

Kardiohepatální syndrom

O. Ludka

IKK FN Brno a LF MU Brno, ICRC



Kardiohepatální syndrom (KHS)

- Při progresi srdečního selhání dochází k narůstající neschopnosti srdce plnit metabolické nároky většiny orgánů.
- Srdečního selhání – dopad na renální funkce – **kardiorenální syndrom**. Popsáno často.
- Srdeční selhání- dopad na jaterní funkce – **kardiohepatální syndrom**. Povědomí nepřiměřené jeho frekvenci.

Historie KHS

- 1930 - 80% pacientů s městnavým SS má zvýšenou hladinu bilirubinu a u více jak 90% se dá dokázat nějaká porucha jaterních funkcí
- **Současnost – u hospitalizovaných pro ASS zvýšené hodnoty TB ve 20–26%, zvýšení GGT v 62%, izolované zvýšení AST, ALT ve 26%, u CHSS TB zvýšený ve 13%, ALT, AST ve 3,1%, snížená hladina albuminu v 18,3%.**

Příznaky KHS

- Pacienti s chronickou pasivní kongescí nebo kongestivní hepatopatií v důsledku dlouhodobě zvýšených pravostranných plnicích tlaků se **nemusí lišit od pacientů s chronickou jaterní chorobou nebo cirhózou.**
(nemusí mít jasné klinické známky SS)
- Může se vyskytnout „dyskomfort“ pravého epigastria, nausea, pocity plnosti břicha, časná sytost, bolesti pravého epigastria, nechutenství, slabost, apatie, zmatenost, třes, hepatální koma a ikterus.
- Symptomy bývají **hůře odlišitelné od symptomů při primárně hepatobiliárním či jiném gastroenterologickém onemocnění.**
- **Symptomy se mohou objevit i při absenci ascitu či otoků dolních končetin** (zvláště pak u mladších jedinců) a mohou vést k podezření na srdeční selhání dokonce i při absenci typických známek a symptomů srdečního selhání.
- Při narušené produkci koagulačních faktorů se může též rozvinout krvácivá diatéza v důsledku získané koagulopatie.

Známky KHS

- hepatomegalie
- **pozitivní hepatojugularní reflux**
- ascites až u 25% pac. hospit. s pravostranným SS
- **splenomegalie jen vyjíměčně**
- při UZ zvětšená hypoechogenní játra, v pokročilejších stádiích (fibróza) – nárůst echogenity, dilatace VCI a jaterních žil, portální žíla není rozšířená
- **při výrazné splachnické kongesci - zesílení stěny žlučníku + bolesti v pravém hypochondriu + hyperbilirubinémie – nesprávně dg. akalkulozní cholecystitis**
- průtok v jaterních žilách – dopředný jen v diastole
- **průtok v portální žíle – normálně kontinuální nebo lehce undulující, při SS pulzatilní, někdy s viditelnou hepatofugální fází v systole**

Příznaky a známky akutního poškození jater

- Příznaky a známky jaterního poškození se mohou projevit s odstupem 2 až 24 hodin.
- Abnormality vrcholí 1 až 3 dny po nástupu prvních symptomů.
- U pacientů, kteří přežijí, odezní obvykle v průběhu 5 až 10 dnů po nástupu.

Kardiohepatální syndrom (KHS)

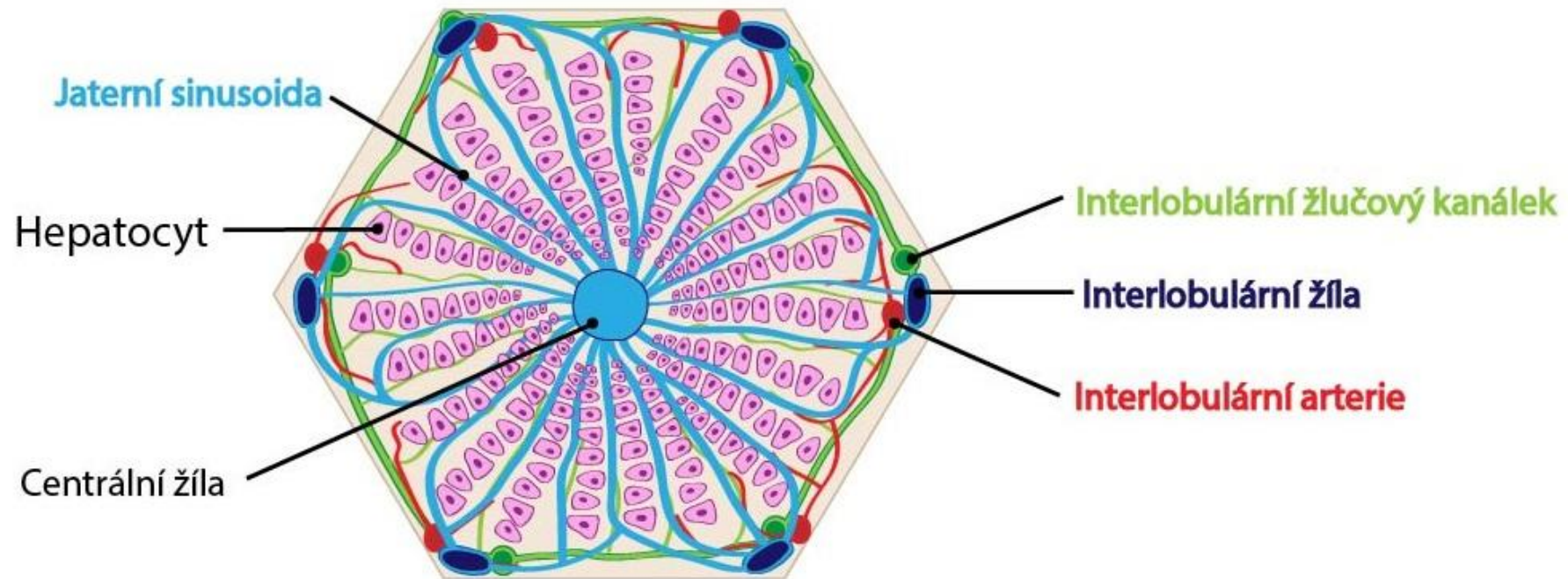
- Abnormality v jaterních funkcích nejsou neobvyklým nálezem u pacientů se srdečním selháním.
- Mohou být důsledkem jak **zhoršené jaterní perfúze**, tak **zvýšeného tlaku v pravostranných srdečních oddílech**.
- Mohou být taktéž vyvolány druhotně vlivem hepatotoxických léků.

Hepatotoxické léky užívané u pacientů se SS

Diagnosis	Pharmacologic Agent
Acute hepatocellular injury	Aspirin, lisinopril, losartan, statins
Chronic steatohepatitis	Amlodarone
Granulomatous hepatitis	Diltiazem, hydralazine, procainamide, quinidine
Cholestasis	ACE inhibitors, clopidogrel, irbesartan, amlodarone
Mixed hepatitis	Captopril, verapamil
Autoimmune hepatitis	Statins

Jaterní lalůček

20–25% CO, 1 ml/g/min., duální krevní zásobení, A - 35%
objemu krve a asi 50% O₂, portální žíla
WP > 10 mmHg – portální hypertenze

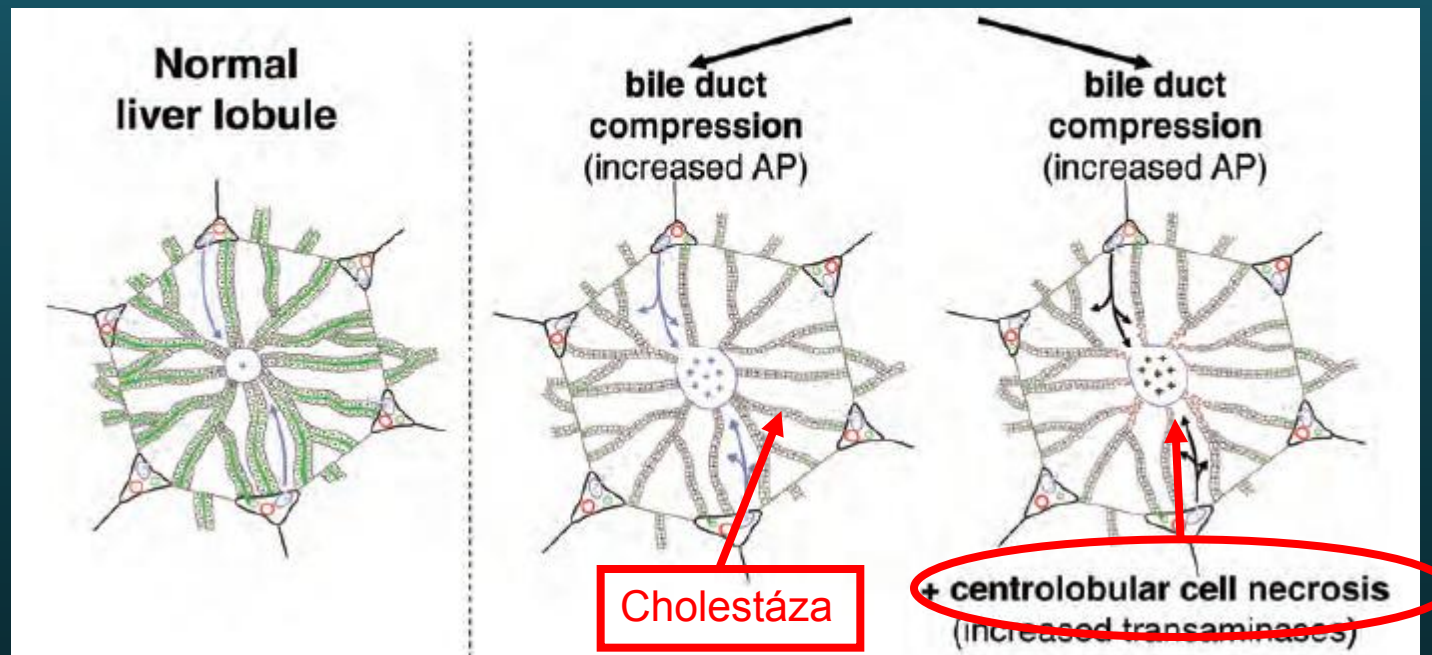


CHSS a KHS - patofyziologie

- U pacientů s chronickým srdečním selháním může dojít k rozvoji jaterní insuficience, která bývá podmíněna jednak **sníženým srdečním výdejem při levostranném srdečním selhání** a také **městnáním ve velkém oběhu při převaze složky pravostranné**.
- Při samotném snížení srdečního výdeje **nedochází k významné jaterní insuficienci** v důsledku **relativní rezistence** jater k ischemii na podkladě **specifik** jaterního oběhu.

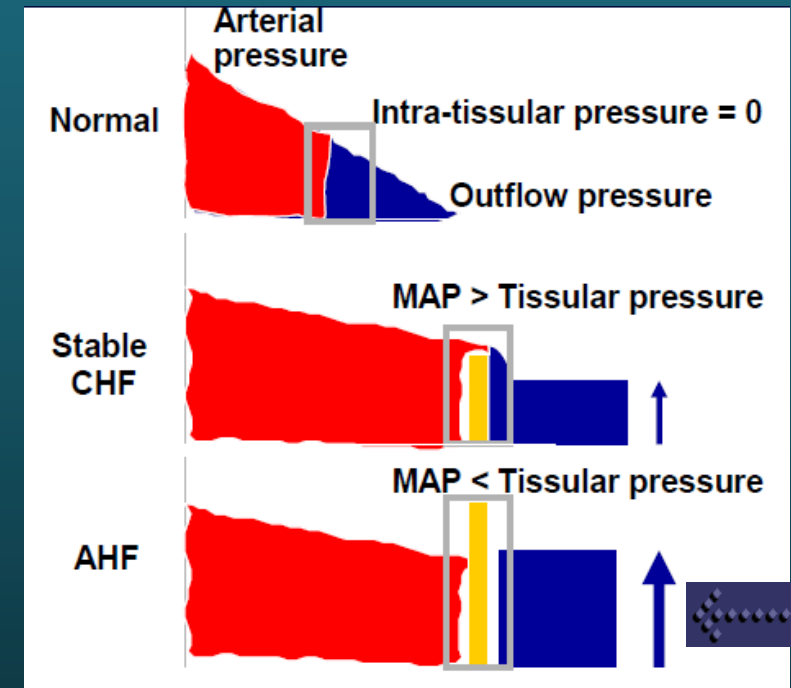
CHSS a KHS - patofyziologie

Pasivní žilní kongesce může ještě zhoršit dodávku kyslíku a živin do hepatocytů a může tak vést k poškození při snížené perfúzi. Následně dochází k nekróze hepatocytů a průniku na proteiny bohaté tekutiny do Disseho prostoru.



ASS a KHS - patofyziologie

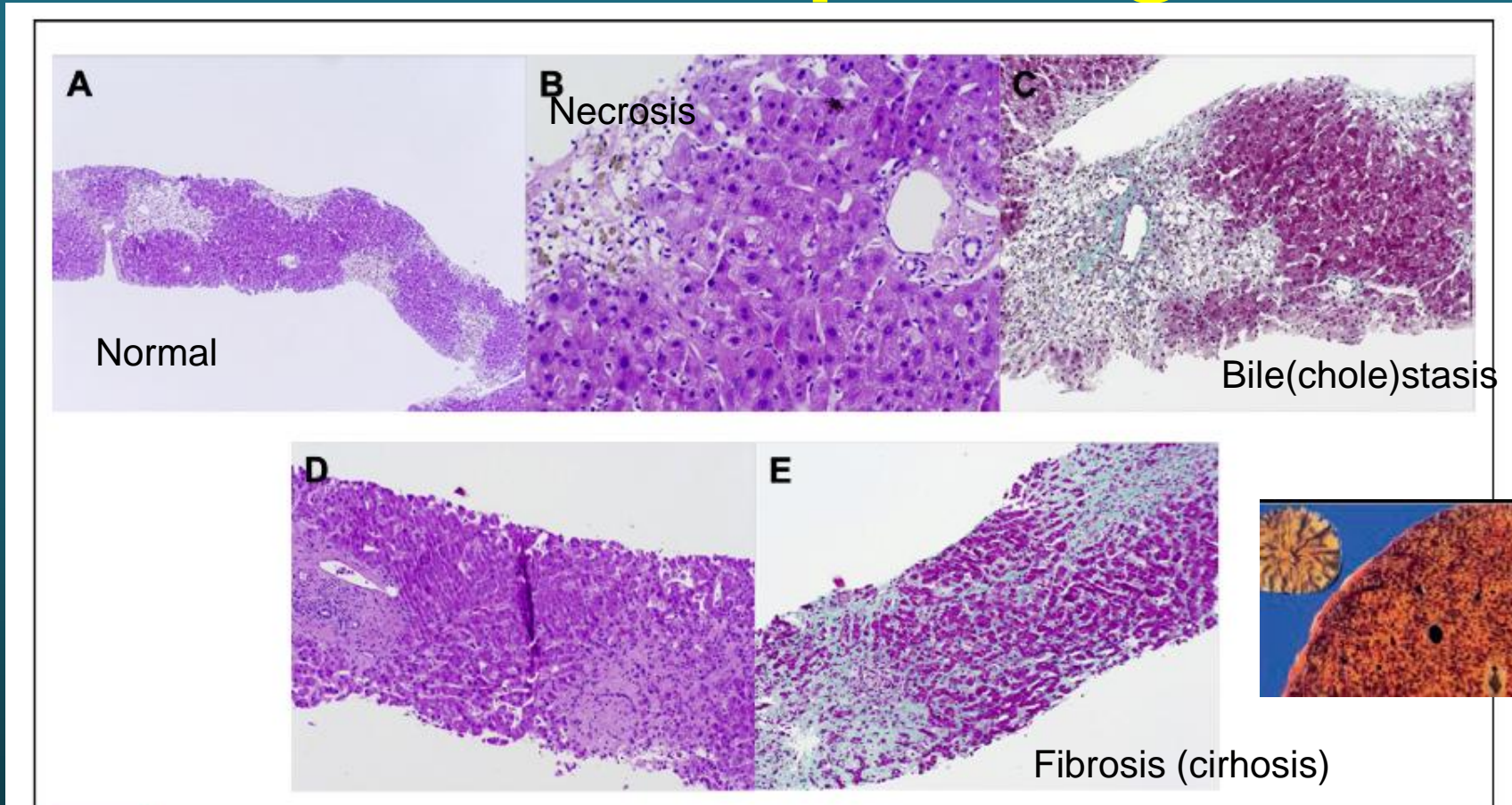
- Akutní kardiogenní poškození jater (ACLI - acute cardiac liver injury) - dříve nazýváno ischemickou hepatopatií.
- Akutní změna v perfúzi hepatocytů při hypotenzi není klíčová k rozvoji ACLI.
- ACLI není jen důsledkem jednoho jediného hemodynamického postižení, ale spíše důsledkem kombinace hepatální kongesce při zvýšeném hepatálním tlaku a zhoršené hepatální perfúzi.
- V patofyziologii vzniku ACLI existují zmínky o nutnosti tzv. druhého úderu. Mezi pacienty, u nichž došlo v souvislosti s ASS nebo septickým šokem ke vzniku ACLI, mělo 39% - 70% pacientů již anamnézu CHSS.



ASS a CHSS a KHS - histopatologie

- 50% pacientů se závažným CHSS má patologické změny související s chronickou pasivní jaterní kongescí.
- **Atrofie nebo nekróza** hepatocytů patrné zejména **v centrální třetině jaterního lalůčku**. Tyto změny nejvíce zřejmé přímo těsně u centrální žíly (oblast s nízkou oxygenací) s poklesem ve směru k periférii jaterního lalůčku.
- Popisovány i mikroskopické sinusoidální rozestupy a degenerace.
- Centrilobulární hepatální nekróza přítomna téměř vždy. **Se zhoršováním SS dochází k perifernímu šíření, naopak při poklesu pravostranných srdečních tlaků dochází k hojení lézí.**
- U pacientů s CHSS zaznamenány různé stupně cholestázy s ojedinělými žlučovými tromby v žlučovém kanálíku.

KHS - histopatologie



Typicky u nemocných, u kterých dominuje obraz selhávání pravé komory (PAH, mitrální stenóza, primární selhání pravé komory s trikuspidální reg., restriční KMP, konstriktivní perikarditida).

Kardiální cirhóza – nedochází u ní k intrahepatální obstrukci portálních žil a k vývoji hepatální formy portální hypertenze.

Elastografie – korelace s NTproBNP.

ASS a KHS - biochemie

- ACLI - uvolnění jat. enzymů - odpověď na tkáňovou hypoxii a buněčnou smrt.
- Nárůst aminotransferáz (ALT a AST) a LDH mezi 1 až 3 dnem po vzniku ASS.
- S úpravou hemodynamiky normalizace v průběhu 7 až 10 dnů.
- ALT důležitější pro jaterní specifitu, AST mohou být zkresleny extrahepat. původem.

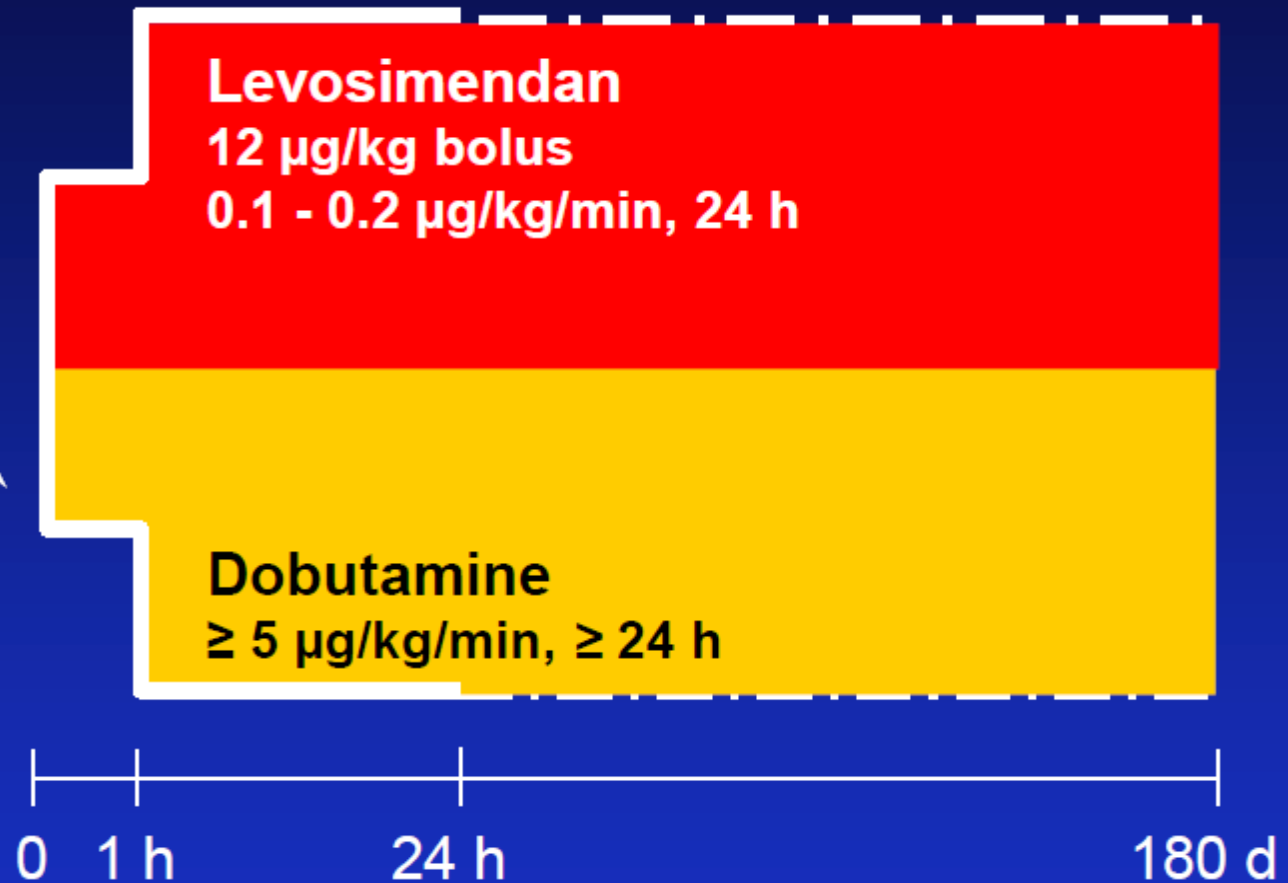
ASS a KHS - biochemie

- Časný nárůst LDH - typický znak pro ACLI spolu s poměrem ALT/LDH <1,5.
- Při městnání ve velkém oběhu dochází k překrvení a poškození centrilobulárních zón jaterních acinů, útisku žlučových kanálků, intralobulárních žlučovodů i žlučovodů portálních triád s následným rozvojem cholestázy s elevací ALP.
- Laboratorní abnormity mohou také zahrnovat zvýšení hladiny GGT, bilirubinu a prodloužení protrombinového času.

SURVIVE Study Scheme

- Hospitalized for ADHF
- LVEF $\leq 30\%$
- Clinical need for inotropic therapy after IV diuretics and/or IV vasodilators:
 - Oliguria
 - And/or dyspnea at rest
 - And/or hemodynamic impairment

Randomization
Stratified by country and
previous heart failure



At baseline:

- No adjustment of Levosimendan loading dose for concurrent medications

Mebazaa et al. JAMA 2007

Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure

Maria Nikolaou^{1,2,3}, John Parissis³, M. Birhan Yilmaz^{1,15}, Marie-France Seronde^{1,2,4}, Matti Kivikko^{5,6}, Said Laribi^{1,2,7}, Catherine Paugam-Burtz^{2,8}, Danlin Cai⁹, Pasi Pohjanjousi⁶, Pierre-François Laterre¹⁰, Nicolas Deye^{1,11}, Pentti Poder¹², Alain Cohen-Solal^{1,2,13}, and Alexandre Mebazaa^{1,2,14*}

- Kompletní JT k dispozici u 1134 pacientů
- Abnormní JT u 46% pacientů s ADHF
- Abnormní ALP u 11% pacientů s ADHF
- Abnormní transaminázy u 26% s ADHF
- Abnormní ALP + transaminázy 9% s ADHF

Post hoc analýza studie SURVIVE

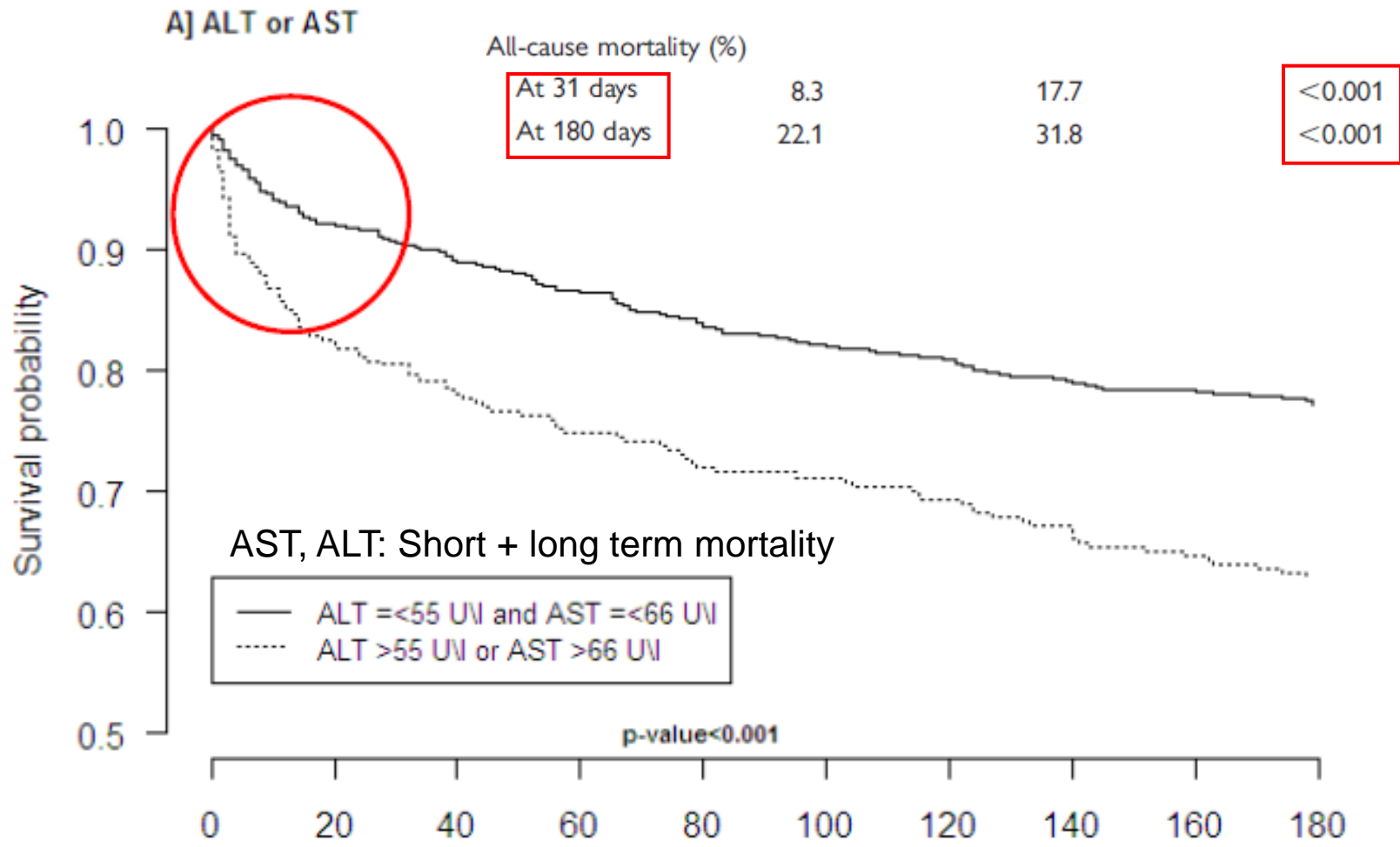
	Normal AP	Abnormal AP	P-value	Normal ALT and AST	Abnormal ALT and/or AST	P-value
Peripheral oedema (%)	65.4	78.8	<0.001	71.2	63.2	0.005
Ascites (%)	17.3	31.7	<0.001	22.2	17.1	0.047
Cold extremities (%)	20.7	25.8	0.094	19.6	25.6	0.021
AMI	18.6	11.3	0.002	8.8	31.1	<0.001
LVEF	24.0	23.3	0.054	24.1	23.5	0.070
Tricuspid regurgitation	46.0	53.3	0.049	51.7	40.4	<0.001

Faktory, které predikují abnormní ALP ALT/AST

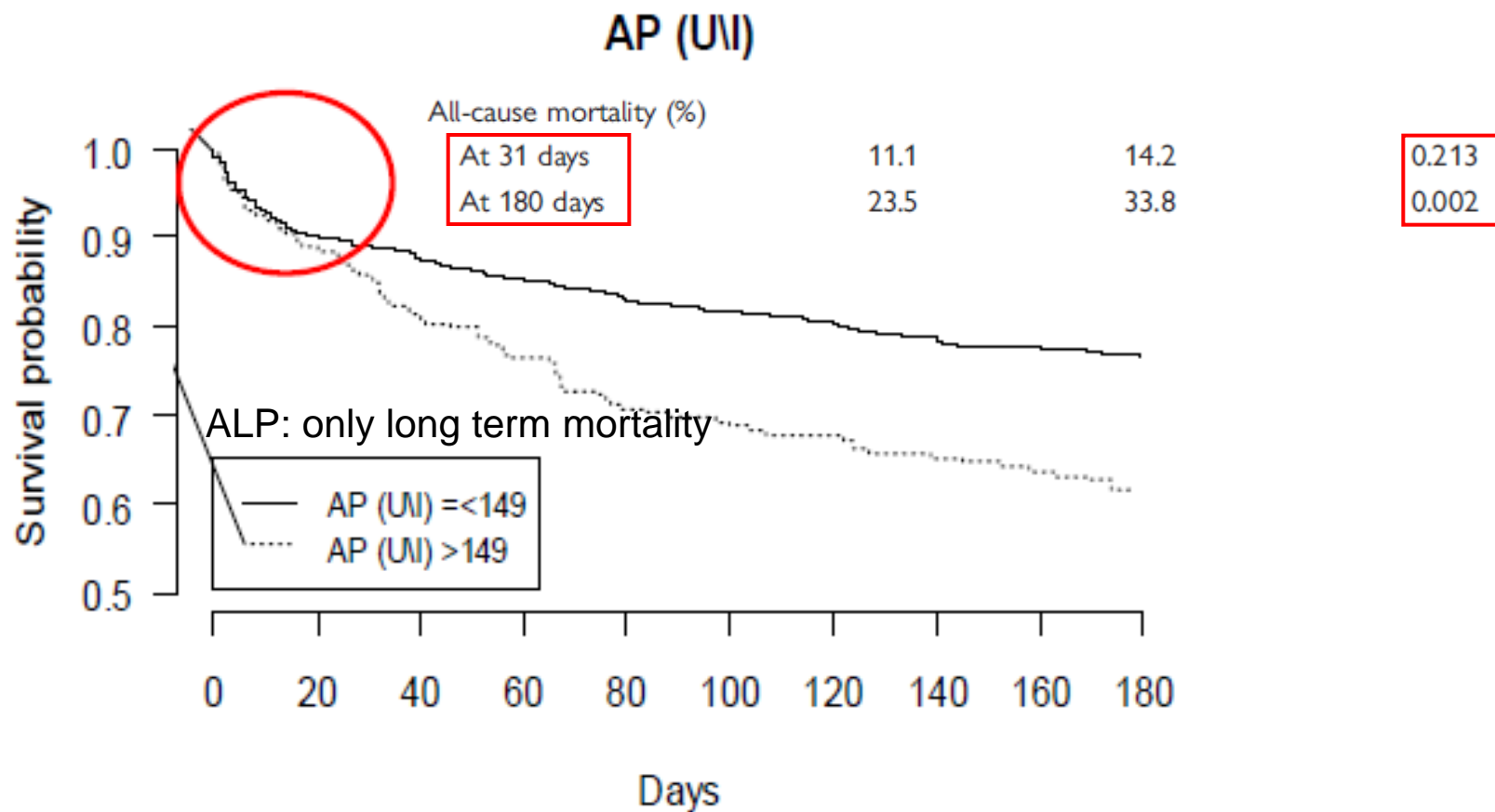
	OR	Lower CI	Upper CI	P-value
Ascites (yes/no)	1.808	1.276	2.561	0.002
Peripheral oedema (yes/no)	1.724	1.276	2.561	0.001
Diabetes mellitus (yes/no)	1.460	1.067	1.998	0.018
BNP (pg/mL per 100)	1.026	1.014	1.032	<0.0001

	OR	Lower CI	Upper CI	P-value
Acute MI during current admission (yes/no)	3.138	2.010	4.899	<0.0001
BNP (pg/mL per 100)	1.020	1.011	1.028	<0.0001
HR (b.p.m.)	1.018	1.010	1.026	<0.0001
SBP (mmHg)	0.990	0.983	0.998	0.010
Beta-blocker at admission (yes/no)	0.690	0.526	0.905	0.007

6-month mortality as a function of liver cytolysis



6-month mortality as a function of cholestatitis



CHSS a KHS - biochemie

- Abnormality jaterních testů **běžné**, změny ale většinou jen **malé**, častěji u pacientů se sníženým srdečním výdejem.
- Se snižujícím se srdečním výdejem a zvyšujícími se plnicími tlaky se mění transaminázy, LDH a celkový bilirubin.
- U pacientů **s těžším stupněm SS** - abnormality jaterních testů typičtější pro **cholestázu** (zvýšení ALP, GGT, celkového bilirubinu a hypalbuminémie). Tyto změny často korelují s tíží trikuspidální regurgitace.

CHSS a KHS - biochemie

- Studie CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program) - s cholestázou spojené odchylky v JT u pacientů se stabilním CHSS, též ale zaznamenány významně zvýšené hladiny **celkového bilirubinu u pacientů s průkazem objemového přetížení** v porovnání s pacienty, kteří byli euvolemičtí.
- U pacientů se stabilním CHSS koreluje celkový bilirubin, ALP a GGT se známkami pravostranného srdečního selhání, včetně přítomnosti zvýšené náplně krčních žil, periferních otoků a trikuspidální regurgitací.
- **Zvýšené pravostranné plicní tlaky** pravděpodobně přispívají k elevaci cholestatických jaterních testů u stabilního srdečního selhání více než snížený srdeční výdej.

CHSS a KHS - biochemie

- **Hypalbuminémie** poměrně častá (prevalence cca 25%).
- **Dříve** byla hypalbuminémie u pacientů s chronickým srdečním selháním **spojována spíše s malnutricí a hemodilucí**, nyní se ale ukazuje, že primárním regulátorem jaterního metabolismu proteinů může být **systemový zánět** (odstraňování cirkulujících endotoxinů).
- Poškození jater způsobené hepatální kongescí společně se systemovým zánětem přispívá pravděpodobně u nemocných s chronickým srdečním selháním k hypalbuminémii mnohem více, než se dříve předpokládalo.

Abnormality JT a prognóza pacientů se SS

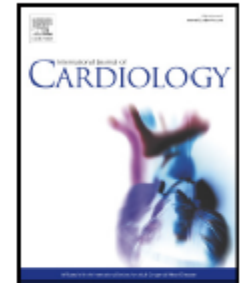
First Author (Ref. #), Year	Patient Population	n	Lab	Summary of Findings
Horwich (19), 2008	NYHA class III/IV chronic HF	1,726	Alb	Hypoalbuminemia associated with significantly increased 1- and 5-yr all-cause mortality, progressive HF death, and increased risk of urgent cardiac transplantation.
Uthamalingam (20), 2010	ADHF	438	Alb	Hypoalbuminemia independently associated with increased 1-yr mortality in patients with ADHF admitted to hospital.
Kinugasa (21), 2009	ADHF	349	Alb	In elderly ADHF patients, serum albumin associated with in-hospital mortality, even after adjustment for other known prognostic factors.
Kato (22), 2012	Consecutive patients with LVAD implanted at CUMC	307	Alb	Pre- and post-operative measures of serum albumin predicted neurologic complications after LVAD implantation.
Nikolaou (18), 2012	ADHF	1,134	AP, AST, ALT	Of patients with ADHF, 46% presented with altered LFTs. Abnormal AP was associated with marked signs of congestion, elevated right-sided filling pressures, and increased 180-day mortality. Abnormal transaminases were associated with clinical signs of hypoperfusion and increased 31- and 180-day mortality.
Poelzl (23), 2012	Unselected stable HF patients, with primarily LV dysfunction	1,032	AP, GGT	AP, Tbill, and GGT levels inversely associated with survival. In multivariate analysis, only AP and GGT maintained independent predictive capacity for transplant-free survival.
Poelzl (24), 2009	Unselected outpatients with HF	998	GGT	Serum GGT can provide prognostic information independent of established clinical and biochemical markers including age and NT-proBNP. Predictive GGT value is greater in NYHA class I-II HF (HR: 2.9) compared to NYHA class III-IV HF (HR: 1.2).
Ruttman (25), 2005	Healthy adult outpatients	163,944	GGT	GGT found to be a prognostic indicator of fatal events in apparently healthy subjects.
Szygula-Jurkiewicz (26), 2007	NYHA class II/III HF secondary to hypertension	124	Tbill	Elevated bilirubin levels associated with higher incidence of death in patients with hypertension-related chronic HF.
Allen et al. (27), 2009	Chronic HF	2,679	Tbill	Tbill was a strong independent predictor for worsening HF, cardiovascular death, and all-cause mortality.
Matthews (28), 2008	Advanced HF patients with LVAD implanted at UM	197	Tbill, AST	Tbill and AST identified as independent markers for development of right ventricular failure after LVAD implantation.
Fuhrman (9), 2009	Patients admitted to ICU with "hypoxic hepatitis"	117	INR	Peak INR >2 identified as an independent predictor of overall mortality in patients with "hypoxic hepatitis."
Raurichh (10), 2011	Patients admitted to ICU with "hypoxic hepatitis"	182	INR	INR was found to be an independent predictor of in-hospital mortality in patients with hypoxic hepatitis.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

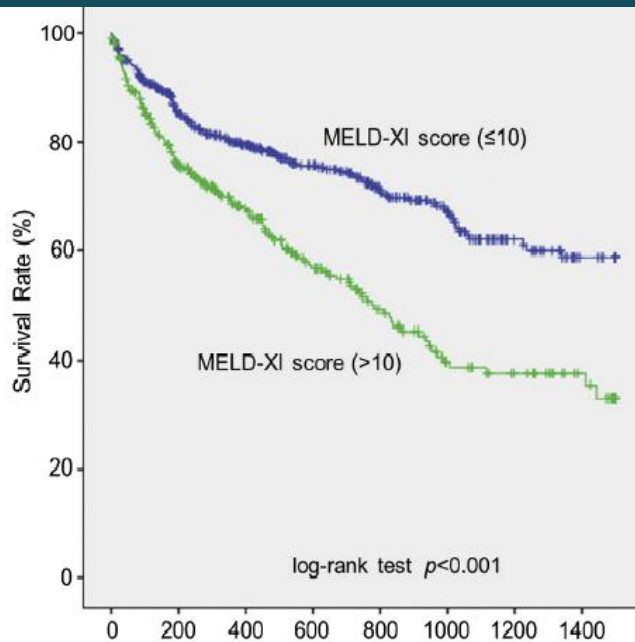


Letter to the Editor

Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure



Taku Inohara ^a, Shun Kohsaka ^{a,*}, Yasuyuki Shiraishi ^a, Ayumi Goda ^b, Mitsuaki Sawano ^a, Mayuko Yagawa ^c, Keitaro Mahara ^c, Keiichi Fukuda ^a, Tsutomu Yoshikawa ^c, West Tokyo Heart Failure Registry Investigators



$$\text{MELD (Model for End-stage Liver Disease) XI} \\ = \\ 11.76 \times \text{Ln (creatinine)} + 5.11 \times \text{Ln (total bilirubin)} + 9.44$$

Cut-off 10

Léčba KHS

- Akcentace diuretické terapie, u pacientů se závažným srdečním selháním podpora srdečního výdeje.
- V refrakterních případech - terapeutická paracentéza, ultrafiltrace. Dopad těchto postupů na jaterní funkce zůstává však nedefinován.

Léčba KHS

- Přestože jaterní poškození není indikací k provedení srdeční transplantace, současná data ukazují zlepšení jaterních funkcí po srdeční transplantaci.
- V pokročilých případech může být u pacienta srdeční transplantace zamítnuta pro nepříznivou pooperační prognózu.
- U pacientů s ireverzibilním poškozením jater zůstává ke zvážení kombinovaná transplantace srdce a jater.

Závěr

Dopad srdečního selhání na jaterní funkce je znám po mnoho desetiletí.

V poslední době narůstá množství dat týkající se prognostických dopadů kardiohepatálních interakcí v nejpokročilejších stádiích onemocnění, stále ale chybí informace u časných a mírných stádií srdečního selhání.

Na významu v poslední době taktéž nabývá i dopad „kardiohepatální“ osy na farmakokinetiku a farmakodynamiku léků.

✓ DĚKUJI ZA POZORNOST

