

Chronic cardiorenal syndrome

Chronický kardioresnálny syndróm

Vaszilyová L

II. kardiologická klinika VÚSCH, a. s. a LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Vaszilyova L. **Chronic cardiorenal syndrome.** Cardiology Lett. 2023;32(4):281–291

Abstract. The coexistence of cardiac and renal diseases is becoming more common in clinical practice. Patients with current cardiac and renal impairment have significantly higher morbidity and mortality. Cardiorenal syndrome is defined as impaired heart and kidney function, where acute or chronic dysfunction of one organ can induce acute or chronic dysfunction in the other, and it is divided into five subtypes. In chronic cardiorenal syndrome, chronic heart failure leads to damage or dysfunction of the kidneys. Several mechanisms are involved in the pathophysiology of cardiorenal syndrome: increased central venous and intraabdominal pressure, decreased cardiac output and cardiac index, neurohormonal dysregulation (activation of the sympathetic nervous system, renin-angiotensin-aldosterone system), oxidative stress, anemia, endocrine dysregulation, pro-inflammatory mediators and protein-binding uremic toxins. The cooperation of cardiologist and nephrologist is necessary in the diagnostic process and treatment of cardiorenal syndrome, while echocardiographic examination and ultrasonographic examination of the kidneys are the gold standard among imaging methods. The management and treatment of heart failure is based on the recommendations of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The treatment of chronic heart failure with concomitant renal impairment is not based on sufficient evidence, as these patients are generally excluded from the studies. Diuretic resistance is a clinical problem, which is common in these patients. Patients with advanced cardiorenal syndrome have a low quality of life and high mortality. They require a multidisciplinary approach, which should include palliative care. Tab. 2, Ref. 46, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: cardiorenal syndrome – heart failure – chronic kidney disease

Vaszilyová L. **Chronický kardioresnálny syndróm.** Cardiology Lett. 2023;32(4):281–291

Abstrakt. Koexistencia kardiálnych a renálnych ochorení je v klinickej praxi čoraz častejšia. Pacienti so súčasným kardiálnym a renálnym postihnutím majú signifikantne vyššiu morbiditu a mortalitu. Kardioresnálny syndróm je definovaný ako poškodenie funkcie srdca a obličiek, kedy akútna alebo chronická dysfunkcia jedného orgánu môže indukovať akútnu alebo chronickú dysfunkciu druhého, pričom je rozdelený do piatich podtypov. Pri chronickom kardioresnálnom syndróme chronické srdcové zlyhávanie vedie k poškodeniu, respektíve dysfunkcii obličiek. Do patofyziológie kardioresnálného syndrómu je zapojených niekoľko mechanizmov: zvýšený cen-

trálny venózný a intraabdominálny tlak, znížený srdcový výdaj a srdcový index, neurohumorálna dysregulácia (aktivácia sympatikového nervového systému, renín-angiotenzín-aldosterónového systému), oxidačný stres, anémia, endokrinná dysregulácia. Úlohu tu zohrávajú aj prozápalové mediátory a uremické toxíny viazané na proteíny. Pri diagnostike a liečbe kardiorenálneho syndrómu je potrebná spolupráca kardiológa a nefrológa, pričom zo zobrazovacích metód je zlatým štandardom echokardiografické vyšetrenie a ultrasonografické vyšetrenie obličiek. Manažment a liečba srdcového zlyhávania vychádza z odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania. Liečba chronického srdcového zlyhávania so súčasným poškodením obličiek nie je založená na dostatočných dôkazoch, keďže títo pacienti sú vo všeobecnosti vylúčení zo štúdií. Klinickým problémom je rezistencia na diuretiká, ktorá je práve u týchto pacientov častým javom. Pacienti s pokročilým kardiorenálnym syndrómom majú nízku kvalitu života a vysokú mortalitu, preto vyžadujú multidisciplinárny prístup, do ktorého by mala byť začlenená aj paliatívna liečba. Tab. 2, Lit. 46, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: kardiorenálny syndróm – srdcové zlyhávania – chronická obličková choroba

Koexistencia kardiálnych a renálnych ochorení je v klinickej praxi častá. U pacientov so súčasným renálnym a kardiálnym postihnutím sa významne zvyšuje mortalita a morbidita. Veľká časť hospitalizovaných pacientov má rôznu stupeň dysfunkcie srdca a obličiek. Primárna porucha jedného z týchto dvoch orgánov má často za následok sekundárnu dysfunkciu alebo poškodenie toho druhého. Takáto interakcia predstavuje patofyziologický základ pre klinickú jednotku nazývanú kardiorenálny syndróm (KRS). Vo všeobecnosti je KRS definovaný ako stav charakterizovaný iniciáciou a/alebo progresiou renálnej insuficiencie sekundárne po zlyhaní srdca, výraz KRS sa používa aj na označenie negatívnych účinkov zníženej funkcie obličiek na srdce a krvný obeh.

V septembri 2008 na konferencii pod záštitou ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) bola vytvorená nová definícia KRS. KRS tu bol definovaný ako poškodenie funkcie srdca a obličiek, kedy akútna alebo chronická

dysfunkcia jedného orgánu môže indukovať akútnu alebo chronickú dysfunkciu druhého, pričom bol rozdelený do piatich podtypov (**tabuľka 1**) (1).

V tomto prehľadovom článku je uvedený súhrn súčasných poznatkov o patofyziológii KRS so zameraním na KRS 2. typu. Prináša aj komplexný pohľad na jeho manažment vzhľadom na diagnostické a liečebné možnosti u týchto pacientov. Analyzované sú aj klinické problémy, ako je rezistencia na diuretiká, ktorá je práve u týchto pacientov častým javom. V článku je uvedená aj problematika paliatívnej liečby pri pokročilom KRS.

Definícia a klasifikácia kardiorenálneho syndrómu

Medzi kardiovaskulárnym systémom a obličkami jestvuje veľmi úzke prepojenie: kardiovaskulárne poškodenie vedie k zhoršeniu funkcie obličiek; zlyhanie obličiek

Tabuľka 1 Klasifikácia kardiorenálneho syndrómu (1)

Typ kardiorenálneho syndrómu	Charakteristika	Etiológia
1. Akútny kardiorenálny	ASZ vedúce ku AKI	Akútny koronárny syndróm
2. Chronický kardiorenálny	CHSZ vedúce ku CKD	CHSZ z rôznych príčin
3. Akútny renokardiálny	AKI vedúce ku ASZ	Uremická kardiomyopatia
4. Chronický renokardiálny	CKD vedúca ku CHSZ	Hypertrofia ľavej komory a diastolické srdcové zlyhanie spôsobené renálnym zlyhaním
5. Sekundárny kardiorenálny	Systémové ochorenie, ktoré spôsobuje SZ aj zlyhanie obličiek	Sepsa, vaskulitída, diabetes mellitus

AKI – akútne renálne zlyhanie, CHS – chronické srdcové zlyhávania, CKD – chronické ochorenie obličiek, ASZ – akútne srdcové zlyhávania, SZ – srdcové zlyhávania

zasa zhoršuje kardiovaskulárne poškodenie (2). Srdcové zlyhávanie (SZ) postihuje viac ako 23 miliónov pacientov na celom svete (3). Približne 20 – 30 % pacientov prijatých pre akútne dekompenzované SZ trpí zhoršením funkcie obličiek počas hospitalizácie a 40 – 60 % pacientov s chronickým SZ má chronické ochorenie obličiek (CKD). Koexistencia týchto dvoch ochorení zhoršuje prognózu týchto pacientov (4, 5). KRS je multiorgánové ochorenie, ktoré zahŕňa spektrum porúch vyplývajúcich z úzkej interakcie medzi srdcom a obličkami počas akútnej alebo chronickej dysfunkcie jedného z týchto orgánov. Prvýkrát ho opísal Robert Bright v roku 1836, ktorý našiel štrukturálne zmeny myokardu u pacienta s pokročilým zlyhaním obličiek (5).

V roku 2004 pracovná skupina National Heart, Lung and Blood Institute po prvýkrát definovala KRS ako „výsledok interakcií medzi obličkami a ďalšími kompartmentami cirkulácie, ktoré zvyšujú cirkulačný objem, čo zhoršuje symptómy srdcového zlyhávaní a progresiu ochorenia“ (6). V tejto súvislosti sa za hlavného aktéra považuje srdce, pričom zhoršenie obličkových funkcií zhoršujú kongestívne symptómy SZ. V septembri 2008 sa pod záštitou ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) konala konferencia s cieľom vytvoriť novú definíciu a klasifikáciu KRS. KRS tu bol definovaný ako poškodenie funkcie srdca a obličiek, kedy akútna alebo chronická dysfunkcia jedného orgánu môže indukovať akútnu alebo chronickú dysfunkciu druhého, pričom bol rozdelený do piatich podtypov: 1. akútny kardioresnálny syndróm, 2. chronický kardioresnálny syndróm, 3. akútny renokardiálny syndróm, 4. chronický renokardiálny syndróm a 5. sekundárny kardioresnálny syndróm. Rozdelenie pacientov do jednotlivých podtypov KRS však nie je definitívne. V priebehu ochorenia môžu byť pacienti preklasifikovaní do rôznych podtypov KRS a dysfunkcia môže byť prechodná, reverzibilná, pomalá alebo akútne progresívna, alebo stabilná (1).

Patofyziológia chronického kardioresnálného syndrómu

Kardioresnálny syndróm 2. typu je charakterizovaný chronickými abnormalitami funkcie srdca, ktoré vedú k renálnemu poškodeniu a/alebo dysfunkcii (1). Fyziologické a patofyziologické vzťahy medzi kardiovasku-

lárnym a renálnym ochorením sú dôležitým aspektom tejto definície. Samotná koexistencia kardiovaskulárnych ochorení a chronickej renálnej insuficiencie nepostačuje na stanovenie diagnózy „skutočného“ KRS 2. typu. Pre stanovenie diagnózy KRS 2. typu by mali byť splnené dve základné podmienky: 1. koexistencia chronického srdcového zlyhávaní (CHSZ) a CKD u pacienta, 2. CHSZ je u pacienta kauzálnym základom pre vznik a/alebo progresiu CKD, pričom by malo byť dokumentované, že nástup kongestívneho SZ predchádza vzniku, alebo progresii CKD, ako aj „patofyziologickou“ vierohodnosťou. To znamená, že prejav a stupeň renálnej dysfunkcie je hodnoverne vysvetlený základným ochorením srdca (7).

Medzi najčastejšie príčiny CHSZ patrí ischemická choroba srdca, artériová hypertenzia, chlopňové chyby, kardiomyopatie. Hypercholesterolémia, chronický nikotinizmus, pozitívna rodinná anamnéza a rasa predisponujú ku CHSZ sekundárne (8). Okrem chronologickej asociácie medzi myocytmi, nefrónmi a kauzálnou komorbiditou dochádza pri rozvoji CHSZ k negatívne ovplyvneniu obličkových funkcií prostredníctvom patofyziologických spojení. Prepojenie cievneho riečiska a jeho regulácia sympatikovým nervovým systémom (SNS) a renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom (RAAS) prispieva k poškodeniu nefrónu. Dlhodobý proces vedie k zjazveniu a fibróze oboch orgánov (9, 10). Každá epizóda kardiálnej, alebo renálnej dekompenzácie prispieva ku progresii CHSZ a CKD (7).

Niektoré ťažkosti pri definovaní, skúmaní a liečbe KRS vyplývajú zo skutočnosti, že do vzniku KRS je zapojených viacero patofyziologických procesov (hemodynamické, neurohumorálne, zápalové). Patofyziológia KRS je teda komplexná a význam a vplyv každej zložky sa odlišuje v závislosti od klinického stavu pacienta (11). Na vzniku KRS sa podieľajú: zvýšený centrálny venózný a intraabdominálny tlak, nízky srdcový výdaj, systémová hypotenzia, ale aj neliečená hypertenzia, neurohumorálna a endokrinná dysregulácia, oxidačný stres, prozápalové mediátory, uremické toxíny viazané na proteíny a v neposlednom rade anémia (11).

Biomarkery kardioresnálného syndrómu

V súčasnosti sú identifikované viaceré renálne biomarkery, ktoré indikujú progresiu kardioresnálného

a renokardiálneho syndrómu. Cystatín C, inhibitor cysteínovej proteínázy, sa javí ako užitočný biomarker pri limitáciách súvisiacich s eGFR na základe sérovej hladiny kreatinínu. Hladiny cystatínu C v sére sú menej závislé od veku, telesnej hmotnosti, stavu výživy a kachexie, preto odhad renálnej funkcie stanovením hladiny cystatínu C by mohol byť presnejší v porovnaní so sérovým kreatinínom u pacientov s pokročilým SZ, ako aj u pacientov s implantovanou mechanickou podporou ľavej komory (12, 13). U starších pacientov, ako aj u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami sa cystatín C ukazuje ako presný marker pri rizikovej stratifikácii. Podľa odporúčaní KDIGO by jeho stanovenie malo súvisieť s potrebou potvrdiť prítomnosť renálnej dysfunkcie, keď je hodnota kreatinínu skreslená (14).

N-acetyl beta glukózaminidáza (NAG) je lyzozomálny proteín proximálneho tubulu, vylučovaný do moču v prípade poškodenia tubulov. Molekula poškodenia obličiek (KIM1) je transmembránový glykoproteín, ktorý je exprimovaný v bunkách proximálneho tubulu pri hypoxickom tubulárnom poškodení. U pacientov s CHSZ sérové hladiny NAG a KIM1 predpovedajú zvýšené riziko hospitalizácie alebo úmrtia súvisiace so SZ, nezávisle od GFR. Alfa-1 mikroglobulín (A1M) je plazmatický proteín s antioxidantným účinkom a je syntetizovaný v pečeni. Pri normálnych podmienkach je filtrovaný renálnym glomerulom a je úplne reabsorbovaný renálnym tubulom, ale pri prítomnosti renálneho tubulárneho poškodenia sa vylučuje močom. Beta-2 mikroglobulín (B2M) je neglykozilovaný proteín s nízkou molekulovou hmotnosťou prítomný na povrchu všetkých buniek s jadrom. Pri normálnych podmienkach je prítomný v moči iba v minimálnom množstve, ale pri poškodení obličkových tubulov sa jeho koncentrácie zvyšujú. Uromodulín, tiež známy ako proteín Tamm-Horsfall, je proteín produkovaný iba obličkami a je najviac prítomný v normálnom ľudskom moči. Vysoké hladiny A1M a nízke hladiny uromodulínu v moči sú spojené s väčším rizikom kardiovaskulárnej morbidita a mortality nezávisle od GFR a albuminúrie, kým sa nezistila žiadna významná súvislosť medzi B2M a prognózou (12).

Galektín-3 (Gal-3) by mohol predstavovať biomarker schopný poskytnúť informácie o patofyziologickom pozadí renálnej dysfunkcie a jej progresie u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (15). Jeho hlavná patofyziologická úloha súvisí s jeho schopnosťou podporovať

fibrózu. Na úrovni myokardu môže tento účinok podporiť remodeláciu srdca a progresiu SZ (16). Podieľa sa aj na renálnej fibróze a dysfunkcii. Hladiny Gal-3 korelujú s GFR a jeho vyššie plazmatické hladiny súvisia s vyšším rizikom progresie CKD (17). Analogicky, u pacientov s CHSZ vyššie sérové hladiny Gal-3 sú spojené nielen s nižšou GFR a mikroalbuminúriou, ale aj so zvýšeným rizikom zhoršenia renálnych funkcií (15). Prítomnosť vysokej hladiny Gal-3 by mohla odrážať patofyziologické pozadie vedúce k zníženiu počtu nefrónov a jeho vyššie sérové hladiny by mohli predchádzať poklesu GFR (18).

NGAL (lipokalín spojený s neutrofilnou gelatínázou), je jedným z najčasnějších renálnych markerov ischemického, alebo nefrotoxického poškodenia a je detekovateľný v krvi a moči čoskoro po AKI, preto by mohol byť použiteľný ako marker blížaceho sa zhoršovania renálnych funkcií počas ASZ. Interleukín-18 (IL-18) je prozápalový cytokín detekovaný v moči pri akútnom ischemickom poškodení proximálneho tubulu. Vykazuje dobrú senzitivitu a špecifitu pre ischemickú AKI (1).

Nátriuretické peptidy typu B (BNP a NT-proBNP) predstavujú nezávislé prediktory kardiovaskulárnych príhod a celkovej mortality u kriticky chorých, pri AKS, ako aj CHSZ. Zvýšené sú u pacientov s KRS 1. typu, u ktorých sa AKI vyskytuje ako dôsledok ASZ. Navyše majú prognostický význam u pacientov s rôznymi štádiami renálnej insuficiencie, čo je aplikovateľné u pacientov s KRS 2. a 4. typu. Vzťah medzi BNP, renálnou funkciou a závažnosťou SZ je menej jasný. Pacienti s CKD majú vyššie hladiny BNP a NT-proBNP v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek, a to aj pri absencii SZ. Hoci sa tieto vyššie hladiny NP pripisujú zníženému renálnemu klírensu, pravdepodobne k tomu prispievajú aj iné, doposiaľ neobjasnené mechanizmy (1).

Medikamentózna liečba chronického kardio-renálneho syndrómu

Liečba CHSZ so súčasným poškodením obličiek stále nie je založená na dostatočných dôkazoch, keďže títo pacienti sú vo všeobecnosti vylúčení zo štúdií. Títo pacienti sú typicky hypervolemickí a je potrebná intenzívnejšia diuretická liečba. Tiazidové diuretiká môžu byť menej účinné a preferujú sa kľúčkové diuretiká. Začatie liečby inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu

(ACE-I) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek, ktoré je často prechodné a reverzibilné. Pacienti s CKD alebo stenózou renálnej artérie sú vo väčšom riziku a odporúča sa ich dôkladnejšie monitorovanie. Ak sa renálna funkcia zhoršuje, je potrebné vylúčiť aj iné príčiny, ako je nadmerná diuréza, pretrvávajúca hypotenzia, nefrotoxické látky, primárne renovaskulárne ochorenie. Diuretikami spôsobená hypovolémia, skorá blokáda RAAS a medikamentózne spôsobená hypotenzia môžu viesť ku vzniku alebo progresii KRS 2. typu (9).

Diuretiká

Podľa odporúčaní ESC sa kľúčkové diuretiká odporúčajú u pacientov s CHSZ so znakmi a/alebo symptómami kongescie za účelom úľavy od symptómov, zlepšenia výkonnosti a redukcie počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhanie. Kvalita dôkazov týkajúcich sa diuretik je nízka a ich účinky na morbiditu a mortalitu sa v randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdiách neskúmali, avšak hlavné štúdie u pacientov s CHSZ sa uskutočnili s vysokým pozadím použitia kľúčkovej diuretickej terapie (19). Kľúčkové diuretiká vytvárajú intenzívnejšiu a kratšiu diurézu ako tiazidy, hoci pôsobia synergicky (sekvenčná blokáda nefrónov) a túto kombináciu možno použiť pri rezistencii na diuretikum.

Rezistencia na diuretiká je definovaná ako zlyhanie maximálneho diuretického účinku, čo vedie ku zníženému vylučovaniu sodíka a chloridov a je dobre známym fenoménom. Je asociovaná s poruchou funkcie obličiek, zvýšeným rizikom rehospitalizácie z dôvodu SZ a vyššou mortalitou (20). Perorálna biologická dostupnosť diuretik môže byť znížená v dôsledku črevného edému. Farmakokinetika diuretik je pri KRS výrazne narušená. Všetky diuretiká, okrem antagonistov mineralokortikoidov (t. j. spironolaktón a eplerenón) pôsobia na lumenálnej strane renálnych tubulov, ale sú viazané na proteíny, preto nie sú filtrované v glomeruloch. Kľúčkové diuretiká, tiazidy a inhibítory karboanhydrázy sa vylučujú v proximálnom tubule prostredníctvom transportéra organických aniónov, kým inhibítory epiteliálnych sodíkových kanálov (amilorid a triamterén) sa vylučujú cez transportér organických kationov. Pri renálnej dysfunkcii sa v organizme hromadia rôzne uremické toxíny a „konkurujú“ diuretikám pri sekrécii do proximálneho tubulu cez tieto transportéry. V neposlednom rade aktivácia SNS a RAAS vedie

ku retencii sodíka a vody v tubuloch, čím sa tiež zhoršuje diuretická odpoveď (21). Keďže kľúčkové diuretiká sa v 95 % viažu na proteíny, hypoalbuminémia zvyšuje distribučný objem a znižuje dostupnosť kľúčkových diuretik pre uľahčenú difúziu. Nesteroidné protizápalové lieky a uremické toxíny môžu tiež kompetitívne inhibovať transport diuretika cez proximálne tubulárne epitelové bunky. Rezistenciu na diuretiká podporujú špecifické faktory súvisiace s KRS. Biologická dostupnosť kľúčkových diuretik je podobná, ale pri CKD je znížené ich vylučovanie do tubulárneho lúmenu, avšak maximálny účinok lieku dodávaného do lúmenu nie je obmedzený. Vylučovanie sodíka vyvolané diuretikami je pri CKD taktiež znížené. Podávanie účinných dávok viackrát za deň môže obísť tieto obmedzenia, niekedy je teda namiesto zvyšovania dávky účinnejšie častejšie dávkovanie na dosiahnutie maximálneho terapeutického efektu (20). Liečba diuretikami (napríklad pri CHSZ a KRS 1. alebo 2. typu) môže prechodne spôsobiť „jav brzdenia“ („braking phenomenon“) – zníženie diuretickej účinnosti s každou následnou dávkou. Tento účinok sa prejavuje v priebehu niekoľkých hodín, ale mechanizmus je nejasný. Predpokladá sa, že strata sodíka má úlohu pri upregulácii proximálnych a distálnych sodíkových transportérov a doplnenie sodíka môže tento jav zmierniť. Z dlhodobejšieho hľadiska dochádza aj ku hypertrofii distálnych tubulov (20). Štúdia u pacientov so SZ liečených furosemidom naznačuje, že distálny transport sodíka sa zvyšuje viac ako proximálny, čo zoslabuje maximálnu účinnosť furosemidu (22). Tento nefrónovo špecifický prvok rezistencie na diuretikum by mohol byť dôvodom na použitie tiazidového diuretika na zvýšenie vylučovania sodíka furosemidom. Niektoré dáta naznačujú, že hypochlorémia má rozhodujúcu úlohu v neurohumorálnej aktivácii u pacientov so SZ na vysokých dávkach kľúčkových diuretik (**tabuľka 2**), čo môže prispievať k rezistencii na diuretiká u týchto pacientov (20, 21).

Účinnosť kombinovanej diuretickej terapie kľúčkovými a tiazidovými diuretikami u pacientov so SZ sledovali viaceré štúdie. V jednej z nich, u pacientov s ťažkým SZ (vo funkčnej triede NYHA III alebo IV) a CKD s rezistenciou na vysoké dávky kľúčkového diuretika (najmenej 250 mg perorálneho alebo intravenózneho furosemidu), pridanie 25 – 100 mg hydrochlórotiazidu, alebo akéhokoľvek iného tiazidového diuretika sa ukázalo ako

Tabuľka 2 Odporúčané dávkovanie diuretik pri renálnej insuficiencii (21)

Kľúčkové diuretiká – maximálna intravenózna bolusová dávka			
Liečivo	Klírens kreatinínu < 25 ml/min	Klírens kreatinínu 25 – 75 ml/min	Klírens kreatinínu > 75 ml/min
Furosemid	160 – 200 mg*	80 – 160 mg*	50 – 100 mg*
Bumetanid	8 – 10 mg*	4 – 8 mg*	20 – 50 mg*
Torasemid	50 – 100 mg*	1 – 2 mg*	10 – 20 mg*
Kľúčkové diuretiká – kontinuálna infúzia			
	Klírens kreatinínu < 25 ml/min	Klírens kreatinínu 25 – 75 ml/min	Klírens kreatinínu > 75 ml/min
Furosemid	40 mg nasycovacia dávka, potom 20 mg/h x 1 hodina; ak je odpoveď neadekvátna, zopakujte úvodnú dávku a zvýšte rýchlosť infúzie do 40 mg/h	40 mg nasycovacia dávka, potom 10 mg/h x 1 hodina; ak je odpoveď neadekvátna, zopakujte úvodnú dávku a zvýšte rýchlosť infúzie do 20 mg/h	40 mg nasycovacia dávka, potom 10 mg/h x 1 hodina; ak je odpoveď neadekvátna, zopakujte úvodnú dávku a zvýšte rýchlosť infúzie do 20 mg/h
Bumetanid	1 mg nasycovacia dávka, potom 1 mg/h x 1 hodina; ak je odpoveď neadekvátna, zvýšiť rýchlosť infúzie na 2 mg/h	1 mg nasycovacia dávka, potom 0,5 mg/h x 1 hodina; ak je odpoveď neadekvátna, zopakujte úvodnú dávku a zvýšte rýchlosť infúzie do 1 mg/h	1 mg nasycovacia dávka, potom 0,5 mg/h
Torasemid	20 mg nasycovacia dávka, potom 10 mg/h x 1 hodina; ak je odpoveď neadekvátna, zvýšiť rýchlosť infúzie do 20 mg/h	20 mg nasycovacia dávka, potom 5 mg/h x 1 hodina; ak je odpoveď neadekvátna, zvýšiť rýchlosť infúzie do 10 mg/h	20 mg nasycovacia dávka, potom 5 mg/h
Tiazidové diuretiká			
Liečivo	Klírens kreatinínu < 20 ml/min	Klírens kreatinínu 20 – 50 ml/min	Klírens kreatinínu > 50 ml/min
Hydrochlórtiazid	100 – 200 mg/deň	50 – 100 mg/deň	25 – 50 mg/deň
Chlórtiazid	500 – 2000 mg/deň v 1 alebo 2 dávkach		
Metazolón	2,5 – 20 mg denne		
Inhibítor karboanhydrázy			
Acetazolamid	Zvyčajný rozsah dávkovania: 250 – 1 000 mg/deň v 1 alebo 2 rozdelených dávkach		

*Táto dávka sa môže podľa potreby opakovať niekoľkokrát denne, aby sa dosiahla potrebná diuretická odpoveď

veľmi účinné vzhľadom na dosiahnutie redukcie telesnej hmotnosti ($6,7 \pm 3,3$ kg na pacienta), ako aj zvýšenie priemerného denného objemu moču (1899 ± 958 ml až 3065 ± 925 ml). Vedľajšie účinky boli hypokaliémia, hyponatriémia, dehydratácia a zhoršenie funkcie obličiek. Ďalšia štúdia ukázala, že pridanie tiazidových diuretik sa ukázalo ako veľmi účinné pri dosahovaní dostatočnej diurézy u pacientov refraktérnych na vysoké dávky kľúčkových diuretik. Väčšina pacientov hlásila signifikantné zlepšenie funkčnej triedy NYHA a tiež sa pozoroval výrazný úbytok hmotnosti, keď sa pridalo tiazidové alebo tiazidom podobné diuretikum (23). Na zhodnotenie užitočnosti ultrafiltrácie u pacientov s funkčnou rezistenciou na diuretiká a častými rehospitalizáciami pre ASZ sú potrebné ďalšie klinické štúdie (20).

Inhibítory RAAS pri chronickom KRS

Význam inhibície RAAS pri spomalení progresie CKD je dobre známy. Výhody ACE-I u pacientov so SZ a poruchou funkcie obličiek boli preukázané v observačných štúdiách a post-hoc analýzach randomizovaných štúdií, kde sa sledovali pacienti s KRS 2. a 4. typu (20). ACE-I a blokátory AT1 receptorov angiotenzínu II znižujú mortalitu u pacientov so SZ a zabraňujú progresii CKD. V štúdiách s RAAS boli preukázané priaznivé dlhodobé výsledky napriek prvotnému zhoršeniu funkcie obličiek. Pokles GFR na začiatku liečby inhibítormi RAAS môže odrážať antagonizmus eferentnej arteriolárnej konstriktie sprostredkovanej angiotenzínom II (19). ACE-I boli prvými liekmi, u ktorých sa preukázalo, že znižujú mortalitu a morbiditu u pacientov s HFrEF. Odporúčajú

sa u všetkých pacientov, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo nie sú tolerované. Dávka má byť titrovaná na maximálne tolerované odporúčané dávky (19).

Inhibítor neprilyzínu a blokátor receptora angiotenzínu (ARNI)

V štúdii PARADIGM-HF sa ukázalo, že sakubitril/valsartan, ARNI, je lepší ako enalapril pri znižovaní počtu hospitalizácií z dôvodu zhoršenia SZ, KV mortality a mortality zo všetkých príčin u pacientov s HFrEF s EF LK $\leq 40\%$ (zmenené na $\leq 35\%$ počas štúdie). Pacienti v štúdii mali zvýšené plazmatické koncentrácie NP, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² a dobre tolerovali enalapril a potom sakubitril/valsartan. Ďalšie prínosy sakubitrilu/valsartanu zahŕňali zmiernenie symptómov a zlepšenie kvality života, zníženie incidencie diabetu vyžadujúceho liečbu inzulínom, a zníženie poklesu eGFR, ako aj menej častý výskyt hyperkalémie. Okrem toho môže použitie sakubitrilu/valsartanu umožniť redukcii dávky kľúčových diuretik. Symptomatická hypotenzia sa prejavovala častejšie u pacientov liečených sakubitrilom/valsartanom v porovnaní s enalaprilom, ale napriek rozvoju hypotenzie títo pacienti mali tiež klinický prínos z liečby sakubitrilom/valsartanom (24). Preto sa odporúča nahradiť ACE-I alebo ARB sakubitrilom/valsartanom u ambulantných pacientov s HFrEF, ktorí zostávajú symptomatickí napriek optimálnej liečbe (trieda odporúčaní I, úroveň dôkazu B) (19). Použitie ARNI u hospitalizovaných pacientov, z ktorých niektorí neboli predtým liečení ACE-I, skúmali dve štúdie. Začatie liečby v tomto prostredí sa javí ako bezpečné a znižuje následné úmrtie z KV príčin alebo hospitalizáciu pre SZ o 42 % v porovnaní s enalaprilom (25, 26). Možno teda zvážiť začatie liečby sakubitrilom/valsartanom u „ACE-I naivných“ (t. j. de novo) pacientov s HFrEF (trieda odporúčaní IIb, úroveň dôkazu B). Pacienti, u ktorých sa začína liečba sakubitrilom/valsartanom, by mali mať primeraný krvný tlak a eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Po liečbe ACE-I je potrebná prestávka aspoň 36 hodín, aby sa minimalizovalo riziko angioedému (19).

V metaanalýze randomizovaných štúdií, kde bolo zahrnutých 3 460 pacientov so SZ a CKD, sa porovnával sakubitril/valsartan s irbesartanom, valsartanom a enalaprilom. V porovnaní s inhibítorom RAAS, pri liečbe sakubitrilom/valsartanom došlo ku významnému zvýšeniu eGFR a zníženiu BNP a NT-pro-BNP, čo naznačuje, že môže mať kardiiovaskulárny aj renálny benefit

u pacientov so SZ a CKD (27). Randomizovaná štúdia HARP-III preukázala porovnateľný efekt sakubitrilu/valsartanu na renálne funkcie a albuminúriu u pacientov s CKD, ale sakubitril/valsartan mal dodatočný účinok na zníženie krvného tlaku a kardiálnych biomarkerov u týchto pacientov (28).

Antagonisty mineralokortikoidného receptora (MRA)

MRA (spironolaktón alebo eplerenón) sa okrem ACE-I a betablokátora odporúčajú u všetkých pacientov s HFrEF na zníženie mortality a rizika hospitalizácie pri SZ, pričom zlepšujú aj symptómy. MRA blokujú receptory viažuce aldosterón a s rôznym stupňom afinity receptory iných steroidných hormónov (napríklad kortikosteroidov a androgénov). Eplerenón je špecifickejší pre blokádu aldosterónu, a preto spôsobuje menšiu gynekomastiu. Opatrnosť je potrebná, keď sa MRA používajú u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov s koncentráciou draslíka v sére $> 5,0$ mmol/l. U pacientov s hladinou draslíka v sére $> 5,0$ mmol/l sa liečba MRA nemá začínať, pri hladine draslíka v sére $> 5,5$ mmol/l počas liečby je potrebná redukcia dávky, a pri hladine draslíka v sére $\geq 6,0$ mmol/l sa musí liečba prerušiť (19). Dlhodobá účinnosť dosiahnutia úplného potlačenia RAAS s ACE-I/ARB je limitovaná fenoménom „úniku aldosterónu“, čo vedie k zvýšenej hladine sérového aldosterónu. Keď sa MRA pridajú k ACE-I/ARB, môžu poskytnúť väčšiu supresiu RAAS s potenciálom dlhodobého kardiorenálneho benefitu. Zníženie úmrtnosti a výskytu kardiiovaskulárnych príhod s HFrEF boli preukázané v štúdii RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) a EPHEUS (Eplerenón pri post-akútnom infarkte myokardu – účinnosť a prežívanie pri srdcovom zlyhaní) (29, 30). V štúdii EMPHASIS-HF (Eplerenón u pacientov so SZ – hospitalizácia a prežívanie), v ktorom 33 % pacientov malo eGFR < 60 ml/min na 1,73 m², bol účinok eplerenónu konzistentný aj v tejto skupine pacientov (31). Údaje o bezpečnosti a účinnosti MRA pri SZ s pokročilým CKD sú však obmedzené. Vzhľadom na vylúčenie pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CKD zo štúdií so SZ a nedostatočné informácie o dlhodobých renálnych výsledkoch týchto pacientov je skutočné riziko hyperkalémie pri liečbe inhibítormi RAAS v kombinácii s MRA u chronického KRS neznáme. Collins a spol. nedávno demonštrovali, že prítomnosť SZ zvyšuje riziko fatálnej

hyperkalémie u pacientov liečených inhibítormi RAAS, a to najmä u pacientov so súčasným CKD a DM (32). V metaanalýze klinických štúdií, hyperkalémia súvisiaca s liečbou MRA bola dvojnásobne častejšia v porovnaní s kontrolnými subjektami, a 54 % hyperkalémií bolo skutočne spôsobených MRA (33). Pridanie nových perorálnych antihyperkalemických látok (patiomer acetát, cyklosilikát zirkónium sodný) do liečby chronického KRS by mohlo maximalizovať aditívny prínos MRA k ACE-I/ARB, respektíve sakubitrilu/valsartanu (20).

Inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra 2 (inhibítory SGLT2)

Jednou z novinek v recentných odporúčaníach ESC pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického SZ z roku 2021, je liečba inhibítormi SGLT2 (dapagliflozín alebo empagliflozín) u pacientov s chronickým HFrEF, bez zreteľa na stav diabetu, za účelom redukcie rizika hospitalizácie pre SZ a úmrtia (trieda odporúčaní I) (19). K tomuto odporúčaníu viedli výsledky viacerých štúdií. Štúdia DAPA-HF skúmala dlhodobé účinky dapagliflozínu v porovnaní s placebom popri optimálnej medikamentóznej terapii (OMT) na morbiditu a mortalitu u pacientov s ambulantným HFrEF. Pacienti sa zúčastnili na skúšaní, ak boli v NYHA triede II–IV a mali EF LK ≤ 40 % napriek OMT. Od pacientov sa tiež vyžadoval zvýšený plazmatický NT-proBNP a eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Liečba dapagliflozínom viedla k 26 % zníženiu primárneho koncového ukazovateľa: kombinácia zhoršenia SZ (hospitalizácia alebo urgentná návšteva s následkom i.v. liečby SZ) alebo KV smrti. Obe tieto zložky boli výrazne znížené. Okrem toho dapagliflozín znížil mortalitu zo všetkých príčin, zmiernil symptómy SZ, zlepšil fyzické funkcie a kvalitu života u pacientov so symptomatickým HFrEF. Prínosy sa pozorovali skoro po začatí liečby dapagliflozínom a absolútne zníženie rizika bolo veľké. Prínosy prežitia sa pozorovali v rovnakej miere u pacientov s HFrEF s diabetom a bez neho a v celom spektre hodnôt HbA1c (34).

Následne v štúdii EMPEROR-Reduced empagliflozín znížil kombinovaný primárny koncový ukazovateľ KV úmrtia alebo hospitalizácie SZ o 25 % u pacientov so symptómami NYHA triedy II–IV a EF LK ≤ 40 % napriek OMT. Táto štúdia zahŕňala pacientov s eGFR > 20 ml/min/1,73 m² a tiež došlo k zníženiu poklesu eGFR u jedincov užívajúcich empagliflozín. Súviselo

to aj so zlepšením kvality života (35). Hoci v štúdii EMPEROR-Reduced nedošlo k významnému zníženiu KV mortality, nedávna metaanalýza štúdií DAPA-HF a EMPEROR-Reduced nezistila žiadnu heterogenitu KV mortality (36). Preto sa u pacientov s HFrEF bez zreteľa na stav diabetu odporúča okrem OMT s ACE-I/ARNI, betablokátorom a MRA aj dapagliflozín alebo empagliflozín (19). Diuretické/nátriuretické vlastnosti inhibítorov SGLT2 môžu ponúknuť ďalšie výhody pri znižovaní kongescie a môžu umožniť zníženie potreby kľúčových diuretík (37). Kombinovaný inhibítor SGLT-1 a 2, sotagliflozín, sa skúmal aj u pacientov s diabetom, ktorí boli hospitalizovaní pre SZ. Liek znižoval KV úmrtnosť a hospitalizáciu pre SZ (38). Liečba inhibítormi SGLT2 má protektívne kardiorenálne účinky u diabetikov, ako aj u pacientov bez diabetu, čo napokon potvrdila aj recentná metaanalýza s viac ako 7 500 pacientmi (39). Potenciálne prínosy inhibítorov SGLT2 sú spôsobené znížením tuhosti systémových, ako aj renálnych artérií, hyperglykémie, hyperlipidémie a zníženou expresiou zápalových molekúl. Zvýšená expresia receptorov inhibítorov SGLT1 v kardiomyocytoch by mohla predstavovať potenciálny farmakologický cieľ kardioprotekcie. Účinky, ako zníženie krvného tlaku a zníženie intravaskulárneho objemu sú spôsobené osmotickou diurézou, o ktorej sa predpokladá, že je spôsobená v dôsledku inhibície reabsorpcie sodíka, pretože je transportovaný spolu s glukózou. Inhibítor SGLT2 taktiež zvyšuje uvoľňovanie adenosínu zvýšeným dodávaním sodíka do macula densa, čo sprostredkúva tubulo-glomerulárnu spätnú väzbu na konstriktciu aferentných ciev, čím sa zníži intraglomerulárny tlak. Inhibítory SGLT2 taktiež znižujú hladinu kyseliny močovej zrýchlením jej vylučovania obličkami prostredníctvom potlačenia aktivity GLUT9b (transportér glukózy 9b). Kardiovaskulárna protekcia je čiastočne spôsobená aj kalorickou reštrikciou a adaptívnou ketogenezou. Zvýšené vylučovanie glukózy spôsobuje posun k využitiu tuku, čo zlepšuje periférnu citlivosť na inzulín a sekréciu glukagónu, čo následne uvoľňuje voľné mastné kyseliny a zvyšuje ketogenezu, čím podporuje metabolizmus srdca. Tento posun v metabolizme znižuje spotrebu kyslíka obličkami, čím sa zmierňuje hypoxický stres a spomalí sa progresia ochorenia. Diuréza a nátriuréza sprostredkovaná inhibítormi SGLT2 sú tiež mechanizmami renoprotekcie (40). Liečba inhibítormi SGLT2 môže zvýšiť riziko rekurentných

genitálnych plesňových infekcií. Očakáva sa malé zníženie eGFR po začatí liečby a je reverzibilné a nemalo by viesť k predčasnému vysadeniu lieku (19).

Nové liekové skupiny v liečbe CHSZ

Liečba pokročilého CHSZ je často limitovaná pre hypotenzívny účinok mnohých farmák, ako aj renálnu insuficienciu. Aj z týchto dôvodov v súčasnosti prebieha klinický výskum s mnohými látkami pre liečbu SZ s cieľom vyvinúť lieky, ktoré by mali neutrálny efekt na krvný tlak a renálne funkcie (41).

Omecamtiv mecarbil je špecifický srdcový aktivátor myozínu. Srdcové myocyty sa kontrahujú pomocou mostíkov medzi myofilamentmi aktínom a myozínom. Chemická energia z ATP je premenená na mechanickú, čo umožňuje myozínu pevne sa nadviazať na aktín a spôsobiť kontrakciu. Omecamtiv mecarbil špecificky aktivuje ATPázu a zlepšuje využitie energie. Celkový efekt omecamtiv mecarbilu je predĺženie systolického ejekčného času a zvýšenie srdcového výdaja, čo spôsobí zníženie tepovej frekvencie, zatiaľ čo spotreba kyslíka myokardom nie je ovplyvnená a celkovým výsledkom je efektívnejšia kontrakcia (41). V prípade renálnej insuficiencie je bezpečné jeho používanie u pacientov s eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m². Štúdia GALACTIC-HF hodnotila účinnosť a bezpečnosť omecamtiv mecarbilu u pacientov s HFrEF. Primárny koncový ukazovateľ prvej príhody SZ alebo KV smrti sa znížil o 8 %, nedošlo k významnému zníženiu KV mortality. V súčasnosti tento liek nemá licenciu na použitie pri SZ. V budúcnosti však možno bude možné o ňom uvažovať ako o doplnku k štandardnej liečbe HFrEF na zníženie rizika KV mortality a hospitalizácie pre SZ (42).

Ďalším skúmaným liekom je vericigat, ktorý zvyšuje rozpustnú aktivitu guanylátcyklázy s následnou stimuláciou produkcie cyklického guanozín monofosfátu (cGMP), ktorý zlepšuje funkciu myokardu a ciev (41). Nedávno publikovaná štúdia VICTORIA hodnotila účinnosť a bezpečnosť vericigatu u pacientov so zníženou EF a nedávno dekompenzovaným CHSZ. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa úmrtia z KV príčin alebo hospitalizácie pre SZ bol nižší u pacientov, ktorí dostávali vericigat v porovnaní s placebom. Nebolo zaznamenané zníženie mortality zo všetkých príčin ani

KV mortality. Jeho podávanie je bezpečné u pacientov s eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² (43). Vericigat teda možno zvážiť okrem štandardnej liečby HFrEF na zníženie rizika KV mortality a hospitalizácií pre SZ (trieda odporúčaní IIb, úroveň dôkazu B) (19).

Paliatívna liečba u pacientov s KRS

Pacienti s pokročilým KRS majú nízku kvalitu života a vysokú úmrtnosť, čo naznačuje, že by mohli mať prospech zo začlenenia do paliatívnej starostlivosti. Okrem klinických symptómov, ktoré súvisia s objemovým preťažením a nízkym srdcovým výdajom, ako je dyspnoe, únava a chronická bolesť, je v populácii pacientov so SZ a CKD častá depresia. Pri pokročilom KRS je výskyt depresie porovnateľný s pacientmi s pokročilým pľúcny, alebo onkologickým ochorením (20).

Poruchy kostno-minerálneho metabolizmu pri CKD sú spojené s vysokou mierou zlomenín s pádmi. Chronická bolesť je v tejto populácii vysoko rozšírená a multifaktoriálna, pričom jej nedostatočná liečba má za následok zlé kvalitu života. Prítomnosť bolesti by sa preto mala posúdiť u všetkých pacientov s KRS prostredníctvom kvantifikácie bolesti pomocou škál, napríklad ako je PQRST (prítomnosť bolesti, charakter bolesti, vyžarovanie, vyvolávajúce alebo zmierňujúce faktory a načasovanie), alebo pomocou modifikovanej Edmontonskej škály hodnotenia symptómov, ktorá je validovaná pre pacientov s CKD a SZ. Nesteroidné antiflogistiká sú vzhľadom na riziko AKI, retenciu sodíka a vody a exacerbáciu SZ kontraindikované pri SZ aj pri CKD. Opioidy sú u týchto pacientov vo všeobecnosti nedostatočne predpisované, pričom výber vhodného preparátu je limitovaný vzhľadom na CKD. Morfín je u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou CKD kontraindikovaný na liečbu chronickej bolesti, pretože jeho metabolit (morfín-6-glukuronid) sa u týchto pacientov akumuluje, čo vedie ku zmätenosti, delíriu, myoklónu a útlmu dýchania. Bezpečnejšie alternatívy zo skupiny opioidov zahŕňajú hydromorfón, oxykodón a fentanyl. Metadón je bezpečný pri SZ a CKD, avšak musí sa pravidelne sledovať QTc interval (44).

Depresia je u pacientov s CKD a SZ častá a je nezávislým prediktorom mortality. Dve randomizované štúdie so sertralínom pri CKD (u nedialyzovaných pacientov)

a SZ nepreukázali jeho prínos v porovnaní s placebom (45, 46). Ukazuje sa, že využívanie služieb paliatívnej zdravotnej starostlivosti u ambulantných pacientov znižuje počet návštev na urgentných príjmoch, ako aj počet hospitalizácií u pacientov s pokročilým CKD a je nedostatočne využívanou stratégiou (20).

Záver

Výskyt kardiorenálneho syndrómu je v klinickej praxi častý a je spojený s horšou krátkodobou aj dlhodobou prognózou. Pacienti s chronickým srdcovým zlyhávaním, u ktorých došlo k rozvoju kardiorenálneho syndrómu, majú vysokú morbiditu aj mortalitu. Pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním je čoraz viac, preto je pravdepodobné, že budú pribúdať aj pacienti s kardiorenálnym syndrómom. Poznanie komplexnej patofyziológie a rizikových faktorov tohto syndrómu, včasná diagnostika, ako aj správny manažment základného ochorenia sú dôležitými faktormi pri snahe zlepšiť jeho prevenciu a liečbu. Medikamentózna terapia u pacientov so súčasným kardiálnym a renálnym ochorením má svoje úskalia, limitácie a kontraindikácie. Na zlepšenie prognózy kardiorenálneho syndrómu sú potrebné štúdie zamerané práve na túto skupinu pacientov. Predĺžovaním priemerného veku populácie, ako aj zlepšovaním liečby kardiovaskulárnych ochorení bude stúpať aj počet pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním a kardiorenálnym syndrómom. V tejto skupine pacientov má veľký význam aj paliatívna liečba.

Literatúra

1. Ronco C, McCullough P, Anker S, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-711.
2. Santoro D, Gembillo G, Ando G. Glomerular filtration rate as a predictor of outcome in acute coronary syndrome complicated by atrial fibrillation. *J Clin Med* 2020;9:1466.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;13:646-659.
4. Lorin J, Guillard JC, Stamboul K, Guenancia C, Cottin Y, Rochette L, et al. Increased symmetric dimethylarginine level is associated with worse hospital outcomes through altered left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction. *PLoS ONE*, 2017;12,e0169979.
5. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, Siligato R, Gallo A, Santoro D, et al. A cardiorenal syndrome: new pathways and novel biomarkers. *Biomolecules* 2021;11:1581.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute. NHLBI Working Group: Cardiorenal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease. 2004. Dostupné online: <https://www.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heartfailure-and-cardiovascular-disease>.
7. Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, House AA, Kellum JA, Ronco C, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:117-136.
8. Writing committee members; Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:240-327.
9. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:382-390.
10. Mann DL, Hassenfuss G. Chap 22-Pathophysiology of Heart failure in part IV Heart failure of Braunwald's Heart Diseases. Elsevier Saunders 2015.
11. Kumar U, Garimella PS, Wettersten N. Cardiorenal syndrome-Pathophysiology. *Cardiol Clin* 2019;37:251-265.
12. Goffredo G, Barone R, Di Terlizzi V, Correale M, Brunetti ND, Iacoviello M. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome. *J Clin Med* 2021;10:3433.
13. Pinsino A, Mondellini GM, Royzman EA, Hoffman KL, D'Angelo D, Mabasa M, 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,e006326.
14. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: Report of a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2020;97:1117-1129.
15. Iacoviello M, Di Serio F, Rizzo C, Leone M, Grande D, Guida P, 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.
16. Grande D, Leone M, Rizzo C, Terlizzi P, Parisi G, Gioia MI, et al. A multiparametric approach Based on NT-proBNP, ST2, and Galectin3 for stratifying one year prognosis of chronic heart failure outpatients. *J Cardiovasc Dev Dis* 2017;4:9.
17. Rebholz CM, Selvin E, Liang M, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Aguilar D, et al. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int* 2018;93:252-259.
18. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, 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.
19. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, ESC Scientific Document Group. 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. *European Heart Journal*, 2021;42:3599-3726.
20. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. On behalf of the American heart association council on the kidney in cardiovascular disease and council on clinical cardiology. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment Strategies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2019;139:e840-e878.
21. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2018;85:231-239.
22. Rao VS, Planavsky N, Hanberg JS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, Wilson FP, et al. Compensatory distal reabsorption drives diuretic resistance in human heart failure. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3414-3424.
23. Shah N, Madanieh R, Alkan M, Dogar MU, Kosmas CE, Vittorio TJ. A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017;11:271-278.
24. McMurray JJ, Packer, M, Desai AS, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
25. Velazquez EJ, Morrow DA, Devore AD, PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-548.
26. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
27. Kang H, Zhang J, Zhang X, Qin G, Wang K, Deng Z, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2020;884:173444.
28. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;138:1505-1514.
29. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, 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;341:709-717.
30. Pitt B, Remme B, Zannad F. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
31. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
32. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of serum potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol* 2017;46:213-221.
33. Vukadinović D, Lavall D, Vukadinović AN, Pitt B, Wagenpfeil S, Böhm M. True rate of mineralocorticoid receptor antagonists-related hyperkalemia in placebo-controlled trials: a meta-analysis. *Am Heart J* 2017;188:99-108.
34. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
35. Packer M, Anker SD, Butler J, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
36. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-829.
37. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040-1054.
38. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-128.
39. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:236.
40. Verma D, Firoz A, Garlapati SKP, Sai Charan Reddy Sathi T, Haris M, Dhungana B, et al. Emerging Treatments of Cardiorenal Syndrome: An update on pathophysiology and management. *Cureus* 2021;13:e17240.
41. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Moderní trendy ve farmakologické léčbě srdečního selhání. *Klinická farmakologie a farmacie* 2021;35:54-59.
42. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:105-116.
43. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
44. Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial* 2014;27:188-204.
45. Hedayati SS, Gregg LP, Carmody T, Jain N, Toups M, Rush AJ, et al. Effect of sertraline on depressive symptoms in patients with chronic kidney disease without dialysis dependence: the CAST randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1876-1890.
46. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:692-699.