

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Η μη αιμοκαθαιρόμενη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση
κολπικής μαρμαρυγής**

**ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ:
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ Ν. ΜΙΛΚΑΣ
ΥΠΟΠΛΟΙΑΡΧΟΣ ΙΑΤΡΟΣ
ΠΟΛΕΜΙΚΟΥ ΝΑΥΤΙΚΟΥ**

**ΑΘΗΝΑ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2013**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Αναστάσιου Ν. Μίλκα

Εξεταστική Επιτροπή

- Παπαδημητρίου Λ....., Επιβλέπων
- Ξάνθος Θ.....
- Jonshon E.....

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της 27/02/2013 για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ Αναστάσιου Ν. Μίλκα, συνεδρίασε σήμερα 27/02/2012

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του Κ. Αναστάσιου Ν. Μίλκα με τίτλο Η μη Αιμοκαθαιρόμενη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Παπαδημητρίου Λ , Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Ξάνθος Θ (Υπογραφή) _____
- Jonshon E..... , (Υπογραφή) _____

*Στη μνήμη του πατέρα μου ο οποίος φρόντισε να μας κληροδοτήσει τις πνευματικές του αξίες
πριν φύγει από κοντά μας*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε με υλικό το οποίο συλλέχθηκε από το αρχείο ασθενών του Υπερτασικού Ιατρείου της Α Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών με υπεύθυνο τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη. Θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της χωρίς την ευγενική παραχώρηση του υλικού καθώς και τις εύστοχες παρατηρήσεις σε θέματα που αφορούσαν τη συγγραφή επιμέρους τμημάτων και γι αυτό το λόγο θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Τσιούφη για τη σημαντική του συμβολή.

Σημαντική μερίδα στη συλλογή του υλικού διαδραμάτισαν οι ιατροί και ειδικευόμενοι της Α Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου κ. Αλέξανδρος Κασακόγιας και κ. Αθανάσιος Κορδαλής με τους οποίους και μοιραστήκαμε αρκετές ώρες τόσο στη συλλογή των στοιχείων όσο και στην στατιστική επεξεργασία τους.

Η συμβολή του Επίκουρου Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής Του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Γεράσιμου Σιάσου ήταν εξίσου καθοριστική και φρόντισε με την εμπειρία και τις παρατηρήσεις του να συμβάλει καθοριστικά στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ιατρό και πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης κ. Θεόδωρο Ξάνθο ο οποίος σε όλη τη διάρκεια του κύκλου σπουδών του μεταπτυχιακού αποτέλεσε το συντονιστή για την επίλυση των προβλημάτων που τυχόν δημιουργούνταν.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στην επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας κ. Α. Παπαδημητρίου-Παπακώστα η οποία και ήταν παρούσα σε όλη τη φάση της συγγραφής χωρίς τη βοήθεια της οποίας δεν θα ήταν δυνατή η τελική της διεκπεραίωση.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην οικογένεια μου η οποία στερήθηκε της φυσικής μου παρουσίας το χρονικό διάστημα που χρειάστηκα για την ολοκλήρωση αυτού του έργου αλλά φρόντισε απλόχερα να με στηρίξει.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή	σελ. 6-7
2. Καρδιονεφρικό Σύνδρομο	
2.1 Καρδιονεφρικό Σύνδρομο Ορισμός και κατηγορίες	σελ. 8-9
2.2 Επιδημιολογικά Στοιχεία	σελ. 9-12
2.3 Βιοδείκτες	σελ. 12
2.4 Πρόληψη	σελ 13-14
2.5 Θεραπευτικές προσεγγίσεις	σελ 14-19
3. Χρόνιο Νεφροκαρδιακό Σύνδρομο	
3.1 Επιδημιολογία	σελ. 19-21
3.2 Παθοφυσιολογία	σελ. 21-22
3.3 Θεραπεία	σελ 22-24
4. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ Μελέτη της νεφρικής ανεπάρκειας ως ανεξάρτητου προγνωστικού παράγοντα για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.	Σελ 25-30

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, του αγγειακού τόνου καθώς και της συνολικής αιμοδυναμικής σταθερότητας αποτελεί το αποτέλεσμα της συνεργικής δράσης μεταξύ του καρδιαγγειακού συστήματος και της λειτουργίας των νεφρών. Η αρχική παρατήρηση ότι η βλάβη ενός συστήματος συνεπάγεται και τη βλάβη του άλλου συστήματος έδωσε την αρχική ώθηση για την περαιτέρω διερεύνηση μεταξύ των δύο συστημάτων. Αυτό οδήγησε σε μια αρχική ερμηνεία σύμφωνα με την οποία ως Καρδιονεφρικό Σύνδρομο (ΚΝΣ) ορίζεται εκείνη η κατάσταση κατά την οποία η προσπάθεια φαρμακευτικής αντιμετώπισης των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας περιορίζεται από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.¹ Η αρχική διατύπωση σχολιάστηκε ως απλουστευμένη σε βαθμό που να θεωρείται ελλιπής να περιγράψει τη συνολική εικόνα του συνδρόμου και γι αυτό το λόγο ακολούθησε το 2010 αναθεώρηση σύμφωνα με την οποία ως ΚΝΣ ορίζεται η κατάσταση εκείνη η οποία και συμπεριλαμβάνει διαταραχές της λειτουργίας της καρδιάς ή των νεφρών και στην οποία η οξεία ή χρόνια βλάβη του ενός οργάνου μπορεί να προκαλέσει την οξεία ή τη χρόνια βλάβη του άλλου οργάνου.² Η αξία του καινούριου ορισμού έγκειται στο γεγονός ότι για πρώτη φορά γίνεται σαφής διαφοροποίηση σχετικά με το χρόνο έναρξης της αλληλεπίδρασης (οξεία ή χρόνια μορφή) καθώς επίσης και του οργάνου το οποίο και είναι υπεύθυνο για την αρχικό καταρράκτη των μεταβολών.

Προκειμένου να γίνει καλύτερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού υπόβαθρου καθώς και να μελετηθούν εις βάθος οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο οργάνων έγινε επιμέρους κατηγοριοποίηση του ΚΝΣ σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με το ποιο όργανο εμφανίζει πρώτα τη βλάβη καθώς και με το εάν οι μεταβολές διενεργούνται σε οξεία ή χρόνια φάση.

Το χρόνια Νεφροκαρδιακό Σύνδρομο αποτελεί την τέταρτη υποκατηγορία και συμπεριλαμβάνει εκείνες τις περιπτώσεις όπου η χρόνια νεφρική δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση βλάβης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Σύμφωνα μάλιστα με πρόσφατη μετά-ανάλυση η αλληλεπίδραση η οποία και αναπτύσσεται στα πλαίσια

αυτού του συνδρόμου εκφράζεται με το γεγονός ότι σχεδόν 50% της θνητότητας η οποία παρατηρείται σε πάσχοντες από νεφρική ανεπάρκεια οφείλεται σε καρδιαγγειακά νοσήματα.³

Ένα από τα βασικότερα προβλήματα το οποίο και ευθύνεται σε ποσοστό σχεδόν 30% για τους θανάτους σε ασθενείς με τελικού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια αποτελούν οι καρδιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένης και της κολπικής μαρμαρυγής) οι οποίες και προδιαθέτουν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.⁴

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας στις ανεπτυγμένες κοινωνίες στις οποίες η πυραμίδα των ηλικιακών ομάδων αντιστρέφεται με μεγάλη μερίδα του πληθυσμού να βρίσκεται πλέον στα μεγαλύτερα όρια. Στην Αμερική σχεδόν 2.2 εκατομμύρια κάτοικοι έχουν εμφανίσει κολπική μαρμαρυγή έστω και μια φορά στη ζωή τους και αυτό αποτελεί μια από τις βασικές αιτίες καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.⁵ Πρόσφατες μελέτες υλοποιήθηκαν με σκοπό να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ της εμφάνισης της κολπικής μαρμαρυγής και της χρόνιας νεφρικής νόσου στα πλαίσια του ΚΝΣ τύπου 4 και απέδειξαν αυξημένη επίπτωση ΚΜ ειδικά σε άτομα με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια φέρνοντας έτσι στην επιφάνεια ένα ακόμα σημαντικό πρόβλημα αυτής της κατηγορίας ασθενών το οποίο και προκαλεί αύξηση της συννοσηρότητας γενικότερα.⁶⁻¹⁰

Όσο η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία γίνεται επιτακτικότερη η εισαγωγή νέων βιοδεικτών που θα στοχεύουν στην ταχύτερη χάραξη θεραπευτικής στρατηγικής. Η εμφάνιση ΚΜ σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο θα μπορούσε να αποτελέσει έναν κλινικό βιοδείκτη η παρουσία του οποίου θα βοηθούσε στην ανίχνευση εκείνης της ομάδας υψηλού κινδύνου στην οποία μια επιθετικότερη φαρμακευτική αντιμετώπιση θα μπορούσε να προλάβει καρδιαγγειακά συμβάματα.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αφού γίνεται η βιβλιογραφική ανασκόπηση του καρδιονεφρικού συνδρόμου και κυρίως του Χρόνιου Νεφροκαρδιακού Συνδρόμου επιχειρείται στο ειδικό μέρος η συσχέτιση της εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής με τη χρόνια νεφρική νόσο σε ένα πληθυσμό υπερτασικών ασθενών σε παρακολούθηση στο υπερτασικό ιατρείο της Ά Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.

2 ΚΑΡΔΙΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΕΙΕΣ

Αρχικά ο όρος ΚΝΣ χρησιμοποιήθηκε σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος για να περιγράψει την παρουσία ή την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹¹ Ο πρώτος επίσημος ορισμός από το National Heart, Lung, and Blood Institute περιορίστηκε να αναφέρει ότι το σύνδρομο εμφανίζεται σε εκείνες μόνο τις περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας όπου η φαρμακευτική αγωγή για τον περιορισμό των συμπτωμάτων έχει ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.¹ Ο τελευταίος ορισμός του συνδρόμου διατυπώθηκε στη Βενετία το Σεπτέμβριο του 2008 από μια ομάδα ειδικών πάνω στο σύνδρομο και υπό την αιγίδα του Acute Dialysis Quality Initiative.² Σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό το ΚΝΣ ορίζεται ως εκείνη η κατάσταση η οποία και συμπεριλαμβάνει διαταραχές της λειτουργίας της καρδιάς ή των νεφρών και στην οποία η οξεία ή χρόνια βλάβη του ενός οργάνου μπορεί να προκαλέσει την οξεία ή τη χρόνια βλάβη του άλλου οργάνου. Παράλληλα έγινε για πρώτη φορά η κατηγοριοποίηση του συνδρόμου σε πέντε επιμέρους τύπους ανάλογα με το όργανο το οποίο και εμφανίζει την αρχική βλάβη καθώς και τη χρονική διάρκεια μέσα στην οποία λαμβάνει χώρα. Ο τελευταίος ορισμός αν και ευρέως χρησιμοποιούμενος πλέον εμφανίζει το μειονέκτημα ότι αναφέρεται μόνο στα χαρακτηριστικά εμφάνισης του συνδρόμου και δεν λαμβάνει υπ όψιν τυχόν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι έχουν σημασία στην χάραξη κοινής θεραπευτικής στρατηγικής.

Οι πέντε επιμέρους κατηγορίες είναι οι παρακάτω:

1. Οξύ καρδιονεφρικό Σύνδρομο (Τύπος 1). Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει την κλινική κατάσταση κατά την οποία η οξεία απορύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας ή η εμφάνιση ενός οξέως στεφανιαίου συνδρόμου έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση νεφρικής βλάβης ή δυσλειτουργίας. Υπολογίζεται ότι ποσοστό μεταξύ 27-40% των ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομείο για οξεία απορύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζουν νεφρική βλάβη και εντάσσονται σε αυτήν την κατηγορία.¹² Η συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας και αυξημένο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο.¹³

2. Χρόνιο Καρδιονεφρικό Σύνδρομο(Τύπος 2). Σε αυτήν την κατηγορία χρόνιες δυσλειτουργίες του καρδιαγγειακού έχουν ως αποτέλεσμα σε βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Αυτή η κατηγορία συναντάται εξίσου συχνά και έχει υπολογιστεί ότι 63% των ασθενών που νοσηλεύονται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν κάποιο βαθμό έκπτωσης της νεφρικής τους λειτουργίας.^{14,15}
3. Οξύ Νεφροκαρδιακό Σύνδρομο (Τύπος 3). Σε αυτήν την κατηγορία εντάσσονται εκείνες οι περιπτώσεις στις οποίες η οξεία βλάβη του νεφρού οδηγεί σε δυσλειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος.
4. Χρόνιο Νεφροκαρδιακό σύνδρομο (Τύπος 4). Σε αυτήν την κατηγορία η χρόνια νεφρική βλάβη έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος. Παρατηρείται μάλιστα μια αυξανόμενη και ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της νεφρικής νόσου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε πρόσφατη μετά-ανάλυση Η παραπάνω περιγραφόμενη σχέση περιγράφεται με μια εκρηκτική αύξηση θανάτων από καρδιαγγειακά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η οποία και ανέρχεται σε ποσοστό 50%.³
5. Δευτερογενή Καρδιονεφρικά Σύνδρομα. Σε αυτήν την κατηγορία συστηματικά νοσήματα οδηγούν σε ταυτόχρονη βλάβη τόσο στο καρδιαγγειακό όσο και στο νεφρικό σύστημα. Παραδείγματα τέτοιων περιπτώσεων αποτελούν συστηματικά νοσήματα όπως η σήψη, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αμυλοείδωση ή χρόνια συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα.

2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα κύρια επιδημιολογικά στοιχεία τα οποία και έχουν συγκεντρωθεί για να ορίσουν τα επιδημιολογικά στοιχεία του Τύπου 1 ΚΝΣ έχουν συλλεχθεί από αναδρομικές μελέτες ή post-hoc αναλύσεις ή αποτελούν στοιχεία μεγάλων βάσεων δεδομένων ασθενών.¹⁶⁻¹⁹ Υπολογίζεται ότι σε ποσοστό 19-45% παρατηρείται κάποιου βαθμού έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Το μεγάλο εύρος διακύμανσης αυτού του ποσοστού οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο ορισμού της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και στα διαφορετικά

χαρακτηριστικά των υπό μελέτη πληθυσμών. Κοινό χαρακτηριστικό όμως όλων των ατόμων αποτελεί το γεγονός ότι η εμφάνιση της νεφρικής δυσλειτουργίας λαμβάνει χώρα πρώιμα στην περίοδο νοσηλείας για καρδιολογικό πρόβλημα όπως η απορύθμιση μια χρόνιας μορφής καρδιακής ανεπάρκειας. Τόσο σε περίπτωση οξείας στεφανιαίου συνδρόμου όσο και στην περίπτωση οξείας απορύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας η ανάπτυξη νεφρικής βλάβης σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής θνητότητας, μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, αυξημένες πιθανότητες επανεισαγωγής για νοσηλεία, ταχύτερη επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε βαρύτερα επίπεδα²⁰ και αυξημένο οικονομικό κόστος.²¹⁻²⁴ Είναι σημαντικό μάλιστα να τονίσουμε ότι ο κίνδυνος κακών εκβάσεων είναι υψηλός ανεξάρτητα από το γεγονός σχετικά με το εάν η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ήταν μόνιμη ή παροδική.²⁵

Η παρουσία χρόνιας καρδιακής νόσου και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι μια οντότητα η οποία και συναντάται συχνά ταυτόχρονα σε τέτοιο βαθμό μάλιστα όπου σε αρκετές περιπτώσεις δεν είναι δυνατόν να διευκρινιστεί ποια από τις δύο βλάβες εμφανίστηκε αρχικά. Παρά ταύτα τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι σε ποσοστό από 45 έως και 63,6% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται νεφρική νόσος.^{26,27} Η δυσκολία σχετικά με το ποιο από τα δύο νοσήματα ήταν αυτό που εμφανίστηκε πρώτο και κατά συνέπεια προκάλεσε τον καταρράκτη της παθογένειας ήρθε να ξεπεράσει μια πολύ σημαντική μελέτη η οποία και διενεργήθηκε σε δείγμα ενήλικων ασθενών με συγγενή καρδιοπάθεια.²⁸ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης παρατηρήθηκε σε ποσοστό 41% ελαφρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και σε ποσοστό 9% σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Ένα σημαντικό εύρημα ήταν ότι η θνησιμότητα ήταν 3 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Η τρίτη κατηγορία του Συνδρόμου και τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της αποτελούν ένα δύσκολο πεδίο λόγω συγκεκριμένων εμποδίων. Η διαφορετική προσέγγιση των διαφόρων μελετών σε σχέση με τον ορισμό της οξείας νεφρικής νόσου, το ποσοστό των ασθενών με οξεία νεφρική νόσο οι οποίοι πάσχουν από ασυμπτωματική καρδιακή νόσο και η έλλειψη ταύτισης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τα κύρια καταληκτικά σημεία σε μεγάλες μελέτες ατόμων με νεφρική βλάβη είναι μόνο ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες. Λόγω της προαναφερθείσας δυσκολίας συλλογής επιδημιολογικών στοιχείων έγινε προσπάθεια λήψης κάποιων δεδομένων από καταστάσεις με απλό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο

όπως για παράδειγμα τα χειρουργεία καρδιάς. Η οξεία νεφρική βλάβη που μπορεί τυχόν να προκληθεί σε τέτοιες περιπτώσεις είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου μέσω της διαταραχής της ομοιοστασίας των υγρών και της συγκέντρωσης τοξικών μεταβολιτών. Παρατηρείται δε από βιβλιογραφικά δεδομένα σε ένα ποσοστό 0,3-29,7% και ο λόγος για αυτή τη διακύμανση είναι ακριβώς οι διαφορές στους ορισμούς των παραπάνω εννοιών.²⁹⁻³³

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν εκτιμήσει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε πληθυσμούς ατόμων με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.³⁴⁻³⁸ Τα καρδιολογικά νοσήματα είναι αρκετά συχνά σε χρόνια νεφρική νόσο και συγκεκριμένα έχει καταγραφεί 10-20 φορές υψηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακά σε ομάδες με νεφρική νόσο σε σχέση με υγιείς πληθυσμούς.^{39,40} Η βαρύτητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει βρεθεί μάλιστα ότι σχετίζεται και με τη βαρύτητα της νεφρικής νόσου σε ασθενείς οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε μελέτες παρατήρησης έχει βρεθεί ότι η επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρδιακής ανεπάρκειας παράλληλα με αυξημένο κίνδυνο για συνολική θνησιμότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια σχετίζεται επίσης με τη βαρύτητα της νεφρικής νόσου.^{41,42}., Είναι λοιπόν προφανές ότι η εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου έχει ως αποτέλεσμα την επιτάχυνση της εμφάνισης προβλημάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Σε ότι αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα της τελευταίας κατηγορίας τα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα σε σχέση με τις τέσσερις προηγούμενες κατηγορίες λόγω των πολλών συστηματικών νοσημάτων τα οποία μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση του συγκεκριμένου συνδρόμου. Παράλληλα δεν έχει ξεκαθαριστεί το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο για τη γέννηση αυτού του συνδρόμου με αποτέλεσμα αν και ενοχοποιούνται συγκεκριμένα νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η αμυλοείδωση πολλές φορές να προεξάρχει η βλάβη ενός από τα δύο υπό μελέτη συστήματα και τελικά να εμπίπτει ένας υπό μελέτη ασθενής σε άλλη κατηγορία. Ένα νόσημα το οποίο και θεωρείται πρωτότυπο για τη μελέτη αυτής της κατηγορίας είναι η σήψη. Ο λόγος είναι ότι η εμφάνιση της είναι οξεία και ανεξάρτητη από προϋπάρχουσα νεφρική ή καρδιακή νόσο. Η σήψη αποτελεί ένα νόσημα το οποίο και έχει αυξημένη επίπτωση τα τελευταία χρόνια ειδικά λόγω της γήρανσης του πληθυσμού ενώ η θνητότητα της νόσου υπολογίζεται σε ποσοστό 20-60%.⁴³⁻⁴⁵ Ποσοστό 11-64% των σηπτικών ασθενών εμφανίζουν οξεία νεφρική βλάβη η οποία σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα.⁴⁶⁻⁴⁸ Παράλληλα και η καρδιακή

δυσλειτουργία είναι αρκετή συχνή σε σηπτικούς ασθενείς.⁴⁹⁻⁵¹ Είναι προφανές ότι η βλάβη και των δύο συστημάτων σε πρώιμα στάδια συστηματικής σήψης είναι αλληλένδετη χωρίς όμως να έχουν γίνει μελέτες οι οποίες και να μελετάνε το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο για την εμφάνιση αυτής της νοσογόνου κατάστασης.

2.3 ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Μια βλάβη στα κύτταρα μπορεί να προκαλέσει μοριακές διαφοροποιήσεις οι οποίες σταδιακά θα οδηγήσουν σε κυτταρική βλάβη και εμφάνιση ενός κλινικού συνδρόμου. Ένας αποτελεσματικός βιοδείκτης μπορεί να είναι μια βιολογική ουσία η οποία θα υποδεικνύει κυτταρική βλάβη ακόμα και νωρίτερα από την ίδια τη βλάβη και με αυτόν τον τρόπο θα προσφέρει ένα χρονικό περιθώριο για άμεσες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Είναι ευρέως διαδεδομένη η πεποίθηση ότι η χρήση εργαστηριακών βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση όλων των κατηγοριών του ΚΝΣ θα βελτιώσουν την πρόγνωση καθώς η εφαρμογή έγκαιρων θεραπευτικών παρεμβάσεων πριν από την εμφάνιση κλινικής δυσλειτουργίας θα καταστεί εφικτή. Μελέτες πάνω σε αυτό το θέμα έχουν προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες. Συνολικά πάνω από 30 βιολογικές ουσίες έχουν προταθεί ως βιοδείκτες στο ΚΝΣ. Η επικέντρωση πάνω στη φροντίδα του ασθενούς επιβάλει μια τέτοια προσπάθεια καθώς οι κλασικοί βιοδείκτες της νεφρικής λειτουργίας οι οποίοι και χρησιμοποιούνται σήμερα όπως η κρεατινίνη και η ουρία απλά αποκαλύπτουν τη βλάβη σε πολύ καθυστερημένο χρονικό ορίζοντα αφού έχει ολοκληρωθεί αυτή με αποτέλεσμα η αναζήτηση πιο ευαίσθητων και ειδικών βιοδεικτών να είναι επιτακτική στις μέρες μας.

Στο σημείο αυτό θα γίνει απλή αναφορά των σημαντικότερων και παράλληλα πιθανότερων να εφαρμοστούν στην κλινική πράξη.

Σε ότι αφορά την έγκαιρη διάγνωση και διαφοροποίηση οι σημαντικότεροι είναι οι εξής: η κυστατίνη C ορού και η ανεύρεση στα ούρα IL-18, κυστατίνης C, και KIM-1 καθώς και το NGAL και το π-GST. Σε ότι αφορά την πρόγνωση του ΚΝΣ οι σημαντικότεροι είναι οι εξής: η ανεύρεση στα ούρα ακτίνης IL-6 και IL-8 και γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης. Σε ότι αφορά την βαρύτητα του συνδρόμου οι παρακάτω ουσίες έχουν προταθεί : η αυξημένη NAG και KIM-1 στα ούρα.

2.4 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΝΣ

Στόχος της ιατρικής στις μέρες μας είναι όπως σε όλα τα νοσήματα έτσι και στο ΚΝΣ αφού γίνει η πρόωμη διάγνωση με τη βοήθεια βιοδεικτών αλλά και κλινικών παραμέτρων στη συνέχεια να γίνει εφαρμογή συγκεκριμένων πρόωμων παρεμβάσεων με σκοπό να αποτραπεί η πλήρης εκδήλωση του συνδρόμου.

Ο πρώτος τύπος του ΚΝΣ αναφέρεται σε καταστάσεις με οξεία απορύθμιση της καρδιακής λειτουργίας. Συγκεκριμένα τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα καθώς και η οξεία απορύθμιση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας αποτελούν τις δύο κύριες καταστάσεις. Για την πρόληψη του συνδρόμου θα αναφέρουμε τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας για την πρόληψη γενικότερα των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.⁵² Αυτές τονίζουν χαρακτηριστικά την αποχή από το κάπνισμα, τη συχνή φυσική δραστηριότητα έως και 30 λεπτά για 5 φορές την εβδομάδα, την υιοθέτηση υγιεινού τρόπου διατροφής και φυσιολογικού δείκτη βάρους σώματος, φυσιολογική αρτηριακή πίεση επίπεδα χοληστερίνης και γλυκόζης αίματος, και τέλος η αποφυγή υπερβολικού ψυχοσωματικού stress.

Σε ότι αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια πέρα από την λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να τονίσουμε ότι ιδιαίτερη σημασία για την αποφυγή της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας δίνεται τελευταία στην μείωση της φλεβικής συμφόρησης η οποία είναι απότοκος της καρδιακής δυσλειτουργίας.⁵³ Καινούρια φαρμακευτικά σκευάσματα σχεδιάζονται πάνω σε αυτή την κατεύθυνση ενώ ο σχεδιασμός μελετών που να εστιάζουν στη μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης είναι σημαντικός για την περαιτέρω μελέτη και πρόληψη του ΚΝΣ.

Ο δεύτερος τύπος του ΚΝΣ σχετίζεται με τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και τα μέτρα τα οποία και πρέπει να ληφθούν για την πρόληψη του ΚΝΣ σχετίζονται με την λήψη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής η οποία και έχει αποδειχθεί στα πλαίσια πολυκεντρικών μελετών ότι επιβραδύνει την πρόοδο της επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας και κατ' επέκτασιν και την εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, τους β-αποκλειστές, τους ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και τέλος τα αγγειοδιασταλτικά.⁵⁴ Σημαντικό ρόλο επίσης διαδραματίζει και η χρήση

συσκευών αμφικολιακής βηματοδότησης με τις οποίες επιτυγχάνεται η μείωση του δυσυγχρονισμού και η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.⁵⁵

Αντίθετα με τις δύο πρώτες κατηγορίες στις οποίες η χρήση φαρμάκων και τα υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής έχει δεσπόζουσα θέση στην επιβράδυνση εμφάνισης της ολότητας του συνδρόμου σε ότι αφορά τις δύο επόμενες κατηγορίες υπάρχει ακόμα μεγάλο περιθώριο ανάπτυξης αυτών των παραμέτρων. Συγκεκριμένα και σε ότι αφορά τον τρίτο τύπο του ΚΝΣ το κύριο κλινικό πρόβλημα αποτελεί η κατακράτηση νατρίου και νερού και ως αποτέλεσμα τα προληπτικά μέτρα περιλαμβάνουν την αποφυγή αυτών των δύο. Παράλληλα η ουραιμία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και η ενεργοποίηση των παραγόντων φλεγμονής προκαλούν επιτάχυνση της εμφάνισης προβλημάτων από το καρδιαγγειακό. Σε αυτές τις περιπτώσεις και επί αδυναμίας του νεφρού να λειτουργήσει σε ικανοποιητικό βαθμό με σκοπό την αποβολή των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού θα μπορούσε να έχει θέση η παροδική ή και η μόνιμη αιμοκάθαρση ή αιμοδιύληση.⁵⁶

Στη χρόνια μορφή της νεφρικής ανεπάρκειας θα πρέπει να τονίσουμε την πολύ σημαντική θέση που έχει η φροντίδα για την θεραπεία της τυχόν συνυπάρχουσας υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη. Είναι αποδεδειγμένο ότι η προϊούσα ασβέστωση των αγγείων, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας καθώς και η προοδευτική εμφάνιση διαστολικής και συστολικής ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας σχετίζονται σθεναρά με τις δύο παραπάνω νοσολογικές οντότητες.⁵⁷

Τέλος στην τελευταία κατηγορία του συνδρόμου η οποία και είναι ίσως η λιγότερη μελετημένη κεντρική υπόθεση για την πρόληψη της εμφάνισης των επιπλοκών αποτελεί ότι η θεραπεία των πρωτόγεννων νοσημάτων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της εμφάνισης επιπλοκών στο καρδιαγγειακό και το ουροποιητικό σύστημα.

2.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Στο σημείο αυτό θα κάνουμε επιμέρους αναφορές στις πέντε κατηγορίες του ΚΝΣ και στις θεραπευτικές προσεγγίσεις που μπορούν να μειώσουν τη βαρύτητα και να βελτιώσουν την πρόγνωση. Αρχικά θα αναφέρουμε τις θεραπευτικές προσεγγίσεις στην πρώτη κατηγορία. Αξίζει να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες πάνω σε κάθε σύνδρομο. Κύριος στόχος πάντως παραμένει η διατήρηση μιας καλής καρδιακής λειτουργίας χωρίς ωστόσο αυτό να γίνεται σε βάρος της νεφρικής λειτουργίας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν αναλογιστεί κανείς ότι

οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας όπως είναι τα διουρητικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και β-αποκλειστές έχουν αρνητική επίδραση στους νεφρούς.

Τα διουρητικά αποτελούν φάρμακα πρώτης γραμμής στη θεραπεία της οξείας απορύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας με στόχο την αύξηση της ωριαίας διούρησης και την αποσυμφόρηση του οργανισμού από το πλεονάζον φορτίο υγρών που σχετίζεται με αυτή την κλινική κατάσταση αλλά δεν έχουν αποδείξει ότι βελτιώνουν τη θνητότητα και τη νοσηρότητα. Παράλληλα θα πρέπει να τονίσουμε ότι αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας είτε μέσω της ενεργοποίησης νευροορμονικών μηχανισμών είτε μέσω της μείωσης του προφορτίου και πρόκλησης προνεφρικής αζωθαιμίας από υπερβολική χρήση τους. Γι αυτό το λόγο η δοσολογία τους θα πρέπει να λαμβάνει πάντα υπ όψιν συγκεκριμένες παραμέτρους όπως τη νεφρική λειτουργία στην παρούσα φάση κατά την χορήγησή τους, τη συστολική αρτηριακή πίεση καθώς και τυχόν χρόνια χρήση τους για το ενδεχόμενο να έχει προκληθεί η λεγόμενη αντίσταση στα διουρητικά που θα προσδιορίσει εκ νέου τη δοσολογία τους.

Η διουρητική δράση μπορεί να ενισχυθεί από την προσθήκη στα χρησιμοποιούμενα διουρητικά της αγκύλης, θειαζιδικών διουρητικών, ακεταζολαμίδης, σπιρονολακτόνης.⁵⁸ Η αδιάκοπη χρήση των διουρητικών καθόλη τη διάρκεια της ημέρας πάντως αν και αρχικά είχε ελπιδοφόρα μηνύματα τελικά αποδείχτηκε ότι σε ασθενείς με οξεία απορύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας δεν εμφάνισε θετικά αποτελέσματα σε ότι αφορά στη θνησιμότητα, στο βαθμό επανεισαγωγής για νοσηλεία και στην μείωση των συμπτωμάτων.⁵⁹ Αντίθετα αποδείχτηκε ότι οι ασθενείς οι οποίοι και ελάμβαναν διουρητικά κατά ώσεις και σε μικρές ποσότητες εμφάνισαν χαμηλότερα ποσοστά επιδείνωσης της νεφρικής τους λειτουργίας. Μια καινοτόμος προσέγγιση πάνω σε αυτόν τον τομέα συμπεριέλαβε τη χρήση υπέρτονων διαλυμάτων σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις διουρητικών και αποδείχτηκε ότι έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά νατριούρησης και διούρησης καθώς και μικρότερη νευροορμονική ενεργοποίηση κάτι το οποίο αντικατοπτρίζεται σε μείωση του χρόνου νοσηλείας καθώς και επανεισαγωγές για απορύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας.^{60,61}

Μια μέθοδος προσέγγισης της αυξημένης κατακράτησης νερού στον Τύπο 1 του ΚΝΣ αποτελεί και η μηχανική υπερδιήθηση. Η συγκεκριμένη διαδικασία έχει ως

αποτελεσμα αυξημένη αποβολή νατρίου χωρίς να παρατηρείται αύξηση στη μεταφορά νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο το οποίο και θα πυροδοτούσε φλοιοσωληναριακή ανατροφοδότηση. Η παραπάνω παρατήρηση έδωσε γέννηση στη μελέτη UNLOAD(Ultrafiltration versus Diuretics for Patients Hospitalized For Acute Decompensated Congestive Heart Failure) στην οποία και έγινε σύγκριση μεταξύ δύο ομάδων εκ των οποίων η πρώτη χρησιμοποίησε τη μηχανική αιμοδιύληση ενώ η δεύτερη έλαβε συγκεκριμένες δόσεις διουρητικών.⁶² Τα αποτελέσματα ανέδειξαν το γεγονός ότι η αιμοδιύληση αποτελεί μια αξιόλογη μέθοδο η οποία την απώλεια επιπλέον ύδατος και μειώνει το ρυθμό επανεισαγωγών ενώ εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα σε ότι αφορά την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαρμακευτική αγωγή η οποία και μπλοκάρει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης αποτέλεσε μια επαναστατική θεραπεία για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ενώ είχε και σημαντικά αποτελέσματα σε ότι αφορά την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου και ειδικότερα της διαβητικής νεφροπάθειας.⁶³ Παρόλαυτά η χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων είναι μικρότερη σε ασθενείς με ΚΝΣ εξαιτίας των ανησυχιών που υπάρχουν για πιθανή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.⁶³ Σε ασθενείς πάντως με μέτρια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία παρά την εμφάνιση παροδικής επιδείνωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ποσοστό έως και 30% των ασθενών έχει βρεθεί ενίσχυση της επιβίωσης ενώ σε ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία τα αποτελέσματα είναι ασαφή με αποτέλεσμα να πρέπει να εφαρμόζεται συστηματική παρακολούθηση σε όσους λαμβάνουν τα συγκεκριμένα φάρμακα.⁶³

Τέλος θα αναφέρουμε νεότερους φαρμακευτικούς παράγοντες οι οποίοι σχεδιάστηκαν με σκοπό να βελτιώσουν την αποβολή ύδατος και την βελτίωση των συμπτωμάτων και σε αυτούς περιλαμβάνονται συνθετικά νατριουρητικά πεπτίδια όπως η νεσιρετίδη, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αδενοσίνης και οι ανταγωνιστές της βασοπρεσίνης. Από του παραπάνω παράγοντες η Conivaptan ένας διπλός αναστολέας των V1 και V2 υποδοχέων της βασοπρεσίνης είναι ο περισσότερο υποσχόμενος φαρμακευτικός σχηματισμός καθώς έχει δείξει πολύ καλά αποτελέσματα τόσο στην αυξημένη απώλεια ύδατος όσο και στη μείωση των συστηματικών αντιστάσεων αλλά και στη βελτίωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας.⁶⁴

Οι στοχευόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε ότι αφορά τη δεύτερη κατηγορία του ΚΝΣ κινούνται στα ίδια πλαίσια με την πρώτη κατηγορία με τη

διαφορά ότι λόγω της χρόνιας χρήσης τους θα πρέπει να ληφθεί ιδιαίτερη μέριμνα σε ότι αφορά την αλληλεπίδραση τους με τους νεφρούς.

Συγκεκριμένα τα διουρητικά και σε αυτήν την περίπτωση βρίσκονται στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης καθώς μπορούν να μειώσουν την εμφάνιση συμπτωμάτων. Να αναφέρουμε πάλι σε αυτό το σημείο ότι η συνεργική δράση διουρητικών τα οποία και έχουν ως στόχο διαφορετικές περιοχές της οδού απέκκρισης από το νεφρό μπορούν να έχουν καλύτερα αποτελέσματα ενώ μπορεί και να υπερκεράσουν την πιθανή εμφάνιση της αντίστασης σε αυτά. Η αντίσταση στα διουρητικά αποτελεί στην κατηγορία αυτή ένα καθημερινό πρόβλημα καθώς λόγω της χρονιότητας της χορήγησής τους συναντάται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από ότι στις οξείες μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας. Ορίζεται δε αυτή η κατάσταση ως η παρουσία επίμονης πνευμονικής συμφόρησης παρά την επανειλημμένη χορήγηση μεγάλων δόσεων διουρητικών η τη χρήση συνδυασμών από αυτά. Η ακριβής αιτία της εμφάνισης αυτού του φαινομένου είναι πολυπαραγοντική και οι κύριες αιτίες οι οποίες και έχουν ενοχοποιηθεί είναι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου, η μειωμένη απορρόφηση των από του στόματος διουρητικών από το γαστρεντερικό σωλήνα, η υποάρδευση των νεφρών, η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και η διαταραχή της ποσότητας της αλβουμίνης στο αίμα. Παράλληλα η χρόνια χρήση τους μπορεί να προκαλέσει υπερτροφία στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη επαναπρόσληψη νατρίου σε αυτά πυροδοτώντας έτσι με αυτό τον τρόπο την άνοδο της αντίστασης σε αυτήν την κατηγορία φαρμάκων.⁶⁵

Τα αγγειοδιασταλτικά φάρμακα αποτελούν την επόμενη κατηγορία με σχηματική συνεισφορά στη θεραπευτική στρατηγική καθώς μπορούν να μειώσουν τις συστηματικές αντιστάσεις και να ελαττώσουν την τελοδιαστολική πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας καθώς και την κεντρική φλεβική πίεση. Το αποτέλεσμα αυτών των δράσεων είναι η μείωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, η βελτίωση του κλάσματος εξώθησης και του όγκου παλμού, και οι μειωμένες απαιτήσεις σε οξυγόνο του μυοκαρδιακού ιστού. Από όλες τις δράσεις θα σταθούμε περισσότερο στην μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης καθώς όπως έχει ήδη προαναφερθεί αποτελεί μια σημαντική παράμετρο για την βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.⁶⁶

Οι ανταγωνιστές βασοπρεσίνης έχουν δράση τόσο στους V1a(αγγειακούς) όσο και στους V2(νεφρικούς) υποδοχείς με αποτέλεσμα να προκαλείται παράλληλα και αγγειοδιαστολή αλλά και μείωση της επαναρρόφησης του νερού στα νεφρικά σωληνάκια. Όπως ήδη αναφέραμε ο πιο ελπιδοφόρος παράγοντας αυτής της

κατηγορίας είναι το Conivartan το οποίο έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια μορφή της νεφρικής νόσου με συνδυασμό καρδιακής ανεπάρκειας.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης αποτελούν θεμέλιο λίθο στη θεραπεία τη καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και οι πρώτες μελέτες για τη δράση τους στην καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίες και απέδειξαν τη αξία τους έγιναν σε άτομα με σχεδόν φυσιολογική λειτουργία μεταγενέστερη έρευνα απέδειξε τη νεφροπροστατευτική τους δράση με τη την προϋπόθεση της χορήγησής τους σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι υποβολαιμικοί, δεν εμφανίζουν υπερκαλιαμία και δεν έχουν χαμηλές συστηματικές αντιστάσεις.

Τέλος η αιμοδιύληση αποτελεί και στη χρόνια μορφή του συνδρόμου μια αξιόπιστη λύση για την ελάττωση του παρακρατούντος όγκου υγρών με ανακούφιση των οιδημάτων αλλά και των συμπτωμάτων των ασθενών αλλά ακόμα δεν έχει φανεί η προστατευτική της δράση στη λειτουργία των νεφρών.⁶²

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στην τρίτη κατηγορία του συνδρόμου έχουν στόχο να περιορίσουν την υπερφόρτωση της αριστερής κοιλίας με την περίσσεια υγρών τα οποία και δεν μπορεί να αποβάλει ο νοσούντας νεφρός και με αυτόν τον τρόπο να περιορίσουν τις βλάβες τόσο στο καρδιακό παρέγχυμα όσο και στο νεφρικό.

Τα διουρητικά της αγκύλης έχουν και σε αυτήν την περίπτωση πρωτεύοντα ρόλο. Αλλά και σε αυτήν την κατηγορία παρά την σημαντική συνεισφορά τους στον περιορισμό της κατακράτησης ύδατος πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε η χρήση τους να μη προκαλεί βλάβη στο νεφρό. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι η χρήση τους στα πλαίσια της οξείας νεφρικής βλάβης δεν προσφέρει κάποιο όφελος στην επιβίωση και ανάρρωση του νεφρού από το οξύ σύμβαμα ενώ ταυτόχρονα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου.⁶⁷ Στην παρούσα φάση όμως αποτελούν μια θεραπεία αναντικατάστατη η οποία πρέπει να χρησιμοποιείται με φειδώ έτσι ώστε να περιορίζεται οι αρνητικές συνέπειες της απρόσκοπτης χρήσης της και να καρπώνεται ο ασθενής τα θετικά από την ανακούφιση του υπερβάλλοντα όγκου υγρών τον οποίο δεν μπορεί να διαχειριστεί ο τραυματισμένος νεφρός.

Και σε αυτήν την κατηγορία έχει θέση η χρήση μηχανικής αιμοδιύλησης η οποία μπορεί να περιορίσει τη διάρκεια του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο και μειώσει αποτελεσματικά τον όγκο υγρών. Οι θεραπευτικές επιλογές σε αυτήν την περίπτωση είναι ουσιαστικά τρεις και είναι οι εξής: Η συνεχής και με αργό ρυθμό αιμοδιήθηση, Η μεμονωμένη αιμοδιήθηση με μηχανήμα νεφρικής αιμοκάθαρσης και

η συνεχής αιμοκάθαρση. Η πρώτη επιλογή έχει τη δυνατότητα με χαμηλή ροή αίματος μεταξύ 50 και 100mL/min να επιτύχει αφαίρεση όγκου μεταξύ 100 και 300mL/h ελέγχοντας με αυτόν τον τρόπο το ισοζύγιο υγρών. Στη δεύτερη περίπτωση είναι δυνατή η ανωτέρω διαδικασία αλλά με πολύ ταχύτερο ρυθμό και διάρκεια 4-6 ώρες η οποία όμως ενέχει τον κίνδυνο αιμοδυναμικών επιπλοκών. Η κλασική αιμοκάθαρση χρησιμοποιείται σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου εκτός από το ισοζύγιο υγρών υπάρχει ανάγκη για διόρθωση τυχόν ηλεκτρολυτικών ανωμαλιών.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις θα περιγραφούν αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος και σε ότι αφορά την πέμπτη κατηγορία του ΚΝΣ είναι προφανές ότι λόγω του μεγάλου αριθμού νοσημάτων τα οποία και μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνισή της είναι αδύνατον να προταθούν ενιαία μέτρα για την αντιμετώπιση της. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί ότι ο μόνος δρόμος για την προστασία τόσο της καρδιάς όσο και των νεφρών είναι η θεραπεία του πρωτογενούς νοσήματος.

3. ΧΡΟΝΙΟ ΝΕΦΡΟΚΑΔΡΙΑΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ορισμένα επιδημιολογικά στοιχεία έχουν ήδη αναφερθεί στη συζήτηση συνολικά για τους πέντε τύπους του ΚΝΣ αλλά σε αυτό το σημείο θα γίνει μια πιο εκτενής αναφορά σε συγκεκριμένα επιδημιολογικά στοιχεία με τα οποία και θα γίνει καλύτερη κατανοητή και σχέση του συνδρόμου με την εμφάνιση άλλων νοσογόνων καταστάσεων. Όπως δείξαμε και σε προηγούμενο σημείο η αλληλεξάρτηση μεταξύ χρόνιας νεφρικής νόσου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ειδικά από το γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται σχεδόν για το 50% των θανάτων ασθενών με κάποιου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.⁶⁸ Στη μελέτη Hemodialysis η παρουσία στεφανιαίας νόσου είχε υψηλό επιπολασμό σε ποσοστό έως και 80% και είχε στενή σχέση με την ηλικία, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και την διάρκεια παραμονής του ασθενή σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.³⁴ Σε ότι αφορά νεφρική βλάβη με μεγαλύτερες τιμές πειραματικής διήθησης ο κίνδυνος καρδιαγγειακών καρδιαγγειακών νοσημάτων παραμένει υπαρκτός και έχει μια γραμμική συσχέτιση η οποία είναι ιδιαίτερα εμφανής σε τιμές πειραματικής διήθησης <60 mL/min/1.73 m². Αντικείμενο έρευνας σε πολλές προδρομικές μελέτες αποτέλεσε η υπόθεση για το εάν η αυξημένη καρδιαγγειακή

θνητότητα είναι αποτέλεσμα της χρόνια νεφρικής νόσου ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ή των συννοσηρότητων οι οποίες προκύπτουν σε άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η τελική απάντηση στο ερώτημα αυτό δόθηκε από μετά-ανάλυση η οποία και συμπεριέλαβε πληθυσμό 1,5 εκατομμυρίων ασθενών και στην οποία διαπιστώθηκε ότι για τιμές πειραματικής διήθησης 80, 60, and 40 mL/min/1.73 m² ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων αυξάνεται κατά 1.9, 2.6, and 4.4 φορές αντίστοιχα συγκρινόμενος με φυσιολογικές τιμές νεφρικής λειτουργίας.³ Ένα σημαντικό στοιχείο το οποίο και καταγράφηκε στις επιδημιολογικές μελέτες είναι το γεγονός ότι μόνο της αυξημένης επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων μεταξύ των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια αλλά ότι η παρουσία της σε άτομα το οποία και εμφανίζουν καρδιαγγειακό νόσημα έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια στους οποίους η θνητότητα στα δύο χρόνια από την αρχική εμφάνιση της νόσου είναι 50% ένα νούμερο το οποίο είναι διπλάσιο σε σχέση με τη θνητότητα την οποία και αναμένουμε σε πληθυσμό χωρίς νεφρική νόσο όχι όμως στα δύο αλλά στα δέκα χρόνια.

Η διαπίστωση της αυξημένης επίπτωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων οδήγησε την έρευνα στην πιθανή ανεύρεση αυξημένου επιπολασμού και άλλων βλαβών στο μυοκαρδιακό ιστό οι οποίες και θα μπορούσαν να είναι προάγγελοι των τελικών συμβαμάτων. Πράγματι σε μια μελέτη ασθενών σε αιμοδιάλυση οι οποίοι και έζησαν για τουλάχιστον 6 μήνες διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση παθολογικών ηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων και συγκεκριμένα διαπιστώθηκε σε ποσοστό 15% επηρεασμένη συστολική απόδοση, σε ποσοστό 74% υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, 36% των ασθενών είχαν διάταση της αριστερής κοιλίας

Οι καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα ιδιαίτερα στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Έχει υπολογιστεί ότι 30% των θανάτων αυτού του πληθυσμού οφείλονται σε καρδιακές αρρυθμίες ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.⁴ Είναι χαρακτηριστικό ότι για κάθε μείωση κατά 10 mL/min/1.73 m² της πειραματικής διήθησης αυξάνεται ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου κατά 11%(95% CI, 6%-17%).⁶⁹

Οι καρδιακές αρρυθμίες όμως δεν περιορίζονται μόνο σε αυτές οι οποίες και είναι υπεύθυνες για θανατηφόρα έκβαση αλλά ένα πολύ σημαντικό κομμάτι διαδραματίζει και η ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση κολπικής μαρμαρυγής(KM). Η

εμφάνιση της συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων ενώ η θνητότητα επηρεάζεται αρνητικά και μάλιστα παρατηρείται σχεδόν διπλάσια θνητότητα στο ένα έτος ανάμεσα σε αυτούς που εμφάνισαν ΚΜ και σε αυτούς οι οποίοι δεν είχαν κλινική εμφάνιση της αρρυθμίας.⁷⁰

Το γεγονός αυτό αποτέλεσε ιδιαίτερο αντικείμενο μελέτης και συνολικά εκπονήθηκαν πέντε μεγάλες μελέτες οι και αρχικά μελέτησαν την επίπτωση της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και στη συνέχεια μελέτησαν προδρομικά την υπόθεση της χρόνιας νεφρικής νόσου ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΚΜ. Περισσότερες λεπτομέρειες και εκτενής αναφορά γίνεται στο ειδικό μέρος της παρούσας διπλωματικής εργασίας στο κομμάτι της συζήτησης των αποτελεσμάτων.

3.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Αρχικά είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι τα δύο υπό εξέταση συστήματα μοιράζονται κοινούς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λειτουργικών διαταραχών όπως το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η ηλικία και ο σακχαρώδης διαβήτης.⁷¹ Είναι λοιπόν προφανές ότι άτομα τα οποία εκτίθενται σε αυτούς τους παράγοντες κινδύνου έχουν αυξημένες πιθανότητες για την εμφάνιση συμβαμάτων τόσο από το καρδιαγγειακό σύστημα όσο και από τους νεφρούς.

Πέρα όμως από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου τους οποίους αναφέραμε η χρήση βιοδεικτών σε ασθενείς με ελαττωμένη σπειραματική διήθηση αποκάλυψε ανεξάρτητη συσχέτιση με την πρόοδο της νόσου. Συγκεκριμένοι όμως βιοδείκτες που χρησιμοποιήθηκαν αποτελούν και ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων. Χαρακτηριστικά και πέραν των υπολοίπων θα αναφέρουμε την C –αντιδρώσα πρωτεΐνη και το Β νατριουρητικό πεπτίδιο. Συγκεκριμένα το Β-νατριουρητικό πεπτίδιο εμφανίζει μια αξιοσημείωτη άνοδο Σε ασθενείς με νεφρική νόσο χωρίς να είναι απαραίτητη η κλινική και εργαστηριακή διαπίστωση καρδιακής ανεπάρκειας.⁷² Αν και μια προφανής εξήγηση για αυτό το φαινόμενο αποτελεί η ελαττωμένη απέκκριση του συγκεκριμένου μορίου από τους νεφρούς, είναι πιθανό αυτό να αντικατοπτρίζει τη συνεισφορά του μυοκαρδιακού stress λόγω της υπέρτασης και του αυξημένου όγκου υγρών, της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, της υποκλινικής ισχαιμίας και της ίνωσης του μυοκαρδιακού ιστού.⁷³

Στην περίπτωση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης η αυξημένη τιμή της στους ασθενείς με νεφρική νόσο αντικατοπτρίζει τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονής τα οποία υπάρχουν σε αυτήν την κατηγορία ασθενών. Αποτελούν όμως παράλληλα αυτά τα αυξημένα επίπεδα και ανεξάρτητο και πολύ μάλιστα ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακής νόσου.⁷⁴

Ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια στο ρόλο του μεταβολισμού του φωσφόρου και τις σχετιζόμενες διαταραχές. Η συγκεκριμένη διαταραχή προκαλείται λόγω της πρώιμη απόκλισης στην ομοιοστασία του σκελετού, την κατακράτηση φωσφόρου, την ελάττωση της ενεργού βιταμίνης D και τον επακόλουθο υπερπαραθυρεοειδισμό. Σε σχέση τώρα με το ΚΝΣ και συγκεκριμένα την υπό εξέταση υποκατηγορία η ασβέστωση των αγγείων είναι προοδευτικά αυξανόμενη όσο το αγγειακό επιθήλιο και το επιθήλιο των καρδιακών βαλβίδων υφίσταται μια φαινοτυπική εξαλλαγή και σταδιακά ασβεστώνονται. Συγκεκριμένα τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα μεταλλάσσονται σε κύτταρα με χαρακτηριστικά οστεοβλαστών και λειτουργούν αλλά και εκφράζουν ουσίες οι οποίες και εκφράζονται στα οστικά κύτταρα για το μεταβολισμό και τη διατήρηση των οστών.⁷⁵

Στο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο σημαντική θέση έχουν και οι μεταβολές που συντελούνται μέσα σε ένα ολοένα αυξανόμενο ουραιμικό περιβάλλον. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε σημείο στο οποί γίνεται εμφανής η ουραιμία στον πάσχοντα έχει ως αποτέλεσμα τη σταδιακή συσσώρευση ενός σημαντικού αριθμού τοξινών όπως η β2-μικροσφαιρίνη, οι γουανιδίνες, οι φαινόλες, οι ινδόλες, οι αλειφατικές αμίνες τα φουράνια, η λεπτίνη, η παραθυρεοειδική ορμόνη, οι παράγοντες ερυθροποίησης και οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.⁷⁶⁻⁷⁸ Οι παραπάνω ουσίες ευθύνονται για την κατακόρυφη άνοδο του οξειδωτικού stress και της φλεγμονής με αποτέλεσμα την πρώιμη αθηροσκλήρυνση και εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁷⁹

3.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις της κατηγορίας 4 του ΚΝΣ ξεκινάνε από τη λήψη προληπτικών μέτρων πριν από την εκδήλωση του συνδρόμου, μέτρα τα οποία και είναι πολύ σημαντικά αν αναλογιστεί κανείς ότι τα δύο συστήματα μοιράζονται παρόμοιους παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα μάλιστα με πρόσφατη μελέτη η παρουσία δυσλιπιδαιμίας, καπνίσματος, σακχαρώδη διαβήτη, κοιλιακής παχυσαρκίας, ψυχολογικών παραμέτρων, κατάχρησης αλκοόλ και η απουσία

σωματικής άσκησης ευθύνονται για πάνω από 90% του συνολικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος.⁸⁰ Είναι προφανές ότι αφού οι παραπάνω παράγοντες συνεισφέρουν σημαντικά στην εμφάνιση και της νεφρικής βλάβης η τροποποίηση τους και η υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής έχει σημαντικό μερίδιο στην καταπολέμηση του συνδρόμου.

Η αναιμία αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα σε ασθενείς με νεφρική νόσο και υπήρξε τα τελευταία χρόνια αντικείμενο έρευνας σημαντικών μελετών στις οποίες και διερευνήθηκε η πιθανότητα διόρθωσης της να αποτελεί ένα σημαντικό θεραπευτικό όπλο. Τα αποτελέσματα όμως τριών μελετών και συγκεκριμένα της Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency and Cardiovascular Risk Reduction in Early Anemia Treatment with Epoetin Beta, της Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy και της Normal Hematocrit Trial δεν απέδωσαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα ενώ η τελευταία διακόπηκε πρόωρα λόγω οριακής αύξησης των θανάτων στο group των ασθενών που ελάμβαναν ερυθροποιητικούς παράγοντες.^{81,82} Σύμφωνα με πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση η χρήση παραγόντων ερυθροποίησης αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 1,5 φορά, αυξάνει το κίνδυνο υπέρτασης και συνολικά προκαλεί αυξημένη πιθανότητα θανάτου.⁸³ Αντίθετα ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρουσίασε η εισαγωγή στην θεραπευτική της χρήσης ενδοφλέβιου σιδήρου. Ήδη σε μετά-ανάλυση 4 μελετών διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής, μειώνει τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο και αυξάνει την διανυόμενη σε 6 λεπτά απόσταση.⁸⁴

Ανάλογα με την ερυθροποιητίνη αποτελέσματα προέκυψαν και μετά από τη χορήγηση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων για την διόρθωση της πολύ συχνά παρατηρούμενης υπερομοκυστεϊναιμίας σε ασθενείς με ελαττωμένη σπειραματική διήθηση.⁸⁵ Η χρήση των σκευασμάτων απέτυχε να ομαλοποιήσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα ενώ τα όποια μικρά ευνοϊκά αποτελέσματα αντισταθμίζονταν από την τοξική δράση λόγω της ελαττωμένης αποβολής αυτών των σκευασμάτων.

Η διαταραγμένη ομοιοστασία του οστίτη ιστού στα πλαίσια της νεφρικής δυσλειτουργίας αποτελεί το τελευταίο επίπεδο παρέμβασης στα πλαίσια του ΚΝΣ. Ο έλεγχος των επιπέδων φωσφόρου, της παραθυρεοειδικής ορμόνης και της βιταμίνης D έχει ως στόχο τη μειωμένη εναπόθεση ασβεστίου στα αγγεία και με αυτόν τον τρόπο την επιβράδυνση της εμφάνισης νόσου από το καρδιαγγειακό.

Σε ότι αφορά τα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα τρεις είναι οι ουσίες οι οποίες και έχουν χρησιμοποιηθεί και αυτές είναι τα άλατα ασβεστίου, η ουσία sevelamer

hydrochloride και η ουσία lanthanum carbonate. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μάλιστα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τρεις ουσίες για την εμφάνιση τόσο ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και για την πρόληψη καρδιαγγειακών.⁸⁶

Στην κατεύθυνση του ελέγχου της παραθορμόνης η ουσία Cinacalcet ήταν η πρώτη η οποία και αποτελεσματικά ελάττωσε τα επίπεδα της ορμόνης. Η σημαντική αυτή κλινική παρέμβαση έδωσε γένεση στη μελέτη Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Event με την οποία και θα μελετηθεί η υπόθεση για το κατά πόσο ο έλεγχος της ορμόνης έχει αποτέλεσμα στη συνολική προστασία του καρδιαγγειακού.⁸⁷

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της βιταμίνης D θα μπορούσε να έχει συνεισφορά στην εμφάνιση του ΚΝΣ μέσω της αρνητικής ρύθμισης του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης. Τα ανάλογα της βιταμίνης D θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα αξιόπιστο φαρμακευτικό σκεύασμα για τον αναστροφή της παραπάνω αρνητικής δράσης.

Η τελευταία φαρμακευτική κατηγορία είναι φυσικά οι στατίνες οι οποίες αποδεδειγμένα έχουν δείξει την αποτελεσματική τους δράση τόσο στον πρωτογενή τομέα σε άτομα με συννοσηρότητες όσο φυσικά και σε μεγαλύτερο βαθμό και στο δευτερογενή τομέα. Η παραπάνω γνώση οδήγησε στην εκπόνηση μελετών οι οποίες και μελέτησαν τη δράση σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου. Τα αποτελέσματα όμως των δύο μεγάλων μελετών και συγκεκριμένα της Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D) και της Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA) ήταν αρνητικά.^{88,89} Αυτό όμως δεν απέτρεψε τους ερευνητές στον επανασχεδιασμό μελετών σε ασθενείς με μη τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και τη χρησιμότητα της χορήγησης στατινών για την πρόληψη της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μελέτη Heart and Renal Protection (SHARP) η οποία και συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό ασθενών οι οποίοι δεν ήταν αιμοκαθαιρόμενοι απέδειξε ότι η χρήση στατινών ελάττωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων με στατιστικά σημαντική διαφορά.⁹⁰

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Η μη αιμοκαθαιρόμενη νεφρική ανεπάρκεια ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να μελετήσει την υπόθεση ότι η μη αιμοκαθαιρόμενη νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αποτελέσει ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής. Έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω ότι οι καρδιακές αρρυθμίες ευθύνονται για μεγάλο ποσοστό από τη νοσηρότητα που εμφανίζεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο όμως αυτής της διαδικασίας δεν έχει αποσαφηνιστεί με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστό αν η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κολπική μαρμαρυγής ή εάν η πρόωμη νοσηρότητα στο καρδιαγγειακό σύστημα σε αυτούς τους ασθενείς είναι υπεύθυνη για την συνεπακόλουθη εμφάνιση αρρυθμιών (συμπεριλαμβανομένου του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και της κολπικής μαρμαρυγής).

Για το σκοπό αυτό εκπονήθηκε μια προοπτική μελέτη η οποία και συμπεριέλαβε ασθενείς υπερτασικούς οι οποίοι παρακολουθούνται στο Υπερτασικό ιατρείο της Α καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών και οι οποίοι δεν έχουν εκδηλώσει καρδιαγγειακό νόσημα έως και τη στιγμή που λαμβάνουν μέρος για πρώτη φορά στη μελέτη.

Ο πληθυσμός της μελέτης απαρτίζεται από υπερτασικούς υπό φαρμακευτική αγωγή και η διαλογή των ασθενών έγινε τη χρονική περίοδο από τον Ιούλιο του 2005 έως και το Δεκέμβριο του 2009. Σε αυτό το χρονικό διάστημα συνολικά 2324 υπερτασικοί ασθενείς προσήλθαν στο τμήμα υπέρτασης και αφού ενημερώθηκαν συμφώνησαν εγγράφως να προσκομίσουν λεπτομέρειες για το ιατρικό τους ιστορικό (στο οποίο συμπεριλαμβάνονται και προηγούμενες νοσηλείες σε νοσοκομείο καθώς και η τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή) και υποβλήθηκαν στο συνήθη εργαστηριακό έλεγχο ρουτίνας σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας⁹¹.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν αποδεδειγμένη εμφάνιση καρδιαγγειακού νοσήματος κατά την αρχική επίσκεψη στα οποία και

συμπεριλαμβάνονταν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό, καρδιακή ανεπάρκεια με εκτιμώμενο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <50% και μετρίου προς σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθεια. Τα παραπάνω στοιχεία συλλέχθηκαν από έμπειρο πιστοποιημένο στους υπερήχους καρδιολόγο ο οποίος δεν είχε καμία πληροφορία για την κλινική μελέτη και την κατάσταση του ασθενούς και διενήργησε τον υπερηχογραφικό έλεγχο αξιοποιώντας όλες τις προβλεπόμενες υπερηχογραφικές προβολές σύμφωνα με τις συστάσεις και κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Ένωσης Υπερηχοκαρδιογραφίας⁹². Επιπρόσθετα από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν στο ΗΚΓ βηματοδοτικό ρυθμό ο οποίος και απέκλειε τη δυνατότητα ανίχνευσης τυχόν συνυπάρχουσας κολπικής μαρμαρυγής. Τέλος ασθενείς με παθολογικές τιμές θυρεοειδικής ορμόνης αποκλείονταν και αυτοί από τη μελέτη. Συνολικά από τους 2324 ασθενείς οι οποίοι είχαν αρχικά προσέλθει 494 αποκλείστηκαν λόγω των προαναφερθέντων κριτηρίων.

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γραφείου πραγματοποιήθηκε από εξειδικευμένο προσωπικό το οποίο και χρησιμοποίησε πιστοποιημένο σφυγμομανόμετρο σε τρεις διαφορετικές επισκέψεις στο υπερτασικό ιατρείο σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες.⁹³

Οι εργαστηριακές εξετάσεις αίματος λαμβάνονταν μετά από 12 ώρες νηστεία του συμμετέχοντος από περιφερική φλέβα για τον υπολογισμό σακχάρου νηστείας, αιμοσφαιρίνης, ουρίας και κρεατινίνης ορού καθώς και C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Ο υπολογισμός του ρυθμού σπειραματικής διήθησης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση 4 παραμέτρων MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).⁹⁴ Ο υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) διχοτομήθηκε στην τιμή 60 ml/min/1.73m² σχηματίζοντας έτσι δύο ομάδες ασθενών με νεφρική νόσο.

Σε ότι αφορά την ανίχνευση των νέων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής αυτή κατά κύριο λόγο πραγματοποιούνταν από το Ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας στις προγραμματισμένες επισκέψεις παρακολούθησης στο Υπερτασικό Ιατρείο σε κάθε περίπτωση όπου το R-R διάστημα ήταν άρρυθμο και δεν ήταν δυνατή η ανίχνευση κολπικών κυμάτων P σε καμία από τις 12 απαγωγές. Σε συνδυασμό με το παραπάνω λαμβάνονταν υπ όψιν η προσωπική συνέντευξη του ασθενή σχετικά με την εμφάνιση σε προγενέστερο χρονικό διάστημα Κολπικής μαρμαρυγής ενώ επίσης γινόταν έλεγχος τυχόν χορήγησης αντιαρρυθμικών και αντιπηκτικών φαρμάκων τα οποία και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της Κολπικής Μαρμαρυγής. Στην

ανίχνευση νέων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής τέλος λήφθηκε υπ όψιν και τυχόν αναφορά του ασθενή για αίσθημα παλμών μεγάλης διάρκειας. Σε αυτήν την περίπτωση ο ασθενής παραπέμπονταν στο αρρυθμιολογικό ιατρείο για τοποθέτηση 24ωρης παρακολούθησης Holter ρυθμού με το οποίο και γινόταν μελέτη για τυχόν συνυπάρχοντα επεισόδια αρρυθμιών. Σε περίπτωση που ο ανωτέρω έλεγχος ήταν αρνητικός τότε δεν καταχωρούνταν η αναφορά του ασθενή. Σε αντίθετη περίπτωση ο ασθενής καταχωρούνταν ότι εμφάνισε τέτοιο επεισόδιο.

Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν κατά μέσο όρο 3,89 χρόνια($\pm 1,71$ έτη). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε τρεις μήνες στον πρώτο χρόνο και στη συνέχεια κάθε έξι μήνες έτσι ώστε αρχικά να γίνεται ενδελεχής έλεγχος για την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης και στη συνέχεια για να γίνεται εκτίμηση της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή αλλά και τον έλεγχο τυχόν βλαβών σε όργανα στόχους. Η μελέτη συμμορφώνεται με τη διακήρυξη του Ελσίνκι και είχε την έγκριση της επιτροπής ηθικής και δεοντολογίας του Νοσοκομείου και τέλος όλοι οι συμμετέχοντες έλαβα ενυπόγραφη γνώση ότι λαμβάνουν μέρος σε αυτή.

Η στατιστική ανάλυση είχε ως εξής: οι συνεχείς μεταβλητές εμφανίζονται ως μέση τιμή \pm standard deviation η ως διάμεσος (διατεταρτημοριακό εύρος) και οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες και ποσοστά αυτών. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων με την εμφάνιση και χωρίς την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το t-test για τις συνεχείς μεταβλητές και το chi-square test για τις κατηγορικές μεταβλητές. Η επιβίωση χωρίς εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής υπολογίστηκε για τους ασθενείς με και χωρίς νεφρική νόσο με τη μέθοδο Kaplan-Meier και με τη χρήση των Mantel Log-rank tests διαπιστώθηκαν τυχόν διαφορές. Η ανάλυση Cox proportional hazards regression χρησιμοποιήθηκε για να αναγνωρίσει την προγνωστική αξία της αρχικής κατάστασης σπειραματικής διήθησης για την εμφάνιση καινούριων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής. Χρησιμοποιήθηκαν ένα αστάθμιστο μοντέλο και ένα σταθμισμένο μοντέλο με πολυπαραγοντική ανάλυση στο οποίο και λάβαμε υπ όψιν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου. Στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο επίπεδο όπου p value είναι μικρότερο από 0,05. Όλες οι αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο για τις κοινωνικές επιστήμες SPSS και συγκεκριμένα η έκδοση 17.0.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είχαν ως εξής:

Το συνολικό νούμερο ασθενών μετά από την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλεισμού ήταν 1830 Έλληνες υπερτασικοί ασθενείς οι οποίοι και ελάμβαναν όλοι φαρμακευτική αγωγή στα πλαίσια της παρακολούθησης στο υπερτασικό ιατρείο του Νοσοκομείου. Ο μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού ήταν 57,42(±11,21) χρόνια και το 53% ήταν άνδρες. Το 15,1% ήταν διαβητικοί είτε κατά την αρχική του συμμετοχή στη μελέτη είτε αυτό ανακαλύφθηκε από τον αρχικό εργαστηριακό έλεγχο και στον ορισμό του σακχαρώδη διαβήτη συμπεριλαμβάνουμε και τις δύο μορφές του (Τύπος 1 και 2). Οι ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 60ml/min/1.73m² διαπιστώθηκαν σε ποσοστό 12,5% του πληθυσμού. Η πλειοψηφία των νέων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής διαγνώστηκε μέσω της αυτοαναφοράς τους από τους ασθενείς και με τη βοήθεια της χρήσης αρχείων από νοσηλεία τους σε νοσοκομείο γι αυτό το λόγο ενώ η 24 παρακολούθηση με Holter ρυθμού αποκάλυψε μόλις 3 νέα επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής. Στη διάρκεια της παρακολούθησης η οποία και ήταν συνολικά 3.89(±1,71) χρόνια 48 νέα περιστατικά κολπικής μαρμαρυγής καταγράφηκαν στο συνολικό πληθυσμό.

Οι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είχαν την τάση να είναι μεγαλύτερης ηλικίας (9,1 χρόνια, p<0.001), να έχουν μεγαλύτερη περίμετρο μέσης (4,13 εκ, p=0.017), έπασχαν για μεγαλύτερο διάστημα από αρτηριακή υπέρταση (3,43 χρόνια, p=0.011), είχαν μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας (13.4g/m², p=0.001) αλλά και διάμετρο αριστερού κόλπου (4.0mm, p<0.001) και τέλος είχαν χαμηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (5.6ml/min/1.73m² , p=0.034). Στην μη προσαρμοσμένη ανάλυση το γκρουπ των ασθενών στο οποίο και το eGFR (<60ml/min/m²) σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο έως και σχεδόν 2 φορές (CI:1.02-3.90) για την εμφάνιση νέων επεισοδίων κολπικής μαρμαρυγής. Η παραπάνω όμως παρατήρηση έχανε τη στατιστική της σημαντικότητα μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση στην οποία και γινόταν στάθμιση για προδιαθεσικούς δημογραφικούς παράγοντες εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής όπως η ηλικία, η περίμετρος μέσης το κάπνισμα, η υπέρταση και το ύψος της συστολικής αρτηριακής πίεσης αλλά και η συνολική διάρκεια εμφάνισης της. Η μάζα της αριστερής κοιλίας και η διάμετρος του αριστερού κόλπου. Η πολυπαραγοντική ανάλυση αποκάλυψε πως μόνο η ηλικία [HR= 1,074, 95%CI (1,038-1,112] και η διάμετρος του αριστερού κόλπου [HR= 4,04 95% CI(2,070-

7,879)] υπήρξαν ανεξάρτητοι και ισχυροί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Στη μελέτη μας η οποία και είναι η πρώτη προδρομική μελέτη υπερτασικών ασθενών η οποία διεξάγεται στην Ελλάδα διαπιστώσαμε ότι ενώ η αρχική μας υπόθεση ότι η νεφρική νόσος οριζόμενη ως ρυθμός σπειραματικής διήθησης $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής στην μονοπαραγοντική ανάλυση στη συνέχεια και μόλις πραγματοποιήσαμε την πολυπαραγοντική μας ανάλυση στην οποία και σταθμίσαμε γνωστούς και κλασικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής παρόμοιο αποτέλεσμα δεν αναπαράχθηκε. Στηριζόμενοι στην ισχυρή αλληλεπίδραση η οποία και υφίσταται μεταξύ της καρδιάς και των νεφρών κάμαμε την αρχική υπόθεση ότι στα πλαίσια του τύπου 4 του ΚΝΣ η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία θα προδιέθετε στην εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής. Η υπόθεση μας βασίστηκε και από τις πρώτες επιδημιολογικές μελέτες στις οποίες διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός κολπικής μαρμαρυγής σε άτομα με νεφρική νόσο. Τελικώς από τη στατιστική επεξεργασία του δείγματος ατόμων διαπιστώσαμε ότι κάτι τέτοιο δεν ισχύει στην πολυπαραγοντική ανάλυση η οποία και ήταν σταθμισμένη για τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έρχονται σε συμφωνία με την μελέτη Cardiovascular Health Study η οποία είχε επίσης προδρομική σχεδίαση και μελέτησε την ακριβώς ίδια υπόθεση σε ένα πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών στην Αμερική.⁶ Η διαφορά στο Ελληνικό δείγμα ήταν ότι ο δικός μας πληθυσμός είχε πολύ μικρότερο μέσο όρο ηλικίας κατά σχεδόν 20 χρόνια. Αναφέρουμε αυτήν την παράμετρο γιατί σε μεταγενέστερες μελέτες υπήρξε σχολιασμός γι αυτό το γεγονός.

Τα αποτελέσματα μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι παρόλο που η νεφρική νόσος προδιαθέτει στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα υψηλότερα ποσοστά κολπικής μαρμαρυγής τα οποία και εντοπίζουμε σε αυτήν την κατηγορία ασθενών πιθανά να εμφανίζονται λόγω των κοινών παθοφυσιολογικών μονοπατιών που συνδέουν τα δύο νοσήματα όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και η υπέρταση. Αυτά σε συνδυασμό με την παθολογική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος μπορεί να αποτελούν τους πραγματικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την πλήρη εκδήλωση αυτής της αρρυθμίας.

Αρκετοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν βρεθεί ότι συνεισφέρουν στην εμφάνιση του συνδρόμου με κύριους πυλώνες την αυξημένη φλεγμονή και την

ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης. Παρά ταύτα ο σχεδιασμός καινούριων προδρομικών μελετών χρειάζεται για να αποσαφηνίσει το συγκεκριμένο τοπίο.

Η μελέτη μας θα πρέπει να ερμηνευτεί στη βάση συγκεκριμένων περιορισμών. Ο μικρός αριθμός των νέων επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής καθώς και το σχετικά μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης μπορεί να μας οδήγησαν στο να υποεκτιμήσουμε την πραγματική εικόνα στο δείγμα μας. Στα παραπάνω θα πρέπει να προσθέσουμε ότι και ο διαγνωστικός αλγόριθμος ο οποίος και εφαρμόστηκε μπορεί να μας οδηγήσει στο να υποεκτιμήσουμε το υποκειμενικό αίσθημα παλμών των ασθενών. Επίσης θα πρέπει να προσθέσουμε ότι η μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης δεν έγινε με απευθείας τρόπο αλλά έμμεσα χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα MDRD η οποία όμως ωστόσο χρησιμοποιείται διεθνώς για την διεξαγωγή τέτοιων μελετών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. NHLBI WG. Cardio-renal connections in heart failure and cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute 2004.
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
3. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
4. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:145-54.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
6. Deo R, Katz R, Kestenbaum B, et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55-60.
7. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2009;104:1551-5.
8. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic Kidney Disease Is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2011;123:2946-U81.
9. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of Chronic Kidney Disease With Atrial Fibrillation Among Adults in the United States REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ-Arrhythmia Elec* 2011;4:26-32.
10. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: The Niigata preventive medicine study. *American Heart Journal* 2009;158:629-36.
11. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005;26:11-7.
12. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
13. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008;34:957-62.
14. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
15. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422-30.
16. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150:330-7.

17. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:1110-3.
18. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
19. Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:987-95.
20. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:609-16.
21. Logeart D, Tabet JY, Hittinger L, et al. Transient worsening of renal function during hospitalization for acute heart failure alters outcome. *Int J Cardiol* 2008;127:228-32.
22. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, Underwood J, Ticho B. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006;27:1216-22.
23. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188-95.
24. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13-25.
25. Latchamsetty R, Fang J, Kline-Rogers E, et al. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:939-42.
26. Heywood JT, Khan TA. The use of vasoactive therapy for acute decompensated heart failure: hemodynamic and renal considerations. *Rev Cardiovasc Med* 2007;8 Suppl 5:S22-9.
27. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007;99:393-8.
28. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008;117:2320-8.
29. Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing cabg surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:342-50.
30. Leacche M, Rawn JD, Mihaljevic T, et al. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93:353-6.
31. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-8.
32. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1158-62.

33. Hoste EA, Cruz DN, Davenport A, et al. The epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2008;31:158-65.
34. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9.
35. Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999;56:2214-9.
36. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-9.
37. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489-95.
38. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
39. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
40. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int* 2007;11:1-14.
41. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008;51:S38-45.
42. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J* 2008;156:277-83.
43. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
44. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
45. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871-81.
46. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
47. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:817-24.
48. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47.
49. Charpentier J, Cariou A. [Septic shock: new treatment]. *Rev Prat* 2004;54:475-6.
50. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;46:650-7.

51. Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999;116:1354-9.
52. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
53. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96.
54. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
55. Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization therapy improves renal function in human heart failure with reduced glomerular filtration rate. *J Card Fail* 2008;14:539-46.
56. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-75.
57. McCullough PA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from a cardiologist's perspective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:591-600.
58. Kazory A, Ross EA. Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation* 2008;117:975-83.
59. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797-805.
60. Paterna S, Fasullo S, Di Pasquale P. High-Dose Torasemide is Equivalent to High-Dose Furosemide with Hypertonic Saline in the Treatment of Refractory Congestive Heart Failure. *Clin Drug Investig* 2005;25:165-73.
61. Di Pasquale P, Sarullo FM, Paterna S. Novel strategies: challenge loop diuretics and sodium management in heart failure--part II. *Congest Heart Fail* 2007;13:170-6.
62. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-83.
63. Werner CM, Bohm M. The therapeutic role of RAS blockade in chronic heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2:167-77.
64. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417-23.
65. Kshatriya S, Kozman H, Siddiqui D, et al. The cardiorenal syndrome in heart failure: an evolving paradigm. *Am J Med Sci* 2010;340:33-7.
66. Damman K, Voors AA, Hillege HL, et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;12:974-82.

67. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288:2547-53.
68. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010;56:399-417.
69. Pun PH, Smarz TR, Honeycutt EF, Shaw LK, Al-Khatib SM, Middleton JP. Chronic kidney disease is associated with increased risk of sudden cardiac death among patients with coronary artery disease. *Kidney Int* 2009;76:652-8.
70. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:349-57.
71. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1444-52.
72. Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, et al. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006;114:201-8.
73. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:62-74.
74. Verma S, Kuliszewski MA, Li SH, et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2058-67.
75. Olgaard K, Lewin E, Silver J. Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1117-9.
76. Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Suppl* 2005:S25-9.
77. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007;357:1316-25.
78. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
79. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55:648-58.
80. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
81. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
82. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
83. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.
84. Avni T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Iron supplementation for the treatment of chronic heart failure and iron deficiency: systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:423-9.
85. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1163-70.

86. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006023.
87. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:898-905.
88. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
89. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
90. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
91. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
92. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
93. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
94. 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.
95. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
96. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah AS, Habib RH. Obesity and risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation* 2005;112:3247-55.
97. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;117:1255-60.
98. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35:687-94.
99. Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. *Kidney Int* 1998;53:1343-7.
100. Landray MJ, Wheeler DC, Lip GY, et al. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:244-53.

101. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-14.
102. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
103. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010;31:541-50.
104. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006;27:512-8.
105. Li D, Shinagawa K, Pang L, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;104:2608-14.