

Podíl nefrologa na řešení kardiorenálního selhání

Ivan Rychlík

I.interní klinika 3.LFUK a FNKV, Praha



Obsah přednášky

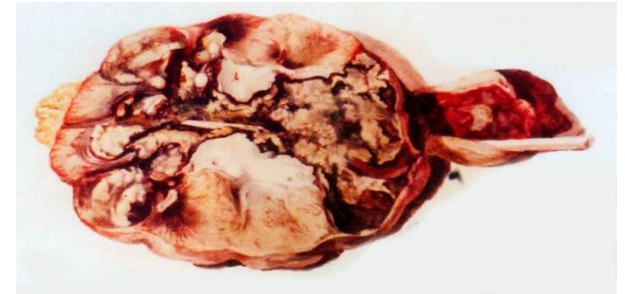
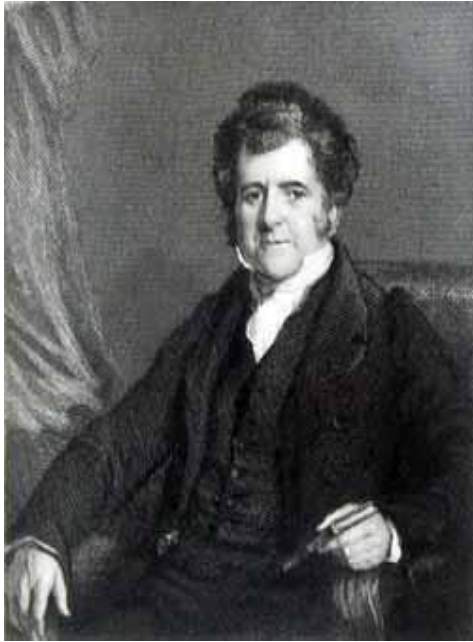
1. historické poznámky
2. interakce srdce ↔ ledviny
3. definice KRS
4. klasifikace
5. patofyziologie
6. epidemiologie
7. režimová opatření a léčba
8. závěr



Kardio-renální syndrom –

historické poznámky

Richard Bright (1789 – 1858)



1833 – poprvé popsal vztah mezi albuminurií a hypertrofií srdce

1836 – poškození ledvin při arteriální hypertenzi

**PubMed –
nejstarší citace o „cardiorenal disease“**

OBSERVATIONS ON THE BLOOD IODINE. I. THE BLOOD IODINE
IN HEALTH, IN THYROID AND CARDIORENAL
DISEASE, AND IN LEUKEMIA

BY KENNETH B. TURNER, ARLENE DELAMATER AND WILLIAM D. PROVINCE

*(From the Department of Medicine, College of Physicians and Surgeons, Columbia University,
and the Presbyterian Hospital, New York City)*

(Received for publication February 7, 1940)

Journal of Clinical Investigation, 1940, 19: 515 - 524

Jan Brod (1912 – 1984)

Clinical Problems

Pathogenesis of Cardiac Oedema*

JAN BROD

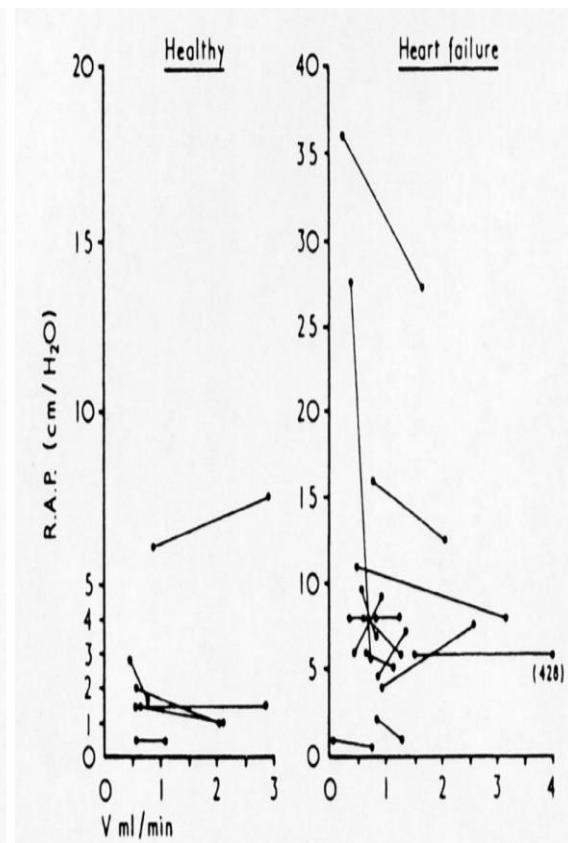
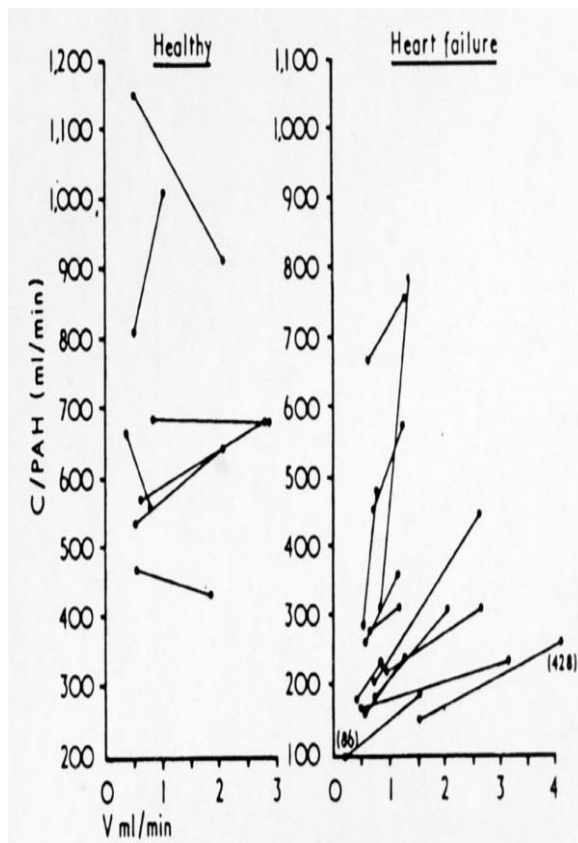
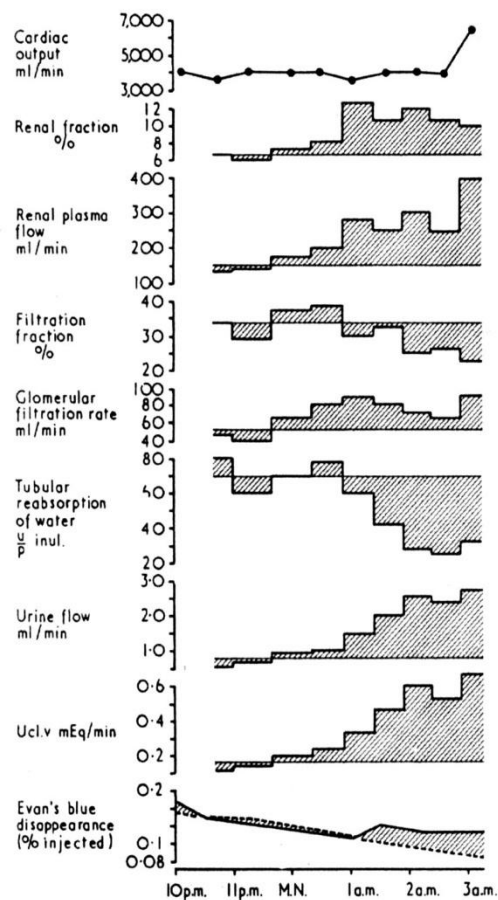
British Medical Journal, 1972, 1, 222-228

Jan Brod se zajímal zejména o patogenezi hypertenze a renální hemodynamiku u srdečního selhání



Srdeční selhání a renální hemodynamika

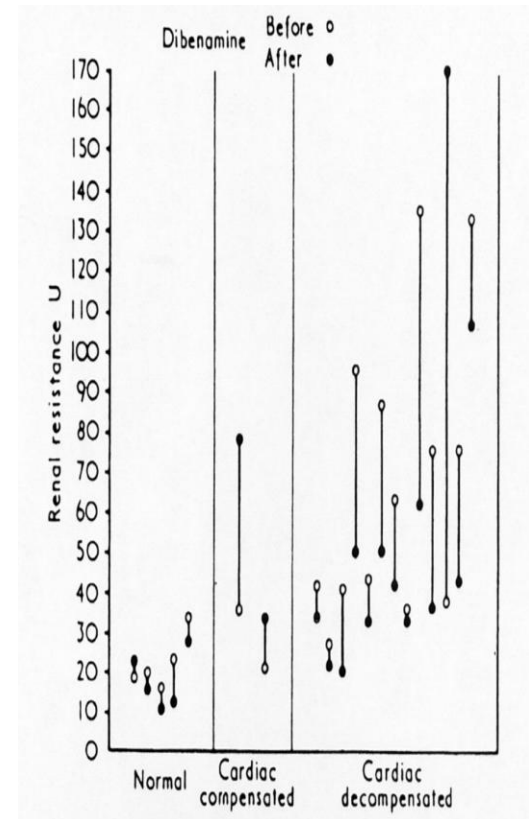
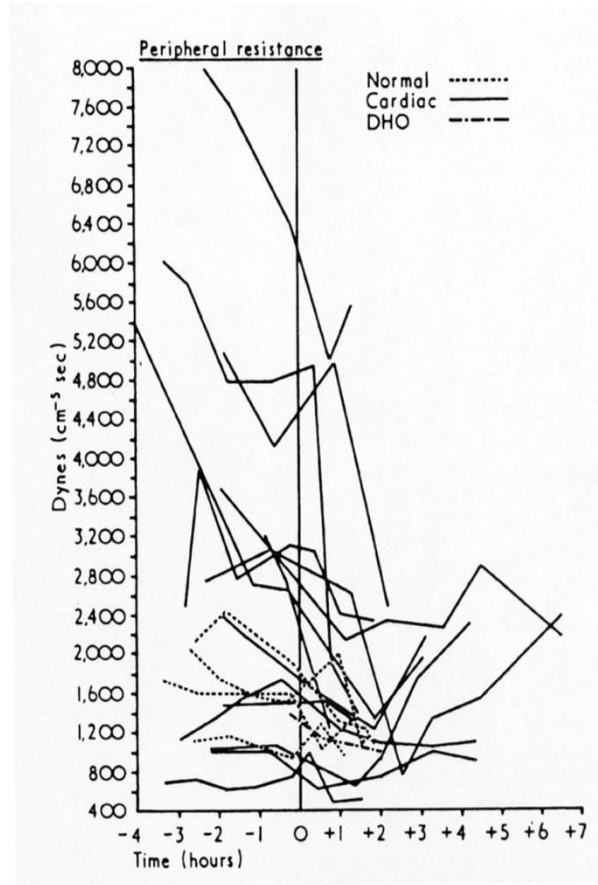
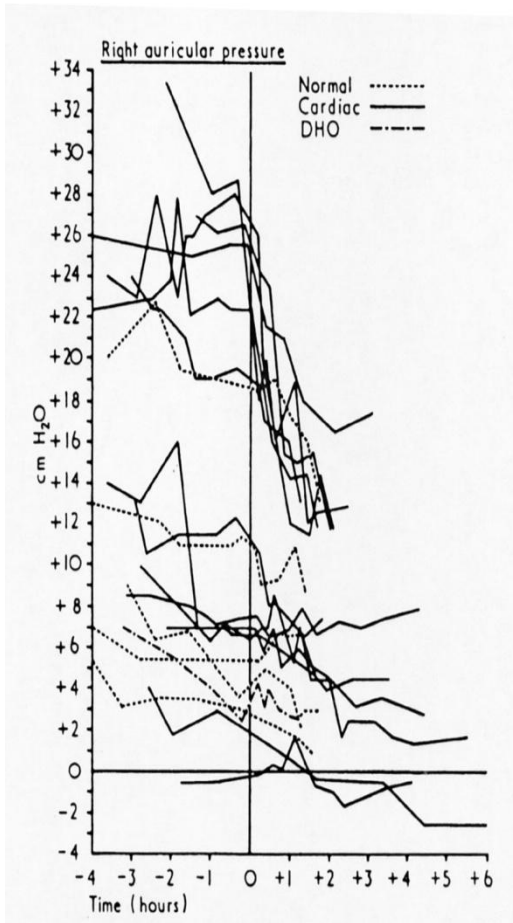
Brod and Fejfar, Quart. J. Med., 1950, 19: 187



Diurnální variace v renální perfuzi a diuréze u srdečního selhání

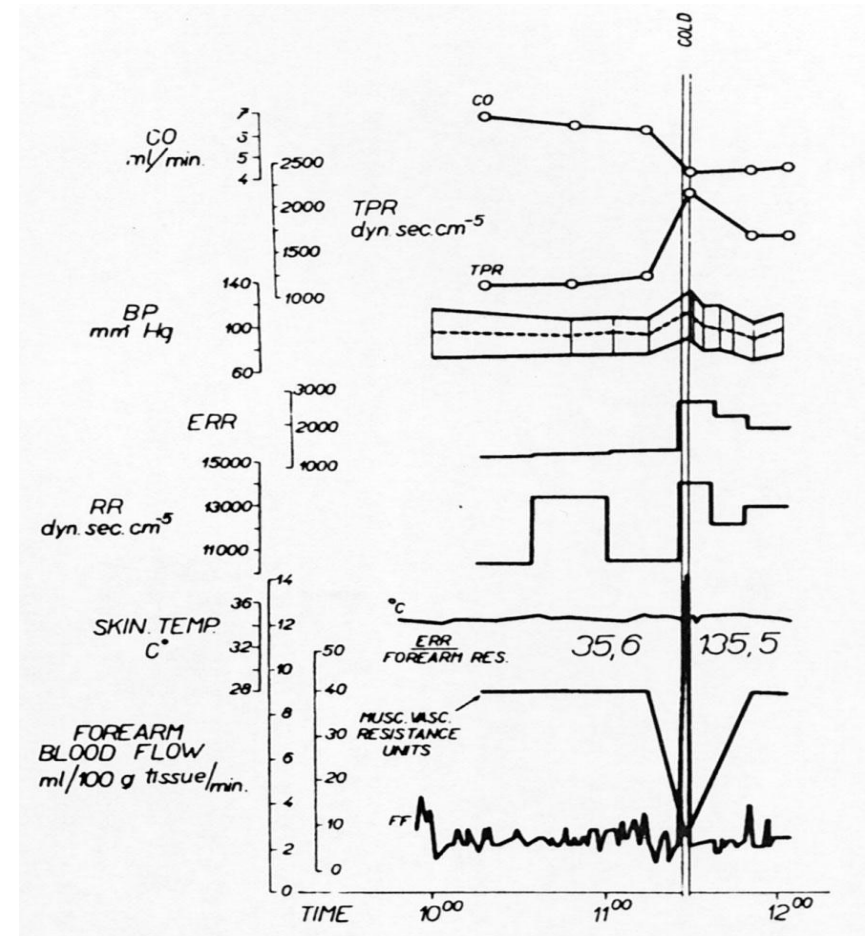
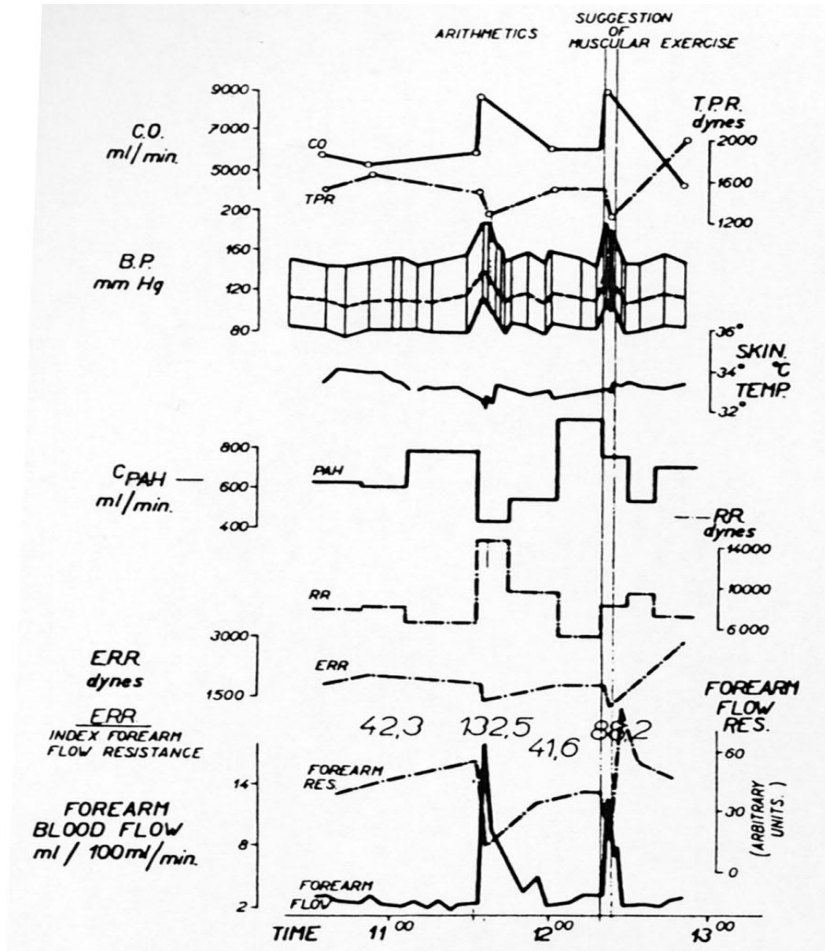
Adrenergic blockade in heart failure and renal hemodynamics

Brod et al., Acta Medica Scandinavica, 1954, 148: 273



Acute haemodynamic response to mental stress and cold water immersion in healthy subjects

Brod et al., Clin. Sci., 1959, 18: 269





Total Effective Compliance, Cardiac Output and Fluid Volumes in Essential Hypertension

GERARD M. LONDON, M.D., MICHEL E. SAFAR, M.D., ALAIN CH. SIMON, M.D.
JEAN M. ALEXANDRE, M.D., JAIME A. LEVENSON, AND YVES A. WEISS, M.D.

CIRCULATION

VOL 57, NO 5, MAY 1978

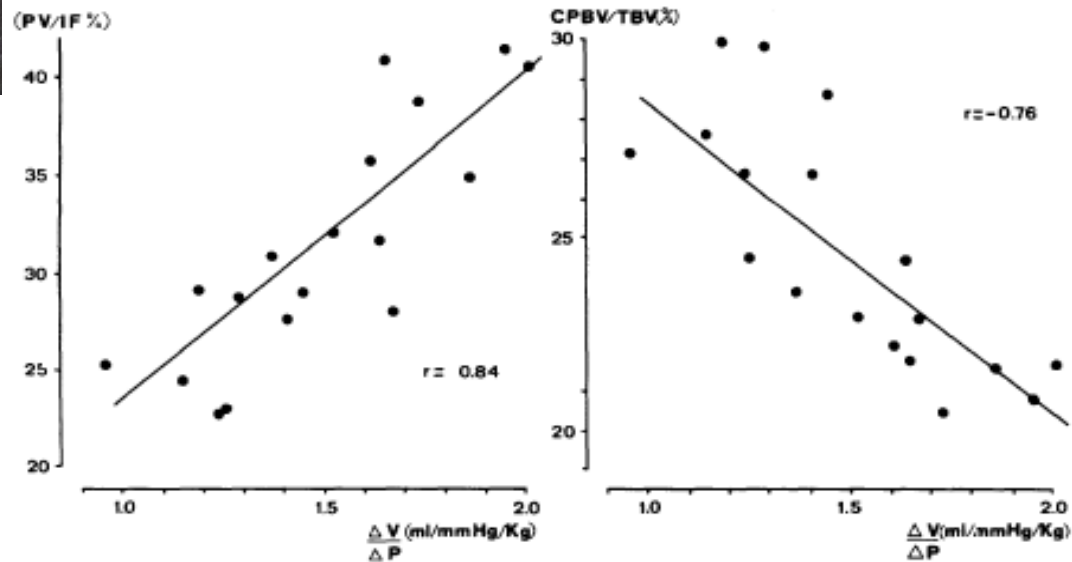


FIGURE 3. Relationships between total effective compliance ($\Delta V / \Delta P$) and the PV/IF ratio and the CPBV/TBV ratio in hypertensive patients.

V počátcích své práce zajímal zejména o hemodynamiku
esenciální hypertenze

Renal and Systemic Hemodynamics in Sustained Essential Hypertension

GERARD M. LONDON, MICHEL E. SAFAR, JEAN E. SASSARD,
JAIME A. LEVENSON, AND ALAIN C. SIMON

Hypertension 6: 743-754, 1984

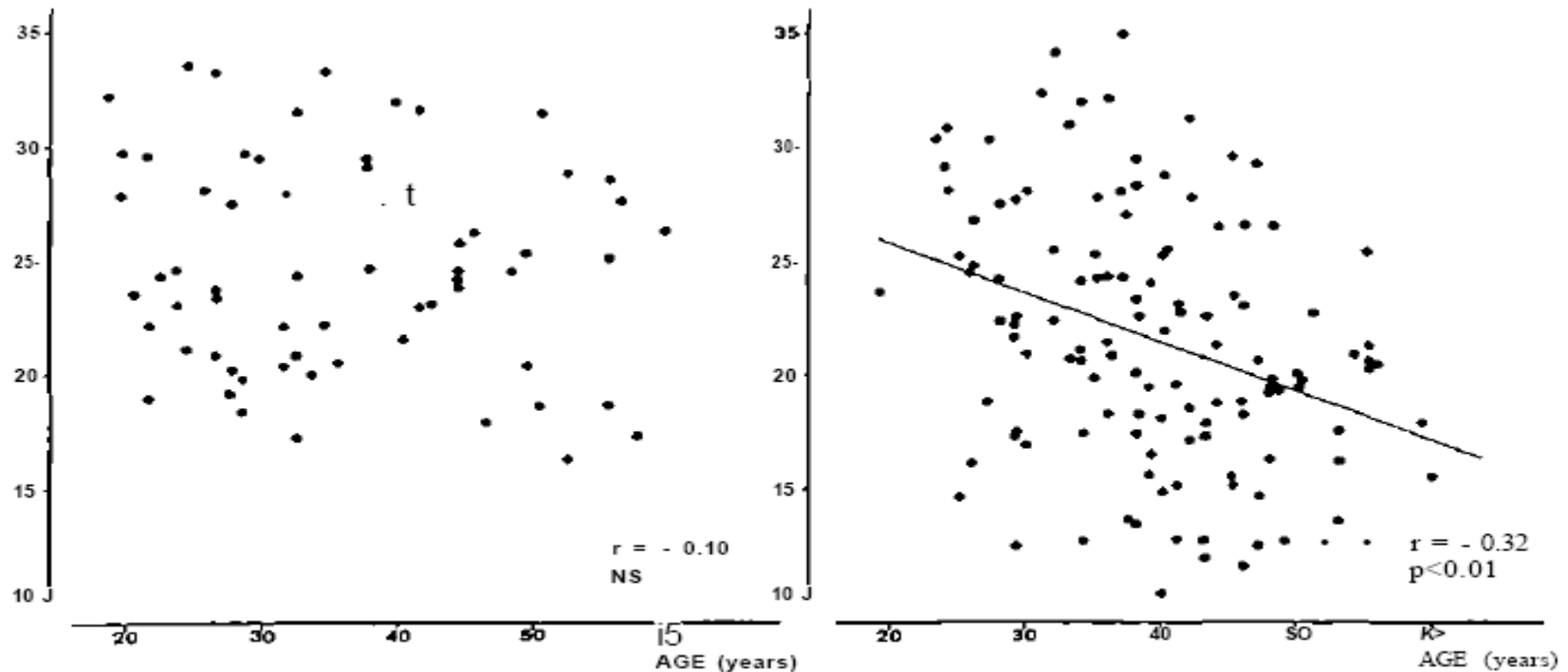


FIGURE 4 Relationship between renal fraction of cardiac output and age. Left: Normotensive subjects. Right: Hypertensive subjects.

... ale brzy začal studovat také kardiorenální vztahy u pacientů s esenciální hypertenzí

Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy

GÉRARD M. LONDON, FRANÇOISE FABIANI, SYLVAIN J. MARCHAIS,
MARIE-CHRISTINE DE VERNEJOU, ALAIN P. GUERIN, MICHEL E. SAFAR, FABIEN METIVIER,
and FRANCISCO LLACH

Table 1. Clinical and echocardiographic data

	Control subjects	Hemodialysis patients	<i>P</i> value <
Number of patients	40	57	
Sex <i>men/women</i>	19/21	28/29	
Age <i>years</i>	45 ± 10.1	48.7 ± 13.5	NS
Body surface area <i>m</i> ²	1.80 ± 0.19	1.63 ± 0.23	0.001
Systolic pressure <i>mm Hg</i>	137 ± 15.8	138 ± 12.1	NS
Diastolic pressure <i>mm Hg</i>	81 ± 8.85	78 ± 6.04	NS
LVEDiD <i>cm</i>	5.05 ± 0.5	5.58 ± 0.60	0.001
LVESD <i>cm</i>	3.12 ± 0.44	3.32 ± 0.53	0.01
LVPWT <i>cm</i>	0.77 ± 0.13	0.76 ± 0.15	NS
IVST <i>cm</i>	0.89 ± 0.14	0.86 ± 0.23	NS
r/Th <i>ratio</i>	3.27 ± 0.44	3.65 ± 0.68	0.001
Ejection fraction %	66.8 ± 5.1	69.7 ± 9.7	NS
VCF <i>circle/sec</i>	1.25 ± 0.20	1.32 ± 0.30	NS
Blood volume <i>ml/m</i> ²	2833 ± 498	2880 ± 785	NS

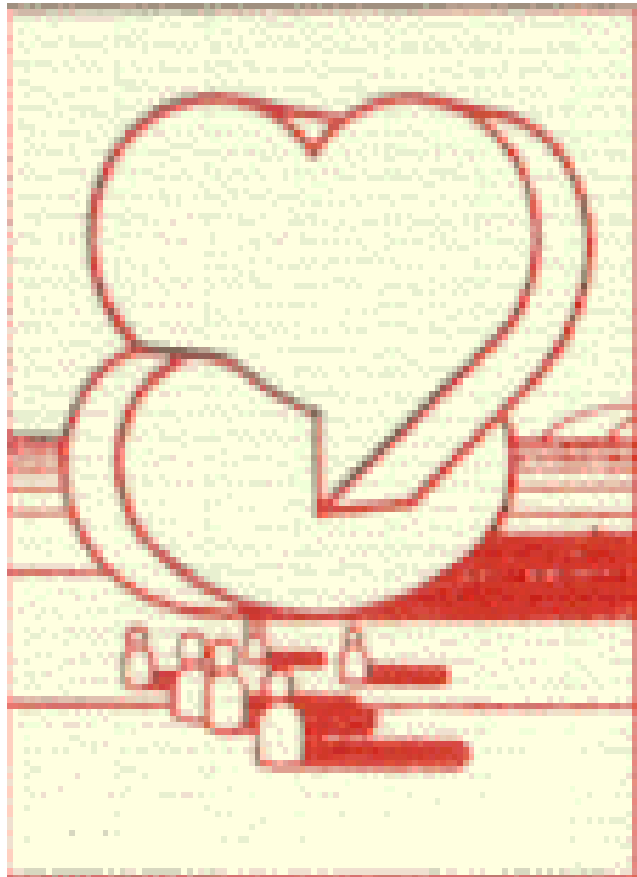
...již v roce 1987 Gérard London publikoval své echo-kardiografické studie u pac. s uremickou kardiomyopatií

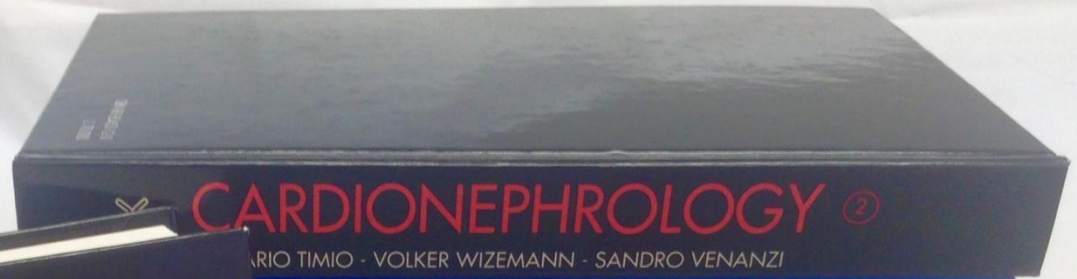
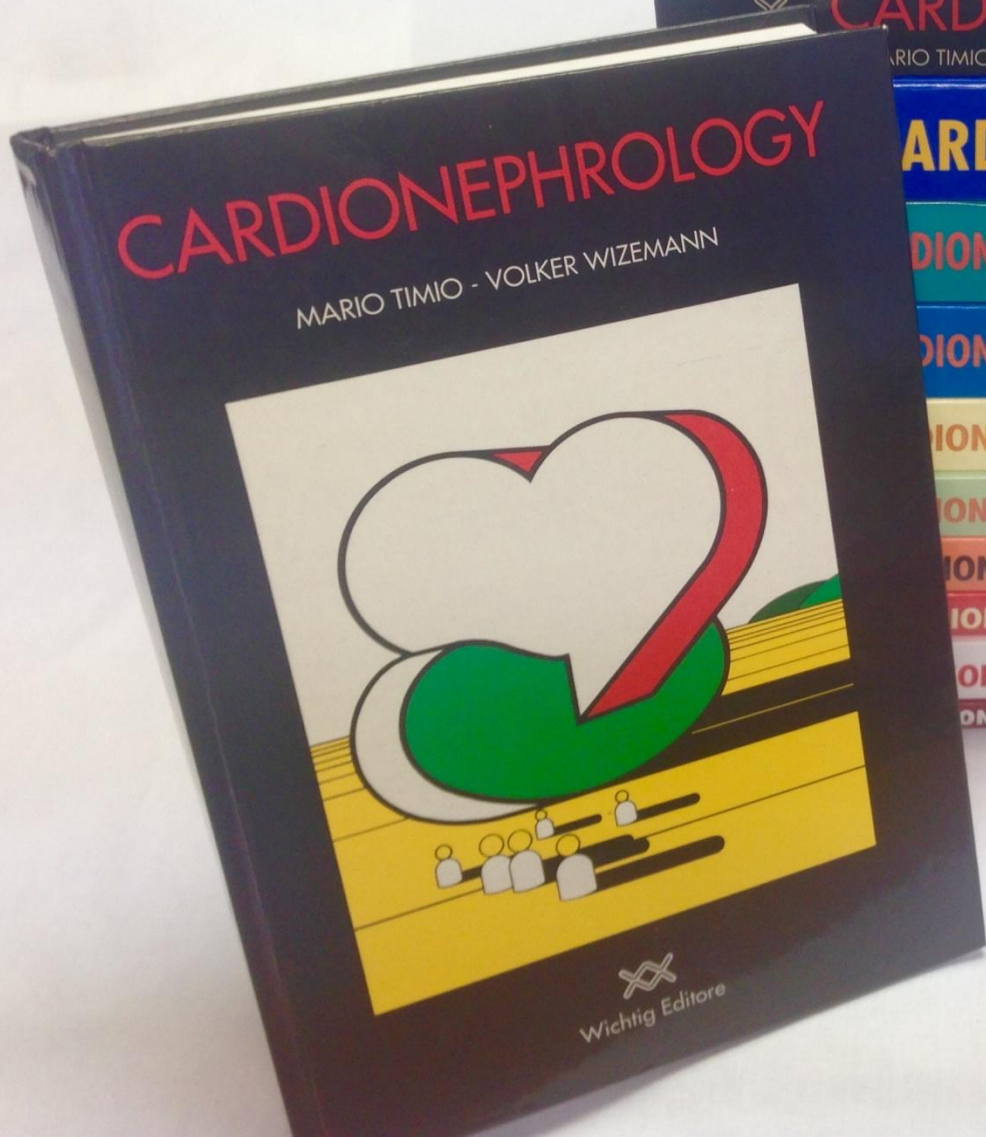
Prof. Mario TIMIO, University of Perugia, Italy



Udělení čestného členství ČNS, 2016

Assisi European Meetings on Cardioneurology (1987 – 2008)



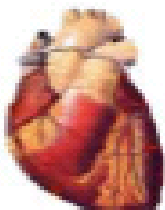


The Cardiorenal Syndrome

Claudio Ronco^a Chang-Yin Chionh^a Mikko Haapio^b Nagesh S. Anavekar^c
Andrew House^e Rinaldo Bellomo^d



- CKD secondary to HF
- AKI secondary to contrast-induced nephropathy
- AKI secondary to cardiopulmonary bypass
- AKI secondary to heart valve replacement
- AKI secondary to HF



- Cardiovascular mortality increased by end-stage renal dysfunction
- Cardiovascular risk increased by kidney dysfunction
- Chronic HF progression due to kidney dysfunction
 - Uremia-related HF
 - Volume-related HF
- HF due to acute kidney dysfunction
 - Volume/uremia-induced HF
 - Renal ischemia-induced HF
 - Sepsis/cytokine-induced HF



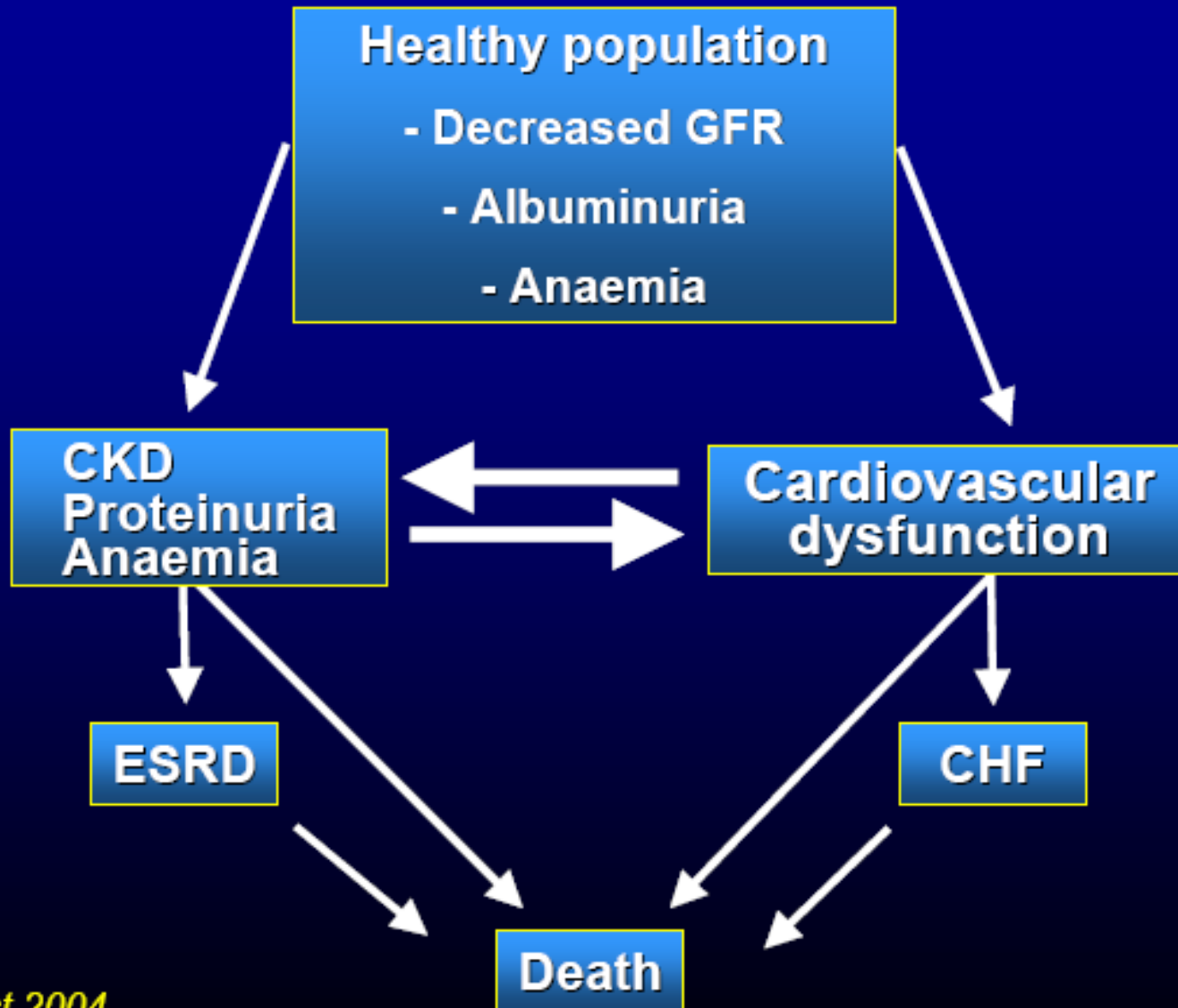
Claudio Ronco
(Vicenza)



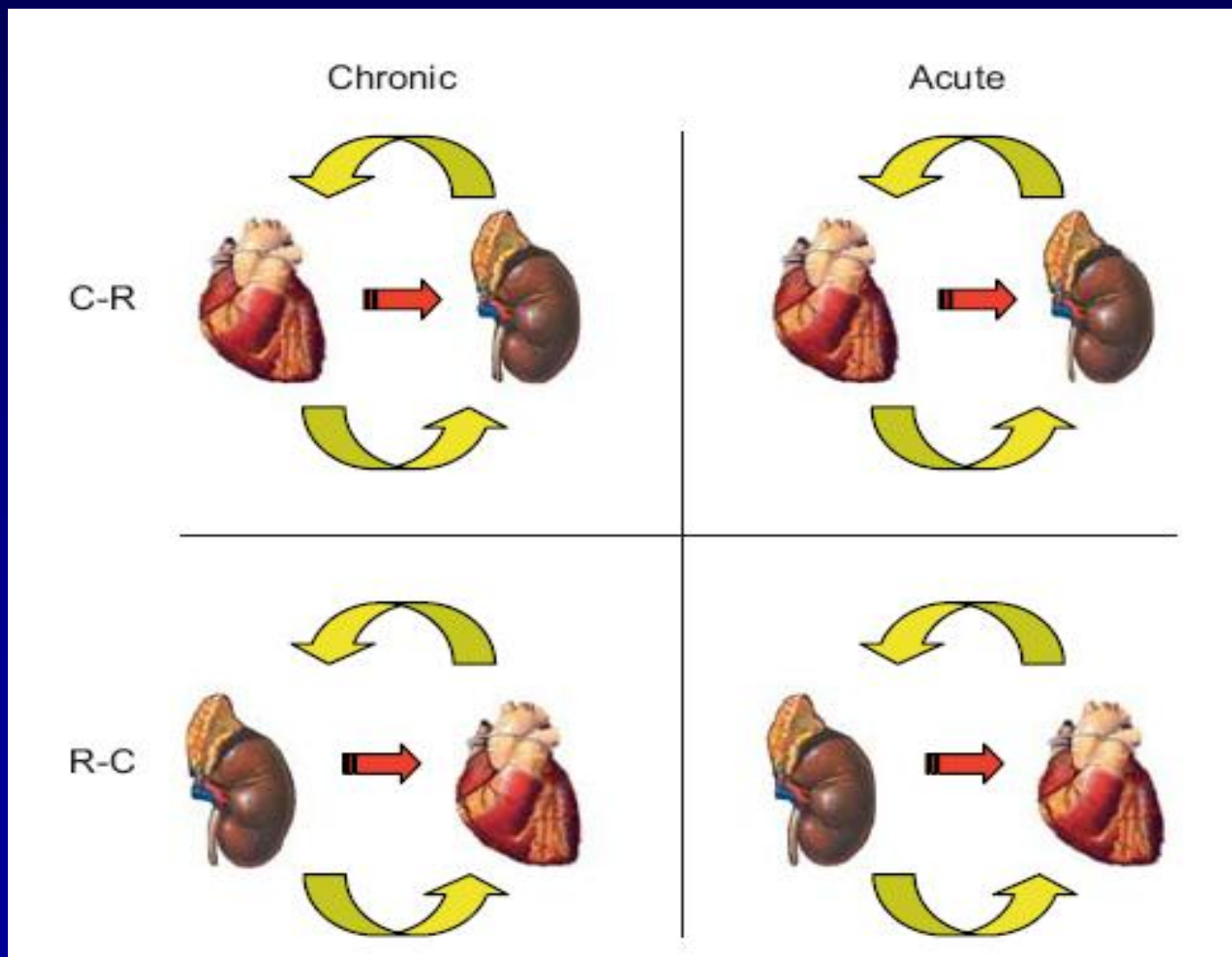
Kardio-renální syndrom –

interakce mezi srdcem a ledvinami

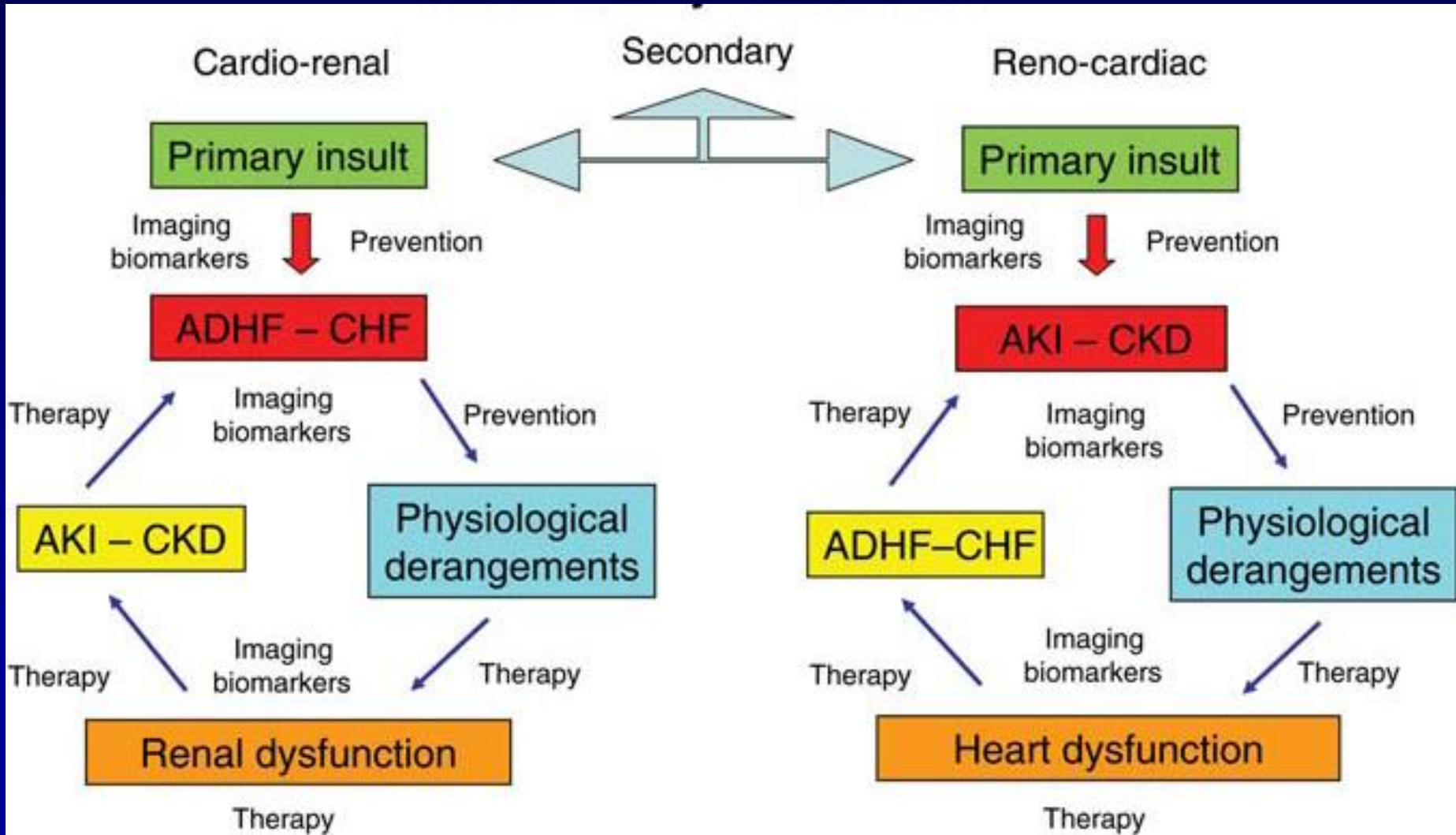
Možné interakce mezi dysfunkcí ledvin a dysfunkcí srdce u všeobecné populace



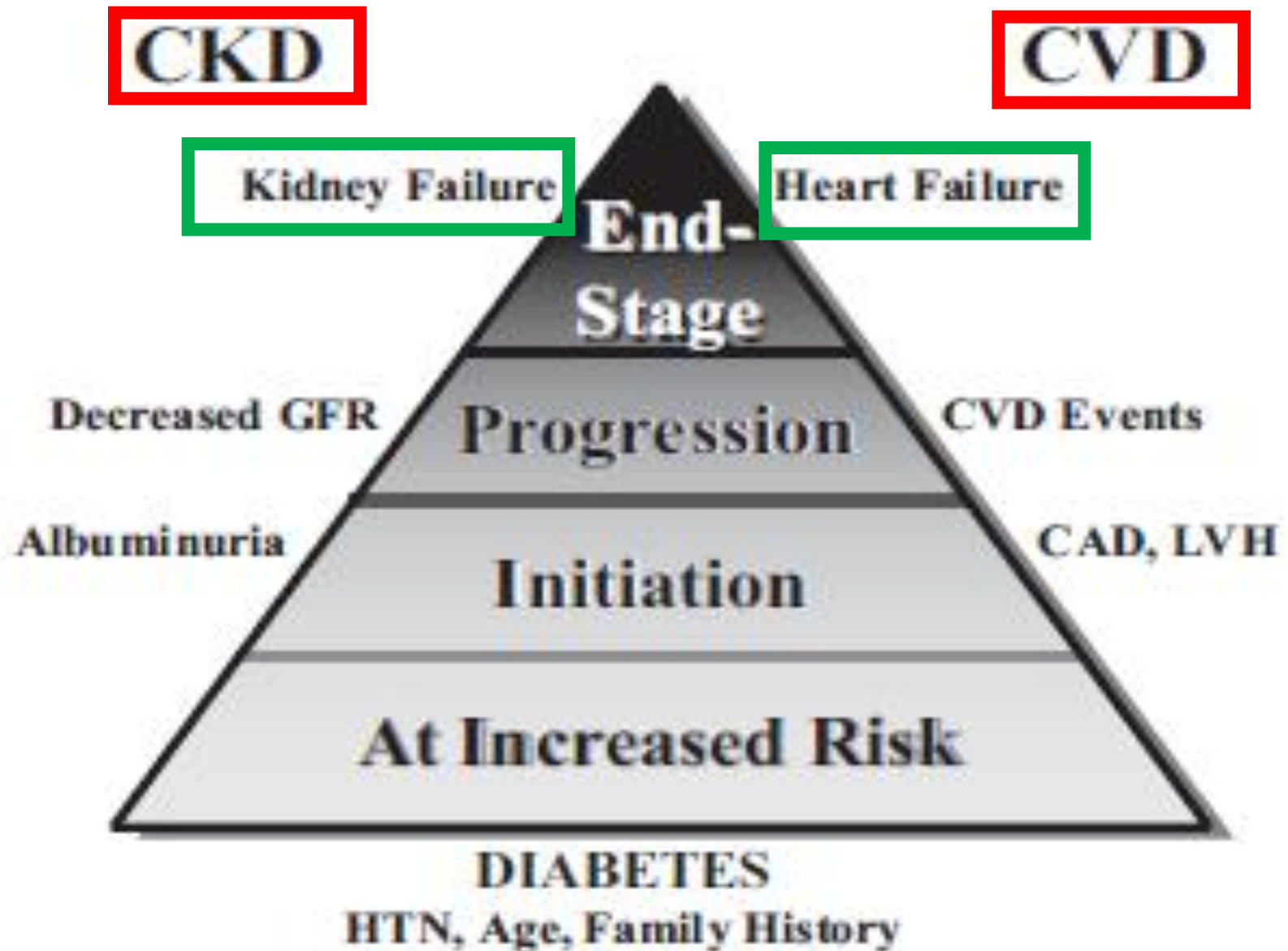
KRS – dvousměrný i obousměrný charakter - akutní i chronický charakter



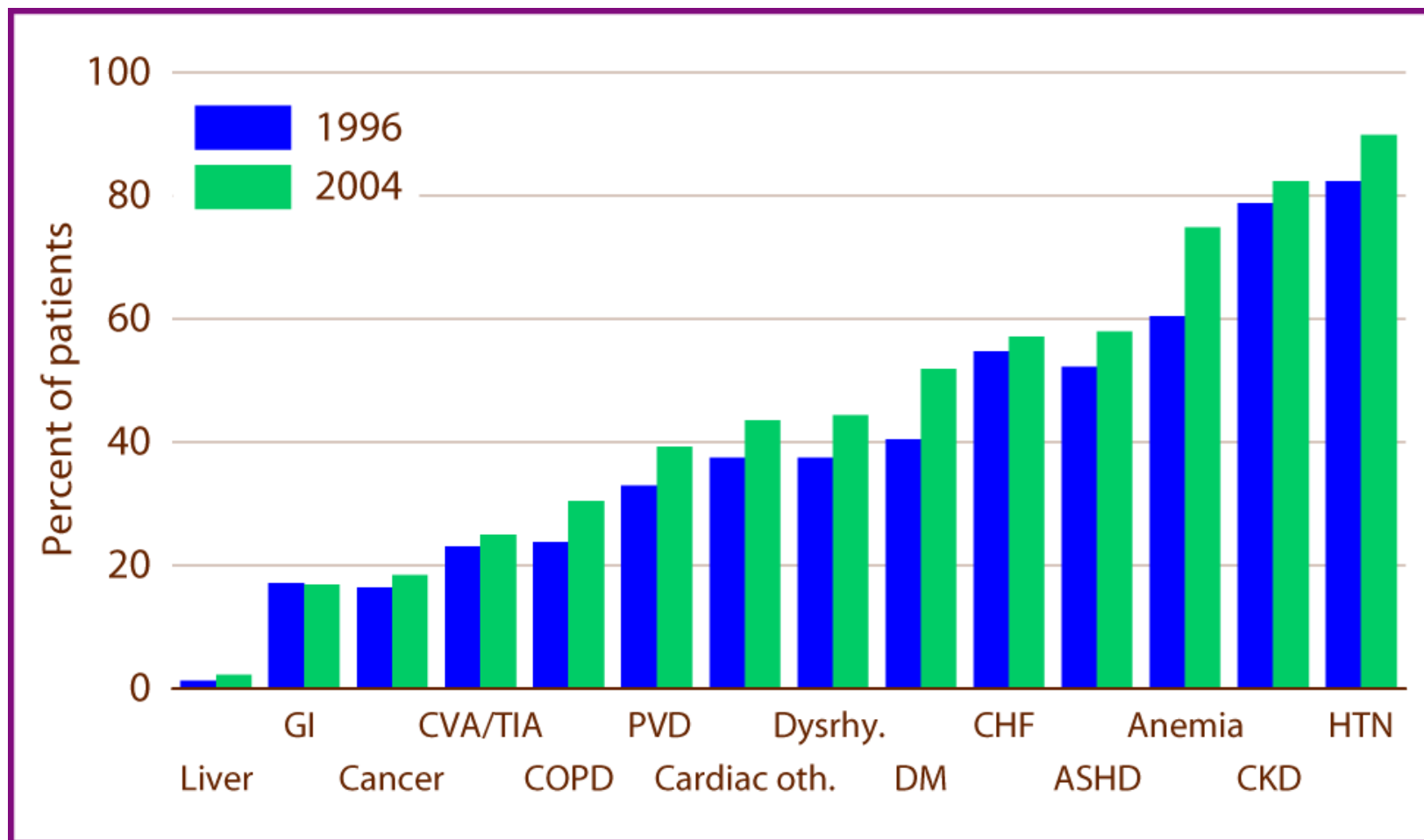
Interakce srdce ↔ ledviny



KDOQI doporučení pro diagnostiku a léčbu diabetického onemocnění ledvin



Komorbidity vzniklé do 2 let před zahájením PDL





Kardiorenální syndrom - definice

→ patofyziologická porucha srdce a ledvin,
kdy akutní nebo chronická dysfunkce
jednoho orgánu může vést k akutní či
chronické dysfunkci druhého orgánu



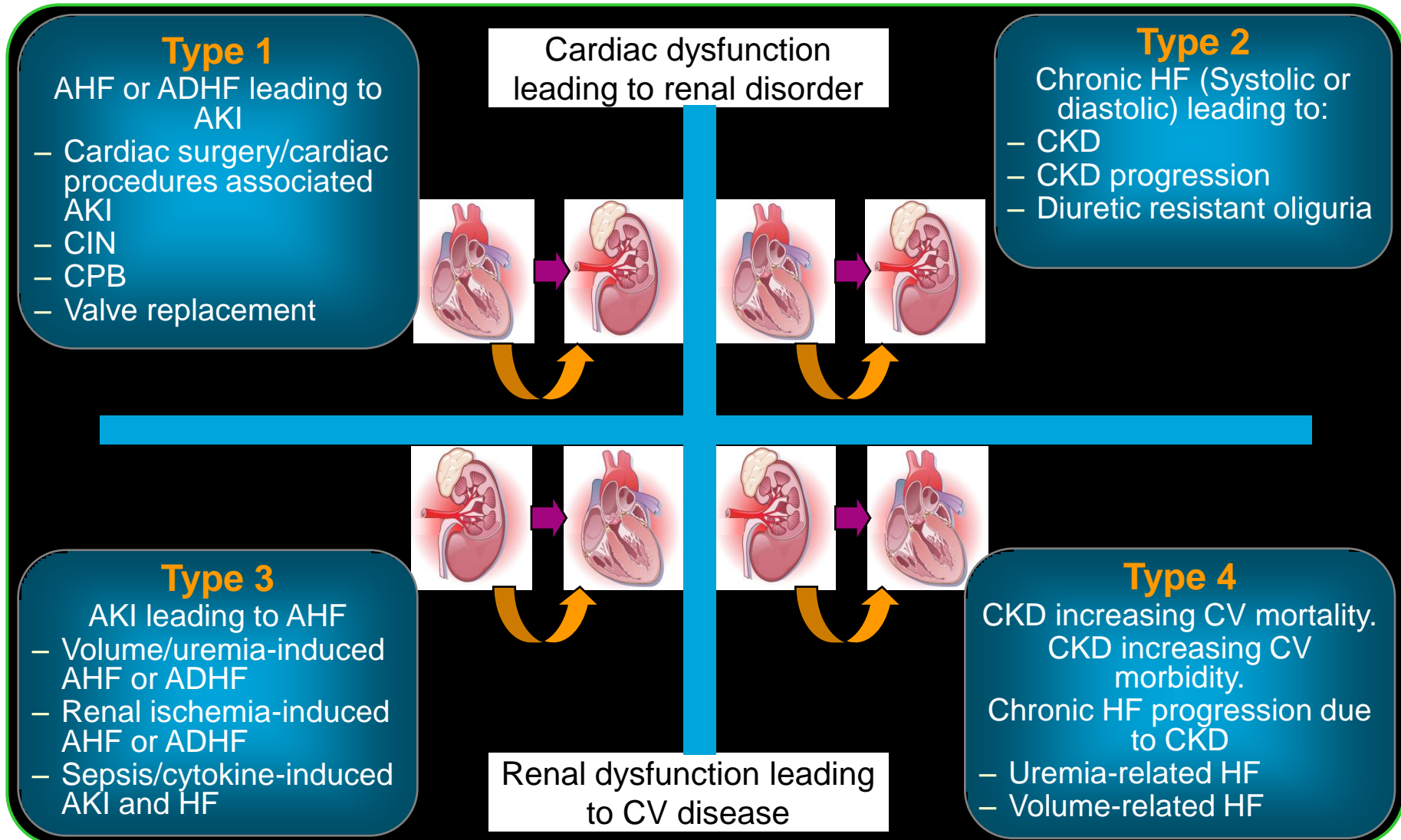
Kardio-renální syndrom – klasifikace

Klasifikace KRS:



KRS - typ:	Primární (vyvolávající) choroba	Sekundární (následná) choroba
Typ 1 - akutní KRS	Akutní srdeční selhání (např. kardiogenní šok)	Akutní selhání ledvin
Typ 2 - chron. KRS	Chronické progresivní srdeční selhávání	Chronické progredující selhávání funkce ledvinné
Typ 3 - akutní RKS	Náhlé zhoršení renální funkce (např. akutní ischemie ledvin, akutní glomerulonefritida)	Akutní srdeční dysfunkce (srd.selhání, arytmie, ischemie)
Typ 4 - chron. RKS	Chronické onemocnění ledvin (CKD)	Horšení srdeční funkce, hypertrofie LKS, riziko vzniku KV příhod
Typ 5 - sekundární	Systémové změny (např. sepse)	Srdeční + renální dysfunkce

ADQI Consensus Classification for Cardio-Renal Syndrome (CRS): **define typ 1–5**



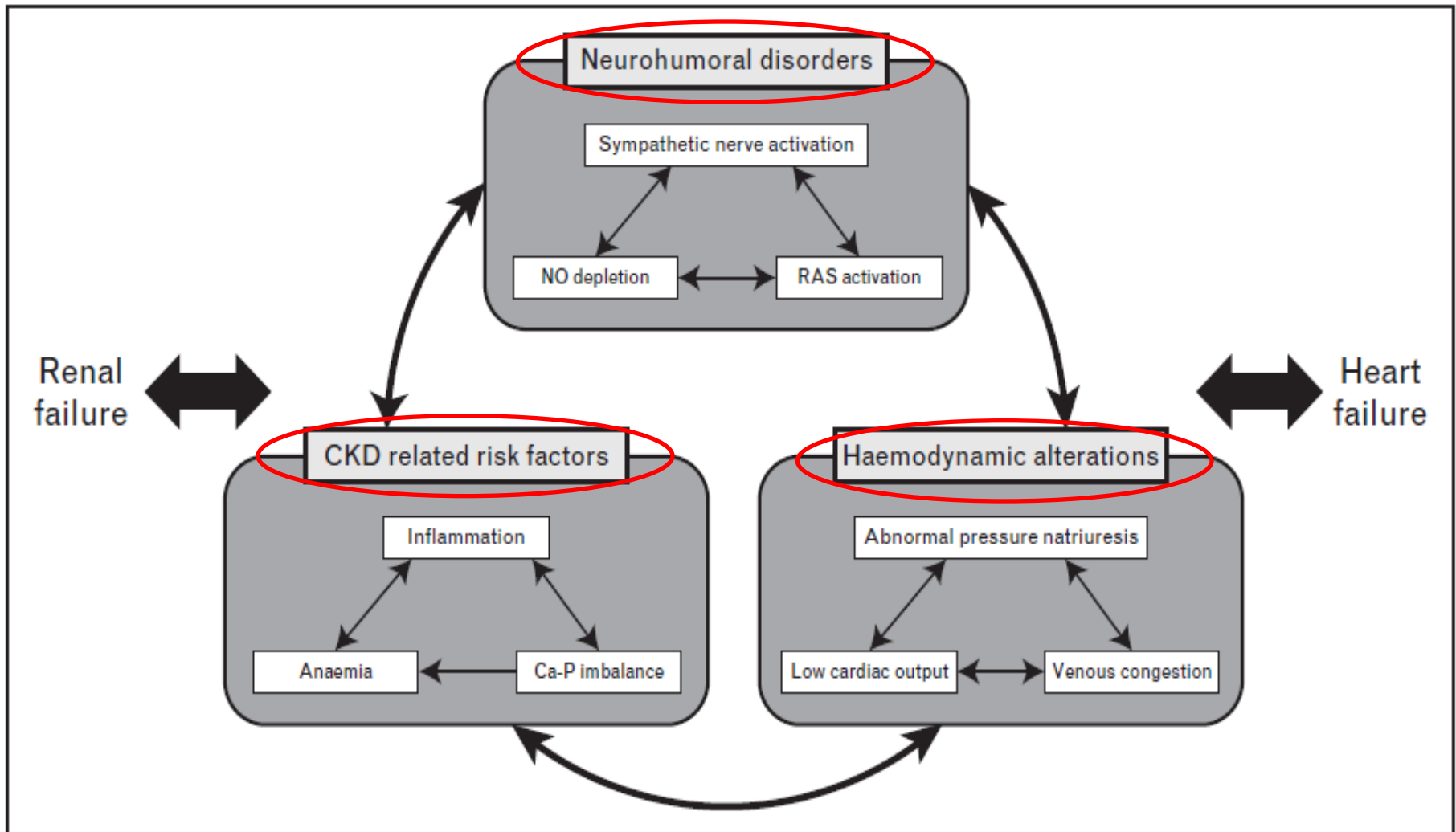
Haapio M, et al. J Am Soc Nephrol 2008;19:388A. F-PO1245; Ronco C, et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:1527–39

AHF, acute heart failure; ADHF, acute decompensated heart failure; AKI, acute kidney injury; CIN, contrast-induced nephropathy; CPB, cardiopulmonary bypass



Kardio-renální syndrom – patofyziologie

KRS – patofyziologie kardiorenálných interakcí u CKD

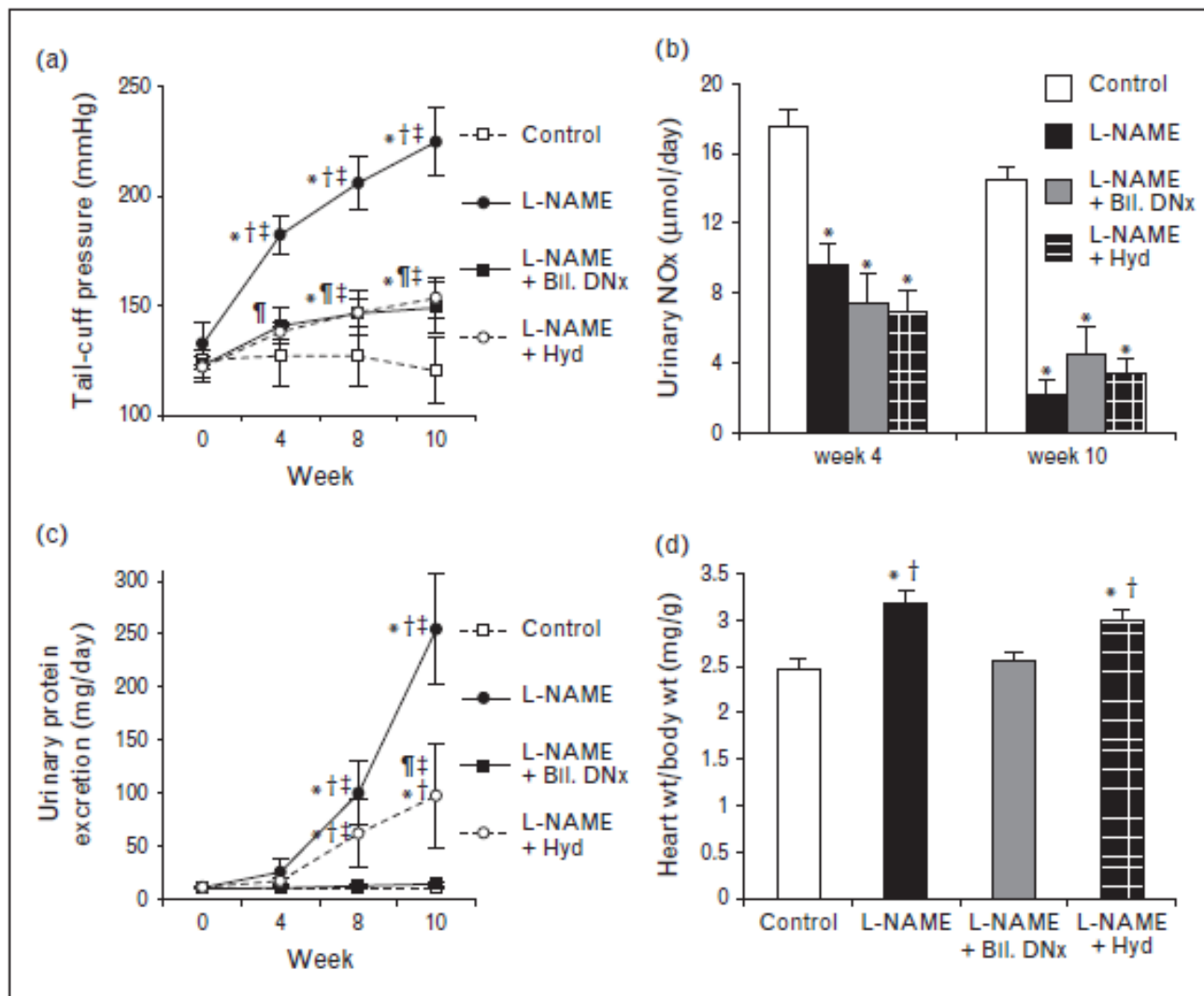


1/ neurohumorální poruchy

- **deplece NO:**
 - akumulace ADMA ⇒ chron.inhibice NO ⇒ další aktivace RAS a SN ⇒ rozvoj KRS
- **aktivace renin-angiotensinového systému:**
 - ⇒ přímé poškození orgánů (ledvin i srdce)
 - albuminurie je nezávislý rizikový faktor progresu CKD tak KVCH
 - blokáda RAS je silný protektivní faktor rozvoje KRS
- **aktivace sympatiku (SN)**
 - je přítomna již od incipientních fází CKD
 - komplexní mechanismy aktivace (redukce renální tkáně, stimulace renálních baroreceptorů a chemoreceptorů, ischemie renální, zvýšení cirkulujícího a mozkového RAS, deplece NO)
 - denervace v experimentu s pozitivním efektem
 - CAVE: nedostatečný efekt v klinických studiích

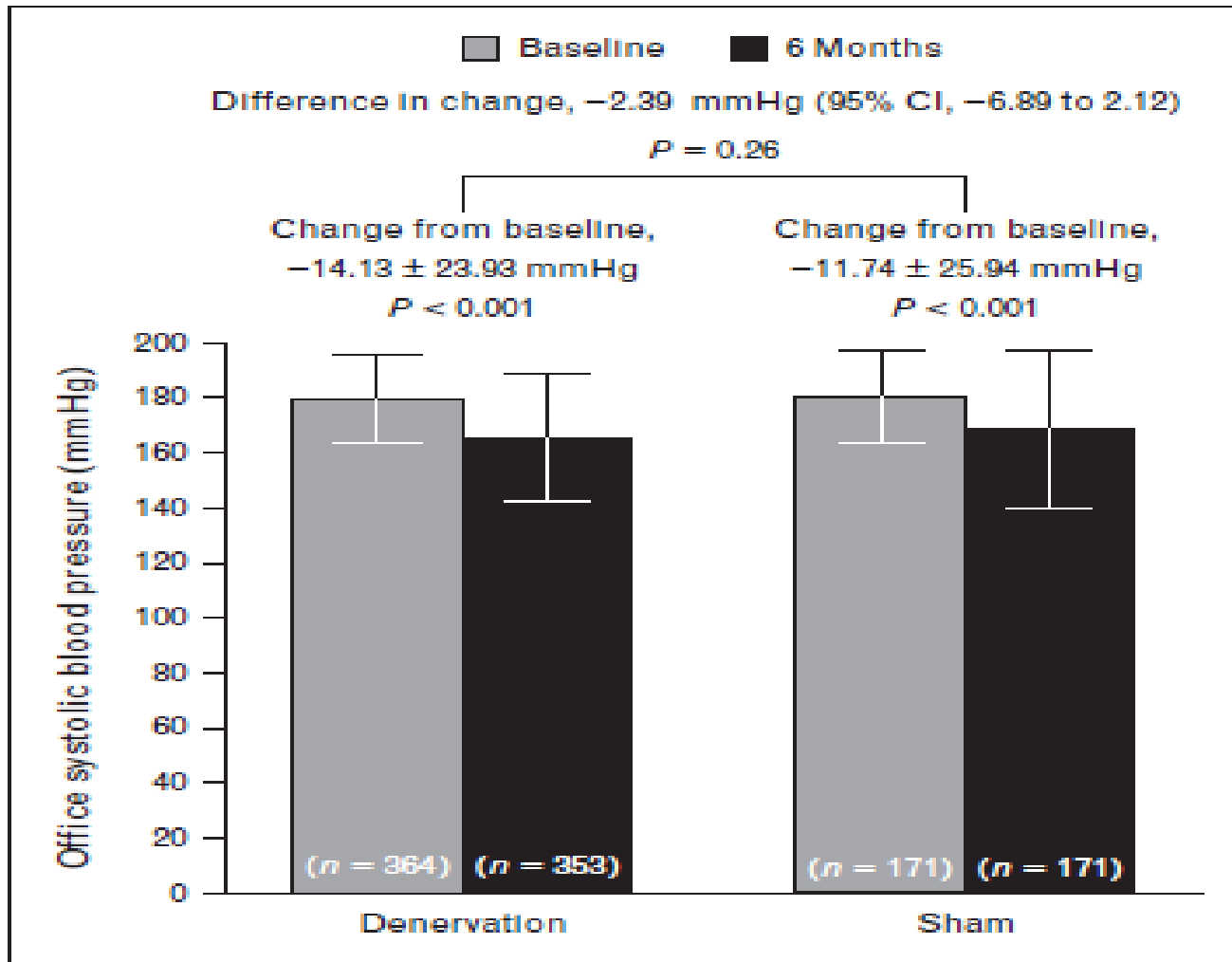
Renální denervace u krys

- L-NAME: inhibitor syntézy NO \Rightarrow proteinurie a LVH (resp. KRS)
- efekt suprimován bilat.renální denervací sympatiku (nikoli hydralazinem)

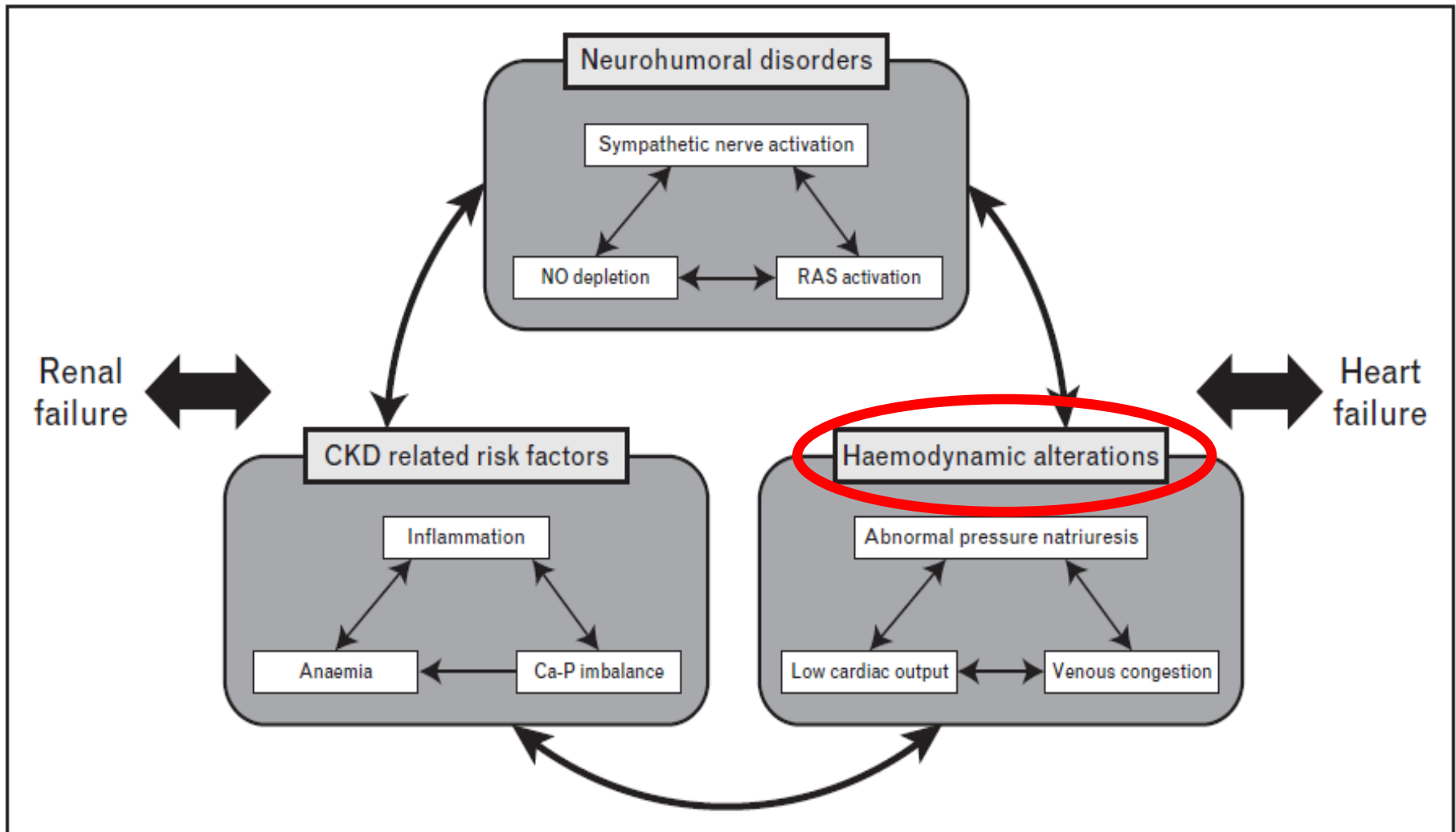


Renální denervace v klinice (SYMPPLICITY HTN-3)

- pokles TK nebyl signifikantní ($=2,39$ mmHg)
- důvody: a/ neúplná ablace SN, b/ problematická selekce pacientů



KRS – patofyziologie kardiorenálných interakcí u CKD – **aterace hemodynamiky**

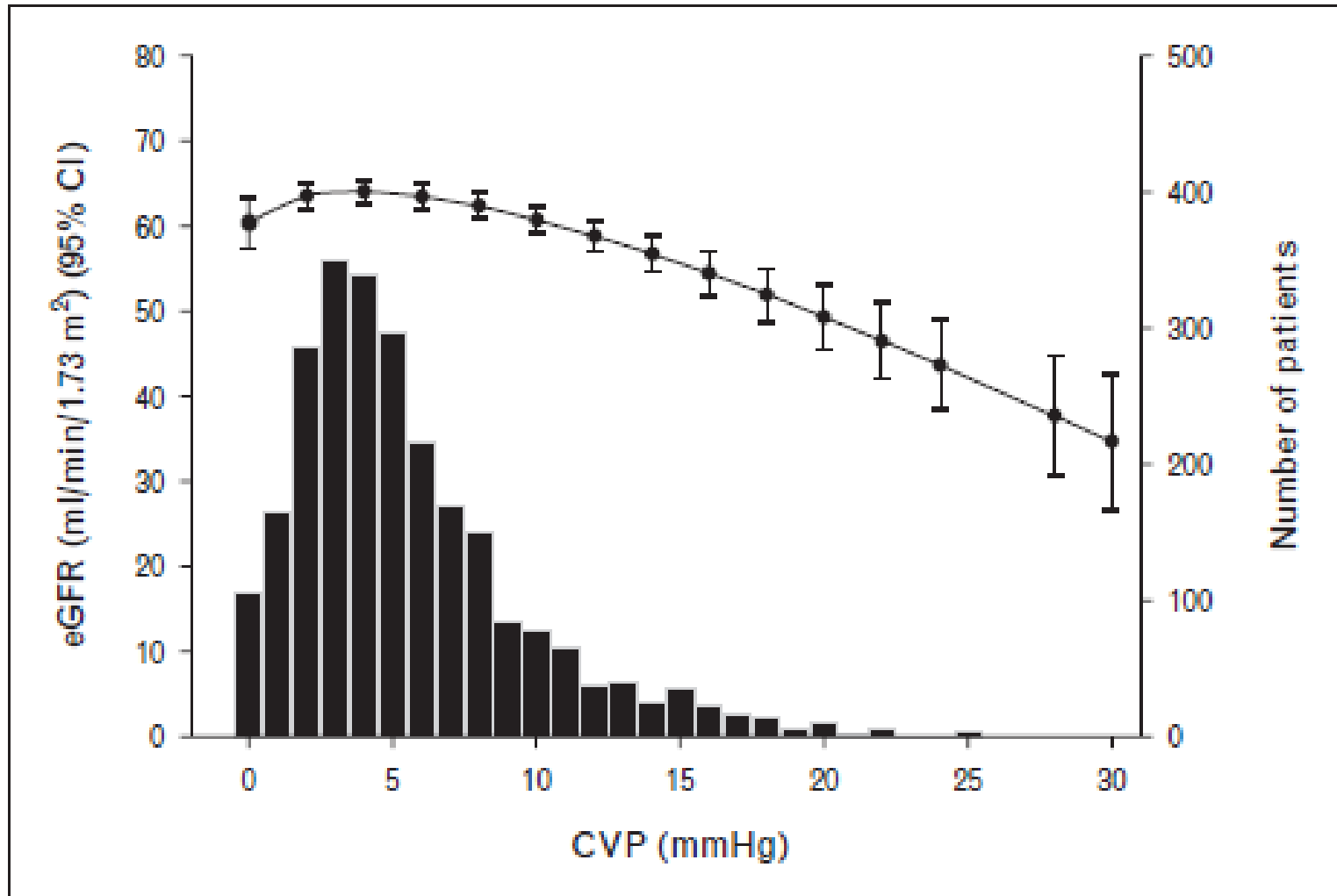


2/ alterace hemodynamiky

- **změny natriuresy (klasická low-flow theory):**
 - regulace Na \Rightarrow regulace CTV+TK \Rightarrow udržení perfuse ledvin (+srdce)
 - CKD pac.: \downarrow počtu nefronů \Rightarrow \downarrow eGFR \Rightarrow \downarrow exkrece Na \Rightarrow \downarrow efektivního cirkulujícího volumu (\downarrow srdečního výdeje a arterial underfilling) \Rightarrow \downarrow perfuse
- **renální žilní hypertenze (nové poznatky):**
 - studie ADHERE: mimo nízkého srdečního vývoje je přítomna též renální žilní kongesce \Rightarrow žilní hypertenze \Rightarrow renální dysfunkce
 - role centrálního žilního tlaku (studie ESCAPE)
 - role \downarrow glomerulárního filtračního tlaku
 - další faktory (myogenní odpověď, TGF – tubuloglomerulární feedback, hypoxie, zánětlivý stav, další neurohumorální faktory,)

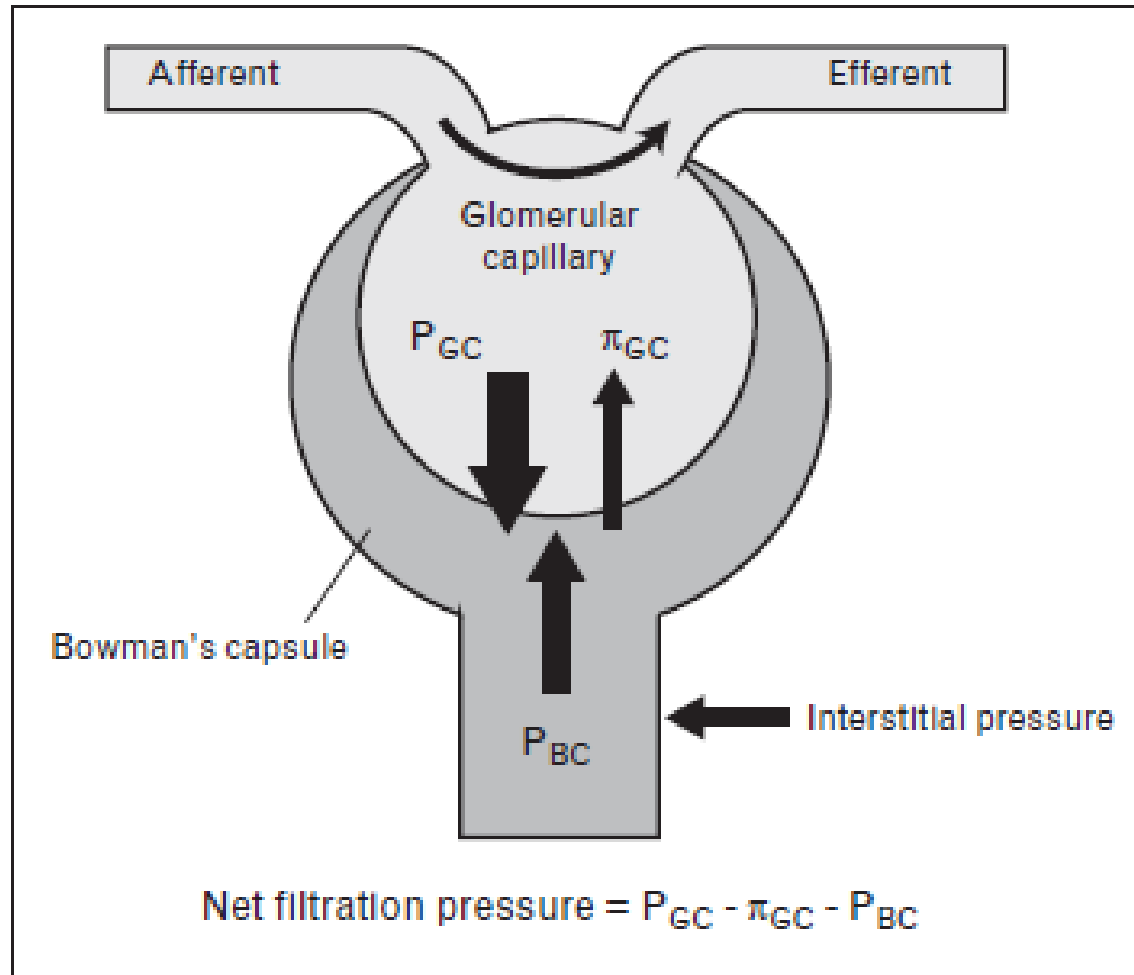
Centrální žilní tlak a eGFR

- hemodynamické důsledky změny CŽT na glomerulární filtraci
(adjustováno na věk, pohladí a srdeční index)

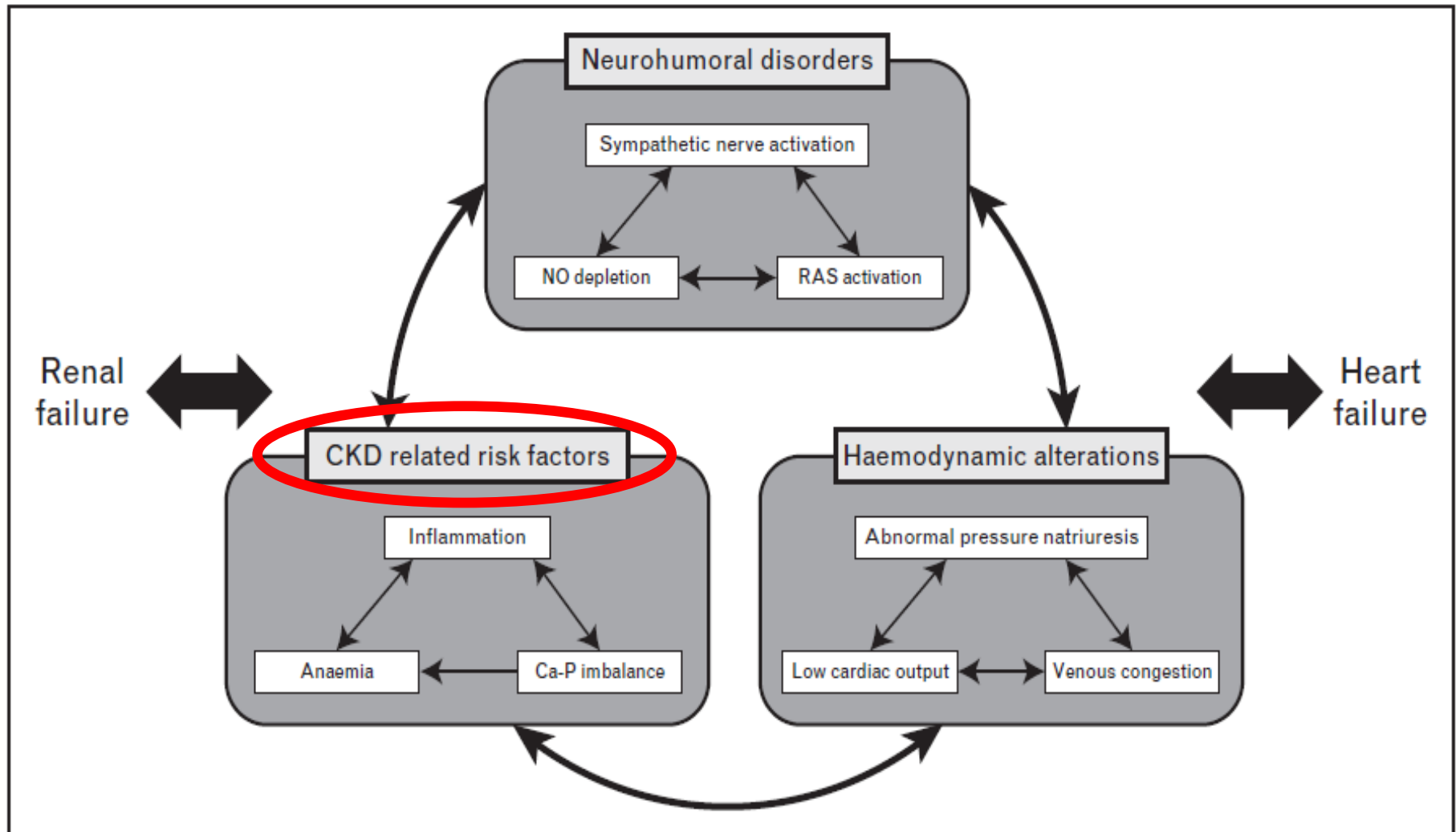


Snížení glomerulárního filtračního tlaku

- \uparrow intersticiálního tlaku $\Rightarrow \uparrow$ hydrostatického tlaku v Bowmanově kapsule (P_{BC})
 $\Rightarrow \downarrow$ čistého filtračního tlaku



KRS – patofyziologie kardiorenálných interakcí u CKD – faktory CKD

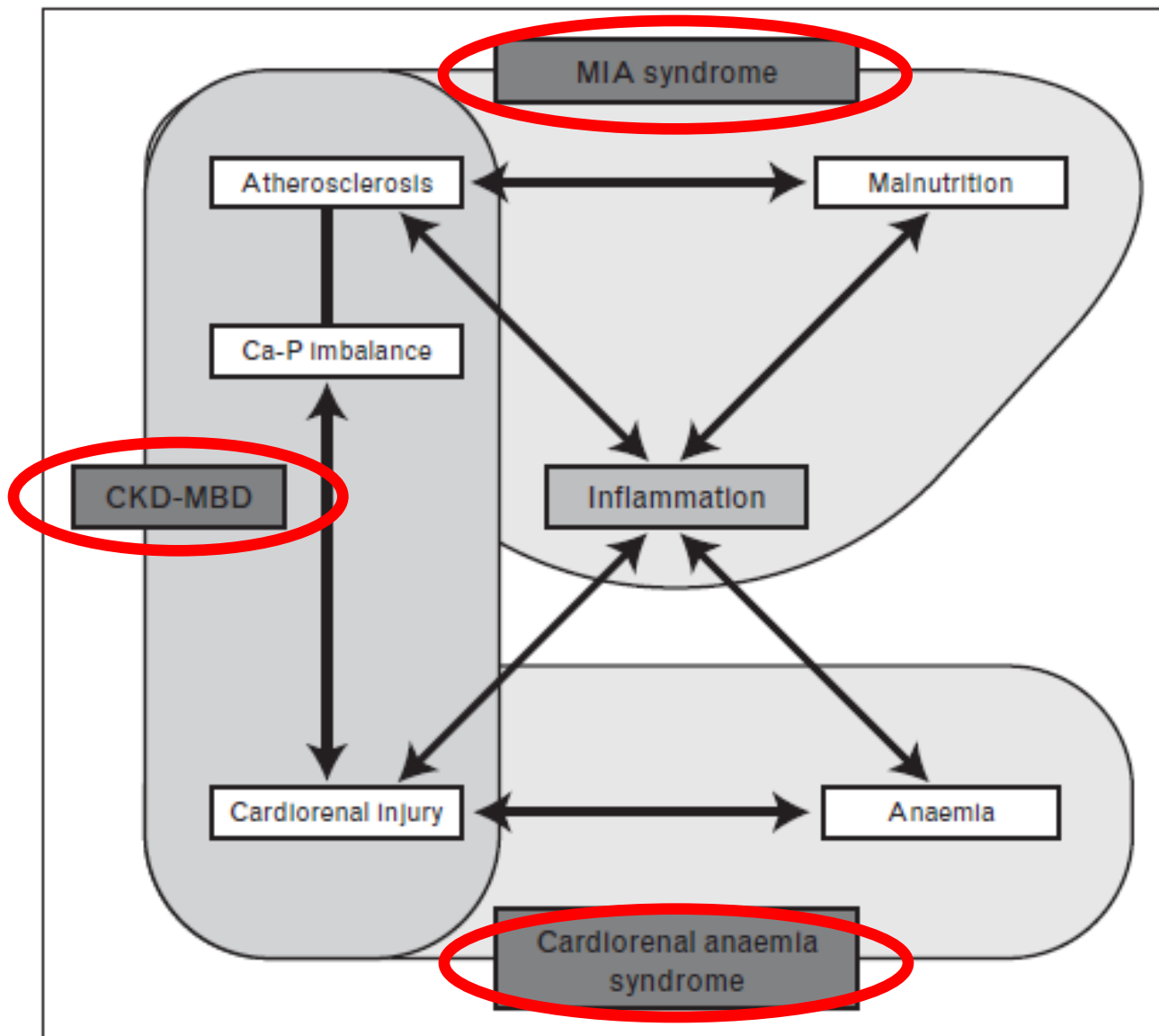


3/ faktory související s CKD (nové rizikové faktory)

- **anémie** ⇒ **CRA syndrom** (= cardio-renal anemia sy)
 - je v přímé souvislosti s KV mortalitou (LVH)
 - EPO-rezistentní anemie u MIA sy
- **zánět** ⇒ **MIA syndrom**:
 - malnutrition – inflammation – atherosclerosis ⇒ rozvoj KRS
 - produkce uremických toxinů + ↓ clearance ⇒ ↑ zánětlivých cytokinů ⇒ KRS, KV i celková mortalita
 - žilní městnání+objemové přetížení ⇒ edém+prozánětlivý stav
 - zánětlivý stav ⇒ vaskulární kalcifikace
- **Ca-P-PTH dysbalance** ⇒ **CKD-MBD syndrom** (CKD-related mineral bone disorder)
 - je přítomna již od incipientních fází CKD (↓ vit.D)
 - protizánětlivý+kardioprotektivní efekt vit.D
 - VDRA-paricalcitol: a/ VITAL: ↓ MAU; b/ PRIMO: 0 efekt na LVH
 - FGF23 (fibroblast growth factor 23)

Schéma interakcí faktorů souvisejících s CKD

⇒ MIA sy + CRA sy + CKD-MBD





Hypertrofie levé komory (LVH) a anémie u CKD

Prevalence hypertrofie levé komory (LVH) a progresse anémie při progresi renální insuficience

renální insuficience	Ccr ml/min	prevalence LVH	prům. Hb g/l
obecná populace		17 %	
mírná	75–50	27 %	141
střední	50–25	31 %	127
těžká	< 25	45 %	114
začátek dialýzy		75 %	89

Kauzální vztah?

Anémie pravděpodobně začíná při poklesu CCr na cca 50 ml/min

- Progrese renální insuficience je spojena s vývojem LVH a jejích komplikací.
- Prevalence LVH se začíná zvyšovat v časně fázi renální insuficience – není přesně známo kdy.
- Incidence LVH je u pacientů při zahájení dialyzační léčby 4–5krát vyšší než v obecné populaci.

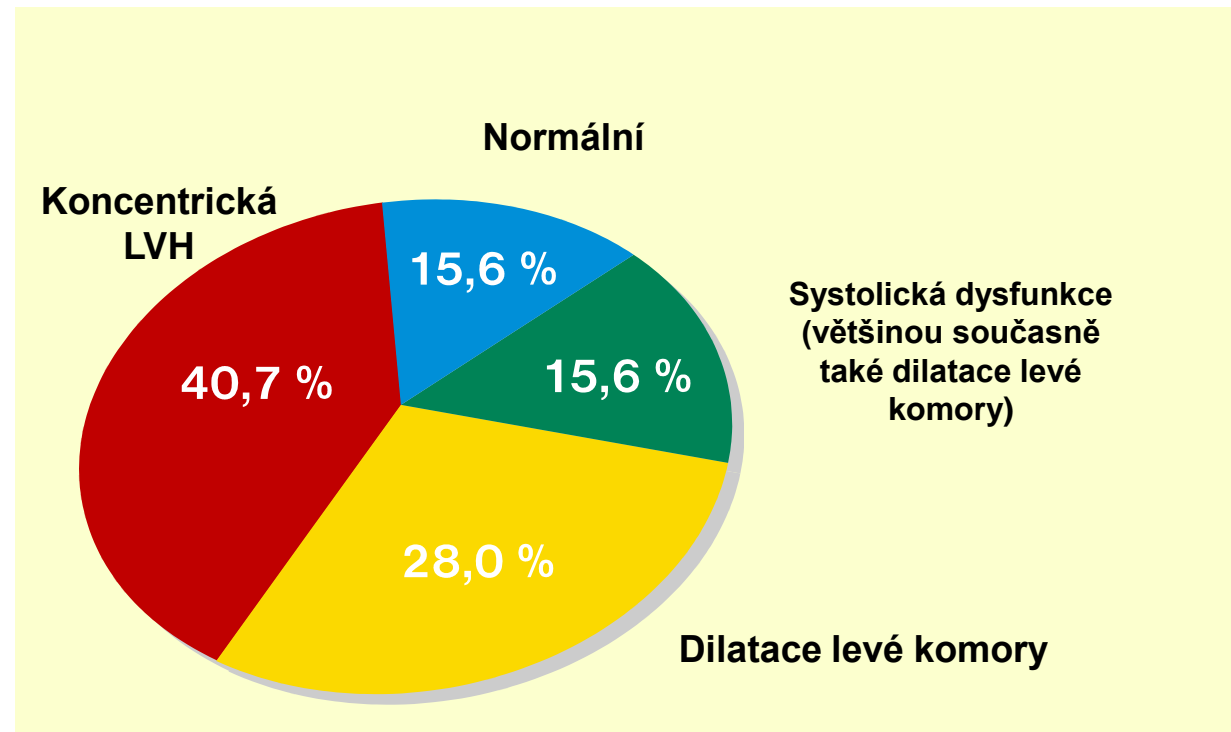
Důsledky LVH

- **Zvýšený počet epizod ischemie myokardu**
 - snížená koronární rezerva
 - riziko je u LVH zvýšeno 3–6krát
 - *To je vyvoláno*
 - koronární aterosklerózou
 - nemocí malých tepen (“small vessel disease”)
 - sníženou buněčnou spotřebou O₂, zhoršovanou anémií
 - **Cave:** 30 % pacientů se symptomy ischemie nemá onemocnění velkých tepen
- **Zvýšený výskyt srdečního selhání**, zejména v důsledku diastolické dysfunkce
 - riziko srdečního selhání je u LVH zvýšeno 4krát
- **Arytmie**

LVH zvyšuje mortalitu 4krát: 10–30 % pacientů umírá v průběhu prvního roku dialýzy

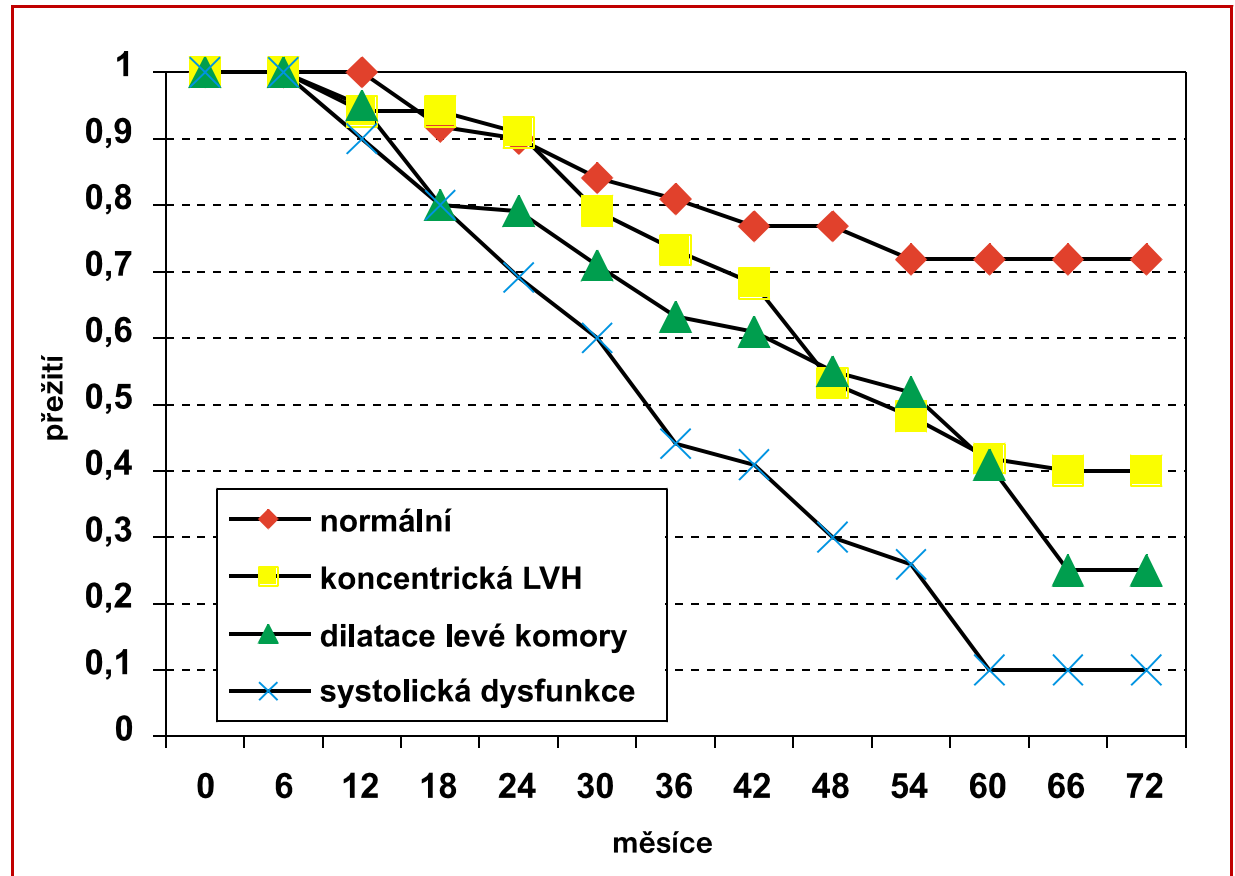
Prospektivní studie kohorty 433 dialyzovaných pacientů ve 3 centrech v Kanadě (od počátku 80. do začátku 90. let)

- Incidence poruch levé komory srdeční na začátku dialyzační léčby:



Prospektivní studie kohorty 433 dialyzovaných pacientů ve 3 centrech v Kanadě (od počátku 80. do začátku 90. let)

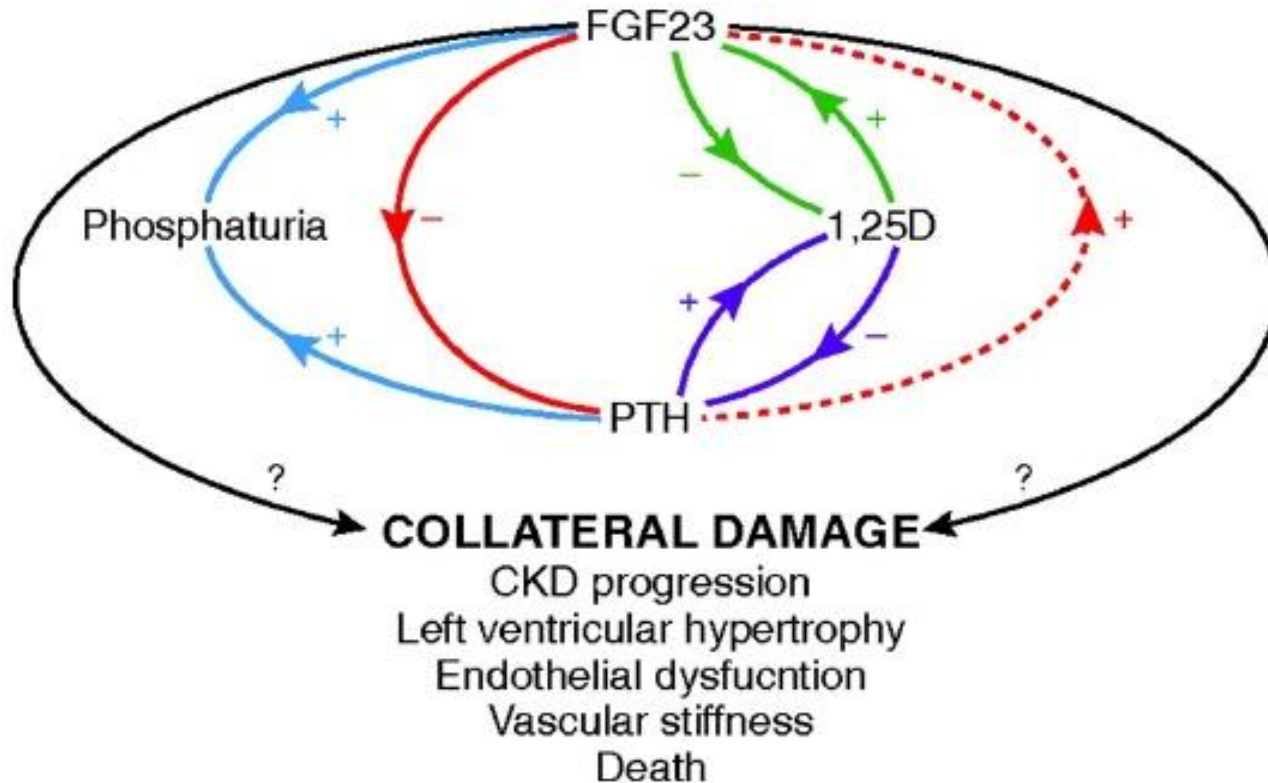
- Přežití od zahájení dialyzační léčby:



- LVH se systolickou dysfunkcí má nejhorší prognózu

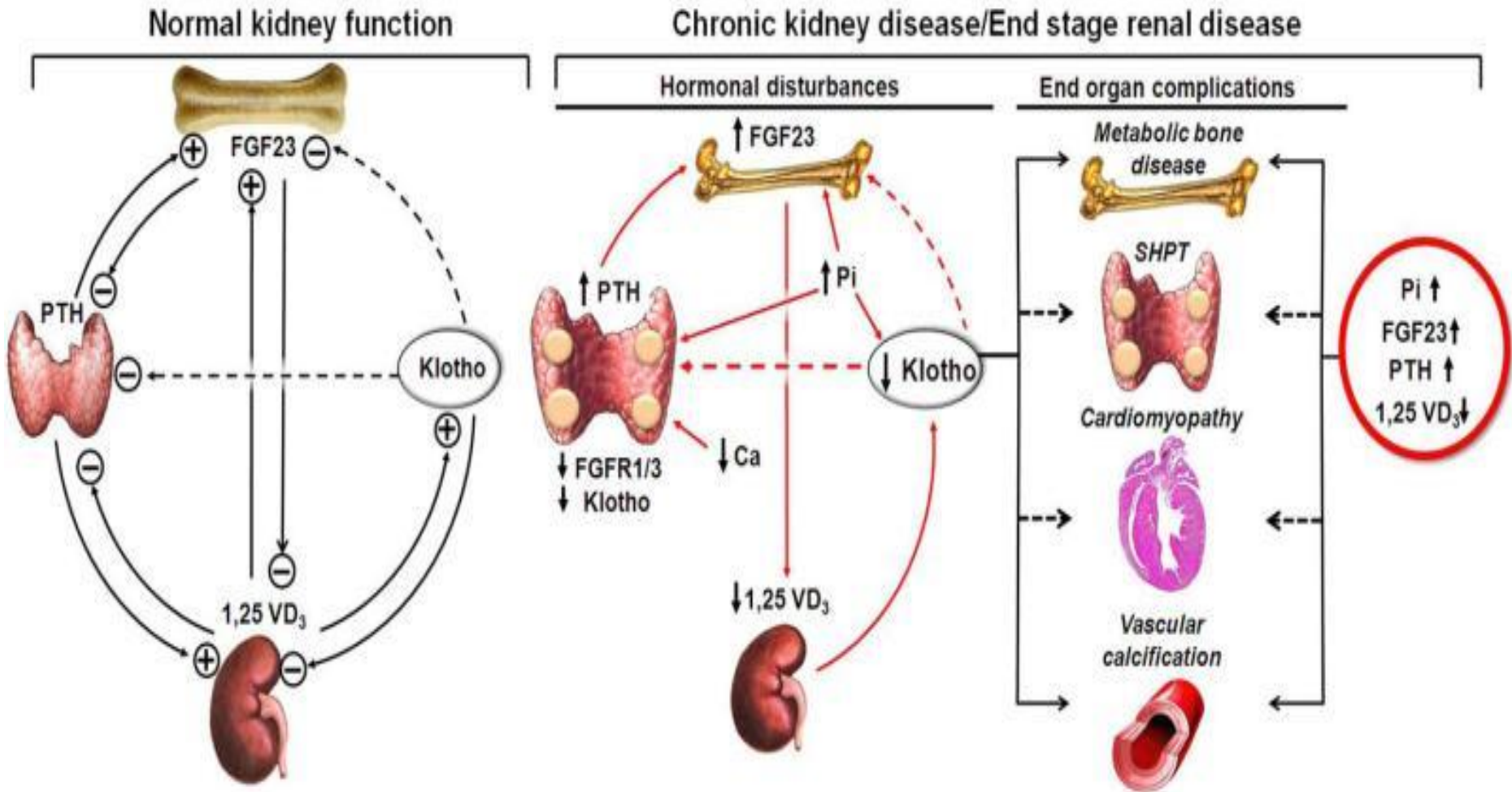
Fyziologické působení FGF23 a „kolaterální KV poškození“

Figure 2. Physiologic actions of FGF23

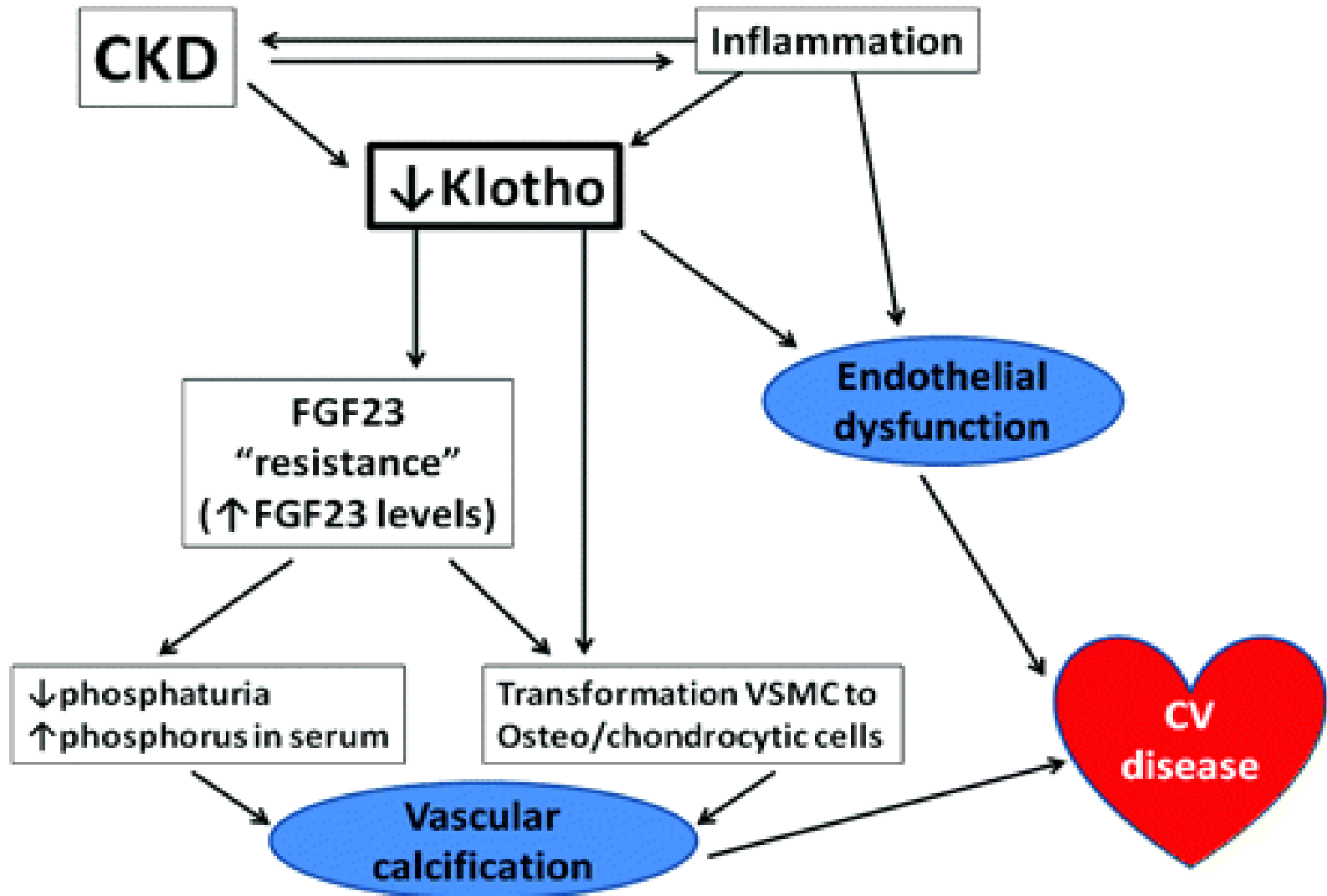


Wolf, M. J Am Soc Nephrol 2010;21:1427-1435

Renální a extrarenální účinky FGF23/Klotho

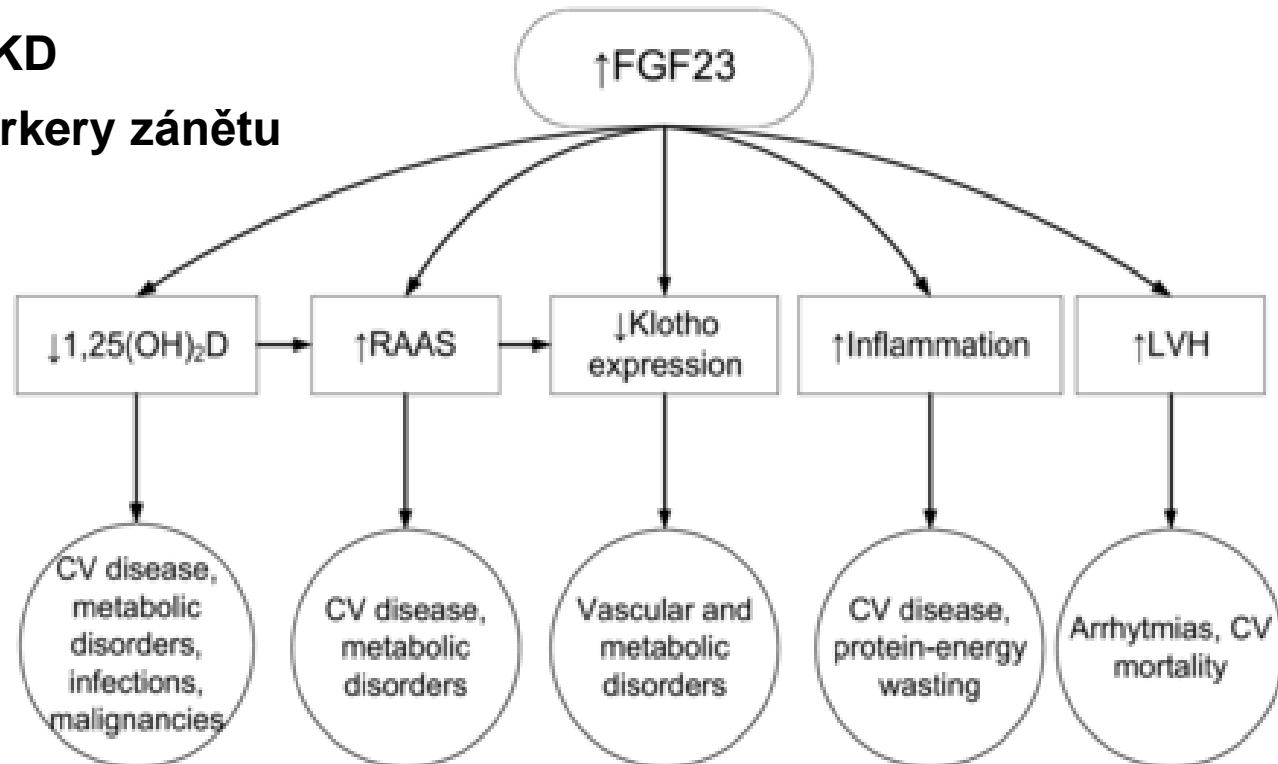


FGF23 a Klotho spojují CKD a KV onemocnění

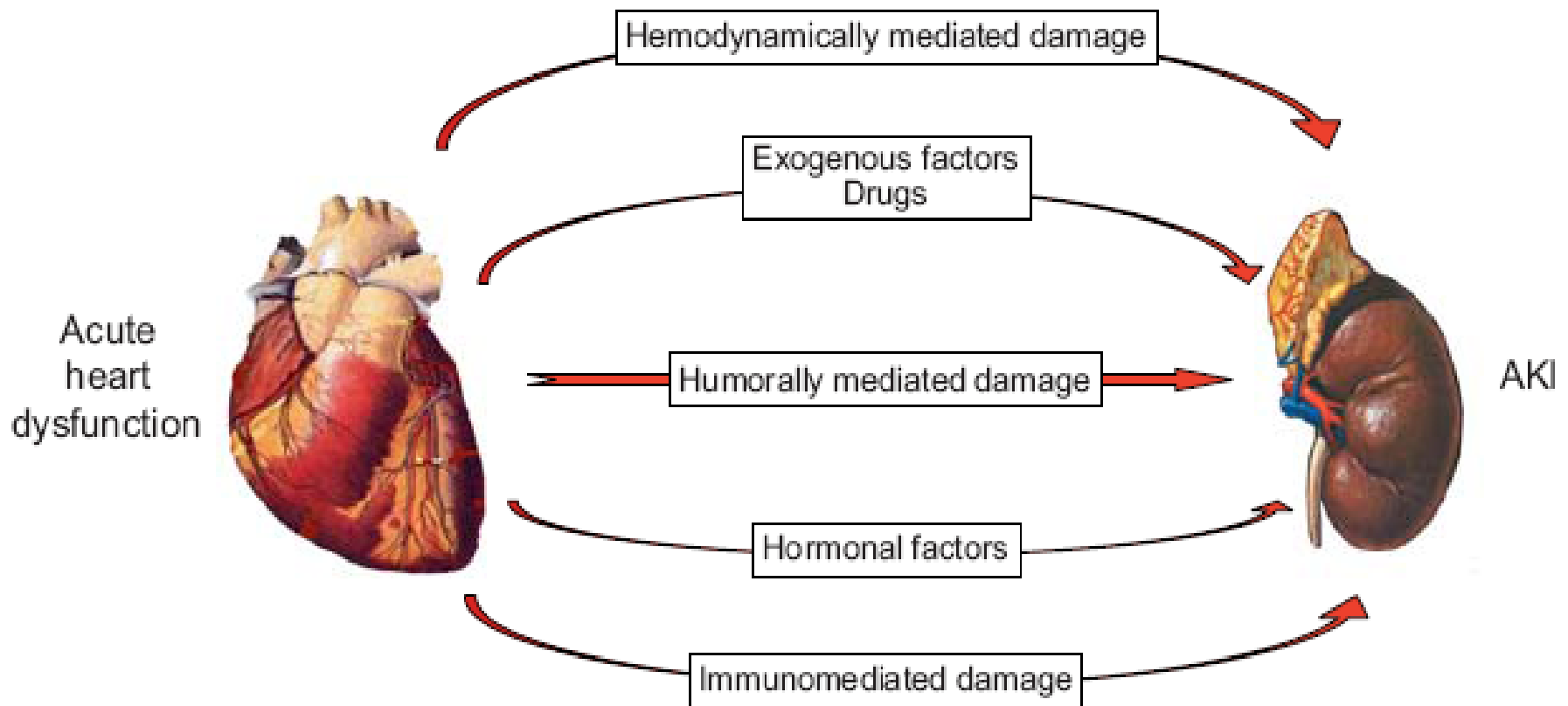


Elevace hladin FGF23 zvyšuje morbiditu a mortalitu

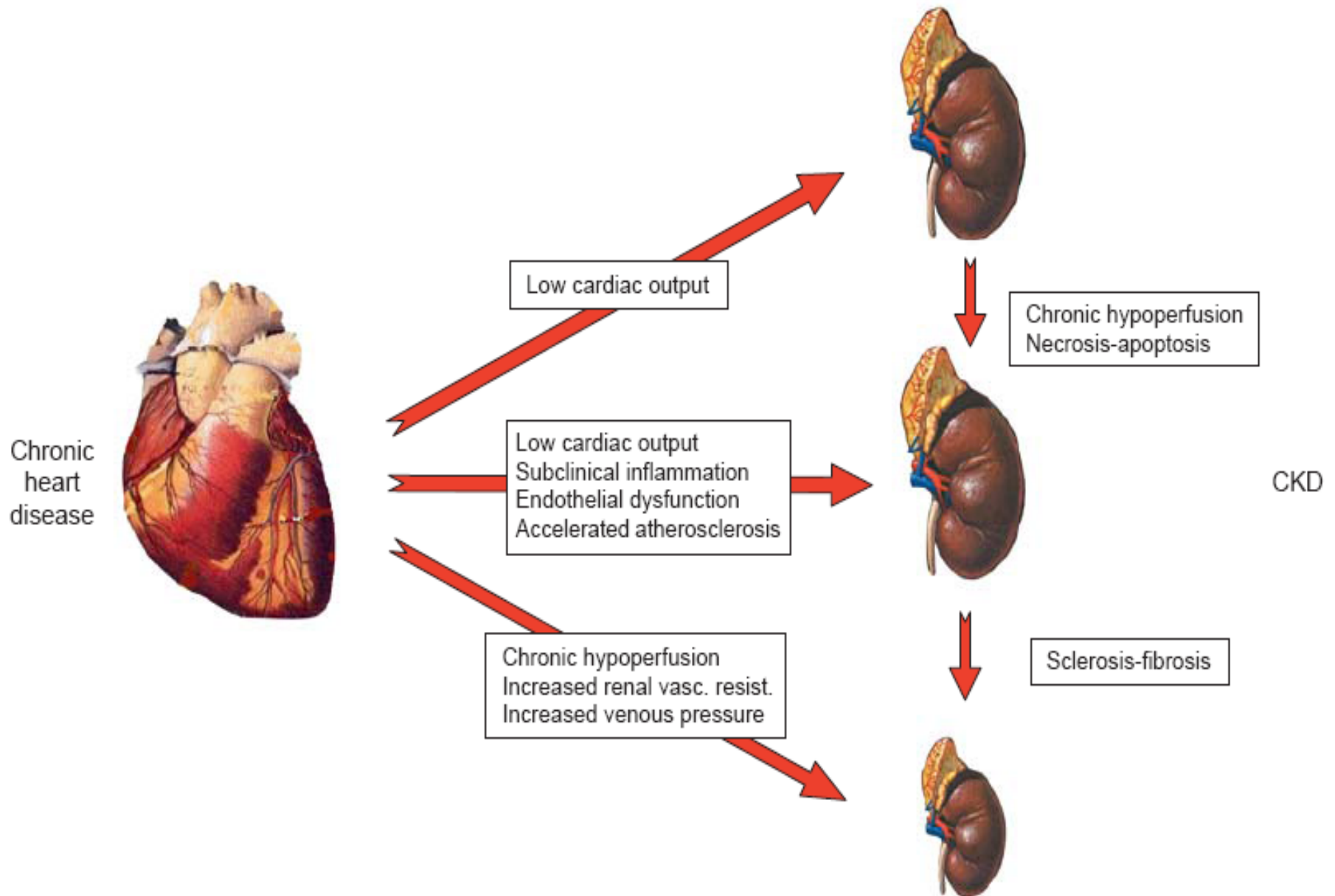
- ↑ mortalita u CKD, ESRD, po transplantaci ledviny i u normální GFR
- ↑ výskyt KV příhod
- ↑ výskyt cévních kalcifikací, ↑ výskyt HLK , cévního ztuhnutí, endoteliální dysfunkce
- ↑ progrese CKD
- Koreluje s markery zánětu



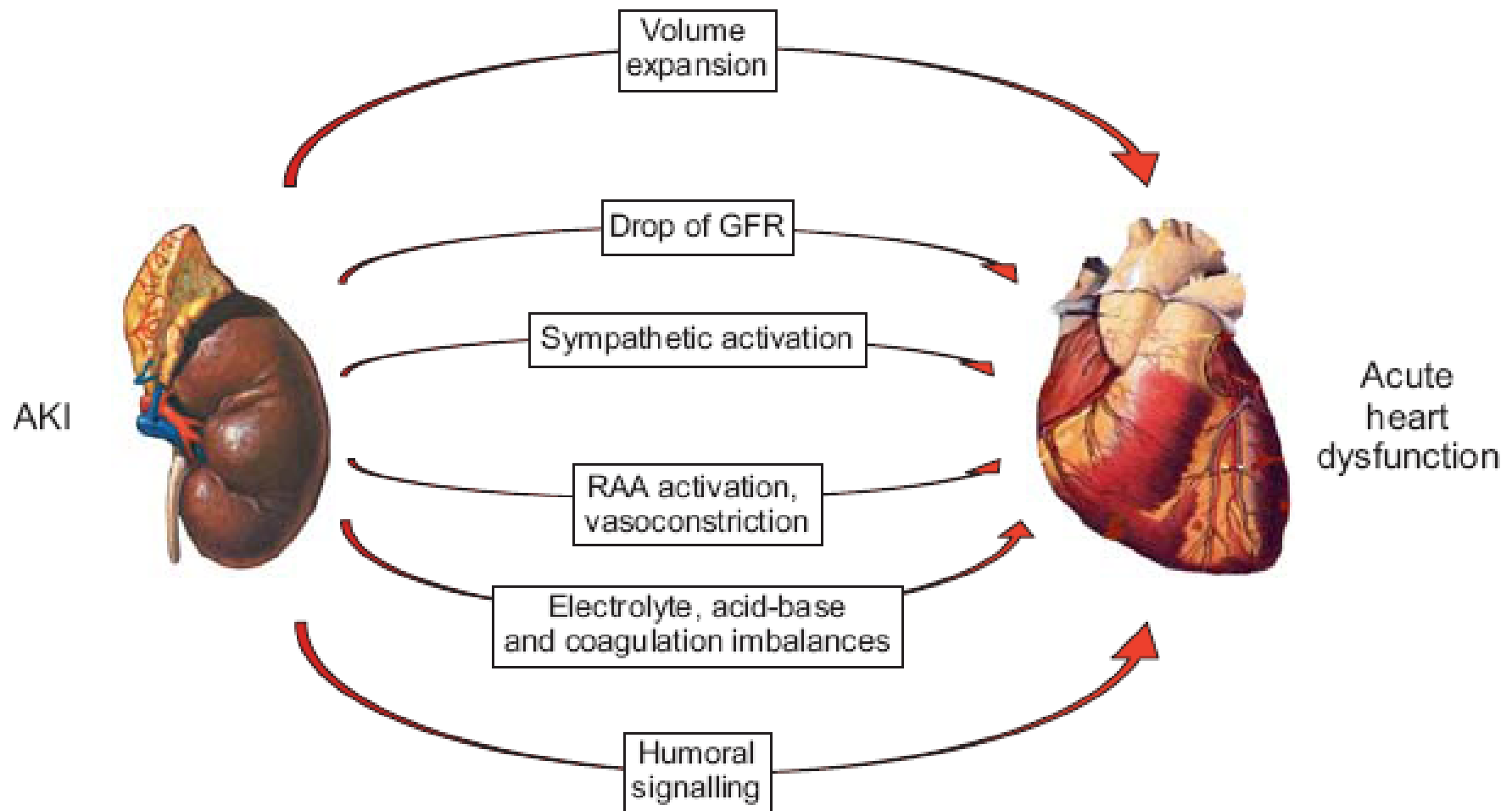
KRS typ I – patofyziologické interakce



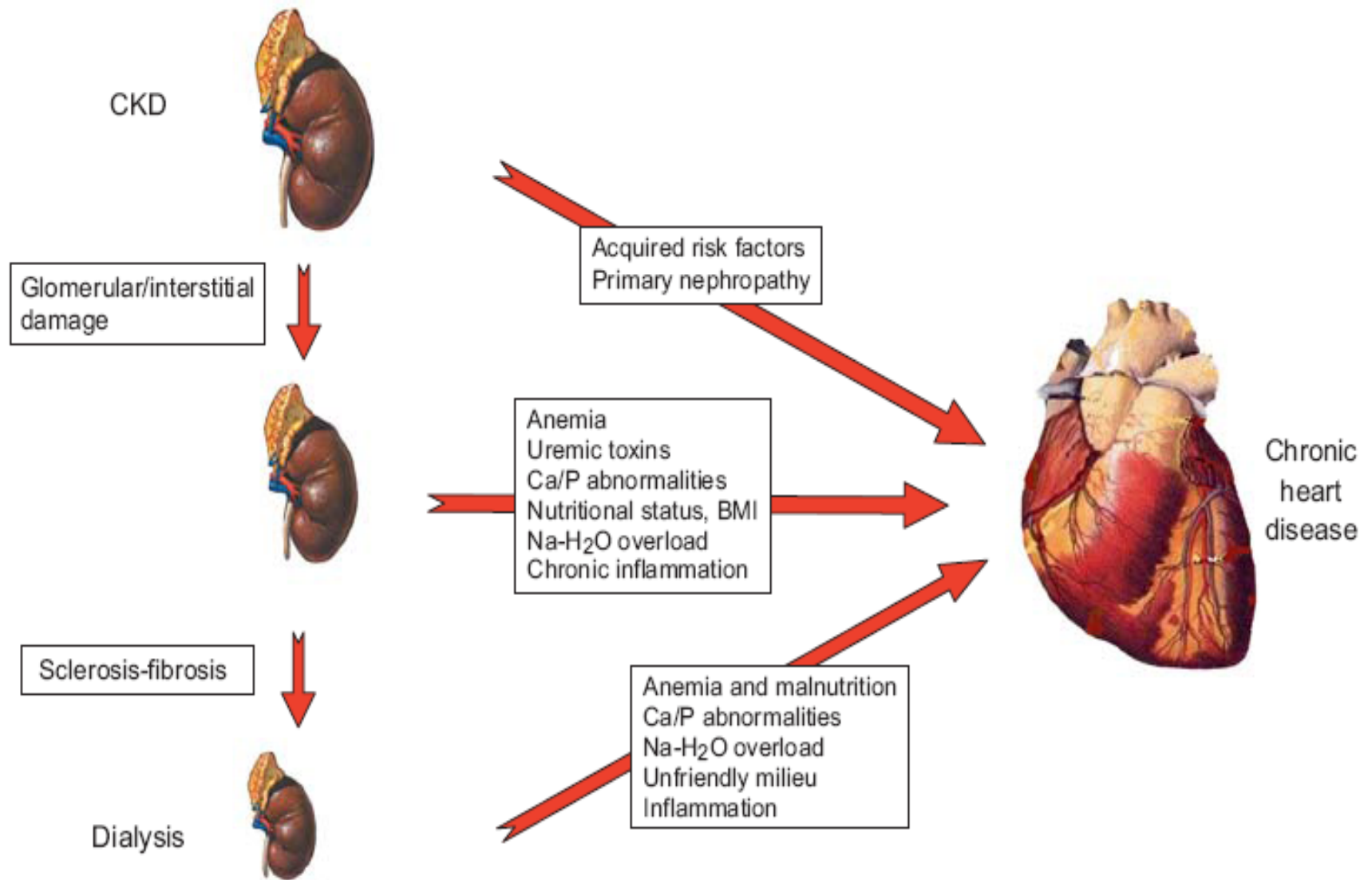
KRS typ II – patofyziologické interakce



KRS typ III – patofyziologické interakce



KRS typ IV – patofyziologické interakce

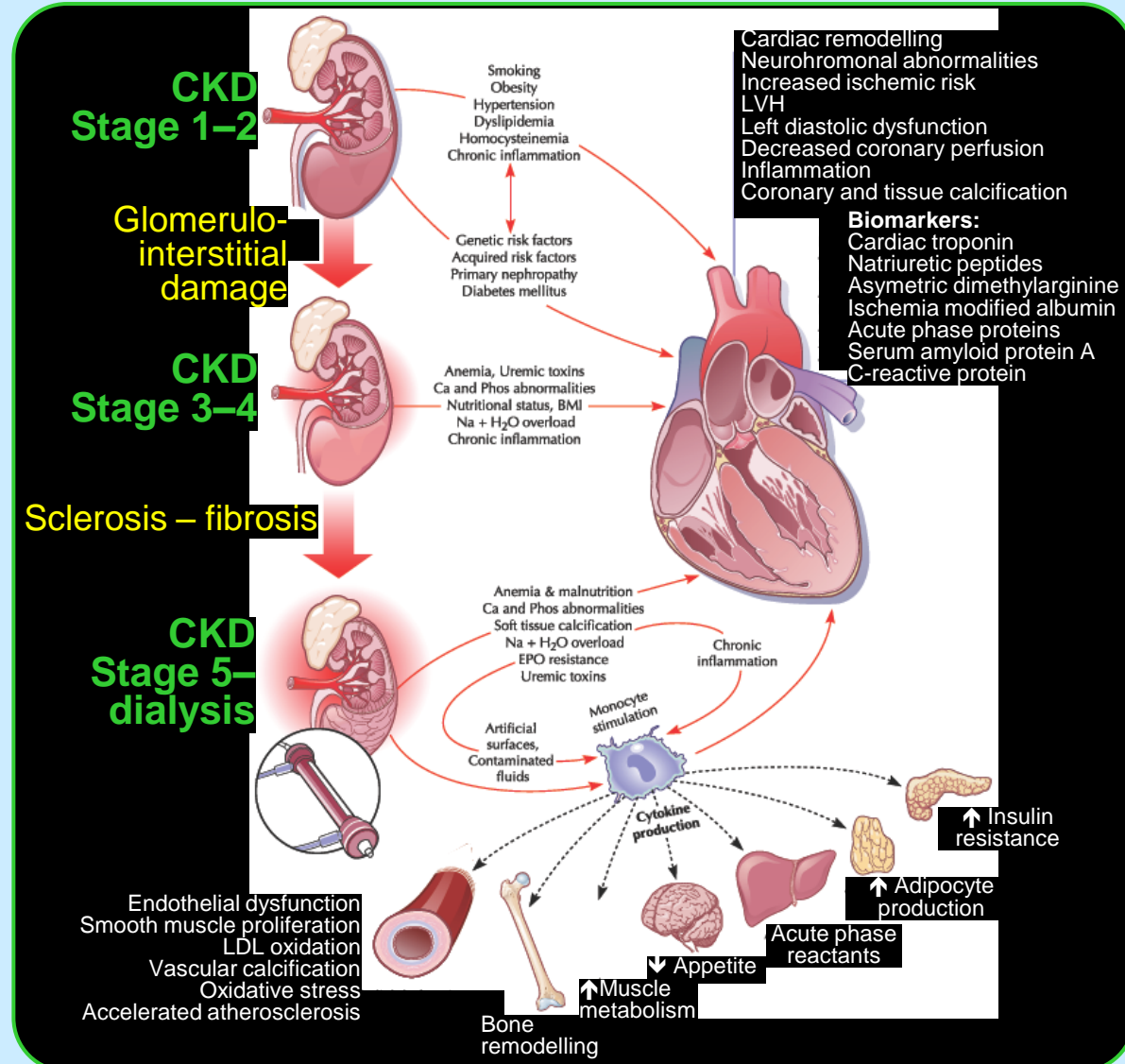


KRS typ IV – patofyziologické interakce

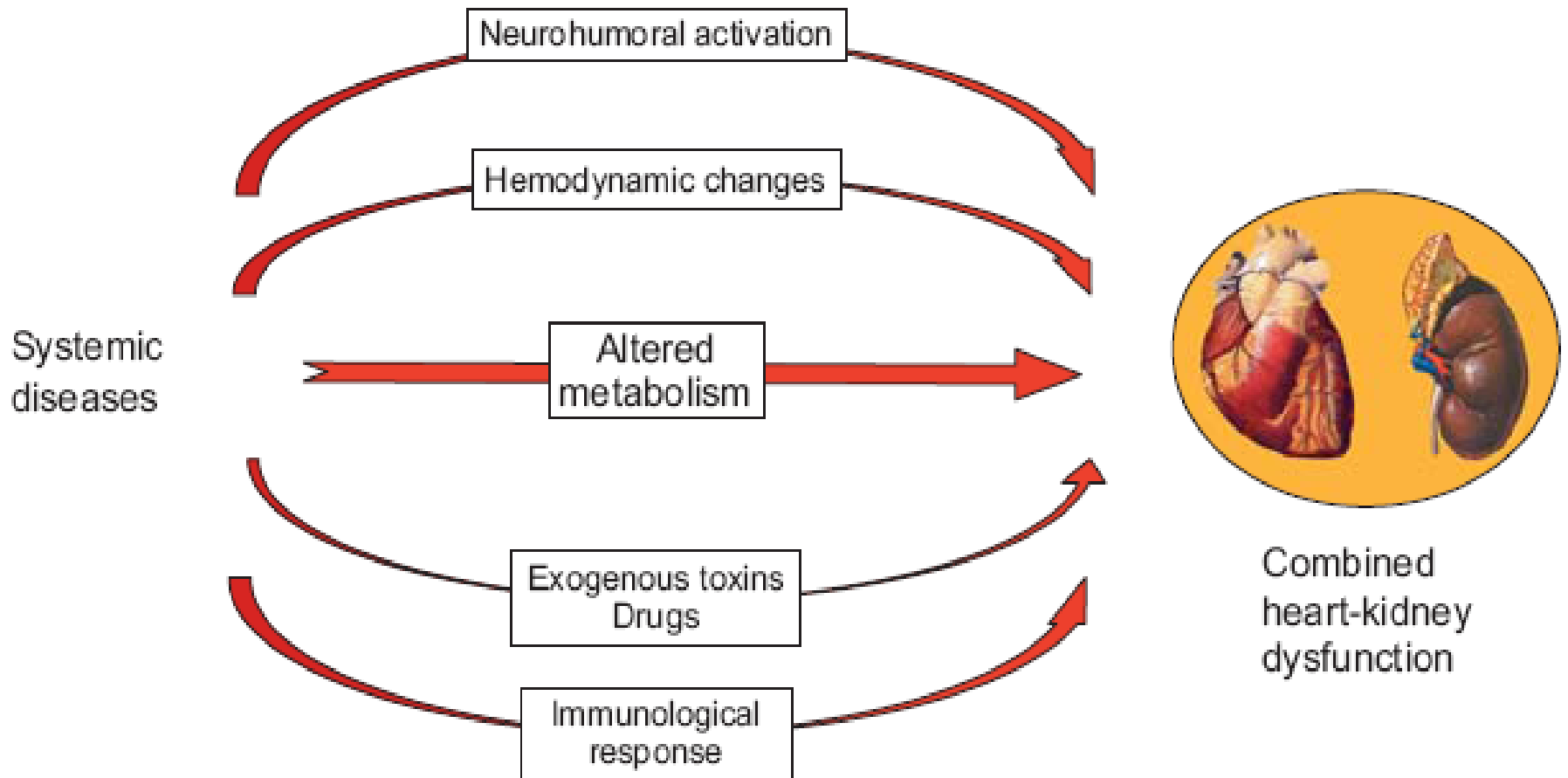
KRS typ 4:

je charakterizován změnami vyvolanými primární **CKD**, které vedou ke **snížení srdeční funkce**, k **hypertrofii LKS**, **diastolické dysfunkci** a/nebo **zvýšenému riziku vzniku kardiovaskulární události**

BMI, body mass index;
EPO, erythropoietin;
LDL, low-density lipoprotein



KRS typ V – patofyziologické interakce





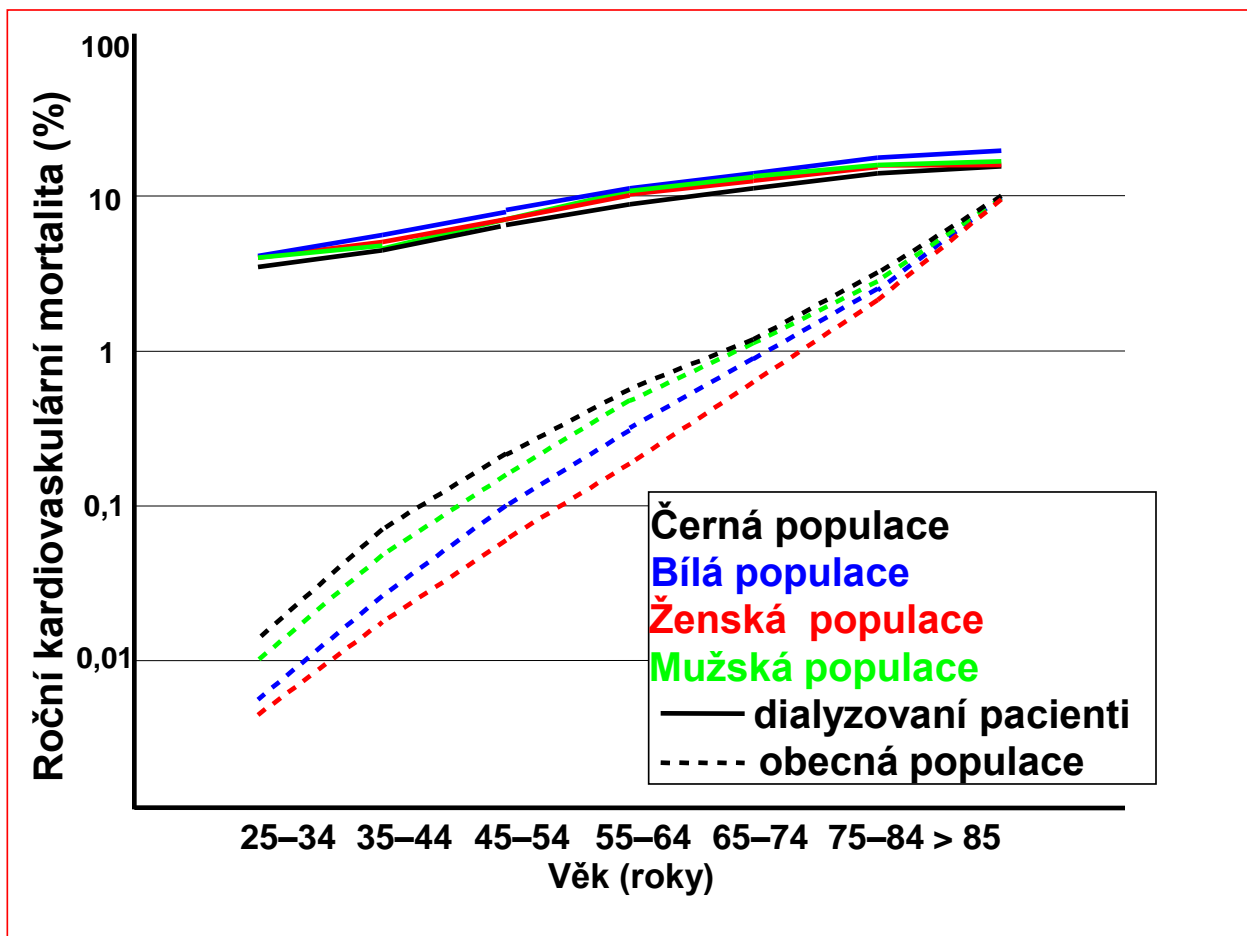
Kardio-renální syndrom – epidemiologie

Epidemiologie KRS

Určit přesný výskyt KRS je obtížné vzhledem k přítomnosti řady různých podmínek a variabilitě klinických situací

- **akutní KRS-1**
 - WRF (worsening of RF) u ADHF (acute diast.HF) nebo ACS (ac.coronary sy): 19-45%
- **chronický KRS-2**
 - dlouhodobě přítomna koexistence CHF (chronic HF) a CKD
 - často kombinovaný výskyt („acute on chronic“)
 - CHF → ve 45-64% současně přítomnost CKD → vyšší mortalita
- **akutní RKS-3**
 - množství a různorodost situací predisponujících ke vzniku
 - různé metody definující AKI
 - různé vstupní riziko vzniku ACS („sub-clinical“ CAD)
 - klinické studie: není reportován dlouhodobější vývoj stavu
 - CSA-AKI (cardiac surgery assoc.): 1-29%
- **chronický RKS-4**
 - u CKD se ICHS vyskytuje velmi běžně (10-20x ↑)
 - prevalence ICHS koreluje s tíží CKD
 - CKD je považováno za dobře známý a definovaný rizikový faktor pro vznik ICHS
- **chronický KRS-5**
 - podle primární choroby, např. u sepse: 15-65% AKI, 30-80% ↑ troponin

Kardiovaskulární mortalita v obecné populaci a u dialyzovaných pacientů



Mortalita
dialyzovaných
pacientů je
dramaticky vyšší
než v obecné
populaci.¹⁷



Kardio-renální syndrom –

režimová a léčebná opatření

Léčba KRS-1

- Preventivní opatření u:
 - akutní dekompenzace u CSS a u akutního koronárního syndromu
 - vyvolávající událost: ak. koronární ischemie, dekompenzace TK, nízká compliance k léčbě či k dietní restrikci příjmu soli
 - pečlivé a včasné zavedení péče u CSS redukuje vznik KRS
- Léčebná strategie
 - Specifická – určená podle vyvolávajících faktorů
 - Všeobecná opatření:
 - O₂ th, odstranění bolesti & příznaků plicních (dušnost)
 - správná léčba arytmií
 - pečlivé a včasné odlišení levo-/pravostranného SS
 - léčba nízkého srdečního výdeje a převodnění
 - vyvarování se používání nefrotoxických léků
 - pečlivá a frekventní monitorace renální funkce

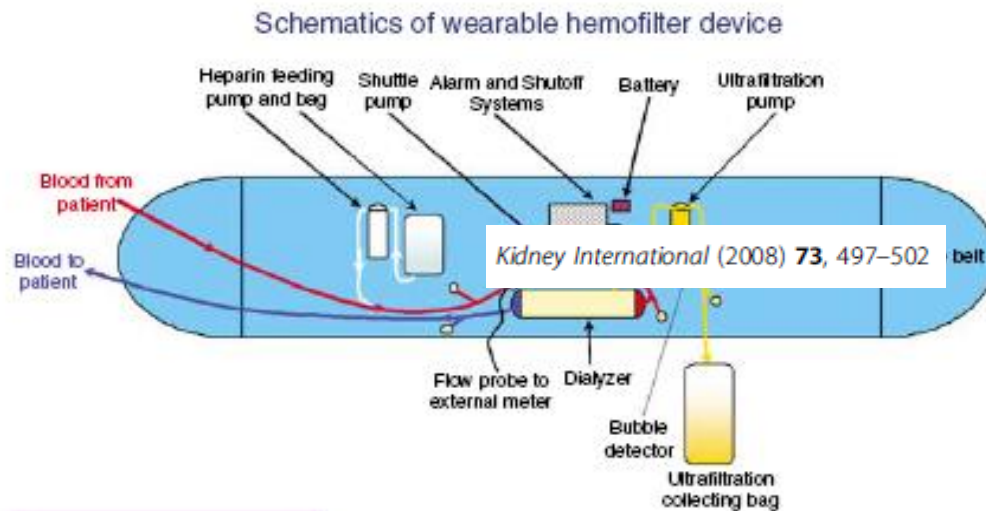
Léčba KRS-2

- Preventivní opatření
 - společná patofyziologie (neurohumorální a zánětlivé faktory, ROS) mohou vést ke vzniku orgánové dysfunkce
 - blokáda RAAS vede ke snížení progresu jak CSS, tak CKD
- Léčebná strategie
 - léčba CSS podle European Soc.Cardiol.(ESC) guidelines
 - základem léčby je blokování RAAS
 - diuretika, betablokátory
 - odstranění vyvolávajících „pre-renálních AKI faktorů“ (hypovolémie, hypotenze)
 - průběžná úprava léčby dle akutní situace a nepoužívání potenciálně nefrotoxických látek
 - pečlivá monitorace renální funkce a hladin elektrolytů
 - **metody mimotělní ultrafiltrace**

A wearable hemofilter for continuous ambulatory ultrafiltration

V Gura¹, C Ronco², F Nalesso², A Brendolan², M Beizai³, C Ezon³, A Davenport⁴ and E Rambod⁵

Kidney International (2008) **73**, 497-502



Léčba KRS-3

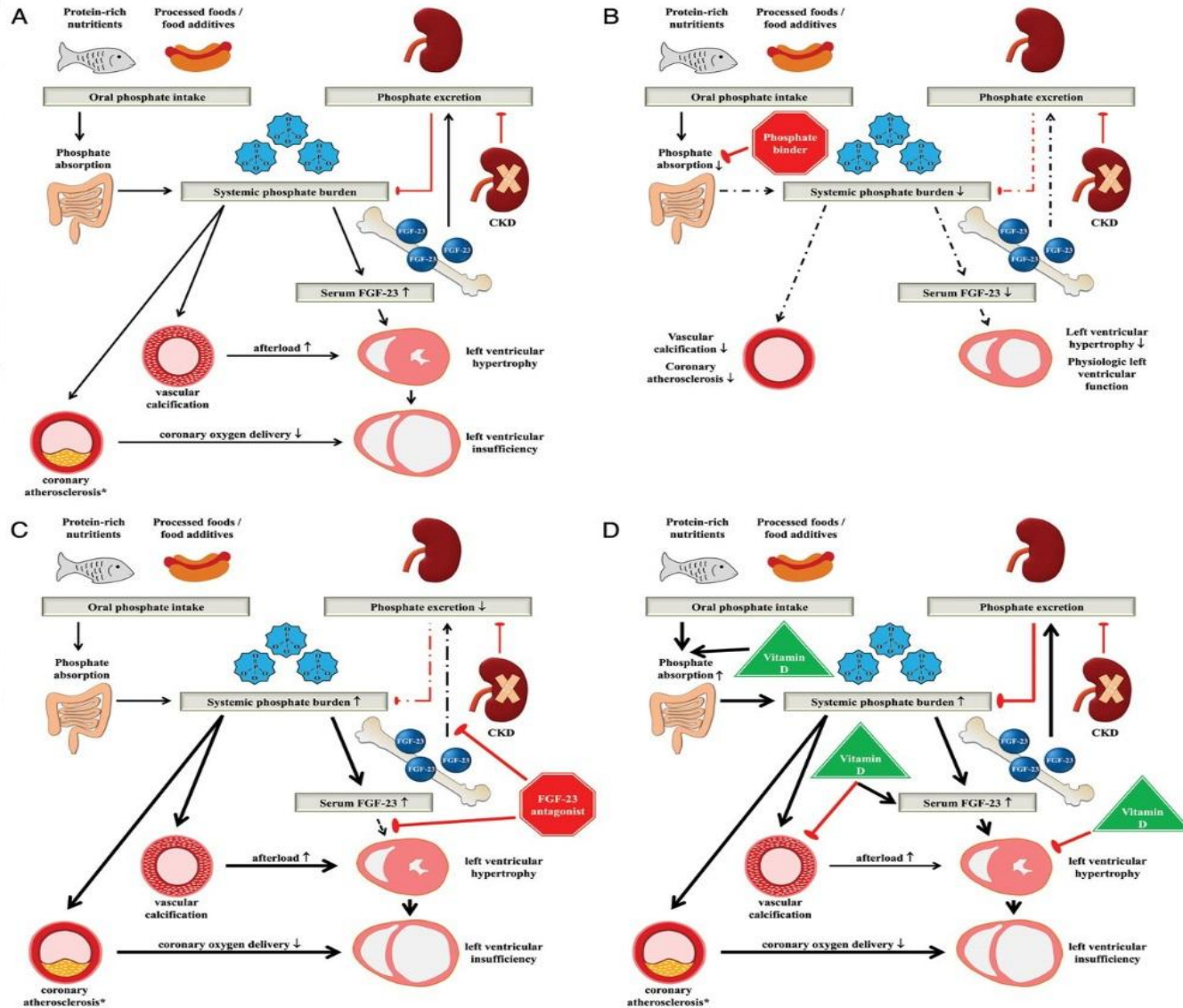
- Preventivní opatření
 - akutní přetížení Na⁺ a tekutinami (volume overload)
 - ? časný zavedení metod RRT snižuje výskyt srdeční dekompenzace
- Léčebná strategie
 - léčba ASS podle ESC guidelines:
 - diuretika
 - aplikace ACE-i/ARB
 - specifická opatření podle vyvolávající etiologie
 - vyloučení renovaskulární choroby (stenosa RA)
 - při resistenci za diuretika: zvážení časnýho zavedení podpory renální funkce (přístrojová ultrafiltrace)

Léčba KRS-4

- Preventivní opatření
 - faktory s možnou rolí při rozvoji orgánové dysfunkce:
 - fibróza srdeční i renální tkáně
 - hypertrofie LKS, cévní tuhost (stiffness)
 - chronické přetížení Na⁺ a tekutinami
 - neurohumorální a chron.zánětlivé faktory, oxidativní stress
 - redukce progresu CHRI a MAU → redukce KV příhod
 - role uremických toxinů, anémie, změn elektrolytů
- Léčebná strategie
 - uplatnění KDOQI guidelines pro léčbu CKD
 - vyloučení predisponujících příčin (tamponáda srdeční)
 - léčba CSS podle ESC guidelines
 - zvážení časného zavedení RRT

Účinky vazačů fosfátů vs. blokátorů FGF23 vs. vitamínu D na vývoj KV komplikací u CKD

Medscape

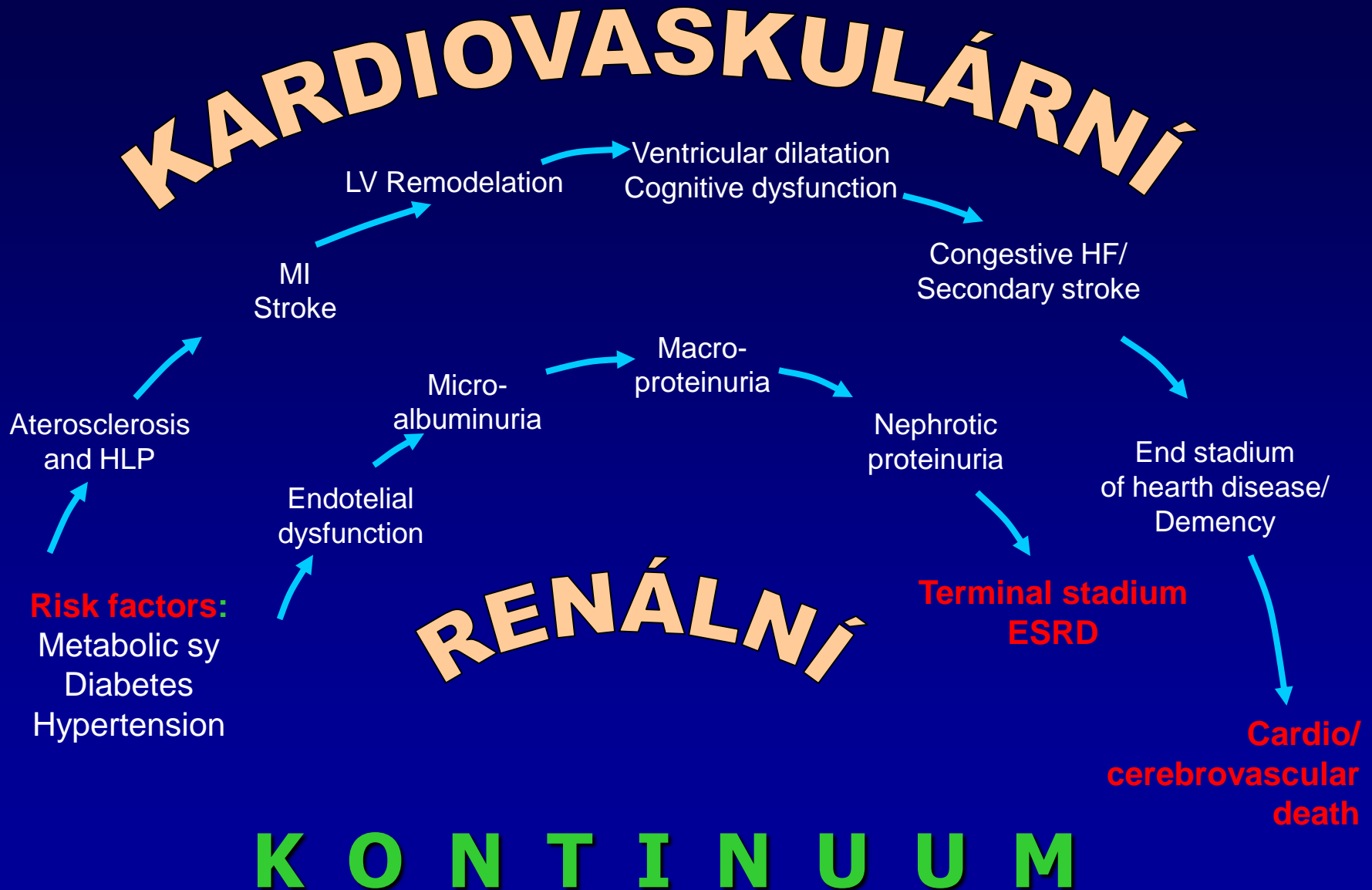


Gunnar H: Calcium and Phosphate Impact Cardiovascular Risk. European Heart Journal.

Léčba KRS-5

- Preventivní opatření
 - existující systémové faktory mohou akutně negativně ovlivnit funkci obou orgánů
 - ? redukce/eliminace klíčových faktorů (imunitních, zánětlivých, ROS, trombóza) hraje preventivní roli u zhoršení jak renální, tak srdeční funkce
- Léčebná strategie
 - Specifická – podle etiologie
 - Všeobecná – podle guidelines

Vývoj kardiovaskulárního a renálního poškození



Závěr: další vývoj kardionefrologie

CKD – součást spektra kardiovaskulární chorob (KVCH) a metabolického syndromu, především v populaci seniorů a v rozvojových zemích

Nutná opatření recentně i do budoucna:

- **časná a včasná diagnostika**
- **časné uplatnění nespecifických intervencí** (např. normalizace TK, optimální kontrola glykemie a lipidů, ukončení kouření)
- zavedení **specifických intervencí** u vybraných **uremia-related“ rizikových faktorů** již ve fázi CKD3-4
- **přesnější definice** většiny cílových hodnot a intervencí u CKD pacientů
- testování dostupných léčebných opáření v **prospektivních RCT**
- hledání nových způsobů léčby
- zpomalení **progrese CKD** zpomaluje **progresi KVCH**
- **cíl: snížení vysoké KV mortality a morbidit u CKD pac**



Děkuji za pozornost

