

---

# PACIENT SE SRDEČNÍM SELHÁNÍM Z POHLEDU NEFROLOGA

Ondřej Viklický

Klinika nefrologie TC IKEM

Kolik % pacientů s chronickým HF má zároveň chronické onemocnění ledvin (eGFR<60 ml/min)?

---

- 1) 10-20%
- 2) 30-40%
- 3) 60-70%

# Procento populace podle eGFR a albuminurie

			A1	A2	A3	
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )  Popis a rozsah	G1	>90	55,6%	1,9%	0,4%	<b>57,9%</b>
	G2	60-89	32,9%	2,2%	0,3%	<b>35,4%</b>
	G3a	45-59	3,6%	0,8%	0,2%	<b>4,6%</b>
	G3b	30-44	1,0%	0,4%	0,2%	<b>1,6%</b>
	G4	15-29	0,2%	0,1%	0,1%	<b>0,4%</b>
	G5	<15	0%	0%	0,1%	<b>0,1%</b>
			<b>93,2%</b>	<b>5,4%</b>	<b>1,3%</b>	<b>100%</b>

# Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories

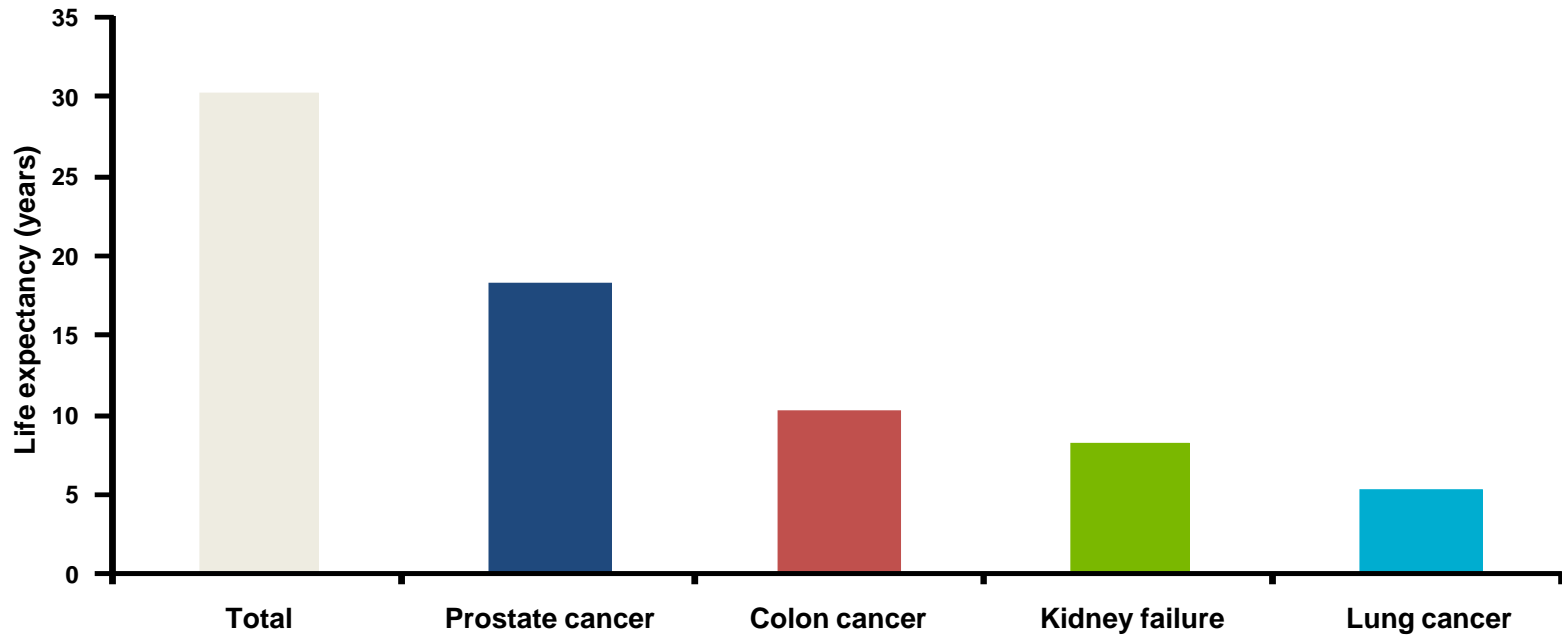
Prognosis of CKD by GFR  
and Albuminuria Categories:  
KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

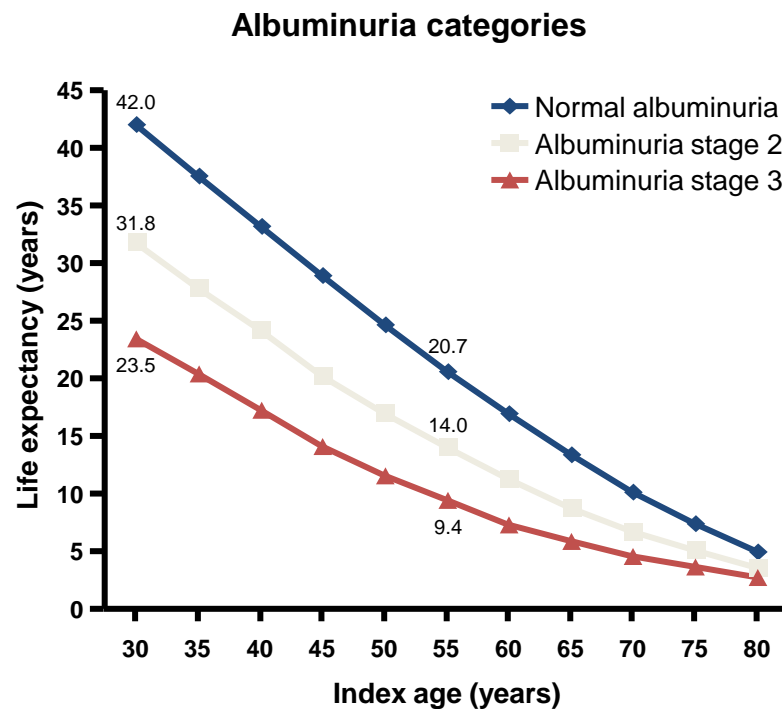
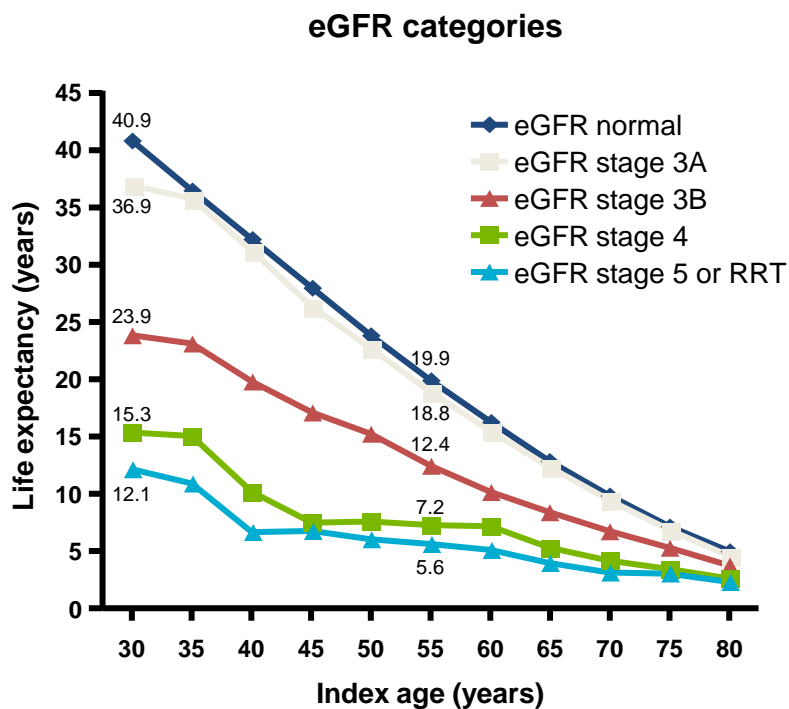
Modified with permission from Macmillan Publishers Ltd. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et. al. Kidney Int 2011; 80: 17-28.

# Doba dožití u nemocných s chronickým onemocněním ledvin je kratší než u některých maligních onemocnění

---



# Očekávaná doba dožití je snížena u nemocných s nižší eGFR a vyšší albuminurií



# Poruchy ledvin u pacientů se srdečním selháním

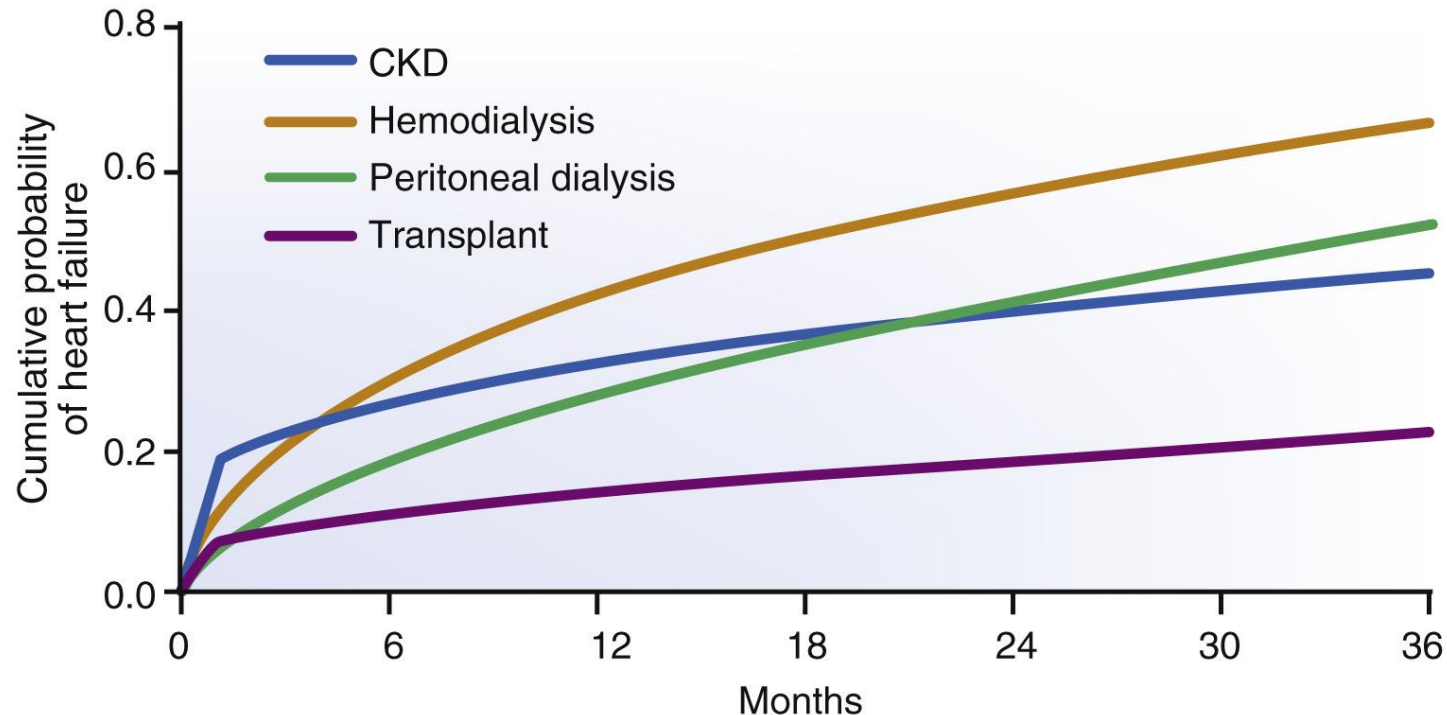
- Pacienti s HF mají vysoký výskyt komorbidit, mezi než patří i chronické onemocnění ledvin (CKD), které je spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí<sup>1,2</sup>

Přibližně **33–43%** pacientů s chronickým HF má zároveň chronickou poruchu funkce ledvin,<sup>2–4</sup> definovanou jako setrvalá hodnota GFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

Přibližně **25–40%** pacientů s chronickým HF má proteinurii (převážně mikroalbuminurii), která je markerem poškození ledvin<sup>5,6</sup>

- Pokles GFR a zvýšená proteinurie jsou u pacientů s chronickým HF spojeny se zvýšením mortality a počtu hospitalizací pro HF.<sup>3,5–7</sup>
- Přítomnost CKD, anamnéza hypertenze a diabetu, věk a užívání diuretik jsou u pacientů s HF významnými prediktory zhoršení funkce ledvin.<sup>8</sup>

# Kumulativní pravděpodobnost srdečního selhání v populaci nemocných s nezvratným selháním ledvin



CKD: Incident general Medicare CKD patients, age 66 & older, 2001–2003 combined

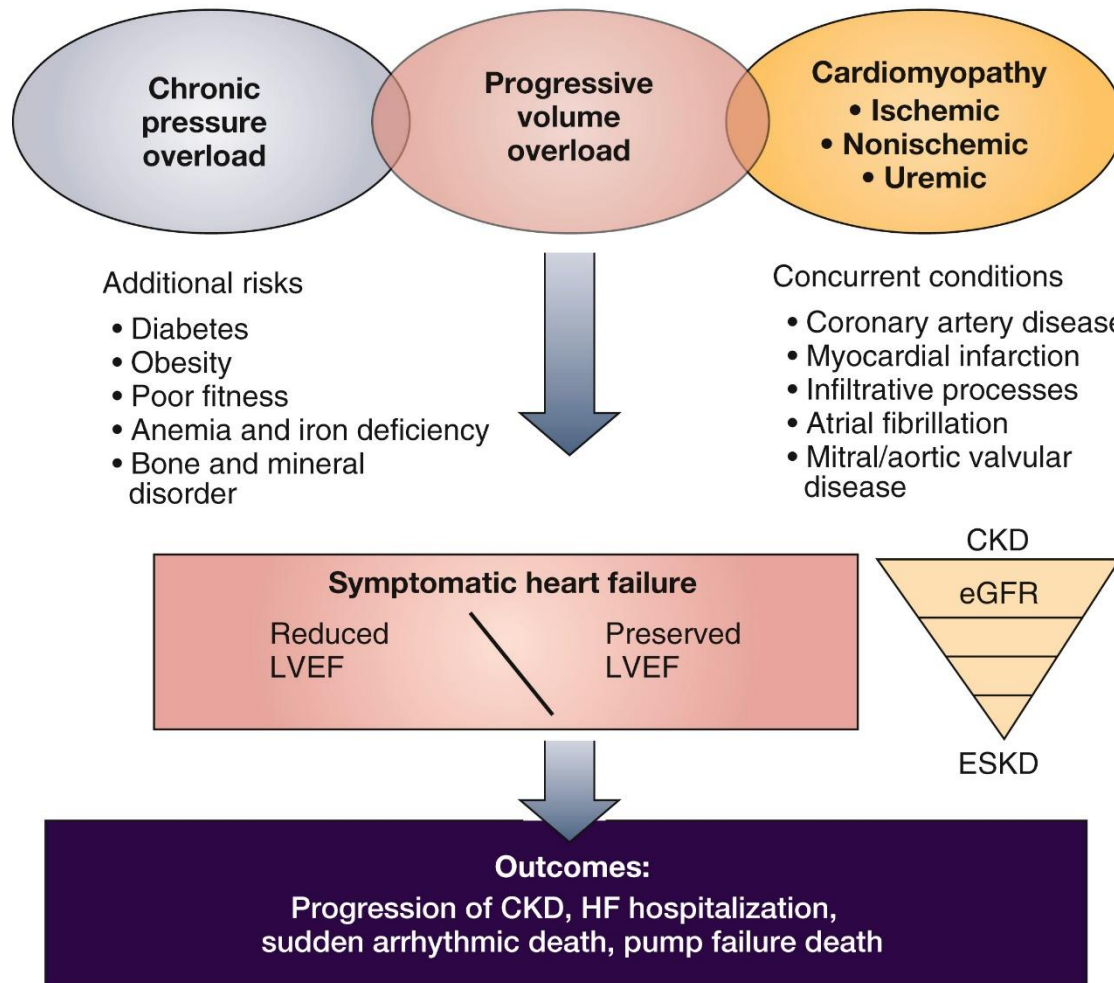
ESKD: Incident ESKD patients, age 20 & older

Patients with CHF at baseline excluded. Probabilities unadjusted

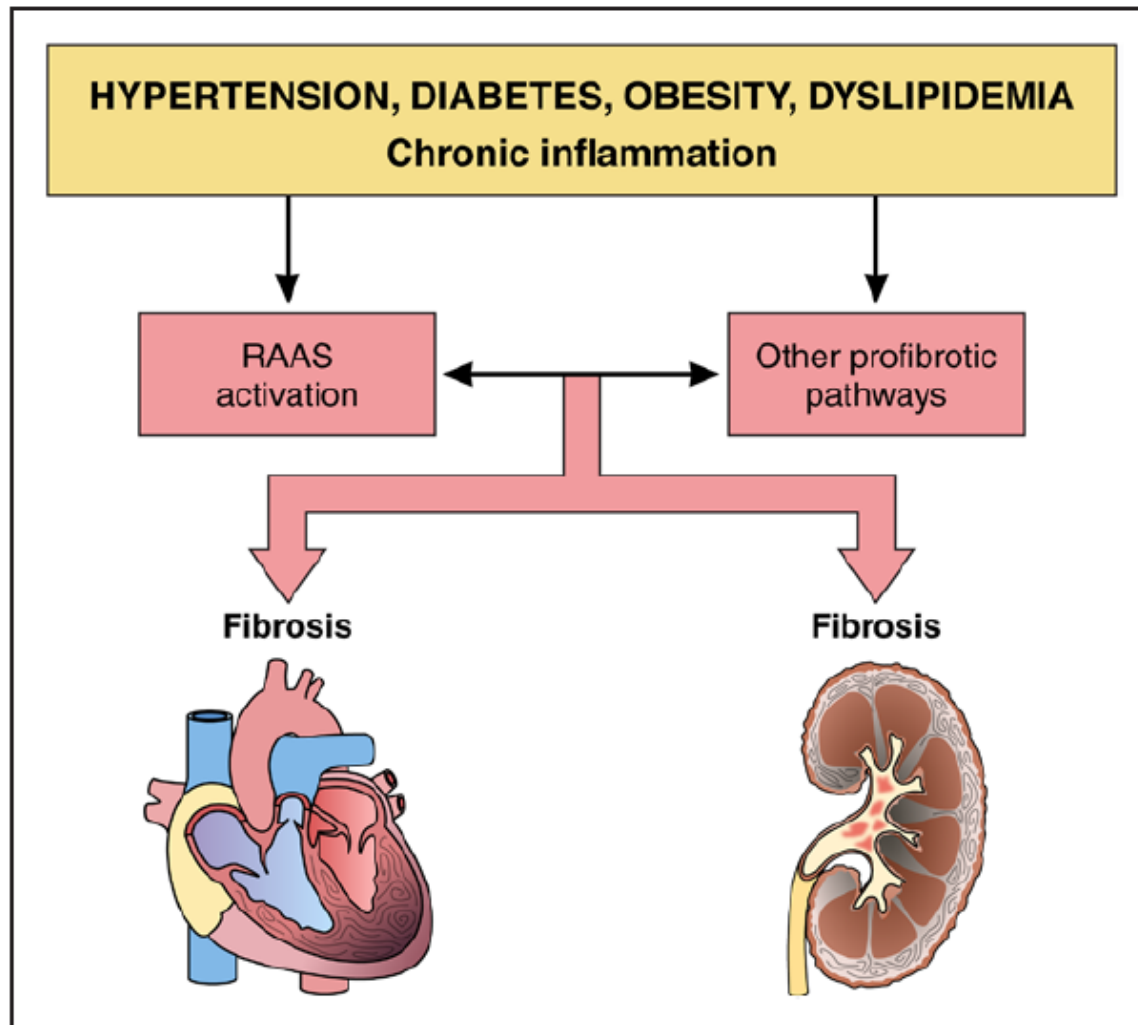


# Patofyziologie srdečního selhání u nemocných s CKD

## Pathophysiology of heart failure in CKD progressing to ESKD

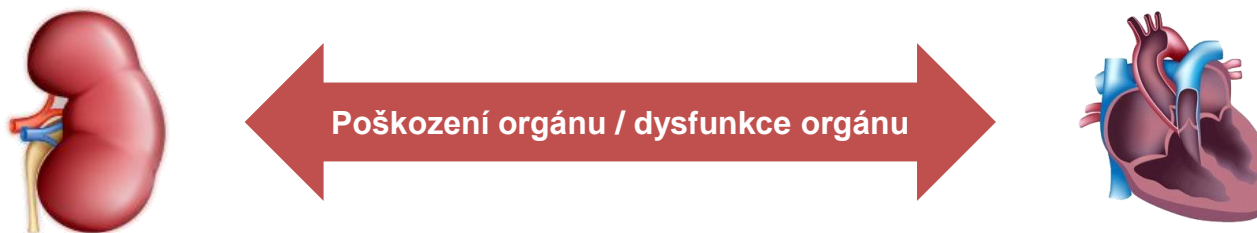


# CKD a HF možná mají stejnou nebo alespoň velmi podobnou patogenezi



# Vzájemný vztah renálních a kardiovaskulárních onemocnění

- Akutní a chronické onemocnění jednoho orgánu ovlivní dysfunkci druhého orgánu: kardiorenální a renokardiální syndromy



- Staří nemocní s chronickým onemocněním ledvin většinou dříve zemřou na kardiovaskulární příhodu než se u nich vyvine nezvratné selhání funkce ledvin

**Na oba systémy bychom nahlížet dohromady**

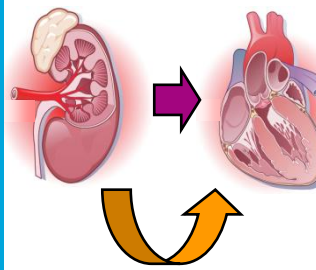
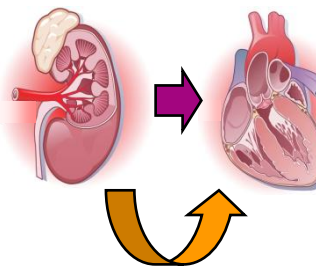
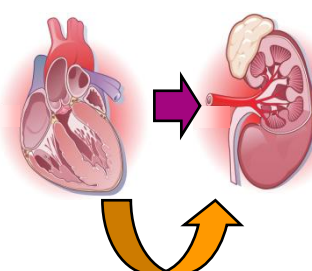
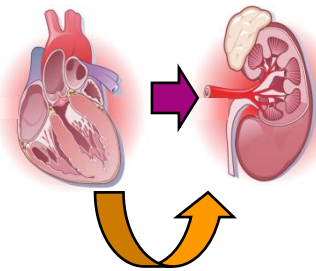
# Kardiorenální nebo renokardiální syndrom?

---

- Poškození srdce a ledvin, kdy akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu může vyvolovat poškození druhého orgánu
- Interakce srdce a ledvin je složitější než pouhý vztah jednoduché pumpy a filtru
- Konvenční definice:
  - Srdeční selhání vede k AKI nebo k CKD
- Také se používá k popsání negativního vlivu snížené funkce ledvin na myokard a cévy (tzv. renokardiální syndrom)

# Používaná klasifikace kardiorenálního syndromu

Srdeční dysfunkce vedoucí k renálnímu poškození



Renální dysfunkce vedoucí ke KVK

## Typ 1

Akutní srdeční selhání nebo dekompenzace vedoucí k AKI  
– Kardiochirurgické operace spojené s AKI

## Typ 2

Chronické srdeční selhání (HFpEF, HFrEF) vedoucí k  
– CKD  
– progresi CKD  
– Oligurii rezistentní k diuretikům

Akutní

Chronické

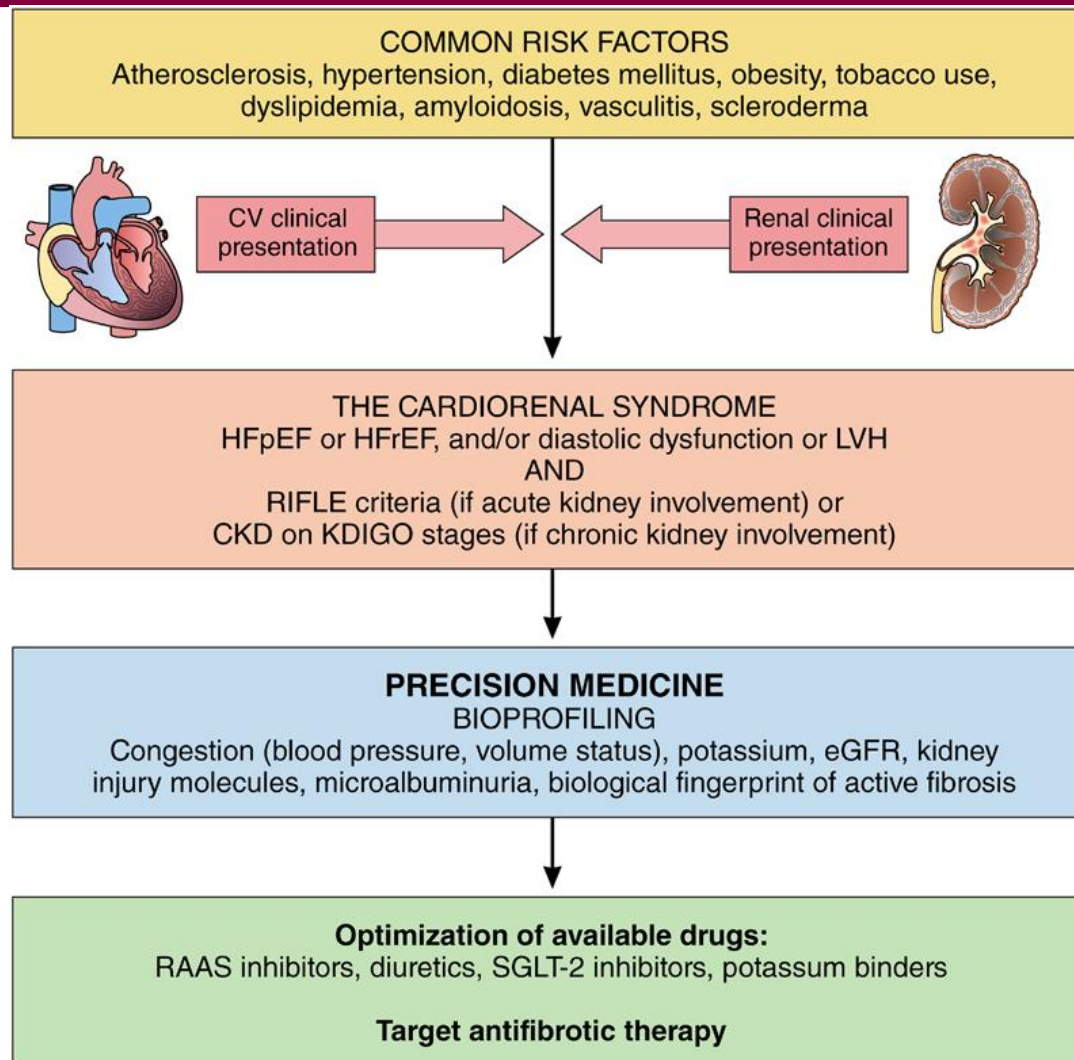
## Typ 3

AKI vedoucí k akutnímu srdečnímu selhání  
- Ischémii nebo sepsí indukované AKI a srdeční selhání

## Typ 4

CKD zvyšuje KVK mortalitu  
Progrese srdečního selhání kvůli CKD  
Uremické srdeční selhání  
Objemové přetížení

# Nové paradigma kardiorenálního syndromu



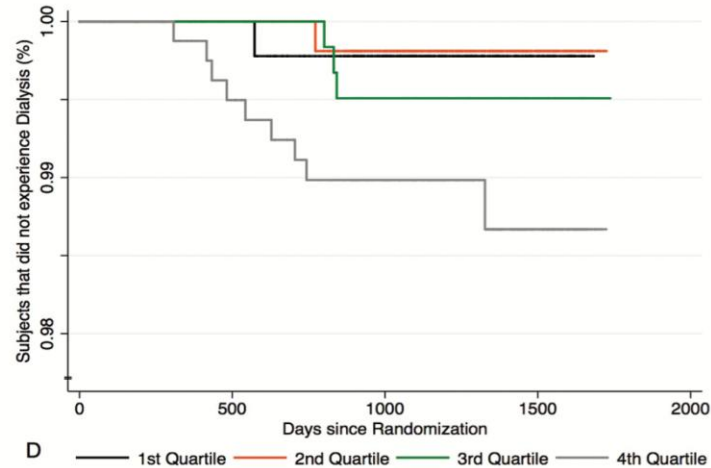
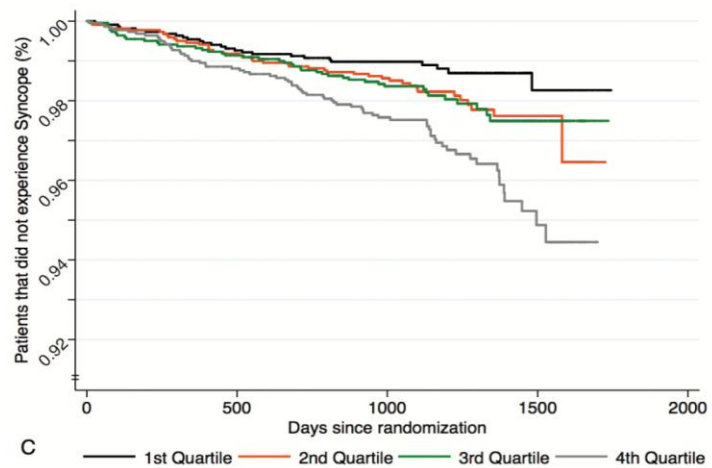
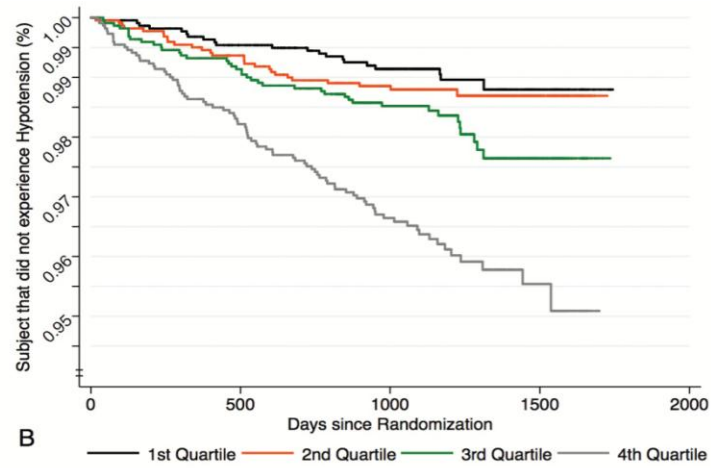
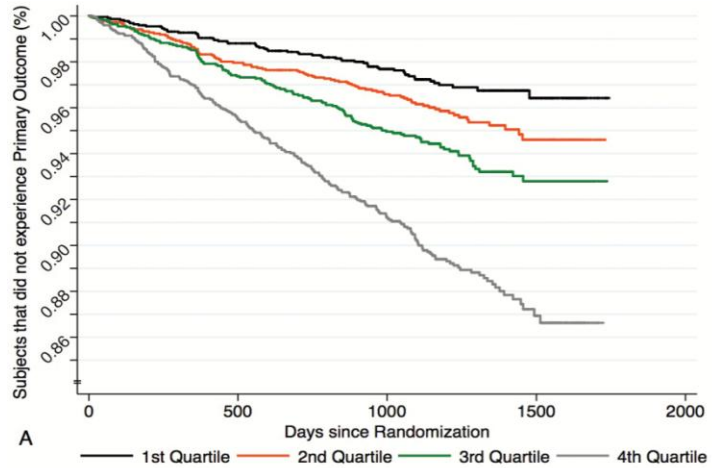
# Hlavní klinické studie s kardiorenálním syndromem

Trial	Intervention	n	Primary End Point	Primary Results
Hypertension and cardiorenal syndrome				
SPRINT <sup>25</sup>	Intensive (<120 mmHg) vs standard (<140 mmHg) blood pressure control	Subgroup with CKD at baseline (n=1330 intensive, n=1316 standard)	Composite of MI, other ACS, stroke, heart failure, or cardiovascular death	Primary outcome (intensive vs standard): HR, 0.81, 95% CI, 0.63–1.05 All-cause death: HR, 0.72; 95% CI, 0.53–0.99
PATHWAY-2 <sup>26</sup>	Spirolactone 25–50 mg/d vs doxazosin 4–8 mg/d vs bisoprolol 5–10 mg/d vs placebo	335 Patients with hypertension (clinic SBP ≥140 mmHg, home SBP ≥130 mmHg) despite maximally tolerated doses of 3 drugs eGFR <45 mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> were excluded Mean baseline eGFR, 91.1 mL/min	Hierarchical primary end points: Difference in averaged home SBP between spironolactone and placebo, followed by difference in averaged home SBP between spironolactone and average of other 2 active drugs, followed by difference in averaged home SBP between spironolactone and each of the other 2 drugs	Spirolactone vs placebo: –8.7 mmHg; 95% CI, –9.72 to –7.69, <i>P</i> <0.0001 Spirolactone vs mean of other drugs: –4.26 mmHg, 95% CI, –5.13 to –3.38; <i>P</i> <0.0001 Spirolactone vs doxazosin: –4.03 mmHg; 95% CI, –5.04 to –3.02; <i>P</i> <0.0001 Spirolactone vs bisoprolol: –4.48 mmHg; 95% CI, –5.50 to –3.46; <i>P</i> <0.0001
AMBER (NCT03071263)	Spirolactone plus patiromer vs spironolactone plus placebo	290 Patients with eGFR 25–≤45 mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup>	Proportion of patients remaining on spironolactone at week 12	Ongoing



# Variabilita krevního tlaku je spojena s vedlejšími účinky včetně častějšího výskytu akutního poškození ledvin u nemocných s CKD

## Post-Hoc analýza studie SPRINT





# Doporučení pro nemocné T2DM s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo s chronickým onemocněním ledvin

**Use metformin unless contraindicated or not tolerated**

**If not at HbA<sub>1c</sub> target:**

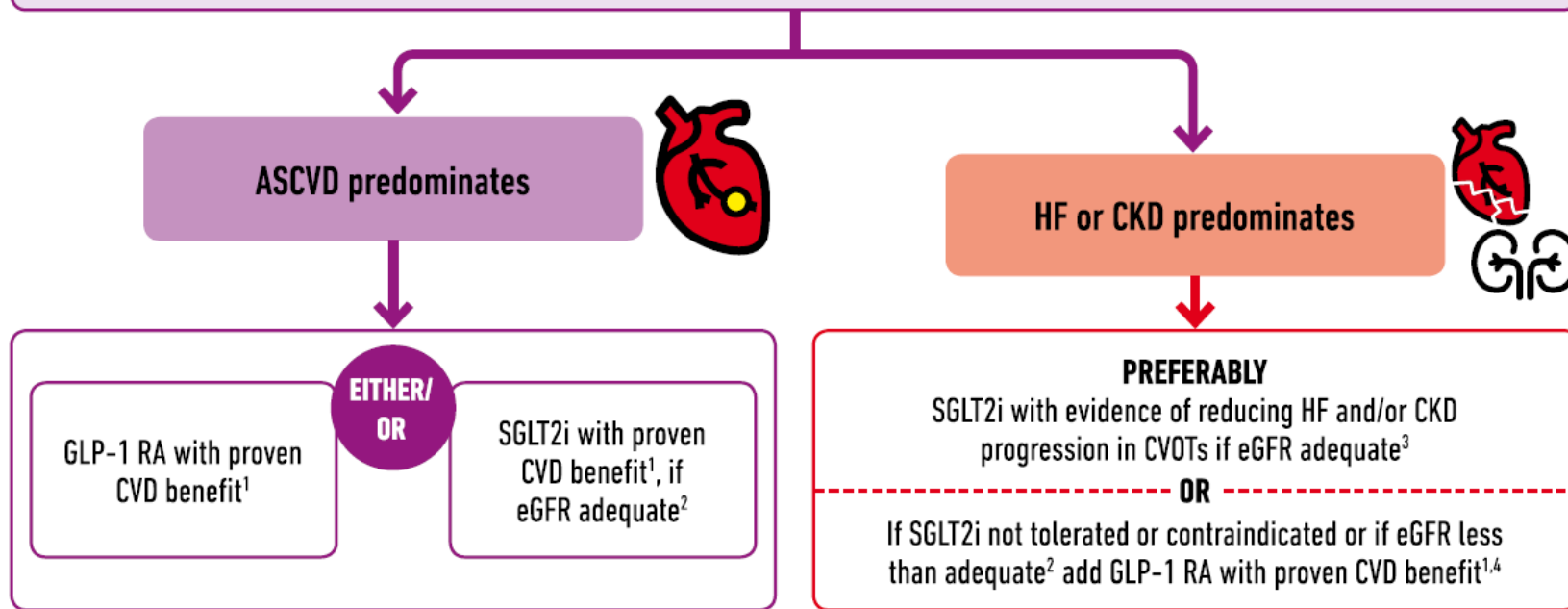
- Continue metformin unless contraindicated (remember to adjust dose/stop metformin with declining eGFR)
- Add SGLT2i or GLP-1 RA with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

**If at HbA<sub>1c</sub> target:**

- If already on dual therapy, or multiple glucose-lowering therapies and not on an SGLT2i or GLP-1 RA, consider switching to one of these agents with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

**OR** reconsider/lower individualized target and introduce SGLT2i or GLP-1 RA

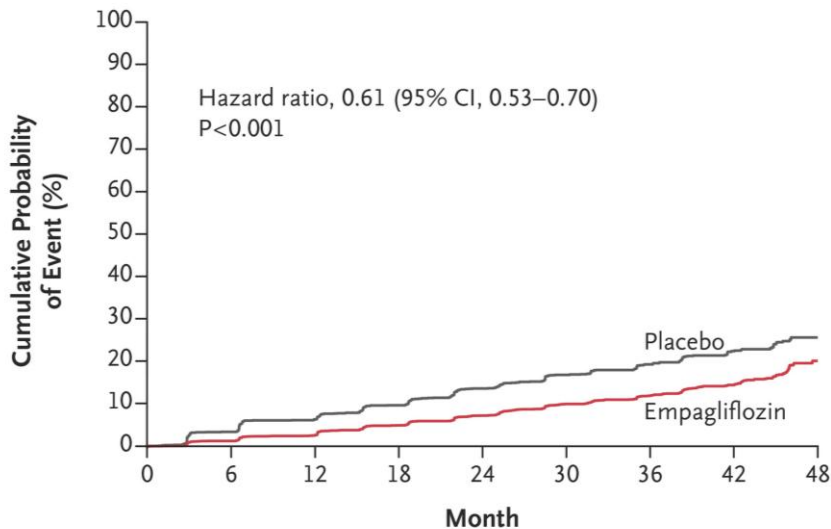
**OR** reassess HbA<sub>1c</sub> at 3-month intervals and add SGLT2i or GLP-1 RA if HbA<sub>1c</sub> goes above target



# Empagliflozin (SGLT2i) v léčbě DM II typu zpomalil progresi chronického onemocnění ledvin

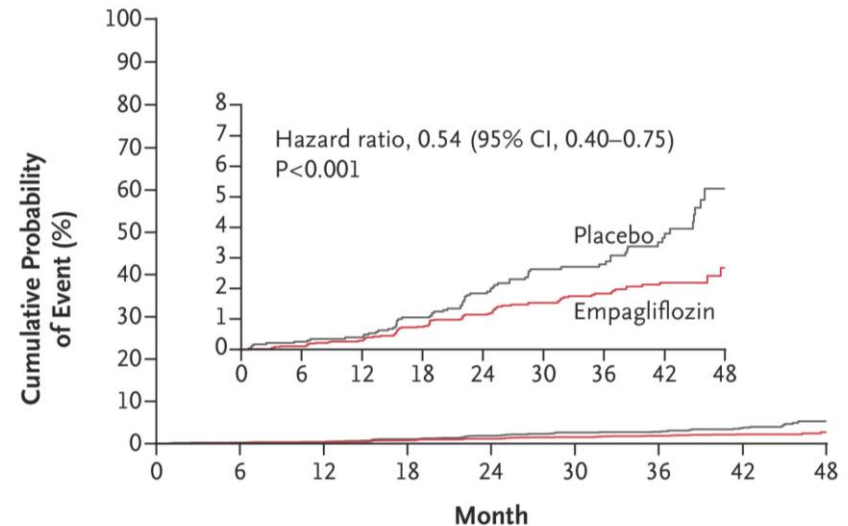
EMPA-REG OUTCOME trial: DM II typu, vysoké riziko KVK, eGFR30ml/min

**A Incident or Worsening Nephropathy**



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

**B Post Hoc Renal Composite Outcome**

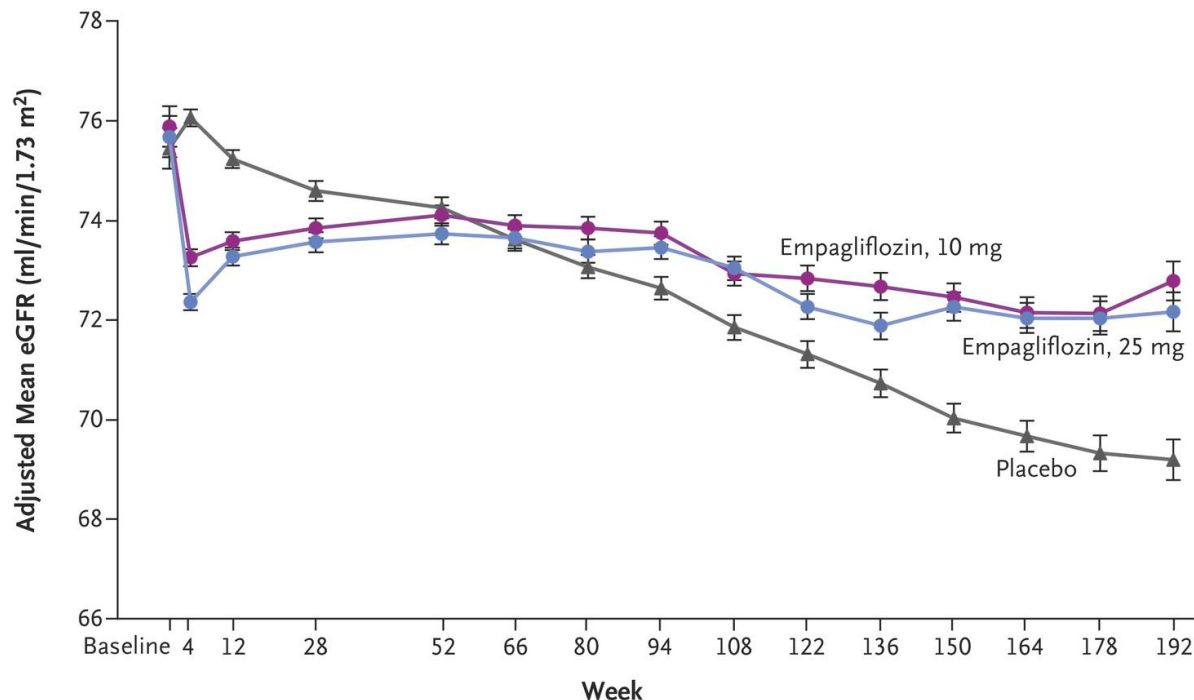


No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144



# Vývoj renálních funkcí ve studii EMPA-REG OUTCOME

A Change in eGFR over 192 Wk



**No. at Risk**

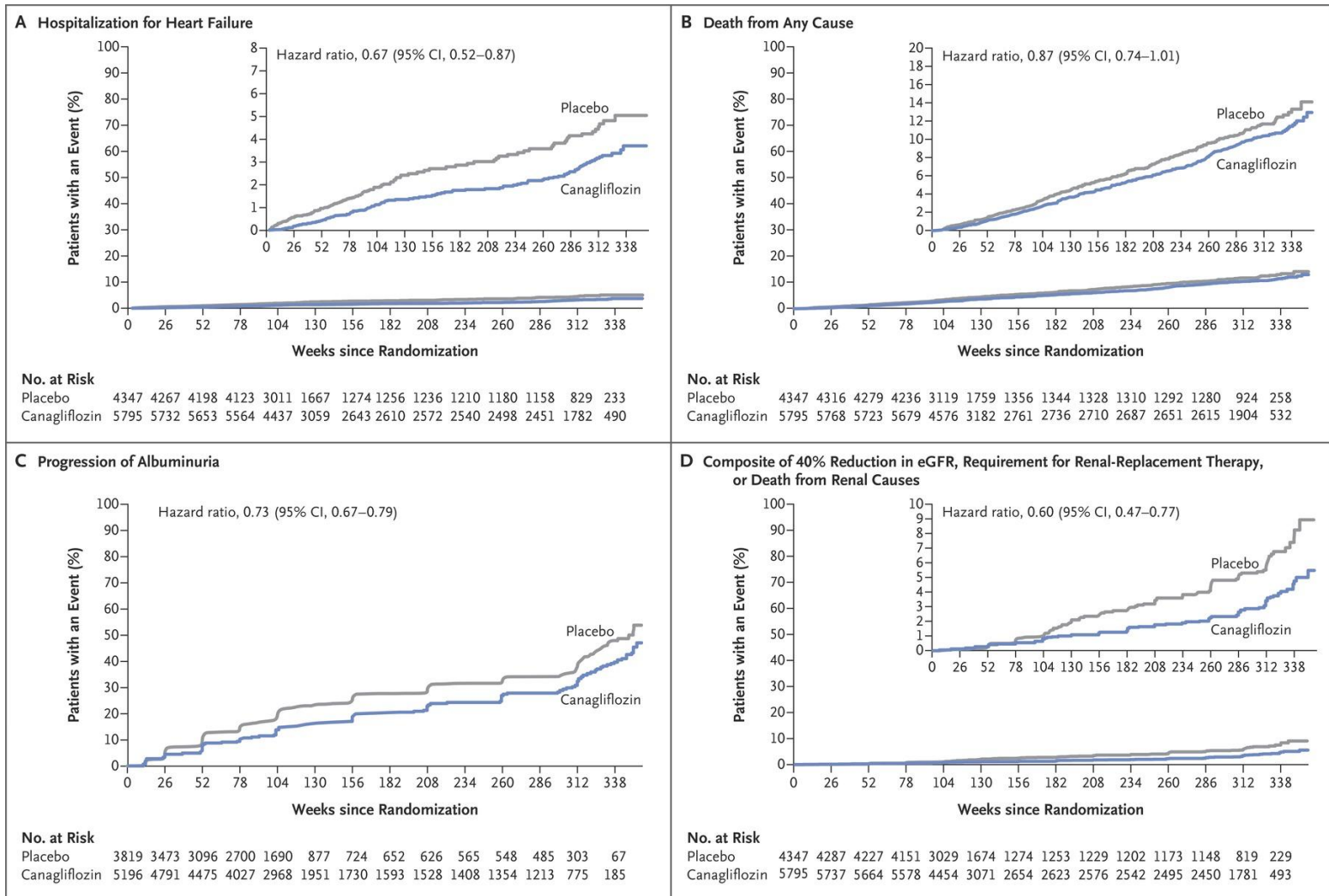
Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin, 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin, 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

**No. in Follow-up Analysis**

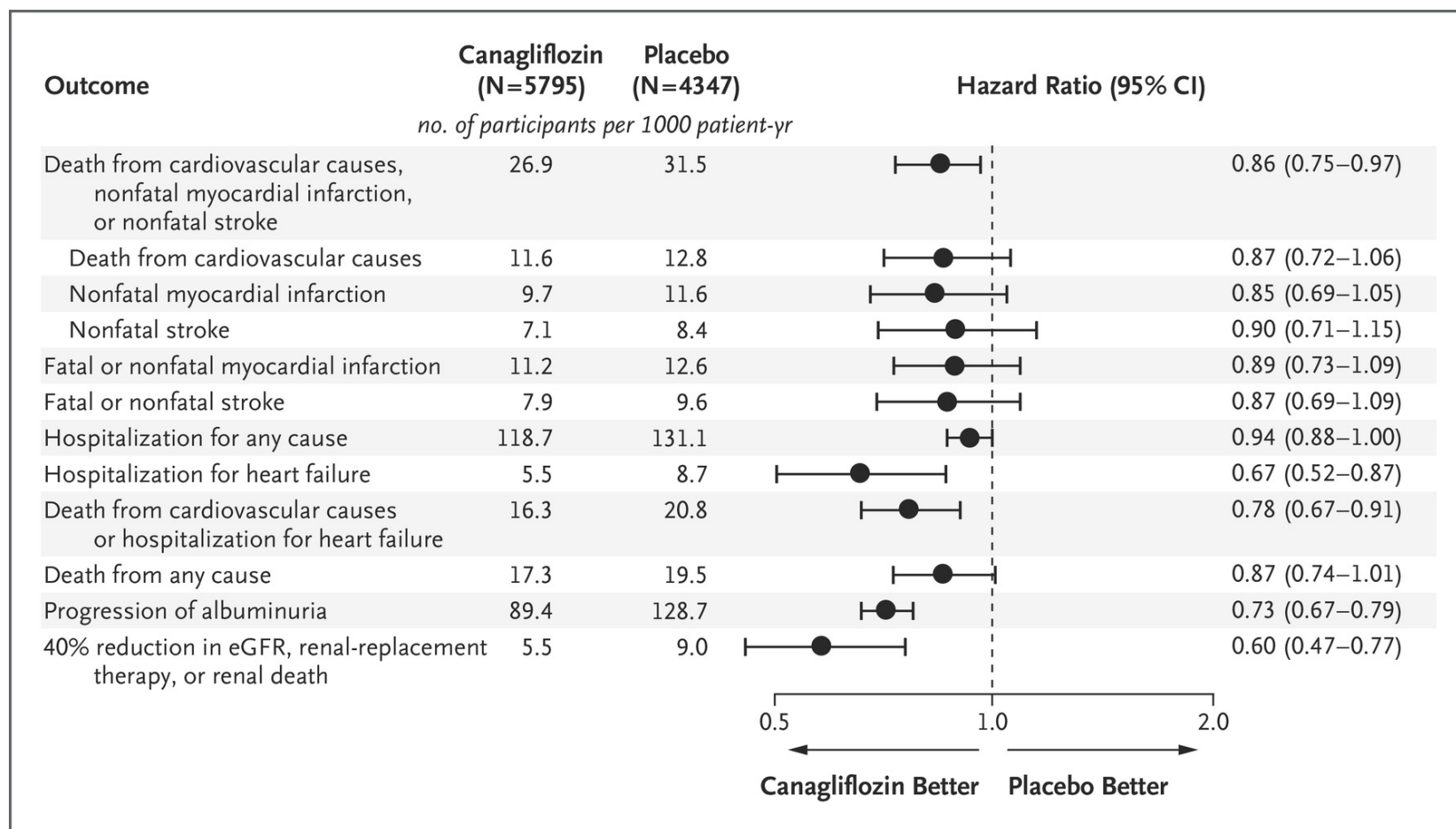
Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------



# Studie CANVAS: zlepšení renálního kompozitního endpointu při léčbě canagliflozinem



# Efekt canagliflozinu na endpointy CANVAS studii



# Nesignifikantní zpomalení progresy CKD v léčené skupině ve studii Paradigm HF při FU 27M

**Table 2. Primary and Secondary Outcomes.\***

Outcome	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)	Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
Primary composite outcome — no. (%)				
Death from cardiovascular causes or first hospitalization for worsening heart failure	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
Death from cardiovascular causes	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
First hospitalization for worsening heart failure	537 (12.8)	658 (15.6)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001
Secondary outcomes — no. (%)				
Death from any cause	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76–0.93)	<0.001
Change in KCCQ clinical summary score at 8 mo†	-2.99±0.36	-4.63±0.36	1.64 (0.63–2.65)	0.001
New-onset atrial fibrillation‡	84 (3.1)	83 (3.1)	0.97 (0.72–1.31)	0.83
Decline in renal function§	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65–1.13)	0.28

\* Hazard ratios were calculated with the use of stratified Cox proportional-hazard models. P values are two-sided and were calculated by means of a stratified log-rank test without adjustment for multiple comparisons.

† Scores on the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) range from 0 to 100, with higher scores indicating fewer symptoms and physical limitations associated with heart failure. The treatment effect is shown as the least-squares mean (±SE) of the between-group difference.

‡ A total of 2670 patients in the LCZ696 group and 2638 patients in the enalapril group who did not have atrial fibrillation at the randomization visit were evaluated for new-onset atrial fibrillation during the study.

§ A decline in renal function was defined as end-stage renal disease or a decrease of 50% or more in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) from the value at randomization or a decrease in the eGFR of more than 30 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup>, to less than 60 ml per minute per 1.73 m<sup>2</sup>.

# Nižší výskyt závažné hyperkalemie ve studii Paradigm HF

**Table 3. Adverse Events during Randomized Treatment.\***

Event	LCZ696 (N = 4187)	Enalapril (N = 4212)	P Value
	no. (%)		
Hypotension			
Symptomatic	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Symptomatic with systolic blood pressure <90 mm Hg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Elevated serum creatinine			
≥2.5 mg/dl	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dl	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Elevated serum potassium			
>5.5 mmol/liter	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/liter	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Cough	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Angioedema†			
No treatment or use of antihistamines only	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Use of catecholamines or glucocorticoids without hospitalization	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Hospitalization without airway compromise	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Airway compromise	0	0	—

\* Shown are results of the analyses of prespecified safety events at any time after randomization. The numbers of patients who permanently discontinued a study drug were as follows: for hypotension, 36 (0.9%) in the LCZ696 group and 29 (0.7%) in the enalapril group (P=0.38); for renal impairment, 29 (0.7%) and 59 (1.4%), respectively (P=0.002); and for hyperkalemia, 11 (0.3%) and 15 (0.4%), respectively (P=0.56).

† Angioedema was adjudicated in a blinded fashion by an expert committee.

JACC: HEART FAILURE

VOL. 6, NO. 6, 2018

© 2018 THE AUTHORS. PUBLISHED BY ELSEVIER ON BEHALF OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION. THIS IS AN OPEN ACCESS ARTICLE UNDER THE CC BY-NC-ND LICENSE (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

# Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure



Kevin Damman, MD, PhD,<sup>a</sup> Mauro Gori, MD,<sup>b,c</sup> Brian Claggett, PhD,<sup>b</sup> Pardeep S. Jhund, MB, PhD,<sup>d</sup> Michele Senni, MD,<sup>c</sup> Martin P. Lefkowitz, MD,<sup>e</sup> Margaret F. Prescott, PhD,<sup>e</sup> Victor C. Shi, MD,<sup>e</sup> Jean L. Rouleau, MD,<sup>f</sup> Karl Swedberg, MD, PhD,<sup>g,h</sup> Michael R. Zile, MD,<sup>i</sup> Milton Packer, MD,<sup>j</sup> Akshay S. Desai, MD, MPH,<sup>b</sup> Scott D. Solomon, MD,<sup>b</sup> John J.V. McMurray, MD<sup>d</sup>

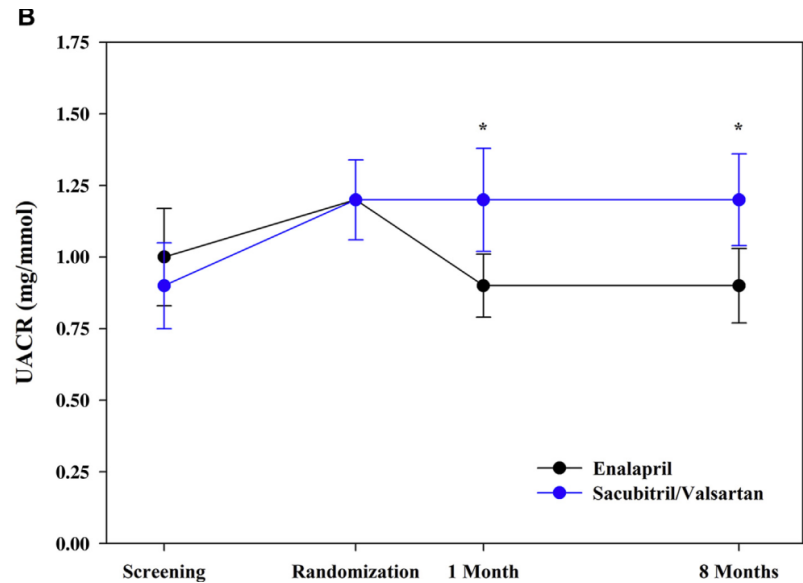
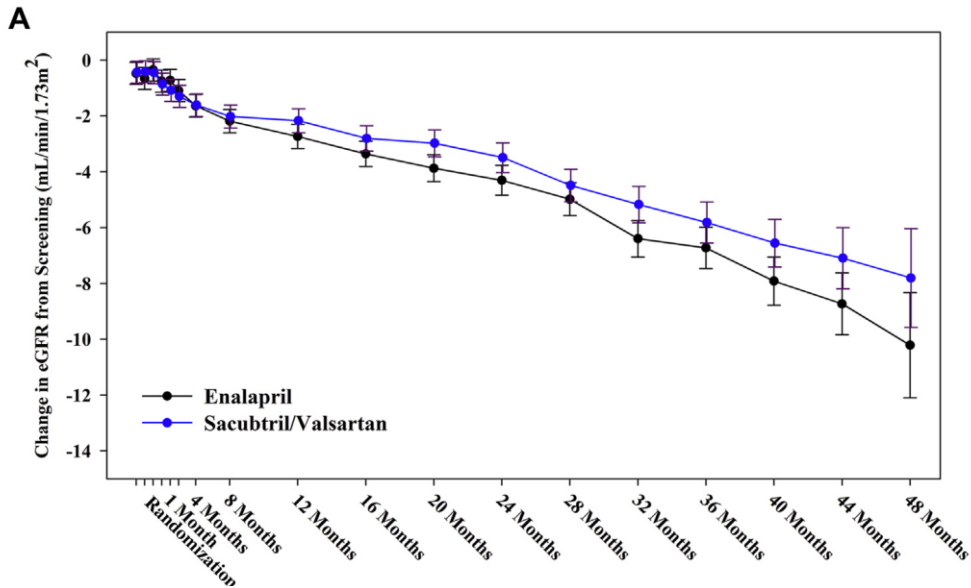


# Inhibice neprilysinu a angiotensinu II vedla ke zpomalení CKD a k mírnému zvýšení albuminurie

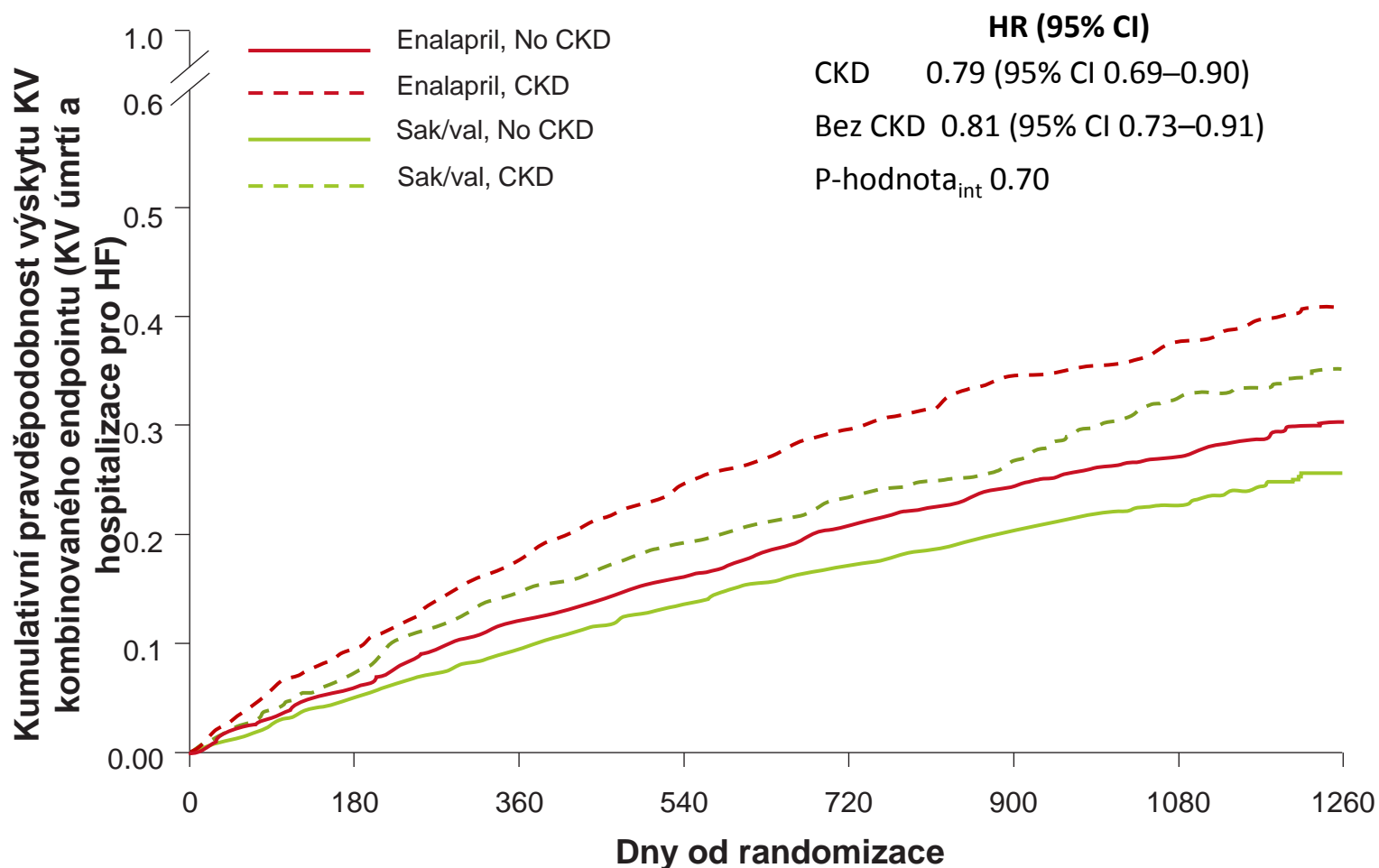
**Pokles eGFR oproti vstupní hodnotě do 48. měsíce  
(mL/min/1,73m<sup>2</sup>)**

**Sakubitril/valsartan: 7.8 (95% CI 9.6–6.0)**

**Enalapril: 10.2 (95% CI 12.1–8.3)**



# Pozitivní KV účinky sakubitril/valsartanu oproti enalaprilu byly konzistentní u pacientů s CKD i bez CKD



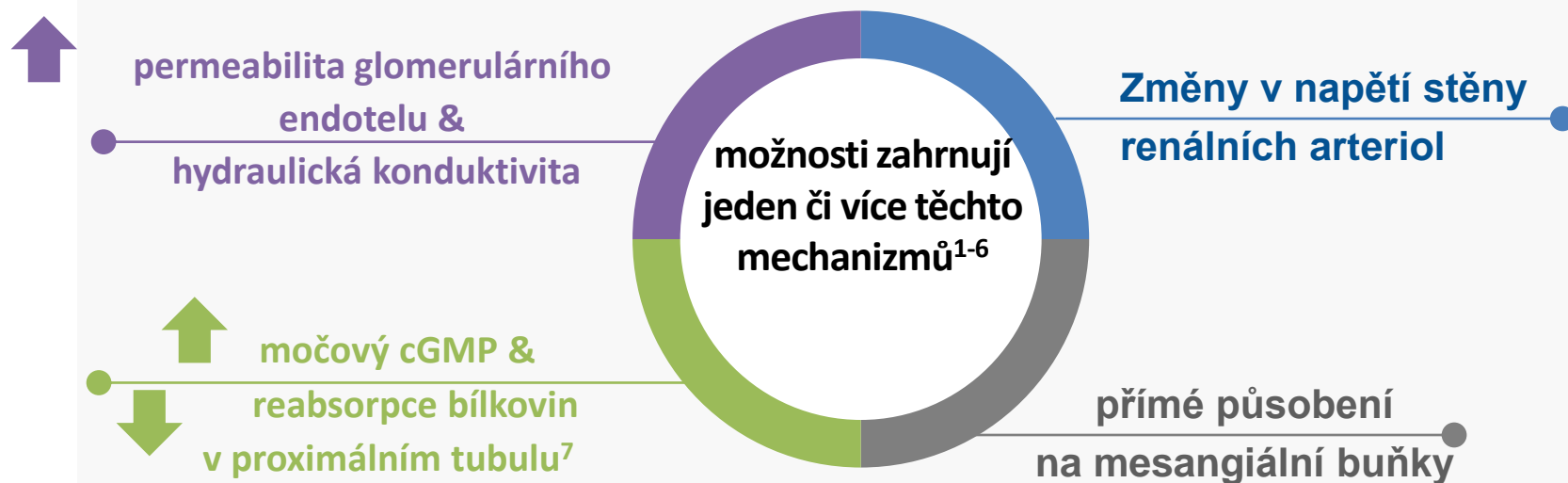
# Rychlost poklesu eGFR byla významně nižší u sakubitril/valsartanu oproti enalaprilu, bez ohledu na přítomnost CKD

CKD <sup>‡</sup> status (at screening)	Rychlost poklesu eGFR (95% CI), mL/min/1.73m <sup>2</sup> za rok			P	P pro vztah*
	Sakubitril/valsartan	Enalapril	rozdíl		
<b>Všichni pacienti</b>	-1.61 (-1.77 to -1.44)	-2.04 (-2.21 to -1.88)	0.44 (0.21 to 0.67)	< 0.001	-
<b>CKD</b>	-0.80 (-1.05 to -0.54)	-1.55 (-1.81 to -1.30)	0.76 (0.40 to 1.12)	< 0.001	0.54
<b>Bez CKD</b>	-1.98 (-2.18 to -1.78)	-2.29 (-2.50 to -2.08)	0.31 (0.02 to 0.60)	0.036	

<sup>‡</sup>CKD: eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; \*hodnota P pro vztah mezi CKD a léčebnou větví

# Mírné zvýšení UACR spojené s užíváním sakubitril/valsartanu je nejspíše zprostředkováno NP

- Je pravděpodobné, že rychlý nástup a mírné zvýšení hodnoty UACR, které se stabilizuje po několika týdnech léčby sakubitril/valsartanem, odráží specifický a pravděpodobně akutní intrarenální hemodynamický účinek<sup>1</sup>
  - Tento účinek je pravděpodobně důsledkem působení natriuretických peptidů (a možná také dalších vazoaktivních substrátů neprilyzinu)<sup>1-6</sup>



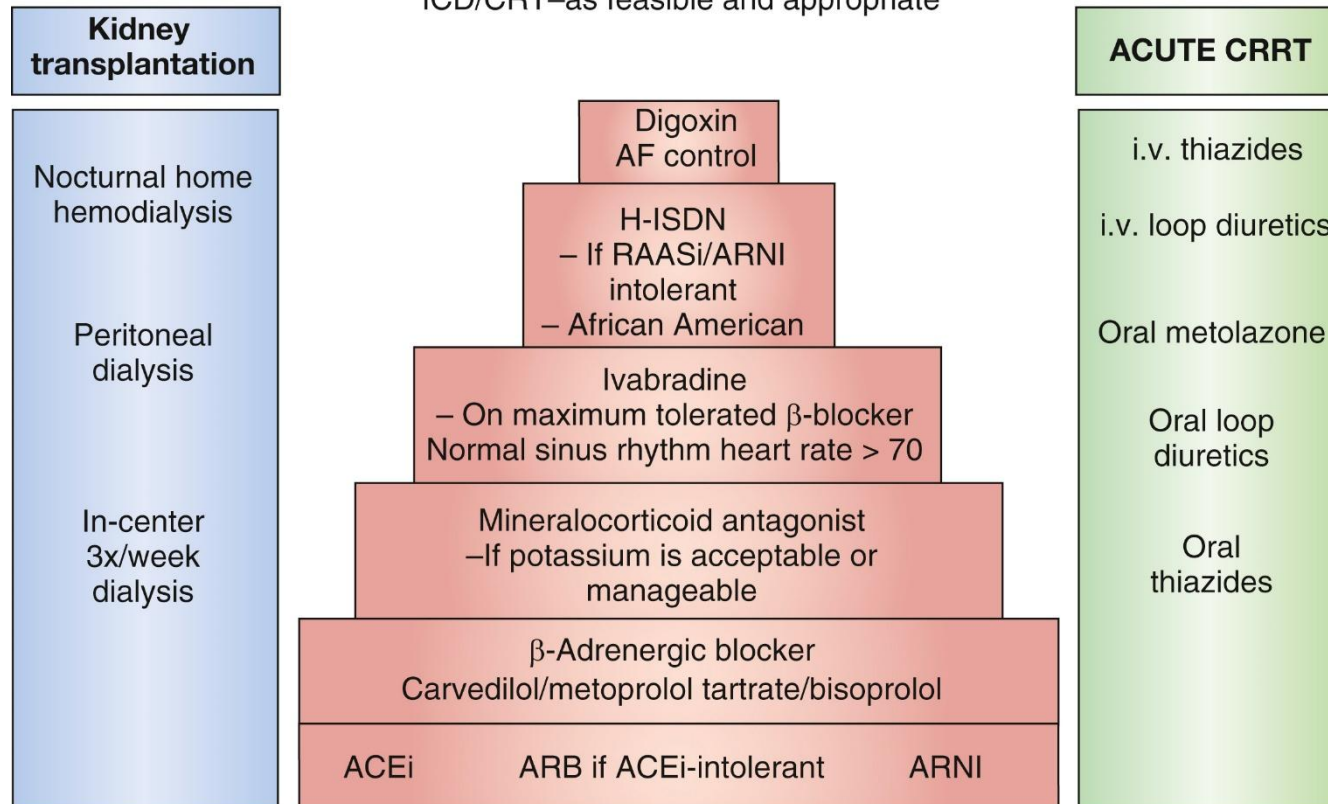
1. Damman et al., JACC Heart Fail. 2018 DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004; 2. McMurray et al. J Hypertens. (1988); 6:783–6; 3. AxelHFon et al. Am J Physiol Renal Physiol. (2011); 300:F24–30; 4. Vervoort et al., Am J Kidney Dis. (2002) 40:9–15; 5. Prasad et al., Diabet Med. (1998);15:678–82; 6. Lofton et al. Biochem Biophys Res Commun. (1990);172:793–97. Packer et al. Lancet Diabetes Endocrinol.2018. DOI 10.1016/S2213-8587(18)30100-1

# Farmakoterapie k prevenci a léčbě HFrEF u nemocných s progredujícím CKD

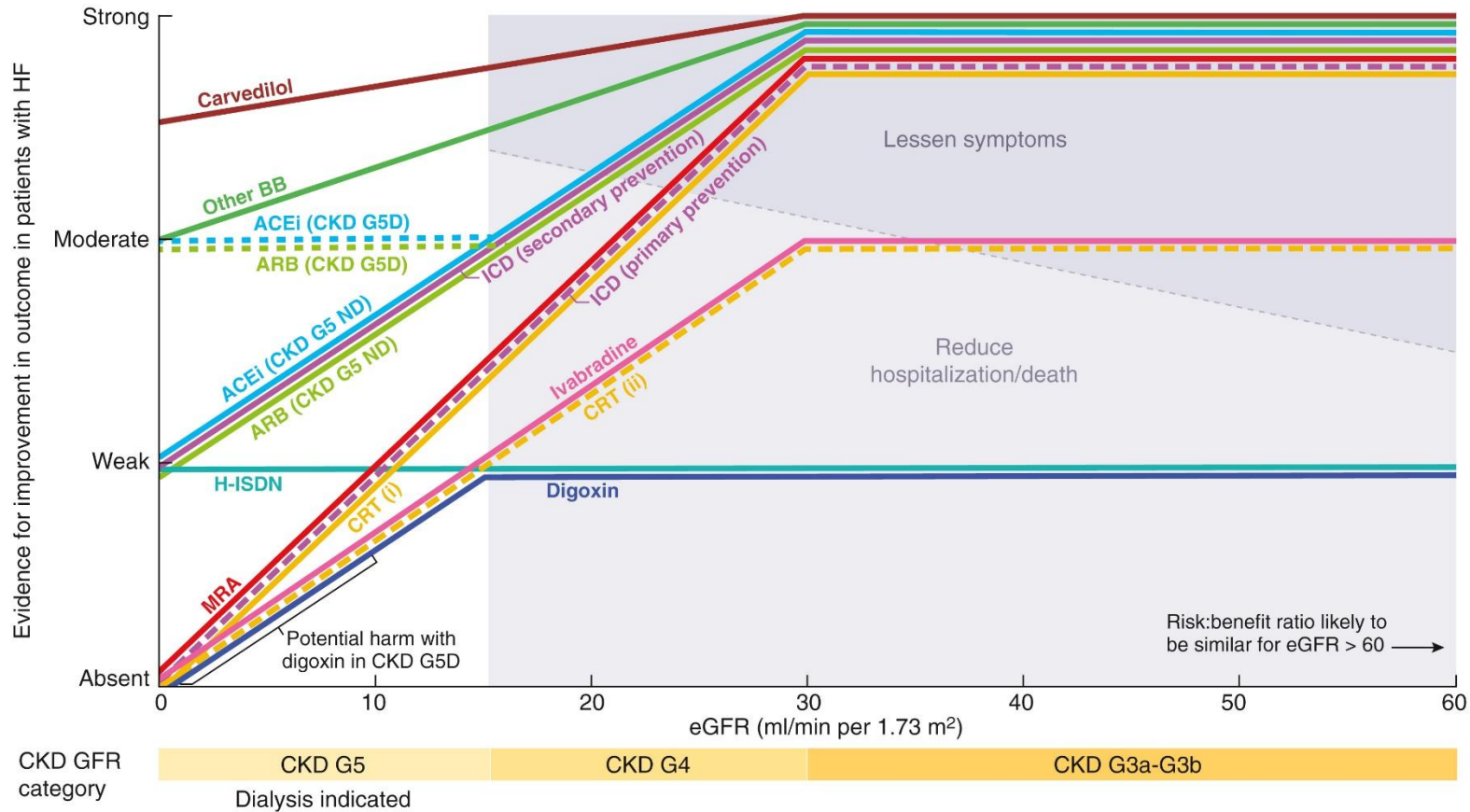
## *závěry KDIGO konference*

### Other considerations

Avoid AKI (e.g., radiocontrast, NSAIDs, aminoglycosides, vancomycin, lithium)  
Treat iron-deficiency anemia  
Treat vitamin B and thiamine deficiencies  
Optimize CKD-MBD measures  
ICD/CRT—as feasible and appropriate



# Léčba srdečního selhání u nemocných s CKD: důkazy o léčbě nemocných na dialýze většinou chybí!



CRT (i) = QRS > 120 ms, LBBB QRS morphology, EF ≤ 35%  
 or QRS > 130 ms, EF ≤ 30%  
 CRT (ii) = QRS > 150 ms

Loop diuretics (p.o./i.v.) (furosemide, bumetanide, torsemide)  
 and thiazide diuretics (metolazone [p.o.], chlorothiazide [i.v.])  
 = benefit uncertain

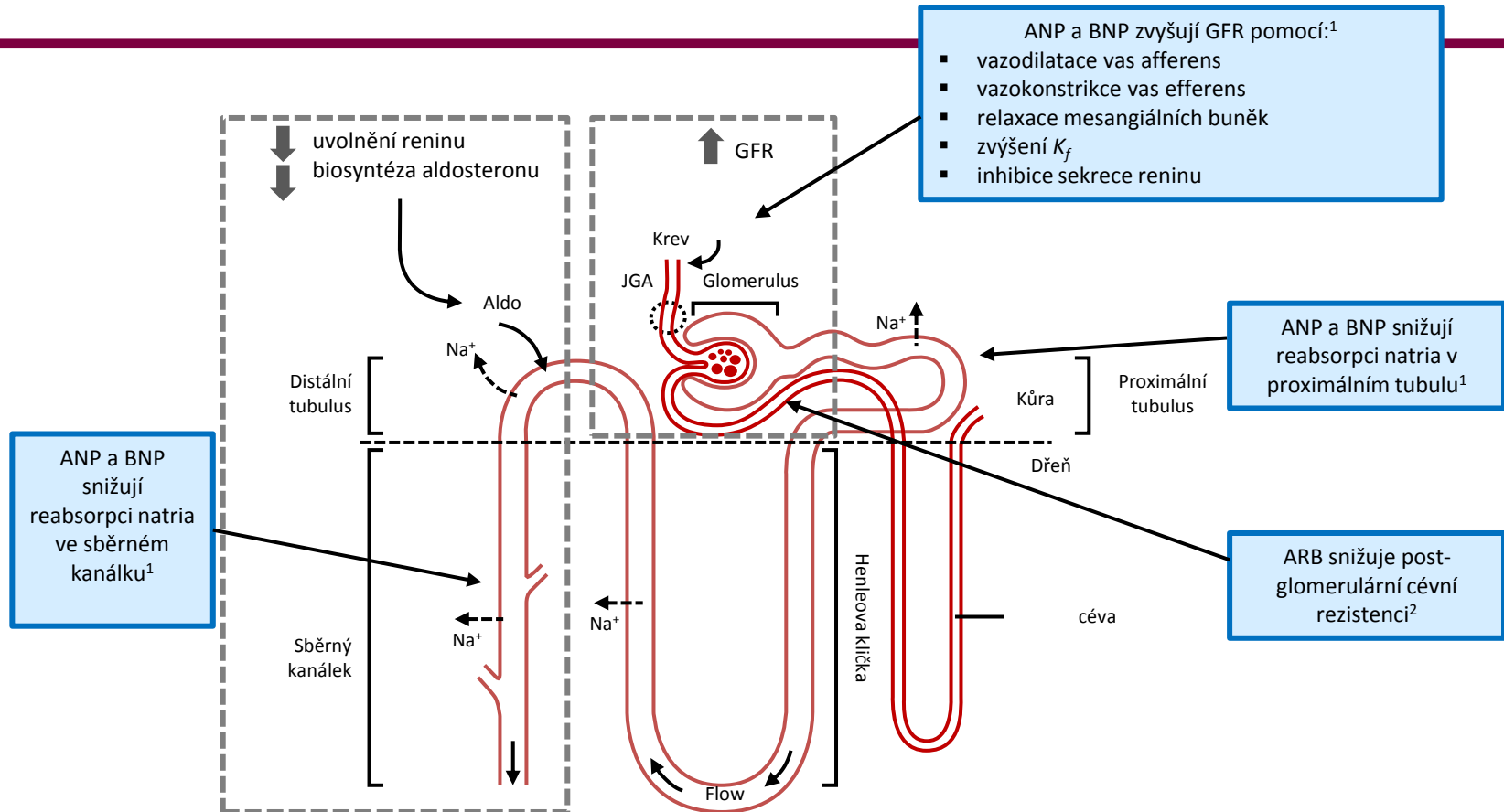


# Závěr

---

- Chronické onemocnění ledvin postihuje 10% populace, nejčastější příčinou je diabetes
- Chronické onemocnění ledvin je spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality
- 34-44% nemocných se srdečním selháním má rovněž přítomno CKD
- Léčba příčin kardiorenálních syndromů ovlivňuje také progresi CKD
- Z posledních studií je zřejmé, že SGLT2 inhibitory mimo jiné zpomalují progresi diabetické nefropatie
- Post-hoc data ze studie Paradigm HF ukazují na zpomalení progresu CKD u nemocných se srdečním selháním se sníženou EF a na lepší bezpečnostní profil než při léčbě s ACEi
- Čekáme na další data ze studií u nemocných s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (eGFR<0,5ml/s)

# Simultánní účinky zesílení efektu NP a působení ARB na fyziologii ledvin



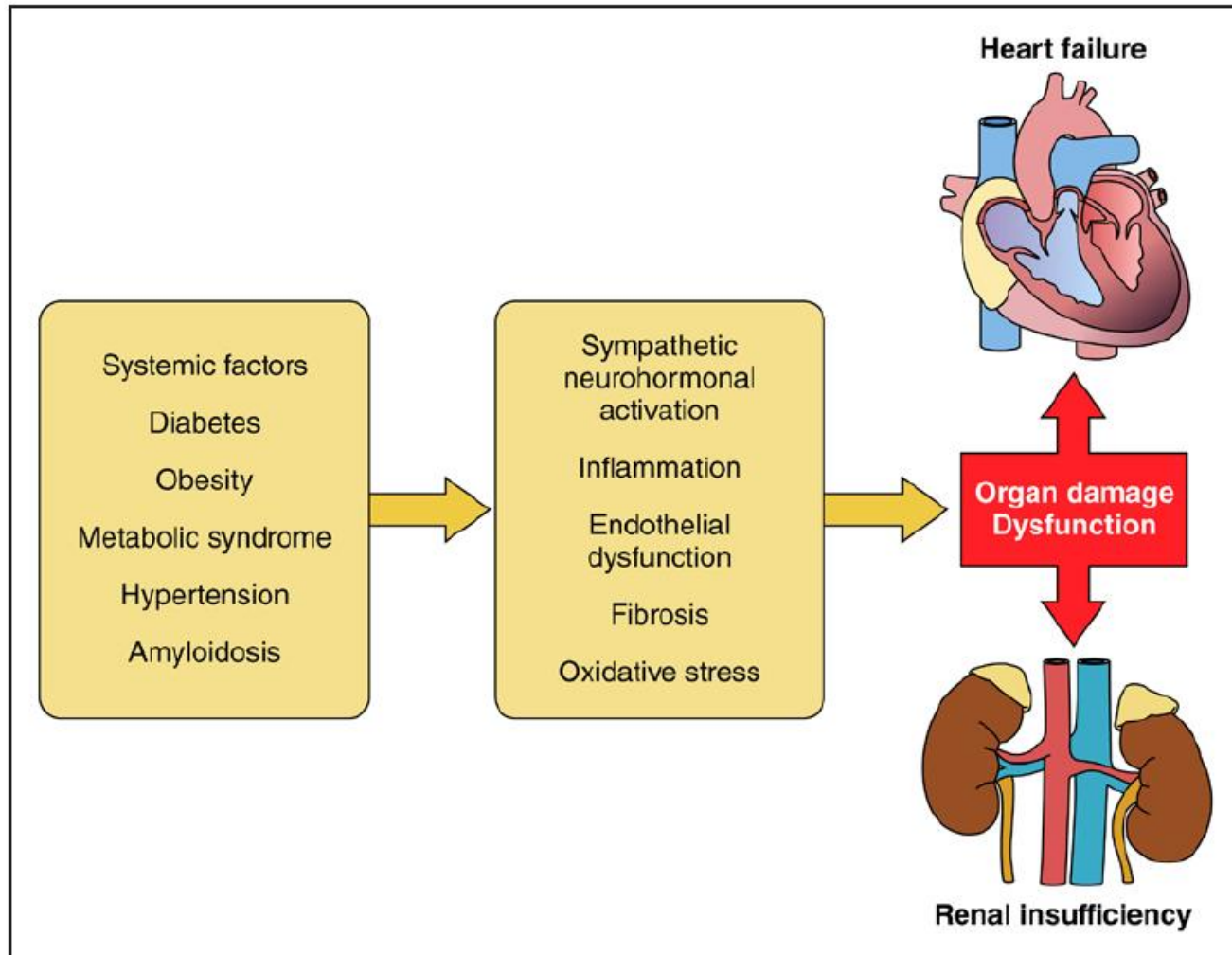
Zdroj: Boerrigter and Burnett. *Expert Opin Invest Drugs* (2005)<sup>1</sup>

ANP= atriální natriuretický peptid; Aldo= aldosteron; ARB= blokátor receptorů pro angiotenzin; BNP= natriuretický peptid typu B;  $K_f$ = filtrační koeficient; GFR= glomerulární filtrace; JGA= juxtaglomerulární aparát; NP= natriuretické peptidy

1. Boerrigter and Burnett. *Expert Opin Invest Drugs* (2005) 13:643-52; 2. Kobori et al. *Current Pharmaceutical Design* (2013)19:3033-42

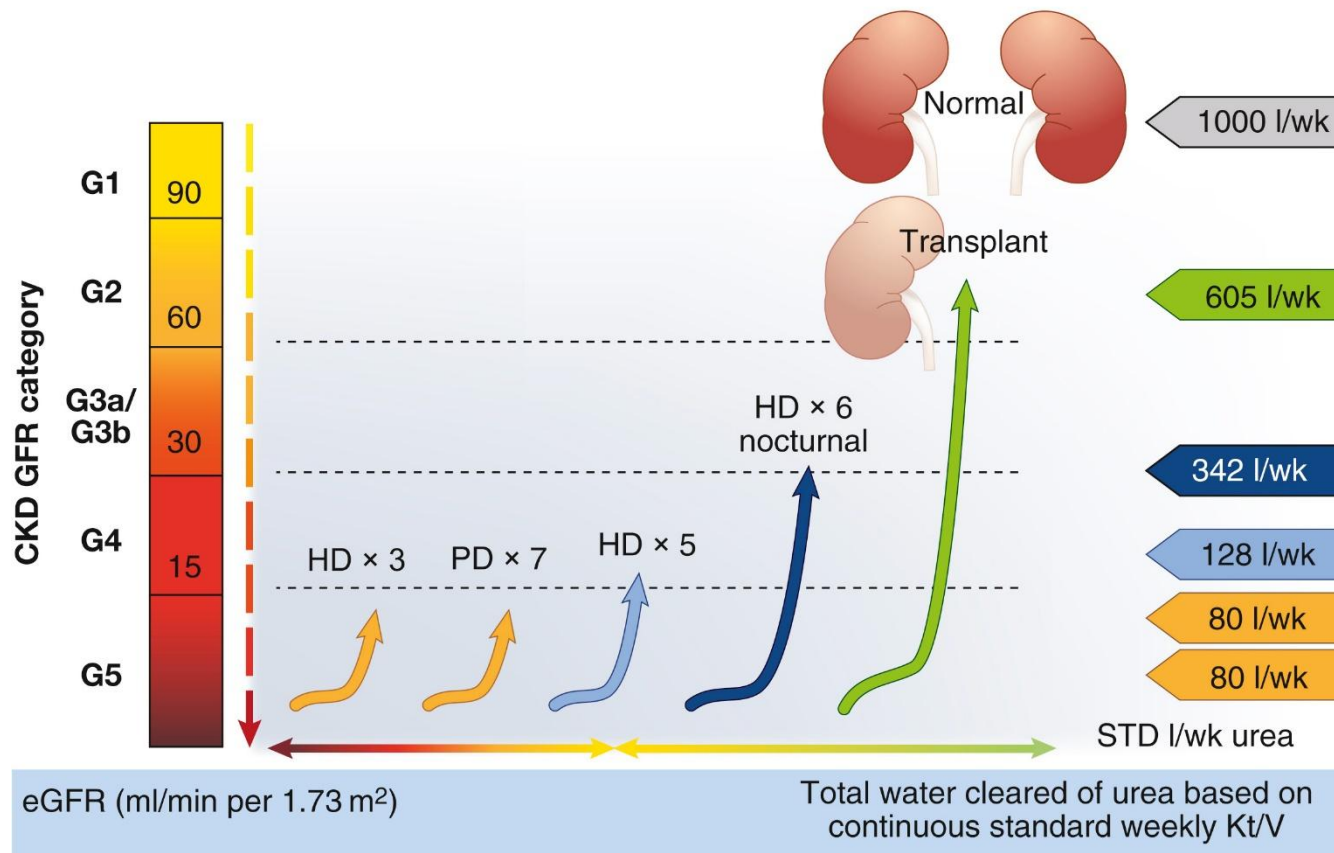


# Kardiorenální syndrom představuje současné KV a renální postižení vyplývající ze systémového onemocnění se stejnou patofyziologií



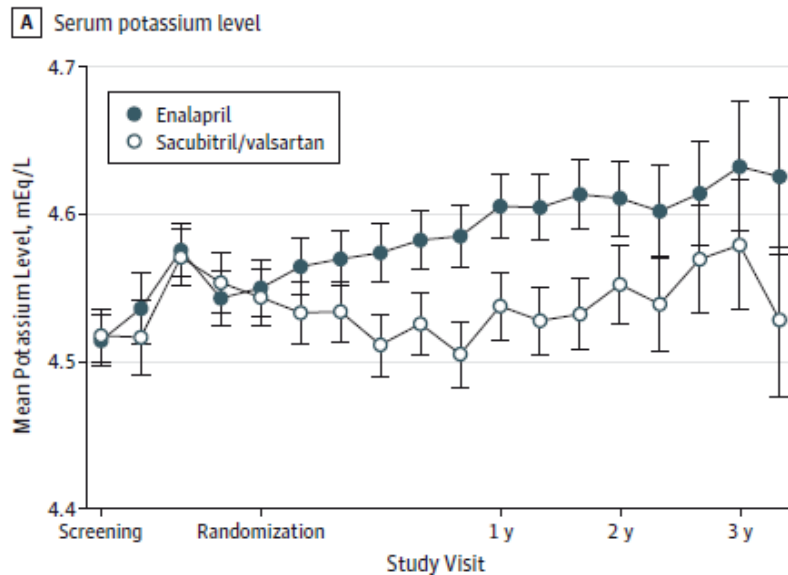
# Celková tělesná voda očistěná o močovinu podle kategorie CKD a léčby

Weekly total water cleared of urea based on continuous weekly Kt/V according to chosen method of dialysis

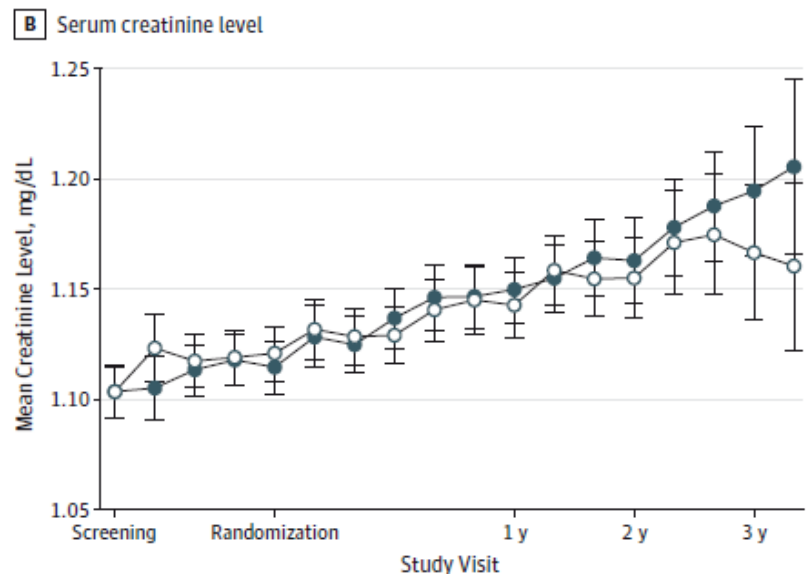


# Změny hladin kalia nekorespondovaly se změnami ve funkci ledvin v čase

Hladina kalia v séru na studijní návštěvě, rozdělené podle přidělené léčby, u pacientů léčených MRA ve studii PARADIGM-HF



Hladina kreatininu v séru na studijní návštěvě, rozdělené podle přidělené léčby, u pacientů léčených MRA ve studii PARADIGM-HF



MRA= antagonist mineralokortikoidních receptorů