

KARDIORENALNI SINDROM TIP 2 - PREGLED LITERATURE

DRAGAN NOVOSEL, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹, ZORIN MAKAROVIĆ i SANDRA MAKAROVIĆ

*Klinička bolnica Osijek, Klinika za internu medicinu, Odjel za kardiovaskularne bolesti, Osijek i
¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju,
 Zagreb, Hrvatska*

U srpnju 2013. godine proveli smo pretraživanje literature u bazi podataka Pubmed. Ključna riječ je bila kardioresnalni sindrom tip 2, a pretraživanje ograničeno na radove koji su napisani na engleskom jeziku i koje se odnose na ljude. U ovaj pregled literature nismo uključili reference u postupku objave i sažetke. Iako je u posljednjem desetljeću postignut velik napredak u shvaćanju kardioresnalnog sindroma (KRS) točan patogenetski slijed njegova postanka i razvoja još nije do kraja razjašnjen. Samim time niti do sada poznata terapija ne može u potpunosti anulirati konektore u KRS. Uz standardnu terapiju koja je za sada nedovoljnog učinka u sprječavanju progresije KRS, obećavajući učinak imaju novi lijekovi poput levosimendana, antagonista adenozin A1 receptora i tezosentana.

Ključne riječi: kardioresnalni sindrom tip 2, bubrežno zatajenje, kardijalna dekompenzacija

Adresa za dopisivanje: Dragan Novosel, dr. med.
 Retfala Nova 3
 31000 Osijek, Hrvatska
 E-pošta: dragan.novosel01@gmail.com

UVOD

Kardioresnalni sindrom tip I uzrokovan je bilo kojim akutnim popuštanjem srca koje tada dovodi do akutnog oštećenja bubrega (1). Kardioresnalni sindrom tip II odnosi se na kronično bubrežno zatajenje koje je uzrokovano kroničnim popuštanjem srca (KD). Prevalencija KRS tip II je oko 25 % (2). Kardioresnalni sindrom tip III podrazumijeva kao početni mehanizam akutno oštećenje bubrega koje dovodi do popuštanja srca. Najčešće je ishodište patofiziološkog slijeda volumno opterećenje srca koje nastaje zbog hipervolemije kao posljedica oligurije ili anurije, ali oštećenje također može nastupiti nakupljanjem metabolita u uremiji i hiperkalijemiji koji dodatno potenciraju slabljenje srčane funkcije (3,4). Kardioresnalni sindrom tip IV podrazumijeva primarno kronično bubrežno zatajenje koje dovodi do razvoja i progresije kroničnog popuštanja srca u obliku sistoličke ili dijastoličke disfunkcije te povećanog rizika za srčanožilno poboljšavanje i smrtnosti (5). Akutni ili kronični sistemski patofiziološki proces koji dovodi do istodobnog oštećenja bubrežne i srčane funkcije poput sepse, amiloidoze, sarkoidoze ili dijabetesa, svrstava se kao KRS tip V.

Definicija kardioresnalnog sindroma tip II još nije jednoznačna. Najčešće se opisuje kao umjereno ili zna-

čajno bubrežno zatajenje u bolesnika s kroničnim popuštanjem srca s glomerularnom filtracijom ispod 60 mL/min/m² (6,7). Nikitin i sur. navode da samo 7 % bolesnika s KD ima očuvanu bubrežnu funkciju, dok je u najvećem dijelu bolesnika ona blago ili umjereno snižena (8). Od 100.000 bolesnika s KD uključenih u studiju ADHERE, prosječna GF u muškaraca bila je 48,9 mL/min/m² i 35,0 mL/min/m² za žene, što je upućivalo na kronično bubrežno zatajenje stadija III (9). Na blisku spregu srca i bubrega ukazuje i podatak da oporavak bubrežne funkcije može uzrokovati i oporavak srčane funkcije (10). Kardijalna dekompenzacija je kompleksan sindrom karakteriziran subjektivnim osjećajem nedostatka zraka, zamorom i znacima zadržavanja tekućine poput plućne kongestije i oticanja ekstremiteta te dokazanim oštećenjem strukture i/ili funkcije srca (11). KD je uzrok 5 % prijema u bolnice akutnog tipa, prisutna je u 10 % svih hospitaliziranih bolesnika i kao takva je značajan trošak za zdravstveni proračun (12), a polovica bolesnika umire unutar četiri godine od postavljanja dijagnoze (13). U posljednjem su desetljeću objavljene brojne studije u kojima se razmatra o uskoj povezanosti srca i bubrega. Dokazano je da shvaćanje KD kao multisistemске bolesti može popraviti ishod i terapiju, smanjiti komplikacije i osigurati bolju suradljivost pacijenata u provođenju terapije (14). Takav se holistički pristup u liječenju KD poka-

zao korisnim u smanjenju broja ponovnih hospitalizacija, ublažavanju simptoma i u oporavku kvalitete života (15).

Bolesnici sa zatajenjem bubrega imaju značajno viši rizik razvoja srčano-žilnih bolesti primjerice infarkta miokarda, srčanog zatajenja sa sistoličkom disfunkcijom ili bez nje, te posljedično povišen rizik nagle srčane smrti u odnosu na bolesnike s očuvanom bubrežnom funkcijom (16). Hillege i sur. su u studiji PRIME II dokazali da su dva najvažnija i jednako značajna prediktora smrtnosti u kardiorenalnom sindromu tip 2 istisna frakcija lijeve klijetke i sniženje glomerularne filtracije, a slične spoznaje je pokazala i studija SOLVD (17,18). Snižena glomerularna filtracija i proteinurija su neovisni čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (19). Istodobno postojanje bubrežnog i srčanog zatajenja ima jako lošu prognozu (20-23).

OSOVIDNA SRCE-BUBREG

Srce i bubrezi su bogato opskrbljeni krvlju i zajedničkim djelovanjem održavaju sistemski arterijski tlak u složenom imuno-endokrinom sustavu. Promjene u sintezi NO, neravnoteža u sustavu RAAS i pojačano lučenje proinflammatoryh citokina uzrokuje nastanak kardiorenalnog sindroma tip II (24). Točan uzrok nastanka zatajenja bubrega u KD još nije posve razjašnjen. Srce i bubrezi međusobno djeluju u sinergiji u regulaciji sistemskog arterijskog tlaka, natrijureze, vaskularnog tonusa i volumena tjelesnih tekućina. Bongartz i suradnici su kasnije predložili model koji se naziva kardiorenalna veza i nadogradnja je klasičnog Guytonovog modela (25): pri čemu loša funkcija srca ili bubrega započinje začarani krug pozitivne povratne sprege s poticanjem daljnjih patofizioloških zbivanja (24). Početni događaj u kardiorenalnom sindromu tip 2 je bolest srca koja uzrokuje sistemsku hipoperfuziju pa tako i hipoperfuziju bubrega. To dovodi do aktivacije RAAS-a koji potencira renalnu vazokonstrikciju i posljedičnu ishemiju bubrega. Potiče se sinteza reaktivnih spojeva kisika (ROS) odnosno medijatora oksidativnog stresa i nesrazmjernost u osjetljivoj ravnoteži ROS-a i dušičnog oksida (NO) čime se dodatno potencira vazokonstrikcija i ishemija bubrega, a daljnju hipoperfuziju bubrega i lučenje RAAS-a (26). Pojačano lučenje ROS-a dovodi do oksidativnog oštećenja i posljedičnog pokretanja upalnog odgovora putem NF- κ B mehanizma i aktivacije simpatikusa koji doprinosi daljnjoj vazokonstrikciji (27,28). Stimulacija simpatikusa ima za posljedicu aktivaciju neuropeptida γ koji potencira daljnju upalnu reakciju (29-31). Međusobnim djelovanjem navedenih čimbenika koji čine začarani krug pozitivne povratne sprege zatvorena je kardiorenalna veza. Svi navedeni patofiziološki mehanizmi

smanjuju osjetljivost na eritropoetin i uzrokuju nastanak anemije koja dodatno pogoršava srčano zatajenje (32-36).

TERAPIJSKI IZAZOVI

U značajnom je porastu bubrežno zatajenje u dekompenziranih bolesnika koji su na standardnoj terapiji za KD koja uključuje beta blokatore, ACE inhibitore i diuretike (37). U bolesnika s kardiorenalnim sindromom tip 2 diuretici mogu dodatno pogoršati bubrežnu funkciju. Forsiranjem diureze uzrokuje se deplecija intravaskularnog volumena što ima za posljedicu pojačanu aktivaciju RAAS-a i simpatikusa. Pojačana aktivnost simpatikusa potencira progresiju kardiomiopatije (38). Upotreba inotropa je rezervirana samo za bolesnike s izrazito niskom EF koji su hipotenzivni, jer se dugotrajno korištenje inotropa povezuje s povećanim rizikom nagle srčane smrti zbog njihova simpatikomimetičkog djelovanja i mogućeg precipitiranja malignih srčanih aritmija (39). Upotreba ACE inhibitora preporuča se zbog inhibicije RAAS-a. Dokazano je da ACE inhibitori smanjuju rizik nagle srčane smrti, smanjuju proteinuriju i progresiju kardiomiopatije. Kontraindicirani su kod GF ispod 20 mL/min, teže hiperkalijemije i proteinurije iznad 6 mg/dl kao i kod hipotenzivnih bolesnika (40-42). Primjena vazodilatatora je poželjna, jer uzrokuje sekvestraciju minutnog volumena u venski bazen i time smanjuje opterećenje srca te podiže udarni volumen bez simpatikomimetičkog djelovanja koje može precipitirati maligne aritmije. Povišenje udarnog volumena uzrokuje smanjenje aktivnosti RAAS-a i povećanje GF (43,44). Čimbenici koji dovode do smanjenog punjenja glomerula kao što su srčane aritmije, akutna ishemija miokarda, snižen minutni volumen srca, perkutane koronarne intervencije i primjena fibrinolitika mogu uzrokovati akutno oštećenje bubrega putem razvoja renalne ishemije (45-47). Standardna terapija za KD koja uključuje ACE inhibitore, beta blokatore i diuretike može povećati vjerojatnost razvoja zatajenja bubrega jer može uzrokovati hipotenziju (48).

Levosimendan pripada skupini lijekova koji podižu osjetljivost glatke muskulature na kalcij te na taj način postiže svoj inotropni učinak. U bolesnika s KRS upotreba levosimendana je pokazala umjeren uspjeh (49). Jedan od obećavajućih lijekova je i tezosentan koji svoj učinak ostvaruje putem blokade receptora za endotelin (50). Adenozin je također jedan od obećavajućih lijekova koji svoj učinak ostvaruje putem antagoniziranja A1 receptora i tako dovodi do pojačane diureze u pacijenata s KRS (51). Eritropoetin se pokazao korisnim u bolesnika s KRS, jer odgađa daljnju progresiju bubrežnog zatajenja i popravlja funkcionalni status

pacijenta s KD (52,53). Međutim, još uvijek nije jasno ima li eritropoetin izravni učinak na upalu, ravnotežu NO-ROS na simpatikus i RAAS (54). Ultrafiltracija je korisna samo za pacijente s kroničnim volumnim opterećenjem refraktornim na primjenu diuretika. Iako ultrafiltracija trenutno popravlja bubrežnu funkciju i djeluje pozitivno na kardijalnu hemodinamiku, ona nije trajno rješenje i obično se koristi kao palijacija u terminalnom stadiju KRS (55,56).

ZAKLJUČAK

Iako je u posljednjem desetljeću postignut velik napredak u shvaćanju kardiorrenalnog sindroma točan patogenetski slijed njegova postanka i razvoja još nije do kraja razjašnjen. Samim time niti do sada poznata terapija ne može u potpunosti anulirati konektore u KRS. Uz standardnu terapiju koja je za sada nedovoljno učinka u sprječavanju progresije KRS, obećavajući učinak imaju novi lijekovi poput levosimendana, antagonista adenozin A1 receptora i tezosentana.

LITERATURA

1. Rosmond W, Flegel K, Furie K i sur. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: 25-146.
2. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA i sur. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
3. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, Fouad-Tarazi F, Satura N, Paganini EP. Isolation of 'myocardial depressant factor(s)' from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1996; 42: 911-15.
4. Brady JP, Hasbargen JA. A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 252-5.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-19.
6. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 195-201.
7. Francis G. Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 8-13.
8. Nikitin NP, Witte KK, Rigby AS i sur. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006; 27: 569-81.
9. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 195-201.

10. Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS i sur. Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1051-60.

11. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).

12. Gure ER, Kabeto MU, Blaum CS, Lange KM. Degree of disability and patterns of caregiving among older Americans with congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 70-6

13. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.

14. Coats AJS. Advances in the non-drug, non-surgical, non-device management of chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100: 1-4.

15. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G i sur. A long-term prospective randomized controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure patients: the REMADHE study. *Circulation* 2008; 1: 115-24.

16. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 16-23.

17. 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.

18. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ i sur. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 203-10.

19. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC i sur. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.

20. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76-84.

21. Stevenson LW, Nohria A, Mielniczuk L. Torrent or torment from the tubules? Challenge of the cardiorenal connections. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2004-7.

22. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr, Baggish AL i sur. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1621-7.

23. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. USRDS 1997 Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1997.

24. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-7.
25. Himanshu Sekhar Mahapatra, Robert Lalmalsawma, Narendra Pal Singh, Mahender Kumar, Suresh Chandra Tiwari. Cardiorenal syndrome. *Iranian J Kidney Dis* 2009; 2: 1.
26. Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J i sur. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: 117-24.
27. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JE, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 645-51.
28. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int* 2000; 57: 2285-98.
29. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD i sur. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-8.
30. Liao J, Keiser JA, Scales WE, Kunkel SL, Kluger MJ. Role of epinephrine in TNF and IL-6 production from isolated perfused rat liver. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1995; 268: R896-901.
31. Katoh M, Egashira K, Usui M i sur. Cardiac angiotensin II receptors are upregulated by long-term inhibition of nitric oxide synthesis in rats. *Circ Res* 1998; 83: 743-51.
32. Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S i sur. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9450-5.
33. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79: 1987-94.
34. Felker GM, Adams KF, Jr., Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
35. Putten KV, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 47-57.
36. Winton FR. The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol* 1931; 72: 49-61.
37. Nohria A, Tsang SW, Fang JC i sur. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
38. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22.
39. Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001; 142: 393-401.
40. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-94.
41. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.
42. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, i sur. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006; 354: 131-40.
43. Mehta R, Feldman D. Acute decompensated heart failure: best evidence and current practice. *Minerva Cardioangiolog* 2005; 53: 537-47.
44. Witteles RM, Kao D, Christopherson D i sur. Impact of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure and pre-existing renal dysfunction: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1835-40.
45. Best PJ, Lennon R, Ting HH i sur. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1113-9.
46. Rao V, Weisel RD, Butth KJ i sur. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation*. 1997; 96: II-38-43; discussion II-4-5.
47. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA i sur. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1535-43.
48. Nohria A, Tsang SW, Fang JC i sur. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-804.
49. Lehtonen L. Levosimendan: a calcium-sensitizing agent for the treatment of patients with decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2004; 1: 136-44.
50. Torre-Amione G, Young JB, Colucci WS i sur. Hemodynamic and clinical effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 140-7.
51. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I i sur. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348-53.
52. Collins AJ. Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 2: 2-6.
53. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
54. Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ i sur. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F932-44.
55. Geisberg C, Butler J. Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 485-91.
56. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT i sur. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-83.

S U M M A R Y

CARDIORENAL SYNDROME TYPE 2 – LITERATURE REVIEW

D. NOVOSEL, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, Z. MAKAROVIĆ, S. MAKAROVIĆ and P. KES¹

Osijek University Hospital Center, Department of Cardiology, Osijek and ¹Zagreb University Hospital Center, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

We performed literature search in the Pubmed database in July 2013. The key word used for search was cardiorenal syndrome type 2, limited to English language and humans. Over the last decade, a significant advance in the understanding of the cardiorenal syndrome has been achieved. However, precise pathogenesis remains to be clarified. Current treatment in postponing progression of cardiorenal syndrome type 2 is not efficient, although novel drugs like levosimendan and tezosentan seem promising. Future research is necessary to determine their role in the treatment of cardiorenal syndrome type 2.

Key words: cardiorenal syndrome type 2, chronic renal failure, chronic heart failure