



# Adekwatna nefroprotekcja metodą skutecznej kardioprotekcji

## Efficient cardioprotection by adequate nephroprotection

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) remains the leading cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney diseases (CKD). Both in dialysis, transplant patients and those with CKD prior dialysis CVD remains the leading cause of death. Diminished estimated glomerular filtration rate is a potent predictor of cardiovascular mortality and complications. The increased activity of the renin-angiotensin system (RAS) leading to inflammation,

oxidative stress and increased activity of the sympathetic nervous system seem to be cornerstones of the pathophysiology in combined CKD and CVD. The early diagnosis of chronic nephropathies and optimal nephroprotection based on pharmacological blockade of RAS may lead to attenuation of cardiovascular complications and mortality in this population.

**Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 2, 144–152**

**Key words: kidney, heart, cardiorenal syndrom, nephroprotection, cardioprotection**

### POWIKŁANIA KARDIOLOGICZNE U OSÓB Z PRZEWLEKŁYMI CHOROBYMI NEREK

Fakt, że u chorych dializowanych istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, w tym przyspieszonej miażdżycy, po raz pierwszy zaobserwowali Lindner i wsp. w 1974 roku. Współczesna medycyna dostarczyła dowodów, które wskazują, że cała populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) charakteryzuje się niezwykle wysokim ryzykiem zachorowania na te schorzenia oraz wysoką śmiertelnością w ich następstwie. Stwierdzono, że choroby serca są najczęstszą przyczyną śmierci tych pacjentów. Wykazano, że **częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest niemal 500-krotnie większa wśród młodych dializowanych pacjentów w porównaniu z populacją ogólną**, dobranej według płci, wieku i rasy. Wśród dializowanych w wieku starszym śmiertelność sercowo-naczyniowa jest również wysoka i przewyższa 5-krotnie wskaźniki z populacji ogólnej z wydolny-

mi nerkami. Przyjmuje się, że ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest 10-krotnie wyższe wśród osób dializowanych, a 2-krotnie wyższe wśród pacjentów po przeszczepie nerki niż w populacji osób zdrowych [1–2].

Jak się jednak okazuje, rokowanie jest złe także u chorych z mniejszym stopniem przewlekłej dysfunkcji nerek. Duże badania prowadzone pod kierunkiem Go oraz Anavekara wykazały odpowiednio, że obniżona filtracja kłębuszkowa (poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała w przypadku osób z populacji ogólnej oraz poniżej 81 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w przypadku osób z zawałem serca) jest niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu. Szacuje się, że ryzyko tych powikłań jest w grupie z obniżoną filtracją kłębuszkową około 5-krotnie większe niż u osób zdrowych. Udokumentowano, że roczna śmiertelność jest tym wyższa, im większe jest uszkodzenie nerek — wynosi odpowiednio 19,5%, 24,3%, 45,7% w stadiach 2., 3. i 4. CKD według klasyfikacji *National Kidney*

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Leszek Tylicki  
Katedra i Klinika Nefrologii,  
Transplantologii i Chorób  
Wewnętrznych GUMed  
ul. Dębinki 7  
80-211 Gdańsk  
tel.: (58) 349 25 05  
faks: (58) 349 11 86  
e-mail: leszek.tylicki@gumed.edu.pl

**Tabela 1.** Występowanie (%) schorzeń układu sercowo-naczyniowego w populacji ogólnej oraz u chorych z przewlekłymi chorobami nerek (wg M. Sarnaka i A. Leveya)

Populacja	Choroba wieńcowa	Przerost lewej komory	Niewydolność serca
Populacja ogólna	5–12	20	5
Niewydolność nerek (leczona zachowawczo)	Brak danych	25–50	Brak danych
Hemodializowani	42	75	40
Leczeni dializą otrzewnową	40	75	40
Osoby po przeszczepie nerki	15	50	BD

*Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-DOQI)* [3–6].

Wymieniane są trzy zasadnicze przyczyny tak wysokiej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych z CKD. Po pierwsze, u pacjentów tych stwierdza się częstsze niż w populacji ogólnej występowanie choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego oraz niewydolności krążenia (tab. 1) [2]. Odsetek chorych z tymi schorzeniami sięga 40%, a pacjenci z przerostem lewej komory mięśnia sercowego stanowią prawie 75% populacji rozpoczynającej leczenie dializami. Drugą przyczyną tkwi w zdecydowanie gorszym przebiegu tych schorzeń i tym samym gorszym rokowaniu. Na przykład, roczna i pięcioletnia śmiertelność po zawale serca wśród przewlekle dializowanych wynosi odpowiednio 59% i 90%, przekraczając ponad 2-krotnie analogiczne wskaźniki wśród pacjentów z cukrzycą. Po trzecie, **pacjenci z CKD rzadziej niż osoby bez choroby nerek przechodzą optymalne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w kontekście chorób układu krążenia.** Uwidacznia się to choćby w wynikach leczenia nadciśnienia tętniczego w obu populacjach czy też danych, jaki procent pacjentów z CKD i dysfunkcją lewej komory otrzymuje inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) lub antagonistów receptora AT-1 (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blockers*) [7, 8].

## ZMIANY PATOLOGICZNE W UKŁADZIE SERCOWO-NACZYNIOWYM

Trzy zmiany patologiczne są obserwowane w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z CKD. Pierwsze należy wymienić zmiany w geometrii serca, do których zaliczamy przerost koncentryczny, ekscentryczny oraz przebudowę (*remodeling*) mięśnia sercowego. W przypadku przerostu koncentrycznego grubość ściany mięśnia sercowego staje się więk-

sza niż średnica lewej komory. Za główną przyczynę tego typu zmian wymienia się przeciążenie ciśnieniowe w następstwie nadciśnienia tętniczego, stenozy aortalnej lub zmniejszonej podatności naczyń wskutek ich przebudowy. Do przerostu ekscentrycznego dochodzi wskutek przeciążenia objętościowego serca w następstwie przewodnienia, niedokrwistości lub obecności hiperkinetycznej przetoki tętniczo-żylniej. Drugi typ zmian patologicznych to miażdżycza prowadząca do rozwoju choroby niedokrwiennej. Kolejną nieprawidłowością jest przebudowa naczyń krwionośnych, polegająca na degeneracji włókien elastyny i kolagenu oraz proliferacji komórek mięśniowych ściany naczyń. Doprowadza to do zwiększenia ich sztywności i upośledzenia rozkurczu, co skutkuje wzrostem obciążenia następczego serca, zmniejszeniem ciśnienia perfuzyjnego naczyń wieńcowych i niedokrwieniem mięśnia sercowego, a także podwyższonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca wskutek zmniejszenia wrażliwości baroreceptorów [2, 7, 9, 10].

## ZESPÓŁ SERCOWO-NERKOWY

Dwa rodzaje czynników ryzyka sercowo-naczyniowego zidentyfikowano w populacji chorych z CKD. Pierwszą grupę stanowią tradycyjne czynniki ryzyka opisane w populacji z Framingham (Stany Zjednoczone), do których zaliczamy między innymi: wiek, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, cukrzycę, hiperlipidemię, płeć męską. Mimo że chorzy z CKD charakteryzują się bardzo często takim fenotypem, stwierdzono, że są oni również narażeni na wiele nietradycyjnych czynników ryzyka związanych z rozwojem uszkodzenia nerek wymienionych w tabeli 2 [7, 11]. Analiza tej tabeli skłania do wniosku, że część z wymienionych elementów przynależy także do kanonu czynników ryzyka progresji chorób nerek. Wymienić w tym miejscu należy: wiek,

► Istnieje ścisły związek między zaawansowaniem choroby nerek i wielkością ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych prowadzący do sytuacji, w której ryzyko to wzrasta w miarę pogłębiania się uszkodzenia nerek◄◄

pleć męską, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzycę, palenie tytoniu oraz obecność albuminurii lub białkomoczu. Zauważono także pewne wspólne cechy w mechanizmach patogenetycznych prowadzących do rozwoju procesów leżących u podstaw uszkodzenia nerek, mięśnia sercowego i naczyń, to jest miażdżycy, stwardnienia naczyń oraz stwardnienia kłębuszków nerkowych. Podobieństwa tych procesów dotyczą obecności lokalnego stanu zapalnego, obecności odczynu proliferacyjnego ze strony komórek, na przykład mięśni gładkich naczyń, kardiocytów lub mezangiocytów oraz ekspansji macierzy międzykomórkowej. Analiza przebiegu i rokowania CKD wskazuje również na fakt, że istnieje ścisły związek między zaawansowaniem choroby nerek i wielkością ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych prowadzący do sytuacji, w której ryzyko to wzrasta w miarę pogłębiania się uszkodzenia nerek [12].

Ta współzależność przebiegu, jak i podobieństwo patogenetyczne sprawiły, że wprowadzono do nomenklatury medycznej pojęcie zespołu sercowo-nerkowego jako jednej jednostki chorobowej, obejmującej uszkodzenie nerek oraz towarzyszące temu powikłania kardiologiczne, której zejściem z jednej strony jest schyłkowa niewydolność nerek, z drugiej zaś przewlekła niewydolność krążenia. **Kliniczny ciąg zdarzeń, w którym CKD prowadzi do przerostu mięśnia sercowego, niewydolności krążenia i podwyższonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych określa się w najnowszej klasyfikacji Ronco mianem przewlekłego zespołu sercowo-nerkowego typu IV** [13]. Dla zobrazowania populacji dotkniętej tym zespo-

**Tabela 2.** Tradycyjne i nietradycyjne (związane z rozwojem przewlekłej choroby nerek) czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

#### Tradycyjne czynniki ryzyka

- Wiek
- Płeć męska
- Biała rasa
- Nadciśnienie tętnicze
- Podwyższony poziom cholesterolu frakcji LDL
- Obniżony poziom cholesterolu frakcji HDL
- Cukrzyca
- Palenie tytoniu
- Mała aktywność fizyczna
- Menopauza
- Stres
- Wywiad rodzinny chorób sercowo-naczyniowych

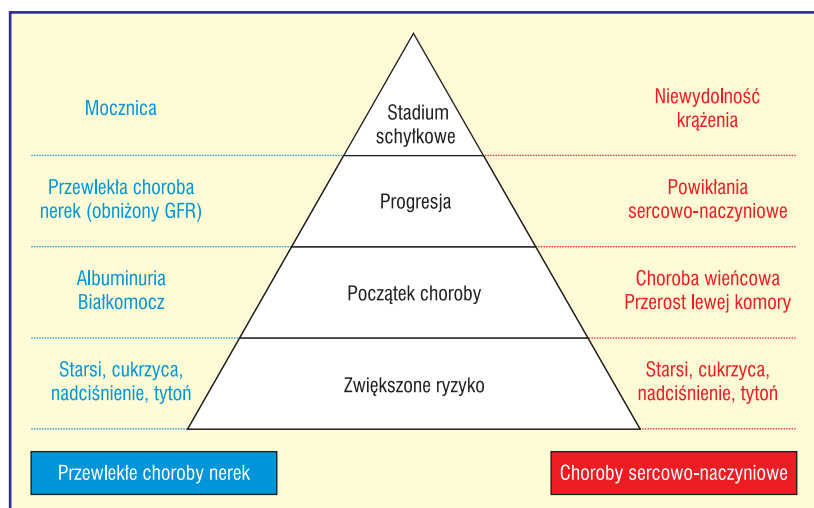
#### Czynniki ryzyka związane z przewlekłą chorobą nerek

- Albuminuria/proteinuria
- Przewodnienie
- Zaburzenia elektrolitowe
- Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej (PTH, hiperfosfatemia, Ca × P)
- Podwyższony poziom trójglicerydów
- Niedokrwistość
- Niedożywienie
- Stres oksydacyjny
- Hiperhomocysteinemia
- Stan zapalny
- Czynniki sprzyjające nadkrzepliwości
- Zaburzenia snu
- Toksyny mocznicowe

łem Sarnak zaproponował schemat „góry lodowej”, u podstawy której znajdowałyby się najliczniejsza grupa obciążona czynnikami ryzyka rozwoju tego zespołu, natomiast na jej szczycie umiejscowiono osoby z mocnicą i niewydolnością krążenia (ryc. 1) [2].

### UKŁAD RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERON W PATOGENEZIE ZESPOŁU SERCOWO-NERKOWEGO

Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) odgrywa niezwykle ważną rolę w fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego, utrzymaniu homeostazy wodno-elektrolitowej oraz procesach związanych z wzrostem i proliferacją komórek. Angiotensyna II jest głównym efektem tego układu, który za pośrednictwem receptorów AT-1 indukuje obkurczenie naczyń krwionośnych oraz nasilenie reabsorpcji sodu i wody w cewkach nerkowych bezpośrednio lub poprzez pobudzenie układu adrenergicznego, zwiększenie uwalniania aldosteronu oraz wazopresyny. Mimo tej niezwykle istotnej, fizjo-



**Rycina 1.** Schemat „góry lodowej” przedstawiający populację pacjentów z zespołem sercowo-nerkowym (wg M. Sarnaka)

logicznej funkcji, nadmierna aktywacja tego układu prowadzić może do niekorzystnych następstw zarówno w nerkach, jak i w układzie sercowo-naczyniowym [9, 14].

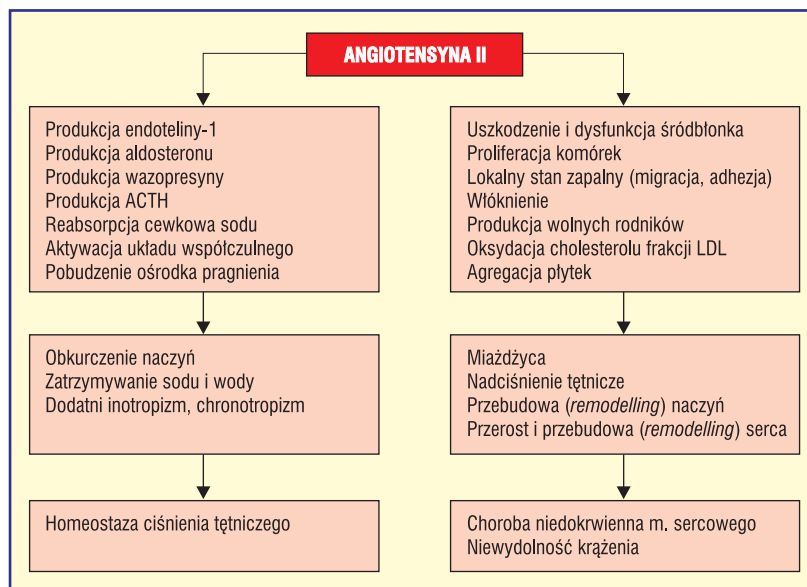
Wpływ nadmiernej aktywacji układu RAA na rozwój i progresję CKD był tematem jednej z wcześniejszych publikacji autorów niniejszej pracy [15]. Obecnie skupiono się na wpływie na zmiany w mięśniu sercowym i naczyniach krwionośnych. Wykazano, że nadmierne pobudzenie układu RAA prowadzi do wzrostu systemowego ciśnienia tętniczego, powodując przeciążenie ciśnieniowe serca. Doprowadza to do przerostu mięśnia sercowego, jednego z najpoważniejszych powikłań nadciśnienia tętniczego i, jak wynika z danych badania z *Framingham*, niezależnego czynnika ryzyka incydentów wieńcowych. Największe znaczenie w tym procesie ma reakcja na mechaniczny wzrost ciśnienia tętniczego zapoczątkowana pobudzeniem receptorów wrażliwych na rozciąganie. Dodatkowo dostrzega się bezpośrednie troficzne oddziaływanie angiotensyny II na miocyty za pośrednictwem receptora AT-1. Wiadomo również, że angiotensyna II uczestniczy nie tylko w regulacji procesów wzrostowych, ale także modyfikuje proces fibrogenyzy. Wykazano między innymi, że hormon ten stymuluje wzrost miocytów i fibroblastów, syntezę kolagenu, a także indukuje niekorzystne zmiany jakościowe kolagenu, polegające na odwróceniu proporcji zawartości poszczególnych składowych kolagenu w sercu, gdzie dochodzi do wzrostu syntezy kolagenu I odpowiadającego za większą sztywność mięśnia sercowego i naczyń [16].

Efektory hormonalne układu RAA odgrywają również ważną rolę w zmianach patologicznych zachodzących w naczyniach. Proces przebudowy naczyń, który polega na degeneracji włókien elastyny i kolagenu oraz proliferacji komórek mięśniowych ściany naczyń, jest podobnie jak zmiany patologiczne w sercu uwarunkowany wzrostem ciśnienia tętniczego z jednej strony oraz aktywacją receptorów AT-1 z drugiej. Niepodważalny jest również udział angiotensyny II w procesie aterogenezy. Angiotensyna II aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki przekaźnikowe, które indukują stres oksydacyjny, lokalny stan zapalny, oksydację cholesterolu frakcji LDL, proliferację komórek, dysfunkcję śródbłonna oraz pogotowie zakrzepowe. Dość do tego należy aktywność antyfibrynolityczną angiotensyny II oraz indukowanie agregacji płytek, działanie stymulujące przerost i proliferację komórek mięśni gładkich naczyń oraz aktywowanie lipooksygenazy i NAD(P)H (*nicoti-*

*namide adenine dinucleotide phosphate-oxidase*) oksydazy w makrofagach, prowadzące do oksydacji cholesterolu frakcji LDL. Suma tych działań prowadzi do strukturalnych zmian w naczyniach, począwszy od uszkodzenia śródbłonna naczyniowego, wczesnej migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich i makrofagów, do wytworzenia blaszki miażdżycowej. Najnowsze doniesienia wskazują również na kluczową rolę angiotensyny II w procesie pęknięcia blaszki miażdżycowej prowadzącego do rozwoju ostrych zespołów wieńcowych [17–18]. Wpływ angiotensyny II, głównego efektora układu RAA, na uszkodzenie serca i naczyń krwionośnych przedstawiono na rycinie 2.

Udział układu RAA w procesach chorobowych układu sercowo-naczyniowego nie ogranicza się jednak tylko do działania angiotensyny II. Udowodniono, że aldosteron niezależnie od angiotensyny II może bezpośrednio stymulować wytwarzanie wolnych rodników, rozwój stanu zapalnego, włóknienie i martwicę. Za pośrednictwem receptorów mineralokortykoidowych aktywuje NAD(P)H-zależną oksydazę, a także zwiększa wewnątrzkomórkową zawartość wapnia, co sprzyja przerostowi miocytów. Równocześnie wykazano, że aldosteron zwiększa liczbę receptorów AT-1, a także aktywność enzymu konwertującego [19].

Nowe światło na układ RAA i jego rolę w uszkodzeniu układu sercowo-naczyniowego rzucają badania, których wyniki każą traktować reninę nie tylko jako enzym, ale również jako trzeci, obok angiotensyny II i aldosteronu, efektor układu RAA. Wykazano bowiem,



Rycina 2. Fizjologiczny i patologiczny wpływ angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy

»»W ramach nefro- i kardioprotekcji jest rekomendowane obniżenie systemowego ciśnienia tętniczego do wartości < 130/80 mm Hg u pacjentów z CKD, a nawet poniżej 125/75 mm Hg w grupie chorych z niewydolnością nerek i białkomoczem przekraczającym 1 g/dobę◀◀

że renina niezależnie od działań angiotensyny II i aldosteronu może zwiększać syntezę transformującego czynnika wzrostu- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1, *transforming growth factor beta 1*), co w rezultacie prowadzi do aktywacji inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor type 1*) i nasilenia włóknienia. Dochodzi do tego na drodze aktywacji specyficznych receptorów dla (pro)reniny (PRR, *(pro)renin receptors*), których obecność udokumentowano między innymi w warstwie podścielniczej naczyń krwionośnych [20].

Do patologicznych zmian w obrębie mięśnia sercowego i naczyń może również dochodzić wskutek działań katecholamin uwalnianych z zakończeń nerwowych obwodowego układu adrenergicznego, który może być stymulowany przez angiotensynę II zarówno centralnie, jak i obwodowo. Tym bardziej, że u chorych z CKD obserwuje się wzmożoną aktywność układu współczulnego. Katecholaminy zwiększają opór naczyniowy, ale również wykazują działanie troficzne, nasilając proliferację komórek miocytów i komórek naczyń krwionośnych [21].

### WSPÓLNE SZLAKI NEFROPROTEKCJI I KARDIOPROTEKCJI

Biorąc pod uwagę współzależność i równoległy rozwój nieprawidłowości w nerkach oraz układzie sercowo-naczyniowym oraz

wspólne mechanizmy leżące u ich podstaw, można domniemywać, że działania mające na celu modyfikację wspólnych dla obu patologii czynników ryzyka mogą z jednej strony spowolnić czy zahamować progresję uszkodzenia nerek, z drugiej zaś strony ograniczyć powikłania sercowo-naczyniowe i tym samym poprawić rokowanie w tej grupie pacjentów [16].

W ramach nefro- i kardioprotekcji jest rekomendowane obniżenie systemowego ciśnienia tętniczego do wartości < 130/80 mm Hg u pacjentów z CKD, a nawet poniżej 125/75 mm Hg w grupie chorych z niewydolnością nerek i białkomoczem przekraczającym 1 g/dobę. Zalecane jest osobom palącym papierosy porzucenie nałogu. Ścisłej kontroli i leczeniu poddane są zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej towarzyszące CKD (tab. 3). Szczególna rola przypada statynom, których udział w prewencji pierwotnej i wtórnej powikłań sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej jest szeroko udokumentowany. Niektóre dane sugerują, że leki te odgrywają również istotną rolę w nefroprotekcji. Badania eksperymentalne wykazały bowiem związek między podwyższonym stężeniem cholesterolu a nasileniem zmian patologicznych zarówno w obrębie kłębuszków, jak i śródmiąższu nerek. Potencjalnie korzystna rola statyn wynika jednak nie tylko z ich wpływu na obniżenie poziomu cholesterolu, ale również z faktu, że wykazują one wiele niezwykle korzystnych tak zwanych działań

**Tabela 3.** Zasady postępowania nefroprotekcijnego

I. Eliminacja czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek	
II. Wczesne rozpoznanie przewlekłej choroby nerek	
III. Hamowanie progresji przewlekłej choroby nerek	
1. Specyficzna terapia nefroprotekcjna: • Farmakologiczna blokada układu RAA (ACE-I, ARB w monoterapii lub jako terapia skojarzona)	Cel: białkomocz < 0,3 g/dobę; obniżenie GFR < 2 ml/min/rok
2. Dodatkowa terapia farmakologiczna nadciśnienia tętniczego (jeśli konieczna)	Cel: ciśnienie tętnicze < 130/80 mm Hg; < 125/75 mm Hg, gdy białkomocz > 1 g/dobę
3. Ograniczenie spożycia soli	Cel: 3–5 g/dobę
4. Ograniczenie spożycia białka	Cel: 0,6–0,8 g białka/kg mc./dobę
5. Kontrola glikemii (chorzy na cukrzycę)	Cel: HbA <sub>1c</sub> < 6,5%
6. Kontrola gospodarki lipidowej	Cel: cholesterol frakcji LDL < 100 mg/dl; triglicerydy < 150 mg/dl
7. Leczenie niedokrwistości	Cel: hemoglobina > 11 g/dl
8. Kontrola wagi ciała	Cel: prawidłowa masa ciała, BMI < 25
9. Ograniczenie palenia tytoniu	Cel: całkowite zaprzestanie palenia

RAA (*renin-angiotensin-aldosterone*) — renina-angiotensyna-aldosteron, ACE-I (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB (*angiotensin II type 1 receptor blockers*) — antagoniści receptora AT-1 dla angiotensyny II

plejotropowych, zmniejszających między innymi stan zapalny oraz stres oksydacyjny. Niestety, badania kliniczne, w tym opublikowane niedawno wyniki badania *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), nie dostarczyły przekonujących dowodów na to, że stosowanie statyn zwalnia progresję CKD [22].

**Najważniejszą rolę we współczesnej farmakoterapii zespołu sercowo-nerkowego pełni od dwóch dekad leki hamujące układ RAA.** Przede wszystkim skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze, najważniejszy czynnik przyspieszający postęp przewlekłych nefropatii. Wykazano również, że leki te hamują postęp uszkodzenia nerek znacznie efektywniej niż leki hipotensyjne o innym mechanizmie działania. Nefroprotekcyny potencjał ACE-I oraz antagonistów receptora AT-1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blockers*) udowodniono w kontrolowanych badaniach zarówno u chorych z nefropatią cukrzycową, jak i wśród pacjentów z uszkodzeniem nerek, u którego podłoża nie leży cukrzyca [23]. Grupa antagonistów receptora mineralokortykoidowego nie doczekała się kontrolowanych badań dotyczących jej potencjału nefroprotekcijnego. Nadzieje związane z wykorzystaniem inhibitorów reniny w leczeniu CKD są tematem odrębnego artykułu w niniejszym numerze „Forum Nefrologicznego”, zaś obowiązujące rekomendacje dotyczące stosowania farmako-

logicznej blokady układu RAA w CKD były tematem publikacji, która ukazała się na łamach tego pisma przed dwoma laty [24].

Leki hamujące układ RAA wykazują również korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Badania pokazują, że ACE-I oraz ARB zmniejszają przerost mięśnia sercowego, zmniejszają przebudowę naczyń, ograniczają strefę martwicy oraz zapobiegają przebudowie i uszkodzeniom reperfuzyjnym w ostrym zawałe serca, a także zmniejszają obciążenie wstępne i następcze serca w zastoinowej niewydolności krążenia, prowadząc do wzrostu frakcji wyrzutowej serca i poprawy wydolności krążenia [25].

Wiele kontrolowanych badań przeprowadzonych w populacji z wydolnymi nerkami udowodniło kardioprotekcyjne właściwości ACE-I, ARB oraz antagonistów receptorów mineralokortykoidowych (tab. 4). W krótkim przeglądzie tych doniesień w pierwszej kolejności należy wspomnieć o badaniach *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) i *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS), które wykazały, że ACE-I zmniejszają ryzyko zgonu w grupie chorych z dysfunkcją lewej komory oraz u pacjentów z klinicznie jawną niewydolnością krążenia. W innych badaniach udowodniono kardioprotekcyjne działanie ACE-I u chorych z ostrym zawałem serca (GISSI-3, ISIS-4, AIRE) oraz

**Tabela 4.** Przegląd badań potwierdzających kardioprotekcyjne właściwości leków hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron

Badanie	Populacja	Porównanie	Wynik **
SOLVD	Dysfunkcja lewej komory serca (n = 4228)	Enalapril v. placebo	29%
CONSENSUS	Niewydolność krążenia (n = 253)	Enalapril v. placebo	27%
AIRE	Zawał serca (n = 2006)	Ramipril v. placebo	27%
HOPE	Duże ryzyko sercowo-naczyniowe (n = 9297)	Ramipril v. placebo	26%
MICRO-HOPE	Cukrzyca (n = 3577)	Ramipril v. placebo	25%
EUROPA	Choroba wieńcowa (n = 13655)	Perindopril v. placebo	20%
ELITE II	Niewydolność krążenia (n = 3152)	Losartan v. kaptopril	ns.
ONTARGET	Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (n = 25620)	Telmisartan v. ramipril	ns.
TRANSCEND	Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe (n = 5926)	Temisartan v. placebo	8%
OPTIMAAL	Zawał serca (n = 5477)	Losartan v. kaptopril	ns.
VALIANT	Zawał serca (n = 9818)	Walsartan v. captopril	ns.
LIFE	Nadciśnienie, przerost lewej komory (n = 9222)	Losartan v. atenolol	13%
RALES	Niewydolność krążenia (n = 822)	Spirololaktone v. placebo	27%
EPHESUS	Zawał serca, niewydolność krążenia (n = 6642)	Eplerenon v. placebo	21%

Wynik\*\* — redukcja: śmiertelności, śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, złożonego punktu końcowego lub redukcja rozwoju jawnej niewydolności krążenia w grupie przyjmującej lek hamujący układ RAA, SOLVD — *Studies of Left Ventricular Dysfunction*, CONSENSUS — *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*, AIRE — *Infarction Ramipril Efficacy Extension*, HOPE — *Heart Outcomes Prevention Evaluation*, MICRO-HOPE — *Heart Outcomes Prevention Evaluation Micro*, EUROPA — *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery*, ELITE II — *Evaluation of Losartan in the Elderly II*, ONTARGET — *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*, TRANSCEND — *Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease*, OPTIMAAL — *Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan*, VALIANT — *Valsartan in Acute Myocardial Infarction*, LIFE — *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*, RALES — *Randomised Aldactone Evaluation Study*, EPHESUS — *Eplerenone Neurohormonal Efficacy and Survival Study*

▶▶Zmniejszenie śmiertelności związane z stosowaniem ACE-I zaobserwowano również w populacji hemodializowanych, zwłaszcza wśród osób starszych◀◀

u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [*Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*]. Badania dotyczące wpływu ACE-I na ryzyko zgonu pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową przyniosły rozbieżne wyniki. Badanie *European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery (EUROPA)* wykazało, że perindopril zmniejsza ryzyko śmierci. Badanie *Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (PEACE)* nie potwierdziło jednak tak korzystnych właściwości ACE-I w odniesieniu do trandolaprilu [26].

Pewnej uwagi wymaga ocena wpływu leków hamujących układ RAA na powikłania sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą. Wyniki dotychczasowych badań są również rozbieżne. Przykładowo, badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation Micro (MICRO-HOPE)* udowodniło zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów z cukrzycą przyjmujących ACE. Analiza badania *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)* nie wykazała jednak różnic między ACE-I i beta-adrenolitykami w częstości występowania złożonych następstw sercowo-naczyniowych lub też zgonów wynikających z obecności cukrzycy. Powyższa obserwacja pozostaje z kolei w całkowitej sprzeczności z wynikami badania *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE)* przeprowadzonego wśród osób z nadciśnieniem tętniczym i z przerostem lewej komory. W badaniu tym, obejmującym osoby z cukrzycą, stosowanie losartanu wiązało się z 24,5-procentową redukcją ryzyka wystąpienia złożonych sercowo-naczyniowych następstw klinicznych oraz 38,7-procentową redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z atenololem [26].

Analiza badań *Evaluation of Losartan in the Elderly II (ELITE II)*, *Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL)*, *Valsartan in Acute Myocardial Infarction (VALIANT)* i *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* wskazuje, że ARB nie różnią się od ACE-I w aspekcie działań kardioprotekcyjnych, przynajmniej jeśli bierzemy pod uwagę populację pacjentów z niewydolnością krążenia, osoby w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego i pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Korzystny wpływ antagonistów aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy potwierdzi-

ło badanie *Randomised Aldactone Evaluation Study (RALES)*. Wykazano w nim między innymi, że dodatnie niewielkiej dawki spironolaktonu do uprzednio podawanych ACE-I oraz diuretyków pętlowych przynosi znaczną poprawę wskaźników śmiertelności u chorych z niewydolnością krążenia III–IV klasy czynnościowej według *New York Heart Association (NYHA)* [27]. Kardioprotekcyjne działanie wykazuje również eplerenon, który — jak wykazało badanie *Eplerenone Neurohormonal Efficacy and Survival Study (EPHESUS)* — dodany do standardowej terapii u pacjentów z zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewej komory powoduje zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych lub częstości hospitalizacji z przyczyn kardialnych [28].

Badań dotyczących omawianego zagadnienia w populacji z CKD jest niewiele. Na uwagę zasługuje analiza *post-hoc* badania HOPE, przeprowadzona w podgrupie 980 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Okazało się, że stosowanie ACE-I pod postacią ramiprilu zmniejsza ryzyko wystąpienia zawału serca, śmierci oraz śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zmniejszenie śmiertelności związane z stosowaniem ACE-I zaobserwowano również w populacji hemodializowanych, zwłaszcza wśród osób starszych [29]. Niestety, jak pokazują światowe badania, jakość opieki kardiologicznej u chorych z CKD pozostawia wiele do życzenia. W porównaniu z populacją ogólną znaczna część tych chorych nie otrzymuje leków hamujących układ RAA, mimo istnienia ewidentnych wskazań ku takiemu leczeniu [8].

## PODSUMOWANIE

Jak wynika z powyższych rozważań, istnieje ścisła zależność pomiędzy CKD a ryzykiem rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Przedstawione w artykule fakty wskazują na istnienie wspólnych szlaków patogenetycznych prowadzących z jednej strony do progresji przewlekłych nefropatii, a z drugiej strony do rozwoju groźnych dla życia powikłań kardiologicznych. Kluczową rolę w tych mechanizmach odgrywa nadmierna aktywacja układu RAA. Wczesne wykrycie CKD oraz **adekwatne leczenie nefroprotektoryjne oparte na farmakologicznej blokadzie układu RAA powinno więc skutkować zmniejszeniem ryzyka rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym i ograniczeniem śmiertelności w tej grupie pacjentów.**

## STRESZCZENIE

Populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) charakteryzuje się wysokim ryzykiem zachorowania na schorzenia układu krążenia oraz wysoką śmiertelnością w ich następstwie. Analiza przebiegu i rokowania CKD wskazuje również na fakt, że istnieje ścisły związek między zaawansowaną chorobą nerek i wielkością ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, prowadzący do sytuacji, w której ryzyko to wzrasta w miarę pogłębiania się uszkodzenia nerek. Wynika to między innymi z istnienia wspólnych szlaków patogenetycznych skutkujących z jednej strony pro-

gresją przewlekłych nefropatii, z drugiej zaś rozwojem groźnych dla życia powikłań kardiologicznych. Kluczową rolę w tej sekwencji zdarzeń odgrywa nadmierna aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*). Wczesne wykrycie CKD oraz adekwatne leczenie nefroprotektoryjne oparte na farmakologicznej blokadzie układu RAA powinno skutkować zmniejszeniem ryzyka rozwoju zmian w układzie sercowo-naczyniowym i ograniczeniem śmiertelności w tej grupie pacjentów.

**Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 144–152**

**Słowa kluczowe: nerki, serce, zespół sercowo-nerkowy, nefroprotekcja, kardioprotekcja**

1. Mann J.F., Dulau-Florea I., Franke J. Looking for people at high cardiovascular risk? Look at serum-creatinine. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 381–383.
2. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: S117–131.
3. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M., Brown J.B., Smith D.H. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 659–663.
4. Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1285–1295.
5. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
6. Foley R.N., Murray A.M., Li S. i wsp. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the united states medicare population, 1998 to 1999. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 489–495.
7. Jardine A.G., McLaughlin K. Cardiovascular complications of renal disease. *Heart* 2001; 86: 459–466.
8. Roy P., Bouchard J., Amyot R., Madore F. Prescription patterns of pharmacological agents for left ventricular systolic dysfunction among hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48: 645–651.
9. Weir M., Dzau V. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 205S–213S.
10. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004; 5: 102–108.
11. Foley R.N., Wang C., Collins A.J. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the us general population: the NHANES III study. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 1270–1277.
12. Rutkowski B., Opolski G., Januszewicz A., Tylicki L. Współzależność między nefroprotekcją a kardioprotekcją. W: Rutkowski P., Czekalski S., Mysliwiec M. (red.). *Nefroprotekcja podstawy patofizjologiczne i standardy postępowania terapeutycznego*. Wyd. Czelej, Lublin 2006: 261–277.
13. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1527–1539.
14. Brewster U.C., Perazella M.A. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am. J. Med.* 2004; 116: 263–272.
15. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B. Leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron w leczeniu przewlekłych chorób nerek: podstawy patofizjologiczne. *Nefrol. Dial. Pol.* 2004; 8: 102–106.
16. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J. Hypertens. Suppl.* 2005; 23: S9–17.
17. Grote K., Drexler H., Schieffer B. Renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 770–773.
18. Weir M., Dzau V. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 205S–213S.
19. Brown N. Aldosterone and end-organ damage. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005; 14: 235–241.
20. Huang Y., Wongamorntham S., Kasting J. i wsp. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin ii-independent mechanisms. *Kidney Int.* 2006; 69: 105–113.
21. Ritz E., Amann K., Fliser D. The sympathetic nervous system and the kidney: its importance in renal diseases. *Blood Press.* 1998; 3: 14–19.
22. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
23. Tylicki L., Larczynski W., Rutkowski B. Renal protective effects of the renin-angiotensin-aldosterone system blockade: from evidence-based approach to perspectives. *Kidney Blood Press. Res.* 2005; 28: 230–242.

**Piśmiennictwo**



24. Tylicki L., Jakubowska A., Rutkowski B. Praktyczne aspekty zastosowania farmakologicznej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w nefroprotekcji. *Forum Nefrol.* 2009; 2: 1–9.
25. Chrysant S.G. Current status of dual renin angiotensin aldosterone system blockade for the treatment of cardiovascular diseases. *Am. J. Cardiol.*; 105: 849–852.
26. Kjeldsen S.E., Julius S. Hypertension mega-trials with cardiovascular end points: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am. Heart J.* 2004; 148: 747–754.
27. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
28. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
29. Mann J.F., Gerstein H.C., Pogue J., Bosch J., Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the hope randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 629–636.