

# SRDEČNÍ SELHÁNÍ A CHRONICKÁ RENÁLNÍ INSUFICIENCE

Vojtěch Melenovský

Klinika kardiologie IKEM Praha



# Chronické onemocnění ledvin (CKD) a chronické srdeční selhání (ChSS)

2-3% populace má ChSS, 4-5% populace má CKD (eGFR < 60)

společné rizikové faktory (hypertenze, DM)

ADHERE registry: 118 465 hospitalizací pro srdeční selhání

60 % pacientů s ADHF má CKD

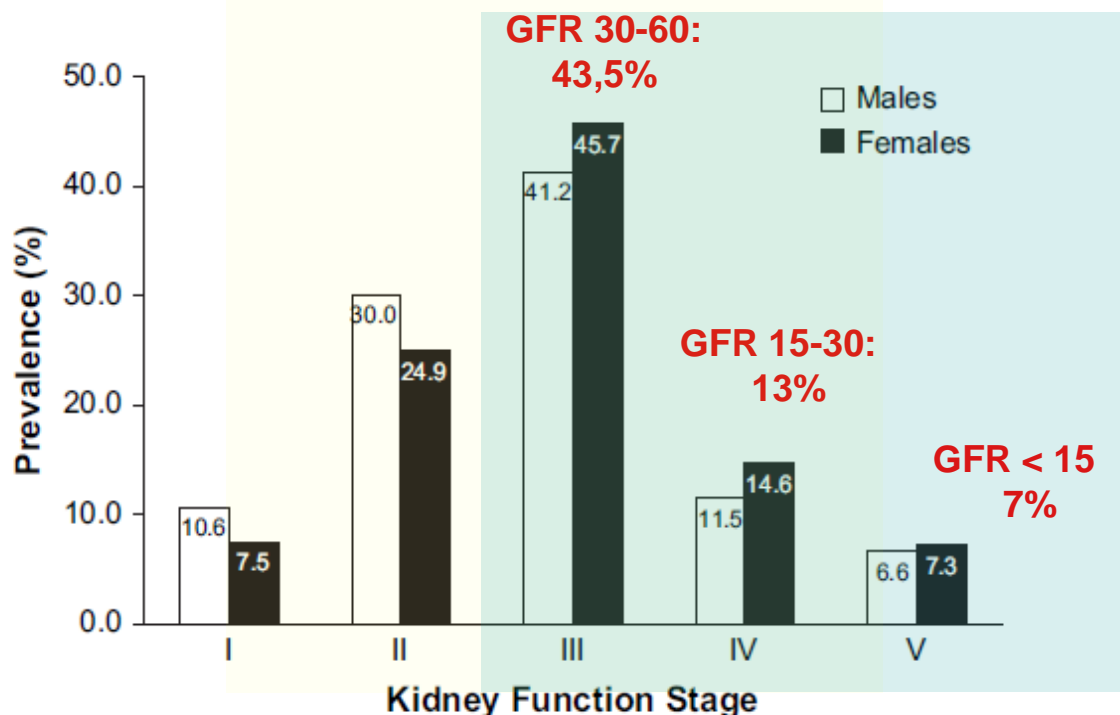


Fig. 1. Prevalence and severity of renal dysfunction in patients admitted with ADHF.

# Renální insuficience není pouhý marker pokročilosti ChSS

## SOLVD-prevention trial

(n=4228, LVEF<35%, bez ChSS, kreatinin < 177 umol/L, enalapril/placebo)

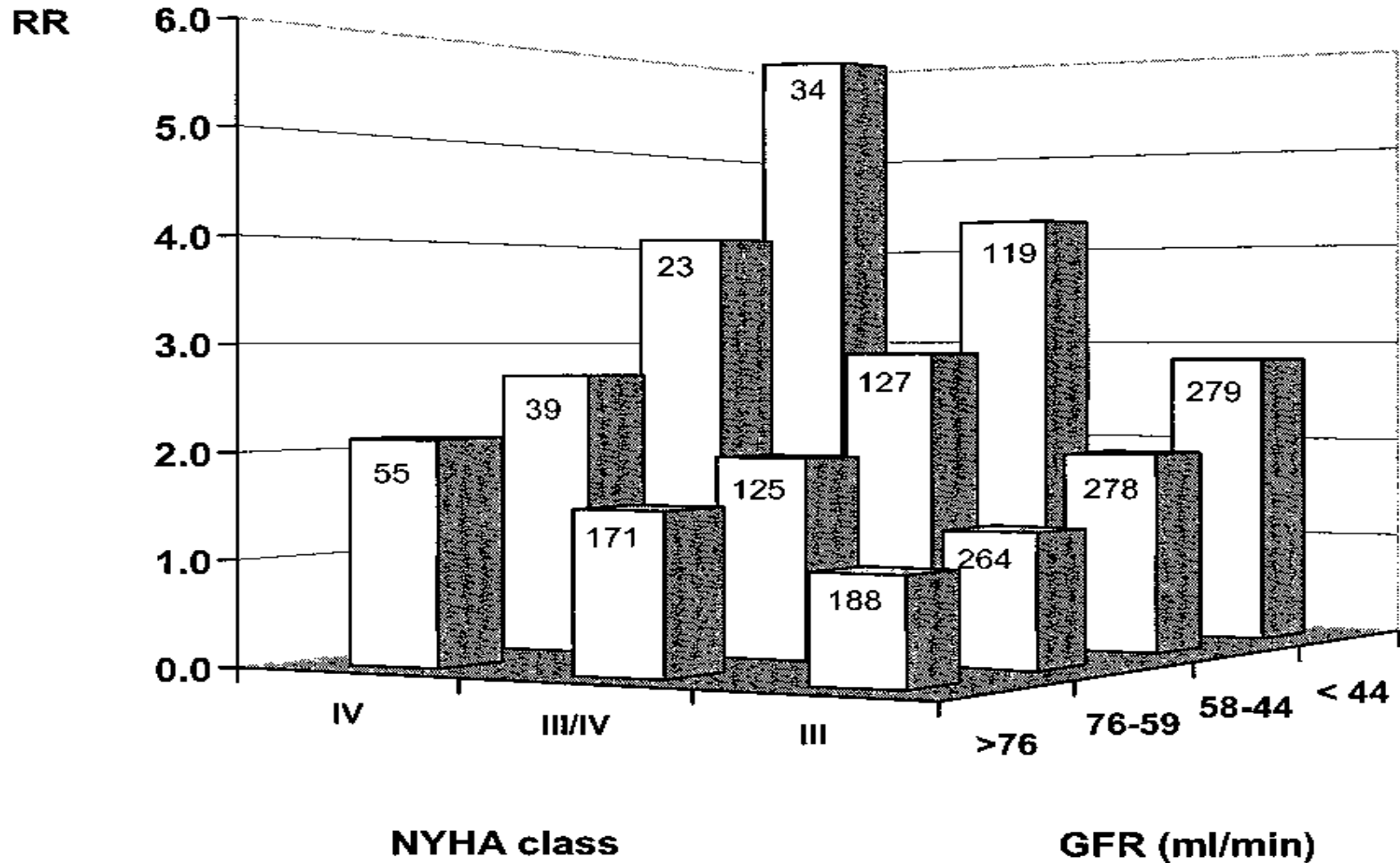
	All-Cause Mortality		Pump-Failure Death		Death or Hosp. for CHF	
	RR	(95% CI)	RR	(95% CI)	RR	(95% CI)
CrCl (<60 vs. ≥60 ml/min)	1.41	(1.15–1.74)***	1.68	(1.16–2.44)**	1.33	(1.12–1.59)***
Age, per 5 year increase	1.09	(1.04–1.14)***	1.12	(1.02–1.22)**	1.08	(1.04–1.13)***
EF, per 10% decrease	1.45	(1.27–1.65)***	1.58	(1.25–2.02)***	1.49	(1.34–1.68)***
Men vs. women	1.28	(0.97–1.70)†	1.17	(0.71–1.90)	1.13	(0.90–1.40)
NYHA II vs. I	1.10	(0.93–1.31)	1.42	(1.04–1.94)*	1.20	(1.04–1.38)*
Presence of:						
Prior stroke	1.78	(1.36–2.33)***	1.35	(0.79–2.31)	1.65	(1.30–2.08)***
Prior hypertension	1.18	(0.97–1.41)†	1.15	(0.82–1.63)	1.08	(0.92–1.26)
Ischemic vs. nonischemic	0.90	(0.72–1.12)	0.77	(0.52–1.14)	0.77	(0.65–0.92)**
Diabetes	1.29	(1.04–1.61)*	1.45	(0.98–2.14)†	1.51	(1.27–1.80)***
Use of:						
Diuretic	1.30	(1.06–1.61)*	1.28	(0.87–1.89)	1.26	(1.06–1.51)**
Antiarrhythmic drug	1.09	(0.87–1.36)	1.13	(0.76–1.69)	1.10	(0.91–1.32)
Antiplatelet agent	0.88	(0.74–1.05)	0.97	(0.70–1.34)	0.84	(0.72–0.97)*
Digoxin	1.21	(0.97–1.52)†	1.36	(0.92–2.01)	1.12	(0.93–1.35)
Randomization to enalapril	0.96	(0.81–1.13)	0.81	(0.56–1.10)	0.82	(0.74–0.98)*

Renální insuficience předchází rozvoji klinického městnání

I mírná renální insuficience u časně fáze ChSS nezávisle predikuje rychlost progresu srdečního selhání

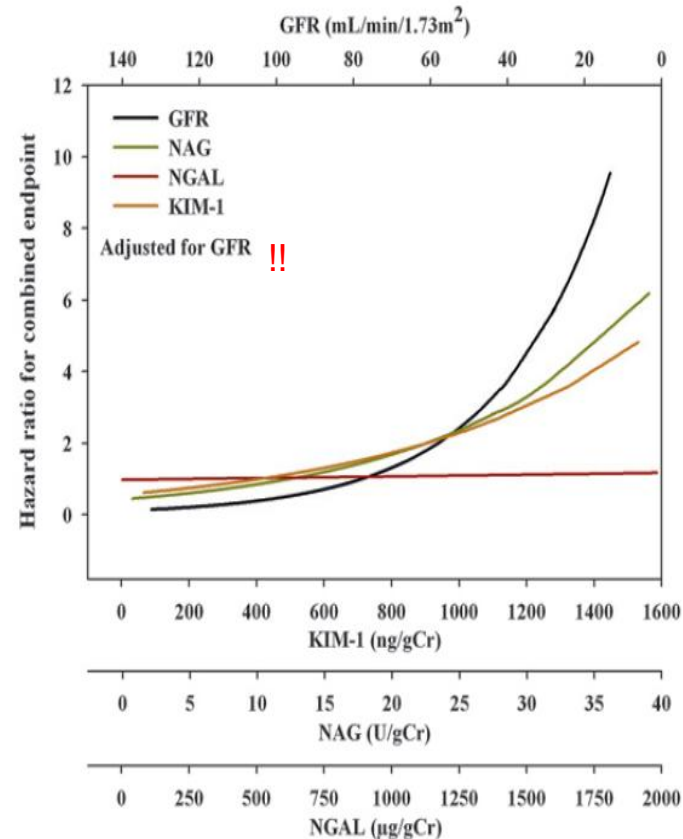
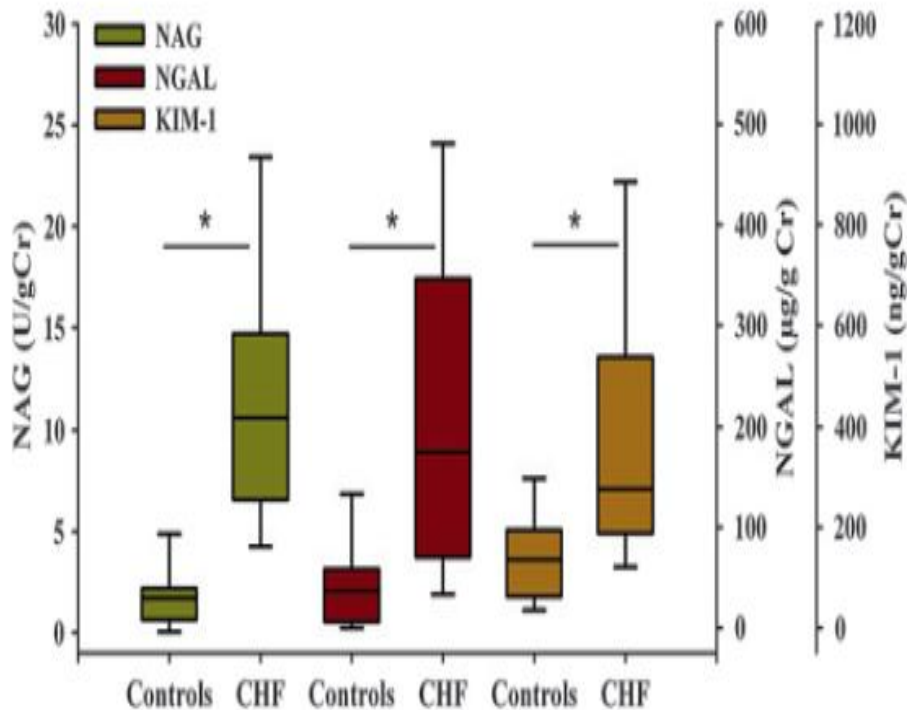
# Vliv eGFR na prognózu u ChSS

## Projekt CHARM (candesartan – placebo) u s ChSS



# Renální tubulární poškození a ChSS

**Ledviny mohou být poškozené při normální eGFR**  
 tubulární dysfunkce u CHSS  
 predikuje mortalitu nezávisle na GFR



Renal failure with preserved eGFR ??

Projevem tubulárního poškození je porucha vylučování vody/Na+

# Dysfunkce ledvin u srdečního selhání – klinické stopy

## Primární onemocnění ledvin

DM nefropatie, intersticiální nefritida, glomeruloskleróza...

asymetrie velikosti ledvin, nerovný okraj

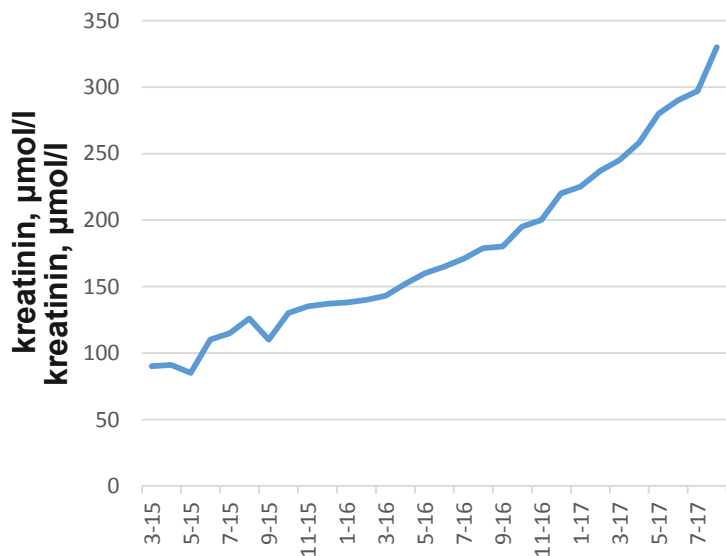
redukce parenchymu

válce, erythrocyturie

porucha perfúze - doppler renálních tepen

proteinurie (> 0.2 g/24h)

irreversibilní



## Sekundární „kardiorenální syndrom“

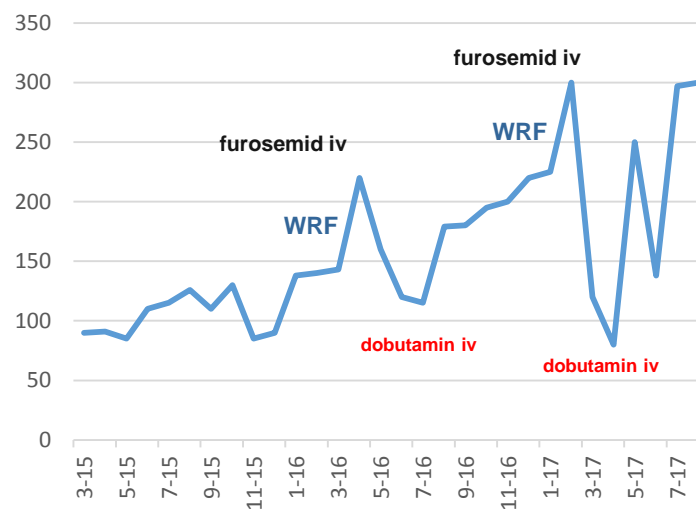
nízký srdeční výdej, žilní kongesce v ledvině, hypotenze

normální morfologie ledvin

Norm. močový sediment, jen lehká proteinurie

**zvýšená variabilita sérového kreatininu**

reverzibilní po dobutaminu, Tx či LVAD



WRF: worsening renal function

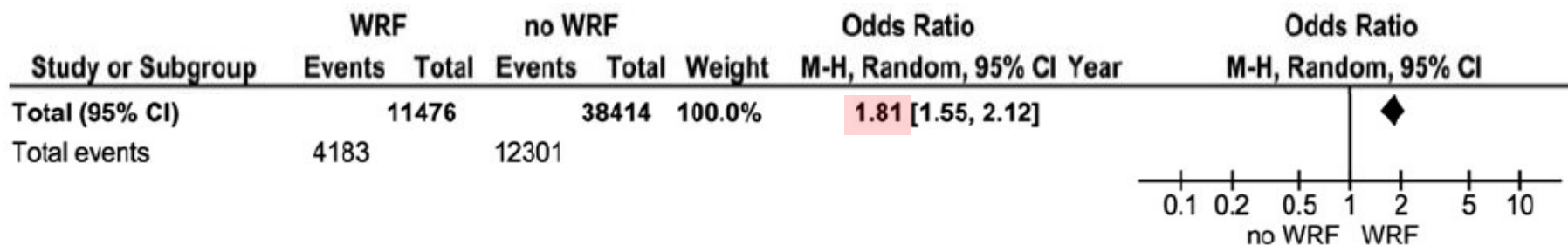
# Zhoršení funkce ledvin (WRF) během léčby dekompenzace srdečního selhání

Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis

Kevin Damman<sup>1\*</sup>, Mattia A.E. Valente<sup>1</sup>, Adriaan A. Voors<sup>1</sup>, Christopher M. O'Connor<sup>2</sup>, Dirk J. van Veldhuisen<sup>1</sup>, and Hans L. Hillege<sup>1,3</sup>

**WRF definice:**

vzestup Cre o 26.5 umol/L  
nebo 1,5 x proti přijetí



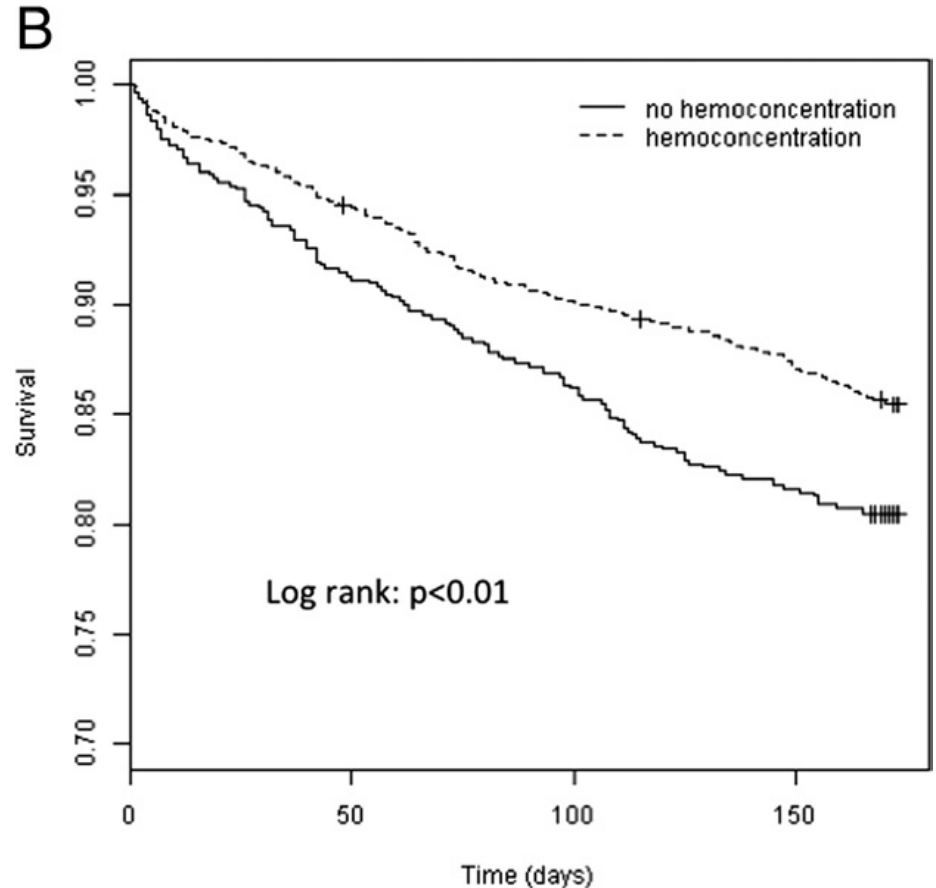
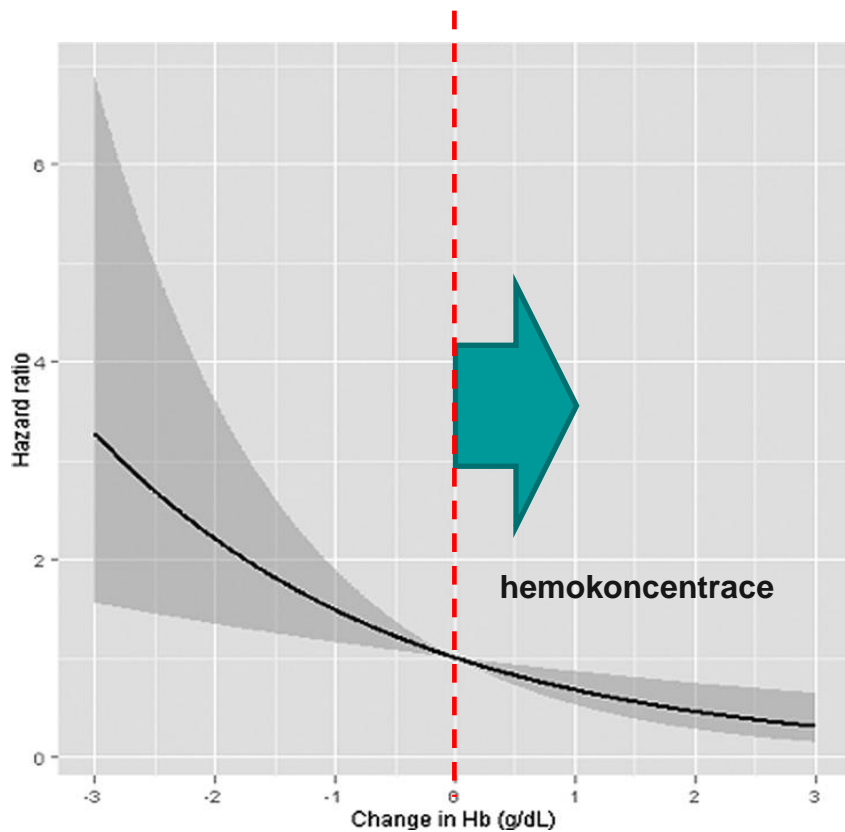
WRF při ChSS hospitalizaci zvyšuje riziko úmrtí

Hlavní rizikové faktory WRF:

Predictor	Number of studies	Number of patients	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Baseline CKD <sup>a</sup>	9	5477	2.17 (1.79–2.63)	<0.001
Hypertension	5	11 611	1.36 (1.08–1.71)	0.009
Diabetes	5	11 081	1.23 (1.12–1.36)	<0.001
Age (per 10 years)	5	9993	1.38 (1.14–1.68)	0.001
Diuretic use <sup>b</sup>	5	13 502	1.52 (1.07–2.15)	0.02

# Hemokoncentrace je spojena s s příznivější prognózou ADHF

Analýza dat z PROTECT study (rollophyline/placebo in ADHF, n=1969)



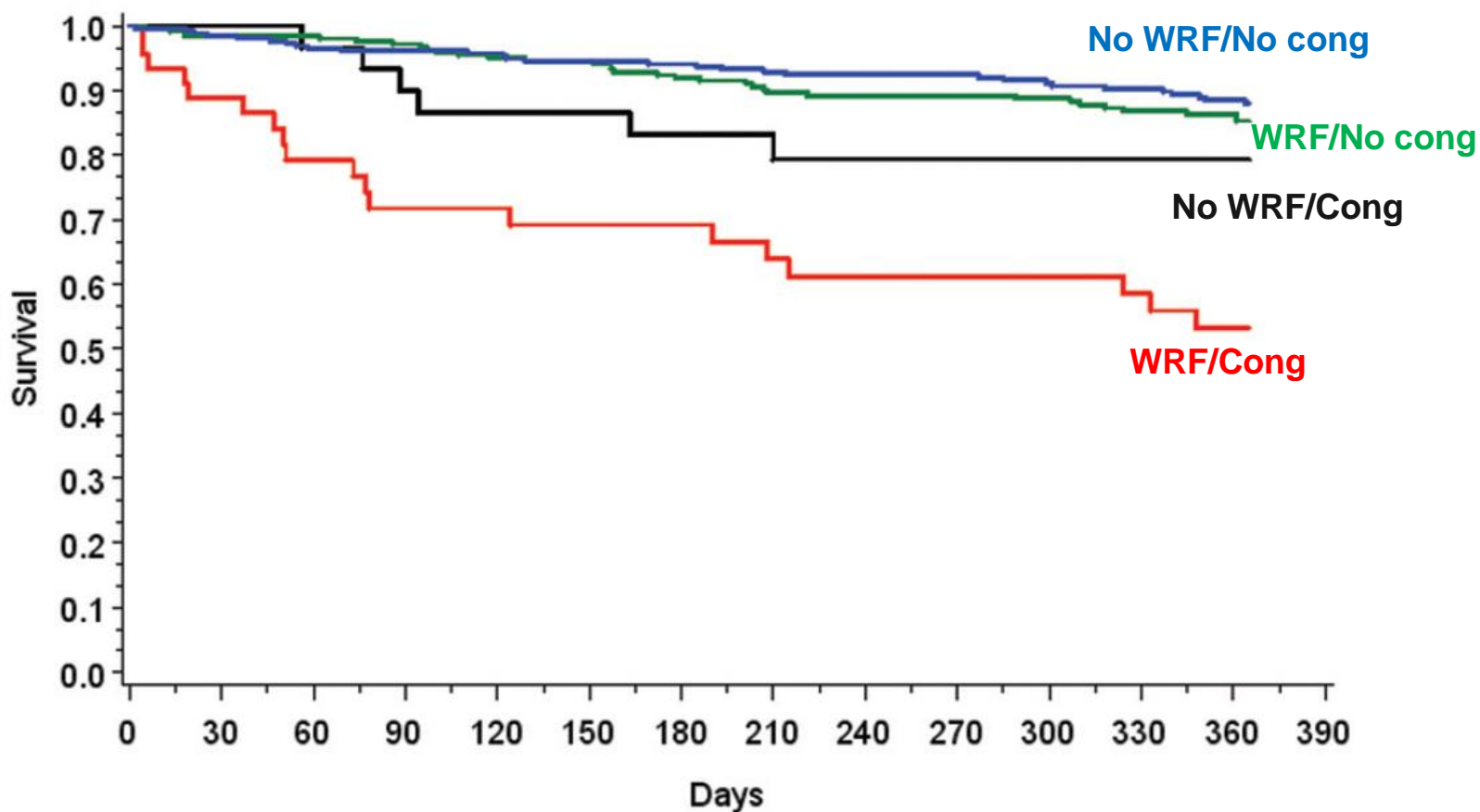
Část anémie u ADHF je na podkladě hemodiluce

Vzestup hemoglobinu během diuretické terapie za hospitalizace = lepší prognóza (i přes zhoršení funkce ledvin)



# Zhoršení renálních funkcí při léčbě srdečního selhání - ne vždy špatná známka

599 pacientů hosp. pro ADHF, Brescia, WRF definované jako delta kreatininu 25  $\mu\text{mol/l}$   
hodnocení kongesce při dimisi (otoky, nebo zvýš náplň krč. Žil, nebo hepatomegalie)

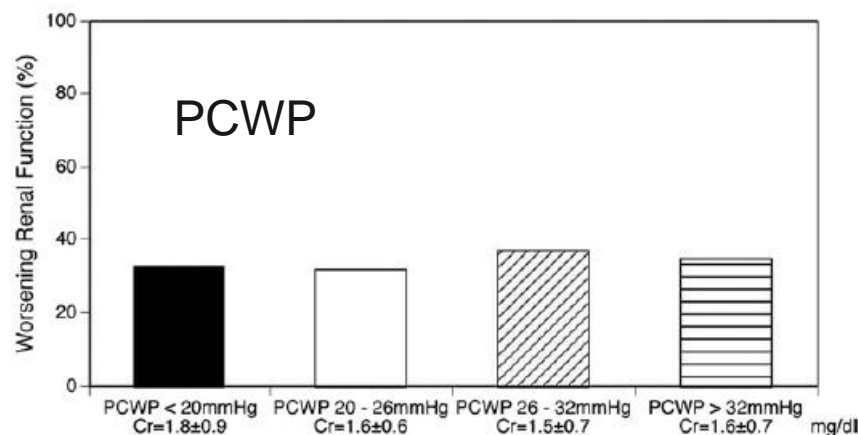
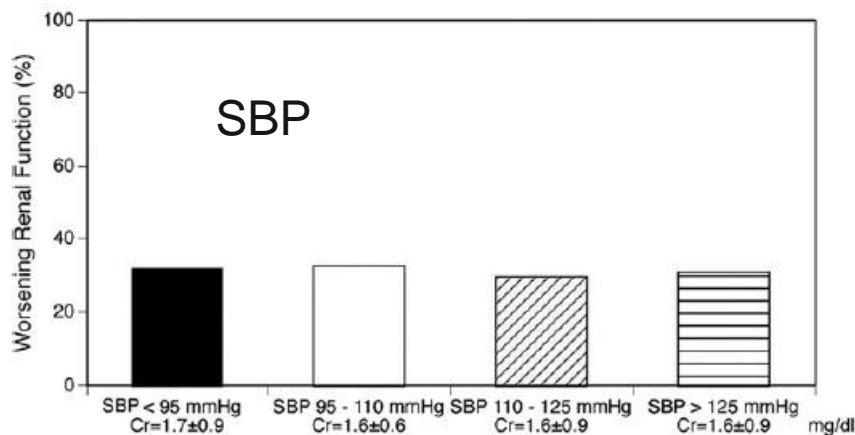
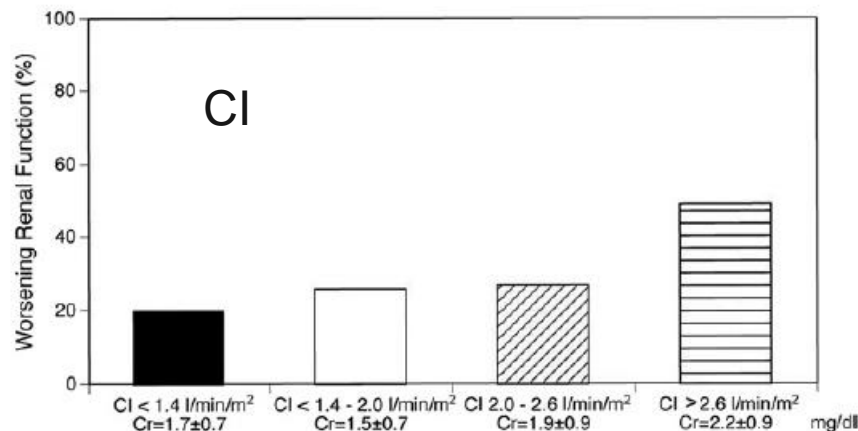
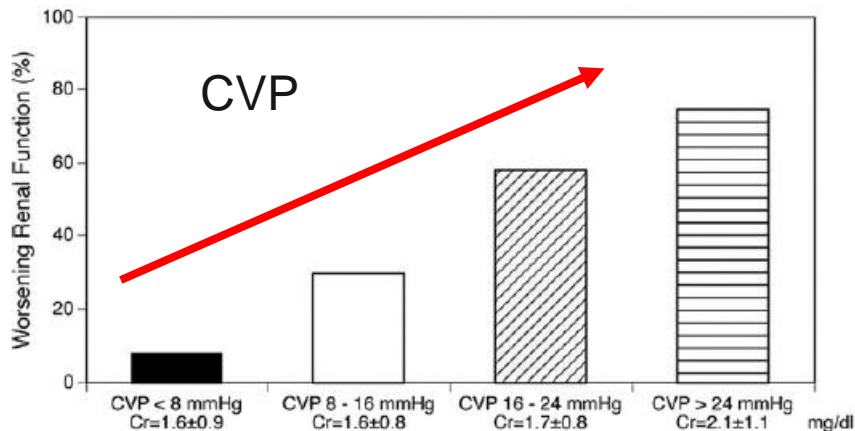


**Zhoršení renálních funkcí (WRF) samo o sobě nepredikovalo osud nemocných,  
negativní vliv na prognózu jedině v kombinaci s přetrvávající kongescí**

# Venózní kongesce je hlavní hemodynamická příčina WRF u kardiální dekompenzace

Prevalence of Worsening Renal Function During Hospitalization According to Categories of Admission CVP, CI, SBP, and PCWP

n=149, ADHF, EF20%, 40% WRF



největší vliv na WRF má vysoký CVP, nikoliv CO či BP.... pokles filtračního tlaku

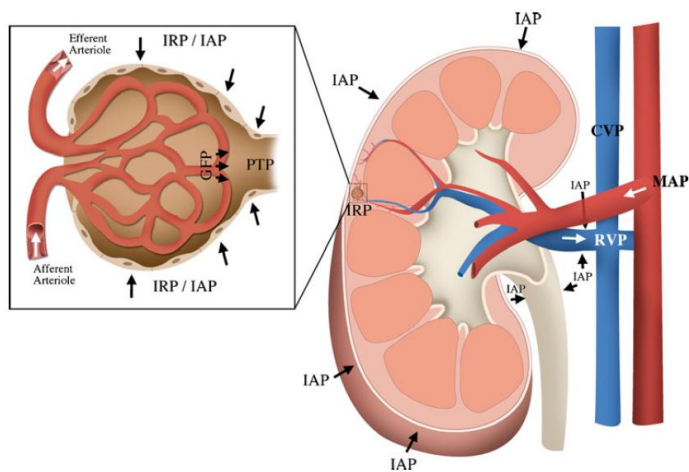
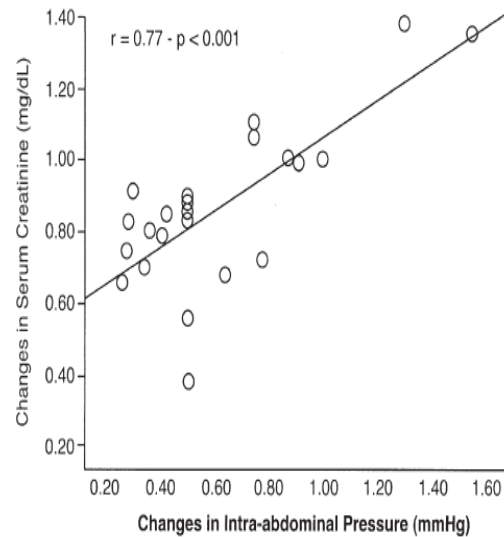
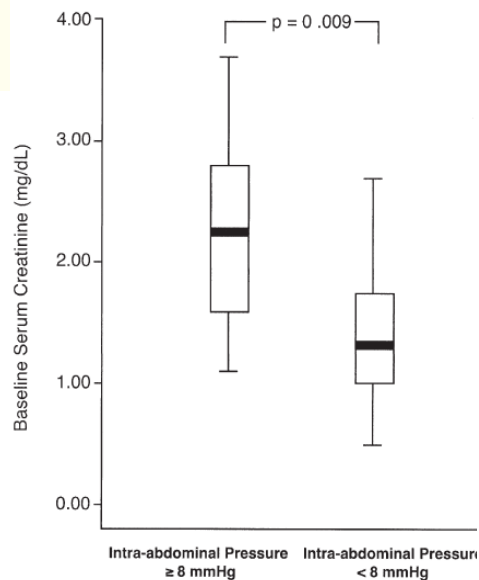
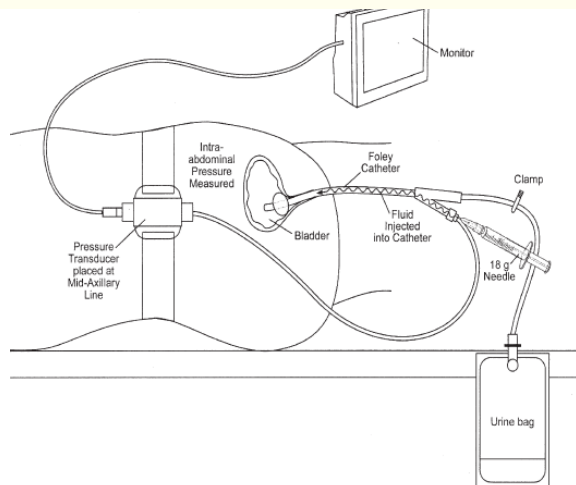
**“congestive kidney failure“.. kongestivní nefropatie**

Mullens W, JACC 2009

# Mechanismy kongestivní nefropatie u chronického selhání vysoký intraabdominální tlak (IAP)

## Elevated Intra-Abdominal Pressure in Acute Decompensated Heart Failure

A Potential Contributor to Worsening Renal Function?



### Příčiny zvýšeného IAP:

- ascites,
- obezita,
- meteorismus

(při pravostr. selhání)



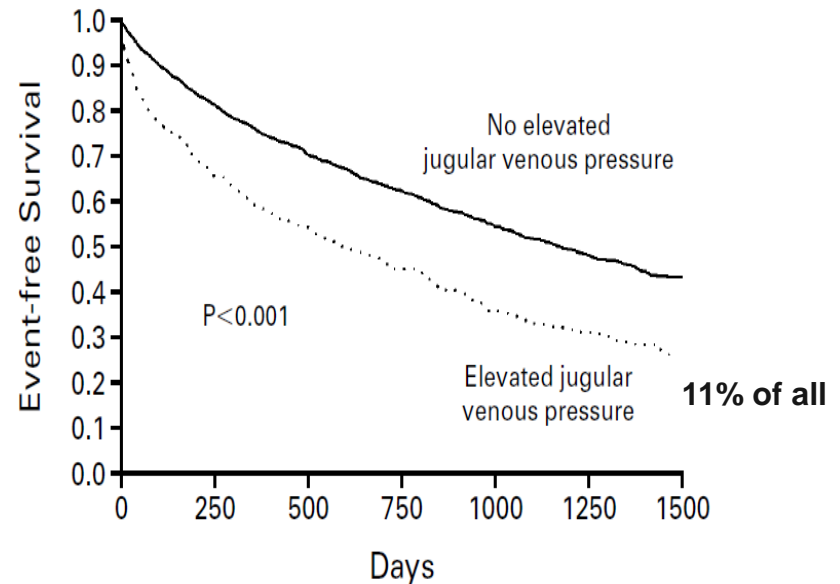
Renální „tamponáda“

Mullens W, JACC 2008; 51: 300-6

# Hypervolémie je příčinou i důsledkem poruchy funkce ledvin při ChSS



↑ JVP u ambulantních ChSS pacientů: o 37 % vyšším rizikem úmrtí na srdeční selhání (po adjustaci na ostatní RF, včetně CKD)



*Drazner M, NEJM 2001 345: 574-581*

Studie SOLVD-treatment, n=2479

**Absence dušnosti ≠ kardiální kompenzace !!**

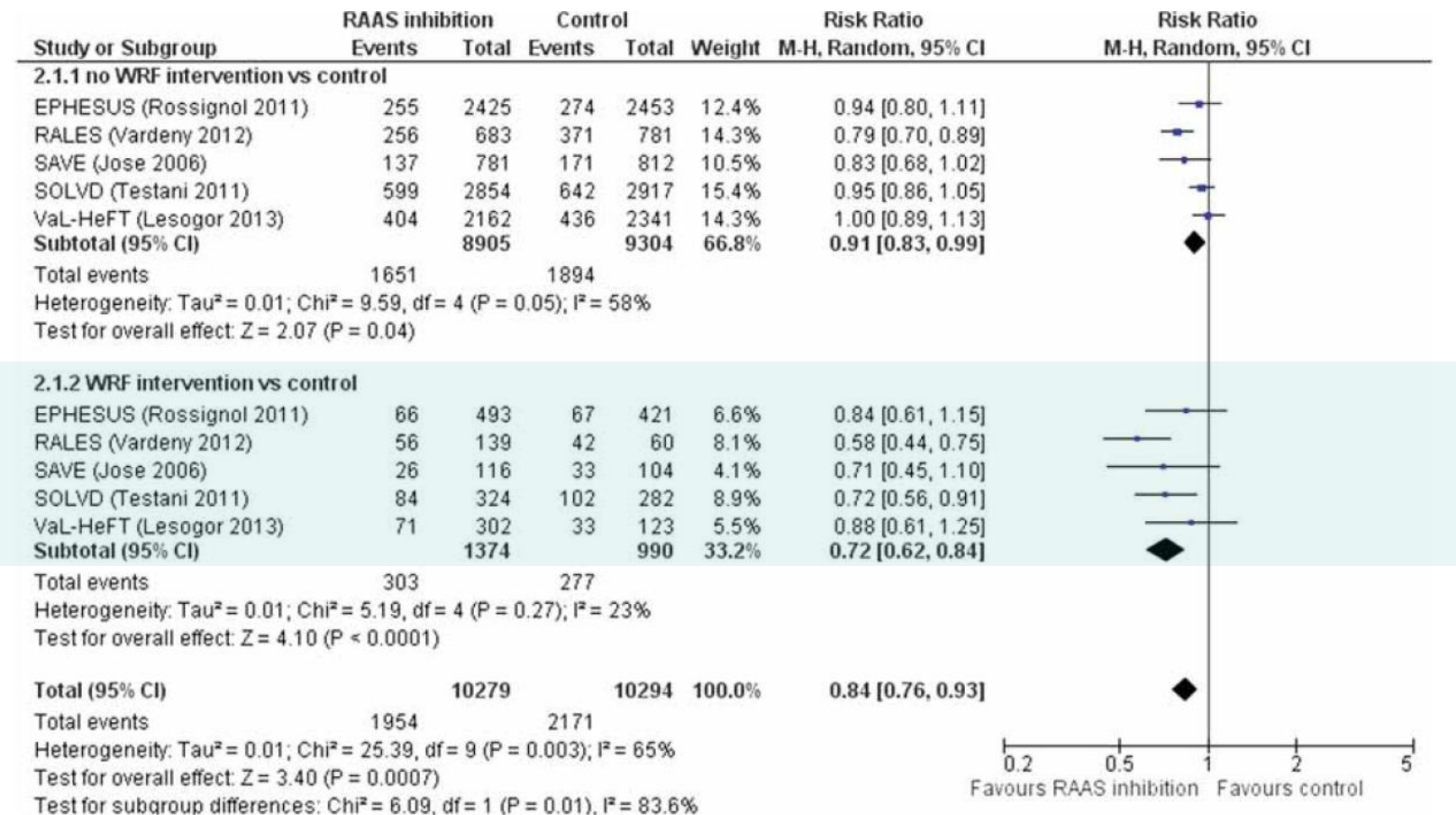
**Chronická hypervolémie zabíjí**

**Kongesce při ChSS je odpovědná za**  
**symptomy**  
**orgánovou dysfunkci (játra, ledviny)**  
**kachexii**  
**rehospitalizace**

# Farmakoterapie ChSS a renální insuficience

**Benefit z BB a ACEi/ARB je přítomen i u chronické renální insuficience**

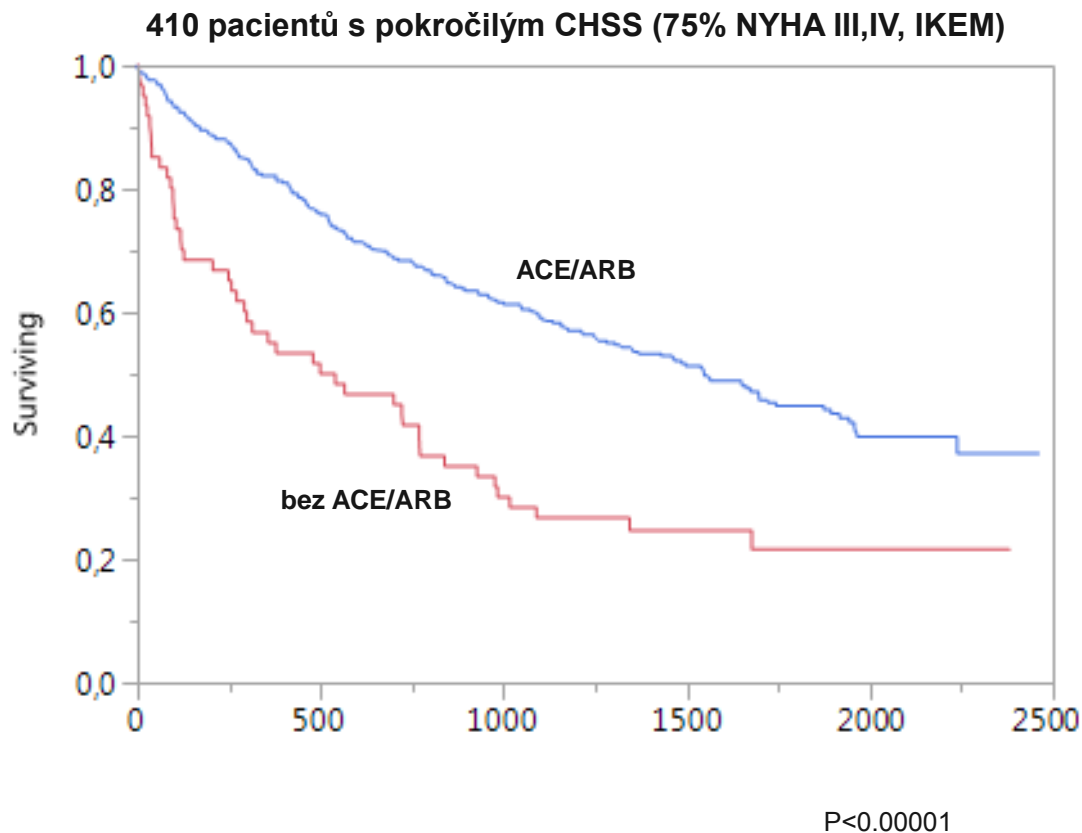
**Mírné WRI navozené inhibicí RAAS není spojen s horší prognózou**



# Vliv vysazení ACE na prognózu ChSS

jen relativně málokdy je nutné definitivně ukončit terapii ACEi;

Po vysazení ACEi lze očekávat podstatné zhoršení prognózy



Po vysazení ACE/ARB vždy zvážit reintrodukci, alespoň malé dávky

# Jak zacházet s ACEi u ChSS pacientů s ren. insuficiencí ?

## Kdy nezačínat ACEi/ARB terapii ?

při kreatininu > 260  $\mu\text{mol/L}$  nebo GFR 15-20 ( $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ )

individuální zhodnocení (krevní tlak, hyperkalémie, dynamika změn ? další medikace ?)

## Jak reagovat na změny ren. funkcí ?

nárůst kreatininu **do 50%**, na kreatinin < 266  $\mu\text{mol/L}$ , eGRF 25 ( $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ), nebo  $\text{K}^+ < 5.5$   
**no action**

nárůst kreatininu o **50-100%**, na kreatinin 266-310  $\mu\text{mol/L}$ , nebo eGRF 10-25 ( $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ )

vysad' nefrotoxické léky (biseptol, NSAIDs...) a  $\text{K}^+$  suplementy

**při absenci kongesce sníž diuretika,**

zkontroluj za 1-2 týdny

nárůst kreatininu o **100%**, na kreatinin >310  $\mu\text{mol/L}$ , eGRF < 10 ( $\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ), nebo  $\text{K}^+ > 5.5$   
**vysad' ACEi** + dovyšetření příčiny (reverzibilní ?)

# Sacubitril/valsartan a ledviny

## Studie PARADIGM-HF

n=8442, HFrEF NYHA II-IV (higher risk), LCZ696 (Entresto – Sakubitril/Valsartan) x Enalapril  
 sakubitril=inhibitor neprilysinu (degradace ANP, BNP)

**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

§ 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>.



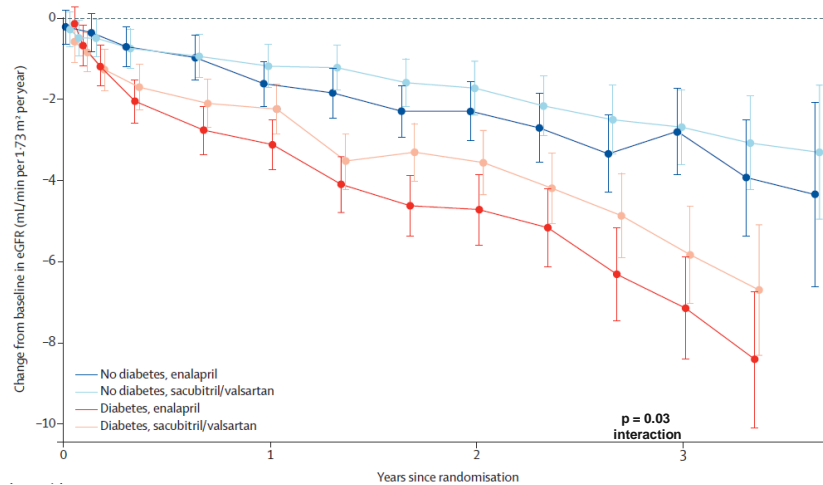
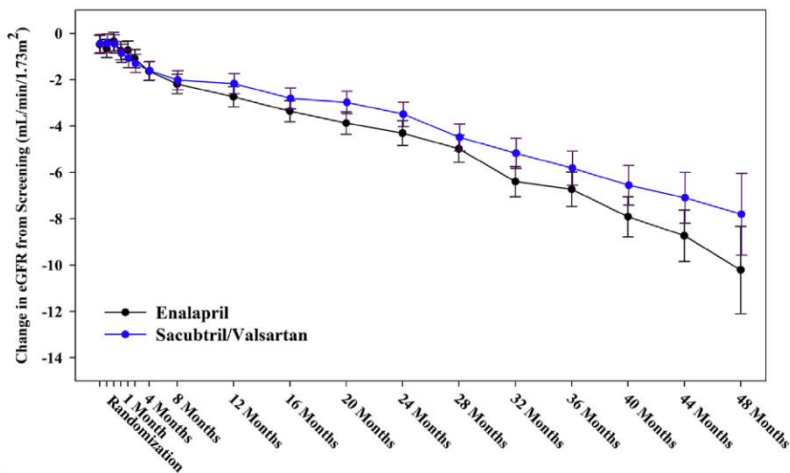
# Sacubitril/valsartan a ledviny: bezpečnost

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

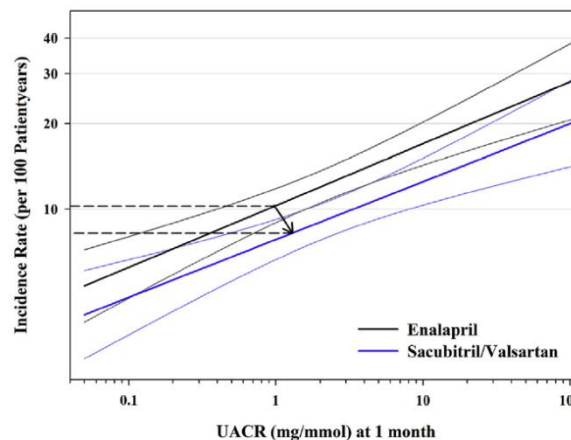
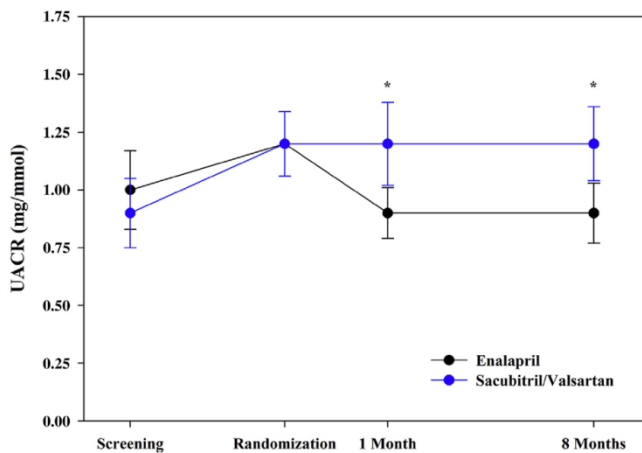
Sakubitril/Valsartan (LCZ696): více hypotenzí než enalapril

ale méně hyperkalémie  
a méně WRF

# Sacubitril/valsartan u ChSS: efekt na renální funkce ve studii PARADIGM



Packer M, Lancet Diab Endocrinol 2018, in press



Sacubitril/Valsartan: pomalejší pokles eGFR než u enalaprilu; zvláště u diabetiků  
 malý vzestup mikroalbuminurie, bez klinického korelátu; efekt natriuretických peptidů

Damman K, JACC HF in press

# Závěry

CKD je nejčastější komorbiditou pacientů s ChSS

CKD aktivně přispívá k progresi onemocnění

Zhoršení funkce ledvin při terapii ChSS může být známkou úspěšné dekongesce

Kongesce je následkem i příčinou dysfunkce ledvin při srdečním selhání zhoršuje ChSS, zhoršuje funkci ledvin (**kongestivní nefropatie**)

Inhibice RAAS v přítomnosti renální insuficience vyžaduje opatrnost, ale snižuje mortalitu pacientů s CHSS i v přítomnosti CKD

Po vysazení ACE/ARB bychom měli zauvažovat o znovunasazení

# Interakce funkce srdce a ledvin

Porucha funkce ledvin (retence tekutin)

hlavní příznak chronického srdečního selhání (ChSS)

**Ledviny byly ve středu zájmu v časně fázi vývoje terapií hypertenze a ChSS  
1950-1970**



Jan Brod (1912–1985)

**Ústav pro choroby oběhu krevního, Krč**  
Jan Brod, ředitel 1961- 1968

**kardiolog ? nefrolog ?**

Brod J, Sirota JH: The renal clearance of endogenous creatinine in man. *J Clin Invest* 1948;27:645.

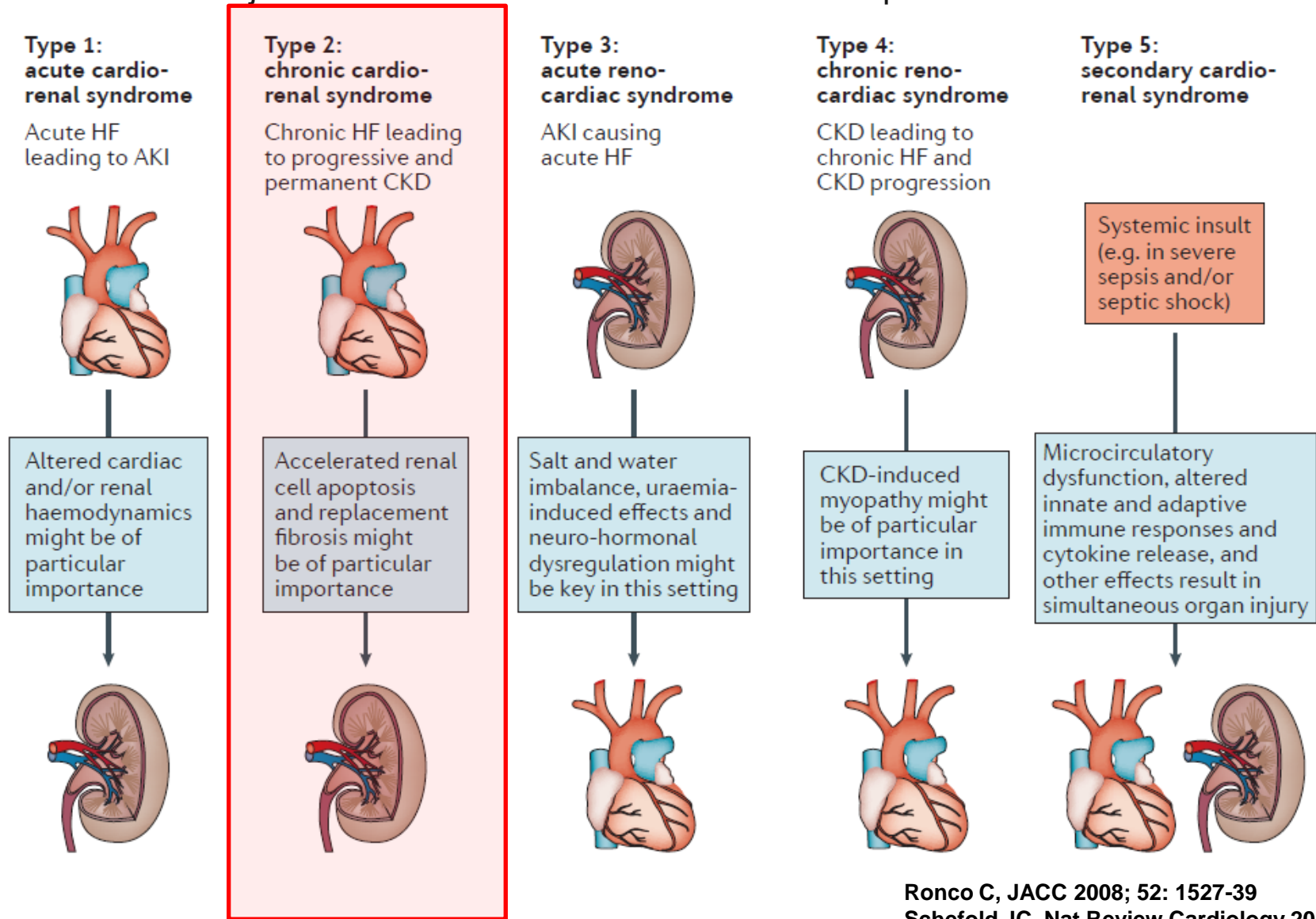
Brod J, Fejfar Z: The origin of oedema in heart failure. *Q J Med* 1950;19:187.

Brod J, Fencel V, Hejl J, Jirka J: Haemodynamics in essential hypertension. *Nature* 1959;184:1643.

**Děkuji za pozornost**

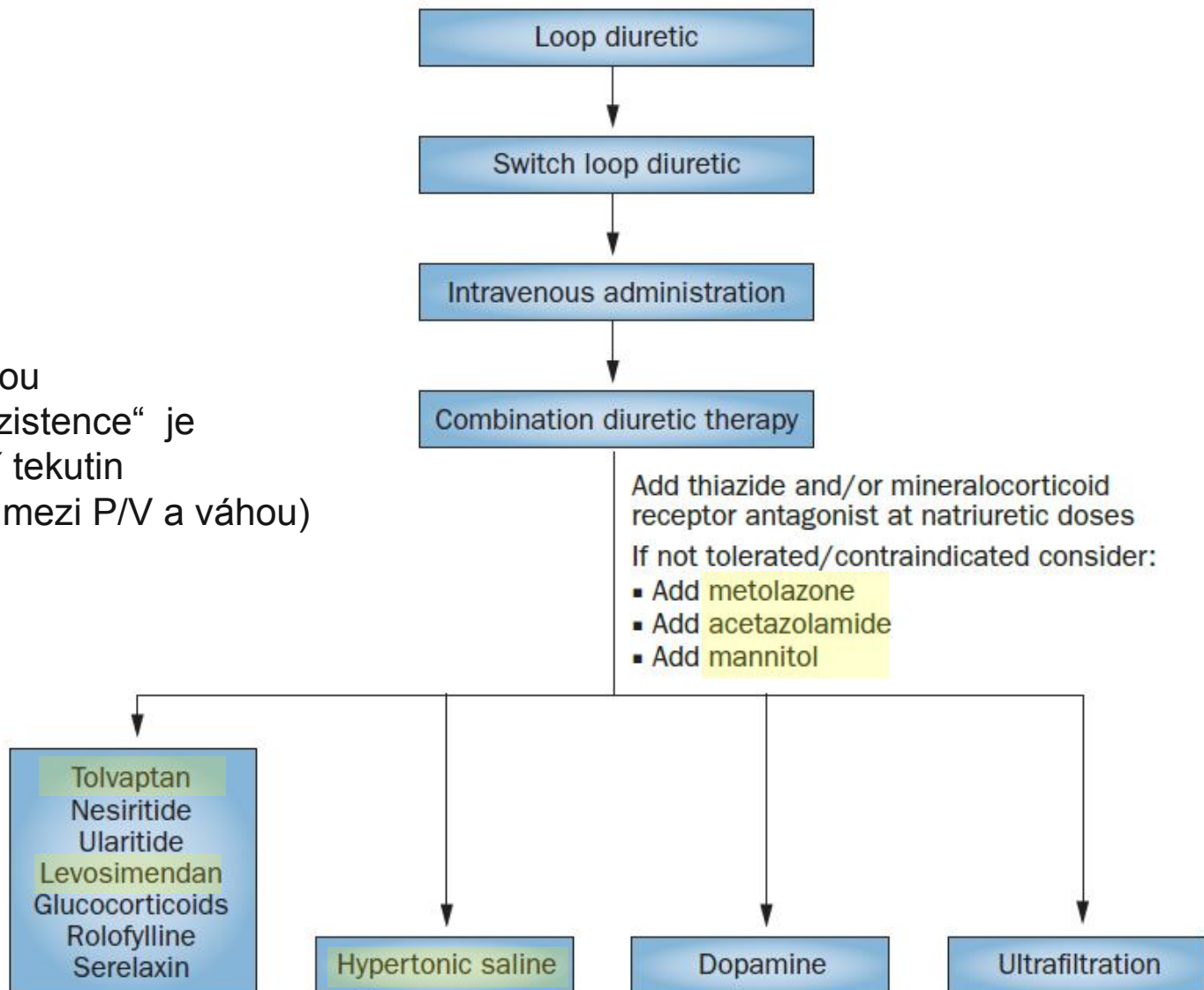
# Patofyziologické typy kardiorenálních syndromů

renezance zájmu o kardiorenální interakce v důsledku epidemie srdečního selhání



# Jak dosáhnout euvolémie ChSS ?

Častou příčinou  
“diuretické rezistence“ je  
tajné dopíjení tekutin  
(diskrepance mezi P/V a váhou)

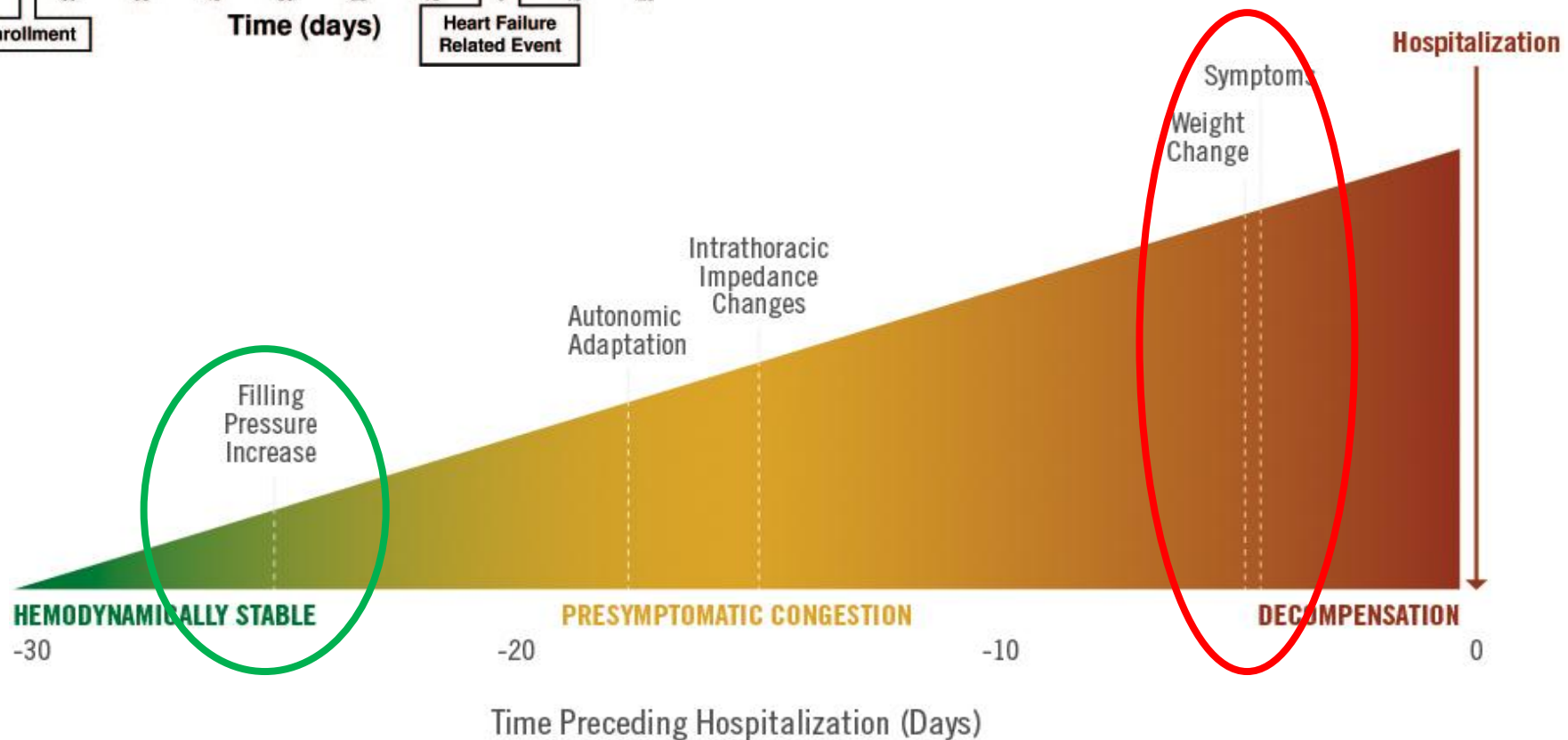
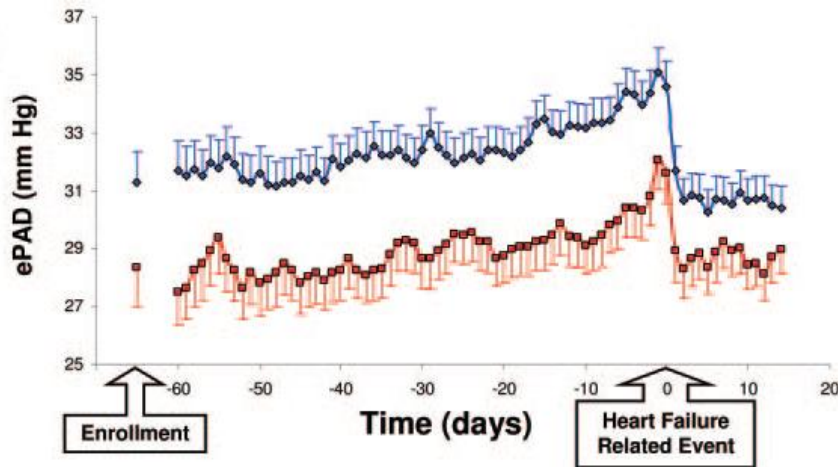


# Časná detekce kongesce – časná intervence

vzestup tlaku v plicnici je časným indikátorem zhoršené kompenzace CHSS

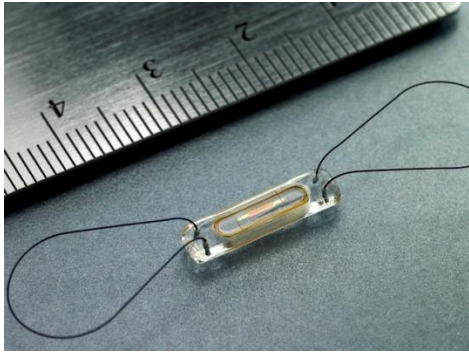
Vzestup tlaku v PA předchází 2-3 týdny dekompenzaci příležitost k intervenci

Zile MR, Circ 2008, 118: 1433-41

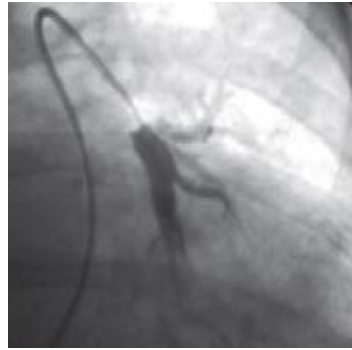




# Časná detekce hypervolémie systém CardioMEMS (St Jude Medical)



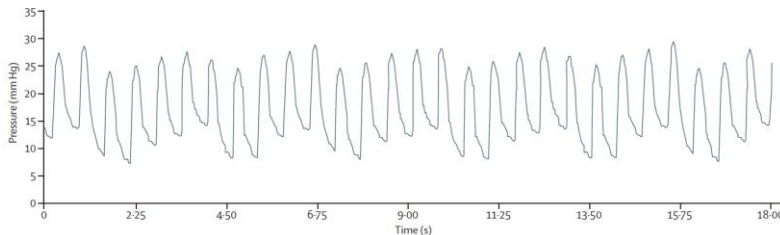
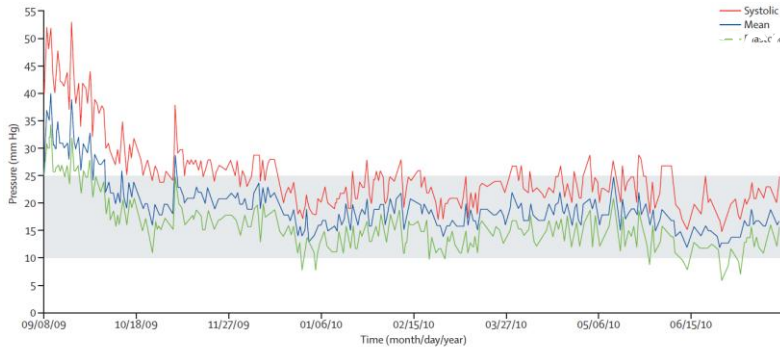
pasivní hemodynamický sensor v plicnici



implantace do periferie  
a. pulmonalis

z konzole v „polštáři“  
dálkový přenos dat

protokol odpovědi na hemodynamická data  
titrace diuretik



studie CHAMPION, NYHA III pacienti, n=390

pokles rizika rehospitalizace (u HFpEF až o 50% !)  
zlepšení QoL

efekt přetrvává i v dlouhodobém sledování  
**Abraham WT Lancet 2015**

systém schválen FDA a MEDICARE

***Kdo nemá cardioMEMS může alespoň kontrolovat náplň krč. žil***