym biomarkerów w diagnostyce, rokowaniu i leczeniu ZSN.

(NEFROL DIAL POL 2023; 27: 95-113)

Cardiorenal syndrome – current state of knowledge from the point of view of a nephrologist

Cardiorenal syndrome (CRS) is a disease characterized by a bidirectional relationship between the heart and kidneys, leading to acute or chronic dysfunction of both organs. Cardiorenal syndrome has five subcategories based on etiology, pathophysiology, and cardiac and renal dysfunction duration. This classification reflects a broad spectrum of interrelated dysfunctions and emphasizes the bidirectional nature of heart-kidney interactions. The interplay of cardiorenal connections and hemodynamic and non-hemodynamic factors is crucial to understanding this syndrome. This review examines the epidemiology, definition, classification, pathophysiology, and treatment of cardiorenal syndrome. The focus was also on the clinical significance of biomarkers in the diagnosis, prognosis, and treatment of CRS.

(POL NEPHROL DIAL 2023; 27: 95-113)

Wstęp

W 2004 roku Grupa Robocza Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi wprowadziła pojęcie zespołu sercowo-nerkowego (ZSN) odzwierciedlające współwystępowanie zaburzeń w czynności serca i nerek [1]. Narządy te są ze sobą powiązane dwukierunkowo, co oznacza, że mają wspólne cechy fizjologiczne i patologiczne. W związku z tym czynność serca zależy od homeostazy regulowanej przez nerki, podczas gdy czyn-

ność nerek zależy od perfuzji krwi regulowanej przez mechanizmy neurohormonalne, hemodynamiczne i zapalne układu sercowo-naczyniowego [2]. Ostre lub przewlekłe nieprawidłowe funkcjonowanie jednego narządu może prowadzić do ostrej lub przewlekłej dysfunkcji drugiego narządu. W związku z tym często zdarza się, że choroby serca i nerek nakładają się na siebie, powodując znaczny wzrost śmiertelności, zachorowalności i wydatków na opiekę zdrowotną [3-5].

Autorka nie deklaruje konfliktu interesów.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Anna Masajtis-Zagajewska
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Pomorska 251, 92-213 Łódź, Polska
tel. +48 42 201 44 00
e-mail: anna.masajtis-zagajewska@umed.lodz.pl

W 2008 r. w ramach inicjatywy Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) zaproponowano klasyfikację ZSN opartą na *primum movens* choroby, wyróżniając w niej pięć podkategorii [3, 6]. Ten pięciopunktowy podział koncentruje się na tym, czy głównym punktem wyjścia procesu chorobowego („sprawcą”) jest serce, nerki lub trzecia odrębna jednostka chorobowa obejmująca obydwa narządy, a także czy przyczyną jest procesem przewlekłym czy ostrym. Możemy zdefiniować zespół sercowo-nerkowy jako dysfunkcję serca prowadzącą do upośledzenia czynności nerek, a zespół nerkowo-sercowy jako pierwotną dysfunkcję nerek prowadzącą do upośledzenia czynności serca [7, 8]. Pięć podtypów ZSN podsumowano w Tabeli 1. W 2013 roku Hatamizadeh i wsp. zaproponowali alternatywny system klasyfikacji, oparty głównie na procesach patofizjologicznych, takich jak mechanizmy hemodynamiczne, neurohumoralne oraz związane z metabolizmem żelaza i minerałów [9]. Jednak trudniej jest zastosować tę klasyfikację

w praktyce klinicznej w porównaniu z klasyfikacją grupy roboczej ADQI.

W niniejszym przeglądzie dokonano analizy patofizjologii, implikacji klinicznych oraz leczenia ZSN, wskazując na znaczenie patofizjologicznego podejścia do choroby w celu wyboru optymalnej ścieżki terapeutycznej.

Epidemiologia

Częstość występowania niewydolności serca szacuje się na około 64,3 miliona osób dorosłych na całym świecie [10]. Wśród pacjentów z niewydolnością serca częstość występowania przewlekłej niewydolności nerek, zdefiniowanej na podstawie szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR – *estimated glomerular filtration rate*) wynoszącej <60 ml/min/1,73 m², przekracza 50% [11]. Raport z 2007 r. obejmujący 118465 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrej niewyrównanej niewydolności serca, zamieszczony w bazie danych ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*), wykazał, że w chwili

przyjęcia do szpitala 9,0% pacjentów miało prawidłową czynność nerek, 27,4% łagodną dysfunkcję nerek (definiowaną jako eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 m²), 43,5% miało umiarkowaną dysfunkcję nerek (eGFR 30 do 59 ml/min/1,73 m²), 13,1% miało ciężką dysfunkcję nerek (eGFR 15 do 29 ml/min/1,73 m²), a 7,0% miało eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² lub byli leczeni nerkozastępczo [12, 13]. Inne duże bazy danych wykazały, że częstość występowania dysfunkcji serca lub nerek zwiększa częstość występowania drugiej [14].

Obecność przewlekłej choroby nerek (PChN) jest jednym z najpotężniejszych czynników ryzyka śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z niewydolnością serca [15]. Liczne badania obserwacyjne i analizy post hoc wykazały stopniowany związek między eGFR a ryzykiem zgonu u tych chorych, przy czym ryzyko to jest największe wśród osób z najniższym eGFR [14].

Wśród pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu ostrej dekomensacji niewydolności serca

Tabela 1
Podtypy zespołu sercowo-nerkowego [130].

Podtypy zespołu sercowo-nerkowego	Etiologia	Implikacje kliniczne i rokowanie
Typ 1 Ostry zespół sercowo-nerkowy/ Ostra kardiogenna niewydolność nerek	Gwałtowne pogorszenie czynności serca, które powoduje ostre pogorszenie czynności nerek. Obserwowane u pacjentów z ostrą niewyrównaną niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego lub innymi ostrymi chorobami serca.	Ostre uszkodzenie nerek w przebiegu ostrej dysfunkcji serca wiąże się z gorszymi wynikami.
Typ 2 Przewlekły zespół sercowo-nerkowy	Przewlekła dysfunkcja serca skutkująca trwałym pogorszeniem czynności nerek. Obserwuje się u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, gdzie postępujące pogorszenie czynności serca przyczynia się do rozwoju lub pogorszenia przewlekłej choroby nerek.	Wiąże się z gorszym rokowaniem ze względu na połączone skutki niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek.
Typ 3 Ostry zespół nerkowo-sercowy	Gwałtowne pogorszenie czynności nerek, które powoduje ostre pogorszenie czynności serca. Występuje w ostrym uszkodzeniu nerek, gdy dysfunkcja nerek przyczynia się do rozwoju lub zaostrzenia zaburzeń pracy serca.	Wiąże się z niekorzystnymi skutkami kardiologicznymi, takimi jak arytmie.
Typ 4 Przewlekły zespół nerkowo-sercowy	Przewlekłe pogorszenie czynności nerek skutkujące przewlekłą dysfunkcją serca. Często obserwowane u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Zaburzenia czynności nerek, przeciążenie płynami i zaburzenia równowagi elektrolitowej związane z przewlekłą chorobą nerek mogą prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych.	Pacjenci są obarczeni większym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Typ 5 Wtórny zespół sercowo-nerkowy	Choroby ogólnoustrojowe skutkujące dysfunkcją serca i nerek. Różne schorzenia ogólnoustrojowe, takie jak posocznica, choroby autoimmunologiczne i choroby wątroby, które mogą jednocześnie wpływać zarówno na serce, jak i nerki.	Rokowanie zależy od podstawowej choroby ogólnoustrojowej.

częstość występowania nagłego obniżenia eGFR wynosi około 20–30% [4], co zwiększa ryzyko zgonu i ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca [16, 17].

Z drugiej strony, choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD - *Cardio-Vascular Disease*) stanowią poważny problem wśród pacjentów z PChN i są przyczyną 43,6% wszystkich zgonów wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESKD – *End Stage Kidney Disease*)

[18]. Chorobę niedokrwinną serca i przerost lewej komory stwierdza się odpowiednio u 40% i 75% pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Uważa się, że choroby sercowo-naczyniowe są przyczyną ponad połowy wszystkich zgonów pacjentów z ZSN, 10–20 razy częściej niż u osób bez ZSN [19, 20].

Patofizjologia

Nie można mówić o zespołach sercowo-nerkowych bez zagłębienia

się w ich patofizjologię, szczególnie, że jest ona bardzo złożona i obejmuje zarówno dysfunkcję układu neurohormonalnego, nieprawidłową aktywację śródbłonna, jak i uwalnianie cytokin prozapalnych. Badania wykazały, że te mechanizmy patofizjologiczne działają jednocześnie i sekwencyjnie prowadząc do zwłóknienia serca i nerek, a ostatecznie do ich dysfunkcji [21]. W Tabeli 2 wymieniono i opisano różne czynniki patofizjologiczne ZSN.

Tabela 2
Czynniki patofizjologiczne zespołu sercowo-nerkowego [137].

Mechanizm	Mediatory	Wpływ na serce	Wpływ na nerki
↑ Centralne ciśnienie żyłne i ciśnienie w jamie brzusznej	- ↑ Retencja wody i sodu - ↑ Aktywacja RAAS i SNS	- Ostra lub przewlekła niewydolność serca - Remodeling serca	- Przepętnienie żył nerkowych - ↓ eGFR
↓ Pojemność minutowa serca i wskaźnik sercowy	- ↓ opór naczyniowy - ↓ ciśnienie perfuzyjne - Rozszerzenie naczyń obwodowych	- Aktywacja RAAS i SNS szkodliwa dla serca - Niedokrwienie serca spowodowane redukcją perfuzji	- Redukcja perfuzji krwi przez nerki - Niedokrwienie nerek
Dysregulacja neurohormonalna: - Aktywacja RAAS - Aktywacja SNS - AVP	- Upośledzona reakcja baroreceptorów - ↑ wydzielanie reniny, angiotensyny II i aldosteronu - ↑ ekspresji ET-1 - Stres oksydacyjny	- Przerost komór serca - Dysfunkcja komór serca - Stan zapalny z efektem zwłóknienia	- Zwężenie naczyń tętniczych - ↓ eGFR - ↑ reabsorpcja wody i sodu - Stan zapalny z efektem zwłóknienia
Stres oksydacyjny	- ↑ produkcji ROS - ↑ aktywacja oksydazy NADPH - ↑ uwalnianie cytokin związanych z toksynami mocznicowymi	- Przerost komór serca - Przyspieszona miażdżycza - Dysfunkcja śródbłonna - Stan zapalny i włóknienie	- Dysfunkcja śródbłonna - Przyspieszona miażdżycza - Włóknienie - Stan zapalny i włóknienie śródmiąższu
Mediatory zapalenia	- ↑ TNF - alfa - ↑ IL-1 - ↑ IL-6 - ↑ CRP	- Przyspieszona miażdżycza - Stan zapalny i włóknienie - Przerost i dysfunkcja lewej komory serca - Apoptoza komórek mięśnia sercowego	- Stan zapalny i włóknienie - Miażdżycza - Uszkodzenie kłębuszków nerkowych poprzez apoptozę komórek meznagium
Zaburzenia związane z niewydolnością nerek	- ↑ PBUTs - ↑ cytokin związanych ze stanem zapalnym - stres oksydacyjny - zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i FGF-23 - niedokrwistość (niedobór erytropoetyny) - kwasica nieoddechowa - zaburzenia elektrolitowe - zaburzenie równowagi w układzie krzepnięcia	- Dysfunkcja śródbłonna - Miażdżycza i kalcyfikacja naczyń - Przerost i dysfunkcja lewej komory serca - Niedokrwienie - Zaburzenia rytmu serca	- Miażdżycza - Stan zapalny - ↑ włóknienie śródmiąższowe i okołonaczyniowe
Czynniki jatrogenne	- Leki (ACE-I, ARBs, ARNI, diuretyki) - środek kontrastowy	- Niedociśnienie	- ↓ eGFR - Nefrotoksyczność

ACE-I – inhibitory konwertazy dla angiotensyny (angiotensin converting enzyme inhibitor); ARBs – blokery receptora dla angiotensyny (angiotensin receptor blockers); ARNI – (angiotensin receptor neprilysin inhibitor); AVP – wazopresyna (vasopressin); CRP – białko C-reaktywne (C-reactive protein); ET-1 – Endotelina 1; FGF-23 – czynnik wzrostu fibroblastów 23 (fibroblast growth factor 23); eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate); NADPH – zredukowana forma fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate); PBUTs – toksyny mocznicowe związane z białkami (protein-bound uremic toxins); RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosteron system); ROS – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); SNS – współczulny układ nerwowy (sympathetic nervous system).

Ostry zespół sercowo-nerkowy i nerkowo-sercowy

ZSN t. 1 (ostry zespół sercowo-nerkowy) definiuje się jako szybkie pogorszenie czynności serca, które prowadzi do ostrego uszkodzenia nerek (AKI – *acute kidney injury*). U około 25% do 35% pacjentów przyjętych do szpitala z powodu ostrej niewyrównanej niewydolności serca (ADHF – *Acute Decompensated Heart Failure*) dochodziło do ostrego uszkodzenia nerek, co pociągało za sobą niekorzystne konsekwencje odnośnie rokowania [3, 22]. Do przykładowych stanów kardiologicznych mogących wywołać ostry ZSN t.1 należą między innymi ostry zespół wieńcowy, wstrząs kardiogeny, ostra niewyrównana niewydolność serca czy zespół niskiego przepływu po operacji kardiochirurgicznej [5].

Chociaż historycznie uważano, że mały rzut serca jest głównym czynnikiem powodującym zmniejszenie eGFR w ZSN, to od tego czasu przeprowadzono wiele badań obserwacyjnych wykazujących, że nie jest to pojedynczy mechanizm, w wyniku którego niewydolność serca może prowadzić do dysfunkcji nerek [23, 24]. Ostatnie badania postulują, że bardziej istotnym czynnikiem wpływającym na czynność nerek w ostrych stanach kardiologicznych jest zwiększone ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP – *Central Venous Pressure*) [25], które może spowodować spadek ciśnienia filtracji kłębuszkowej i uszkodzenie nerek. Mechanizmy te zmniejszają gradient przepływu krwi przez układ naczyń włosowatych kłębuszków nerkowych powodując zmniejszony przepływ wewnątrznaczyniowy, upośledzenie czynności kłębuszków nerkowych i zmniejszoną produkcję moczu [26]. Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS – *Renin Angiotensin Aldosteron System*) również odgrywa znaczącą rolę w rozwoju uszkodzenia nerek i zaostrzeniu niewydolności serca (HF – *Heart Failure*). Te szlaki neurohormonalne są zaangażowane u pacjentów z HF przede wszystkim w celu przywrócenia prawidłowej perfuzji narządów.

Wzrost stężenia reniny prowadzi do zwiększonej produkcji angiotensyny II, co ma szkodliwy wpływ na nerki. Angiotensyna II sprzyja zwiększeniu przepływu osocza filtrowanego przez kłębuszki nerkowe i zwężeniu naczyń tętniczek odprowadzających nerki, co skutkuje wyższym ciśnieniem hydrostatycznym, zwiększoną resorpcją zwrotną jonów sodowych w cewce proksymalnej i wyższym ciśnieniem onkotycznym okołokanalikowym. Angiotensyna II zwiększa także wytwarzanie endoteliny-1 (ET-1) w nerkach i zwiększa wchłanianie zwrotne jonów sodowych za pośrednictwem aldosteronu w cewkach dystalnych. ET-1 jest peptydem silnie zwężającym naczynia o działaniu prozapalnym i profibrotycznym. Zwiększenie objętości płynów, aktywacja współczulnego układu nerwowego (SNS – *sympathetic nervous system*) i aktywacja RAAS biorą dodatkowo udział we wzmacnianiu stresu oksydacyjnego. U pacjentów z ZSN stwierdzono znacznie podwyższone stężenie markerów stresu oksydacyjnego [27]. Należy również pamiętać, że zwiększanie dawki inhibitorów RAAS, a także intensywna terapia lekami moczopędnymi może powodować AKI, które zwykle pojawia się dopiero w trakcie hospitalizacji z powodu HF. Również leki nefrotoksyczne, takie jak środki kontrastowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne i niektóre antybiotyki mogą również powodować ostre uszkodzenie nerek. Rycina 1 podsumowuje patofizjologię ZSN t.1.

ZSN t. 3 (ostry zespół nerkowo-sercowy) identyfikuje się jako pogorszenie czynności nerek w wyniku AKI prowadząc do ostrej niewydolności serca. AKI wiąże się z 58% większym ryzykiem wystąpienia HF, 40% większym ryzykiem ostrego zespołu wieńcowego oraz ryzykiem choroby naczyń mózgowych zwiększonym o 15% [28, 29]. U pacjentów z AKI aktywacja RAAS powoduje reabsorpcję wody i sodu, a także zwiększenie objętości płynów i nadciśnienie tętnicze. Gromadzenie się płynu może zakończyć się obrzękiem płuc i zwiększa ryzyko

zgonu. Aktywacja SNS może również powodować zwężenie naczyń. Hiperkaliemia, która może wystąpić w wyniku AKI, prowadzi do zaburzeń rytmu serca. Zwiększone obciążenie wstępne i następcze, zmniejszona kurczliwość, zwężenie naczyń płucnych, arytmia i niedokrwienie spowodowane tymi czynnikami, w połączeniu ze stresem oksydacyjnym, skutkują ADHF. Patofizjologię ZSN t. 3 przedstawiono na Rycinie 2.

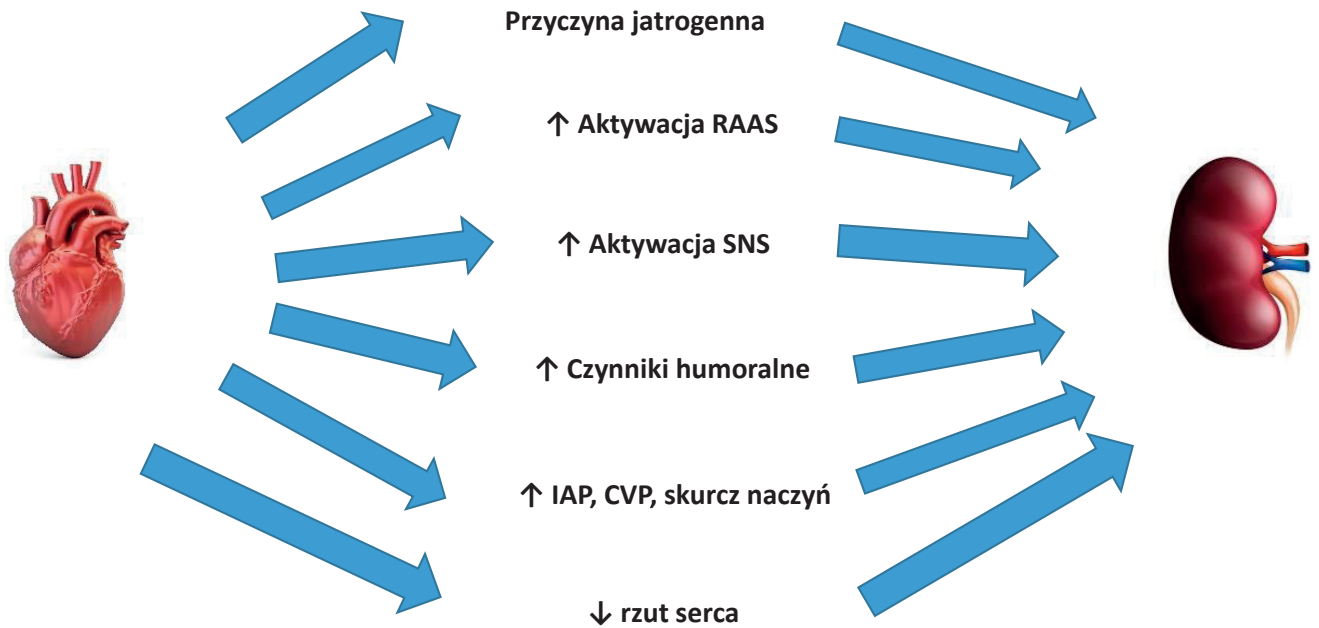
Przewlekły zespół sercowo-nerkowy i nerkowo-sercowy

ZSN t. 2 (przewlekły zespół sercowo-nerkowy) rozpoznaje się gdy utrzymująca się dysfunkcja serca z czasem doprowadza do przewlekłej choroby nerek. Zarówno PChN, jak i HF są przewlekłymi chorobami z towarzyszącym stanem zapalnym, który powoduje wytwarzanie cząsteczek prozapalnych. Te biomarkery powodują uszkodzenie tkanek w obu układach doprowadzając do zwłóknienia i śmierci komórek. Przewlekła choroba nerek jest powszechna w HF, a jej częstość występowania waha się od 20% do 57% u pacjentów z przewlekłą HF [29]. Do chorób podstawowych mogących być przyczyną ZSN t. 2 zalicza się HF z zachowaną i zmniejszoną frakcją wyrzutową (EF- *Ejection Fraction*), wrodzoną wadę serca, migotanie przedsionków i chorobę niedokrwioną serca. Stres oksydacyjny i przewlekłe zapalenie mają ogromne znaczenie w rozwoju PChN. TNF-alfa i IL-6 zwiększają produkcję czynników chemotaktycznych monocytów w śródmiąszu nerek, sprzyjając zagęszczeniu komórek zapalnych w śródmiąszu. TNF-alfa powoduje dodatkowo śmierć komórek mezangialnych, co uszkadza kłębuszki nerkowe. Wykazano, że białko C-reaktywne, które jest białkiem ostrej fazy, odgrywa rolę w patofizjologii miażdżycy za pomocą wielu szlaków [30]. Niedobór erytropoetyny jest często powiązany z przewlekłą chorobą nerek. Palazzuoli i in. [31] zaobserwowali, że leki stymulujące erythropoezę mogą poprawiać czynność serca oraz zmniejszać

Zespół sercowo-nerkowy t.1

Ostra niewydolność serca

Ostre uszkodzenie nerek



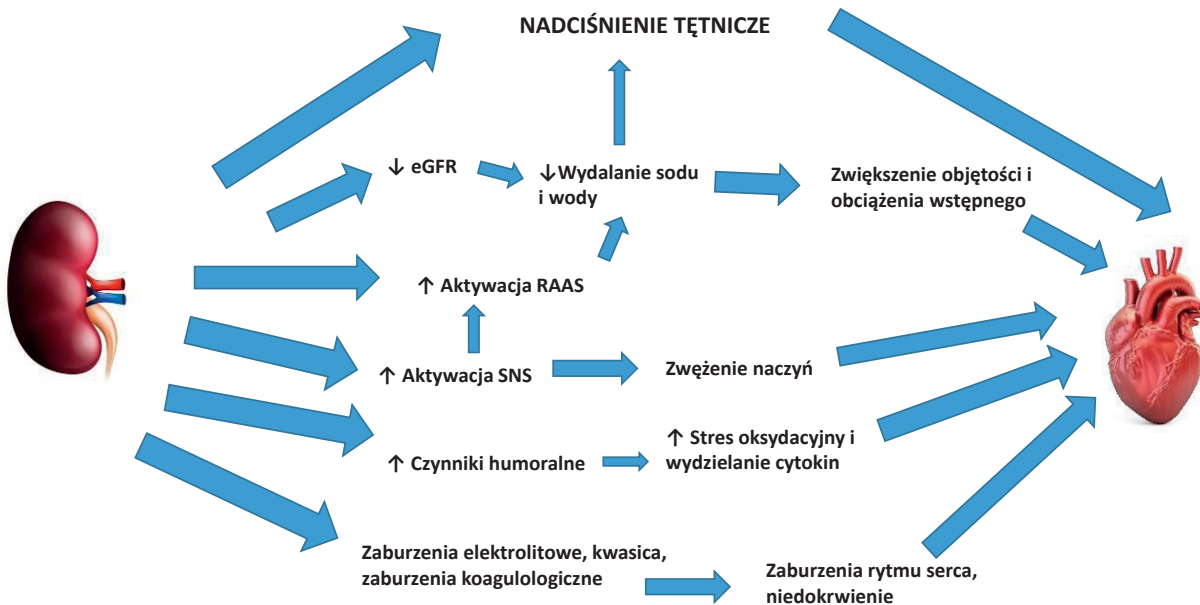
CVP – centralne ciśnienie żyłne (*central venous pressure*); IAP – ciśnienie wewnątrzbrzuszne (*intra-abdominal pressure*); RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*); SNS – współczulny układ nerwowy (*sympathetic nervous system*)

Rycina 1
Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego t.1 [137].

Zespół sercowo-nerkowy t.3

Ostre uszkodzenie nerek

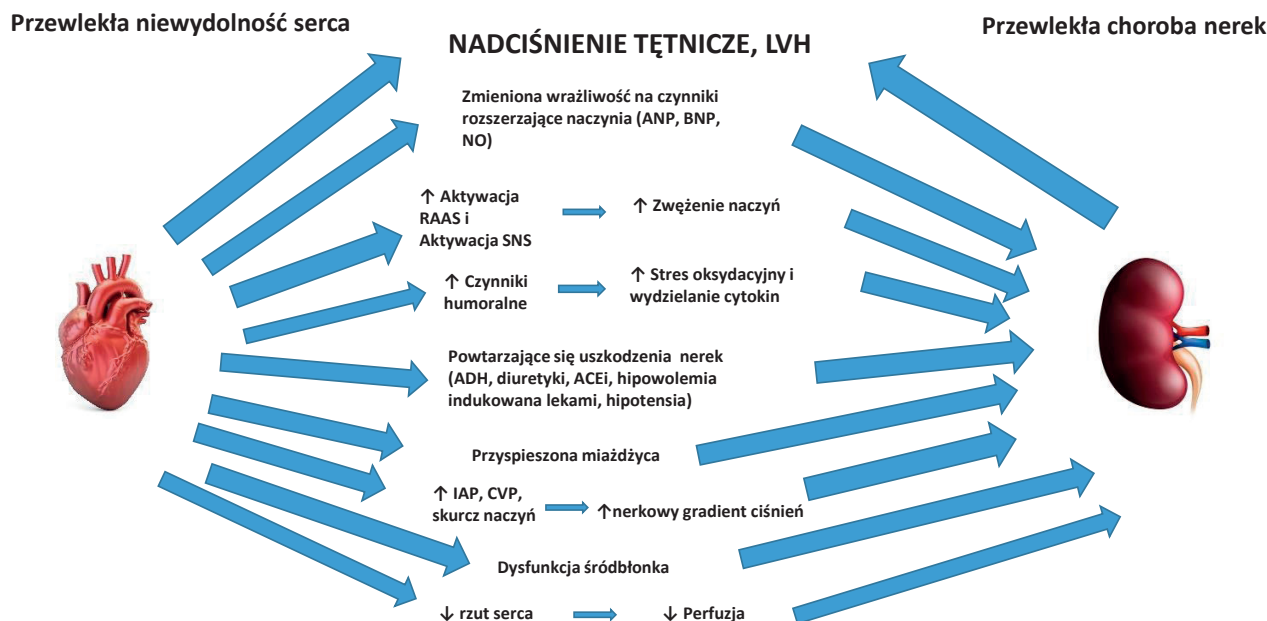
Ostra niewydolność serca



eGRF – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*); RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*); SNS – współczulny układ nerwowy (*sympathetic nervous system*)

Rycina 2
Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego t.3 [137].

Zespół sercowo-nerkowy t.2



ANP – przedsionkowe peptydy natriuretyczne (*atrial natriuretic peptide*); BNP – peptydy natriuretyczne typu B (*B-type natriuretic peptide*); CVP – centralne ciśnienie żyłne (*central venous pressure*); IAP – ciśnienie wewnątrzbrzuszne (*intra-abdominal pressure*); LVH – hipertrofia lewej komory serca (*left ventricular hypertrophy*); RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*); SNS – współczulny układ nerwowy (*sympathetic nervous system*).

Rycina 3
Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego t.2 [137].

wielkość i objętość lewej komory, gdy są stosowane w leczeniu HF i PChN z towarzyszącą niedokrwistością [31]. Rycina 3 podsumowuje patofizjologię ZSN t.2.

ZSN t. 4 (przewlekły zespół nerkowo-sercowy) charakteryzuje się stanem, w którym pierwotna przewlekła choroba nerek może przyczyniać się do pogorszenia czynności serca, objawiając się dysfunkcją i przerostem lewej komory oraz przebudową serca [21, 22]. Przewlekła choroba nerek jest uznawana za niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia [21, 22, 31]. Choroba wieńcowa dotyka około 40% pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, a przewlekła HF dotyka prawie 40% z nich [26]. Zwężenie naczyń, reabsorpcja zwrotna sodu i wody oraz stres oksydacyjny, aktywacja RAAS i SNS mogą przyczyniać się do ZSN t. 4 [32, 33]. Ponadto toksyny mocznicowe (PBUT – *Protein-bound uremic toxins*) zwiększają stres oksydacyjny w nerkach i sercu, powodując zwłóknienie układu sercowo-nerkowego. Czynnikiem wzrostu

fibroblastów-23 (FGF23 – *Fibroblast growth factor 23*), hormon regulujący metabolizm fosforu i witaminy D w nerkach, jest silnym wskaźnikiem złego rokowania CV u osób z przewlekłą chorobą nerek i schyłkową niewydolnością nerek. Podwyższone stężenia FGF-23 są powiązane z przerostem lewej komory i śmiercią u osób z ciężką przewlekłą chorobą nerek [34]. Rycina 4 podsumowuje patofizjologię ZSN t. 4.

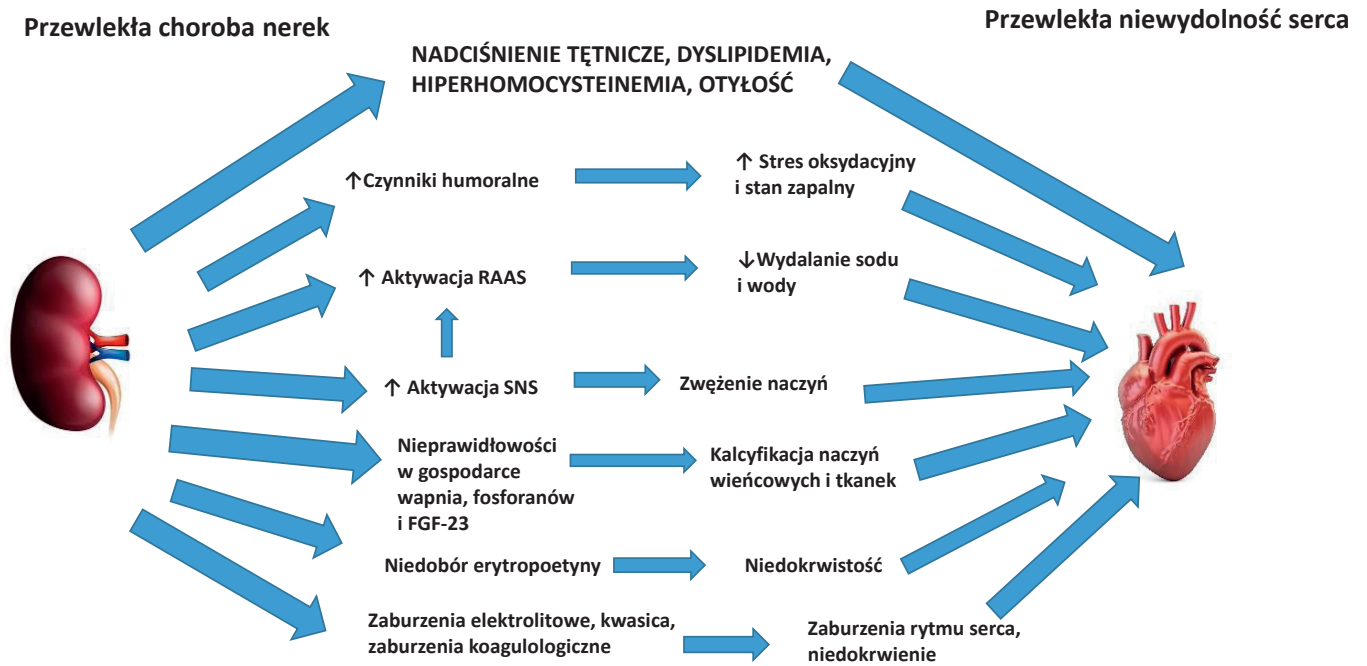
ZSN t. 5 (wtórny zespół sercowo-nerkowy) występuje, gdy choroba ogólnoustrojowa powoduje jednocześnie uszkodzenie serca i nerek. W zależności od procesu patofizjologicznego i ciężkości choroby, ZSN t. 5 można podzielić na cztery stadia: nadostre (0–72 h od rozpoznania), ostre (3–7 dni), podostre (7–30 dni) i przewlekłe (powyżej 30 dni). Do zaburzeń ogólnoustrojowych mogących powodować ZSN t. 5, zalicza się między innymi posocznicę, choroby tkanki łącznej, takie jak toczeń, amyloidozę, sarkoidozę i marskość wątroby [21, 22]. Zgodnie z obec-

nym stanem wiedzy czynniki hemodynamiczne i cytokiny zapalne odgrywają rolę w patofizjologii septycznej AKI. W uszkodzeniu serca zazwyczaj biorą udział czynniki dopełniacza, cytokiny zapalne i aktywacja RAAS, które są częstymi miejscami docelowymi wielu typów ZSN. W przypadku sepsy może dojść do uszkodzenia narządów ze względu na zwiększony opór naczyniowy, a także wczesny wzrost stresu oksydacyjnego i cytokin zapalnych [35]. Niedokrwienie i mediatory stanu zapalnego są głównymi czynnikami powodującymi AKI u osób z posocznicą [36]. Patofizjologię ZSN t. 5 podsumowano na Rycinie 5.

Biomarkery i diagnostyka zespołu sercowo-nerkowego

Przez lata badano wiele biomarkerów w celu oceny stopnia nasilenia dysfunkcji nerek i serca oraz dokładnego określenia wczesnego ryzyka wystąpienia i progresji zespołu sercowo-nerkowego [2, 37]. W diagnostyce ZSN wykorzystuje się parametry

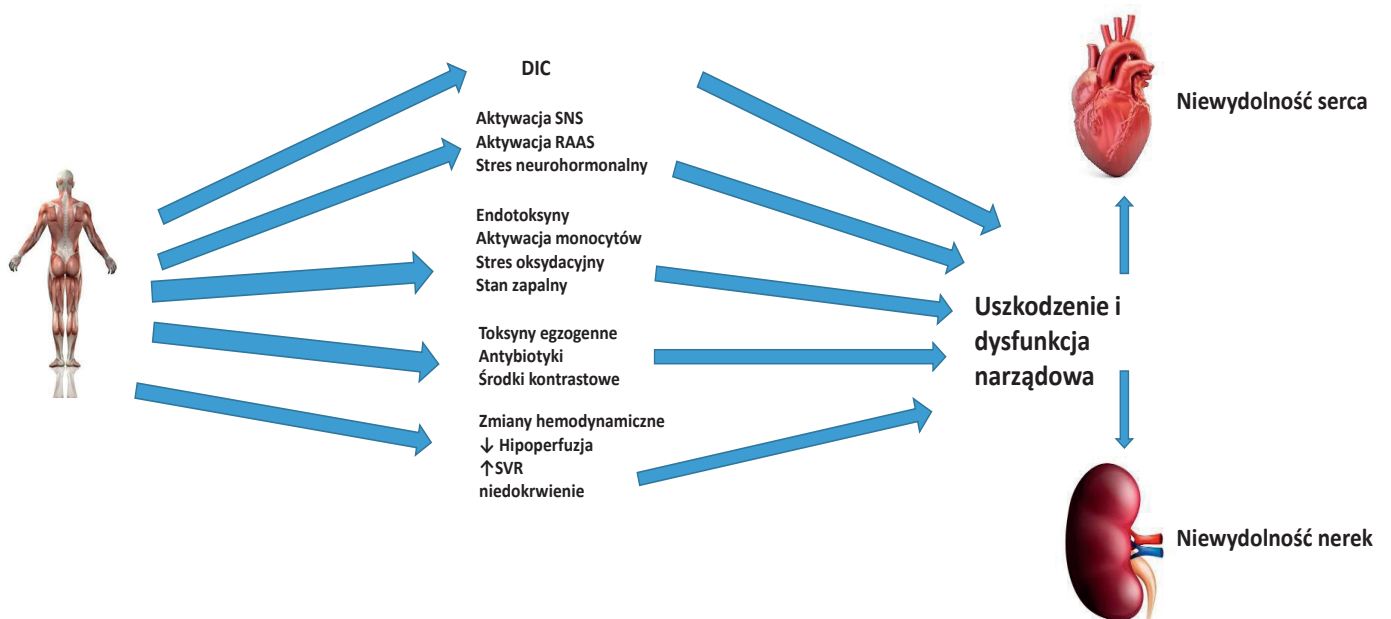
Zespół sercowo-nerkowy t. 4



FGF-23 – czynnik wzrostu fibroblastów 23 (*Fibroblast growth factor 23*), RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*); SNS – współczulny układ nerwowy (*sympathetic nervous system*)

Rycina 4
Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego t. 4 [137].

Zespół sercowo-nerkowy t. 5



DIC – rozlane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (*disseminated intravascular coagulation*); RAAS – układ renina-angiotensyna-aldosteron (*renin-angiotensin-aldosterone system*); SNS – współczulny układ nerwowy (*sympathetic nervous system*); SVR – systemowy opór naczyniowy (*system vascular resistance*)

Rycina 5
Patofizjologia zespołu sercowo-nerkowego t. 5 [137].

laboratoryjne, ultrasonografię i inne badania radiologiczne. Biomarkery, takie jak na przykład kreatynina, odgrywają już ugruntowaną rolę w diagnostyce chorób nerek. Inne biomarkery, w tym lipokalina neutrofilowa związana z żelatynazą neutrofilów (NGAL – *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*), cząsteczka uszkodzenia nerek 1 (KIM-1 - *Kidney Injury Molecule-1*), białka wiążące kwasy tłuszczowe (FABPs – *Fatty Acid Binding Proteins*), cystatyna-C, interleukina 18 (IL-18) i inne wskaźniki uszkodzenia nerek otwierają nowe horyzonty. Markery martwicy mięśnia sercowego, takie jak troponiny I (cTnI – *cardiac troponin I*) i T (cTnT – *cardiac troponin T*) oraz wskaźniki HF, takie jak N-końcowy fragment (pro) peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP - *N-terminal pro B-type Natriuretic Peptide*) i aktywna forma peptydu natriuretycznego typu B (BNP - *B-type Natriuretic Peptide*) są często wykorzystywane w praktyce klinicznej w diagnostyce stanów kardiologicznych. Wszystkie biomarkery laboratoryjne przedstawiono w Tabeli 3. Podjęto próbę szczegółowego omówienia tych biomarkerów, aby ostatecznie zrozumieć, w jaki sposób wpływają one na diagnozę, rokowanie i leczenie zespołu sercowo-nerkowego.

Biomarkery czynności kłębuszków nerkowych

Nie ma obecnie biomarkerów, które byłyby w stanie uchwycić wszystkie funkcje pełnione przez nerki, nie tylko filtrację kłębuskową, ale także gospodarkę wodno-elektrolitową oraz funkcje endokrynologiczne. Stężenie kreatyniny w surowicy jest najszerzej dostępnym biomarkerem i pozostaje podstawą wzorów szacowania eGFR, w tym zaktualizowanego wzoru CKD-EPI 2021 (CKD-EPI – *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [38]. Kreatynina powstaje w wyniku rozkładu fosforanu kreatyny w mięśniach szkieletowych. Wiadomo, że tempo wytwarzania kreatyniny jest względnie stałe, natomiast jej eliminacja przez nerki odbywa się głównie na drodze filtracji kłębusz-

kowej i wydzielania cewkowego [2]. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach oznaczenia stężenia kreatyniny, zwłaszcza o czynnikach, które mogą wpływać na jej stężenie w surowicy. Kreatynina jest produktem ubocznym metabolizmu mięśni, dlatego u pacjentów z małą masą mięśniową może występować niskie stężenie kreatyniny w surowicy, co może prowadzić do przeszacowania czynności nerek [39]. Innym biomarkerem, który stał się szerzej dostępny do zastosowania klinicznego, jest cystatyna C, która jest inhibitorem proteiny cysteinowej i jest uważana za przydatne narzędzie kompensujące kilka ograniczeń związanych z szacowaniem eGFR w odniesieniu do stężenia kreatyniny w surowicy. Cystatyna C jest wydzielana przez wszystkie komórki jądrzaste i swobodnie filtrowana przez kłębuszki nerkowe i nie jest wydzielana w komórkach cewek nerkowych. Co więcej, stosowanie cystatyny C w mniejszym stopniu zależy od czynników takich jak wiek, wyniszczenie, stan odżywienia i masa ciała [2, 40]. Murty i wsp. ocenili wartość diagnostyczną stężeń kreatyniny i cystatyny C w surowicy we wczesnych stadiach AKI [41]. W porównaniu z grupą kontrolną u wszystkich chorych na AKI wykazano wyższe stężenia cystatyny C, chociaż u połowy z nich stężenie kreatyniny w surowicy było prawidłowe. W rezultacie cystatyna C może być lepszym markerem diagnostycznym niewydolności nerek we wczesnych stadiach AKI w porównaniu ze stężeniem kreatyniny. Wyższe stężenie cystatyny C we krwi wiąże się również z występowaniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem u osób z chorobą wieńcową [42]. W stabilnej, przewlekłej chorobie nerek używa się wskaźnika eGFR, który można obliczyć za pomocą wielu wzorów opartych na stężeniu kreatyniny w surowicy, cystatyny C w surowicy lub połączeniu obu [43]. W przypadku populacji ogólnej zaleca się włączenie zarówno kreatyniny jak i cystatyny C do wzoru CKD-EPI 2021 w celu uzyskania większej do-

kładności [44]. Cystatyna C umożliwia dokładną stratyfikację ryzyka zdarzeń u osób w podeszłym wieku i pacjentów cierpiących na choroby układu krążenia (choroba wieńcowa, ostra i przewlekła niewydolność serca). Głównym ograniczeniem stosowania cystatyny C w rutynowej praktyce klinicznej jest jej stosunkowo wysoki koszt [2, 40]. Niuanse interpretacji stężenia cystatyny C wśród pacjentów z niewydolnością serca to wciąż obszar wymagający większej wnikliwości.

Biomarkery funkcji cewek nerkowych

Różne badania wykazały, że biomarkery cewkowe można wykorzystać do przewidywania postępu dysfunkcji nerek zwłaszcza u pacjentów z HF. KIM-1 to glikoproteina transbłonowa typu pierwszego, która w części zewnątrzkomórkowej ma domenę immunoglobulinową zawierającą 6 cząsteczek cysteiny oraz domenę mucynową bogatą w treoninę, serynę i prolinę. Podczas prawidłowego funkcjonowania nerek KIM-1 jest białkiem niewykrywalnym. Niedokrwienie kanalików nerkowych bądź ich uszkodzenie wskutek obecności czynników nefrotoksycznych indukuje jego ekspresję i syntezę, dlatego właśnie ta cząsteczka jest ilościowym biomarkerem uszkodzenia nerek [45]. Porównując osoby z AKI z osobami bez AKI poddawanych operacji serca i zdrowymi osobami z grupy kontrolnej, stężenia KIM-1 w osoczu są znacznie wyższe u osób z AKI [46]. Porównywalne wyniki uzyskano u pacjentów z HF lub po nagłym zatrzymaniu krążenia (SCA – *Sudden Cardiac Arrest*), poddawanych koronarografii lub operacjom kardiochirurgicznym [47]. Ponadto stężenie KIM-1 w osoczu było zwiększone u pacjentów z HF w porównaniu z osobami hemodializowanymi bez HF [48].

Innym biomarkerem funkcji cewek nerkowych jest NGAL, powszechnie określany jako lipokalina-2. Jako małe białko, NGAL jest filtrowany przez kłębuszek, a następnie wchłaniany przez proksymalną część cewek nerkowych.

Peptyd wydzielany jest z komórek cewek nerkowych w reakcji na ostre uszkodzenie i jest najdokładniej zbadanym biomarkerem uszkodzenia cewek nerkowych [49]. Palazzuoli i wsp. [50] porównali NGAL w moczu u pacjentów z ZSN i pacjentów z HF bez dysfunkcji nerek. Stężenie NGAL w moczu było istotnie zwiększone u pacjentów z ZSN w porównaniu z pacjentami z HF, bez objawów zaburzeń czynności nerek, co sugeruje, że rozwój AKI u pacjentów z ADHF można przewidzieć na podstawie podwyższonych stężeń NGAL i KIM-1 w moczu [50, 51]. U osób z przewlekłą chorobą nerek i bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych stwierdzono, że NGAL jest niezależnym wskaźnikiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stężenie NGAL w osoczu jest powiązane ze stanem zapalnym, w związku z czym stosowanie NGAL ma kilka ograniczeń związanych z wpływem na jego stężenie różnych stanów klinicznych takich jak posocznica, zapalenie, nowotwór, nadciśnienie, anemia i hipoksemia [2].

Kolejnym biomarkerem oceniającym funkcję cewek nerkowych są białka wiążące wolne kwasy tłuszczowe. Ekspresja FABP specyficznego dla wątroby (L-FABP – Liver - *Fatty Acid Binding Proteins*) i FABP specyficznego dla serca (H – FABP – *Heart Fatty Acid Binding Proteins*) zachodzi odpowiednio w cewkach bliższych i dalszych. Pod tym względem AKI i ryzyko niedokrwienia kanalików są bezpośrednio powiązane ze wzrostem stężenia L-FABP i H-FABP w moczu, a u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podwyższone stężenia H-FABP są powiązane ze zwiększoną częstością występowania chorób sercowo-naczyniowych [2, 52]. U pacjentów z ADHF, u których rozwinęło się AKI, zaobserwowano, że stężenie L-FABP w moczu jest wyższe niż u pacjentów z ADHF, u których nie rozwinęło się AKI [53]. Wysokie stężenie L-FABP w moczu można wykorzystać jako wskaźnik predykcyjny progresji PChN i początku zaburzeń czynności układu krążenia w przewlekłej chorobie nerek [54].

Tabela 3

Użyteczne biomarkery w diagnostyce zespołu sercowo-nerkowego [2].

Rodzaj biomarkera	Biomarker	Materiał
Biomarkery oceny czynności kłębuszków nerkowych	Kreatynina Mocznik Cystatyna – C Albuminy	Krew i moczu Krew Krew i moczu Moczu
Biomarkery oceny funkcji cewek nerkowych	KIM – 1 NGAL L-FABP Elektrolity TIMP-2 IGFBP7	Moczu Krew i moczu Krew i moczu Moczu Moczu Moczu
Biomarkery oceniające funkcję serca	cTnT, cTnI NT-proBNP MR pro-ANP MR pro-ADM	Krew Krew Krew Krew
Inne biomarkery	PRA Aldosteron IL-1 β , IL-10 ET-1 PCS IS TMAO Gal-3	Krew Krew Krew Krew Krew Krew Krew Krew

cTnT – troponina T (*cardiac troponin T*); cTnI – troponina I (*cardiac troponin I*); ET-1, endotelina 1; Gal-3 – galektyna-3 (*Galectin-3*); IGFBP7 – białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7 (*Insulin-like growth factor-binding protein 7*); KIM-1 – cząsteczka 1 uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule-1*); L-FABP – wątrobowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (*liver fatty acid-binding protein*); MR-proADM – środkowy fragment propeptydu adrenomeduliny (*mid-regional proadrenomedullin*); MR-proANP – środkoworegionalny propeptyd natriuretyczny (*mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*); NGAL – ludzka neutrofilowa lipokalina (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*); NT-proBNP – N-końcowy fragment mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*); PCS – siarczan P-krezylu (*P-cresylsulfate*); PRA – aktywność reninowa osocza (*plasma renin activity*). TIMP-2 – tkankowy inhibitor metaloproteinaz 2 (*Tissue Inhibitor Metaloproteinases 2*); TMAO – N-tlenek trimetyloaminy (*Trimethylamine N-oxide*).

Tkankowy inhibitor metaloproteinazy 2 (TIMP-2 – *Tissue Inhibitor Metaloproteinases 2*) i białko wiążące insulinopodobny czynnik wzrostu 7 (IGFBP7 – *Insulin-like growth factor-binding protein 7*) są to nowe biomarkery, które powstają w wyniku takich czynników, jak promieniowanie ultrafioletowe, leki, stany zapalne, niedokrwienie, stres oksydacyjny i toksyny [2, 55, 56]. Te dwa markery odgrywają aktywną rolę w procesie zatrzymania cyklu komórkowego G w początkowych fazach uszkodzenia komórki, co zapobiega podziałowi komórki w przypadku uszkodzenia DNA aż do czasu, gdy uszkodzenie zostanie naprawione [2, 56]. Pod tym względem te biomarkery mogą działać jako białka alarmowe w przypadku uszkodzenia cewek nerkowych. Precyzja zarówno IGFBP7, jak i TIMP-2 w zakresie przewidywania wystąpienia AKI jest

większa w porównaniu z cystatyną C, KIM-1, L-FABP, NGAL i IL-18 [57, 58]. Odkrycie specyficznych biomarkerów uszkodzenia nerek umożliwiło dokładniejsze określenie patofizjologii oraz mechanizmów i ciężkości uszkodzenia nerek. Niektórzy pacjenci z wysokim stężeniem biomarkerów nie spełniają tradycyjnych kryteriów AKI (podwyższone stężenie kreatyniny i spadek ilości wydalanego moczu), a mimo to mają gorsze rokowanie. W związku z tym zaproponowano modyfikację etapu 1 AKI wg KDIGO, która zwierzałaby 3 podetapy (tj. 1S, 1A i 1B) oraz podział na podkategorie etapów 2 i 3 AKI na podstawie obecności biomarkerów. 1S identyfikuje wczesny etap, w którym istnieją dowody na uszkodzenie nerek za pomocą obecności biomarkerów, ale bez zmian w stężeniu kreatyniny i wydalania moczu. Pacjentów ze wzro-

stem stężenia kreatyniny i spadkiem diurezy, ale bez wzrostu stężenia biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek zaliczymy do etapu 1A ostrego uszkodzenia nerek, natomiast pacjentów zarówno ze wzrostem biomarkerów i stężenia kreatyniny oraz spadkiem diurezy do etapu 1B [59].

Inne biomarkery oceniane w moczu

Stężenie elektrolitów w moczu i objętość moczu można wykorzystać do oceny funkcji cewek nerkowych, co może być szczególnie przydatne w HF, gdzie często występuje wczesne upośledzenie odpowiedzi natriuretycznej prowadzące do zatrzymywania wody i sodu [42].

Istnienie stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna, podwyższonego ciśnienia kłębuszkowego i miażdżycy może prowadzić do uszkodzeń błony podstawnej kłębuszka nerkowego, co z kolei może prowadzić do zwiększonego wydalania albuminy z moczem [60, 61]. W przypadkach przewlekłej niewydolności serca obecność zwiększonego wydalania albumin z moczem może wskazywać na różne nieprawidłowości związane z hemodynamiką nerek. Oznacza to, że albuminuria jest uważana za wskaźnik leżącego u podstaw patofizjologicznego postępu przewlekłej choroby nerek [60, 61]. Zwiększone wydalanie albumin z moczem świadczy o większym ryzyku wystąpienia zespołu sercowo-nerkowego [62].

Biomarkery uszkodzenia serca

Ostatnio Osmar i współpracownicy zbadali skuteczność predykcyjną cTnT u osób, u których rozwinęło się AKI po operacji serca. Stężenia cTnT były znacznie większe u pacjentów z AKI w porównaniu z pacjentami bez AKI [63]. Podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych (NP – *Natriuretic Peptide*) mogą być spowodowane zaburzeniami czynności nerek, ale są one dobrze ugruntowanymi wskaźnikami diagnostycznymi i rokowniczymi HF. NP mogą stanowić istotne narzędzie diagnostyczne i prognostyczne w szerokim spektrum typów ZSN [50, 64]. Pep-

tydy natriuretyczne są podwyższone nie tylko w ZSN typu 1 i 2, ale także w ZSN typu 4, gdzie BNP jest istotnym parametrem pozwalającym rozpoznać ostrą HF u pacjentów z PChN i oczekuje się, że będzie on w stanie prognozować zdarzenia sercowo-naczyniowe. Podwyższone stężenie środkoworegionalnego propeptydu natriuretycznego (MR-proANP – *Midregional pro-atrial natriuretic peptide*) i środkowego fragmentu propeptydu adrenomeduliny (MR-proADM – *Midregional pro-adrenomedullin*) wiązały się ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, w tym SCA, pomostowaniem aortalno-wieńcowym, zdarzeniami naczyniowymi mózgu i śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny podczas dializoterapii [65]. Kopeptyna, C-końcowy składnik wazopresyny (AVP – *Arginin Vasopressin*), jest białkiem osocza, które jest łatwo oznaczalne, ze względu na jego stabilność [66]. Kopeptyna stała się alternatywnym wskaźnikiem wazopresyny we krwi odzwierciedlającym jej aktywność.

W badaniu z udziałem osób poddawanych hemodializie najwyższy percentyl kopeptyny powiązано z 3,5-krotnym zwiększeniem ryzyka udaru, 73% zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci i 48% zwiększonym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [65]. Rozpuszczalna frakcja białka ST2 (sST2) i galektyna-3 (Gal-3 – *Galectin-3*), lektyna wiążąca α-galaktozyd należą do klasy receptorów IL-1, są wskaźnikami stresu kardiologicznego, przebudowy, zwłóknienia i są wciąż przedmiotem dyskusji w ZSN [67]. Gal-3 jest godnym uwagi biomarkerem dostarczającym niezbędnych informacji na temat podłoża patofizjologicznego leżącego u podstaw dysfunkcji nerek u pacjentów z CVD [68, 69]. Kluczową funkcją patofizjologiczną Gal-3 jest promowanie zwłóknienia, indukowanie proliferacji fibroblastów i aktywacja odkładania się kolagenu w matrycach zewnątrzkomórkowych po wydzielaniu i uwalnianiu przez makrofagi [69]. Dzięki tym funkcjom Gal-3 nie tylko wspomaga przebudowę serca, ale także umożliwia postęp

niewydolności serca, a także odgrywa aktywną rolę w zwłóknieniu i dysfunkcji nerek [71, 72]. Stężenia Gal-3 u ludzi mają bezpośrednią korelację z eGFR. Co więcej, wyższe stężenie Gal-3 w osoczu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ZSN [73-75]. Na podstawie kilku uzyskanych wstępnych danych różne badania wykazały, że w najbliższej przyszłości Gal-3 będzie uważany za istotny marker progresji zespołu sercowo-nerkowego i dodatkowo będzie celem terapeutycznym [73-75].

Inne biomarkery u pacjentów z ZSN

Do badania aktywności RAAS wykorzystuje się dwa wskaźniki oceniane we krwi: aldosteron i aktywność reninową osocza. Wykazano, że ich podwyższone stężenia są silnie powiązane z AKI w ADHF [76]. Ortega-Hernandez i współpracownicy badali związek pomiędzy licznymi markerami stanu zapalnego a zaburzeniami czynności nerek u osób, które doznały uszkodzenia mięśnia sercowego w wyniku SCA [77]. Wyższe poziomy TnI, interleukin (IL-1, IL-10) i ET-1 są powiązane z AKI u pacjentów z SCA, u których rozwija się AKI, a IL-6 i ET-1 wydają się odgrywać główną rolę w interakcji pomiędzy „de novo” niewydolnością serca i nerek [77].

Siarczan P-krezylu (PCS - *P-cresylsulfate*), siarczan indoksyli (IS - *Indoxyl Sulfate*) i N-tlenek trimetyloaminy (TMAO - *Trimethylamine N-oxide*) to toksyny mocznicowe, powstające w wyniku postępującej niezdolności do skutecznej eliminacji substancji powstających w wyniku metabolizmu człowieka, symbiontu i mikroflory jelitowej [58]. IS i PCS powstają w wyniku degradacji różnych typów aminokwasów aromatycznych, w tym tryptofanu, tyrozyny i fenyloalaniny, podczas gdy TMAO głównie w wyniku katabolizmu produktów pochodzenia zwierzęcego, w tym produktów takich jak betaina, cholina, fosfatydylocholina i karnityna [78, 79]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek IS i PCS osiągają 100-krotny wzrost w porównaniu do osób zdrowych. Zarówno IS, jak i PCS

indukują stres oksydacyjny, mają działanie prozapalne i profibrotyczne na poziomie sercowo-naczyniowym i nerkowym [78, 79]. Dodatkowo IS i PCS mogą indukować i sprzyjać przerostowi serca, co z kolei sprzyja postępowi dysfunkcji serca [80]. Niemniej jednak trudno jest je usunąć za pomocą tradycyjnej dializy, biorąc pod uwagę ich zwiększoną zdolność wiązania z białkami [81]. Dlatego ukierunkowanie terapeutyczne na usuwanie tych toksycznych substancji może spowodować ograniczenie postępu ZSN [82].

Ocena funkcji nerek: metody obrazowania

Pomocnych informacji może również dostarczyć obrazowanie nerek. Przynajmniej wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wyniki ultrasonograficzne dotyczące echogeniczności najlepiej korelowały z wynikami histopatologicznymi dotyczącymi przewlekłości i bliznowacenia [83]. Prawdopodobnie tę korelację można ekstrapolować również na pacjentów z niewydolnością serca, ale nie została ona formalnie oceniona. Badanie ultrasonograficzne przyłóżkowe, coraz częściej stosowane w niektórych warunkach klinicznych, w tym na oddziale ratunkowym i oddziale intensywnej terapii, zostało zbadane jako nieważna metoda oceny zastojów żylnych i wspomagania podejmowania decyzji dotyczących diurezy. Wzorce przepływu krwi w żyłę główną dolną, żyłę wątrobową, żyłę wrotną i żyłach wewnątrznerkowych zostały zidentyfikowane jako dowód zastojów żylnych, który koreluje z podwyższonym ośrodkowym ciśnieniem żylnym [84]. Pojawiło się również pewne zainteresowanie wykorzystaniem wzorców wewnątrznerkowego przepływu krwi żylnych jako narzędzia prognostycznego [85], ale nadal nie wiadomo, czy dostarcza to więcej informacji oprócz innych klinicznych markerów zastojów żylnych.

Strategie leczenia zespołu sercowo-nerkowego

Leczenie zespołu sercowo-nerkowego pozostaje wyzwaniem, w któ-

rym konieczne jest uwzględnienie złożonej interakcji między sercem a nerkami. Kluczowe znaczenie ma wdrożenie działań profilaktycznych mających na celu modyfikację czynników ryzyka, a kluczowymi elementami leczenia są zapewnienie wsparcia hemodynamicznego i zastosowanie odpowiednich interwencji farmakologicznych.

W przypadku większości pacjentów z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek, postępowanie terapeutyczne powinno skupiać się na terapiach specyficznych dla serca, nerek lub wspólnych dla obu narządów. Przeprowadzono wiele przełomowych badań, które zmieniły krajobraz postępowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek, szczególnie w przypadku niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF – *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*). Na potrzeby tego przeglądu skupimy się na głównych klasach leków, które mają korzystny wpływ zarówno na serce, jak i nerki, w tym inhibitory receptora angiotensyny/neprylizyny (ARNI – *Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor*), inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI – *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors*), blokery receptora angiotensyny II (ARB – *Angiotensin Receptor Blockers*), antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA – *Mineralocorticoid Receptor Antagonist*), w tym niesteroidowe MRA, inhibitory transportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2i – *Sodium-Glucose co-Transporter-2 inhibitors*) oraz leki moczopędne.

Inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny (ARNI)

Uwalnianie peptydu natriuretycznego jest wyzwalane przez liczne bodźce, w tym rozciąganie mięśnia sercowego spowodowane przeciążeniem objętościowym lub innymi mechanicznymi czynnikami obciążającymi serce. W nerkach peptydy natriuretyczne przeciwdziałają wielu efektom RAAS, antagonizując resorpcję zwrotną sodu i zwężenie naczyń, powodu-

jąc natriurezę. Jednakże wlew rekombinowanych peptydów natriuretycznych nie wykazał żadnych korzyści, takich jak zwiększenie wydalania moczu czy wzrost eGFR [86] ani różnic w śmiertelności [87]. Z drugiej strony wykazano, że hamowanie neprylizyny, metaloproteinazy rozkładającej peptydy natriuretyczne, jest korzystne dla wyników sercowo-naczyniowych u pacjentów z HFrEF, gdy jest stosowane w skojarzeniu z ARB. Inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny (ARNI) to połączenie inhibitora neprylizyny (NEP-I) i blokera receptora angiotensyny II (ARB), które jest uznanym leczeniem pacjentów z HF. NEP-I hamuje degradację peptydów natriuretycznych, wzmacniając w ten sposób ich działanie, które obejmuje promowanie relaksacji mięśnia sercowego i zmniejszanie jego przerostu poprzez szlak zależny od cyklicznego monofosforanu guanozyny [88, 89]. Dodatkowo ARNI zapobiega zwłóknieniu mięśnia sercowego [90, 91] i stanom zapalnym [92]. W kilku randomizowanych badaniach kontrolowanych podawanie sakubitrylu/walsartanu, pierwszego w swojej klasie ARNI, spowodowało mniejszą liczbę hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z HF w porównaniu z samymi inhibitorami układu renina-angiotensyna [93, 94]. Uwagę przykuł także wpływ ARNI na nerki. W badaniach PARADIGM-HF i PARAGON-HF leczenie sakubitrylem/walsartanem zmniejszyło częstość występowania uszkodzenia nerek u pacjentów z HF w porównaniu z inhibitorami RAAS [93, 94, 95, 96]. Odkrycia te sugerują, że ARNI oprócz kardioprotekcji wywiera również działanie nefroprotektoryjne. Peptydy natriuretyczne sprzyjają natriurezie oraz zwiększają ciśnienie wewnątrzkrębuszkowe i eGFR poprzez zwiększoną perfuzję nerek i dominujące rozszerzenie tętnic doprowadzających [97, 98]. Efekty te prawdopodobnie chronią nerki przy zmniejszonej perfuzji z powodu ostrego zmniej-

szenia pojemności minutowej serca. Jednakże w przypadku zespołu sercowo-nerkowego z albuminurią nie jest jasne, czy działanie ARNI jest bardziej korzystne dla nerek niż działanie inhibitorów RAAS, które mogą zmniejszać ciśnienie wewnątrzkiłębuszkowe [99]. W badaniu PARADIGM-HF leczenie sakubtrylem/walsartanem wiązało się z występowaniem większej albuminurii w porównaniu z samym walsartanem [100]. W badaniu United Kingdom Heart and Renal Protection-III (UK HARP-III) przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii u pacjentów ze zwiększoną albuminurią i zaawansowanymi zaburzeniami czynności nerek nie stwierdzono, aby leczenie sakubtrylem/walsartanem skutecznie chroniło nerki w porównaniu z irbesartanem [101]. W związku z tym kwestia, czy ARNI zapewniają lepszą ochronę nerek niż ARB, szczególnie w warunkach przewlekłej hiperfiltracji kiłębuszkowej i wysokiej albuminurii, pozostaje kontrowersyjna.

Blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Aktywacja RAAS w ZSN zmienia zarówno obciążenie wstępne, jak i następne serca pogorsząc czynność serca i nerek poprzez zatrzymywanie nadmiaru wody i sodu. Aktywacja szlaku hormonalnego RAAS jest mechanizmem kompensacyjnym po uszkodzeniu serca, a także w przypadku odczuwalnego niedopełnienia tętnic. Jeśli chodzi o nerki, RAAS będzie prowadzić do preferencyjnego zwężenia naczyń tętniczek odprowadzających, zwiększając ciśnienie wewnątrzkiłębuszkowe. Angiotensyna II i aldosteron są również silnymi stymulantami reabsorpcji sodu w wielu punktach cewek nerkowych. Blokowanie RAAS za pomocą ACE-I i ARB może pomóc w przerwaniu tego procesu, zapobiegając w ten sposób dalszemu uszkodzeniu układu krążenia i nerek.

Blokada szlaku hormonalnego RAAS pozostaje kamieniem węgielnym leczenia HFrEF oraz odgrywa kluczową rolę w leczeniu pacjentów z PChN z białkomoczem. U osób

chorych na cukrzycę ze współtowarzyszącą PChN, ACE-I i ARB okazały się nefroprotektoryjne.

Po rozpoczęciu podawania ACE-I lub ARB można zaobserwować szybki ale niewielki spadek eGFR w związku z preferencyjnym rozszerzeniem naczyń tętniczki odprowadzającej. U większości pacjentów spadek ten następuje wcześniej, a w dużej części przypadków stężenie kreatyniny w surowicy powraca do poziomu 30% początkowego [101]. Mimo to, stosowanie blokady RAAS w CHF przynosi korzystny wpływ prognostyczny pomimo przejściowego pogorszenia parametrów nerkowych [22, 102]. Badania pokazują, że pogorszenie czynności nerek u pacjentów leczonych z powodu niewyrównanej CHF może wiązać się również z nadmierną diurezą i zwiększonym stosowaniem blokerów kanałów wapniowych, co może mieć pośredni związek ze stosowaniem inhibitorów RAAS [103]. U pacjentów z HF i obniżoną frakcją wyrzutową dodanie ACE-I do tradycyjnego leczenia pomaga w zmniejszeniu częstości występowania dekompensacji CHF i hospitalizacji z powodu HF [104]. Udowodniono, że ACE-I zwiększają przeżywalność CV u osób z łagodną do umiarkowanej dysfunkcją nerek, niezależnie od stopnia upośledzenia mięśnia sercowego [105]. Ich korzystny wpływ na przebudowę i czynność komór serca, aktywację neurohormonalną i hemodynamikę mogą wyjaśniać, dlaczego pomagają one osobom dializowanym unikać zaburzeń rytmu serca. Leczenie ACE-I, ARB i beta-adrenolitykami zostało silnie powiązane z lepszym rokowaniem u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek po zatrzymaniu krążenia [106].

Spironolakton i eplerenon mogą hamować wzrost stężenia neurohormonów, zapobiegając w ten sposób pogorszeniu czynności serca i nerek w ZSN. Należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem hiperkaliemii podczas ich stosowania w skojarzeniu z inhibitorami ACE, szczególnie w przypadkach istniejącej wcześniej dysfunkcji nerek. Leki

te mogą pomóc w przezwyciężeniu oporności na diuretyki pętłowe, jeśli zostaną zastosowane w leczeniu hiperwolemii [22, 107-110]. Badanie EMPHASIS-HF wykazało, że wprowadzenie MRA powoduje ostre zmniejszenie eGFR, które utrzymuje się przez cały okres terapii MRA [109].

Leki moczopędne (diuretyki)

Diuretyki pętłowe, w tym furosemid, torasemid i bumetanid, są najsilniejszą klasą leków moczopędnych. Można je stosować samodzielnie lub w połączeniu z innymi rodzajami leków moczopędnych. Dożylna terapia moczopędna diuretykami pętłowymi, które blokują kanał Na-K-2Cl w pętli Henlego cewki nerkowej, pozostaje podstawą strategii zmniejszających przewodnienie w przypadku ADHF. Na podstawie badań opracowano zalecenia rozpoczęcia leczenia od dawki dożylnej dwukrotnie większej niż dawka dobowo stosowana w domu [87, 103]. Nie ma różnicy w dawkowaniu w bolusie i ciągłym wlewie. Ważnym celem jest skupienie się na stopniowym zwiększaniu dawkowania w ciągu pierwszych 24 godzin opierając się na oznaczeniu stężenia sodu w próbce moczu lub na diurezie godzinowej. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne opublikowało stanowisko zalecające podwojenie dawki diuretyku pętłowego, jeśli stężenie sodu w moczu 2 godziny po zastosowaniu leku moczopędnego wynosi < 50 mEq/l lub ilość wydalanego moczu wynosi < 100 ml/h [110].

Stosowanie diuretyków pętlowych, takich jak furosemid, raz na dobę, może spowodować wzrost wchłaniania sodu z odbicia, dlatego wskazane jest stosowanie w takich przypadkach diuretyków pętlowych dwa razy dziennie. W przypadku oporności dodanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) i tiazydów może stymulować diurezę poprzez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego sodu w cewce dystalnej [22, 103, 107]. Jak wykazano w badaniu TRANSFORM-HF torasemid w porównaniu z furosemi-

Tabela 4

Terapia zachowawcza zalecana w najnowszych wytycznych europejskich [52] w HF w zależności od stopnia zaawansowania PChN.

Fenotyp niewydolności serca	Stadium G1 eGFR \geq 90 mL/ min/1,73 m ²	Stadium G2 eGFR 60–89 mL/ min/1,73 m ²	Stadium G3 eGFR 30–59 mL/ min/1,73 m ²	Stadium G4 eGFR 15–29 mL/ min/1,73 m ²	Stadium G5 eGFR < 15 mL/ min/1,73 m ² lub dializoterapia
niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	<i>B-blokery</i>	<i>B-blokery</i>	<i>B-blokery</i>	<i>B-blokery</i>	
	<i>ACE-I/ARB ARNI</i>	<i>ACE-I/ARB ARNI</i>	<i>ACE-I/ARB ARNI</i>	<i>ACE-I/ARB</i>	
	<i>MRA</i>	<i>MRA</i>	<i>MRA</i>		
	<i>SGLT2i</i>	<i>SGLT2i</i>	<i>SGLT2i</i>	<i>SGLT2i</i> Dapagliflozyna > 30 mL/min/1.73 m ² Empagliflozyna > 20 mL/min/1.73 m ²	
	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki pętłowe</i>	
	<i>Iwabradyna</i>	<i>Iwabradyna</i>	<i>Iwabradyna</i>	<i>Iwabradyna</i>	
	<i>Digoksyna</i>	<i>Digoksyna</i>	<i>Digoksyna</i>	<i>Digoksyna</i>	
niewydolność serca z nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki pętłowe</i>	
	<u><i>ACE-I/ARB ARNI</i></u>	<u><i>ACE-I/ARB ARNI</i></u>	<u><i>ACE-I/ARB ARNI</i></u>	<u><i>ACE-I/ARB</i></u>	
	<i>MRA</i>	<i>MRA</i>	<i>MRA</i>	-	
	<u><i>B-blokery</i></u>	<u><i>B-blokery</i></u>	<u><i>B-blokery</i></u>	<u><i>B-blokery</i></u>	
niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki</i>	<i>Diuretyki pętłowe</i>	

Kursywa: lek jest zalecany (I klasa zalecenia), pogrubienie: lek należy rozważyć (klasa IIa), podkreślenie: lek można rozważyć (klasa IIb)

ACE-I – inhibitory konwertazy dla angiotensyny (angiotensin converting enzyme inhibitors); ARB – blokery receptora dla angiotensyny (angiotensin-receptor blockers); ARNI – Inhibitor receptora angiotensyny-neprylizyny (angiotensin receptor-nepilysine inhibitor); eGFR – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate); MRA – antagoniści receptora mineralokortykoidowego (mineralocorticoid receptor antagonist), SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (sodium glucose cotransporter-2 inhibitor)

dem nie spowodował istotnej różnicy w śmiertelności ogólnej w ciągu 12 miesięcy wśród pacjentów hospitalizowanych i wypisanych ze szpitala z powodu niewydolności serca [111].

Diuretyki tiazydowe, które blokują kotransporter Na-Cl w cewce dystalnej, są ważnymi lekami stosowanymi w połączeniu z diuretykami pętłowymi. Mogą stanowić szczególnie ważną klasę leków, ponieważ wykazano, że przewlekłe stosowanie diuretyków pętlowych prowadzi do przerostu cewek dystalnych i zwiększa tam ilość kotransporterów Na-Cl [112]. W przeciwieństwie do klasycznej wiedzy, diuretyki tiazydowe – w tym doustny metolazon, doustny chlortalidon i dożylny chlorotiazyd – mogą być skuteczne nawet

przy znacznie zmniejszonym eGFR [113]. Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych może wystąpić utrata potasu, co wymaga uważnego monitorowania.

Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA)

Spirolakton i eplerenon działają jako konkurencyjni antagoniści receptora mineralokortykoidowego i są zalecane do stosowania w przewlekłym ambulatoryjnym leczeniu HFrEF. Chociaż w badaniach prowadzonych wśród pacjentów z przewlekłą ambulatoryjną niewydolnością serca wykazano, że zmniejszają one ryzyko zgonu i niekorzystnych skutków sercowo-naczyniowych, mogą one również od-

grywać rolę jako leki moczopędne oszczędzające potas u wybranych pacjentów z ADHF.

Wykazano, że w sercu aldosteron przyspiesza szlaki profibrotyczne, które prowadzą do przerostu, zwłóknienia i niekorzystnej przebudowy serca. Podobnie w nerkach aldosteron wiąże się ze zwłóknieniem, ze zwiększoną produkcją tkankowego transformującego czynnika wzrostu beta i fibronektyny [114]. Substancje takie jak spironolakton i eplerenon kompetycyjnie blokują receptory mineralokortykoidowe, hamując działanie aldosteronu. Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko hiperkaliemii podczas leczenia MRA, jak również innymi lekami blokującymi RAAS, można rozważyć dołączenie

do leczenia patiomer, jednocześnie optymalizując terapię inhibitorami RAAS, w tym zwiększając dawkę MRA do 50 mg na dobę [115]. Badanie DIAMOND przeprowadzone u pacjentów z HFrEF i eGFR >30 ml/min/1,73 m² oraz hiperkaliemią wykazało, że grupa otrzymująca patiomer skutecznie zmniejszyła stężenie potasu w surowicy a w fazie początkowej większość pacjentów była w stanie osiągnąć wartość docelową dawki terapii inhibitorami RAAS i MRA [115]. Jeśli chodzi o teoretyczne zmniejszenie ryzyka hiperkaliemii związane ze stosowaniem niesteroidowego MRA - finerenonu, nie badano go jeszcze w populacji osób z niewydolnością serca. Trwające obecnie badanie FINEARTS-HF (NCT04435626) ocenia finerenon wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i HFpEF.

Acetazolamid, inhibitor anhidrazy węglanowej, którego miejscem działania są głównie cewki proksymalne, jest powszechnie stosowany jako środek moczopędny w przypadkach znacznej zasadowicy nieoddechowej. Blokada anhidrazy węglanowej za pomocą acetazolamidu zmniejsza obieg protonów, a tym samym resorpcję zwrotną sodu poprzez wymiennik sód/wodór prowadząc do większej natriurezy. Badanie ADVOR, w którym losowo przydzielono 519 pacjentów z ADHF do grupy leczonej acetazolamidem i diuretykiem pętlowym w porównaniu z placebo i diuretykiem pętlowym, wykazało szybsze zmniejszenie przewodnienia [116]. Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie śmiertelności w ciągu 3 miesięcy ani konieczności ponownej hospitalizacji z powodu ADHF.

Tolwaptan, selektywny antagonistą wazopresyny V2, blokuje wnikanie akwaporyn do cewek dystalnych i prowadzi do wybiórczej akwarezy. Badanie EVEREST, w którym randomizowano 4133 pacjentów przyjętych z powodu ADHF do leczenia tolwaptanem w porównaniu z placebo jako uzupełnienie standardowej terapii, wykazało większą utratę masy ciała w grupie otrzymującej tolwaptan [117]. Nie było jednak dowodów

na korzyści w postaci zmniejszonej śmiertelności lub rzadszej ponownej hospitalizacji z powodu ADHF. W analizie post hoc stwierdzono korzyści ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z hiponatremią definiowaną jako stężenie sodu < 130 mmol/l [118]. Można rozważyć dodanie tolwaptanu u pacjentów wymagających dodatkowego zmniejszenia przewodnienia z towarzyszącą hiponatremią.

Inhibitory SGLT2

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2i) poprzez dotychczas niejasny mechanizm prowadzą do szerokiego zakresu znacznie lepszych wyników klinicznych, w tym całkowitego przeżycia, wyników sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu HF i niewydolności nerek. Stosowanie SGLT2i zostało włączone jako leczenie pierwszego rzutu do wytycznych dotyczących zarówno niewydolności serca [39, 87] jak i cukrzycowej choroby nerek [119] i innych podtypów kłębuszkowych zapaleń nerek z białkomoczem [120]. Wraz z rosnącą listą populacji pacjentów spełniających wskazania do rozpoczęcia SGLT2i – chorzy na cukrzycę, cukrzycową chorobę nerek z albuminurią, niecukrzycową chorobę nerek z albuminurią (a być może wkrótce nawet bez albuminurii), HFrEF, HFpEF grupa tych leków stała się ważną klasą leków, którą należy dodać do ograniczonego dostępnego obecnie zestawu leków [121].

Podobnie jak ACE-I, inhibitory SGLT2 indukują początkowe zmniejszenie eGFR (mierzone w 4. tygodniu leczenia) w porównaniu z placebo, które z czasem stabilizuje się [122]. Tę przejściową redukcję eGFR odnotowano także u osób bez przewlekłej choroby nerek stosujących SGLT2i i zwykle eGFR powraca do wartości początkowych w ciągu miesięcy lub po zaprzestaniu podawania leku [122]. Podczas długoterminowej obserwacji eGFR pozostawał stabilny u pacjentów leczonych inhibitorem SGLT2, podczas gdy leczeniu placebo towarzyszyło postępujące zmniejszenie

eGFR [123, 124]. Zwiększone stężenie sodu w pętli Henlego po zablokowaniu kotransporterów SGLT2 jest odbierane przez płamkę gęstą jako sytuacja podobna do tej występującej przy hiperfiltracji w początkowych fazach cukrzycowej choroby nerek. W rezultacie następuje zwężenie tętniczki doprowadzającej, co powoduje zmniejszenie filtratu, szybkości filtracji i ciśnienia kłębuszkowego.

W badaniach EMPEROR-Reduced [125] i DAPA-CKD [126] wykazano, że SGLT2i są skuteczne jako dodatkowe leczenie przewlekłej choroby nerek i HF [127]. W badaniu EMPULSE [128] wykazano, że stosowanie empagliflozyny w porównaniu z placebo wśród pacjentów z ostrą niewyrównaną niewydolnością serca wiązało się ze znaczącą korzyścią kliniczną po 90 dniach leczenia. Do badania włączono pacjentów niezależnie od frakcji wyrzutowej serca oraz obecności cukrzycy. Nie było dowodów na interakcję leczenia w oparciu o którąkolwiek z tych zmiennych. Korzyść ze stosowania empagliflozyny była niezależna od początkowych objawów. Empagliflozyna w porównaniu z placebo wiązała się również z mniejszą liczbą zgonów, poprawą jakości życia i większą redukcją masy ciała. Nie było żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny. Empagliflozynę powiązano także z lepszą utratą masy ciała (zmniejszeniem przekrwienia) w porównaniu z placebo. SGLT2i zatem mogą być szczególnie pomocne w regulacji czynności serca i nerek u osób z przewlekłą chorobą nerek i HF.

W Tabeli 4 podsumowano leki na HF zalecane w najnowszych wytycznych europejskich, zmodyfikowane o leki dostępne w Polsce [129] w zależności od rodzaju HF i stadiów PChN. Klasyczne, stopniowe podejście terapeutyczne z poprzednich wytycznych zostało porzucone na rzecz terminowego stosowania terapii medycznej ukierunkowanej na wytyczne, przy jednoczesnym szybszym rozpoczynaniu i zwiększaniu dawki leków modyfikujących

przebieg choroby, aby jak najszybciej zapewnić ich korzyści. W oparciu o wyniki badań, u pacjentów z HF i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy zachęcać do rozpoczęcia leczenia lekami o działaniu nefroprotektoryjnym, takimi jak SGLT2i i ARNI, natomiast u pacjentów z zaawansowaną PChN lub dializowanych możliwości terapeutyczne są ograniczone i leki beta-adrenolityczne należy rozważyć jako pierwszą opcję, chyba że są przeciwwskazania.

Inne metody

Jeśli u pacjenta utrzymuje się przeciążenie objętościowe pomimo zwiększania dawki dostępnych środków farmakologicznych lub pojawia się konieczność szybkiego usunięcia płynów albo pojawiają się wskazania do terapii nerkozastępczej (RRT – *Renal Replacement Therapy*), postępowanie może obejmować przejście na inwazyjne metody usuwania płynów, w tym ultrafiltrację (UF) lub RRT [130-132].

Do działań niepożądanych związanych z UF zalicza się przede wszystkim wykrzepianie w drenach dializacyjnych, przejściowy dyskomfort w miejscu dostępu żylnego, zakażenie cewnika dializacyjnego, niedociśnienie, krwawienia i AKI. Przegląd systematyczny i metaanaliza przeprowadzona przez Siddiqui i in [133] wykazały, że UF jest bezpieczna i skuteczna w leczeniu ADHF oraz że nie wystąpiły istotne zdarzenia niepożądane w przypadku UF w porównaniu z diuretykami dożylnymi. Odnotowana w badaniach zwiększona liczba przypadków niedociśnienia w UF była nieistotna klinicznie. Ponadto częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek podczas leczenia UF i lekami moczopędnymi była porównywalna. Badanie Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARRESS-HF) przeprowadzone przez Barta i wsp. [134] wykazało, że chociaż UF wiąże się z początkowo większym wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy, w dłuższej perspektywie jest ono niższe w porównaniu z pacjentami

stosującymi standardowe leczenie moczopędne.

Pojęcie „dializy kardioprotekcyjnej” wywodzi się z ulepszeń sprzętu do dializ, który zwiększa stabilność hemodynamiczną, minimalizuje stres zapalny i oksydacyjny oraz zapewnia skuteczniejszą eliminację małych i średnich toksyn. Procedury „hemofiltracji” lub „hemodiafiltracji” powiązano w celu poprawy kontroli ciśnienia krwi, zmniejszenia częstości występowania hipotensji śródodializacyjnej, arytmii oraz poprawy klirensu β 2M i fosforu, obniżenia stresu oksydacyjnego i markerów stanu zapalnego oraz zmniejszonej częstości hospitalizacji [135].

Dializę otrzewnową (PD) można uznać za opcję terapeutyczną u pacjentów z opornym na leczenie przeciążeniem objętościowym, niereagującym na leczenie moczopędne [129]. Niedawne badania z udziałem pacjentów z oporną na leczenie HF sugerują pozytywny wpływ PD na stan funkcjonalny, częstość hospitalizacji i jakość życia, choć obecnie nie wykazano żadnej korzyści w zakresie przeżycia, przy istotnym łącznym wskaźniku śmiertelności wynoszącym 37% [136]. PUF (*peritoneal ultrafiltration*) umożliwia przywrócenie wrażliwości na leki moczopędne i zwiększenie wydalania moczu, co wiąże się z poprawą wydolności serca [137]. Obserwuje się niewielką, ale istotną statystycznie ($p < 0,02$) poprawę LVEF o około 5% w stosunku do wartości wyjściowych [138, 139].

Wnioski

ZSN odnosi się do grupy ostrych i przewlekłych chorób, w których głównym uszkodzonym narządem jest zarówno serce, jak i nerki. Znajomość powiązania serca z nerkami ma konsekwencje terapeutyczne zarówno w stanach przewlekłych, jak i ostrych. Poziom świadomości i złożoność postępowania wymagane do zapewnienia optymalnego leczenia chorych z ZSN wymagają wielodyscyplinarnej strategii skupionej na patogenezie. Umiejętność rozpoznania i scharakteryzowania

patofizjologii ZSN pomoże poprawić rokowanie w tej trudnej do leczenia chorobie.

Piśmiennictwo:

1. HLB Working Group. Cardiorenal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2004
2. Goffredo G, Barone R, Di Terlizzi V, et al. Biomarkers in cardiorenal syndrome. *J Clin Med*. 2021;10:3433.
3. Ronco C, McCullough PA, Anker SD, et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2010;165:54-67.
4. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61-67.
5. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev*. 2004;9:195-201.
6. House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1416-1420.
7. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1527-1539.
8. House AA, Anand I, Bellomo R, et al. Acute dialysis quality initiative consensus group. Definition and classification of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI consensus conference. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1416-1420.
9. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, Darabian S, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:99-111.
10. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858
11. Damman K, Valente MAE., Voors AA., et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:455-469.
12. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. ADHERE Scientific Advisory

- Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13:422-430.
13. **Takahama H, Kitakaze M.** Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313:H715-H721.
 14. **Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al.** Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113:671-678.
 15. **Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al.** ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293:572-580.
 16. **McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, et al.** Acute Kidney Function Declines in the Context of Decongestion in Acute De-compensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2020;8:537-547.
 17. **Metra M, Cotter G, Senger S, et al.** Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e004644.
 18. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. USRDS 1997 annual data report. Bethesda, MD, USA: National Institutes of Health, 1997
 19. **Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al.** Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298:2038-2047.
 20. **Cruz DN, Bagshaw SM.** Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol.* 2010;2011:351291
 21. **Scabbia EV, Scabbia L.** The cardio-renal syndrome (CRS), *IJC Metab Endoc.* 2015;9:1-4.
 22. **Gnanaraj J, Radhakrishnan J.** Cardiorenal syndrome. *F1000Res.* 2016;31:5.
 23. **Hanberg JS, Sury K, Wilson FP, et al.** Reduced Cardiac Index Is Not the Dominant Driver of Renal Dysfunction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2199-2208.
 24. **Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, et al.** Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1268-1274.
 25. **Thind GS, Loehrke M, Wilt JL.** Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 2018;85:231-239.
 26. **Ronco C, House AA, Haapio M.** Cardio-renal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34:957-962.
 27. **Virzi GM, Clementi A, de Cal M, et al.** Oxidative stress: dual pathway induction in cardiorenal syndrome type 1 pathogenesis. *Oxid Med CellLongev.* 2015;2015:391790.
 28. **Odutayo A, Wong CX, Farkouh M, et al.** AKI and long-term risk for cardiovascular events and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:377-387.
 29. **Uduman J.** Epidemiology of Cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25:391-399.
 30. **Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, et al.** Role of NAD(P)H oxidase-and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II. *Hypertension.* 2005;45:860-866.
 31. **Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al.** Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J.* 2007;154:645.e9-645.
 32. **Chinnappa S, Tu YK, Yeh YC, Glorieux G, Vanholder R, Mooney A.** Association between protein-bound uremic toxins and asymptomatic cardiac dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Toxins(Basel).* 2018;10:520.
 33. **Lekawanvijit S.** Cardiotoxicity of uremic toxins: a driver of cardiorenal syndrome. *Toxins (Basel).* 2018;10:352.
 34. **Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al.** FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393-4408.
 35. **Mehta RL, Rabb H, Shaw AD, et al.** Cardiorenal syndrome type 5: clinical presentation, pathophysiology and management strategies from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). *Contrib Nephrol.* 2013;182:174-194.
 36. **Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, et al.** Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: an up to date. *Indian Heart J.* 2017;69:255-265.
 37. **Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL.** Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:582-588.
 38. **Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al.** New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385: 1737-1749.
 39. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.** Corrigendum to: 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
 40. **Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP.** Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47:312-318.
 41. **Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB.** Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J Nephrol.* 2013;23:180-183.
 42. **Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA.** Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the heart and soul study. *Circulation.* 2007;115:173-179.
 43. **Petra E, Zoidakis J, Vlahou A.** Protein biomarkers for cardiorenal syndrome. *Expert Rev Proteomics.* 2019;16:325-336.
 44. **Delgado C, Baweja M, Crews DC, et al.** A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32:2994-3015.
 45. **Bonventre JV.** Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3265-3268.
 46. **Sabbisetti VS, Waikar SS, Antoine DJ, et al.** Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:2177-2186.
 47. **Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, et al.** Urinary KIM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography. *Heart Vessels.* 2015;30:703-711.
 48. **Yeh HM, Lin TT, Yeh CF, et al.** Biomarkers and echocardiography forevaluating the improvement of the ventricular diastolic function after surgical relief of hydronephrosis. *PLoS One.* 2017;12:e0188597.
 49. **Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F.** More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci(Lond).* 2018;132:909-923.
 50. **Palazzuoli A, Ruocco G, Beltrami M, et al.** Admission plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) predicts wors-

- ening renal function during hospitalization and post discharge outcome in patients with acute heart failure. *Acute Card Care*. 2014;16(3):93-101.
51. **Chen C, Yang X, Lei Y, et al.** Urinary biomarkers at the time of AKI diagnosis as predictors of progression of AKI among patients with acute cardiorenal syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1536-1544.
 52. **Noiri E, Doi K, Negishi K, et al.** Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:0-79
 53. **ishikari K, Hikita H, Nakamura S, et al.** Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiorenal Med*. 2017;7:267-275.
 54. **Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Imai N, et al.** Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20:195-203.
 55. **Price PM, Safirstein RL, Megyesi J.** The cell cycle and acute kidney injury. *Kidney Int*. 2009;76:604-613.
 56. **Yang QH, Liu DW, Long Y, Liu HZ, Chai WZ, Wang XT.** Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation. *J Infect*. 2009;58:459-464.
 57. **Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al.** Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:932-939.
 58. **Lekawanvijit S, Krum H.** Cardiorenal syndrome: acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins. *J Physiol*. 2014;592:3969-3983.
 59. **Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, Kashani K, Etienne Macedo E, et al.** Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. *AMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3:e2019209.
 60. **Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Patereson DJ, Russo LM.** Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295:0-600
 61. **Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al.** Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010;68:9-25.
 62. **Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Napodano P, Paparella M, D'Amico G.** Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:1890-1896.
 63. **Omar AS, Mahmoud K, Hanoura S, et al.** Acute kidney injury induces high-sensitivity troponin measurement changes after cardiac surgery. *BMC Anesthesiol*. 2017;17:15.
 64. **Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A.** Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol*. 2012;32:79-92.
 65. **Fenske W, Wanner C, Allolio B, et al.** German diabetes, dialysis study investigators. Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:782-790
 66. **Gouya G, Sturm G, Lamina C, et al.** The association of mid-regional pro-adrenomedullin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide with mortality in an incident dialysis cohort. *PLoS One*. 2011;6:e17803.
 67. **Mueller T, Gegenhuber A, Leitner I, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B.** Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure. *Clin Chim Acta*. 2016;463:158-164
 68. **Iacoviello M, Aspromonte N, Leone M, et al.** Galectin-3 Serum levels are independently associated with microalbuminuria in chronic heart failure outpatients. *Res Cardiovasc Med*. 2016;5:e28952.
 69. **Iacoviello M, Di Serio F, Rizzo C, et al.** Association between high Gal-3 serum levels and worsening of renal function in chronic heart failure outpatients. *Biomark Med*. 2019;13:707-713.
 70. **Vergaro G, Del Franco A, Giannoni A, et al.** Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2015;184:96-100.
 71. **de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, van Veldhuisen DJ.** Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43:60-68.,
 72. **Grande D, Leone M, Rizzo C, et al.** A multiparametric approach based on NT-proBNP, ST2, and galectin 3 for stratifying one year prognosis of chronic heart failure outpatients. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2017;4:9.
 73. **Rebholz CM, Selvin E, Liang M, et al.** Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:252-259.
 74. **Suthahar N, Meijers WC, Silljé HH, Ho JE, Liu FT, de Boer RA.** Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics*. 2018;8:593-609.
 75. **Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J.** Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:407-413.
 76. **Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, et al.** Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:97-107.
 77. **Ortega-Hernández J, Springall R, Sánchez-Muñoz F, Arana-Martínez JC, González-Pacheco H, Bojalil R.** Acute coronary syndrome and acute kidney injury: role of inflammation in worsening renal function. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:202.
 78. **Meert N, Schepers E, De Smet R, et al.** Inconsistency of reported uremic toxin concentrations. *Artif Organs*. 2007;31:600-611.
 79. **Taguchi K, Fukami K, Elias BC, Brooks CR.** Dysbiosis related advanced glycation end products and trimethylamine N-oxide in chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2021;13.
 80. **Savira F, Cao L, Wang I, et al.** Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibition attenuates cardiac hypertrophy and cardiorenal fibrosis induced by uremic toxins: Implications for cardiorenal syndrome. *PLoS One*. 2017;12:e0187459.
 81. **Miyazaki T, Ise M, Seo H, Niwa T.** Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney Int Suppl*. 1997;62:0-22,
 82. **Lin CJ, Wu V, Wu PC, Wu CJ.** Meta-analysis of the associations of p-cresyl sulfate (PCS) and indoxyl sulfate (IS) with cardiovascular events and all-cause mortality in patients with chronic renal failure. *PLoS One*. 2015;10:0.
 83. **Moghazi S, Jones E, Schroeppel J, et al.** Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int*. 2005;67:1515-1520.
 84. **Beaubien-Souligny W, Benkreira A, Robillard P, et al.** Alterations in Portal Vein Flow and Intrarenal Venous Flow Are Associated With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Prospective Observational Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009961.
 85. **Iida N, Seo Y, Sai S, et al.** Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4:674-682.
 86. **Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al.** Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2533-2543.
 87. **O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al.** Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43.
 88. **Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al.** 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the

- Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
89. Karimi F, Maleki M, Nematbakhsh M. View of the renin-angiotensin system in acute kidney injury induced by renal ischemia-reperfusion injury. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022;2022:9800838–9800810.
 90. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293–302.
 91. Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition—implications for Arnis. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:171–186.
 92. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18–25.
 93. Zhang X, Zhou Y, Ma R. Potential effects and application prospect of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications*. 2022;36:108056.
 94. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension*. 2007;49:419–426.
 95. Yamamoto K, Rakugi H. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: comprehensive review and implications in hypertension treatment. *Hypertens Res*. 2021;44:1239–1250.
 96. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, Porter CB, Proulx G, Qian C, Block AJ. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*. 2000;356:615–620.
 97. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17:103–111.
 98. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*. 2004;44:913–918.
 99. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndh O, Baek SH, Inubushi-Molessa A, Zhang Y, Gotou H, Lefkowitz M, Zhang J. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*. 2014;63:698–705.
 100. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin ii receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*. 2010;375:1255–1266.
 101. 89.Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the cooperative north Scandinavian Enalapril survival study [CONSENSUS] trial). *Am J Cardiol*. 1992;70:479-487.
 102. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:685–691.
 103. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364:797–805.
 104. Ahmed A, Fonarow GC, Zhang Y, et al. Renin-angiotensin inhibition in systolic heart failure and chronic kidney disease. *Am J Med*. 2012;125:399-410.
 105. Schmieder RE, Delles C, Mimran A, Fauvel JP, Ruilope LM. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1351-1356.
 106. Pun PH, Leirich RW, Smith SR, Middleton JP. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:491-500.
 107. VanVliet AA, Donker AJ, Nauta JJ, et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol*. 1993;71:21.
 108. Masson S, Latini R, Milani V, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. *Circ Heart Fail*. 2010;3:65–72.
 109. Pinsino A, Mondellini GM, Royzman EA, et al. Cystatin C- versus creatinine-based assessment of renal function and prediction of early outcomes among patients with a left ventricular assist device. *Circ Heart Fail*. 2020;13:0.
 110. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37:2315–2381.
 111. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023 Jan 17;329:214-223.
 112. Abdallah JG, Schrier RW, Edelstein C, et al. Loop diuretic infusion increases thiazide-sensitive Na(+)/Cl(-)-cotransporter abundance: role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1335-1341.
 113. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:299-308.
 114. Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N. The Aggravating Mechanisms of Aldosterone on Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1459-1462.
 115. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patoromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J*. 2022;43:4362-4373.
 116. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*. 2022;387:1185-1195.
 117. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319-1331.
 118. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghide M, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail*. 2013;19:390-397.
 119. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int*. 2022;102:990-999.
 120. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100:753-779.
 121. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-1461.
 122. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection

- tion beyond blood glucose lowering? *Kidney Int.* 2014;86:693-700.
123. **Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.** Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.
 124. **Perkovic V, Jardine M, Vijapurkar U, Meininger G.** Renal effects of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:2219-2231.
 125. **Packer M, Anker SD, Butler J, et al.** Cardiovascular and renal out-comes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424.
 126. **Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.** Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446.
 127. **Nangaku M.** More reasons to use SGLT2 inhibitors: EMPEROR-reduced and DAPA-CKD. *Kidney Int.* 2020;98(6):1387-1389.
 128. **Voors AA, Damman K, Teerlink JR, Angermann CE, Collins SP, et al.** Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 Oct;24:1844-1852.
 129. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al.** (2022) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 24:4–131.
 130. **Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al.** Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675-683.
 131. **Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al.** Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296-2304.
 132. **Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, et al.** Aquapheresis Versus Intravenous Diuretics and Hospitalizations for Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4:95-105.
 133. **Siddiqui WJ, Kohut AR, Hasni SF, Goldman JM, Silverman B, Kelepouris E, Eisen HJ, Aggarwal S.** Readmission rate after ultrafiltration in acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2017 Nov;22:685-698.
 134. **Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, et al.** Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2296-2304.
 135. **Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, Chalabi L, Cristol JP.** Over-view of clinical studies in hemodiafiltration: what do we need now? *Hemodial Int.* 2006;10:S5-S12.
 136. **Abimbola O, Ajibowo, Okelue E, et al.** Cardiorenal Syndrome: A Literature Review. *Cureus.* 2023;15: e41252.
 137. **Prastaro M, Nardi E, Paolillo S, et al.** Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease. *J Clin Ultrasound.* 2022;50:1110-1124.
 138. **Timoteo AT, Mano TB** (2023) Efficacy of peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10297-3>.
 139. **Nunez J, Gonzalez M, Minana G, Garcia-Ramon R, Sanchis J, et al.** (2012) Continuous ambulatory peritoneal dialysis as a therapeutic alternative in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 14:540–548. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs013>.