

Incidencia, prediktory a prognostický význam zmeny renálnych parametrov u starších pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním v projekte PROMISZ

GABRIEL KAMENSKÝ, RASTISLAV ŠIDLO, JÁN MURÍN, JURAJ FABIÁN, EVA GONCALVESOVÁ, IGOR RIEČANSKÝ, VILIAM BADA, ANDREJ DUKÁT A ÚČASTNÍCI PROJEKTU PROMISZ

KAMENSKÝ G, ŠIDLO R, MURÍN J, FABIÁN J, GONCALVESOVÁ E, RIEČANSKÝ I, BADA V, DUKÁT A a účastníci projektu PROMISZ. **Incidencia, prediktory a prognostický význam zmeny renálnych parametrov u starších pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním v projekte PROMISZ.** *Cardiol* 2007;16(3):121–126

Pozadie problému: Zhoršenie renálnych parametrov (WRF) súvisí so zhoršením prognózy pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

Cieľ práce: Stanoviť prevalenciu WRF, klinické prediktory a prognózu týchto pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

Pacienti a metódy: V celoslovenskom prospektívnom multicentrickom observačnom projekte PROMISZ (69 kardiológov a internistov) bolo sledovaných 1 114 pacientov s dokumentovaným chronickým srdcovým zlyhávaním (priemerný vek 66,57 ± 9,9 rokov, 512 mužov, 570 žien) počas 713,6 ± 161,3 dní. WRF bolo definované ako zvýšenie sérového kreatinínu o 26,5 μmol/l.

Výsledky: V súbore 1 114 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (priemerná EF 40,7 ± 10,3 %, priemerný sérový kreatinín 102,9 ± 34,6 μmol/l, NYHA trieda I – II -39 %, NYHA trieda III – IV -61 %) došlo k WRF v 9,2 %. Podľa výsledkov multivariačnej logistickej regresnej analýzy sú nezávislými prediktormi WRF diabetes mellitus (OR 2,021, p = 0,0018), mužské pohlavie (OR 1,951, p = 0,0041) a hemoglobín (OR 0,961, p = 0,0001), a to aj po adjustácii na všetky ostatné sledované prognostické faktory. Počas sledovania exitovalo 111 pacientov (10,2 %). V skupine WRF (+) exitovalo 17,4 %, kým v skupine WRF (-) 9,2 % (p = 0,0127). Podľa výsledkov Coxovej multivariačnej regresnej analýzy sú nezávislými prediktormi kardiálnej mortality vek (OR 1,030, p = 0,0178), mužské pohlavie (OR 1,867, p = 0,0149), NYHA trieda (OR 3,807, p = 0,0004), s-kreatinín > 132 μmol/l (OR 2,461, p = 0,0002), EF ≤ 40 % (OR 1,750, p = 0,0339) a WRF (OR 2,065, p = 0,0084).

Záver: Prezentované výsledky celoslovenského observačného projektu u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním ukázali, že WRF je významným klinickým parametrom s osobitne silným prognostickým dopadom nezávislým od veku a funkcie ľavej komory. Relatívne malý vzostup kreatinémie o 26,5 μmol/l u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním dvojnásobne zvyšuje kardiálnu mortalitu a v prípadoch, kde vstupná kreatinémia je vyššia ako 132 μmol/l, zvyšuje kardiálnu mortalitu až päťnásobne.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – zhoršenie renálnych parametrov – celková a kardiálna mortalita – nezávislé prediktory

KAMENSKY G, SIDLO R, MURIN J, FABIAN J, GONCALVESOVA E, RIECANSKY I, BADA V, DUKAT A and participants of the PROMISZ project. **Incidence, predictors and prognostic relevance of worsening renal function in older patients with chronic heart failure in PROMISZ project.** *Cardiol* 2007;16(3):121–126

Background: Worsening of renal function (WRF) associates with worsening of prognosis in patients with chronic heart failure.

Aim of the study: To determine the prevalence of WRF, clinical predictors, and prognosis of patients with chronic heart failure.

Patients and methods: In the prospective multicentric observatory PROMISZ project (69 cardiologists and internists), 1114 patients with documented chronic heart failure were followed (mean age 66.57 ± 9.9 years, 512 men, 570 women) during 713.6 ± 161.3 days. WRF was defined as the increase of serum creatinine by 26.5 μmol/l.

Results: In group of 1114 patients with chronic heart failure (mean EF 40.7 ± 10.3%, mean serum creatinine 102.9 ± 34.6 μmol/l, NYHA class I – II – 39%, NYHA class III – IV – 61%) WRF was observed in 9.2% of patients. The independent predictors of WRF using multivariate logistic regression analysis are diabetes mellitus (OR 2.021, p = 0.0018), men gender (OR 1.951, p = 0.0041) and hemoglobin (OR 0.961, p = 0.0001) even after adjusting for all observed prognostic factors. During a follow-up 111 patients died (10.2%). In the group of patients with WRF(+) 17.4% of patients died, while in the group of patients WRF(-) only 9.2% died (p = 0.0127). Using Cox multivariate regression analysis the independent predictors of cardiac mortality are age (OR 1.030, p = 0.0178), men gender (OR 1.867, p = 0.0149), NYHA class (OR 3.807, p = 0.0004), serum creatinine > 132 μmol/l (OR 2.461, p = 0.0002), EF ≤ 40% (OR 1.750, p = 0.0339) and WRF (OR 2.065, p = 0.0084).

Conclusion: Presented results of the prospective observatory clinical project in patients with chronic heart failure proved that WRF is a significant clinical parameter with strong prognostic impact, which is independent of age and left ventricular function. A relatively small increase of serum creatinine by 26.5 μmol/l in patients with chronic heart failure increases cardiac mortality twofold, and in cases where basal value of serum creatinine was higher than 132 μmol/l increases cardiac mortality even fivefold.

Key words: Chronic heart failure – Worsening of renal function – Total and cardiac mortality – Independent predictors

Z Oddelenia neinvazívnej kardiiovaskulárnej diagnostiky Fakultnej nemocnice v Bratislave, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 30. marca 2007; prijaté dňa 11. mája 2007

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc., ONKD, FNsP v Bratislave, Nemocnica Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: kamensky@ruzinov.fnspsba.sk

Pokles funkcie renálnych parametrov u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHSZ) je významným prediktorom nepriaznivej kardiálnej i celkovej mortality (1 – 8). Podobne aj zmena funkcie renálnych parametrov najmä u starších pacientov s CHSZ môže mať nepriaznivý

prognostický význam. Viacero štúdií (9 – 12) sa zaoberalo touto problematikou predovšetkým u hospitalizovaných pacientov s CHSZ, ktoré preukázali, že zhoršovanie renálnych funkcií signifikantne asocjuje so zhoršenou prognózou (predĺženie hospitalizácie, zvýšená hospitalizačná mortalita a zvýšená frekvencia rehospitalizácie).

Výskyt zhoršovania funkcie renálnych parametrov a jeho vplyv na celkovú mortalitu v dlhodobom sledovaní u stabilizovaných pacientov s CHSZ bol doposiaľ prospektívne hodnotený iba ojedinele (13). Z tohto dôvodu sme v prospektívnom dlhodobom sledovaní v rámci celoslovenského multicentrického observačného projektu PROMISZ vyhodnotili výskyt zhoršovania renálnych parametrov (WRF – worsening of renal function) definovaný ako vzostup hladiny sérového kreatinínu o 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (9) a jeho dopad na celkovú a kardiálnu mortalitu.

Pacienti a metodika

V prospektívnom observačnom projekte, ktorý sa začal v januári 2002 a bol ukončený v septembri 2004, participovalo 69 internistov a kardiológov pracujúcich na klinických ambulanciách z celého Slovenska. Všetci pacienti, ktorí boli zaradení do projektu, spĺňali kritériá pre diagnostiku CHSZ podľa Odporúčaní EKS z roku 2001 a SKS z roku 2002 (14, 15) a/alebo anamnézu hospitalizácie pre CHSZ v období posledných dvoch rokov a/alebo liečbu diuretikami posledné tri mesiace pred zaradením. Keďže išlo o posúdenie manažmentu pacientov s CHSZ v bežnej klinickej praxi, jediným vylučovacím kritériom, okrem neprítomnosti splnenia uvedených základných vstupných kritérií, bola nedostatočná spolupráca pacienta. Metodika je podrobnejšie opísaná v predchádzajúcich prácach (16 – 19).

Prvé vstupné vyšetrenie absolvovalo 1 453 pacientov s priemerným vekom 66,6 roka (rozsah 26 až 91 rokov). Dvojročné sledovanie (711,2 \pm 163 dní) ukončilo 1 129 pacientov (78 %), z ktorých sme napokon 1 114 zahrnuli do definitívneho hodnotenia.

Štatistické vyhodnotenie sa robilo s využitím štatistického programového balíka SPSS for Windows. Pri testovaní hypotéz sa stanovila hladina významnosti na úrovni 0,05. Univariačne sa kategoriálne premenné analyzovali pomocou kontingenčných tabuliek a testovali pomocou Fisherovho exaktného testu, respektíve chí-kvadrát testu. Na charakterizáciu súboru sa pre spojité premenné použili základné opisné štatistiky (početnosť, stredná hodnota, štandardná odchýlka) a 95 % intervaly spoľahlivosti. Štatisticky významné rozdiely spojitých premenných medzi úrovňami faktora sa testovali pomocou analýzy rozptylu. Na párové porovnanie údajov na začiatku sledovania s údajmi po dvoch rokoch sa použil párový t-test. Krivky prežívania

boli zostrojené Kaplanovou-Meierovou metódou. Na identifikovanie rozdielov medzi krivkami prežívania sa použil Log-Rank test. Na zohľadnenie viacerých kontrolných premenných (rizikových faktorov) sa využil Coxov model proporcionálneho rizika. Efekt jednotlivých kontrolných premenných sa vyjadřil pomocou OR (odds ratio).

Výsledky

Základné vstupné údaje pacientov sú uvedené v **tabuľkách 1 a 2**. Priemerný vek 1 114 pacientov, ktorí dokončili dvojročné sledovanie, bol 66,6 \pm 9,8 rokov (rozsah 26 až 91 rokov), 47 % tvorili muži. 50 % všetkých pacientov prekonalo infarkt myokardu, dilatáciu kardiomyopatiu malo 147 (13 %) pacientov, artériovú hypertenziu udávalo v anamnéze pri vstupe do sledovania 86 % pacientov, diabetes mellitus 2. typu 25 % pacientov a 24 % pacientov malo fibriláciu predsiení. Z hľadiska funkčného štádia NYHA 61 % tvorili pacienti NYHA III a IV, 39 % malo funkčnú triedu NYHA I a II.

K WRF, definovanému ako zvýšenie hladiny sérového kreatinínu o 26,5 $\mu\text{mol/l}$, došlo počas prospektívneho sledovania u 103 pacientov (9,2 %). Univariačné porovnanie pacientov so vznikom WRF oproti tým, u ktorých nedošlo k WRF, uvádza **tabuľka 3**. V súbore osôb s WRF bolo signifikantne viac úmrtí i hospitalizácií, ako u osôb bez WRF.

Tabuľka 1 Základné vstupné klinické parametre 1 114 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním

Table 1 Basic entry parameters of 1.114 patients with chronic heart failure

Parameter	N = 1 114
TKs (SBP) (mmHg)	146,84 \pm 22,25
TKd (DBP) (mmHg)	88,51 \pm 12,54
SF (HR) (P/min)	79,15 \pm 13,54
BMI	29,55 \pm 4,78
Trieda (Class) NYHA I, II	436 (39 %)
Trieda (Class) NYHA III	585 (52 %)
Trieda (Class) NYHA IV	93 (9 %)
Artériová hypertenzia (Arterial hypertension)	947 (85 %)
Stav po IM (Post MI)	534 (48 %)
Stav po PCI/CABG (Post PCI/CABG)	28 (3 %)/59 (5 %)
DKMP (DCMP)	147 (13 %)
Chlopňové chyby celkovo (Valvular heart disease total)	250 (22 %)
Paroxysmálna fibrilácia predsiení (Paroxysmal atrial fibrillation)	58 (5 %)
Permanentná fibrilácia predsiení (Permanent atrial fibrillation)	220 (19 %)
Kompletná BLRT (Complete LBBB)	141 (12 %)
Diabetes mellitus	
Typ 1 (Type 1)	26 (2 %)
Typ 2 (Type 2)	270 (25 %)

TKs – systolický tlak krvi (SBP – Systolic blood pressure), TKd – diastolický tlak krvi (DBP – Diastolic blood pressure), SF – srdcová frekvencia (HR – Heart rate), NYHA – New York Heart Association, IM – infarkt myokardu (MI – Myocardial infarction), PCI – perkutánna koronárna intervencia (Percutaneous coronary intervention), CABG – aortokoronárny by-pass (Aorto-coronary bypass), DKMP – dilatovaná kardiomyopatia (DCMP – Dilated cardiomyopathy), BLRT – blokáda ľavého Tawarovho ramienka (LBBB – Left bundle branch block)

Tabuľka 2 Základné vstupné laboratórne, rádiologické a echokardiografické parametre

Table 2 Basic entry laboratory, radiology and echocardiography parameters

Parameter	Vstupná hodnota (Entry value)
Kreatinín (Creatinine) (μmol/l)	102,88 ± 34,58
Urea (mmol/l)	7,55 ± 2,70
Kálium (Potassium) (mmol/l)	4,43 ± 0,44
Nátrium (Sodium) (mmol/l)	140,91 ± 3,37
Urikémia (Uricemia) (mmol/l)	362,13 ± 89,30
Glykémia (Glycaemia) (mmol/l)	6,43 ± 2,27
TCH (mmol/l)	5,73 ± 1,09
Hb (g/l)	137,82 ± 13,72
KTI (CTI)	0,56 ± 0,07
LVEDD (cm)	5,90 ± 0,80
LVESD (cm)	4,69 ± 1,02
EFLK (LVEF) (%)	40,92 ± 10,70
LP (LA) (cm)	4,40 ± 0,71

TCH – celkový cholesterol (Total cholesterol), Hb – hemoglobín (Haemoglobin), KTI – kardiotorakálny index (CTI – Cardiothoracic index), LVEDD – rozmer ľavej komory na konci diastoly (Left ventricular end-diastolic diameter), LVESD – rozmer ľavej komory na konci systoly (Left ventricular end-systolic diameter), EF – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction), LP – ľavá predsieň (LA – Left atrium)

Tabuľka 3 Univariačné porovnanie pacientov so vznikom WRF oproti tým, u ktorých nedošlo k WRF

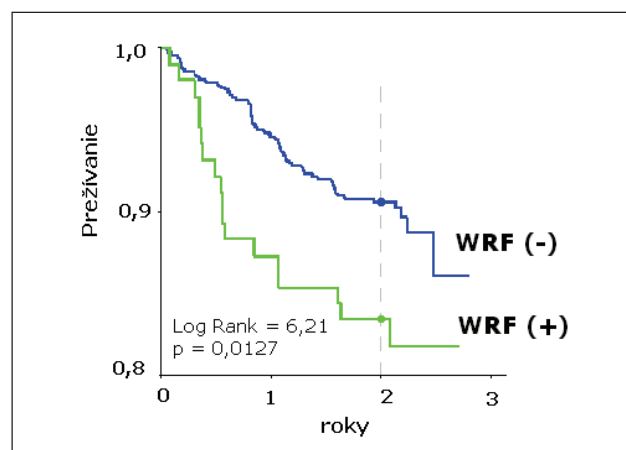
Table 3 Univariate comparison of patients with increase of WRF compared to those without WRF

Parameter	WRF (+) N = 103	WRF (-) N = 1 011	P
Vek (roky) (Age in years)	68,66 ± 10,12	66,36 ± 9,75	0,0234
Trieda (Class) NYHA			0,009
Trieda (Class) II	27 (26,5 %)	370 (38,0 %)	
Trieda (Class) III, IV	75 (73,5 %)	582 (59,7 %)	
Arteriálna hypertenzia (Arterial hypertension)	98 (95,1 %)	837 (85,3 %)	0,004
Diabetes mellitus 2. typu (Diabetes mellitus type 2)	37 (35,9 %)	228 (23,2 %)	0,007
Fibrilácia predsiení (Atrial fibrillation)	37 (35,9 %)	220 (22,4 %)	0,003
Kompletná BLRT (Complete LBBB)	6 (5,8 %)	127 (12,9 %)	0,039
Kreatinín (μmol/l) (Creatinine)	101,12 ± 37,68	103,06 ± 34,26	0,587
Urea (mmol/l)	8,07 ± 3,22	7,48 ± 2,64	0,0354
Glykémia (mmol/l) (Glycaemia)	7,05 ± 2,31	6,48 ± 2,33	0,0176
Hb (g/l)	131,66 ± 18,69	137,99 ± 13,39	0,0000
Celková mortalita (Total mortality)	18 (17,4 %)	93 (9,2 %)	0,016
Kardiálna mortalita (Cardiac mortality)	18 (17,4 %)	73 (7,2 %)	0,002
Hospitalizácie (Hospitalization)			0,034
Všetky hospitalizácie (Hospitalization total)	24 (23,3 %)	138 (14,1 %)	
Hospitalizácie z kardiálnych príčin (Hospitalization of cardiac causes)	16 (15,5 %)	100 (10,2 %)	

WRF – zhoršovanie renálnej funkcie (Worsening renal function), NYHA – New York Heart Association, BLRT – blokáda ľavého Tawarovho ramienka (LBBB – Left bundle branch block), Hb – hemoglobín (Haemoglobin)

Na porovnanie rozdielov v celkovej i kardiálnej mortalite u osôb s WRF oproti osobám bez WRF počas dlhodobého sledovania boli skonštruované Kaplanove-

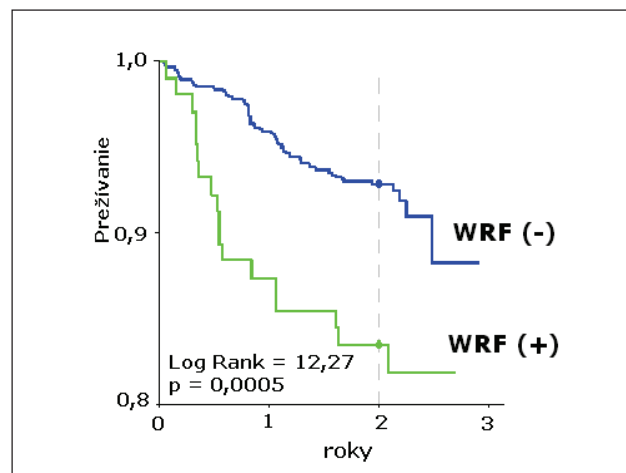
Meierove krivky prežívania. Pacienti s WRF mali signifikantne vyššiu celkovú i kardiálnu mortalitu, ako pacienti bez WRF (Log Rank = 6,21, p = 0,0127) (obrázok 1), respektíve (Log rank = 12,27, p = 0,0005) (obrázok 2). Celková mortalita bola v súbore osôb s WRF po dvoch rokoch sledovania 17,40 %, kým v súbore osôb bez WRF 9,32 % (p = 0,0127). Kardiálna mortalita v súbore osôb s WRF bola po dvoch rokoch sledovania 17,40 %, kým v súbore osôb bez WRF 7,20 % (p = 0,0005).



Obrázok 1 Pacienti s WRF mali signifikantne vyššiu celkovú mortalitu ako pacienti bez WRF (Log Rank = 6,21, p = 0,0127). Celková mortalita bola v súbore osôb s WRF po dvoch rokoch sledovania 17,4 %, kým v súbore osôb bez WRF 9,2 % (p = 0,0127).

Figure 1 Patients with WRF had significantly higher total mortality than patients without WRF (Log Rank = 6.21, p = 0.0127). Total mortality in group of patients with WRF was 17.4% after two years of the follow-up, but in group of patients without WRF it was 9.2% (p = 0.0127) only.

Prežívania (Surviving), Roky (Years)



Obrázok 2 Pacienti s WRF mali signifikantne vyššiu kardiálnu mortalitu ako pacienti bez WRF (Log rank = 12,27, p = 0,0005). Kardiálna mortalita v súbore osôb s WRF bola po dvoch rokoch sledovania 17,40 %, kým v súbore osôb bez WRF 7,20 % (p = 0,0005).

Figure 2 Patients with WRF had significantly higher cardiac mortality than patients without WRF (Log rank = 12.27, p = 0.0005). Cardiac mortality in group of patients with WRF was 17.40% after two years of the follow-up, but in group of patients without WRF it was 7.20% (p = 0.0127) only.

Prežívania (Surviving), Roky (Years)

Na výpočet nezávislých prediktorov WRF, celkovej i kardiálnej mortality sa použila multivariačná logistická regresná analýza, ktorá ukázala, že nezávislými prediktormi WRF sú diabetes mellitus (OR 2,021; 95 % CI 1,31 – 3,11, $p = 0,0018$), mužské pohlavie (OR 1,95; 95 % CI 1,24 – 3,07, $p = 0,0041$) a nízka hladina hemoglobínu (OR 0,961; 95 % CI 0,947 – 0,975, $p = 0,00001$) ako kontinuálneho parametra. Prehľad nezávislých prediktorov celkovej i kardiálnej mortality prezentuje **tabuľka 4**.

Tabuľka 4 Nezávislé prediktory celkovej a kardiálnej mortality a WRF vypočítané z multivariačnej logistickej regresnej analýzy

Table 4 Independent predictors of total and cardiac mortality and WRF. Evaluation obtained from multivariate logistic regression analysis

Parameter	Nezávislé prediktory (Independent predictors)	OR	P
Celková mortalita (Total mortality)	vek (Age)	1,036	0,0020
	mužské pohlavie (Male gender)	1,775	0,0068
	NYHA trieda (NYHA class)	3,083	0,0003
	s-kreatinín (s. creatinine) > 132 $\mu\text{mol/l}$	2,352	0,0002
	Kardiálna mortalita (Cardiac mortality)	vek (Age)	1,030
	mužské pohlavie (Male gender)	1,867	0,0149
	NYHA trieda (NYHA class)	3,807	0,0004
	EFLK (LVEF) ≤ 40 %	1,750	0,0339
	s-kreatinín (s. creatinine) > 132 $\mu\text{mol/l}$	2,461	0,0002
	WRF	2,065	0,0084
WRF	diabetes mellitus	2,021	0,0018
	mužské pohlavie (Male gender)	1,951	0,0041
	hemoglobín (Haemoglobin)	0,961	0,0001

WRF – zhoršovanie renálnej funkcie (Worsening renal function), s-kreatinín – hladina sérového kreatinínu, EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF – Left ventricular ejection fraction)

Diskusia

Prezentovaný projekt prináša poznatky o význame zmien funkcie renálnych parametrov a ich vplyve na všeobecne zlú prognózu pacientov s CHSZ. Viaceré štúdie, ktoré sa venovali tejto problematike, ju hodnotili dominantne u hospitalizovaných pacientov s CHSZ (9 – 12). Prevalencia WRF bola v týchto štúdiách v rozmedzí od 27 – 29 %. V našom projekte stabilizovaných ambulantných pacientov s CHSZ podobne, ako v práci de Silvu a spol. (13), sme zistili podstatne nižšiu prevalenciu (9,2, respektíve 13 %), čo iste odzrkadľuje aj hemodynamický stav sledovaných chorých (hospitalizovaní versus ambulantní pacienti).

Vo všetkých štúdiách sa WRF hodnotí ako silný nezávislý prediktor zvýšenej kardiálnej, respektíve celkovej mortality, zvýšeného výskytu závažných hospitalizačných komplikácií, respektíve prolongovaných hospitalizácií. Mechanizmus zodpovedný za WRF je komplexný a v súčasnosti stále nie je dostatočne objasnený. Hoci za hlavné príčiny vzniku WRF sa považujú závažné hemodynamické abnormality, ako je hypotenzia, respektíve

nízky srdcový výdaj (20), paradoxne práve hypertenzia sa považuje v niektorých štúdiách ako nezávislý prediktor WRF (10). V tomto kontexte je tiež zaujímavé, že ejekčná frakcia (EF) nie je prediktorom pre vznik WRF, a to ani v žiadnej podskupine pacientov (10, 11), rovnako aj v našich pozorovaniach. Preto je veľmi pravdepodobné, že iné, napríklad endogénne vaskulárne faktory, ako je endotelín, nitric oxid, prostaglandín, nátriuretické peptidy a vazopeptidázové inhibítory môžu zhoršovať renálnu perfúziu nezávisle od centrálnej hemodynamiky (21, 22). Dôležitú úlohu môžu zohrávať aj komorbidity, ako aj samotná terapia.

Dôležitá je klinicky už samotná skutočnosť, že tak malá zmena sérového kreatinínu (26,5 $\mu\text{mol/l}$), napríklad u pacientov s málo vyššou bazálnou hladinou kreatinémie, je schopná u pacientov s CHSZ viesť k tak závažným prognostickým dopadom. Multivariačná regresná analýza identifikovala v prezentovanom projekte ako jediné nezávislé prediktory WRF diabetes mellitus, mužské pohlavie a nízku hladinu hemoglobínu ako kontinuálneho parametra, čo znamená, že pokles hladiny hemoglobínu o 1 g/l zvyšuje riziko WRF až o 4,1 %. WRF identifikovala multivariačná regresná analýza aj ako nezávislý prediktor kardiálnej mortality (OR 2,065, $p = 0,0084$), pričom súčasná prítomnosť renálnej dysfunkcie, arbitrárne definovaná ako kreatinémia vyššie 132 $\mu\text{mol/l}$, zvyšovala kardiálnu mortalitu až päťnásobne (OR 5,083, $p = 0,0004$).

Pozoruhodné je tiež, že vek nebol prediktorom WRF v žiadnej štúdií, vrátane našej, čo nasvedčuje tomu, že vekovo závislé zmeny funkcie renálnych parametrov špecificky nesúvisia so začiatkom vzniku WRF.

Weinfeld a spol. (23) podrobne sledovali renálne funkcie u pacientov s CHSZ. Používali tzv. kalkulovaný kreatinín klírens spolu so sérovým kreatinínom. Pacienti s redukovaným kalkulovaným kreatinín klírensom boli náchylnejší na vznik závažnejšej renálnej dysfunkcie so súčasne nedobrou prognózou napriek približne rovnakým vstupným hladinám sérového kreatinínu. Napriek tomu zvýšená hladina kreatinínu významne predikovala zlú prognózu bez zreteľa na aktuálne hodnoty renálnych parametrov. Navyše stanovenie kreatinémie je výrazne lacnejšie ako kreatinín klírens a pre potreby častejších klinických kontrol pravdepodobne aj dostačujúce.

Ďalšou nezodpovedanou otázkou je, či arbitrárne stanovená hranica zvýšenia kreatinémie o „26,5 $\mu\text{mol/l}$ “ (o 0,3 mg/dl) je skutočne tým najlepším hodnotením poškodenia obličiek. Táto hodnota, ktorú po prvýkrát použili autori štúdie ELITE, bola stanovená empiricky (24). Iní autori používajú skôr hodnotenie zvýšenia kreatinínu nad hranicu definovanú ako renálna insuficiencia (napríklad kreatinín 221,0 $\mu\text{mol/l}$), iní ako percentuálne zvýšenie od

vstupného vyšetrenia (napríklad 25 % zvýšenie) alebo ich kombinácie (20). V našom sledovaní podobne, ako vo väčšine iných štúdií, sme používali na definíciu WRF zvýšenie kreatinémie o 26,5 $\mu\text{mol/l}$ (9, 24, 25). Inú definíciu WRF použili Gottlieb a spol. (26), ktorí dokázali, že akákoľvek detekovateľná zmena kreatinémie bez zreteľa na maximálnu hodnotu kreatinínu asocioje so zvýšenou mortalitou a s predĺženým trvaním hospitalizácie. Pri použití hodnoty zvýšenia kreatinémie o 26,5 $\mu\text{mol/l}$ bola senzitivita WRF pre hospitalizačnú mortalitu 81 % a špecificita 62 % a pre dĺžku trvania hospitalizácie vyše 10 dní bola senzitivita 64 % a špecificita 65 %. Hoci WRF jasne asociovalo so zvýšenou hospitalizačnou mortalitou, nie je stále jasné, či WRF je markerom rizika alebo samotnou príčinou. Napriek tomu však je klinicky evidentné, že všetky intervencie, ktoré zabránia zvýšeniu kreatinémie u pacientov s CHSZ, môžu zlepšiť prognózu týchto pacientov.

Limitácie projektu

V projekte sa neanalyzoval vplyv terapeutického manažmentu na riziko vzniku WRF.

Záver

Prezentované výsledky celoslovenského observačného projektu u pacientov s CHSZ ukázali, že WRF je významným klinickým parametrom s mimoriadne silným prognostickým dopadom. Táto asociácia nezávisí od veku, ani od funkcie ľavej komory. Treba zdôrazniť, že už relatívne malé zvýšenie kreatinémie o 26,5 $\mu\text{mol/l}$ zapríčiňuje u pacientov s CHSZ dvojnásobné zvýšenie kardiálnej mortality a v prípadoch, kde vstupná kreatinémia je vyššia ako 132 $\mu\text{mol/l}$, dochádza až k päťnásobnému zvýšeniu kardiálnej mortality.

Ďalšie sledovania budú nevyhnutné na zistenie, či WRF samotné je príčinou zvýšenej kardiálnej morbidity a mortality u pacientov s CHSZ a následne by mohol byť vhodným klinickým cieľom pre intervenciu, alebo je iba jednoduchým markerom pacientov s podstatne závažnejším patofyziologickým poškodením.

Literatúra

1. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681–689.

2. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203–210.
3. Hall WD. Abnormalities of kidney function as a cause and a consequence of cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 1999;317:176–182.
4. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000;36(Suppl. 3):S24–30.
5. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, et al. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 1998;352:13–16.
6. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:679–684.
7. Miller KH. Factors influencing selected lengths of ICU stay for coronary artery bypass patients. *J Cardiovasc Nurs* 1998;12:52–61.
8. Zanchetti A, Stella A. Cardiovascular disease and the kidney: an epidemiologic overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(Suppl. 1):S1–6.
9. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients over 65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:1110–1113.
10. Forman D, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function, among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61–67.
11. McAlister A, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004–1009.
12. Cowie MR, Komajda M, Murray-Thomas T, et al. on behalf of the POSH Investigators. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH). *Eur Heart J* 2006;27:1216–1222.
13. de Silva R, Nikitin NP, Witte KA, et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J* 2006;27:569–581.
14. Remme WJ, Swedberg K, Cleland J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–1560.
15. Riečanský I, Bada V, Fabián J, et al. Komentár k Odporúčaniam pre diagnostiku a liečbu chronického srdcového zlyhania. *Cardiol* 2002;11:142–145.
16. Kamenský G. PROMISZ: dvojročná prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku. Valsartan v liečbe pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním. *Cardiol* 2002;11:K/C81–82.
17. Kamenský G, Šidlo R, Murín J, et al. PROMISZ: dvojročná prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku. Vstupné a prvé výsledky krátkodobého sledovania. *Cardiol* 2003;12:K/C27–30.
18. Kamenský G, Šidlo R, Murín J, et al. Prospektívna multicentrická observačná štúdia pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním intolerantných na liečbu

ACE inhibítormi a/alebo betabloktátormi v podmienkach bežnej lekárskej praxe na Slovensku – záverečné výsledky. *Cardiol* 2006;15:233–242.

19. Kamenský G, Murin J, Fabian J, et al on behalf of PROMISZ study. Even mild increase of serum creatinine in patients with heart failure is predictive of increased total mortality in elderly patients. *Eur Hear J* 2005;26(Suppl):A420.
20. Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, et al. Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1984;69:57–64.
21. Friedrich EB, Muders F, Luchner A, et al. Contribution of the endothelin system to the renal hypoperfusion associated with experimental congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:612–617.
22. Abassi Z, Gurbanov K, Rubinstein I, et al. Regulation of intrarenal blood flow in experimental heart failure: role of endothelin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1998;274:F766–774.
23. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:285–290.
24. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747–752.
25. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13–25.
26. Gottlieb SS, Abraham WT, Butler J, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail* 2002;8:136–141.

Projekt podporila grantom firma Novartis a bol organizovaný v spolupráci so Slovenskou kardiologickou spoločnosťou.

Dovetok (Appendix)

Koordinátor projektu PROMISZ: Kamenský Gabriel

*Členovia Poradného zboru observačného projektu PROMISZ: Kamenský Gabriel, Fabián Juraj, Goncalvesová Eva, Gonsorčík Jozef, Murín Ján, Novotný R., Riečan-
ský Igor, Šidlo Rastislav, Szentiványi Miroslav*

*Zoznam účastníkov projektu PROMISZ: Adamovič Ľuboš – Trenčín, André Igor – Bratislava, Augustín Emil – Žilina, Balažiová Oľga – Bratislava, Baranyai Alexander – Levice, Beláková Judita – Nitra, Belešová Katarína – Košice, Beňová Katarína – Prešov, Budický Peter – Poprad, Bugaň Vilo – Žilina, Csala Ľudovít – Dunajská Streda, Čarnoký Milan – Zvolen, Drahoš Peter – Bratislava, Dukát Andrej – Bratislava, Gašpar Ľudovít – Bratislava, Gonsorčík Jozef – Košice, Fazekaš František – Kráľovský Chlmec, Fritzmann Michal – Partizánske, Gombošová Zlatica – Vrútky, Gonos Ivan – Rožňava, Havrilová Adela – Stropkov, Hnát Vladimír – Humenné, Hranai Marián – Nitra, Hudáčová Katarína – Bratislava, Kabir Karim – Stropkov, Kamenský Gabriel – Bratislava, Kapalko Milan – Spišská Nová ves, Kasper Július – Bratislava, Kerný Jozef – Martin, Kokles Martin – Bratislava, Kollár Ondrej – Modrý Kameň, Krakovská Jarmila – Žilina, Kuchárová Mária – Košice, Leško Anton – Prešov, Ličko Vladimír – Trnava, Loviška Peter – Trenčín, Lukáčová Jana – Snina, Maček Vladimír – Trnava, Martišková Ľubomíra – Bratislava, Matušíková Zuzana – Žilina, Mikulák Martin – Stropkov, Mirko Marián – Gelnica, Mora Marián – Nové Mesto nad Váhom, Nociar Ján – Lučenec, Ozogányová Katka – Dunajská Streda, Palinský Marián – Košice, Palka Juraj – Košice, Pinter Ivan – Zlaté Moravce, Plevová Nadežda – Bratislava, Predmerská Anna – Bardejov, Radomská Mária – Trebišov, Ruffini Ladislav – Rimavská Sobota, Rybárová Jana – Trenčín, Se-
man Ladislav – Prešov, Sirotiaková Jana – Nitra, Skladanová Viera – Nové Zámky, Slavkovský Ján – Levoča, Starinská Soňa – Turčianske Teplice, Vaňo Ivan – Nitra, Struhárová Daniela – Galanta, Szentiványi Miroslav – Brezno, Szigeti Zoltán – Dunajská Streda, Šajty Jaroslav – Košice, Šefara Pavel – Košice, Škamla Ján – Banská Bystrica, Štefanková Viola – Nové Zámky, Števlík Ján – Bratislava, Šuch Slavomír – Martin, Tokarčík Igor – Bánovce nad Bebravou, Trenčianska Lucia – Bratislava, Turák Emil – Prešov, Urbanec Karol – Revúca, Vojtko Marián – Trstená, Zahorjan Štefan – Vranov nad Topľou, Zachar Andrej – Bratislava, Zverková Dana – Bratislava*

Štatistické spracovanie: Šidlo Rastislav