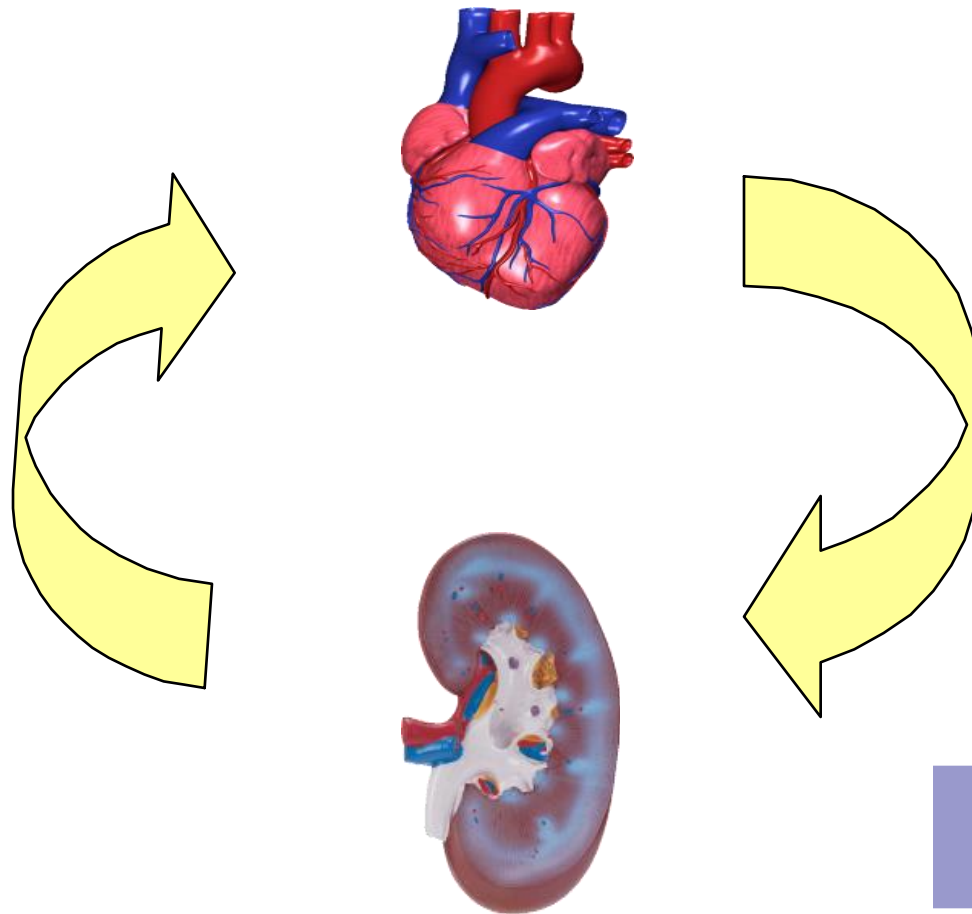


The Cardio-Renal Syndrome

תסמונת לב-כליה



אמיר גל-עוז
מחלקת נפרולוגיה

- חולים רבים עם מחלת לב סובלים מפגיעה בתפקוד הכליה, וחולים רבים עם מחלת כליה סובלים ממחלת לב.
- שיעור החולים בשתי המחלות הולך ועולה.
- תסמונת לב-כליה CRS (Cardio Renal Syndrome) מציינת מצב שבו הפרעה ראשונית באיבר אחד מערבת פגיעה באיבר השני.

- הקשר בין הלב לכליה הוא מורכב, ומערב מערכות מקשרות רבות.
- הופעת CRS מהווה סמן פרוגנוסטי גרוע.
- התקדמות בהבנת הפתופיזיולוגיה העומדת מאחורי קשרים אלה, והצורך בהנחיות לטיפול הביאו להגדרה מפורטת של CRS וחלוקתה למספר תת-קבוצות.
- הכרת התסמונות השונות והרחבת ההבנה של התהליכים העומדים בבסיסן, נדרשות כדי להתערב בשלבים מוקדמים ולגבש אסטרטגיית טיפול יעילה.
- האבחנה בין הקבוצות השונות אינה תמיד ברורה ומוחלטת, והן חולקות תהליכים פתופיזיולוגיים משותפים.

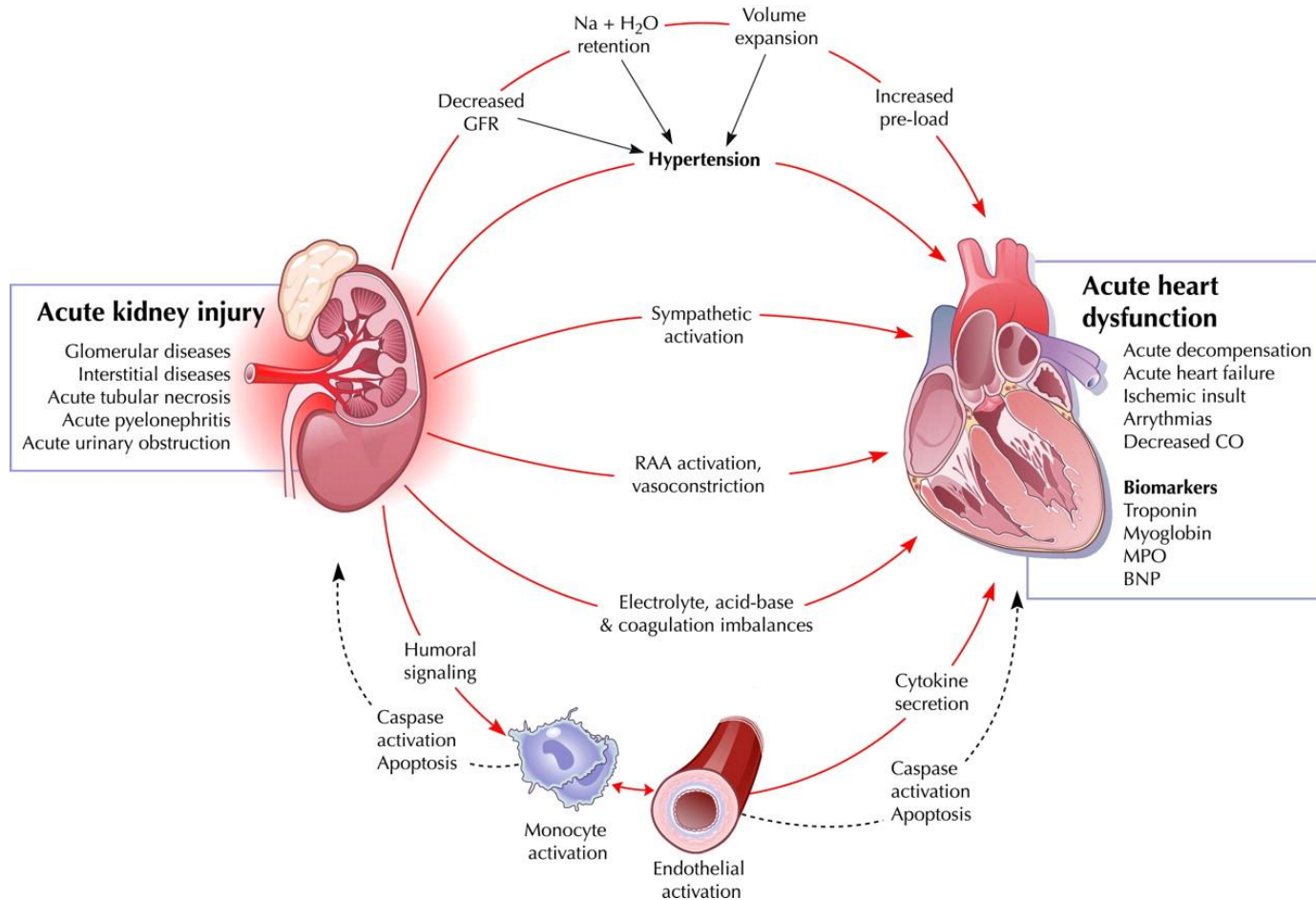
- **Type 1** (acute) — Acute HF results in acute kidney injury
- **Type 2** — Chronic cardiac dysfunction (eg, chronic HF) causes progressive chronic kidney
- **Type 3** — Abrupt and primary worsening of kidney function due, for example, to renal ischemia or glomerulonephritis causes acute cardiac dysfunction, which may be manifested by HF
- **Type 4** — Primary CKD contributes to cardiac dysfunction, which may be manifested by coronary disease, HF, or arrhythmia
- **Type 5** (secondary) — Acute or chronic systemic disorders (eg, sepsis or diabetes mellitus) that cause both cardiac and renal dysfunction.

Cardiorenal syndrome. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R, J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1527.

Acute Renocardiac Syndrome type III

- תסמונת המתאפיינת בהופעה חדה וראשונית של AKI הגורמת לתחלואה לבבית חדה.
- תסמונת זאת היא פחות נפוצה מהסוגים האחרים.
- AKI יכולה לגרום תחלואה לבבית במספר דרכים:
 - עודף נוזלים יכול לגרום לגודש ולבצקת ריאות.
 - היפרקלמיה מביאה להפרעות בפעילות החשמלית של הלב.
 - אורמיה והצטברות של טוקסינים יכולים לגרום לפגיעה במיוקרד ולפריקרדיטיס.
 - אצידמיה יכולה לגרום וזוקונסטריקציה וחוסר יציבות המודינמית.
 - פגיעה איסכמית בכליה יכולה לעורר תהליכים דלקתיים.
 - בפגיעה כלייתית המחייבת טיפול כלייתי חלופי, ייתכנו סיבוכים לבביים בשל הטיפול בעקבות שינויים אלקטרוליטריים ושינויים במצב ההמודינמי.

CRS Type 3



Ronco, C. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539

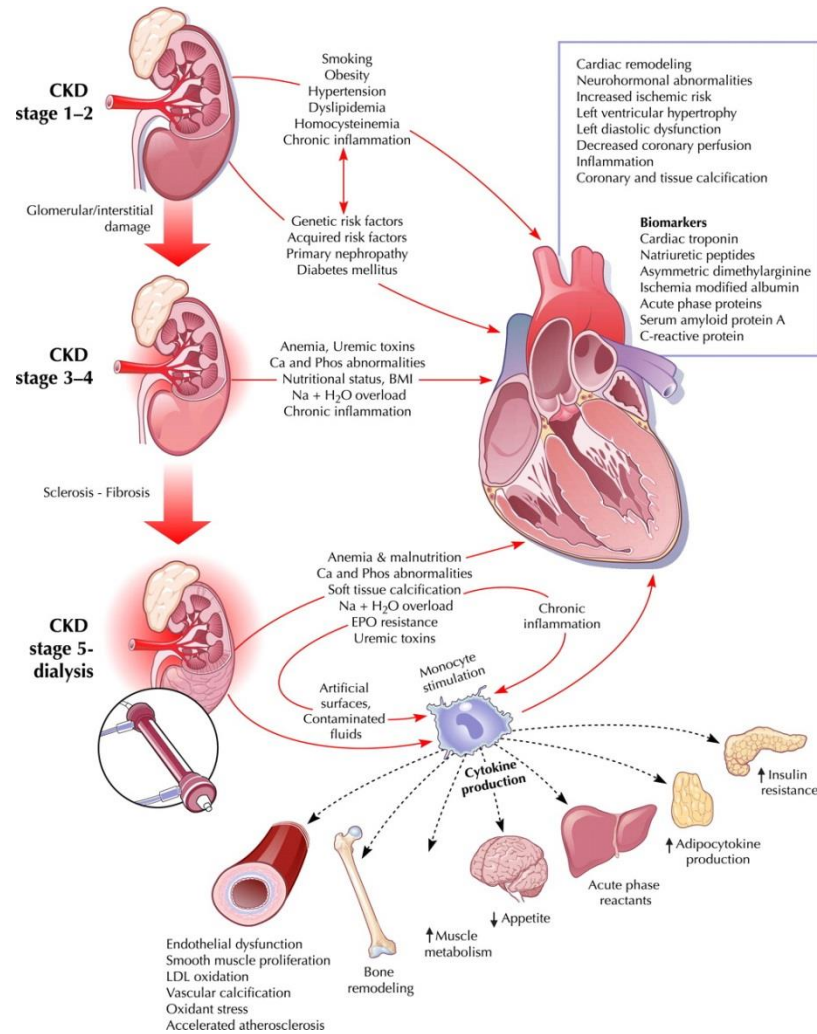


Chronic Renocardiac Syndrome type VI

- קיים קשר הדוק בין CKD לבין מחלת לב.
- תחלואה קרדיו-וסקולרית היא הסיבה העיקרית לתמותה בקרב חולים עם CKD.
- הסיכון למוות מסיבה זאת הוא פי 10-20 גבוה יותר בקבוצה זאת בהשוואה לאוכלוסייה הכללית.
- ירידה בתפקוד הכליה הוא גורם סיכון משמעותי ובלתי תלוי למחלת לב, ומהווה גורם פרוגנוסטי גרוע במצבים של אוטם שריר הלב, התערבות כלילית מילעורית וניתוחי מעקפים.
- CRS מסוג IV, מתאפיין במחלת לב נרחבת ומואצת.
- התסמונות החשובות מבחינה קלינית הן **היפרטרופיה של חדר שמאל (LVH) ואתרוסקלרוזיס** שביטויה הקרדיאלי הוא מחלה כלילית בחולים עם מחלת כליה סופנית.
- שכיחות היפרטרופיה של חדר שמאל היא 75%, ושכיחות מחלה כלילית היא 40%.

- מעבר לגורמי הסיכון הקונבנציונליים: יתר לחץ דם, סוכרת ודיסליפידמיה, קיימים גורמי סיכון ייחודיים הקשורים ב-CKD.
- שני תהליכים מובחנים קשורים במחלת כלי הדם ב-CKD: אתרוסקלרוזיס וארטרוסקלרוזיס.
- באתרוסקלרוזיס הפגיעה באנדותרל מביאה להיצרות החלל של כלי הדם ולתחלואה איסכמית.
- ארתרוסקלרוזיס לעומת זאת מתאפיינת בהסתיידות בשכבת המדיה בדופן כלי הדם, הגורמת להתקשות כלי הדם ללא היצרות החלל, מגבירה את העומס על החדר השמאלי, וגורמת היפרטרופיה ואי ספיקת לב.
- הפרעות במאזן זרחן-סידן, חסר בוויטמין D והיפר-פאראתירואידיזם הם גורמי סיכון לארטרוסקלרוזיס.
- הופעת ארתרוסקלרוזיס בעורקים הכליליים ב-CRS כרוכה בפרוגנוזה גרועה.

CRS Type 4

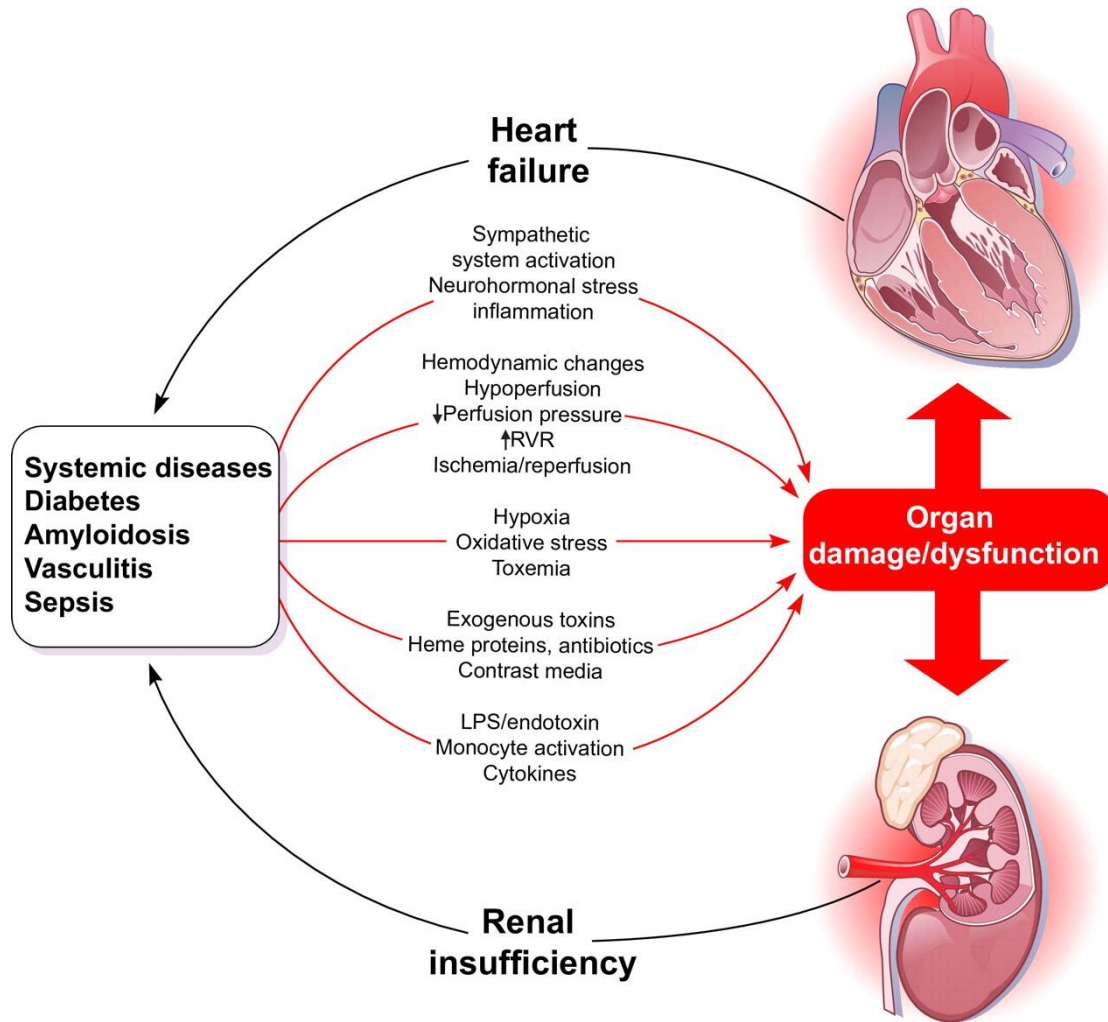


Ronco, C. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539

Secondary Cardiorenal Syndrome type V

- פגיעה משולבת בלב ובכליה, חדה או כרונית, בשל מחלה סיסטמית נוספת: **ספסיס**, **סכרת**, **עמילואידוזיס**, וסקוליטיס ואחרות.
- הלב והכליה נפגעים באופן ראשוני על ידי המחלה הסיסטמית.
- תיתכן הופעה בו-זמנית של מרכיבים שונים של CRS מסוג I ו/או III.
- גם בתסמונת זאת נוכחות הפגיעה המשולבת היא גורם פרוגנוסטי גרוע.

CRS Type 5



Ronco, C. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539



אפידמיולוגיה

- השכיחות של פגיעה כלייתית בדרגה כלשהי בקרב מאושפזים עם ADHF קרובה ל-70%, ושל פגיעה כלייתית בחומרה בינונית ומעלה היא כ-30% .
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure. J AM Coll Cardiol 2006;47:1987-1996
- פגיעה כלייתית קודמת והיסטוריה של אי ספיקת לב הם גורמי סיכון להחמרה בתפקוד הכליה.
- החמרה בתפקוד הכליה כרוכה בסיכון מוגבר במידה משמעותית לתמותה ולתחלואה. הסיכון לתמותה עולה ככל שחומרת הפגיעה הכלייתית גדולה יותר.

פתופיזיולוגיה

- קיים קשר הדדי הדוק בין הלב לכליה.
- קשרי הגומלין בין שתי המערכות הם מורכבים, מסועפים ופועלים בשני הכיוונים.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome .J AM Coll Cardiol 2008;52:1527-1539
- בתנאים פיזיולוגיים נורמליים שני האיברים פועלים בתיאום: הלב מווסת את תפוקת הלב, הכליה מווסתת את הנפח החוץ-תאי, ושורה של אותות מאיברים אלה וממערכות נוספות מווסתת את התנגודת הפריפרית, כל זאת לשם שמירת יציבות המודינמית.
- ב-CRS יש פגיעה לבבית וכלייתית, ועצם השילוב מחמיר את הפגיעה בכל אחד מהאיברים בנפרד.

פתופיזיולוגיה

- הפתופיזיולוגיה של CRS אינה מתמצה בהיבט המכני של לב כושל וכליה המגיבה באגירת מלח ומים.
- נוכחות בו-זמנית של מחלת לב ומחלת כליה כרוכה בתהליכים הפועלים באופן סינרגיסטי להחמרה הן של מחלת הלב והן של מחלת הכליה.
- Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited. European Heart Journal 2005;26:11-17

פתופיזיולוגיה - שינויים המודינמיים

ירידה בתפוקת הלב גורמת לירידה בפרפוזיה לכליה והופעה של ATN (Acute Tubular Necrosis) על רקע פרה-רנלי.

לא תמיד קיימת התאמה בין אינדקס קרדיאלי, תנגודת סיסטמית ומדדים המודינמיים אחרים לבין הירידה בתפקוד הכליה, וגם חולים עם מקטע פליטה תקין מפתחים החמרה בתפקוד הכליה.

- עלייה בלחץ הוורידים מתבטאת במיימת, בעלייה בלחץ התוך-בטני ובבצקת היקפית.
- קיימת קורלציה בין עליית הלחץ הוורידים להחמרה בתפקוד הכליה.

פתופיזיולוגיה - אקטיבציה נוירו-הומורלית

ירידה בנפח המילוי העורקי האפקטיבי נקלטת על ידי רצפטורים בכלי הדם הגדולים ובכליה, ומביאה להפעלת מנגנוני פיצוי נוירוהומורליים:

הציר רנין- אנגיוטנסין-אלדוסטרון (RAAS),
מערכת העצבים הסימפתטית (SNS)
הפרשת ארגינין וזופרסין (AVP)
הפעלת מערכת האנדותרלין.

מערכות אלה מביאות לווזוקונסטריקציה סיסטמית וכלייתית, לירידה בפרפוזיה לכליה וירידה בקצב הפילטרציה הגלומרולרי (GFR). הכליה מגיבה לאותות אלה על ידי הגברה בספיגת מלח ומים.



■ קלינית מצב זה מתבטא ב:

בצקות

ירידה בתגובה לטיפול במשתנים

החמרת הסימפטומים של אי ספיקת הלב

■ הפעלתם המתמשכת של מנגנונים אלה מביאה להחמרה בתפקוד הכליה, להחמרה באי ספיקת הלב, והיא יוצרת מעגל קסמים שבו הדרדרות בתפקוד הלב מחמירה את התפקוד הכלייתי והפגיעה הכלייתית מחמירה את אי ספיקת הלב.

פתופיזיולוגיה - הטיפול כגורם

לטיפול במשתנים ב-HF תפקיד מרכזי.

טיפול זה יכול להחמיר את הפגיעה הכלייתית - הפחתה
נוספת בנפח התוך-כלי האפקטיבי בעקבות מתן משתנים
גורמת ירידה ב-GFR.

טיפולים אחרים (ACE I, contrast nephropathy, NSAIDs וכו').
בטא, NSAIDs וכו').

אדנוזין

(TGF (Tubuloglomerular Feedback) - זה מנגנון משוב שתפקידו לשמר מאזן אלקטרוליטים ונוזלים. הפעלת מנגנון זה מביאה להפרשת אדנוזין. האדנוזין גורם לכיווץ העורקית האפרנטית (Afferent Arteriole), לירידה ב-GFR ולהגברה בספיגת מים ומלח. הפעלת TGF בעקבות טיפול במשתנים מחמירה את הפגיעה הכלייתית ואת מצב נפח הנוזלים.

אנמיה

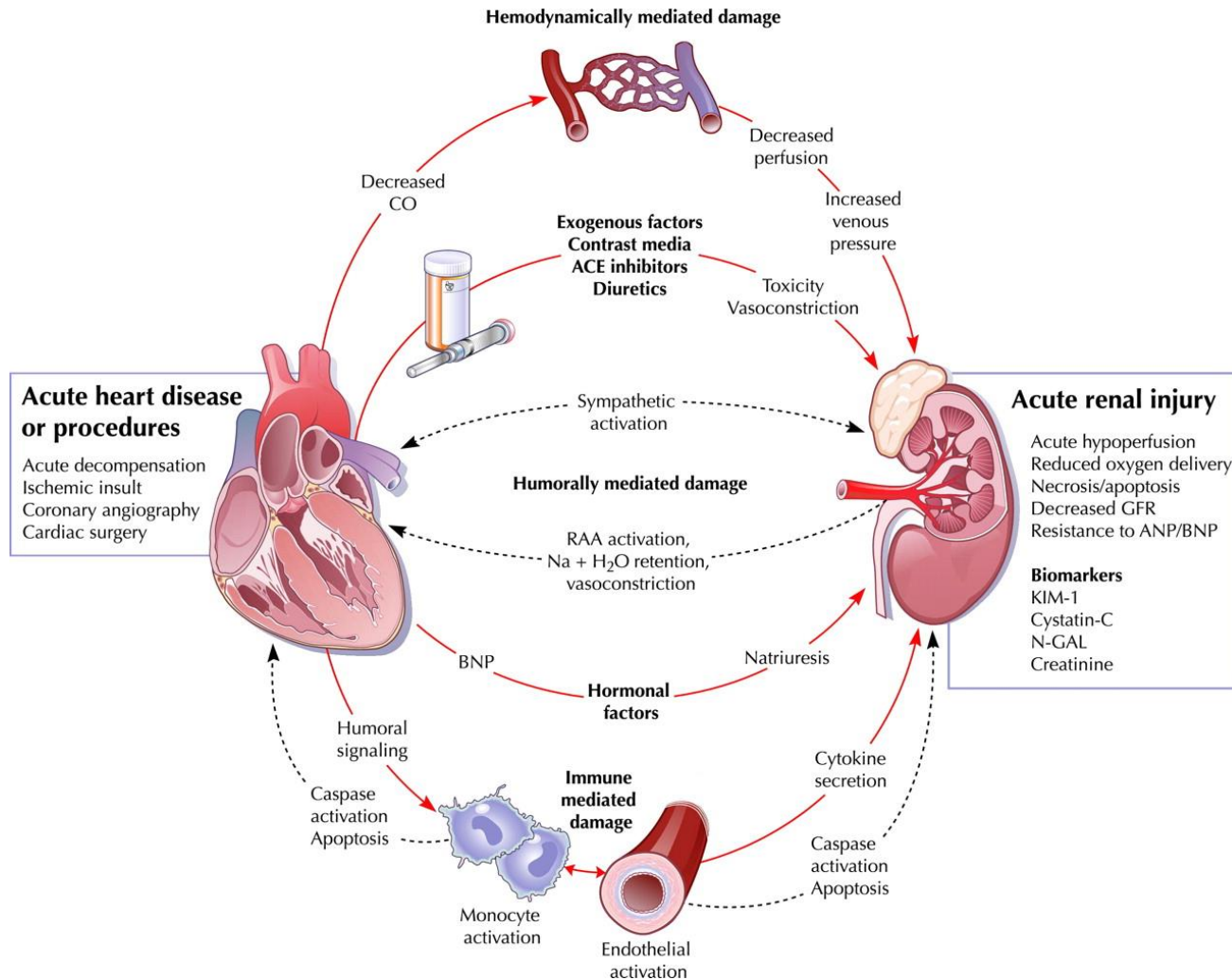
- חסר באריתרופויטין (EPO) הוא גורם בפתופיזיולוגיה של CRS.
- ב-CHF שכיחות האנמיה עולה בהתאמה לחומרת מחלת הלב: כ- 80% בחולים עם NYHA IV.
- ירידה בתפקוד הכליה מלווה אף היא באנמיה.
- ככל ש-GFR נמוך יותר, שכיחות האנמיה עולה ועומדת על 90% - $GFR < 30 \text{ ml/min}$.
- נמצא כי טיפול ב-EPO יכול להביא ל:
 - שיפור במחלת הלב
 - להאט את קצב הידרדרות מחלת הכליה
 - להפחית תחלואה קרדיו-וסקולרית בחולים עם CKD
- ל-EPO השפעות נוספות: רצפטורים ל-EPO נמצאים בכלי דם בכליה ובלב.
- ברמת התא ל-EPO יש השפעה אנטי-אפופטוטית והשפעה פרוליפרטיבית.
- יש עדויות לכך ש-EPO יכול לסתור חלק מההשפעות של המערכות המקשרות ב-CRS: להביא להפחתה בפעילות RAAS, להביא להשפעה אנטי-דלקתית ולשפר מדדים של עקה חמצונית.

Jie KE, Verhaar MC, Cramer MM, et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms of the cardiorenal connectors. Am J Physiol Renal Physiol 2006;291:932-944

עקה חמצונית, דלקת

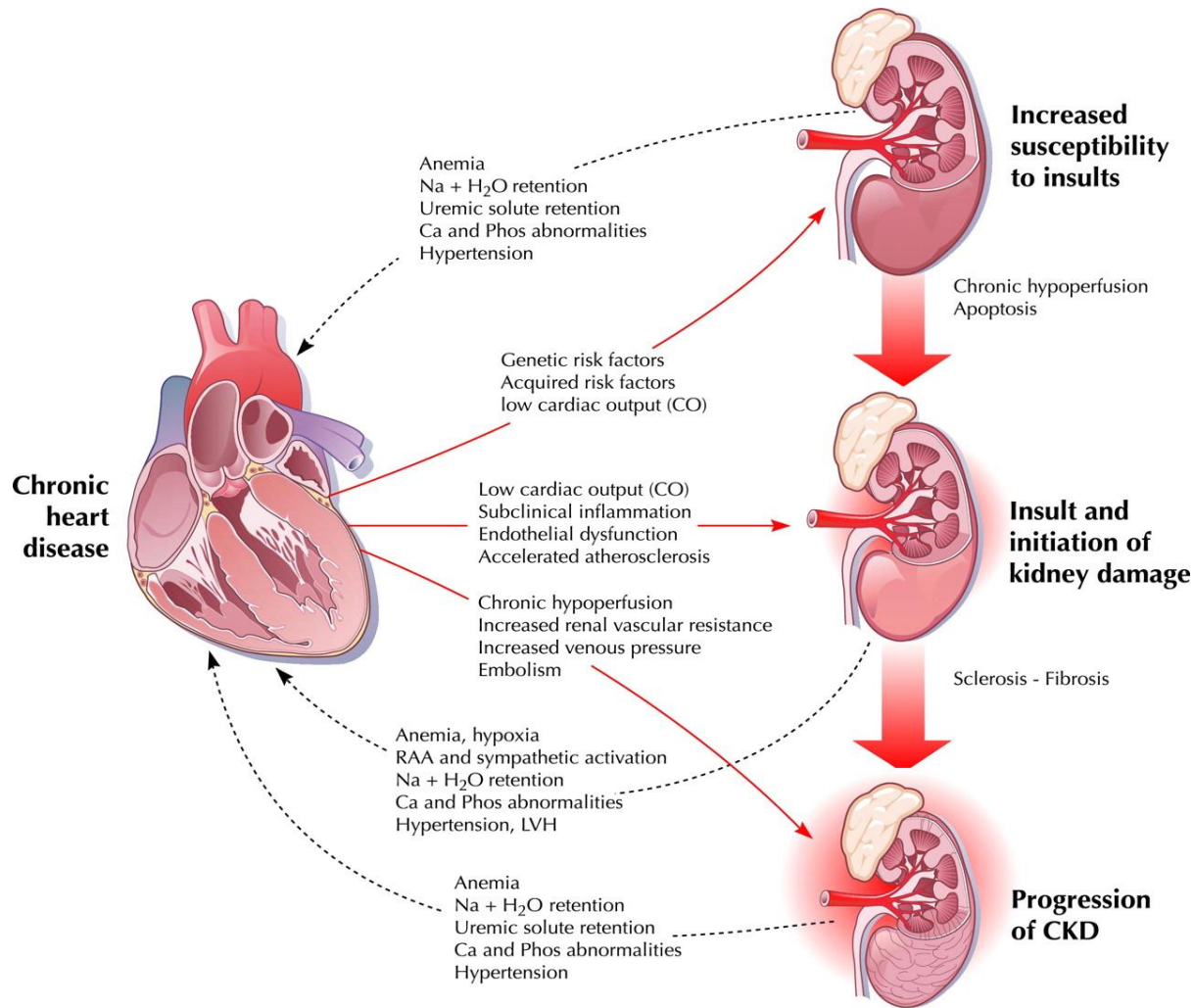
עקה חמצונית מוגברת עם הפרת האיזון בין תרכובות
אוקסידטיביות לבין NO.
תהליכים דלקתיים.

CRS Type 1



Ronco, C. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539

CRS Type 2



Ronco, C. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527-1539

אבחון

■ עליה בקראטנין, BUN

■ GFR estimation

■ cystatin C

■ בעיות

■ קושי בהערכה בזמן השינוי בתפקוד הכלייתי.

■ מחלת כליה אחרת (פרוטאינוריה, משקע אקטיבי)

גישה לטיפול בתסמונת CRS

- הטיפול בתסמונת CRS הוא אתגר מורכב.
- במחקרים הגדולים בתחום הקרדיולוגיה שעיצבו בעשורים האחרונים את פני הטיפול באי ספיקת הלב, לא הוכללו חולים עם מחלת כליה מתקדמת.
- הנחיות הטיפול בחולים עם CRS בחלקן מבוססות על דעות ולא על ראיות.
- שיעור יחסית גבוה של חולים עם CKD אינו מקבל את כל הטיפול למחלת הלב בהשוואה לאוכלוסייה הכללית.
- הסיבות הנפוצות למצב זה הן שיקולים פרמקודינמיים, חשש מריבוי תופעות לוואי, וחשש מהחמרת מחלת הכליה.

גישה לטיפול בתסמונת CRS

- הגישה לטיפול כוללת הורדת גורמי הסיכון הרגילים וגורמי הסיכון הייחודיים ל-CRS.
- אין טיפול יעיל בחלק מהמנגנונים המעורבים בפתופיזיולוגיה, (למשל טיפול בהיבט הדלקתי של התסמונת).
- במרכיבים אחרים של התסמונת, כגון: עקה חמצונית והומוציסטיאנימיה, אין עדויות ליעילות הטיפול הקיים.
- חשוב לזכור כי מדובר בחולים האמורים לקבל טיפול תרופתי משולב במספר רב של תרופות.
- כל אחד מהתכשירים בטוח יחסית בטיפול, אבל לעתים, שילוב של התרופות יכול להביא לתופעות לא רצויות, ולכן הגישה לטיפול מחייבת זהירות, בחירה נכונה של החולים ומעקב תכוף.

טיפול- משתנים

- לטיפול במשתנים מקום מרכזי בטיפול ב-ADHF (גם במחיר החמרה בתפקוד כלייתי).

to eliminate clinical evidence of fluid retention

- עמידות לטיפול.

- המשתנים הנפוצים ביותר בשימוש הם משתני הלולאה.

- ניתן לשלב משתני לולאה עם משתנים הפועלים באתרים דיסטליים יותר.

התגובה לטיפול במשתנים

- טיפול במשתנים עלול להחמיר את תפקוד הכליה במצבים של ירידה בתפוקת הלב, אבל במצב של עלייה בלחץ הוורידים טיפול זה צפוי להביא לשיפור בתפקוד הכליה.
- עליית קראטנין – עקב ירידה בפרפוזיה רנאלית משני לירידה ב- cardiac filling pressures.
- ללא שינוי קראטנין - (תפקוד המודינמי בפלאטו של עקומת סטרלינג).
- ירידת קראטנין – ירידה בלחץ הורידים, left shift של העקומה.

■ איזה מינון?

- ניתן לתת במתן תוך-ורידו מתמשך

■ באיזה קצב לשתן?

- הפרעות אלקטרוליטים

- תת לחץ דם

■ כמה לשתן?

- עד מצב איאווולמי



מעכבי ACE או ARBs

- עיכוב RAAS על ידי מעכבי ACE או ARBs הוא אבן היסוד בטיפול ב-CRS.
- לטיפול זה יש אפקט מגן על הלב ועל הכליה מעבר להורדת לחץ הדם.
- הטיפול מומלץ בכל השלבים של CKD.
 - עלול להביא להחמרה בתפקוד כליתי
 - סיכון להתפתחות היפרקלמיה בנוכחות פגיעה כלייתית משמעותית ו/או בנוכחות אוליגוריה או בשימוש משולב עם תכשירים נוספים.
- יש להימנע מטיפול זה רק בקבוצת חולים מצומצמת שבה מתן הטיפול גורם להחמרה מתקדמת בתפקוד הכליה או בחולים עם היפרקלמיה בלתי נשלטת.

נוגדי אלדוסטרון

- טיפול בנוגדי אלדוסטרון הוא קרדיו-פרוטקטיבי בחולים עם ירידה בתפקוד החדר השמאלי, וייתכן כי יש לטיפול זה גם אפקט מגן על הכליה.
- תוספת של נוגדי אלדוסטרון למעכבי ACE או ARBs אפשרית בתנאי שהחולה אינו מפתח היפרקלמיה.

חוסמי בטא

- טיפול בחוסמי בטא מומלץ בחולים עם עדות למחלה כלילית.
- בשימוש בחוסמי בטא בחולים עם פגיעה כלייתית - ייתכנו תופעות של מינון יתר עד הלם קרדיוגני בשימוש עם תכשירים מקבוצה זאת שהפינוי שלהם הוא כלייתי, כגון: Atenolol, בעיקר בשילוב חוסמי תעלות סידן.
- לגבי חוסמי בטא חסרים נתונים ממחקרים קליניים על טיפול בחולים בשלבים מתקדמים של CKD.

טיפול מחקרי ב- CRS, נוגדי AVP

- ב-ADHF יש שחרור מוגבר של AVP שלא על ידי גירוי אוסמוטי.
- הפרשה זאת היא תוצאה של גירוי ברורצפטורים בתגובה לירידה בנפח המילוי העורקי האפקטיבי.
- AVP גורם לווזוקונסטריקציה דרך הפעלת רצפטורים מסוג V1 בכלי הדם ולספיגת מים מוגברת בכליה דרך הפעלת רצפטורים מסוג V2.
- הגברה בספיגת המים תורמת להופעת היפונתרמיה הכרוכה בפרוגנוזה גרועה.
- נמצא כי אנטגוניסטים סלקטיביים לרצפטור V2 מגבירים הפרשת מים חופשיים בחולים עם אי ספיקת לב, אך לא נמצאה השפעה ארוכת טווח על הישרדות החולים.
- אנטגוניסטים משולבים לרצפטורים V1 ו-V2 אושרו לטיפול בהיפונתרמיה, אך עדיין אין נתונים לגבי הטיפול בחולים עם CRS.

Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. Blood Purif 2009;27:28-32

טיפול מחקרי ב- CRS, נוגדי אדנוזין

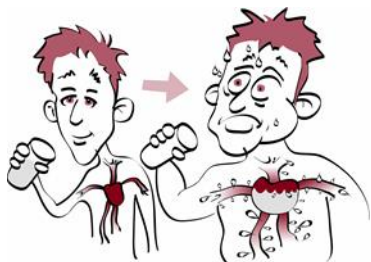
- האדנוזין מתווך במנגנון ה-TGF. הוא תורם להחמרה בתפקוד הכליה ולמצב של עמידות למשתנים בחולים עם CRS. האדנוזין גורם לכיווץ העורקית האפרנטית (Afferent Arteriole), לירידה ב-GFR ולהגברה בספיגת מים ומלח, ולמצב של עמידות למשתנים.
- תכשירים שהם נוגדי רצפטור A1 לאדנוזין נמצאים בשלבי מחקר מתקדמים.
- מנתונים ראשוניים נמצא כי תכשירים אלה מגבירים את תפוקת השתן ומשפרים את תפקוד כלייתי.

פפטידים נתריאורטיים

- Nesiritide הוא אנלוג רקומביננטי של BNP.
- התכשיר אושר לשימוש באי ספיקת לב חדה בשנת 2001.
- בשלב מאוחר יותר הועלו ספקות לגבי מידת התועלת והבטיחות של תכשיר זה במצב של ירידה בתפקוד הכליה, בעקבות ניתוח רטרוספקטיבי שתוצאותיו הצביעו על החמרה בתפקוד הכליה ואף על הגברה בתמותה בקרב מטופלים שקיבלו Nesiritide.
- המחלוקת בנושא זה עדיין אינה פתורה.

טיפול ב-EPO

- טיפול באנמיה ב-CRS הוא מרכיב חשוב, ויש לו השפעות מיטיבות הן על מחלת הלב והן על תפקוד הכליה.
- לטיפול זה יש השפעות חיוביות נוספות מעבר לתיקון האנמיה.



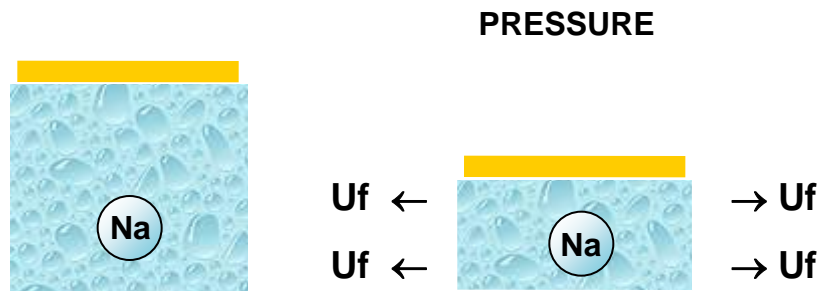
אולטרה-פילטרציה

- קיימת עמידות לטיפול במשתנים במקרים רבים.
- במצב זה אולטרה-פילטרציה מאפשרת יציאה ממעגל הקסמים על ידי הוצאת עודף הנוזלים ללא החמרה נוספת בתפקוד הכליה וללא הגברת המנגנונים התורמים לתנגודת למשתנים.
- בטיפול זה הוצאת הנוזלים היא איזוטונית, ואינה גורמת לשינויים אלקטרוליטריים או לשינויים במאזן חומצה-בסיס.
- הקלת עודף הנפח מביאה, נוסף על שיפור בסימפטומים, גם לשיפור בתפוקת הלב.

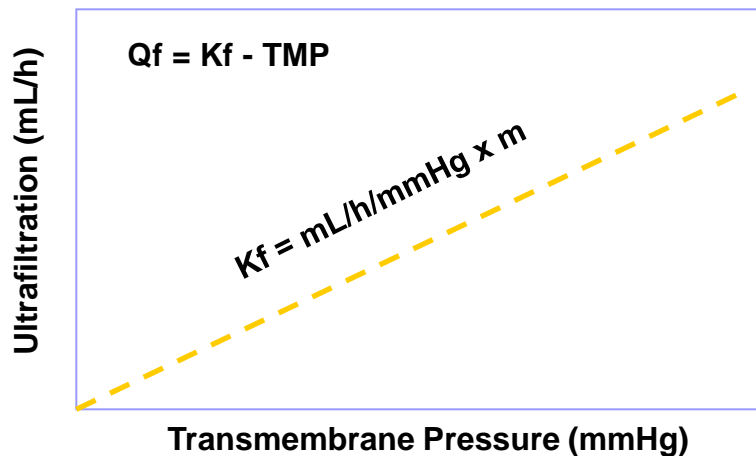
- הטיפול מבוסס על מעבר דם דרך ממברנה חצי חדירה.
- קיום מפל לחצים משני צדי הממברנה מאפשר הוצאת נוזלים.
- מומסים קטנים, כגון נתרן, אשלגן, זרחן, סידן ואוראה, עוברים את הממברנה, אבל אין היא חדירה למולקולות גדולות יותר.
- קצב הוצאת הנוזלים נקבע על ידי מפל לחצים הידרוסטטי ואונקוטי משני צדי הממברנה ועל ידי תכונותיה של הממברנה.
- השימוש באולטרהפילטרציה יכול להתבצע במספר שיטות ועל פי פרוטוקולים שונים.
- יחסית בפרק זמן קצר עלולה להחמיר את המצב ההמודינמי ואת תפקוד הכליה.



Ultrafiltration

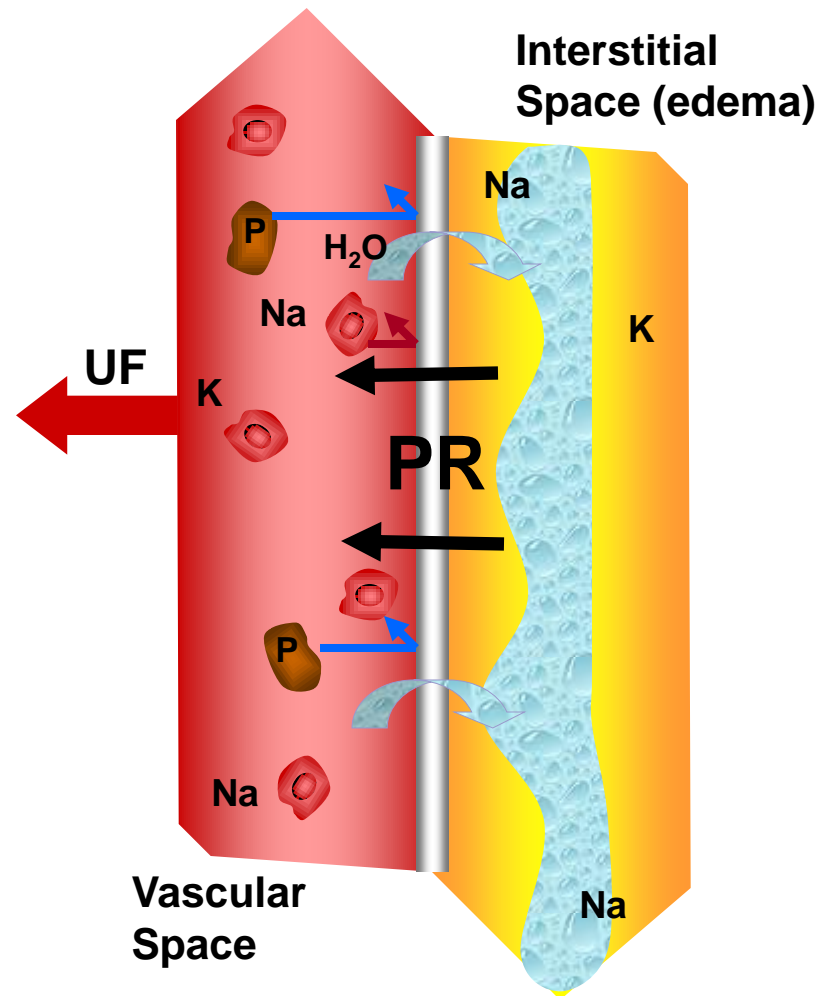


- A transmembrane pressure allows for the formation of ultrafiltrate via convective transport



Fluid Removal by Ultrafiltration

- Ultrafiltration can remove fluid from the blood at the same rate that fluid can be naturally recruited from the tissue
- The transient removal of blood illicit compensatory mechanisms, termed *plasma* or *intravascular refill* (PR), aimed at minimizing this reduction

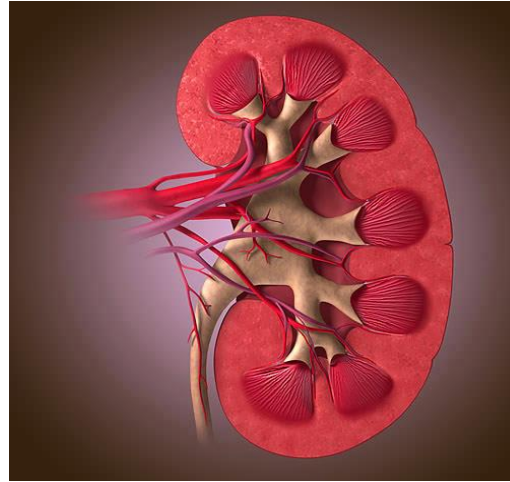


- קיים חשש כי הוצאה של כמות נוזלים גדולה יחסית בפרק זמן קצר עלולה להחמיר את המצב ההמודינמי ואת תפקוד הכליה.
- לגבי השיטות הממושכות יש נתונים ממחקרים קליניים המראים כי הן בטוחות יחסית.
- מספר מחקרים הראו, (אומנם לא בעקביות), יתרונות לשיטות אלה על פני טיפול במשתנים בלבד.
- בקבוצת חולים עם תנגודת למשתנים ו/או עם פגיעה חמורה בתפקוד הכליה השימוש באולטרהפילטרציה הוא ברור.
- שאלות, כגון: באיזו שיטה לבחור, עיתוי הטיפול, אם להשתמש באולטרהפילטרציה כטיפול נוסף או ראשוני ובאיזו קבוצת חולים ליישם את הטיפול, עדיין אינן פתורות.

□ Udani SM, Murray P. The use of renal replacement therapy in acute decompensated heart failure. Semin Dial 2009;22:173-179

סיכום

- CRS הינה תסמונת נפוצה ששכיחותה גדלה.
- תסמונת זו בכל הפרזנטציות שלה כרוכה בתמותה ותחלואה גבוהה במיוחד.
- מורכבותה של תסמונת זו משפיעה על מורכבות הטיפול בחולים אלו.
- קיים צורך במחקרים קליניים המתייחסים לקבוצת חולים זו.
- הגדרת התסמונת ותתי הקבוצות עשויה לסייע למחקרים עתידיים.



Thank You