

KARDIORENALNI SINDROM: KLINIČKA SLIKA, PRAVOVREMENA DIJAGNOZA I LIJEČENJE U OBITELJSKOJ MEDICINI

BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i Ordinacija opće medicine
„Prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković“, Zagreb, Hrvatska*

Međuzavisnost oštećenja organskih sustava srca i bubrega definirana je kao kardioresnalni sindrom (KRS), složeni patofiziološki poremećaj i srca i bubrega u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa može dovesti do akutnog ili kroničnog oštećenja drugog organa. Prepoznavanje i pravovremena dijagnostika nekih od podtipova KRS-a vrlo često počinje u ordinaciji obiteljskog liječnika. Upotreba jednostavnih i pouzdanih dijagnostičkih postupaka, primjerice skora MICE (engl. *Male, Infarction, Crepitations, Edema*) uz upotrebu EKG-a i biomarkera nije u potpunosti zaživjela. Cilj rada bio je prikazati najnovije spoznaje i razlike u kliničkoj slici, dijagnostici i liječenju 5 različitih podtipova KRS. Racionalna dijagnostika zatajenja srca (ZS) u obiteljskoj medicini trebala bi uključiti biomarkere (moždani natriuretski peptid, engl. *brain natriuretic peptide* BNP i N-terminalni pro-moždani natriuretski peptid, engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT – proBNP) prije upućivanja na ultrazvuk srca. Za dijagnostiku oštećenja bubrega još uvijek se upotrebljava kreatinin i procijenjena stopa glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, pGFR, ali ne i cistatin C i lipokalin povezan s neutrofilnom gelatinazom (engl. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* - NGAL). LOM bi u dijagnostičkom postupku pri sumnji na zatajenje srca trebao obuhvatiti i funkciju bubrega, ali i obratno. Pristup liječenju KRS-a je različit ovisno o kliničkom specijalistu kojemu je pacijent prvo upućen na konzilijarni pregled: kardiologu ili nefrologu. Multidisciplinarni pristup liječenju KRS-a je nužan, ali u praksi još uvijek izostaje.

Ključne riječi: kardioresnalni sindrom simptomi, kardioresnalni sindrom liječenje, kardioresnalni sindrom ne patofiziologija, akutno zatajenje srca, akutno zatajenje bubrega, kronično zatajivanje bubrega, kronično zatajivanje srca, obiteljska medicina.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković, prim., dr. med.
Dr. Ante Šercera 28 A
10 000 Zagreb, Hrvatska
E pošta: bbergmanmarkovic@gmail.com

UVOD

Medicinska znanost u posljednje vrijeme sve više prepoznaje kompleksnost odnosa srca i bubrega dajući tom odnosu sve veću važnost. Kardioresnalni sindrom (KRS) obuhvaća cijeli spektar bolesti koje su posljedica oštećenja i srca i bubrega, u kojem primarno oštećenje jednog stvara strukturne i funkcijske promjene na drugom organu, nevezano gdje (akutno ili kronično) oštećenje počinje (1-3). Bolesti srca i bubrega često koegzistiraju kao kompleksni međuodnos srčane i bubrežne disfunkcije, te se tokom vremena razvio pojam KRS, koji je definiran i klasificiran (1-8). Kombinacija starenja pučanstva i poboljšanog preživljenja nakon akutnog infarkta miokarda (9) u mnogim zemljama

dovela je do brzog povećanja broja pacijenata koji žive s kroničnim zatajivanjem srca (KZS) (10), a povećava se i broj pacijenata s poremećajem bubrežne funkcije. Stoga se u budućnosti može očekivati porast oboljelih od KRS-a.

O povezanosti bolesti srca i bubrega postoje podaci iz XIV. stoljeća, a povezanost bubrega i srca u regulaciji arterijskog tlaka, te povezanost albuminurije i hipertrofije lijeve klijetke istraživani su još od sredine XIX. stoljeća (11). Iako je pojam KRS prvi put upotrijebljen 1951. godine (12), godinama se smatralo da su kardiovaskularni i bubrežni sustavi neovisni, ali da bi primarni poremećaj jednog ipak mogao dovesti do oštećenja drugog organa. O međuovisnosti bolesti

srca i bubrega, sindromu koji ima svoju epidemiologiju, dijagnostičke kriterije, način zbrinjavanja i liječenje počelo se više govoriti od rujna 2008. godine nakon Svjetskog kongresa nefrologa u Veneciji. U organizaciji radne grupe Inicijativa za kvalitetu akutne dijalize (engl. *Acute Quality Dialysis Initiative - AQDI*) definiranje KRS kao složenog patofiziološkog poremećaja srca i bubrega u kojem akutna ili kronična disfunkcija jednog organa može dovesti do akutnog ili kroničnog oštećenja drugog organa (4,5). Definicija je proširena na pet podtipova ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku KRS. Pacijenti mogu razviti više od jednog KRS-a istovremeno upravo zbog dvosmjerne prirode kardiorenalne interakcije i istih čimbenika rizika za srčane i bubrežne bolesti.

Mnoge epidemiološke studije su rađene o poveznici između pobola i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i opadanja bubrežne funkcije. Ipak, danas su epidemiološki podaci o KRS-u limitirani, u prvom redu jer velike studije svrstavaju pacijente u populaciju s utvrđenom jednom dijagnozom, a onda procjenjuju prevalenciju ili incidenciju druge dijagnoze. Malo je studija koje izravno povezuju disfunkcije srca i bubrega i to su uglavnom opservacijske, retrospektivne studije ili *post-hoc* analize velikih baza podataka. Ipak, prema europskom istraživanju o popuštanju srca (engl. *Euro Heart Failure - EURO HF*) učestalost bubrežne disfunkcije u akutnom zatajenju srca (AZS) kreće se od 20 % do čak 67 % uz procijenjenu glomerularnu filtraciju (engl. *Glomerular Filtrate Rate - pGFR*) ≤ 60 mL/min/1,73 m² (13). Analiza podataka Američkog registra pacijenta s AZS (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry - ADHERE*) pokazala je kako se tipični pacijent sa ZS nalazi u trećoj fazi kronične bubrežne bolesti (KBB) (6). Neke studije prevalenciju bubrežne disfunkcije u pacijenta s KZS procjenjuju na oko 25 % (14). Nasuprot tome, druge studije ocjenjuju kako oko 40 % pacijenta s umjerenim do teškim oblikom KBB te čak 60 % pacijenata u terminalnoj fazi bubrežne bolesti ima i određeni stupanj KZS (14). Istovremeno je potvrđena udruženost bubrežne bolesti s velikim kardiovaskularnim mortalitetom i to posebno u starijih osoba sa srednje teškom ili jakim smanjenjem glomerularne filtracije (15). Ako se tome doda podatak prospektivne (praćenjem populacije duže od 10 godina) populacijske kohortne Roterdamske studije o većoj prevalenciji KZS u muškaraca i povećanju prevalencije s godinama života (od 0,9 % u pacijenata dobi 55-64 godina do 17,4 % u starijih od 85 godina) (16), ne začuđuje da se prema dostupnim podacima u SAD predviđa povećanje učestalosti zatajivanja srca (ZS) za 25 % do 2030. godine, usprkos liječenju prema smjernicama i preporukama (17). Uz brojne objavljene radove još uvijek ostaje nedoumica oko razumijevanja kompleksnih patofizioloških mehanizama te biokemijskih i humoralnih poremećaja u nastanku

KRS-a. U ranoj dijagnostici KRS danas se sve više koriste novi proteinski biomarkeri čije vrijednosti su povećane već kod blago smanjene bubrežne funkcije, puno prije nego dođe do povećanja koncentracije serumskog kreatinina. Uvođenje biomarkera korisno je ne samo za utvrđenje stupnja oštećenja već i za prognozu stanja (18).

Iako je zadnjih nekoliko desetljeća postala potpuno jasna međuzavisnost kardiovaskularnog i renalnog sustava, prevencija i način zbrinjavanja pacijenata s KRS-om ne samo od kliničkih specijalista već i u obiteljskoj medicini često su i dalje usmjereni samo jednom od ta dva organa. Dulje vrijeme postoje spoznaje kako je potrebno liječiti bubreg da bi se spasilo srce, ali u zadnje vrijeme je jasno i da je potrebno liječiti srce da bi se spasio bubreg. Međutim, briga za pacijenta s KRS-om i dalje je fragmentirana: podijeljena između kardiologa, kardiokirurga i nefrologa uz potpuni izostanak multidisciplinarnog pristupa tom problemu. Kako je pacijent koji boluje od KRS-a u trajnoj skrbi liječnika obiteljske medicine (LOM) te kako u takvog pacijenta često postoji niz kroničnih komorbidnih bolesti, to je skrb za takvog pacijenta veliki stručni izazov za liječnika obiteljske medicine. U skrbi za pacijenta s multimorbiditetom i komorbiditetom kroničnih bolesti obiteljski liječnik često slijedi napatke pojedinih specijalista kliničara koji često liječe izolirano „svoju“ bolest u pacijenta, odnosno bolest koja je u domeni njihove kliničke specijalnosti. U pristupu pacijentu s KRS-om potrebno je skrb temeljiti na stvaranju poveznice u začaranom krugu poremećaja tih dvaju organskih sustava.

Cilj rada je prikazati najnovije spoznaje o povezanosti dva organska sustava (srce i bubreg) u KRS-u i ukazati na njegovo kliničko značenje preko njegovih pet podtipova, kao i prikazati način zbrinjavanja pacijenta s KRS-om u obiteljskoj medicini. Dodatni cilj je bio istaknuti važnost poznavanja pacijenta i kliničkog pregleda pri dijagnostičkom postupku, ne samo radi otkrivanja simptoma i znakova KRS, njegovih uzroka i pratećih bolesti, već i zbog značaja holističkog pristupa LOM u osiguranju kvalitete skrbi za pacijenta sa KRS-om.

Pretražene su baze podataka Pubmed / Medline, WoS i SCOPUS po sljedećim ključnim riječima: kardiorenalni sindrom, kardiorenalni sindrom i simptomi, obiteljska medicina. Naknadno su ubačene ključne riječi: akutno zatajenje srca, akutno zatajenje bubrega, kronično zatajivanje srca, kronično zatajivanje bubrega. Isključni kriterij je bila riječ patofiziologija. Postavljena su ograničenja na: istraživanja objavljena u zadnjih 10 godina, na engleskom jeziku, sustavne pregledne članke, kontrolirane kliničke studije i smjernice stručnih društava. Pretraživanje je učinjeno u prosincu 2016. godine.

Promatrano po bazama podataka Pubmed / Medline, WoS i SCOPUS prema ključnim riječima kardiorenalni sindrom pronađen je u 445, 892 i 804 rada, kardiorenalni sindrom i simptomi 188, 36, 65 rada, dok uz ključne riječi kardiorenalni sindrom i obiteljska medicina nije pronađen ni jedan rad. Dodavši ključne riječi: akutno zatajenje bubrega pronađeno je 324, 500, 1061 rad, akutno zatajenje srca 179, 291, 1040 radova, kronično zatajivanje srca 391, 329, 1023 rada i kronično zatajivanje bubrega 326, 587, 1085 rada. Isključeni su radovi koji su obrađivali patofiziologiju KRS-a. U analizu je konačno uključeno: 19 sustavnih preglednih radova, sedam kontroliranih kliničkih studija te dvije europske i jedne američke smjernice za liječenje akutnog i kroničnog srčanog zatajivanja i jedna europska smjernica za zatajivanje bubrega. Uključeni članci (ukupno 33) su pribavljeni u punom tekstu, analizirani i sintetizirani za potrebe ovog pripovjednog preglednog članka.

RASPRAVA

Klasifikacija KRS-a se i danas koristi prema AQDI (1). Zbog kompleksne međuovisnosti srca i bubrega, ovisno o primarnoj disfunkciji organa i vremenskom nastanku, postoji 5 podtipova KRS-a. Međutim podjela nije stroga, jer postoje velika preklapanja između tipova 1 i 3 te 2 i 4 KRS-a što stvara poteškoće u određivanju koje je od ta dva stanja primarno, a koje sekundarno.

1. KARDIORENALNI SINDROM TIP 1 (AKUTNI KARDIORENALNI SINDROM)

Kardiorenalni sindrom tipa 1 je akutno renalno oštećenje koje nastaje kao posljedica naglog novo nastalog zatajenja srca (ZS) ili naglog pogoršanja postojećeg ZS (1,14), koje zahtijeva hitno liječenje. KRS tipa 1 javlja se često. KRS može nastati i upotrebom kontrastnih sredstava tijekom dijagnostičkih i terapijskih zahvata na srcu što se naziva kontrastna nefropatija. Klinička slika ovisi o razlogu naglog ZS. Pacijent s AZS može imati jedno ili više kliničkih stanja (18). Smjernice Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology - ESC*) iz 2008. godine (19,20) i Američke smjernice (engl. *American College of Cardiology - ACC / American Heart Association - AHA*) iz 2013. godine (21) razlikuju šest oblika AZS.

1. Najčešći razlog zatajenja AZS, s udjelom od 80 % i hospitalnom smrtnošću 3-5 % je akutna dekompenzacija KZS. Simptomi su blagi i ne ispunjavaju kriterij za kardiogeni šok, plućni edem ili hipertenzivnu krizu.

Bolesnici imaju zaduhu (dispeju), ubrzano disanje, uz fizikalne i radiološke znakove plućne kongestije i periferne edeme. 2. Simptomi *hipertenzivnog AZS* prave su visokim arterijskim tlakom (>180/100 mm Hg), tahikardijom i relativno dobro očuvanom funkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija lijeve klijetke, engl. *Left Ventricle Ejection Fraction*, LVEF >40 %) i bez znakova perifernog zastoja. Radiološka pretraga prsnog koša također pokazuje znakove plućne kongestije (edem pluća). Odgovor na liječenje je uglavnom dobar. Ovaj oblik čini oko 11 % AZS, a hospitalna smrtnost je 1,2-1,5 %. 3. Kod *plućnog edema*, sa zadržanom sistoličkom funkcijom (radiološka slika prsnog koša potvrđuje stanje), postoji teški respiratorni poremećaj, tahipneja, ortopneja odnosno dispneja, uz auskultacijski čujne hropce nad većim dijelom pluća uz zasićenje kisika (SaO₂) obično manje od 90 %. U AZS sudjeluje sa 16 %, a hospitalna smrtnost je 6-9 %. 4. Vrlo često je uzrok AZS *akutni koronarni sindrom* (11-16 %) (20). 5. *Kardiogeni šok* definira se kao tkivna hipoperfuzija uzrokovana zatajenjem srca. Znaci s kojima dolazi povezani su sa smanjenjem arterijskog tlaka (sistolički krvni tlak <90 mm Hg), i porastom srčane frekvencije (>60/min.), uz cijanozu i znakove periferne vazokonstrikcije. Diureza je smanjena, od oligurije (<0.5 mL/kg/h) najmanje šest sati do anurije. Dokazi o kongestiji organa ne moraju biti prisutni, ali stanje se pogoršava od stanja malog udarnog volumena do kardiogenog šoka. U AZS kardiogeni šok sudjeluje sa 4 % uz hospitalnu smrtnost 22-40 %. 6. *Izolirano zatajenje desne klijetke* ima oko 3% pacijenata, a obilježeno je sindromom malog udarnog volumena uz povišeni venski jugularni tlak, povećanu jetru, hipotenziju i pojačano znojenje. Nema znakova plućne kongestije.

Kao i kod kroničnog, AZS se može podijeliti na pretežito lijevostrano, desnostrano ili globalno, anterogradno (sistoličko) ili retrogradno (dijastoličko) s malim ili velikim minutnim volumenom. Iako se sistoličko i dijastoličko ZS često dijele, podjela je klinički nejasna, jer se oba oblika međusobno ne isključuju pa ih nije ni potrebno odvojeno promatrati. Naime, velika većina pacijenata ima istodobno i sistoličku i dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke te je prikladnije govoriti o ZS s očuvanom LVEF ili neočuvanom.

Klinički pregled. Simptomi s kojima pacijent dolazi ovisе o vrsti AZS. Ipak klinički gledano, *sistoličko zatajenje (lijevo ili desno)* može nastati kao jedan aktivirani začarani krug uz početne vrlo blage simptome zamaranja pri naporu do teških znakova zaduhe čak i u mirovanju, uz nikturiju, paroksizmalnu noćnu dispneju i ortopneju. Teško AZS manifestira se slabošću, pospanošću, bljedilom i hladnoćom kože, niskim arterijskim tlakom, filiformnim pulsom sve do kardiogenog šoka. *Dijastoličko zatajivanje lijevog srca* povezuje se s disfunkcijom lijeve klijetke i javlja se samo

uz zaduhu u naporu do plućnog edema, sa zaduhom u mirovanju, uz suhi kašalj, cijanozu, hladnu i ljepljivu kožu, a uz normalan ili čak povećani arterijski tlak. Na plućima se auskultacijom čuju rijetki hropci, a na radiološkoj pretrazi pluća postoje zastoje promjene /edem. *Dijastoličko zatajivanje desnog srca* nastaje kod plućnih poremećaja, pogoršanja kronične bolesti pluća, ali i akutnih opsežnih plućnih poremećaja (pri opsežnoj upali pluća ili emboliji). Simptomi su od tjestastih edema potkoljenica, nadutosti trbuha (ascites) zbog jetrene kongestije do generaliziranog opsežnog edema tijela, anasarke i disfunkcije jetre i bubrega uz oliguriju i anuriju (19).

Dijagnostika. LOM poznaje pacijenta, njegove prateće bolesti te jednostavnije dolazi do mogućeg razloga AZS. Kako je AZS posljedica ili komplikacija različitih bolesti srca, dijagnoza se temelji na *dobro ispitanoj anamnezi sadašnjeg stanja i vješto izvedenom kliničkom pregledu*. Potrebno je otvoriti venski put, i napraviti EKG. *Kliničkim pregledom* možemo naći znakove ZS, proširene vratne vene, prigušene srčane tonove, kao i šumove zbog oštećenja zalistaka. Povišeni tlak punjenja desne klijetke procjenjuje se auskultacijom prsnog koša pri čemu su prisutni vlažni hropci/ krepitacije. EKG je rijetko normalan, za etiologiju AZS važno je uočiti poremećaj ritma. Akutni koronarni sindrom može (STEMI) i ne mora (NSTEMI) biti zabilježen na EKG-u. Može biti prisutno akutno naprezanje/hipertrofija desne ili lijeve klijetke/pretklijetke, te znakovi perimiokarditisa, Ako je moguće (tehnički izvedivo) potrebno je svakom pacijentu sa sumnjom na AZS napraviti *radiološku pretragu srca i pluća (nativni rendgenogram torakalnih organa, telekardiogram)*, kako bi se procijenilo prethodno stanje pluća i srca (veličine i oblik srca) i plućna kongestija. Radiološka pretraga nam također služi i kao diferencijalno dijagnostički postupak za razlikovanje AZS od upalnih plućnih bolesti, koje se također mogu prezentirati krepitacijama i dispnejom. **Serumski biomarkeri** sastavni dio su napretka kardiološke znanosti u zadnjih 50 godina. Od 60-tak različitih, primjerice C-reaktivnog proteina (CRP), angiotenzina II, troponina I i T, čimbenika tumorske nekroze (TNF – α , trijodtironina i drugih, za dijagnostiku ZS najveću vrijednost imaju biomarkeri BNP i NT-proBNP. Serumski im je razina povišena u pacijenata sa simptomatskim, ali i asimptomatskim ZS. Prema smjernicama ACC/AHA preporučuje se odrediti razinu BNP-a u hitnih pacijenata u kojih je dijagnoza ZS-a na temelju ostalih kriterija neizvjesna (17). Smjernice Europskoga kardiološkog društva ističu razinu BNP-a ili NT-pro BNP-a kao test za isključenje postojanja znatnog oštećenja srca u dotičnog pacijenta, posebice u primarnoj zaštiti ili u bolničkoj hitnoj prijemnoj službi (18). Povišena plazmatska razina BNP-a ili NT-pro BNP-a nalazi se i u pacijenata s akutnim infarktom miokarda, plućnom embolijom,

KZB i fibrilacijom atrijske. Kako je KRS „stanje u kojem primarno oštećenje jednog stvara strukturne i funkcijske promjene na drugom organu“, KRS je definiran i kao „stanje u kojem su terapijski postupci u liječenju KRS ograničeni daljnjim pogoršanjem bubrežne bolesti“ (21,22). I Heywood definira KRS kao „umjerenu ili znatnu disfunkciju bubrega koja postoji ili se razvija tijekom liječenja pacijenata s dekompenziranim ZS“ (6). Patofiziološki mehanizam zatajenja bubrega polazi od smanjene perfuzije bubrega, smanjenog minutnog volumena i aktivacijom renin–angiotenzin–aldosteron sustava (RAAS). *Akutno oštećenje bubrega (AZB)* definirano je povećanjem serumskog kreatinina za $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) ili $\geq 1,5$ do 2,0 puta više od referentne vrijednosti (53,4–106,8 $\mu\text{mol/L}$ ili 0,6–1,2 mg/dl kod muškaraca i 44,2–97,2 $\mu\text{mol/L}$ ili 0,5–1,1 mg/dl kod žena). Vrlo često se upotrebljava naziv „pogoršanje funkcije bubrega“, za povećanje kreatinina $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ ili $\geq 0,3$ mg/dl, vrijednost iznad koje se smrtnost značajno povećava (14,23). Akutno zatajenje bubrega češće nastaje kod sistoličkog nego kod dijastoličkog ZS, a u kardiogenom šoku je incidencija disfunkcije bubrega preko 70 % (24).

Liječenje. AZS je za život opasno stanje koje kod dolaška takvog pacijenta u ordinaciju obiteljske medicine zahtjeva zbrinjavanje prema stupnju hitnosti i upućivanje u bolnicu (25). Cilj liječenja KRS-a tip 1 je stabilizacija oštećene funkcije srca, glavnog pokretača hemodinamske nestabilnosti u ZS i generatora bolje perfuzije bubrega, ispravljanjem hipoksije i povećanjem minutnog volumena srca i boljom prokrvljenošću bubrega. Akutno oštećenje bubrega (s hiperkalijemijom ili bez nje) ima utjecaj na izbor lijeka. *Početno liječenje AZS* u ordinaciji LOM sastoji se od: 1. kisika (ciljni pO_2 94-96 %), 2. diuretika - furosemid (intravenski bolus 20-100 mg), ili torasemid (intravenski bolus 10-100 mg) uz praćenje kliničkog odgovora, 3. vazodilatatora - nitrat ili nitroprusid (NE ako je sistolički tlak < 90 mmHg ili kod dijafragmalnog/inferiornog infarkta miokarda), 4. morfina za ublažavanje fizičkog i psihičkog stresa, boli i anksioznosti te 5. infuzijom kristaloida (ako postoje znakovi niskog tlaka punjenja). Druge komplikacije kod metaboličkih i organ specifičnih stanja treba liječiti prema smjernicama, primjerice antiagregacijom kod akutnog koronarnog sindroma (acetilsalicilna kiselina i klopidogrel) anti-koagulacijskom terapijom (martefarin, NOAC-i) ili inzulinskom terapijom (dekompenzirani dijabetes). Upotreba adrenalina kao vazokonstriktora periferne cirkulacije dolazi u obzir pri značajnoj hipotenziji, a radi redistribucije krvotoka s periferije u vitalne organe. Ipak upotreba tog lijeka treba biti ograničena na pacijente s perzistentnom hipoperfuzijom unatoč infuziji.

2. KARDIORENALNI SINDROM TIP 2/ KRONIČNI KARDIORENALNI SINDROM

Kardiorenalni sindrom tip 2 počinje s KZS-a koje uzrokuje kronično zatajivanje bubrega (KZB-a) radi njihove hipoperfuzije (15). Definicija nije još jednoznačna, ali se ipak odnosi na kronično popuštanje srca sa stupnjem pGFR ispod 60 mL/min/m² (6). KZB je učestalo u pacijenata s KZS i neovisni je čimbenik rizika za njegovo pogoršanje (26). Srce i bubrežni tonus i volumen tjelesnih tekućina. Iako je vrlo malo poznato o patofiziološkim mehanizmima disfunkcije bubrega u KZS-a, retrospektivne analize pokazuju da je GFR čak snažniji prediktor smrtnosti od istisne frakcije lijeve klijetke (14). Neovisni prediktori KZB su starija dob, hipertenzija, šećerna bolest i akutni koronarni sindrom. Patofiziološki pojednostavljeno u začaranom krugu KRS tipa 2, KBZ dovodi do smanjenja protoka krvi kroz bubrege i smanjenje GFR zbog trajne nesposobnosti srca da osigura adekvatnu perfuziju bubrega. Međutim, u pacijenata s nižom GFR, koji imaju viši funkcijski razred prema *New York Heart Association* (NYHA), ne postoji povezanost između veličine istisne LVEF i GFR (27).

Prevenција. LOM trajno prati pacijenta poznajući njegove čimbenike rizika za KZS, kroničnu bubrežnu bolest (KBB) i KZB, vodeći brigu o prevenciji stvaranja kronične bolesti. Vodeći uzroci KZS su koronarna bolest i arterijska hipertenzija, posebice u starijih osoba. Stoga je LOM-u jednostavnije prepoznavanje čimbenika rizika za oštećenje svakog organa posebno, ali i prepoznavanje njihove međuzavisnosti. Pacijentu s KZS treba kontrolirati funkciju bubrega, ali i kod pacijenata s KBZ treba imati pod kontrolom i funkcionalnu sposobnost srca.

Klinički pregled. Simptomi ZS vezani su uz retenciju tekućine, zamor i slabije podnošenje napora. Najizraženiji simptom je dispneja već i pri malom naporu, a dobro korelira s pogoršanjem funkcije srca. Povećani tlakovi punjenja desnog srca idu uz zastoj u probavnom sustavu te se prokazuju gubitkom apetita, brzom sitosti, mučninom i povraćanjem. Od ostalih simptoma valja spomenuti smetnje koncentracije do konfuzije i depresiju. Klinički znakovi KZS su plućni hropci koji su ipak pouzdaniji znakovi za AZS nego KZS. Mogu biti odsutni u KZS u većine pacijenata (do 80 %), nepouzdan znak su u pacijenata s KOPB ili u pacijenata koji boluju od nekih drugih plućnih bolesti. Povećanje jetre je važan, ali ne čest znak KZS, dok su periferni edemi udruženi s porastom tjelesne težine prisutni u oko 50 % pacijenata. Međutim, edem potkoljenica se kao simptom nalazi i u bolestima drugih organa te treba poznavati komorbidne bolesti i napraviti cjelokupni pregled pacijenta kako bismo postavili

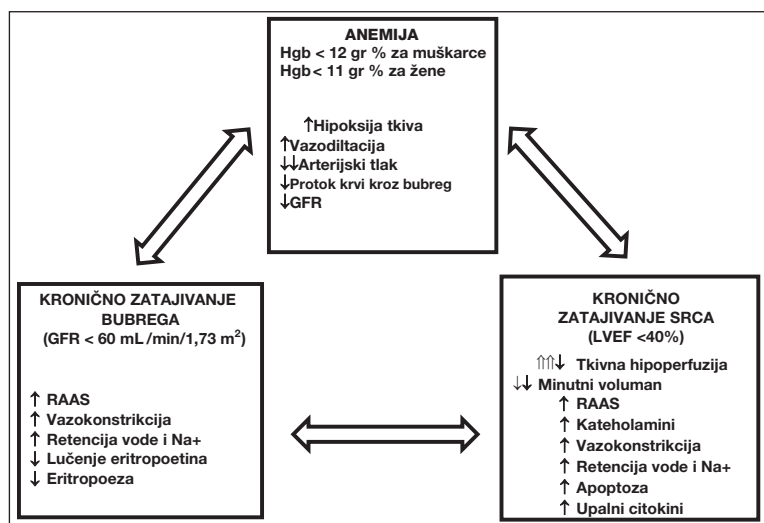
ispravnu dijagnozu. Simptomi vezani uz KBB javljaju se također postepeno, u početnom stadiju jedva ih pacijent i zamijeti. Rezultat su nakupljanja vode i štetnih tvari u tijelu. Mogu se pojaviti samostalno ili s više simptoma zajedno, primjerice kratki dah, osjećaj hladnoće i umora, problemi sa spavanjem, gubitak apetita, mučnina/povraćanje. Klinički znakovi su vidljivi u kasnijoj fazi: smanjeno izlučivanje urina, oticanje ruku, nogu i lica arterijska hipertenzija. Neki od tih simptoma se preklapaju s KZS. Uz zadnji stadij bubrežne bolesti javlja se pothranjenost, upala i druge manifestacije aterosklerotske bolesti.

Dijagnostika. Osim kliničkog pregleda za dijagnozu koristimo *laboratorijsku analizu krvi i urina* (KKS, SE/CRP, K⁺, Na⁺, ureju, *kreatinin* i kompletnu pretragu urina). Kreatinin je proizvod razgradnje kreatina i fosfokreatina koji se gotovo isključivo nalaze u mišićima. Proizvodnja kreatinina proporcionalna je mišićnoj masi i vrlo malo se mijenja tijekom života. Izlučuje se putem bubrega. Ipak, razina kreatinina u serumu nije tako osjetljiva na rana bubrežna oštećenja te normalna razina kreatinina u serumu (64-104 μmol/L, kod muškaraca, a 49-90 μmol/L kod žena) ne isključuje postojanje oštećenja bubrežne funkcije. Stoga je potrebno pacijenta pratiti i putem *pGFR Modified Diet for Renal Disease* (MDRD i/ili formule *Cocroft-Gault*). Isto tako potrebno je kod početnih oštećenja obratiti pažnju na izlučivanje albumina mokraćom (normalno izlučivanje <300 mg/dan). Albumini u urinu određuju se usporedbom količine albumina s količinom kreatinina u pojedinom uzorku urina. Kada se radi o zdravim bubrezima urin će sadržavati velike količine kreatinina, a gotovo ništa albumina. Čak i minimalno povećanje udjela albumina u odnosu na kreatinin je znak bubrežnog oštećenja. KBB je prisutna kada se u urinu nalazi više od 30 miligrama albumina na gram kreatinina, sa smanjenjem pGFR ili bez tog smanjenja. Od slikovnih tehnika najčešće je u upotrebi *ultrazvučna pretraga srca i bubrega*. O upotrebi *biomarkera za ZS* vidi u KRS tip 1. Po preporuci Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Clinical Excellence* - NICE) Velike Britanije 2010. godine izrađene su smjernice za referentne vrijednosti, za BNP i NT-pro BNP. Referentne vrijednosti za visoke razine su: BNP >400 pg/mL (116 pmol/L) ili NT-pro BNP >2000 pg/mL (236 pmol/L), za povišene razine: BNP 100-400 pg/mL (29-116 pmol/L) ili NT-pro BNP 400-2000 pg/mL (47-236 pmol/L), dok su normalne razine: BNP <100 pg/mL (29 pmol/L) ili NT-pro BNP <400 pg/mL (47 pmol/L).

Sindrom kardiorenalne anemije (KRAS). Već se dugo vremena zna da je bubrežna anemija prediktor lošeg tijeka i ishoda KBB do terminalne faze, povećava učestalost kardiovaskularnih komplikacija, pogoršava ZS te uzrokuje veću smrtnost (28). Rezultati istraživa-

nja zadnjih godina pokazuju kako 40 % pacijenata (3 %-61 %) s KZS ima anemiju. Danas se zna da anemija i KBB imaju sinergistički utjecaj na KZS. Naziv i pojam KRAS pojašnjava kako patofiziološki KBB i KZS dovode do anemije, a anemija pogoršava oštećenje oba organa (28). Za KRAS prihvaćene su granične vrijednosti Hgb <12 g % za muškarce i 11 g % za žene. Ona je obično normocitna i normokromna i ovisi o stupnju bubrežne funkcije (29). Naročito je izražena kada GFR padne ispod 60 mL/min/1,73 m² (30). Anemija dovodi do periferne ishemije, vazodilatacije i hipotenzije, što aktivira simpatikus s posljedičnim povećanjem minutnog volumena, i povećanom frekvencijom srca i RAAS sustav s retencijom soli i vode uz vazokonstrikciju. Dugotrajno volumno i tlačno opterećenje srca dovodi do njegovog oštećenja. U začaranom krugu KZS smanjuje se protok krvi kroz bubrege i daljnje pada GFR. Anemija je posljedica interakcije humoralnih čimbenika, a najveću ulogu u stvaranju anemije u AZS ima inhibicija eritropoetina. Inhibicija se odvija kroz bubrege gdje se smanjeno stvara eritropoetin, ali i kroz koštanu srž gdje se u KZS stvaraju povećane količine citokina, čimbenika nekroze tumora (engl. *Tumor Necrosis Factor-alfa* - TNF- α), koji inhibira učinak eritropoetina (sl. 1).

Liječenje KRS tip 2 treba usmjeriti prema smanjenju i/ili liječenju čimbenika rizika uz individualiziranu farmakoterapiju prema potrebama svakog pojedinog pacijenta. Trenutno liječenje u velikoj mjeri ovisi o specijalnosti liječnika koji je sindrom prvi prepoznao, odnosno kojem se pacijent prvom obratio. Kardiolozi prednost u liječenju daju ZS, a nefrolozi nefroprotekciji i bubrežnoj disfunkciji. Do pojave specifičnih smjernica za dijagnostiku i liječenje KRS tip 2 potreban je multidisciplinarni pristup pacijentu i oslanjanje na postojeće smjernice za pojedine sastavnice sindroma. Standardna terapija KZS sastoji se od inhibitora angiotenzin konvertaze enzima (ACE-I) ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), beta blokatora i diuretika. Upotreba ACE-I/ARB preporuča se zbog inhibicije RAAS-a. Dokazano je da ACE-i smanjuju rizik nagle smrti, smanjuju proteinuriju i potenciraju progresiju kardiomiopatije, a kontraindicirani su kod pGFR <20 mL/min, teže hiperkalijemije i proteinurije iznad 6 mg/dl te kod hipotenzivnih pacijenata. Treba imati na umu da forsiranje diureze uzrokuje smanjenje intravaskularnog volumena, što ima za posljedicu pojačanu aktivaciju RAAS-a i simpatikusa, a što opet potencira progresiju kardiomiopatije.



Sl. 1. Međuzavisnost uzročnosti nastanka KRS-a

Liječenje. Kod tih pacijenata anemija se liječi istovremenom primjenom eritropoetina i intravenskim preparatima željeza što dovodi do poboljšanja parametara i srčane i bubrežne funkcije potvrđujući tako važnost anemije u začaranom krugu KRS. Trenutne smjernice Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnog i kroničnog ZS prepoznaju važnost anemije kao mogućeg komorbiditeta, ali ne daju jasne preporuke za njeno liječenje (18).

3. KARDIORENALNI SINDROM TIP 3 (AKUTNI RENOKARDIJALNI SINDROM)

Kardioresnalni sindrom tipa 3 nastaje kad akutno bubrežno zatajenje (AZB) karakterizirano naglim i akutnim pogoršanjem bubrežne funkcije posljedično dovodi do aritmija, ishemije miokarda te do AZS (1). U odnosu na KRS tip 1, učestalost tipa 3 je apsolutno manja, pa tako i u ordinaciji obiteljske medicine. No to može biti i zbog manjeg broja istraživanja. Iako se KRS tip 3 najčešće nalazi u jedinicama intenzivnog liječenja, i nema direktne veze s obiteljskom medicinom, s obzirom na pojavnost veću od 35 % pacijenata u jedinici inten-

zivnog liječenja (26), valja spomenuti njegovu važnost. Ipak, LOM treba prevenirati pojavu akutnog zatajenja bubrega (AZB). *Prevenција AZB* u pacijenata s bakterijskom infekcijom koja bi mogla dovesti u začarani krug sepse uključuje adekvatnu hidraciju pacijenta (održavanje izlučivanja mokraće $\geq 0,5$ mL/kg/h), održavanje srednjeg arterijskog tlaka (≥ 65 mm Hg) i izbjegavati nefrotoksične lijekove. AZB očituje se jačinom glomerularne filtracije, od oligurije (retencija Na⁺ u AZS) do anurije. Stoga je anamnestički podatak o količini izlučene mokraće kod pacijenata s KBB i KZS jako važan za LOM, radi procjene bubrežne funkcije i pri sumnji na AZS, a radi donošenja odluke o hospitalizaciji.

4. KARDIORENALNI SINDROM TIP 4 (KRONIČNI RENOKARDIJALNI SINDROM)

Kardiorenalni sindrom tipa 4 karakteriziran je kroničnim slabljenjem srčane funkcije, hipertrofijom lijeve klijetke i/ili povećanjem rizika za neželjeni kardiovaskularni događaj, a kao posljedica KBB. Veliki broj akutnih i kroničnih sustavnih bolesti može dovesti do istodobnog popuštanja i oštećenja rada srca i bubrega, primjerice šećerna bolest, vaskulitis, sepsa, lupus eritematodes, sarkoidoza. Utvrđena KBB je vrlo visoki kardiovaskularni rizik za neželjeni fatalni kardiovaskularni događaj (30). U općoj populaciji zanemaruje se značenje kronične bubrežne bolesti, stoga ona ima obilježja tihe epidemije.

Prevenција. Važnu ulogu u tom procesu imaju i čimbenici rizika koji pogoduju KBZ (dob, muški spol, arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipoproteinemija, pušenje, pretilost, menopauza). Uloga LOM-a je energično djelovanje na promjenljive čimbenike rizika za smanjenje pojavnosti bolesti. *Dijagnostika.* Rana dijagnoza KBB temelji se na pojavi proteinurije (albuminurije) u mokraći i izračuna pGFR. Kako se u ranim fazama oštećenja bubrega simptomi ne javljaju, LOM bi trebao u kontrolu čimbenika rizika za ZS i KBB rutinski uvrstiti i procjenu bubrežne funkcije (kreatinin, pGFR). *Rutinsko mjerenje veličine GFR* i ciljana laboratorijska obrada najvažniji su u ranom otkrivanju KBB. Stupnjevanje KBB prema pGFR, (mL/min/1,73 m²): funkcija bubrega je normalna ako je GFR ≥90, umjereno smanjena od 60 do 89, umjereno i blago smanjena 45–59, umjereno i jako smanjena od 30 do 44, jako smanjena od 15 do 29 te ako je pGFR ≤15, znak je KZB. U pacijenata sa šećernom bolesti nije dovoljno oslanjati se samo na kreatinin, već je potrebno odrediti *omjer albumina i kreatinina u urinu*, radi pravovremene dijagnoze oštećenja bubrega. Stupnjevanje KBB prema omjeru albumin /kreatinin u urinu (mg/mmol) jest: <3 normalni nalaz, 3–30 blago povećanje >30 jako povećanje oštećenja bubrega. Daljnjim napredovanjem bubrežnog oštećenja javlja se makroalbuminurija ili čak manifestna proteinurija. Postaje izražena i anemija bubrežne bolesti (anemija u kroničnim bolestima, engl. *Anaemia of Chronic Disease - ACD*), koja se duže vrijeme smatrala klinički beznačajnom (vidi opisano pod KRAS) (31)

Liječenje je isto ili slično kao i kod KRS tipa 2. Često se radi pogoršanja KBB u pacijenta s KZS mora korigirati dotadašnja medikacija. Zbog povećanja kreatinina >180 μmol/L preporuča se smanjiti ili čak ukinuti liječenje diureticima i ACE-I, što onda začaranim krugom vodi u AZS. Valja imati na umu da ACE-I ne dovode do oštećenja bubrega, već mijenjaju bubrežnu hemodinamiku i smanjuju filtracijsku frakciju, pa time štite bubrež! Upotreba ACE-I i ARB moguća je i

u ovih pacijenata, osim ako se hipertenzija i hiperkalemija pogoršavaju.

5. KARDIORENALNI SINDROM TIP 5 (SEKUNDARNI KARDIORENALNI SINDROM)

Kardiorenalni sindrom tipa 5 nastaje kao posljedica velikog broja akutnih ili kroničnih sustavnih bolesti (sepsa, lupus eritematodes, dijabetes). Kako patofiziološki mehanizmi još nisu razjašnjeni ipak se povezuje KRS tip 5 s upalnim parametrima i povećanom razinom TNF-α.

ULOGA LOM U ZBRINJAVANJU PACIJENTA KOJI BOLUJE OD KRS-A

Uloga LOM u prepoznavanju čimbenika rizika za KVB, i KBB, u ranom otkrivanju srčanih i bubrežnih poremećaja koji dovode do KZS i KZB prepoznata je od kardioloških i nefroloških stručnih društava kao i od profesionalnih stručnih društava obiteljske medicine u svijetu. Također je obiteljska medicina odavno dio multidisciplinskih timova koji stvara smjernice za zbrinjavanje tih bolesti. U svojoj skrbi za pacijente LOM u populaciji od 2000 stanovnika ima prosječno oko 40–50 pacijenata sa ZS-om (prevalencija ZS je 2 % u općoj populaciji, a povećava se s godinama života), odnosno oko 5 novih pacijenata godišnje te još oko 10–15 sa suspektnom dijagnozom. LOM bi trebao uputiti kardiologu samo one pacijente kod kojih je nakon pregleda i obrade dijagnoza ostala nejasna, ako je potrebna specijalistička obrada i/ili složeno liječenje zbog komorbiditeta, ako je došlo do akutne dekompenzacije, ili ako je osoba mlađa od 65 godina (32). Smjernice NICE za primarnu i sekundarnu skrb preporučuju da se bolesnicima sa sumnjom na ZS treba učiniti EKG i odrediti razinu BNP-a ili NT-pro BNP-a. Ako su oba nalaza uredna, zatajivanje srca je malo vjerojatno i treba misliti na drugu dijagnozu. Ako je jedan nalaz patološki, pacijenta treba uputiti na ehokardiografiju da bi se utvrdio ili isključio osnovni srčani poremećaj. Preporuke su zasnovane na visokoj osjetljivosti BNP-a i EKG-a. LOM, koji su odgovorni za postavljanje rane dijagnoze ili barem sumnje na ZS, trebaju jednostavne i pouzdane dijagnostičke postupke. Mant i sur. su 2012. godine na temelju metaanalize individualnih karakteristika pacijenta predložili novi jednostavni dijagnostički algoritam; ako je pacijent u kojega se sumnja na ZS muškarac, prebolio je infarkt miokarda, ima bazalne krepitacije na plućima i edeme oko gležnjeva (engl. *MICE score: Male, Infarction Crepitations, Edema*) treba ga odmah uputiti na ultrazvuk srca, jer je vjerojatnost ZS-a velika. Ako je dijagno-

za manje vjerojatna, treba odrediti razinu BNP-a, pa ako je povišena, pacijenta treba uputiti na ultrazvuk srca (33). Framinghamska studija je pokazala značajno opadanje hipertenzije kao uzroka ZS, što je odraz poboljšanog liječenja. Važnost koronarne bolesti kao čimbenika rizika za zatajenje srca je i dalje isto (34). Rana detekcija oštećenja lijeve klijetke u visoko rizičnih asimptomatskih pacijenata uz liječenje ACE-i vjerojatno bi smanjilo brzinu progresije prema simptomatskom ZS. Uz obradu ZS nužno je automatski početi i s obradom bubrega i obratno.

ZAKLJUČAK

Povezanost srca i bubrega postoji kako u fiziološkim tako i patofiziološkim uvjetima, dvosmjerna je i vrlo kompleksna. Ako pojednostavimo i promatramo srce kao pumpu, a bubrege kao filter, međuzavisnost tih dvaju organskih sustava za život čovjeka ima veće značenje od svakog organa posebno. Razvoj novih metoda dijagnostike KRS-a temeljenih na visokoj tehnologiji mogao bi dovesti do neopravdanog zanemarivanja kliničkog pregleda. Iako se pojedini simptomi u komorbidnim bolestima preklapaju što komplicira dijagnostiku, LOM ipak poznavanjem pacijenta i njegovih komorbiditeta puno lakše može dijagnosticirati KRS u ranoj fazi. Vješt klinički pregled bez obzira na tehnološki stupanj moderne dijagnostike i danas ostaje temelj dijagnostike i liječenja pacijenta. Poznavanje složene međuzavisnosti srca i bubrega je važno jer omogućuje LOM-u odabir adekvatnog liječenja kojim se u pacijenta istovremeno može sačuvati funkcija i bubrega i srca, te poboljšati kvaliteta života.

L I T E R A T U R A

1. Ronco C, Haapio M, House AA i sur. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
2. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957-62.
3. Ronco C, Chionh C-Y, Haapio M i sur. The Cardiorenal Syndrome. *Blood Purif* 2009; 27: 114-26.
4. Ronco C, McCullough P, Anker SD i sur. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010; 31: 703-71
5. Housa AA, Anand I, Bellomo R i sur. Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group: Definition and classification of Cardio-Renal Syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1416-20.
6. Heywood JT. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 195-201.
7. Cleland JG, Swedberg K, Follath F i sur. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
8. Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS i sur. Prevalence of CKD in Northeastern Italy: Results of the INCIPE Study and Comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1946-53.
9. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424. 4.
10. Cullough PA, Philbin EF, Spertus JA i sur. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 60-9.
11. Harlos J, Heidland A. Hypertension as cause and consequence of renal disease in the 19th century. *Am J Nephrol* 1994; 14: 436-42.
12. Ledoux P. Cardiorenal syndrome. *Avenir Med* 1951; 48: 149-53.
13. Cleland JG, Swedberg K, Follath F i sur. The EuroHeart Failure survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC i sur. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
15. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA i sur. Renal function as predictor of outcome in broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
16. Bleumink GS, Knetsch AM, Khavjou OA i sur. Quantifying the heart failure epidemic prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
17. Mc Cullough K, Sharma P, Ali T i sur. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1812-21.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD i sur. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-200.

20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: 1810-52
21. National Heart Lung et Blood Institute Working Group. Cardiorenal connection in heart and cardiovascular disease. Dostupno na: <http://www.nhlbi.nih.gov/meetings/workshops/cardiorenal-hf-hg.htm>. Pristupljeno Prosinac 2016.
22. Damman K, Navis G, Voors AA i sur. Worsening renal function and prognosis in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
23. Goldberg A, Hammermann H, Petcherski S i sur. In-hospital and 1 year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 150: 330-7.
24. Van der Berg G, Wouters P, Weekers F i sur. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
25. McAliser FA, Ezekowitz J, Tonelli M i sur. Renal insufficiency and heart failure prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-9.
26. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS i sur. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-9.
27. Bagshaw SM, George C, Dinu I i sur. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1203-10.
28. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV i sur. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2919-25.
29. Perk J, De Backer G, Gohlke H i sur. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Atherosclerosis* 2012; 223: 1-68.
30. Hsu CY, McCulloch CE, Curchan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the third national health and nutritional examination survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 504-10.
31. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/Lipids/KDIGO. Pristupljeno 13. siječnja 2017.
32. Hobbs FD, Doust J, Mant J, Cowie MR. Heart failure: Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart* 2010; 96: 1773-7.
33. Roalfe AK, Mant J, Doust JA, Barton P, Hobbs FD. Development and initial validation of a simple clinical decision tool to predict the presence of heart failure in primary care: the MICE (Male, Infarction, Crepitations, Edema) rule. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1000-8.
34. Kannel WB, Pinsky J. Trends in cardiac failure – incidence and cause over three decades in the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 87.

SUMMARY

CARDIORENAL SYNDROME: CLINICAL FEATURES, EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT AT FAMILY MEDICINE

B. BERGMAN MARKOVIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Family Medicine and Biserka Bergman Marković
Private Family Medicine Office, Zagreb, Croatia*

The interdependent damage to the heart and kidney organ systems is defined as cardiorenal syndrome, a complex pathophysiological disorder of the heart and kidney in which acute or chronic dysfunction of one organ can lead to acute or chronic damage to the other. Identification and early diagnosis of some subtypes of cardiorenal syndrome very often begin at family physician office, however, the use of simple and reliable diagnostic procedures such as MICE score using ECG and biomarkers has not been implemented yet. The clinical picture, diagnosis and treatment vary according to the 5 cardiorenal syndrome subtypes, as described herein. Rational diagnosis of heart failure at family medicine office should include biomarkers (BNP and NT-pro BNP) before performing ultrasound of the heart, while for kidneys creatinine and estimated glomerular filtration rate are still in use, but not cysteine C and NGAL. Diagnostic procedure for suspected heart failure at family medicine office should include kidney function estimate and vice versa. Access to treatment of cardiorenal syndrome differs depending on the specialty to which the patient is referred first, i.e. consultant examination, cardiologist or nephrologist. A multidisciplinary approach to treatment of cardiorenal syndrome is still lacking.

Key words: cardiorenal syndrome, symptoms, treatment, pathophysiology, acute heart failure, chronic renal failure, chronic heart failure, family medicine