

Biomarkery chronického srdečního selhání

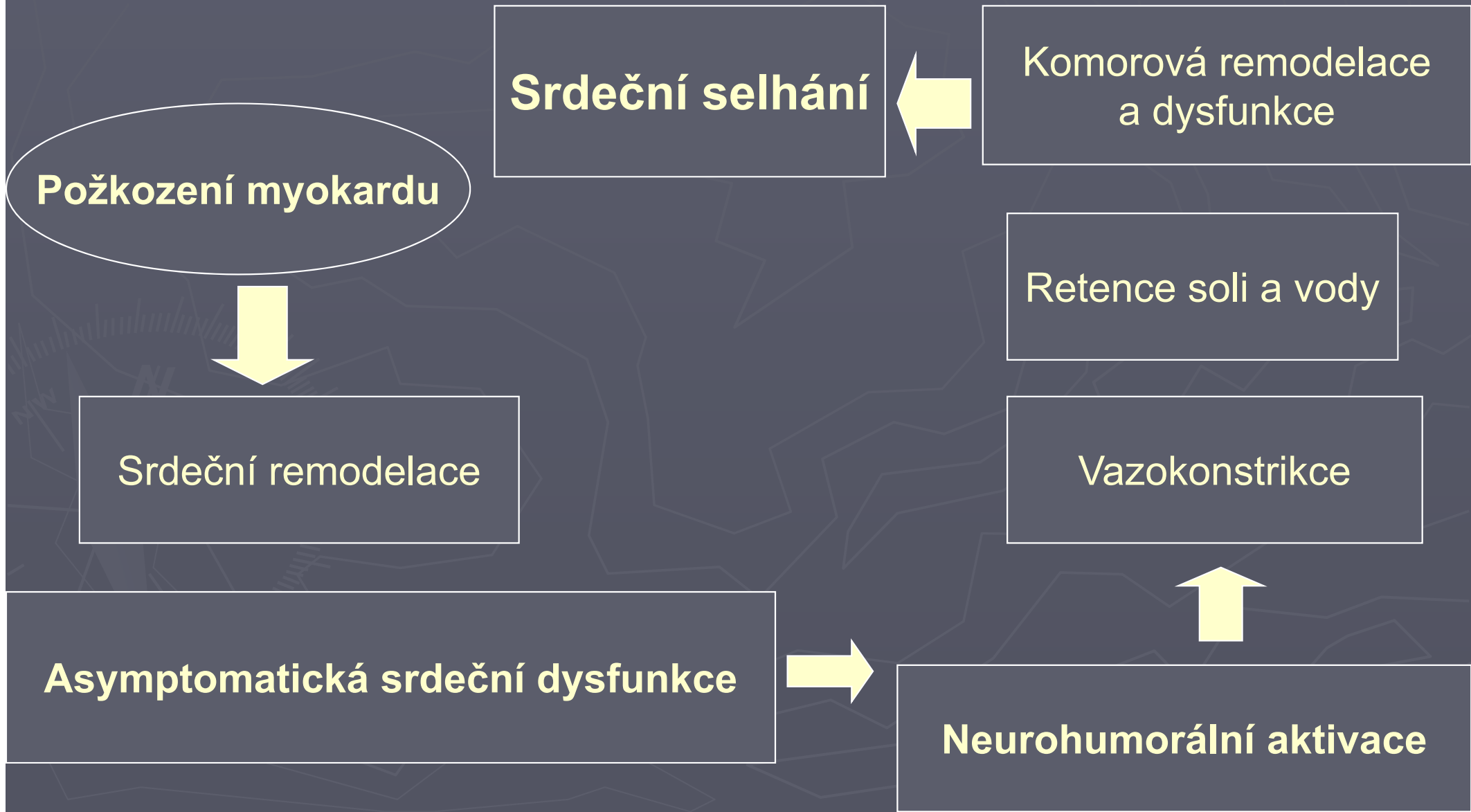
Filip Málek
Kardiovaskulární centrum
Nemocnice Na Homolce
Praha

Biomarkery srdečního selhání

- definice

- ▶ Srdeční selhání: komplex genetických, neurohumorálních, biochemických a zánětlivých změn (kardiomyocyty, srdeční intersticiium)
- ▶ Biomarkery: enzymy, hormony, další biologické látky, objevují se ve zvýšené koncentraci v krvi nemocných

Sled dějů při rozvoji srdeční dysfunkce a srdečního selhání



Přehled biomarkerů srdečního selhání

- ▶ Zánět – CRP, TNF α , IL-1,6,18
- ▶ Oxidativní stres – ox.LDL, myeloperoxidáza
- ▶ Extracel. matrix - metaloproteinázy
- ▶ Neurohormony – NOR, PRA, AT II, ALD, vasopressin, endothelin
- ▶ Myokardiální poškození – TnI, TnT, CKMB
- ▶ Myokardiální přetížení – BNP, proBNP, proADM

Nové biomarkery

- ▶ chromogranin
- ▶ osteoprotegerin
- ▶ diponectin
- ▶ growth differentiation factor 15
- ▶ galectin 3
- ▶ sST2
- ▶ copeptin
- ▶ proadrenomedullin

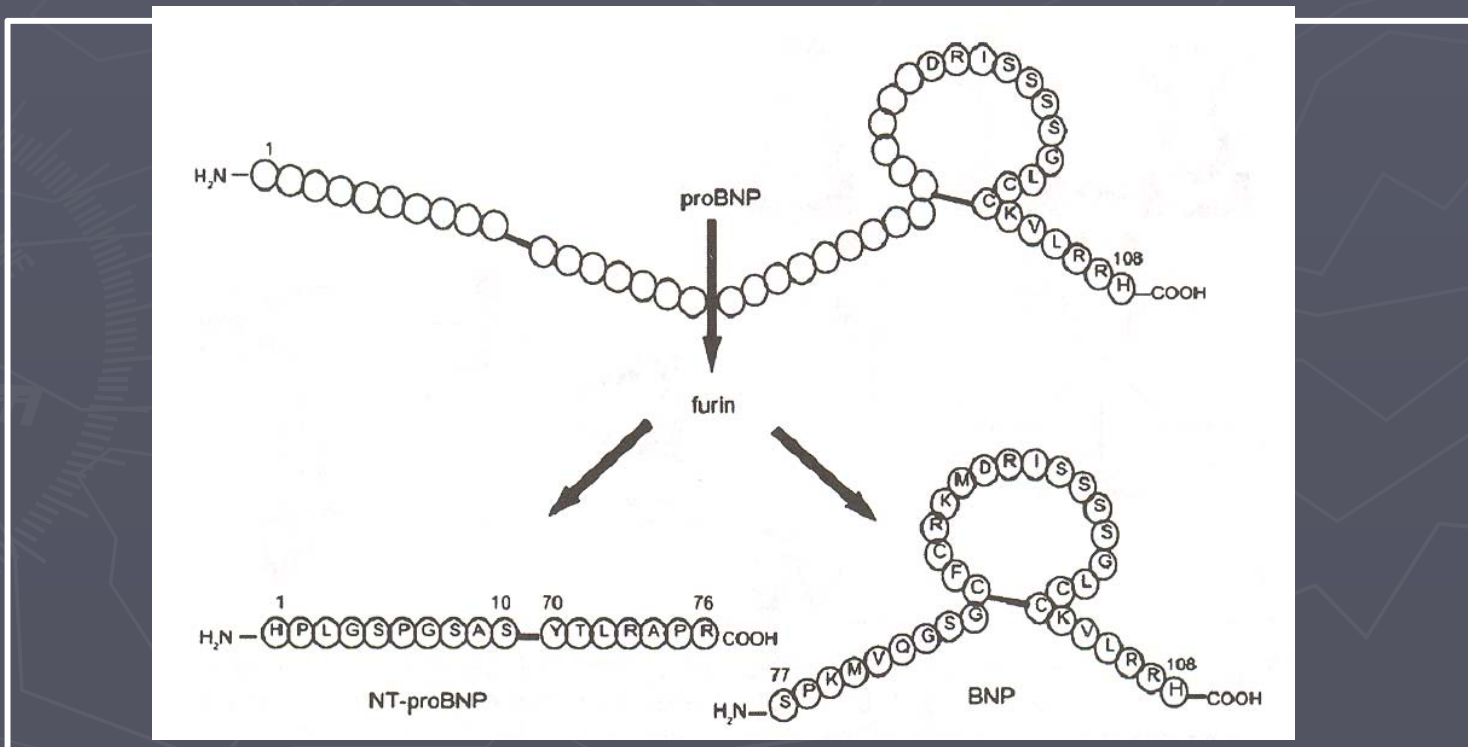
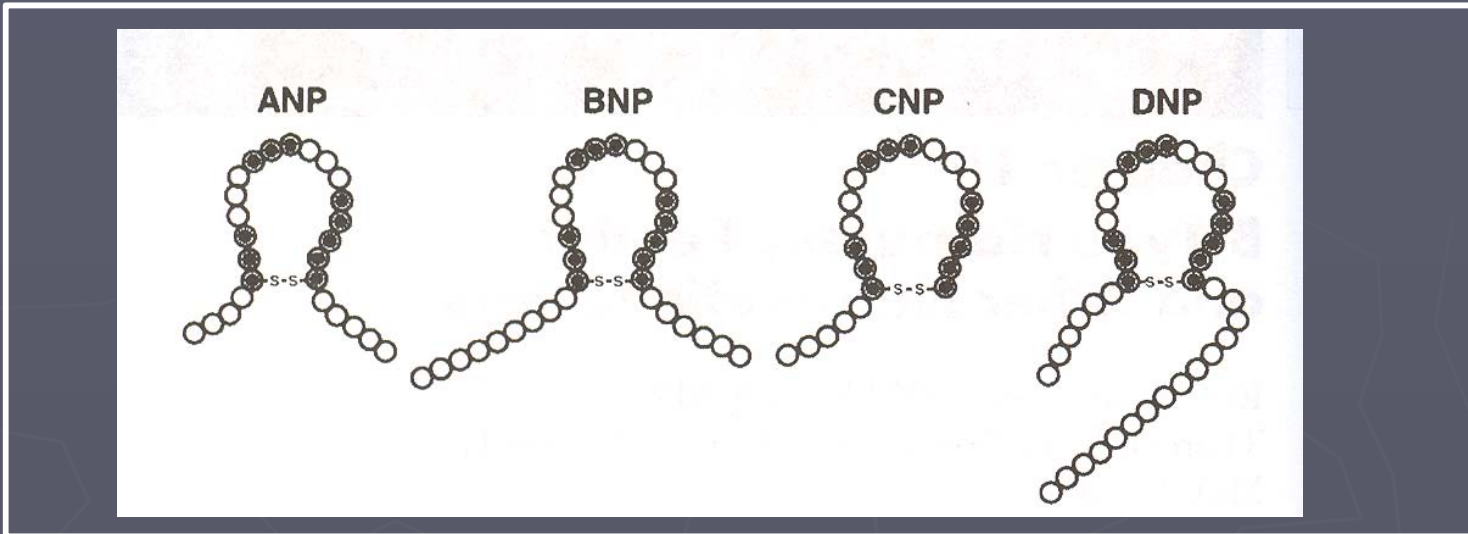
Biomarkery

srdečního přetížení
(myocardial stress)

Natriuretické peptidy

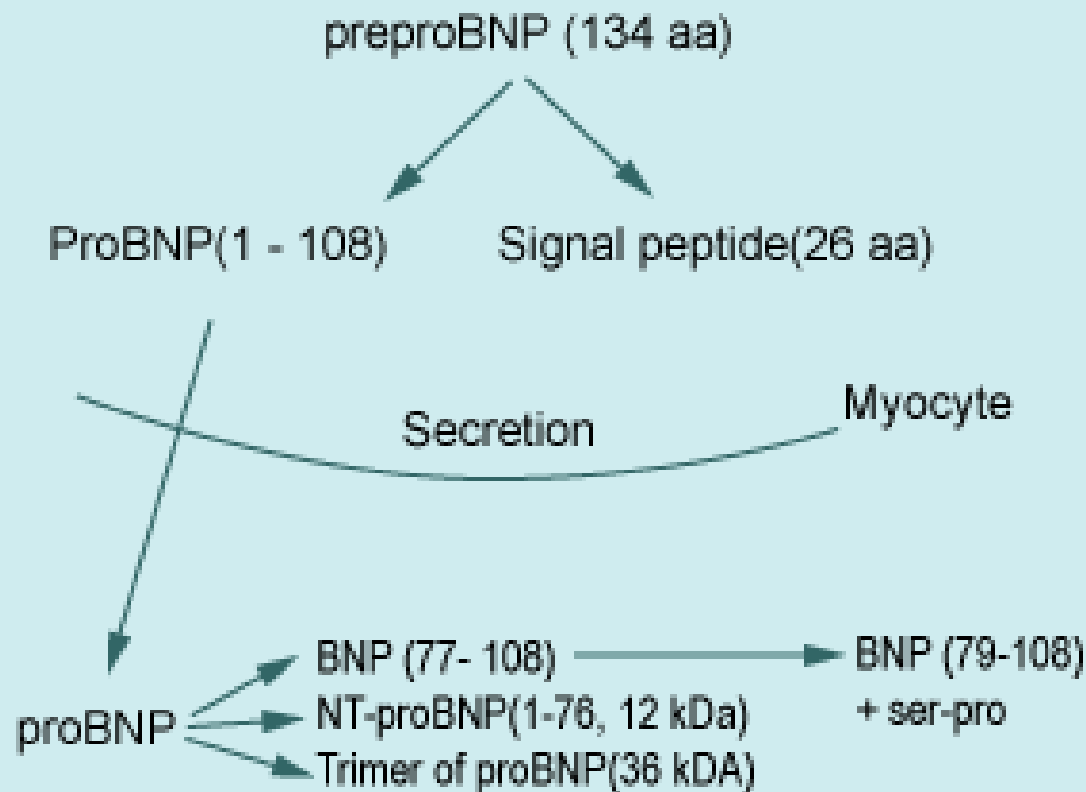
význam v diagnostice srdečního selhání

„Rodina“ natriuretických peptidů

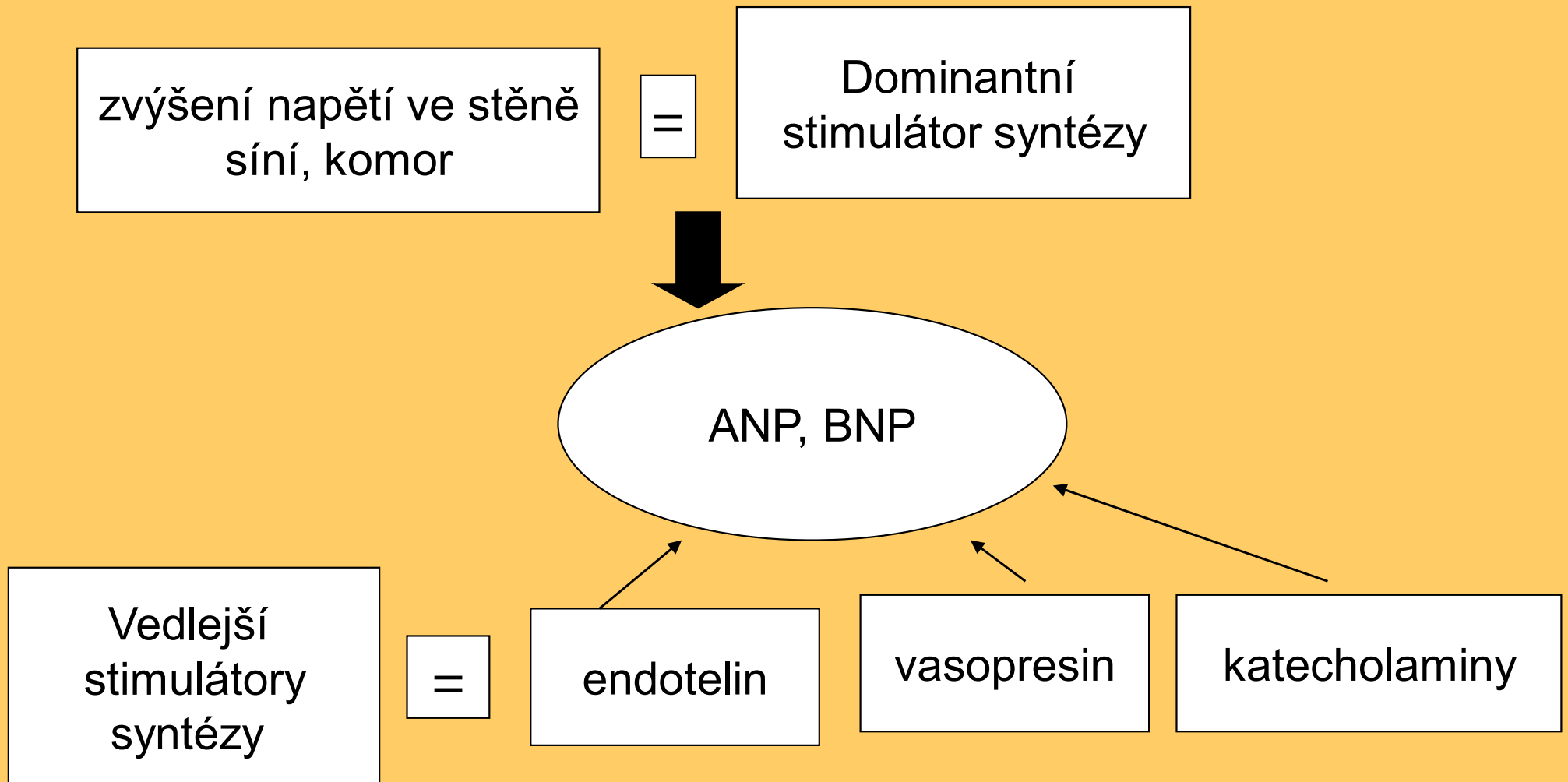


B-natriuretický peptid a jeho syntéza

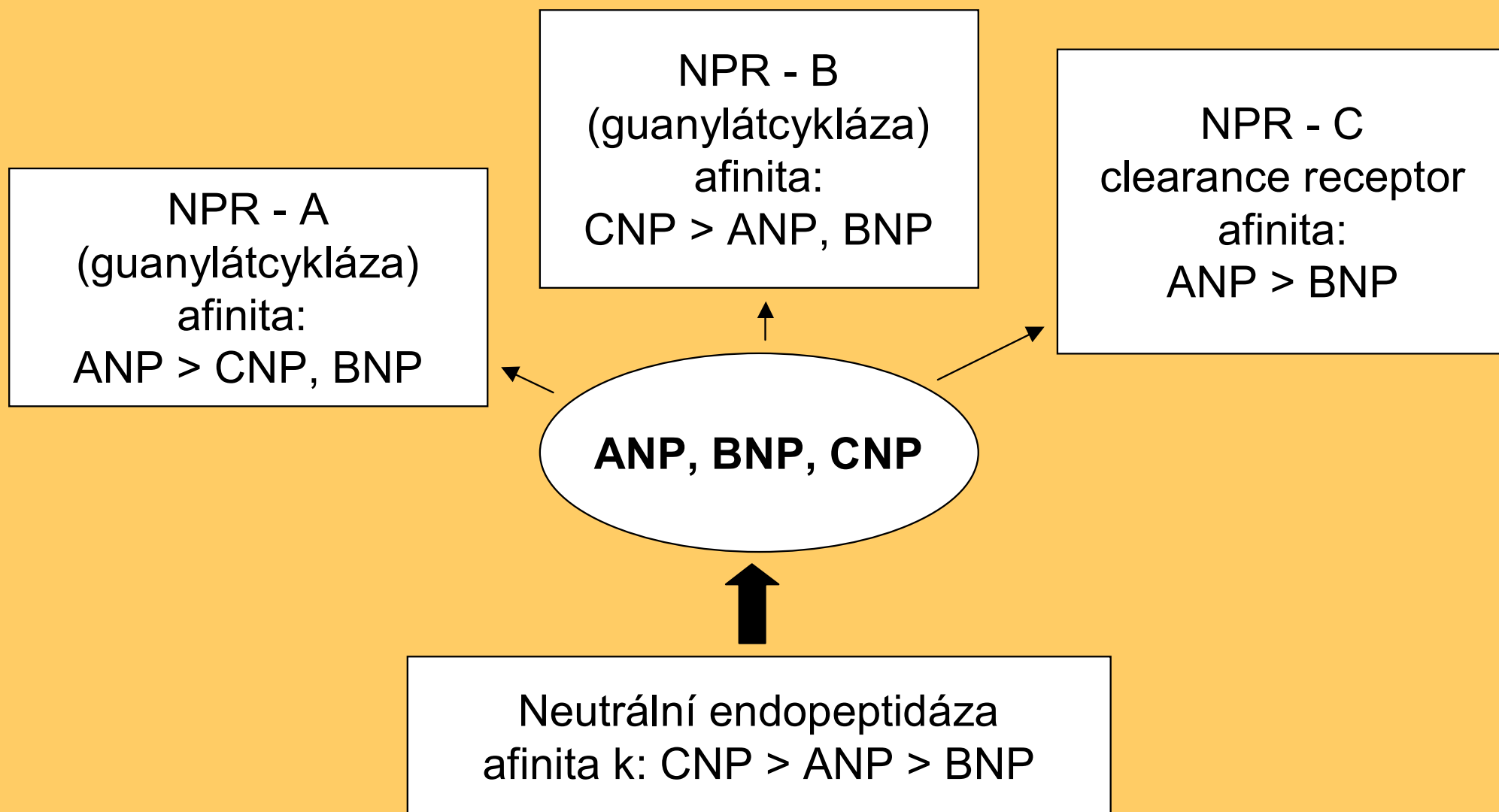
Secretion & Degredation of proBNP



Stimulátory syntézy natriuretických peptidů



Receptory a degradace natriuretických peptidů



System natriuretických peptidů u chronického srdečního selhání

Diagnostický význam

- ▶ ANP, BNP u CHSS (ICHS, DKMP)
- ▶ ANP, BNP korelace s NYHA, VO₂max, hemodynamika
- ▶ **BNP, NT-pro BNP negativní predikce**
Nízké hodnoty vylučují přítomnost SS

BNP a proBNP v dif. dg. akutní dušnosti

- ▶ BNP < 100 pg/ml
- ▶ NTproBNP < 500 pg/ml

90% negativní prediktivní hodnota pro dg.

- CAVE! U pacienta s již známým CHSS jsou nízké hodnoty známkou dobré kompenzace!

- CAVE jednotky!

pg/ml = 8,457 x pmol/l

100 pmol/l = 845,7 pg/ml !!!!!!!!!!!!!!!

Doporučení ČKS 2012 – hranice normy u dosud neléčeného pacienta s dušností

Vyšetření	EKG, RTG, echokardio	
	Natriuretické peptidy	
BNP < 100 pg/ml	BNP 100-400	BNP > 400
NT-proBNP < 400 pg/ml	NT-proBNP 400-2000	NT-proBNP > 2000
CHSS nepravděpodobné	Diagnóza nejasná	Pravděpodobné

Doporučení ESC 2012 – hranice normy při akutním a neakutním stavu

Klinická prezentace	Akutní	Neakutní
BNP	< 100 pg/ml	< 35 pg/ml
NT-proBNP	< 300	< 125

*ESC Guidelines 2012,
Eur Heart J 2012*

Kriteria pro zařazení pacienta s ADHF do klinické studie

Běžná populace	BMI \geq 30 kg/m ²	Pacienti s fibrilací síní
BNP > 400 pg/ml	BNP > 200	BNP > 600
NT-proBNP > 1600 pg/ml	NT-proBNP > 800	NT-proBNP > 2400

Study BAY 94-8862/14564

Prognostický význam

- ▶ změny BNP během léčby - predikce mortality a časně rehospitalizace

Cheng V, et al. JACC 2001,37:386-391

- ▶ přetrvávající zvýšení BNP při optimální terapii CHSS - nezávislý predikátor mortality a morbidity

Maeda K, et al. JACC 2000, 36:1587-93

Léčba CHSS vedená podle BNP

- ▶ Léčba řízená podle koncentrace BNP, respektive NT-proBNP (*BNP-guided*), nepřináší větší význam ve smyslu zlepšení morbidity, kvality života a mortality ve srovnání s léčbou řízenou podle klinických ukazatelů (*symptoms-guided*).

Pfisterer M, Buser P, Riskli H, et al.

BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy: The Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial

JAMA 2009,301(4):383-392

Posouzení efektu přístrojové léčby - CRT

- ▶ CRT – cardiac resynchronization therapy
- ▶ koncentrace BNP po zahájení CRT předpovídá klinické zlepšení nemocných s CHSS v 1 roce
- ▶ stanovení BNP přispívá k předpovědi efektu CRT

Kubánek M, J Heart Fail 2006,8:832-840

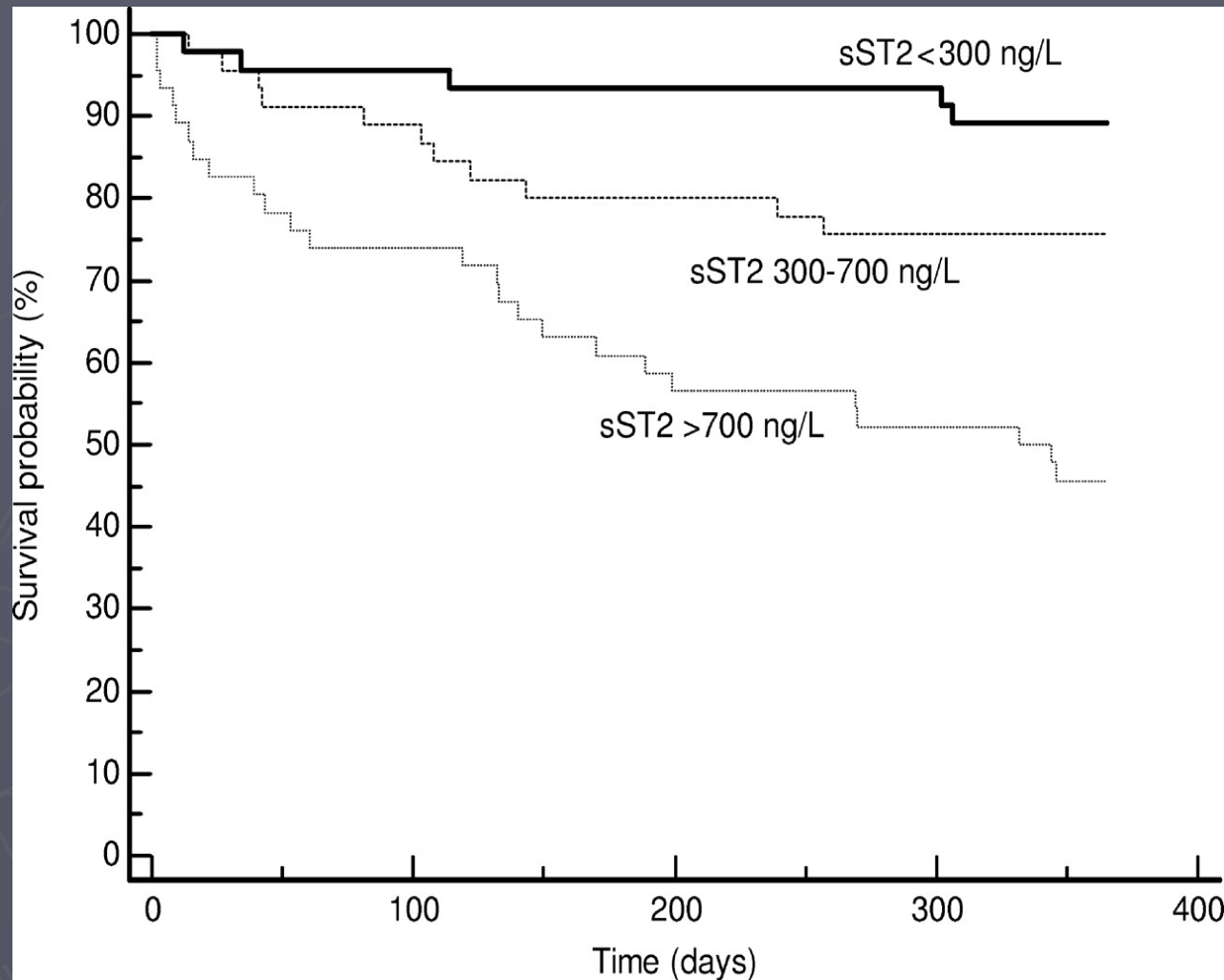
Solubilní receptor sST2

- ▶ sST2 – protein, patří do skupiny receptorů interleukinu-1 a je vytvářen kardiomyocyty při mechanickém zatížení. ↑
- ▶ Koncentrace sST2 - významné ukazatele krátkodobé prognózy pacientů po infarktu myokardu a nemocných s akutním srdečním selháním

Shafiq U. Rehman, Thomas Mueller, James L. Januzzi Jr

*Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure
J Am Coll Cardiol 2008, 52, (18):1458-1465*

Přežívání pacientů s akutní dekompenzací CHSS (n = 137) podle koncentrace sST2



Adrenomedullin

- ▶ Adrenomedullin (ADM) - peptid, prekurzor proadrenomedullin je syntetizován v srdci, ve tkáni nadledvin, v plicích a ledvinách.
- ▶ Adrenomedullin - silné vazodilatační, inotropní a natriuretické vlastnosti
- ▶ Produkce je stimulována při tlakovém a objemovém srdečním přetížení.

Yamaha B, Nagaya N Adrenomedullin: molecular mechanisms and its role in cardiac

disease. Amino Acids 2007,32:157-164

Adrenomedullin a proadrenomedullin

- ▶ Pro analýzu je nejvhodnější midregionální fragment proadrenomedullinu (MID ADM), - biologicky stabilní.
- ▶ koncentrace ADM a MID ADM zjištěny v séru pacientů s akutním infarktem myokardu a akutním srdečním selháním.
- ▶ V kombinaci s NT-proBNP přineslo stanovení ADM aditivní prognostickou informaci

Pousset F, Mason F, Chavirovskaia O, et al. Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2000,21:1009-1014

Copeptin

- ▶ Copeptin je C-terminální fragment prohormonu vasopresinu
- ▶ Vasopresin má silné vazokonstrikční a antidiuretické účinky
- ▶ koncentrace copeptinu přesně odráží produkci vasopresinu
- ▶ koncentrace i u pacientů s CHSS
- ▶ krátký biologický poločas srovnatelný s BNP
- ▶ copeptin je *in vitro* stabilní a vhodný k laboratorní diagnostice

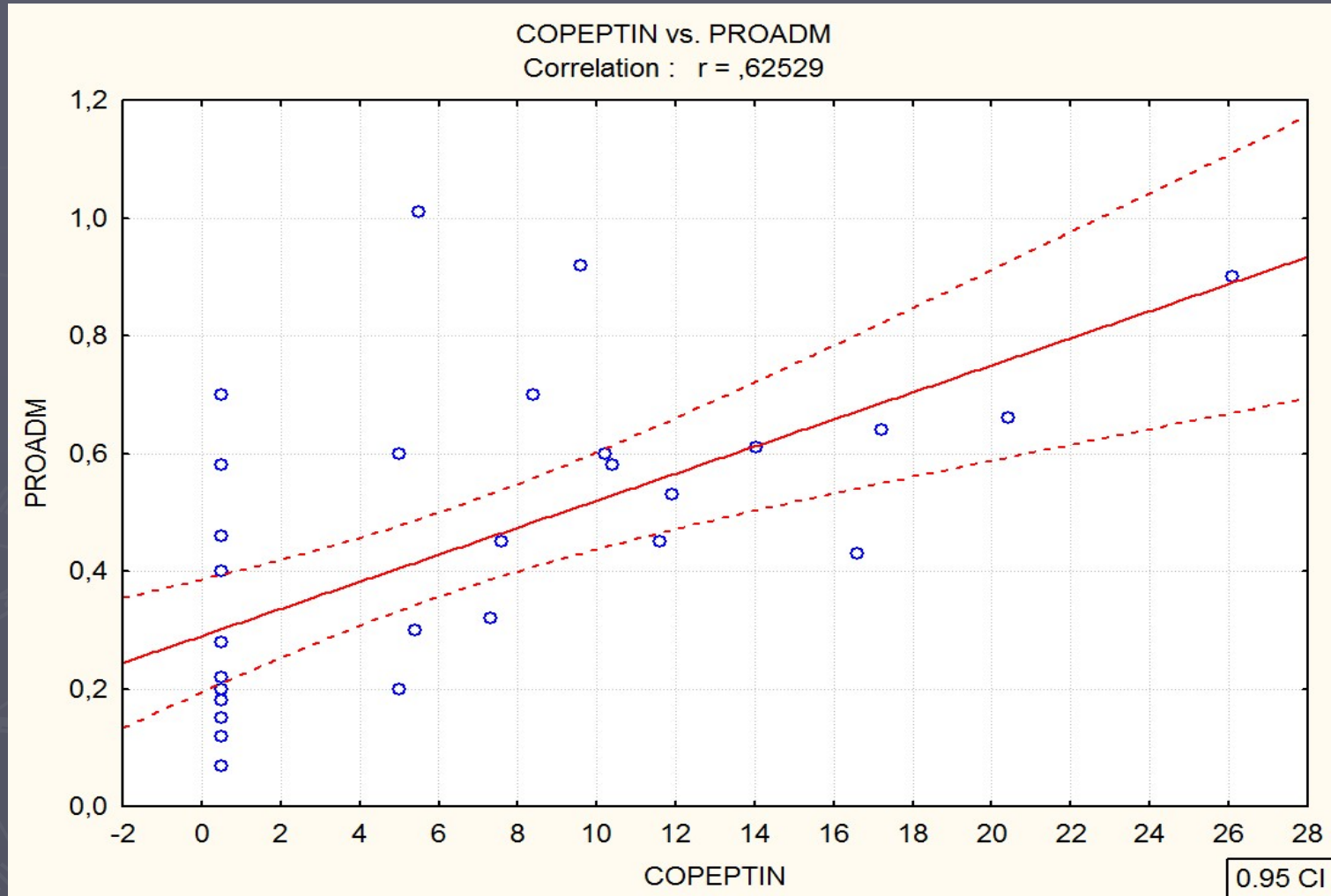
*Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dünser M Copeptin: clinical use of a new biomarker
Trends in Endocrinology and Metabolism 2007,19(2):43-49*

Copeptin

- ▶ Klinické práce prokázaly význam stanovení copeptinu spolu s BNP v prognostické stratifikaci pacientů s CHSS.

Neuhold S, Huelsman M, Strunk G, et al. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure: Prediction of Death at Different Stages of the Disease J Am Coll Cardiol 2008,52:266-272

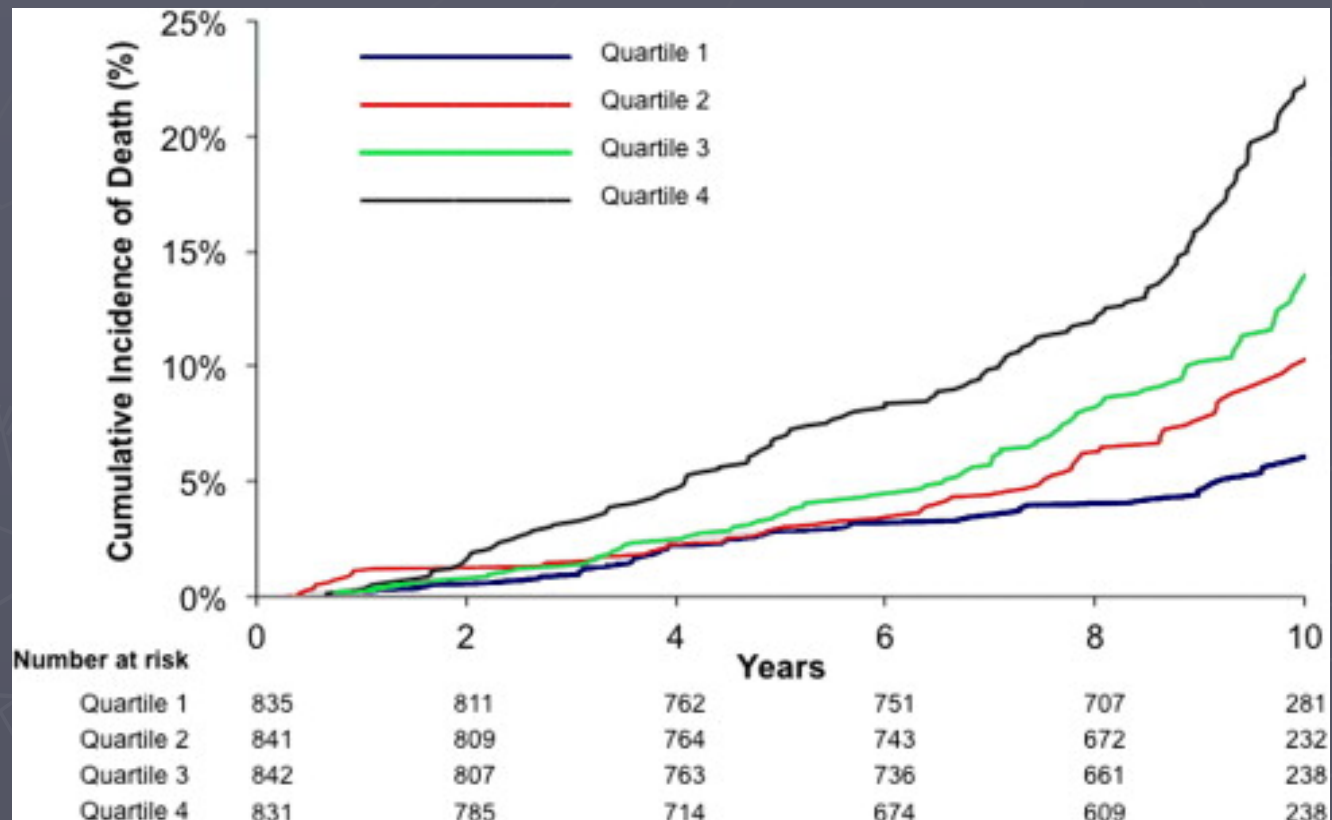
Korelace mezi COP a proADM u souboru pac. s DKMP , EF LK 30 % , ($n = 30$, $r = 0,62$, $p < 0,0001$)



Galectin-3

- ▶ Galectin-3 - protein secernovaný aktivovanými makrofágy
- ▶ Hraje důležitou úlohu v rozvoji fibrózy a při tkáňovém poškození.
- ▶ Experimentální práce prokázaly zvýšenou koncentraci galectinu-3 u srdeční hypertrofie a v modelech srdečního selhání.
- ▶ Klinické studie prokázaly aditivní prognostický význam stanovení galectinu-3 spolu s NT-proBNP u akutního srdečního selhání.

Celková mortalita pacientů s CHSS (n = 3353) podle koncentrace galectinu-3



de Boer RA, Eur J Heart Fail 2009,11:811-817

Korelace biomarkerů u pacientů s CHSS, indik. k SRL (n = 18, EF LK 29 %)

Parametr	Parametr	Korelační koeficient	Hladina významnosti
sST2	NT-proBNP	$r = 0,66$	$p = 0,004$
sST2	ceruloplasmin	$r = 0,77$	$p < 0,001$
ceruloplasmin	NT-proBNP	$r = 0,58$	$p = 0,015$
Galectin-3	sST2	$r = 0,24$	$p = 0,345$
Galectin -3	NT-proBNP	$r = 0,41$	$p = 0,087$

Kolagen typ III (PIIINP)

- ▶ Vzniká z velké molekuly proteinu typ III prokolagenu
- ▶ Zvýšené koncentrace PIIINP nalézáme v řadě stavů, které jsou spojeny s hromaděním anebo degradací pojivové tkáně

Biomarker PIIINP

- ▶ Koncentrace PIIINP se zvyšují u fibroproliferativních, hematologických, endokrinních a maligních chorobách
- ▶ Změny koncentrace PIIINP nejsou specifické
- ▶ Jsou ukazatelem účasti a poruchy metabolismu kolagenu III

PIIINP jsou typicky zvýšené u:

- ▶ Jaterní fibrózy a cirhózy bez ohledu na etiologii
- ▶ Myeloproliferativních onemocnění zejména ve stadiu aktivní myelofibrózy
- ▶ Při tvorbě jizvy po infarktu myokardu
- ▶ U chronického srdečního selhání

Poznatky ze studie RALES

- ▶ Koncentrace PIIINP > 3.85 mg/L byly spojeny s rizikem úmrtí [RR] 2.36, 95% CI 1.34 - 4.18) a úmrtí + hospitalizace (RR 1.83, 95% CI 1.18 - 2.83).
- ▶ Efekt spironolaktonu na prognózu pacientů byl významný pouze u nemocných s koncentrací PIIINP nad mediánem

Growth differentiation factor-15 (**GDF-15**)

- ▶ Cytokin, který je při stresu exprimován v kardiovaskulárním systému
- ▶ Zvýšené koncentrace GDF-15 v cirkulaci jsou spojeny s rizikem srdečního selhání u zdravých jedinců
- ▶ U pacientů s akutními koronárními syndromy jsou zvýšené koncentrace GDF-15 spojeny s rizikem nežádoucí komorové remodelace a rozvojem srdečního selhání

Význam nových biomarkerů CHSS

- ▶ posouzení a zhodnocení patogeneze onemocnění (aditivní význam k NP)
- ▶ stanovení diagnózy
- ▶ identifikace jedinců s vysokým rizikem rozvoje onemocnění (aditivní k NP)
- ▶ stratifikace rizika již při rozvinutém onemocnění
- ▶ monitorace optimální terapie (aditivní k NP)
- ▶ metodika laboratorního vyšetření
- ▶ cena

Ceny některých vyšetření

- ▶ ST2 - ELISA souprava f. RnD Systems
(cca 80 stanovení) - 16 000 Kč-
- ▶ proadrenomedulin - metoda FIA, f. BRAHMS
(40-45 stanovení) - 39 000 Kč-
- ▶ **NT-proBNP – firma ROCHE**
(58 150,-Kč) - 80 měření
- ▶ copeptin - metoda FIA, f. BRAHMS
(40-45 stanovení) - 50 000 Kč
- ▶ galectin-3 – ELISA, f. BenderMedsystems
(cca 80 stanovení) - 13 000 Kč

Děkuji vám za pozornost

