

Posebne populacije bolesnika: Udružena ishemijska bolest srca i hronična bubrežna insuficijencija

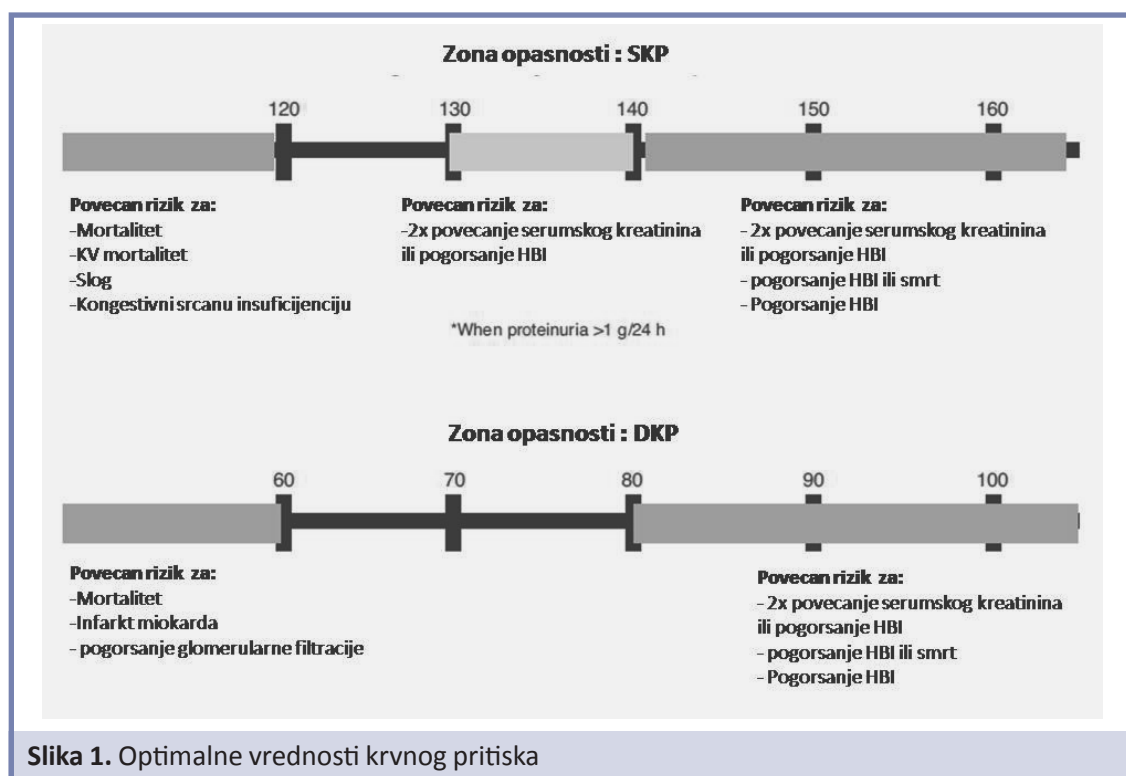
Milan Nedeljković, Zlatko Mehmedbegović

Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Udruženost između hronične bubrežne insuficijencije (HBI) i kardiovaskularnog mortaliteta je poznata i dokazana, i kao takva postoji dvosmerno. Naime, kardiovaskularni uzroci smrtnosti su češći kod pacijenata sa HBI u odnosu na opštu populaciju, kao što je i prognoza pacijenata sa dijagnostifikovanim oboljenjem kardiovaskularnog sistema i HBI znatno lošija u odnosu na bolesnike bez ovog pridruženog morbiditeta. Otuda miokardna revaskularizacija predstavlja jedan od bitnih aspekata lečenja pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom. Nažalost, i sama revaskularizaciona procedura, bilo da je to perkutanom pristupom sa upotrebom potencijalno nefrotoksičnog kontrastnog sredstva, ili da je to hirurškim pristupom i povezanim periproceduralnim hemodinamskim perturbacijama, može doprineti pogoršanju postojeće ili uzrokovati novonastalo ireverzibilno oštećenje bubrega. Stoga je neophodno, pre svega, identifikovati pacijente koji zahtevaju revaskularizaciju, a koji imaju bilo kakvo oštećenje bubrežne funkcije.

Definicija HBI

Za definisanje HBI neophodno je odrediti glomerularnu filtraciju (GFR), jer sama serumna vrednost kreatinina može se koristiti samo za grubu procenu bubrežnog stanja s obzirom na to da je sama vrednost zavisna od niza faktora kao što su telesna masa, godine, pol, udeo mišićne mase, unos hranljivih materija, itd. Najčešće korišćena formula za izračunavanje GFR je Cockcroft-Gault metod (<http://www.clinicalcalculator.com/english/nephrology/cockcroft/cc.htm>), a normalne vrednosti su za mladog muškarca su približno 100–130 mL/min/1.73 m², a za mladu ženu 90–120 mL/min/1.73 m². Sama HBI se klasifikuje u 5 grupa u zavisnosti od težine bolesti i redukcije GFR, a kao značajno sniženje, sa prognostičke tačke gledišta, uzima se umereno sniženje sa GFR manjom od 60 mL/min/1.73 m². Pored praćenja serumskog kreatinina, može se koristiti i novi senzitivniji marker bubrežne funkcije Cistatin C, za kojeg je utvrđeno da ima raniji porast u slučaju oštećenja kao i da je nešto specifičniji kod pacijenata sa više od 75 godina starosti.



Medikamentna terapija ishemijske bolesti srca sistema kod pacijenata sa HBI

Pravilna regulacija krvnog pritiska (KP) redukuje smrtnost kako od samog ishemijskog kardiovaskularnog oboljenja tako i usled napredovanja bubrežne bolesti. Postoji veliki broj kliničkih vodiča koji su definisali optimalni terapijski opseg vrednosti KP koji treba postići prilikom propisivanja antihipertenzivnih lekova, ali između njih ne postoji jasna saglasnost. Tri randomizovane studije (MDRD, REIN-2, AASK) ispitivale su efekat intenzivne regulacije KP kod bolesnika sa uobičajnom regulacijom KP kod pacijenata sa HBI, sa sećernom bolešću ili bez nje.¹⁻³

Na osnovu rezultata ovih studija došlo se do optimalnog opsega vrednosti za sistolni krvni pritisak kao i za donje granice za dijastolni krvni pritisak iznad i ispod kojih dolazi do povećanja rizika za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja kao i do napretka HBI. Kod pacijenata sa HBI i hipertenzivnom bolešću, cilj je zadržati SKP ispod 140 mmHg (120-130 mmHg), kao i dija-stolni ispod 80 mmHg (Slika 1).

Randomizovane studije i meta-analize koje su analizirale kardiovaskularne ishode kod pacijenata sa HBI/proteinurijom koji su tretirani lekovima koji blokiraju renin-angiotenzin sistem, pokazale su redukciju i u KV mortalitetu i u progresiji HBI, kao i u redukciji proteinurije kako kod dijabetične tako i kod nedijabetične nefropatije, sa napomenom da je efekat bio mnogo veći kod pacijenata sa proteinurijom.^{4,5} Prema postojećim dokazima preporučuje se terapija sa ACEI/ARB kod pacijenata bez dijabetesa i hipertenzije ukoliko je urinarna ekskrecija protein ≥ 1 g/dan, a ukoliko je prisutna i hipertenzija onda je granica manja (0,5 g/dan). Važno je istaći da nema razlike u izboru ACEI kao i ARB, niti ARB imaju prednost u odnosu na ACEI ili da je opravdana kombinacija ACEI/ARB. S obzirom na ekonomske aspekte, preporučuje se prvo uvođenje ACEI, a tek onda kao zamena netolerantim pacijentima, prepisivanje terapije ARB.

Povišeni nivoi lipida su u epidemiološkim studijama istaknuti kao jedan od faktora koji predisponira nastanak HBI, a na eksperimentalnim modelima je dokazano štetno dejstvo visokih nivoa triglicerida i LDL holesterola na mezangijalne ćelije dovodeći do njihove proliferacije kao i generalizovanog aterosklerotskog oštećenja koje ne zaobilazi ni renalne sudove.⁶⁻⁸ S obzirom na to da HBI nije prepoznata kao poseban kardiovaskularni faktor rizika, preporuke za primarnu primenu statinske terapije kod pacijenata sa HBI se ne razlikuju u odnosu na opštu populaciju, dok je u sekundarnoj prevenciji kod pacijenata sa HBI i prethodnim KV događajem, njihova primena obavezna bez obzira na nivo lipida u krvi. Sama primena statina nema negativnih efekata na glomerulanu filtraciju i bubrežnu funkciju. Dislipidemija kod HBI ima svoje specifičnosti koje zavise pre svega od tipa bubrežnog oboljenja i stadijuma bolesti (dijabetična nefropatija, dijaliza, terminalna HBI), te su najčešće isprva povišene vrednosti triglicerida, dok LDL holesterol iako ne postiže visoke vrednosti, menja odnos svojih frakcija i postoje mnogo aterogeniji, dovodeći do ubrzanje ateroskleroze.

U celini, kod bolesnika sa HBI i IBS potrebno je voditi računa o farmakokinetici i upotrebljavati lekove koji nemaju eliminaciju preko bubrega, odnosno prilagoditi dozu lekova koji imaju eliminaciju preko bubrega (npr. atenolol, sotalol, ACE inhibitori). Potrebno je na osnovu klirensa kreatinina podesiti dozu, ili ih zameniti lekovima koji se predominantno izlučuju preko jetre (propranolol, metoprolol, nebivolol, karvedilol, fosinopril, itd.). Rosuvastatin je kontraindikovano ako je klirens kreatinina <30 ml/min. Simvastatin i atorvastatin su klinički ispitani u HBI, doza oba leka je maksimalno 10mg/dan ako je klirens kreatinina <30 ml/min.

Izbor revaskularizacione strategije u zavisnosti od stadijuma HBI

Kod bolesnika sa blagim ($60 \leq \text{GFR} \leq 90$ ml/min/1.73m²) do umerenim sniženjem GFR ($30 \leq \text{GFR} \leq 60$ ml/min/1.73m²) postoji dosta konzistentnih dokaza da je hirurška revaskularizacija bolji terapijski izbor u odnosu na PCI, pogotovo kod bolesnika kod kojih je dijabetes melitus uzročnik HBI, sa predlogom za „off-pump“ tipom hirurške intervencije. Kod bolesnika sa izraženom ($15 \leq \text{GFR} \leq 30$ ml/min/1.73m²) i terminalnom fazom bolesti ($\text{GFR} \leq 15$ ml/min/1.73m²) nema tako jasnih dokaza u korist hirurškog pristupa. Hirurgija kod ovih bolesnika donosi bolje dugoročne rezultate ali više intrahospitalnih događaja i komplikacija, dok suprotno važi za PCI u odnosu na CABG (Tabela 1). Sam izbor stentova za PCI, DES vs. BMS, nije jasno u korist DES-a, pošto u prilog DES-a govori samo ređa pojava rekurentne ishemijske, dok na drugoj strani imamo dokazano veći rizik od rane i kasne tromboze sa odnosom rizika između 3,1 i 6,5.

Tabela 1. Specifične preporuke za bolesnike sa blagom do umerenom HBI

	Klasa preporuke	Nivo dokaza	Reference
Hirurška revaskularizacija ima prednost u odnosu na PCI ukoliko težina koronarne bolesti opravdava indikaciju, rizik od intervencije je primeren, kao i očekivana dužina života	IIa	B	10, 13
„Off-pump“ hirurška revaskularizacija ima prednost u odnosu na „on-pump“	IIb	B	14
Za PCI, DES imaju prednost u odnosu na BMS	IIb	C	/

Kontrastom indukovana nefropatija

Kontrastom indukovana nefropatija (CIN) predstavlja treći najčešći uzrok jatrogeno izazvanih akutnih bubrežnih insuficijencija u bolničkim uslovima, posle hirurgije i hipotenzije. Definiše se kao postproceduralno povećanje serumskog kreatinina (sCr) od 25% ili apsolutno gle-

dano više od 0.5 mmol/L, u odnosu na preproceduralnu vrednost, u prvih 5 dana od procedure. Iako je oštećenje najčešće reverzibilno i GFR se vraća na prvobitnu vrednost u toku 2 nedelje, može doći i do trajnog oštećenja. S obzirom na to da nema apsolutno efikasnog postupka kojim se ova komplikacija može izbeći, preporučuje se pre svega prepoznavanje bolesnika sa povišenim rizikom od ove komplikacije (pregzistirajuća blaga

bubrežna insuficijencija, dijabetes melitus, starost, niska EF, dehidratacija, upotreba nefotoksičnih lekova, hipotenzija, srčana insuficijencija itd), a zatim i primena preventivnih mera koje treba prilagoditi riziku i stanju bolesnika (Tabela 2). Najvažnija i najefikasnija mera je svakako limitacija količine kontrasta tako da odnos količine i GFR ne bude veći od 3,7 ili da maksimalna doza ne bude veća od 4ml/kg.¹¹

Tabela 2. Preporuke za prevenciju CIN-a

Intervencija	Doza	Klasa preporuke	Nivo dokaza	Ref
Svi bolesnici sa HBI				
Optimalna medikamentna terapija (beta blokatori, ARB ili ACE inhibitori, statini)	Prema kliničkim indikacijama	I	A	9
Hidratacija (fiziološki rastvor)	1 ml/kg/h (12 h pre i 24 h posle) 0.5 ml/kg/h ukoliko EF<35% ili NYHA >2	I	A	15-18
N-acetilcistein	600-1200 mg/d 24 h pre i 24 h posle	IIb	A	16,17
Na-bikarbonatna 0.84% infuzija	1 h pre procedure bolus = TT x 0.462 mEq + 6 h posle infuzija TT x 0.154 mEq	IIb	A	15, 16, 17
Bolesnici sa blagom, umerenom ili izraženom HBI				
Upotreba nisko ili izo-osmolarnih kontrasta (Iopramide, Iohexole, Iodixanol)	< 350 ml total, ili < 4ml/kg	I	A	19, 20-22
Bolesnici sa izraženom HBI				
Razmotriti profilaktičku hemofiltraciju 6 h pre procedure	Zamena tečnosti brzinom od 1000 ml/h bez izmene težine bolesnika i infuzija fiziološkog brastvora 24h nakon	IIa	B	23, 24
Elektivna hemodijaliza se ne preporučuje kao preventivna mera		III	B	25

Konkomitantna terapija lekovima prilikom izlaganja kontrastnom sredstvu

Uticaj konkomitantne terapije na bubrežnu funkciju je poznat, međutim jasnih dokaza o štetnosti ili koristi primene lekova tokom izlaganja kontrastnom mediju nema, i većina podataka i stavova dolazi iz manjih nerandomizovanih studija, kliničkih prezentacija slučajeva ili iz ekspertskog kliničkog iskustva. Međutim, s obzirom na njihovu potencijalnu štetnost/korist kao i učestalost primene potrebno je skrenuti pažnju na njihove efekte (Tabela 3).

Literatura:

- Klahr S., Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330 (13): 877–884.
- Ruggenti P., Perna A., Loriga G., et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9463): 939–946.
- Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T., et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288 (19): 2421–2431.
- Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Annl Intern Med* 2008; 148 (1): 30–48.
- Anon. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349 (9069): 1857–1863.
- Oda H., Keane WF. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney International – Supplement*. 1999; 71: S2–5, 1999 Jul.: S2–S5.
- Oda H., Keane WF. Lipids in progression of renal disease. *Kidney International – Supplement*. 1997; 62: S36–8, 1997 Nov.: S36–S38.
- O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y., et al. Lovastatin inhibits proliferation of rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1993; 91: 83–87.
- Poldermans D., Bax JJ, Boersma E., et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2769–2812.
- Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Schneider JP, Topol EJ, Lauer MS. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation* 2004; 109: 2290–2295.
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Comparative survival of dialysis patients in the United States after coronary angioplasty, coro-

Tabela 3. Lekovi koji se koriste u kardiologiji i bubrežna funkcija

Grupa	Efekat	Klasa dokaza	Lekovi	Preporuka
Lekovi koji mogu uticati na renalnu hemodinamiku pre i tokom izlaganja kontrastu				
Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID) i inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2)	Renalna vazokonstrikcija (smanjenje prostaglandina, povećanje efekta adenozina)	B,C	Aspirin, Indo-metacin, Brufen	Isključenje pre izlaganja kontrastu, zamena za druge analgetike
Antihipertenzivni lekovi	Uzrokovanje hipotenzije i smanjenje renalne perfuzije (povećanje toksičnosti kontrastnog medija)	B	ARB, ACE inhibitori (Kaptopril)	Monitoring pritiska, održavanje sistemske arterijske tenzije
Dopamin	Moguće povećanje renalne perfuzije u tkz. „renalnoj dozi“, pozitivan inotropni efekat	A		Nema dokaza o efektu, ali pozitivan inotropni efekat može u određenim situacijama popraviti renalnu perfuziju
Diuretici	Hipotenzija, hiperkalemija za K-štedeće diuretike	B	Spirono-lakton, tiazidni diuretici, furosemid	Primena uporedo sa hidratacijom pacijenta (sprečavanje preopterećenja tečnostima)
Lekovi koji mogu uzrokovati direktnu tubularnu toksičnost				
Manitol	Osmotska diureza, direktna toksičnost na tubule	B		Najčešća primena kod neuroloških pacijenata, uzdržati se od primene periproceduralno
Aminoglikozidni antibiotici	Direktna medularna i instercijalna oštećenja	A		Jednokratna primena leka, uzdržavanje od primene 6-8 h kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom, 24 h kod osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom
Lekovi koji mogu delovati postproceduralno nakon izlaganja kontrastu				
Metformin	Moguća laktična acidoza kod pacijenata sa smanjenom bubrežnom funkcijom i DM tip II	B	Gluformin	Isključenje na dan primene i narednih 24-48 h nakon procedure kod pacijenata sa DM tip II (i/ili smanjenom bubrežnom funkcijom)
Statini	Moguć protektivni efekat	B		Uobičajena primena periproceduralno

- nary artery stenting, and coronary artery bypass surgery and impact of diabetes. *Circulation* 2002;106:2207–2211.
- Szczzech LA, Reddan DN, Owen WF, et al. Differential survival after coronary revascularization procedures among patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2001; 60: 292–299.
 - Sajja LR, Mannam G., Chakravarthi RM, et al. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 378–388.
 - Laskey WK, Jenkins C., Selzer F., et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 584–590.
 - Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038–1046.
 - Briguori C., Airolidi F., D'Andrea D., et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation*
 - Marenzi G., Assanelli E., Marana I., et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773–2782.
 - Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
 - Laskey WK, Jenkins C., Selzer F., et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 584–590.
 - Aspelin P., Aubry P., Fransson SG, Strasser R., Willenbrock R., Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–499.
 - Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924–930.
 - Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S., et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115: 3189–3196.
 - Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.
 - Marenzi G., Lauri G., Campodonico J., et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155–162.
 - Vogt B., Ferrari P., Schönholzer C., et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–698.