



Kardiorenalna insuficijencija: koncept i terapijski principi

Petar Otašević

Centar za kardiovaskularna istraživanja „Dr Aleksandar D. Popović“, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Sve veći broj bolesnika sa srčanom slabošću ima i bubrežnu insuficijenciju, što je udruženo sa značajno lošijim preživljavanjem. Pod kardiorenalnom insuficijencijom se podrazumeva patofiziološko stanje u kome kombinovana srčana i bubrežna disfunkcija ubrzavaju popuštanje svakog organa pojedinačno. Postoji malo podataka o optimalnoj medikamentnoj terapiji ovih bolesnika, jer su kliničke studije uključile srazmerno mali broj bolesnika sa umerenom i teškom bubrežnom insuficijencijom. Bolesnike sa bubrežnom disfunkcijom treba procenivati na osnovu brzine glomerulske filtracije, a ne na osnovu serumske koncentracije kreatinina. Dostupni podaci pokazuju da ACE inhibitori produžavaju preživljavanje u bolesnika sa srčanom slabošću i blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom. Ove lekove treba oprezno koristiti kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom zbog potencijalnog rizika od daljeg pogoršanja bubrežne funkcije. Čini se da je efekat beta-blokatora na poboljšanje preživljavanja nezavisan od funkcije bubrega, ali ovo pitanje još uvek nije potpuno razjašnjeno jer je veoma mali broj bolesnika sa umerenom ili teškom renalnom insuficijencijom uključen u velike kliničke studije. Spironolakton treba koristiti veoma oprezno, ili ga uopšte ne koristiti, kod svih bolesnika sa odamaklom bubrežnom insuficijencijom zbog visoke učestalosti potencionalno letalne hiperkalijemije. Bezbednost digoksina kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom takođe nije jasno definisana, dok primenu nesteroidnih antiinflamatornih lekova svakako treba izbegavati kod ovih bolesnika. Statine svakako treba koristiti kod ove grupe bolesnika, jer je pokazano da njihova primena može produžiti život. Potrebne se dalje studije kako bi se definisala optimalna medikamentna terapija kod bolesnika sa srčanom i renalnom insuficijencijom.

Ključne reči Srčana insuficijencija, bubrežna insuficijencija

Uvod

Epidemiološke studije su pokazale da se hronična srčana (HSI) i hronična bubrežna (HBI) insuficijencija relativno često javljaju u opštoj populaciji i da njihova učestalost raste sa godinama starosti, tako da se HSI javlja u približno 5% ljudi starijih od 60 godina, a HBI u približno 8% ljudi starijih od 65 godina.^{1, 2} Takođe je poznato da se ove bolesti često javljaju zajedno, ali nije sasvim jasno kakva je uzročno-posledična veza HSI i HBI, odnosno da li je njihovo često zajedničko javljanje posledica čestog javljanja ovih bolesti u opštoj populaciji ili razvoj jedne bolesti utiče na razvoj druge.

Veliki broj studija je identifikovao postojanje proteinurije i stepen oštećenja bubrežne funkcije (izražen preko klirensa kreatinina ili stepena glomerulske filtracije) kao nezavisne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti,³ pa je tako utvrđeno da je kardiovaskularni

mortalitet bolesnika sa terminalnom HBI najmanje 10 puta veći u odnosu na opštu populaciju.⁴ Sa stepenom oštećenja bubrežne funkcije raste i učestalost koronarne bolesti, hipertrofije leve komore i HSI, tako da bolesnici sa HBI imaju osam puta veću učestalost HSI u odnosu na bolesnike bez HBI.⁵

S druge strane, serumska koncentracija i klirens kreatinina predstavljaju nezavisne prediktore mortaliteta kod bolesnika sa HSI.⁶ Nedavno je pokazano da je na kraju desetogodišnjeg praćenja bolesnika sa HSI u životu bilo samo 12% bolesnika sa bazalnim klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min u odnosu na 75% bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega.⁷

Čini se da ovi podaci ubedljivo govore u prilog postojanja dublje uzročno-posledične veze između ove dve bolesti, tako da je u poslednje vreme došlo do razvoja koncepta kardiorenalnog sindroma kojim se pokušava detaljno objasniti međusobni odnos HSI i HBI.

Kardiorenalni sindrom

Pod izrazom kardiorenalni sindrom se podrazumeva stanje u kome kombinovana srčana i bubrežna insuficijencija ubrzavaju popuštanje pojedinačnih organa, tako da su kardiovaskularni mortalitet i morbiditet za najmanje jedan red veličine veći nego u opštoj populaciji.⁸

Klasični koncept adaptacije organizma na HSI i HBI podrazumeva koncept hemodinamske kontrole u kome glavnu ulogu imaju bubrezi, kao regulator volumena ekstracelularne tečnosti, i sistem renin-angiotenzin-aldosteron sa pripadajućim biohemijski aktivnim jedinjenjima (endotelin, natriuretski peptidi, azot oksid). Ovim modelom se mogu objasniti promene volumena ekstracelularne tečnosti, krvnog pritiska i minutnog volumena u bolesnika sa popuštanjem srca i bubrega. Međutim, njime se ne mogu objasniti ubrzana ateroskleroza, remodelovanje i hipertrofija leve komore, kao ni pogoršanje funkcije bubrega.

Upravo iz ovog razloga je predložena dopuna klasičnog koncepta regulacije volumena tečnosti i krvnog pritiska, koja je nazvana kardiorenalna veza.⁹ Tokom poslednjih nekoliko godina su opisani regulatorni mehanizmi koji ne kontrolišu hemodinamiku, već utiču na druge aspekte kardijalne i renalne funkcije. Od ovih mehanizama su najvažniji inflamacija, aktivacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zatim aktivacija simpatikusa i nesklad produkcije azot monoksida i slobodnih kiseoničnih radikala. Ovaj skup mehanizama se naziva i kardiorenalna veza, jer im je zajedničko da ih može aktivirati bilo srčana ili bubrežna insuficijencija, a koji potom nezavisno izazivaju oštećenje oba organa.⁷ Kardiorenalni sindrom se javlja u preko 30 % bolesnika sa HSI.

Lekovi u lečenju HSI kod bolesnika sa HBI

Velike studije su pokazale da primena inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEi), blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), beta-blokatora i/ili spironolaktona poboljšava preživljavanje u bolesnika sa HSI. Iz ovih studija su uglavnom isključivani bolesnici sa umere- nom ili teškom HBI, tako da zapravo postoji veoma malo dokaza o tome kako treba lečiti bolesnike koji istovremeno imaju HSI i HBI. Bubrežna funkcija je od velike važnosti u lečenju ovih bolesnika jer se zna da primena ACEi, ARB, spironolaktona i digitalisa može biti povezana sa povećanjem učestalosti neželjenih dejstava kod bolesnika sa HBI. Zbog toga u rutinskoj kliničkoj praksi postoji određena nedoumica kod primene ovih lekova, što je pokazala i nedavna studija Ezekowitza i saradnika koja je utvrdila da upotreba ACEi, beta-blokatora i statina opada kako stepen oštećenja bubrežne funkcije raste.¹⁰

ACEi. Glavni razlozi za manju primenu ACEi kod bolesnika sa HBI jesu strah od pogoršanja renalne funkcije i od hiperkalijemije, kao i nedoumice oko konkomitantne primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL).

U CONSENSUS studiji je nešto više od trećine bolesnika na prvoj kontroli nakon početka primene enalapрила imalo povećanje serumskog kreatinina veće od 30 %, ali

se kod gotovo svih bolesnika kreatinin normalizovao na narednim kontrolama, čak i bez smanjenja doze ACEi.¹¹ Najznačajniji nalaz je da primena ACEi ima sličan efekat na smanjenje mortaliteta bez obzira na to da li je ili nije došlo do inicijalnog porasta vrednosti kreatinina. Slične rezultate su dale i SOLVD i ATLAS studija, koja je pokazala i da porast serumskog kreatinina direktno zavisi od doze ACEi.^{12,13} Subanaliza HOPE studije je pokazala da ramipril smanjuje učestalost kardiovaskularnih događaja bez obzira na bazalnu koncentraciju kreatinina. U ovu studiju, međutim, nisu uključeni bolesnici sa serumskom koncentracijom kreatinina većom od 200 $\mu\text{mol/L}$.

Postoji opravdana bojazan od pojave hiperkalijemije kod primene ACEi u bolesnika sa HBI, jer je pokazano da je koncentracija serumskog kreatinina veća od 133 $\mu\text{mol/L}$ povezana sa gotovo 5 puta većim rizikom od nastanka hiperkalijemije, dok sama srčana insuficijencija ovaj rizik povećava za gotovo 3 puta.¹⁴ Opasnost od hiperkalijemije je još veća ukoliko se istovremeno daju diuretici koji štede kalijum.¹⁵

Primena NSAIL je udružena sa retencijom tečnosti koja može dovesti do pogoršanja znakova i simptoma HSI.¹⁶ Takođe je utvrđeno da NSAIL mogu uticati na sistem renin-angiotenzin-aldosteron i da njihova zajednička primena sa ACEi može potencirati ova neželjena dejstva, pogotovo u bolesnika sa HBI.¹⁷

Za sada nema dokaza da postoji razlika u dejstvu različitih ACEi na smanjenje smrtnosti kod bolesnika sa HBI, ali se zna da nemaju svi ACEi isti farmakokinetički profil. Naime, fosinopril se značajno manje akumulira u plazmi bolesnika sa HBI u odnosu na enalapril i lizinopril, što je verovatno posledica njegovog dualnog izlučivanja preko jetre i bubrega.¹⁸ Ova činjenica stvara teoretsku mogućnost da fosinopril ima manju učestalost neželjenih efekata i bolju efikasnost u odnosu na ostale ACEi, ali za sada nema podataka koji bi ovu pretpostavku potvrdili.

Ovi podaci ukazuju da je strah od primene ACEi kod bolesnika sa HBI uglavnom neosnovan. U oko 30 % bolesnika sa teškom HSI, nezavisno od bubrežne funkcije, dolazi do reverzibilnog porasta serumskog kreatinina koji se vraća na normalne vrednosti bez modifikacije doze ACEi. Mere za smanjenje neželjenih efekata ACEi u bolesnika sa HBI uključuju izbegavanje njihovog davanja kod dehidriranih bolesnika i izbegavanje zajedničke primene sa spironolaktonom i NSAIL kod bolesnika sa teškom HBI. Kod bolesnika kod kojih se porast kreatinina održava treba razmotriti prekid terapije ACEi.

ARB. ARB imaju sličan efekat na bubrežnu funkciju kao ACEi, tako da i njihova primena dovodi do inicijalnog porasta serumskog kreatinina i moguće pojave hiperkalijemije.¹⁹ Shodno tome, za primenu ARB kod bolesnika sa HBI važe iste mere opreza kao i za primenu ACEi.

Beta-blokatori. Za razliku od ACEi, postoji manje fizioloških razloga za različito dejstvo beta-blokatora u bolesnika sa HBI u odnosu na bolesnike sa HSI i normalnom bubrežnom funkcijom. U velikim kliničkim placebo kontrolisanim studijama koje su ispitivale beta-blokatore uočen je mali broj neželjenih renalnih efekata.²⁰ Po započinjanju terapije dolazi do inicijalnog pada minut-

nog volumena i protoka krvi kroz bubrege, što može dovesti do prolazne hipotenzije i prolaznog pogoršanja renalne funkcije koji se vremenom normalizuju ili čak poboljšavaju. Ovi početni neželjeni efekti se mogu izbjeći postupnim titriranjem doze beta-blokatora. Postoji jako malo podataka o efikasnosti beta-blokatora kod bolesnika sa HSI i HBI, ali je subanaliza CIBIS II studije pokazala da je efekat bisoprolola na preživljavanje bolesnika sa HSI nezavisan u odnosu na klirens kreatinina.²¹ S obzirom na to da se metoprolol i karvedilol predominantno izlučuju preko jetre, moguće je da im treba dati prednost u odnosu na beta-blokatore koji se većim delom izlučuju preko bubrega.

Spironolakton. RALES studija je pokazala da se hiperkalijemija razvija u svega 2 % bolesnika sa HSI koji uzimaju spironolakton. Ova studija je, međutim, gotovo isključivo uključila bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom.²² Naknadni radovi su pokazali da je hiperkalijemija veoma česta kod bolesnika koji imaju HBI, a pogotovo kod starijih bolesnika koji uzimaju i ACEi. Zbog toga se savetuje oprezna upotreba niskih doza spironolaktona kod bolesnika sa HBI.

Digitalis. S obzirom na to da klirens digitalisa direktno zavisi od stepena glomerularne filtracije, jasno je da HBI može negativno uticati na bezbednost njegove primene. Do sada nijedna studija nije ispitivala razliku kliničke efikasnosti digitalisa u odnosu na stepen poremećaja bubrežne funkcije. Da bi se digitalis bezbedno primenio u bolesnika sa HBI, terapiju ne treba započinjati dozom punjenja i treba je nastaviti u niskoj dozi (0.125mg).²³

NSAIL. Primena ovih lekova dovodi do lošijeg preživljavanja bolesnika sa HSI.²⁴ NSAIL inhibiraju lokalno stvaranje prostaciklina, čime se slabi povoljno dejstvo ACEi.²⁵ Bolesnici sa HBI su posebno podložni neželjenim efektima kombinovane primene NSAIL i ACEi.²⁶ Primena aspirina takođe može uzrokovati gore navedene probleme, ali je velika meta-analiza pokazala da ACEi ipak imaju povoljno dejstvo na preživljavanje i kod bolesnika sa HSI koji uzimaju aspirin.²⁷

Statini. Bolesnici sa odmaklom HBI veoma često imaju normalne serumske koncentracije ukupnog i LDL holesterola.²⁸ Međutim, oko 20 % do 40 % ovih bolesnika imaju povišenu koncentraciju ukupnog holesterola i sniženu koncentraciju HDL holesterola. Kod ove grupe bolesnika je takođe povišena koncentracija oksidiranog LDL holesterola koji je veoma aterogen, kao i koncentracije Lp(a).²⁹ Veruje se da upravo zbog ovih razloga bolesnici sa odmaklom HBI imaju veći rizik od nastanka ateroskleroze u odnosu na opštu populaciju.

Na više od 3700 bolesnika je pokazano da primena statina u bolesnika sa odmaklom HBI smanjuje kardijalni mortalitet tokom dugoročnog praćenja.³⁰ U ovoj studiji statini su davani u standardnim dozama i nije primećen porast učestalosti neželjenih efekata. S toga kod bolesnika sa HSI i HBI statine treba primenjivati u skladu sa važećim preporukama za primarnu i sekundarnu prevenciju ateroskleroze.³¹

Pristup lečenju HSI kod bolesnika sa HBI

Određivanje težine HBI. Prvi izazov koji se postavlja pred kliničara jeste određivanje stepena težine HBI, kao i nekonzistentnost u definiciji stepena poremećaja bubrežne funkcije. Merenje brzine glomerulske filtracije (BGF) predstavlja zlatni standard za procenu bubrežne funkcije. Određivanje BGF klasičnim metodama je skupo, dugotrajno i zahteva primenu radioaktivnog izotopa. S druge strane, merenje koncentracije kreatinina u serumu je jednostavno i često se koristi u kliničkoj praksi. Međutim, koncentracija kreatinina predstavlja nepouzdan marker težine HBI, jer nelinearno korelira sa brzinom glomerulske filtracije i zavisi od starosti, pola, rase i telesne mase. Iz ovih razloga se preporučuje procena BGF pomoću Cockcroft–Gault formule $[(140 - \text{starost}) \times \text{telesna težina (kg)} \times 0.85 \text{ ukoliko je ženski pol}] / [72 \times \text{koncentracija serumskog kreatinina (mg/dL)}]$ ili pomoću formule Modification of Diet in Renal Disease.^{32, 33} BGF se pomoću ovih formula može izračunati putem interneta jednostavnim on-line ubacivanjem traženih podataka (www.nephron.com). Prema novim preporukama, umerena HBI je definisana kao BGF od 30 do 60 mL/min po 1.73 m², teška HBI kao BGF od 15 do 30 mL/min po 1.73 m², i terminalna HBI kao BGF manja od 15 mL/min po 1.73 m².³⁴

Lečenje HSI kod umerene i teške HBI. Dole navedene preporuke o primeni određenih vrsta lekova u terapiji HSI kod bolesnika sa HBI predstavljaju lični stav autora teksta i bazirani su na pretrazi postojeće literature i ličnom iskustvu.

Kod bolesnika sa umereno teškom HBI ACEi svakako treba primeniti, ali ih treba primeniti oprezno i treba ih sporo titrirati. Pri uvođenju ACEi u terapiju, treba započeti sa najviše ¼ maksimalne doze leka (preporučljivo 1/8). Dozu ACEi treba povećati tek nakon 30 dana. Pri svakom povećanju doze treba kontrolisati kreatinin nakon 15 i 30 dana od povećanja doze. Ukoliko je porast kreatinina veći od 30 %, treba smanjiti dozu ACEi, a ako je veći od 50 %, treba obustaviti davanje ACEi. Ukoliko bolesnik dobro toleriše ACEi, nema razloga da se ne primeni maksimalna preporučena doza leka. Čini se da je izbor ACEi kod ovih bolesnika individualan, ali treba razmisliti o eventualnim prednostima davanja ACEi sa dualnom ekskrecijom kao što je fosinopril.

Kod ovih bolesnika se daju standardne doze beta-blokatora i statina. Ukoliko bolesnik ima koronarnu bolest, aspirin treba davati u dozi ne većoj od 100 mg/dnevno. Aspirin ne treba davati kod bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom, jer je potencijalni korisnik efekat u smislu prevencije tromboembolije mali, a verovatnoća neželjenih efekata relativno velika. Spironolakton treba davati oprezno, uz čestu kontrolu kalijuma, i to u dozi ne većoj od 25 mg. Za davanje digitalisa ne postoji jasan stav, ali ukoliko se lek uključi u terapiju, to treba činiti u dnevnoj dozi ne većoj od 0.125 mg.

Kod bolesnika sa teškom HBI primena ACEi verovatno ima povoljan klinički efekat, ali je potrebna striktna kontrola kreatinina. Pri uvođenju ACEi u terapiju treba započeti sa 1/8 maksimalne doze, dok titraciju treba vr-

šiti veoma sporo i oprezno. Većina ovih bolesnika ne toleriše maksimalne doze ACEi. Iako nema jasnih podataka, čini se da je kod ovih bolesnika fosinopril verovatno lek izbora. Beta-bloktori se daju u standardnim dozama, uz istovremenu agresivnu terapiju visokim dozama statina. Aspirin se kod ovih bolesnika ne sme davati zbog moguće retencije tečnosti i pogoršanja znakova i simptoma HSI. Ukoliko bolesnik ima koronarnu bolest, klopogrel predstavlja antiagregacioni lek izbora. Spironolaktom takođe ne treba davati zbog velike učestalosti hiperkalijemije. Za davanje digitalisa ne postoji jasan stav, ali ga s obzirom na izraženu mogućnost intoksikacije verovatno treba izbegavati.

Lečenje HSI kod terminalne HBI. Za lečenje ove grupe bolesnika praktično ne postoje podaci, jer su bez izuzetka bili isključeni iz velikih studija koje su ispitivale lekove u terapiji HSI. U kliničkoj praksi ovim bolesnicima verovatno treba pristupiti na sličan način kao bolesnicima sa teškom HBI.

Zaključak

Značajan broj bolesnika sa HSI ima sniženu bubrežnu funkciju. Kod ovih bolesnika treba izračunati stepen oštećenja bubrežne funkcije (najčešće korišćenjem Cockcroft–Gault formule) i prema tome planirati dalju terapiju HSI. Većina lekova koji se koriste u standardnoj terapiji HSI se mogu bezbedno primeniti kod bolesnika sa HBI, ali uz povećane mere opreza kada se radi o ACEi, NSAIL, digitalisu i diureticima koji štede kalijum. (Endnotes)

Literatura

1. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
2. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System, USRDS 2000 Annual Data Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2000. Dostupno na: http://www.usrds.org/atlas_2000.htm.
3. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-1065.
4. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2003 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002. Dostupno na: <http://www.americanheart.org>
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112–S119.
6. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The Prognostic Implications of Renal Insufficiency in Asymptomatic and Symptomatic Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681–9.
7. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-1009
8. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11–17.
9. Bongartz LG, Cramer MJ, Braam B. The cardiorenal connection. *Hypertension* 2004;43:e14.
10. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries HK, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcome in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1587-92.
11. 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;70:479-87.
12. Massie BM, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Packer M, Poole-Wilson PA, et al. Tolerant of high doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure: results from the ATLAS trial. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. *Arch Intern Med* 2001; 161:165-71.
13. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312-8.
14. Palmer B. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004; 351:585–592.
15. Wrenger E, Muller R, Moesenthin M, et al. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003; 327:147–149.
16. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee D, Stricker BH. Association of NSAID with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure. *Arch Intern Med* 2002;162:265-70.
17. Feenstra J, Grobbee D, Mosterd A, Stricker BH. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Saf* 1997;17:166-180.
18. Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A, et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 23–31.
19. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-52.
20. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
21. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;4:469-79.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
23. Okada RD, Hager WD, Graves PE, Mayersohn M, Perrier DG, Marcus FI. Relationship between plasma concentration and dose of digoxin in patients with and without renal impairment. *Circulation* 1978;58:1196-203.
24. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BH. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162:265-70.
25. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347-52.
26. Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, Stricker BH. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Saf* 1997;17:166-80.
27. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
28. Prichard S. Cardiac disease in dialysis patients: Dyslipidemia as a risk factor. *Semin Dial* 1999;12:87–90.

29. Koniger M, Quaschnig T, Wanner C, Schollmeyer P, Kramer-Guth A. Abnormalities in lipoprotein metabolism in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1999;71:S248–S250.
30. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297-304.
31. Stone NJ, Bilek S, Rosenbaum S. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III update: adjustments and options. *Am J Cardiol* 2005;96(4A):53E-59E.
32. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
34. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.

Abstract

Concept and therapeutic approach to cardiorenal insufficiency

Petar Otasevic

“Dr Aleksandar D. Popovic” Cardiovascular Research Center, Dedinje Cardiovascular Institute and Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia

A growing number of patients with heart failure have renal insufficiency, which is associated with substantially worse outcome. Term cardiorenal insufficiency describes a pathophysiological condition in which combined cardiac and renal dysfunction amplifies progression of failure of the individual organ. Evidence based medical therapy in these patients is limited by the fact that clinical trials included small fraction of patients with moderate and severe renal insufficiency. Patients with renal impairment should be categorized based on their glomerular filtration rate, rather than by serum creatinine levels. The available data indicate that ACE inhibitors offer a survival advantage in patients with heart failure and mild and moderate renal insufficiency. They should be used cautiously in patients with severe renal insufficiency due to the potential risk for further worsening of the renal function. It appears that the effects of beta-blockers on improved heart failure survival are not affected by impairment of the renal function, but this issue is not yet resolved as very few patients with moderate and severe renal insufficiency were included in clinical mega-trials. Spironolactone should be used with extreme caution, if at all, in patients with advanced renal impairment due to high-risk of potentially life-threatening hyperkalemia. The safety of digoxin in patients with severe renal insufficiency is also unknown, whereas non-steroid antiinflammatory drugs should not be used in this vulnerable population. Statins must be used in these patients, as they have been shown to prolong life. Further studies are needed to assess optimal medical treatment in patients with heart failure and renal insufficiency.

Key words: Heart failure, renal failure