

UDK 616.12-008.46:616.61-78-056.24  
COBISS.SR-ID 247454732

SN 0350-2899. - Vol. 42, br. 2 (2017), str. 93-101.

## SRČANA INSUFICIJENCIJA SA OČUVANOM EJEKCIONOM FRAKCIJOM LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

### HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

*Mileta Poskurica (1,3), Biserka Tirmenštajn Janković (2), Mina Poskurica (3), Đorđe Stevanović (3), Milenko Živanović (2), Aleksandar Petrović Nikolić (4), Dejan Petrović (1,3)*

(1) KLINIKA ZA UROLOGIJU I NEFROLOGIJU, KLINIČKI CENTAR "Kragujevac", Kragujevac, (2) ODELJENJE NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, ZDRAVSTVENI CENTAR "ZAJEČAR", ZAJEČAR, (3) FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, Kragujevac, (4) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET PRIVREDNA AKADEMIJA U NOVOM SADU, NOVI SAD

**Sažetak:** Kardiovaskularne bolesti su najčešći (50–60%) uzrok smrti bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega, posebno u njenom završnom stadijumu (ESRD). Simptomatska disfunkcija miokarda leve komore sa očuvanom ejekcijom označava klinički sindrom dijastolne srčane insuficijencije. Klinički se ispoljava dispnejom, smanjenom tolerancijom fizičkog napora i brzih promena zapremine cirkulišuće tečnosti. Često „neočekivan” razvoj akutnog plućnog edema predstavlja njenu najtežu kliničku manifestaciju. Dijagnoza se postavlja na osnovu dijaliznoj populaciji prilagođenih (NYHA-R) kriterijuma, potkrepljenih ehokardiografskim parametrima standardnog i tkivnog dopler pregleda leve komore i leve pretkomore. Preventivne mere i konvencionalna farmakoterapija usmerena na kontrolu anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma, ishemijske bolesti srca i drugih doprinosećih činilaca, uključujući i pravilan izbor raspoloživih dijaliznih procedura, predstavljaju osnovne principe prevencije i lečenja.

**Ključne reči:** kardiovaskularne bolesti, hemodijaliza, srčana insuficijencija, ehokardiografija.

**Summary:** Cardiovascular diseases are the most common (50-60%) cause of death in patients with chronic renal failure, especially in its final stage (ESRD). Symptomatic left ventricular dysfunction with preserved ejection fraction is defined as a clinical syndrome of diastolic heart failure. This is clinically manifested by dyspnea, reduced tolerance to physical effort and the rapid changes in the volume of circulating fluid. "Unexpected" development of acute pulmonary edema is often the most difficult clinical manifestation. Diagnosis is based on the dialysis population adjusted criteria (NYHA-R) which are supported by the parameters of standard echocardiography and tissue Doppler imaging of the left ventricle and left atrium. Preventive measures and conventional drug therapy for controlling anemia, secondary hyperparathyroidism, ischemic heart disease and other contributing factors including the proper selection of available dialysis procedure are essential for prevention and treatment.

**Key words:** cardiovascular disease, hemodialysis, heart failure, echocardiography

#### UVOD

Prevalenca kardiovaskularnih bolesti (cardiovascular disease – CVD) u opštoj populaciji (7–20%) je značajno veća od prevalence bubrežnih oboljenja (5–11%), iako se njihova učestalost značajno povećava sa starenjem [1]. Prevalenca hroničnih bubrežnih

bolesti (chronic kidney disease – CKD I<sup>o</sup>-V<sup>o</sup>) nije ujednačena po stadijumima: I<sup>o</sup> (3,3%), II<sup>o</sup> (3,0%), III<sup>o</sup> (4,3%), a IV<sup>o</sup> i V<sup>o</sup> po 0,2% [2].

Udružena pojava kardiovaskularnih poremećaja i bubrežnih oboljenja se ranije jednostavno označavala „komplikacijom prirodnog toka” osnovnog (srčanog ili bubrežnog) oboljenja. Poslednju deceniju su

Adresa autora: Mileta Poskurica, Klinika za urologiju, nefrologiju i dijalizu, KC Kragujevac, 34000 Kragujevac  
E-mail: mileta.poskurica@gmail.com

Rad primljen: 11. 07. 2017. Elektronska verzija objavljena: 15.10. 2017.

obeležila nastojanja timskih ekspertskih grupa da takva uzajamno povezana stanja, označe kao poseban klinički entitet – kardiorrenalni/renokardijalni sindrom (cardiorrenal/renocardiac syndrome – CRS/RCS) [3].

Kardiovaskularni poremećaji (srčana insuficijencija, ishemijska bolest, aritmije, naprasna srčana smrt i dr.) u sklopu hronične progresivne nefropatije (CRS tip IV) najčešći su uzroci smrti (46–60%) kod bolesnika lečenih dijalizom, što je 10–20 puta češće nego u opštoj populaciji [2, 4].

Prema podacima iz Američkog registra bubrežnih bolesnika (United States Renal Data System – USRDS), učestalost pojedinih CVD kod bolesnika sa CKD je 3–5 puta veća nego u opštoj populaciji. Veća učestalost i po pravilu brži i nepovoljniji klinički tok CVD odgovorni su za veći broj rehospitalizacija i povećan smrtni ishod, posebno kod osoba starijih od 65 godina [5].

#### PATOFIZIOLOGIJA

Uremijska kardiomiopatija (uremic cardiomyopathy – UCM) označava patoanatomski supstrat koji predstavlja skup maladaptivnih promena građe i strukture/geometrije preoblikovanog miokarda u uslovima uremijske sredine, kao odgovor na hemodinamski stres pokrenut:

- a) pojačanim srčanim radom usmerenim na savladavanje otpora istiskivanju krvi, sistolno opterećenje pritiskom ili afterload (sistemska arterijska hipertenzija, aortna stenoza, povećan otpor u sistemskoj cirkulaciji, ...);
- b) nesposobnošću leve komore da ostvari očekivani venski priliv bez dodatnog povećanja intrakomorskog pritiska i/ili zapremine krvi na kraju dijastole, dijastolno opterećenje zapreminom ili preload (anemija, hronična hipervolemija, predimenzionirana A-V fistula, aortna regurgitacija, hipertireoza i dr.) [6].

Komorskom preoblikovanju doprinose i drugi činioci koji su manje-više zajednički za oba inicijalna mehanizma, a uglavnom su vezani za uznepredovalu bubrežnu slabost i dijalizno razdoblje. Aktivacija sistemskog i lokalnog renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), hiperadrenergička aktivnost, oksidativni stres i

proinflatorni citokini [tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), C-reactive protein (CRP)], pojačana ekspresija prohipertrofičkih [cardiotrophin-1, transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )] i profibrotičkih [Fibroblast growth factor 23 (FGF23)] činilaca doprinose strukturnom reorganiziranju i malfunkciji miocita i miofibroblasta.

Hipovitaminoza kalcitriola (odsustvo inhibicije Bsm1 gen – povećanje sarkomera) i efekti hiperapatireoidizma (FGF 23 – zavisna regulacija rasta i diferencijacije miocita, hiperfosfatemija, povećan CaxP proizvod, degradacioni produkti PTH) dovode do fibroznih promena i odlaganja Ca-P depozita u srčanim strukturama i zidovima krvnih sudova, što pogoduje progresiji oštećenja leve komore [7].

Komorsko preoblikovanje po pravilu pokrenuto arterijskom hipertenzijom, označava se kao koncentrična hipertrofija leve komore (concentric left ventricular hypertrophy - cLVH) i registruje se kod 75–80% bolesnika u momentu otpočinjanja lečenja dijalizom. Zbog povećanog opterećenja zapreminom dolazi do nesrazmernog povećanja njenih unutrašnjih dimenzija, što se uz očuvanu debljinu pripadajućih zidova i još uvek povećanu masu leve komore (left ventricular mass index - LVMI), označava kao ekscentrična hipertrofija leve komore (eccentric left ventricular hypertrophy - eLVH). Oba poremećaja po strukturnim i funkcionalnim osobinama leve komore (LV) predstavljaju patofiziološki supstrat njene dijastolne disfunkcije (left ventricular diastolic dysfunction – LVDD) [7, 8].

Dijastolna srčana slabost/insuficijencija (diastolic heart failure – DHF) označava funkcionalno stanje miokarda u kome postoji očuvana ili granična ejectiona frakcija leve komore (left ventricular ejection fraction – LVEF) i registruje se kod 50–65% bolesnika lečenih dijalizom. Prema najnovijoj klasifikaciji Evropskog kardiološkog društva (The European Society of cardiology – ESC) iz 2016. godine, u srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejectionom frakcijom spadaju bolesnici čija je LVEF  $\geq$ 50 (HFpEF), dok bolesnici sa LVEF od 40–49% spadaju u granično ili područje „sive zone“ (HFmrEF) [9].

Dalje preoblikovanje uremijskog miokarda dešava se u odsustvu kompenzatorne miocitne hipertrofije, pa funkcionalni sincicijum zamenjuje hiperprodukcija kolagena i fibrozno

tkivo. Debljina pripadajućih zidova LV se smanjuje, a njena zapremina raste, što se označava kao dilatacija leve komore (left ventricular dilatation – LVD). Patoanatomski, to stanje predstavlja supstrat njene sistolne disfunkcije (left ventricular systolic dysfunction - LVSD) i predvorje kongestivne srčane slabosti (congestive heart failure – CHF) koja se registruje kod oko 30% bolesnika na dijalizi [7, 10].

U funkcionalnom smislu, dijastolna disfunkcija označava smanjenu komplijansu leve komore, usled čega je njena relaksacija usporena, a dijastolno punjenje otežano. Zbog toga dolazi do povećanja end-dijastolnog pritiska sa posledicama retrogradnih maladaptivnih poremećaja na nivou leve pretkomore (left atrium – LA), odnosno plućne kapilarne mreže i desnog srca. Sa pojavom simptoma i znakova srčane slabosti, ovaj poremećaj evoluirao u klinički sindrom dijastolne srčane slabosti (diastolic heart failure – DHF) [11].

#### DIJAGNOZA

ESC preporučuje sledeće kriterijume za postavljanje dijagnoze DHF:

- klinički simptomi i znaci sa normalnom/graničnom ejakcionom frakcijom LV (EF > 50%);
- povećan završni dijastolni pritisak u LV (> 15 mmHg) izmeren neposredno kateterizacijom ili posredno izvedena vrednost iz ehokardiografskih (ECHO) parametara;
- odgovarajuće promene transmitralnog protoka (E/A; E/e' i dr.);
- izmenjena geometrija leve pretkomore (LAVI > 28 ml/m<sup>2</sup>, LADI,..) [12].

*Dopunske dijagnostičke procedure* (holter-EKG i 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska – AKMP), druge vizualizacione procedure (MSCT, CMR) i biološki markeri srčane ishemije i insuficijencije (cTn, BNP, NT-pro BNP) [13].

*Etiološki i doprinoseći činioci:* arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca, ateroskleroza arterija srednjeg i velikog kalibra, pretkomorska fibrilacija, dijabetes, gojaznost, metabolički poremećaji, biološka starost i dr.

*Simptomi i znaci* srčane slabosti se mogu proceniti i klasifikovati prema težini u skladu sa

preporukama Njujorškog kardiološkog udruženja (New York Heart Association – NYHA Functional Classification) po pravilu objektivizirani opisom kliničkog nalaza (A–D klasifikacija), mada su ovi kriterijumi upotrebljiviji kod bolesnika sa CHF [14].

Budući da u uznapredovalim stadijumima CKD postoji stanje hronične hipervolemije koja je u svojevrsnoj ravnoteži sa relativnom poliurijom, kod bolesnika simptomi srčane slabosti obično ne variraju značajnije, osim u stanjima terapijski indukovane ekscesivne diureze, ili ultrafiltracije tokom hemodijalize. U takvim prilikama subjektivni iskaz bolesnika o tegobama pre i nakon hemodijalize se značajno razlikuje, pa se oni ne mogu pouzdano svrstati u određenu NYHA funkcionalnu klasu. Neretko se nakon dijalize, po subjektivnom iskazu, oni mogu vratiti za jednu ili dve funkcionalne klase unazad, da bi se pred narednu hemodijalizu ponovo samoregrutovali u pređašnje stanje više NYHA klase, pa se ta pojava označava kao fenomen „plime i oseke“. Takva saznanja su bila osnovni povod da radna grupa na multidisciplinarnoj konferenciji o unapređenju kvaliteta lečenja akutnom dijalizom – Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 2014. godine predloži modifikovani NYHA-R klasifikacioni sistem, tabela 1 [15].

#### VIZUALIZACIONE TEHNIKE PREGLEDA

*I Ehokardiografski* kriterijumi DHF su pouzdani, lako izvodljivi i reproducibilni parametri. Obično se standardna (2D/MM/PW/CW) ehokardiografska snimanja rade tri meseca nakon početka lečenja dijalizom, a zatim na 12-18 meseci. Merenja se obavljaju u srednjem nedijaliznom danu u nedelji, najbolje od 12 do 18h, ali i uvek kod pojave novih simptoma ili kardiovaskularnih događaja [16].

Na osnovu dogovorno utvrđenih kriterijuma ehokardiografske procene geometrije leve pretkomore, transmitralnog i protoka u izlaznom traktu LV, težina LVDD se prikazuje kao: smanjena relaksacija (I<sup>o</sup>); pseudonormalizacija (II<sup>o</sup>) i restrikcija (III<sup>o</sup>), tabela 2 [18–20].

Tabela 1. Modifikovani NYHA-R kriterijumi prema ADQI  
 Table 1: Modified NYHA-R criteria according to ADQI

Funkcionalna klasa / Functional class	Simptomi / Symptoms	Prelazak u nižu funkcionalnu NYHA klasu nakon HD ili HDF / Transition to lower functional NYHA class after HD or HDF
I	Asimptomatski bolesnici sa ECHO dokazima miokardnog oštećenja	NE
	Asymptomatic patients with ECHO evidence of myocardial damage	NO
II R	Dispnea na napor koja se smanjuje nakon HD/UF Dyspnea on exertion, which decreases after HD/UF	DA YES
II NR	Dispnea na napor koja se ne smanjuje nakon HD/UF Dyspnea on exertion, which does not decrease after HD/UF	NE NO
III R	Dispnea pri uobičajenoj dnevnoj aktivnosti koja se smanjuje nakon HD/UF	DA
	Dyspnea during normal daily activity, which decreases after HD/UF	YES
III NR	Dispnea pri uobičajenoj dnevnoj aktivnosti koja se ne smanjuje nakon HD/UF Dyspnea during normal daily activity, which does not decrease after HD/UF	NE NO
IV R	Dispnea u miru koja se smanjuje nakon HD/UF Dyspnea at rest, which decreases after HD/UF	DA YES
IV NR	Dispnea u miru koja se ne smanjuje nakon HD/UF Dyspnea at rest, which does not decrease after HD/UF	NE NO

Tabela 2. Ehokardiografski kriterijumi za dijagnozu i procenu težine LVDD  
 Table 2. Echocardiographic criteria for the diagnosis and assessment of severity of LVDD

DIJASTOLNA DISFUNKCIJA LEVE KOMORE LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTIONION			
LVMI > 131 g/m <sup>2</sup> (m) LVMI > 100 g/m <sup>2</sup> (f)	E > 50%	FS > 25%	RPWT > 0,45 (≤ 0,45)
SMANJENA RELAKSACIJA REDUCED RELAXATION		POVEĆANA RESTRIKCIJA INCREASED RESTRICTION	
E/A < 1	DTE > 250 ms	E/A > 1,6	DTE < 150 ms
PROCENA TEŽINE DIJASTOLNE DISFUNKCIJE ASSESSMENT OF THE SEVERITY OF DIASTOLIC DYSFUNCTION			
PARAMETAR (normalan LAP/normal LAP)	I <sup>o</sup> smanjena relaksacija (normalan LAP) I <sup>o</sup> Reduced relaxation (normal LAP)	II <sup>o</sup> pseudonormalizacija (umereno povećan LAP) II <sup>o</sup> pseudonormalization (moderately increased LAP)	I II <sup>o</sup> restrikcija (značajno povećan LAP) III <sup>o</sup> restriction (significantly increased LAP)
E/A: 0,8-2,0	< 0,8	0,8-2,0	> 2,0
DTE: 160-200 ms	> 200 ms	160-200	< 160 ms
IVRT: 80-100 ms	> 100	60-100	< 60
e': > 8 cm/s	> 8	< 8	< 8
E/e' ≤ 8	≤ 8	9-12	> 13
LAVI: 16-28 ml/m <sup>2</sup>	28-34	≥ 34	> 34

Legenda/legend: LVMI – indeks mase leve komore/left ventricular mass index; m – muškarci/male; f – žene/female; E – maksimalna brzina transmitalnog protoka u ranoj dijastoli/peak velocity of early

diastolic transmitral flow; FS – frakciono skraćenje/fractional shortening; RPWT – relativno zadebljanje zadnjeg zida LK/the relative thickening of the LV posterior wall; E/A - relativni odnos rane i kasne maksimalne brzine transmitralnog protoka/the relative ratio of early to late peak velocity of transmitral flow; DTE – vreme deceleracije talasa E/deceleration time of E wave; LAP – pritisak u levoj pretkomori/left atrial pressure; IVRT – vreme izovolumetrijske relaksacije/isovolumetric relaxation time; e' – brzina pokreta mitralnog prstena u protodijastoli/ early diastolic mitral annular velocity; E/e' – odnos E prema e'/ratio of E to e'; LAVI – indeks zapremine leve pretkomore/left atrial volume index;

*Ehokardiografski parametri:* za 2D, MM i pulsni dopler (PW) se dobijaju standardnim pozicioniranjem ultrazvučne sonde u parasternalni uzdužni i poprečni presek, kao i apikalni položaj sa 4 i 5 šupljina, slike 1 i 2.

Većina parametra se automatski izračunava ugrađenim programskim softverom, mada postoje i oni za koje je potrebno naknadno računanje ili indeksiranje prema telesnoj površini (BSA/m<sup>2</sup>) [19, 17, 21].

Slika 1. 2D/MM ehokardiografski prikaz: Leva komora

Figure 1. 2D/MM echokardiography image: Left ventricle



**LVEDD** = završna dijastolna dimenzija leve komore/ *left ventricular end diastolic diameter*

**IVSd** = debljina međukomorskog septuma u dijastoli/ *interventricular septum thickness at end-diastole*

**LVPWd** = debljina zadnjeg zida LK u dijastoli/ *Left ventricular posterior wall thickness at end-diastole*

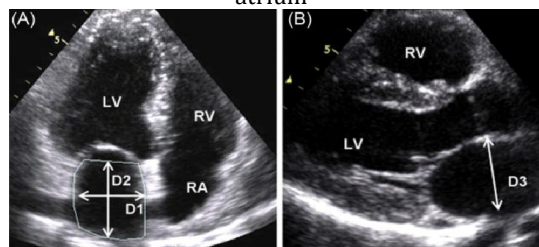
**BSA** = telesna površina/ *body surface area*

**LVMi** =  $0.8 \times \{1.04 \times [LVEDD + IVSd + LVPWd]^3 - LVEDD^3\} + 0.6$  : BSA (g/m<sup>2</sup>)

**RPWT** =  $(2 \times LVPWd) : LVEDD$

Slika 2. 2D ehokardiografski prikaz: Leva pretkomora

Figure 2. 2D echokardiography image: Left atrium



**LAD** = dijametri leve pretkomore/*left atrial diameters: D1, D2, D3*

**LAVI** =  $LAV/BSA = (D1 \times D2 \times D3) \times 0,523/BSA = 16 - 28$  ml/m<sup>2</sup>

**MR V<sub>Max</sub>** = maksimalna brzina mlaza mitralne regurgitacije/*peak velocity of the mitral regurgitant jet*

**SBP** = sistolni krvni pritisak/*systolic blood pressure*

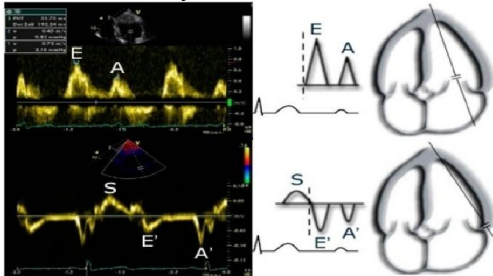
**LAP** = pritisak u levoj pretkomori/*left atrial pressure: SBP - 4 (MR V<sub>Max</sub>)<sup>2</sup> ≤ 12* mmHg

PW dopler parametri (standardni + TDI) – transmitralni protok: kada je to moguće, standardni ECHO pregled treba dopuniti i parametrima tkivnog doplera (TDI), kojima se

bolje prikazuju strukture manje amplitude pokretljivosti i objektivnije vrednuje segmentni prikaz pokreta srčanih struktura, slika 3 [17].

Slika 3. PW dopler parametri (standardni + TDI):  
transmitralni protok

Figure 3. PW Doppler parameters (standard +  
TDI): transmitral flow



**E<sub>MAX</sub>** - maksimalna brzina ranog dijastolnog punjenja LK/ *peak velocity of early diastolic filling of LV: 0,8 ± 0,2 m/s (PW)*

**A<sub>MAX</sub>** - maksimalna brzina završnog dijastolnog punjenja LK/ *peak velocity of late diastolic filling of LV: 0,5 ± 0,2 m/s (PW)*

**E/A odnos/ratio: 0,8 - 2,0**

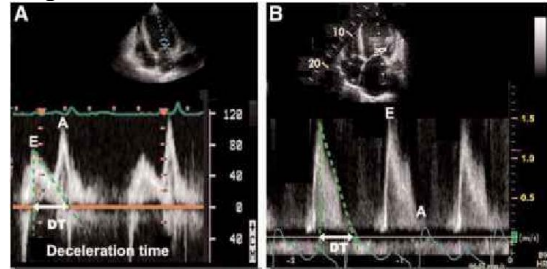
**e<sub>s</sub>'** – septalna brzina pokreta mitralnog prstena u ranoj dijastoli/ *septal velocity of early diastolic mitral annular motion: > 8 cm/s (TDI)*

**E/e<sub>s</sub>' odnos/ratio: ≤ 8**

**LAP** - pritisak u levoj pretkomori/ *left atrial pressure: 1.9 + 1.24 × E/e<sub>s</sub>' ≤ 12 mmHg*

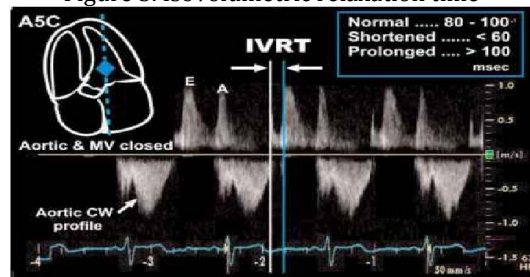
Vremenski intervali komorske dijastole na posredan način reflektuju sposobnost komorskog miokarda da bez dodatnog povećanja endokavitarnog pritiska prihvati priliv krvi iz LA, što se reflektuje na morfologiji talasa E, odnosno njegovog nagiba (DTE) (slika 4). Osim toga, dijastolna disfunkcija leve komore odražava se na dužinu vremenskog intervala koji se odnosi na period od zatvaranja aortnog do otvaranja mitralnog zaliska – izovolumetrijska relaksacija (IVRT), (slika 5).

Slika 4. Vremenski intervali komorske dijastole  
Figure 4. Time intervals of ventricular diastole



**DTE** - vreme deceleracije talasa E/ *deceleration time of mitral E wave: 180 ± 20 ms (PW)*

Slika 5. - Vreme izovolumetrijske relaksacije  
Figure 5. Isovolumetric relaxation time



**IVRT** – vreme izovolumetrijske relaksacije leve komore/ *isovolumetric relaxation time of LV: 80-100 ms (CW/TDI)*

II. Kardiovaskularna magnetna rezonanca (CMR) predstavlja objektivni, neinvazivni pregled kojim se primenom gadolinijuma može dokazati prisustvo miokardne fibroze, ali i sam radiofarmak ima profibrotični efekat, pa nije od koristi kod značajnije oštećene funkcije bubrega [22].

#### BIOLOŠKI MARKERI MIOKARDNOG OŠTEĆENJA

Standardna upotreba biomarkera srčane slabosti [komorski natriuretski peptidi (BNP i NT-proBNP)] i miokardne ishemije (CK-MB, cTnI/cTnT) kod bolesnika sa bubrežnom slabošću, ograničena je činjenicom da njihove serumske koncentracije zavise od jačine glomerulske filtracije. Zbog toga se povišene

serumske vrednosti moraju tumačiti na način prikazan u tabeli 3 [23, 24].

Budući da se povišene serumske vrednosti mogu registrovati i mimo akutnog ishemijskog događaja ili srčane slabosti (atrijalna fibrilacija,

hipertenzija, plućni tromboembolizam i dr.), preporučuje se praćenje dinamičkih promena njihovim ponavljanim merenjima na 3-6h, kao i u graničnim slučajevima u opštoj populaciji.

Tabela 3. – Biološki markeri miokardnog oštećenja  
Table 3. Biological markers of myocardial damage

GFR (ml/min)	HF or ACS	BNP (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)	CK (IU/L)	MB-CK (IU//L)	Hs cTnI (ng/mL)	Hs cTnT (ng/mL)
90-120	Ne ili nesigurno No or unlikely	<100	<250	24 -190 m 24-170 f	<25	<0.040	<0.014- 0.052
≥60	Verovatno Likely	100-200	>450	<336 m <176 f	>50	>0.040	>0.053
<60	Verovatno Likely	>200	>1200	>336 m >176 f	>100	>0.60?	>0.100?
ESRD	Verovatno Likely	>400	>7200	>400 m >200 f	>200	>1.00?	1.0-10.0?

Legenda/legend: GFR – jačina glomerulske filtracije/glomerular filtration rate; HF – srčana insuficijencija/heart failure; ACS – akutni koronarni sindrom/acute coronary syndrome; m – muškarci/male; f – žene/female; ESRD – završni stadijum hronične bolesti bubrega/end stage renal disease;

#### PREVENCIJA I LEČENJE

Pravovremena dijagnoza se zasniva, najpre, na pažljivoj analizi anamnestičkih podataka o tegobama koje često mogu biti nespecifične i "objašnjive drugim pratećim poremećajima" koji su sastavni deo prirodnog toka CKD. Osim toga, životna dob i podaci o višegodišnjoj hipertenziji, ishemijskoj bolesti srca, srčanim aritmijama, dijabetesu, gojaznosti, sekundarnom hiperparatireoidizmu (SHPT), perikaraditisu i drugo, često mogu biti od koristi za otkrivanje doprinosećih činilaca [22, 25, 26].

**Preventivne mere** treba da obezbede korekciju doprinosećih činilaca za nastanak i održavanje CHF:

- smanjiti telesnu masu kod gojaznih bolesnika (BMI): 25– 30 kg/m<sup>2</sup>;
- održavati krvni pritisak na vrednostima 130-140/80– 85 mmHg;
- redukcija unosa soli na ≤ 2g/d;
- antihipertenzivi – prema preporukama;
- medikamentna i/ili hirurška kontrola SHPT tako da serumski iPTH bude 150-300 pg/ml, a serumski fosfat i kalcijum (Ca: 2,10–2,37 mmol/L; P: 1,13–1,78 mmol/L) takvi da C a x P proizvod bude manji od 4,4 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>;
- kontrola dijabetesa: HbA1C < 7%;
- korekcija anemije: Hgb: 110–120 g/L;

- kontrola nutritivnog, prooksidantnog i proinflamatornog stausa: homocistein < 15 μmol/l; CRP<10 mg/l; a serumski albumin i lipidni status u skladu sa važećim preporukama.
- optimizacija hemodijalize: vantelesna hemodijaliza: Kt/V ≥1.2
- peritoneumska hemodijaliza: 1.7–2.2
- kvalitet vode za hemodijalizu: bakterija (0–100 CFU/ml); endotoksin: (0–0.25 EU/ml)
- jačina protoka kroz A-V fistulu: 500–1000 ml/min;
- interdijalitički porast telesne težine: 3-5% "idealne/suve" telesne mase.

**Medikamentno** lečenje CHF podrazumeva primenu terapije koja treba da obezbedi:

- bolju komorsku relaksaciju: ACEI, ARBs, Ca-antagonisti;
- regresiju hipertrofične leve komore: ACEI, ARBs, β-blokatori (carvedilol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol), Ca-antagonisti, antagonist aldosterona, cholecalciferol, 1,25 dihidrocholecalciferol, torasemid [27];
- održivu kontrolu sinusnog ritma i kontrolu tahikardije / tahiarimije: β-blokatori, Ca-antagonisti - 2<sup>o</sup> generacija, amyodarone, antiagregacioni i/ili antikoagulantni lekovi, interventne procedure (kardioverzija, radiofrekventna ablacija);

- kontrolu ishemijske bolesti srca: medikamentna [nitrati (isosorbid mono-/dinitrat),  $\beta$ -blokatori (atenolol, metoprolol), Ca-antagonisti (diltiazem, verapamil)] i/ili revaskularizaciona terapija (PCI, by-pass grafting).

**Izbor dijalizne metode** treba da obezbedi adekvatnu dijalizu i ultrafiltraciju, bez naglih promena zapremine cirkulišuće tečnosti i krvnog pritiska. Nadoknada tečnosti tokom dijalize ili u interdijaliznom razdoblju mora biti obazrivo i pažljivo proračunata zbog mogućnosti akutne plućne kongestije kod uznapredovale dijastolne disfunkcije (gr. III<sup>o</sup>).

Intermitentna hemodijaliza (IHD) sa bikarbonatnim puferom i biokompatibilnom membranom dovoljno visokog konvektivnog transporta (Kuf 5–10 ml/h/mmHg) je efikasan, najdostupniji i najčešće korišćeni način lečenja bolesnika sa hipervolemijom. Intenzivnu ultrafiltraciju treba izbegavati, posebno kod normo/hipotenzivnih bolesnika, osim u stanjima akutne levostrane srčane slabosti (edem pluća).

Kontinuirani manuelni i automatski modaliteti peritoneumske dijalize mogu biti od koristi zbog uravnotežene i neekscitativne ultrafiltracije, bolje kontrole hipertenzije, anemije, SHPT i dužeg održavanja rezidualne diureze [7].

#### LITERATURA

1. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5(2): 167-173.
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: A systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034–2047.
3. Poskurica M. Kardio-renalni sindrom: definicija, etiopatogeneza, klinička slika, dijagnostika, preventiva i lečenje. U: Akutna bubrežna insuficijencija: preventiva, dijagnostika i lečenje. Poskurica M. Ed. Medicinski fakultet Kragujevac, Inter print Kragujevac, Kragujevac 2009; p.40-48.
4. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients: From Pathophysiology to Treatment. *Cardiorenal Med* 2015; 5: 254–266.
5. Epidemiology of Kidney Disease in The United States. United States Renal Data System (USRDS). Annual Data Report 2016. Available from: <https://catalog.data.gov/dataset/usrds-annual-data-report>.
6. Paoletti E, Cannella G. Arterial hypertension and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58 Suppl 1: S46-51.
7. Poskurica M, Petrović D. Zastojna srčana insuficijencija kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega. *Srp Arh Celok Lek* 2014; 142 (11-12): 747-755.
8. Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal disease: beyond preload and afterload. *Kidney International* 2009; 75: 771–773.

#### ZAKLJUČAK

Kardiovaskularne bolesti su visoko zastupljene u završnom stadijumu hronične bubrežne slabosti i praćene su komplikacijama koje rezultiraju učestalim hospitalizacijama, a opterećene su i dalje zabrinjavajuće ozbiljnim rizikom nepovoljnog ishoda. Dijastolna srčana insuficijencija je klinički sindrom karakterističan za bolesnike na hemodijalizi, koji se nadovezuje na postojeće kardiovaskularne bolesti i dalje razvija zahvaljujući brojnim doprinosećim činiocima. Stoga je vrlo važno pravovremeno postaviti dijagnozu, pridržavajući se, pre svega, kliničkih kriterijuma koji su prilagodjeni specifičnostima dijaliznih bolesnika, kao i ehokardiografskih kriterijuma za dijagnozu disfunkcije leve komore. Preventivne strategije sa ciljem kontrole doprinosećih činilaca, medikamentna terapija kardiovaskularnih bolesti odgovornih za razvoj kongestivne srčane insuficijencije, racionalni izbor dijaliznog modaliteta u odnosu na kardiovaskularni status bolesnika i sprovođenje adekvatne dijalizne procedure su postupci od kojih možemo očekivati poboljšanje kliničkog toka i ishoda kod dijaliznih bolesnika.

9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
10. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S 24-30.
11. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology* 2014; 11: 507–515.
12. Rossi A, Gheorghide M, Triposkiadis F, Solomon SD, Pieske B, Butler J. Left Atrium in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Structure, Function, and Significance. *Circ Heart Fail* 2014; 7:1042-1049.
13. Ramrakha P, Hill J. Heart failure. In: Ramarka P and Hill J. *Oxford Handbook of Cardiology*. 1th ed Oxford University Press; 2006. pp. 259-296.
14. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed Little, Brown & Co; Boston, Mass: 1994. pp. 253–256.
15. Chawla SL, Herzog CA, Costanzo RM, Tumlin J, Kellum JA, McCullough PA, Ronco C, ADQI XI. Workgroup. Proposal for a Functional Classification System of Heart Failure in Patients With End-Stage Renal Disease - Proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI Workgroup. *J Am Coll Cardiology* 2014; 63: 1246-1252.



16. Pecoits-Filho R, Barberato SH. Echocardiography in Chronic Kidney Disease: Diagnostic and Prognostic Implications. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c242-c247.
17. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Heart Lung Circ* 2015; 24: 224-233.
18. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3:9
19. Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference Values and Distribution of Conventional Echocardiographic Doppler Measures and Longitudinal Tissue Doppler Velocities in a Population Free from Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3 (5): 614-622.
20. Chiu DY, Green D, Abidin N, Sinha S, Kalra PA. Echocardiography in Hemodialysis Patients: Uses and Challenges. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (5): 804-816.
21. Nedeljković B, Miloradović V, Radovanović M, Nikolić A, Poskurica M, Petrović D. Dijastolna srčana slabost kod bolesnika na hemodijalizi: etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Med Čas* 2014; 48 (1): 21-27.
22. Pecoits-Filho R, Bucharles S, Silvio H. Barberato. Diastolic Heart Failure in Dialysis Patients: Mechanisms, Diagnostic Approach, and Treatment. *Seminars in Dialysis*. 2012; 25: 35-41.
23. Andreoli C, Parisis TJ. Biomarkers in Congestive Heart Failure. In: Tousoulis D, Stefanadis C. *Biomarkers in Cardiovascular Diseases*. 2013; pp 101-145.
24. Toutousas K, Synteos A, Dracopoulou M. Cardiac Biomarkers in Acute Coronary syndrome. In: Tousoulis D, Stefanadis C. *Biomarkers in Cardiovascular Diseases*. 2013; pp. 87-100.
25. Poskurica M, Petrović D, Lazarević T, Grubor M. Ishemijska bolest srca. U: Poskurica M, Urednik, Ishemijska bolest srca kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega; Zbornik predavanja sa KME 2007. Izdavač Medicinski fakultet Kragujevac, "Inter Print", Kragujevac, 2007; pp. 1-27.
26. Poskurica M, Poskurica M, Petrović D. Sekundarni hiperparatireoidizam u hroničnoj bolesti bubrega - etiopatogeneza, dijagnostika i lečenje. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73 (4): 376-381.
27. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Sanchez E, Larman M, Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2028-2035.