

Tradiční a nové biomarkery kongesce u srdečního selhání

Táňa Andreasová¹, Filip Málek^{1,2}

¹Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Interní klinika FNKV a 3. LF UK Praha

Přítomnost plicní a systémové kongesce je hlavní příčinou špatné prognózy pacientů se srdečním selháním. Stupeň kongesce je navzdory řadě nástrojů, které má moderní medicína k dispozici, obtížné zhodnotit. Mezi nástroje, kterými je možné stupeň kongesce stanovit, patří klinické, zobrazovací a laboratorní metody.

Klíčová slova: kongesce, biomarkery, srdeční selhání.

Traditional and new biomarkers of congestion in heart failure

The presence of pulmonary and systemic congestion is the main cause of the poor outcome of the patients with heart failure. Despite of the availability of several tools of the modern medicine, the degree of congestion is usually difficult to evaluate. The clinical, imaging and laboratory methods are the tools, which can estimate the degree of congestion.

Key words: congestion, biomarkers, heart failure.

Úvod

Hodnocení stupně kongesce má význam v posouzení pokročilosti onemocnění, v indikaci léčebných opatření a v prevenci hospitalizace pro dekompenzaci pacientů s chronickým srdečním selháním (1). K hodnocení stupně kongesce je možné využít fyzikální, zobrazovací a laboratorní metody. Jejich kombinací bylo také vytvořeno několik numerických skórovacích systémů. Přehledový článek se soustředí na laboratorní metody hodnocení kongesce a využití některých nových biomarkerů.

Laboratorní ukazatele kongesce

Natriuretické peptidy (NP) jsou nejvíce studovanými a používanými biomarkery srdečního selhání. Historicky byl výzkum této skupiny peptidů zaměřen na atriální NP a B-natriuretický peptid BNP. V klinické praxi se nyní nejvíce používá N-terminální fragment prohormonu BNP (NT-proBNP) (2). NP jsou doporučeny jako pomocné nástroje v diagnostice akutního srdečního selhání (ASS) a v prognostické stratifikaci pacientů po hospitalizaci a u chronického srdečního selhání (CHSS) (3, 4). NP jsou jako jediné laboratorní parametry používány například u Gheorgiadeho

skóre při hodnocení kongesce u ASS a akutní dekompenzace CHSS (5). V tomto numerickém skóre je nejvyšší bodovou hodnotou ohodnocena koncentrace NT-proBNP > 3000 pg/ml.

Mezi další laboratorní ukazatele kongesce a dekongesce, které mají vztah k výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů se srdečním selháním, patří například: sérová koncentrace celkové bílkoviny, albuminu, hemoglobinu a hematokrit (6, 7). K monitoraci akutní a chronické kongesce, případně dekongesce, bylo vytvořeno několik rovnic k nepřímému odhadu plazmatického volumu s použitím koncentrace hemoglobinu a stanovením hematokritu (8). Je to například Straussova rovnice nebo Duarteova rovnice (Tab. 1 a Tab. 2).

Duarteova rovnice byla použita v subanalýze studie EPHEUS (8, 9). Tato rovnice umožňuje odhad plazmatického volumu bez předchozí znalosti hemoglobinu a hematokritu. Okamžitá hodnota odhadu plazmatického objemu (ePVS – estimated plasma volume status) v jednom měsíci měla ve studii EPHEUS u pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu větší prediktivní hodnotu pro výskyt kardiovaskulárních příhod než změna ePVS (Δ ePVS – Straussova rovnice).

Hodnocení renálních a jaterních funkcí

Parametry renálních funkcí jsou součástí standardního vyšetření u pacientů s ASS. Zhoršení renálních parametrů může znamenat jak zhoršení kongesce, tak dehydrataci následkem intenzivní dekongesce. Pro odlišení je možné použít další diagnostické nástroje, zvýšení žilního tlaku a venózní kongesce jsou hlavními hemodynamickými faktory zhoršení renálních parametrů u akutní dekompenzace CHSS (10). Zhoršení renálních parametrů však může být způsobeno dalšími faktory: latentní renální poškození (nefroskleróza, diabetická nefropatie), nežádoucí účinky léků nebo renální poškození následkem kontrastní látky při zobrazovacích vyšetřeních. Stanovení parametrů renálních funkcí u ASS včetně akutní dekompenzace CHSS na začátku a průběhu hospitalizace má spíše prognostický než diagnostický význam. Užitečným nástrojem se ukázal být poměr koncentrace urey a kreatininu (BUN/Cr). Hodnota poměru ≥ 20 při přijetí do nemocnice identifikovala pacienty s vysokým rizikem zhoršení renálních parametrů během hospitalizace (odds ratio OR, 1,5 pro vzestup o 10; 95% confidence interval [CI], 1,3–1,8; $P < 0,001$) i po propuštění z nemocnice (odds ratio, 1,4; 95% CI, 1,1–1,8; $P = 0,011$) a nemocné s vysokým rizikem úmrtí při $eGFR < 45$ ml/min (hazard ratio, 2,2; 95% CI, 1,6–3,1; $P < 0,001$) (11).

Hodnocení jaterních testů je někdy považováno za možný ukazatel kongesce. Zvýšení centrálního žilního tlaku u srdečního selhání je spojeno s poškozením jaterních funkcí a zvýšením především cholestatických enzymů. Jako možné biomarkery kongesce byly identifikovány například bilirubin a gamaglutamyltransferáza (12). Spíše než diagnostický mají změny jaterních testů u srdečního selhání význam prognostický. Problematika jaterního poškození u srdečního selhání je známa již od 50. let minulého století. V práci Feldera autoři zjistili mimo jiné zvýšení koncentrace bilirubinu u 52 % ze 135 pacientů se srdečním selháním, alkalická fosfatáza ALP byla zvýšena u 46 % (z toho u 83 % s autoptickým průkazem cirhózy), koncentrace albuminu byla snížena u 26 %, a to v závislosti na stavu výživy a přítomnosti jaterní cirhózy. Nejnížší hodnotu albuminu měli pacienti s horším stavem nutrice a pacienti s kardiální cirhózou, která byla prokázána autopsií po úmrtí nemocných (13).

Nové potenciální biomarkery kongesce

Dva základní mechanismy jsou odpovědné za rozvoj kongesce u ASS včetně akutní dekompenzace CHSS: je to akumulace a redistribuce tekutin. Příčinou akumulace a redistribuce tekutin při poškození srdeční funkce je zvýšená aktivace řady systémů, jejichž cílem je udržet srdeční výdej na přijatelné úrovni. Hlavní odpovědné neurohormonální systémy jsou známy: vazokonstrikční systémy sympoadrenální, systém renin-angiotenzin-aldosteron, systém arginin-vasopresin a dále natriu-

retické a vasodilatační systémy (natriuretické peptidy, oxid dusnatý, prostaglandiny a bradykinin) (14, 15). Následkem aktivace vazokonstrikčních systémů dochází ke zvýšení žilního tlaku a tato změna předchází rozvoji klinických známek dekompenzace srdečního selhání i řadu týdnů (16, 17). S cílem identifikovat pacienty s rizikem akutní dekompenzace byla zkoumána celá řada nových potencionálních biomarkerů kongesce, které by mohly sloužit jako ukazatele hrožící klinické deteriorace.

Jedním z nových slibných biomarkerů kongesce je Carbohydrate antigen CA 125. Tento glykoprotein je v klinické praxi používán jako onkomarker u karcinomu ovaria. CA125 byl testován jako potenciální biomarker monitorace a vedení terapie srdečního selhání: koncentrace CA125 korelovaly s nadbytkem tělesných tekutin, zvýšením tlaku v pravé síni a plicnici, dysfunkcí pravé komory a s rizikem nežádoucích příhod (18). CA125 je exprimován na povrchu buněk pleury, perikardu a peritonea. Při nadprodukci se tento protein dostává do krve, případně pleurální nebo ascitické tekutiny, kde může být změřen. U srdečního selhání jsou hlavními stimulatory nadprodukce: zvýšený hydrostatický tlak a aktivace zánětlivých cytokinů (interleukin-1 a tumor necrosis factor α) (19). Změny CA125 u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání korelovaly s klinickým stavem a prognózou a byly schopny předpovědět riziko úmrtí z jakékoli příčiny po propuštění z nemocnice (20). U pacientů s ASS, byla terapie řízená podle dosažené koncentrace CA125 spojena s nižším rizikem rehospitalizace a úmrtí v jednom roce díky častější modifikaci diuretické terapie ve srovnání se standardní péčí (21). Podobně léčba ASS u pacientů s renální insuficiencí řízená podle koncentrace CA125 byla spojena se zlepšením glomerulární filtrace a dalších renálních parametrů ve srovnání se standardní léčbou během 72 hodin terapie (22). Subanalýza studie BIOSAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) u pacientů se zhoršujícím se srdečním selháním s HFrEF ($EF_{LK} \leq 40$ %) a NT-proBNP > 2000 pg/ml ukázala, že koncentrace CA125 měla vztah ke stupni kongesce a korelovala s dalšími biomarkery kongesce (NT-proBNP, adrenomedullin) a zánětu (IL-1, GDF-15 – growth differential factor-15). CA125 měl významnou předpovědní hodnotu pro riziko úmrtí a kombinace úmrtí/hospitalizace v jednom roce (23).

Mezi další potenciální biomarkery kongesce je nutné uvést soluble melanoma cell adhesion molecule sMCAM/sCD146. Solubilní CD146 je ukazatel endoteliální funkce a u pacientů s akutním srdečním selháním jeho koncentrace korelovala se stupněm plicní kongesce, která byla hodnocena ultrasonografií a rentgenovým vyšetřením. U pacientů s akutní dušností měla koncentrace sCD146 vztah k funkci levé komory a stupni kongesce a u pacientů s akutním koronárním syndromem byla hodnota sCD146 nezávislá na koncentraci troponinu TnT (24–26).

Adrenomedulin je peptid s podobnými vasodilatačními a natriuretickými účinky, jako mají NP. Byl izolován v celé řadě tkání a má systémový i lokální účinek. Byl testován u akutního i chronického srdečního selhání (27). Pro laboratorní diagnostiku je používán fragment midregionální proadrenomedulin (MR-proADM). Ve studii BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure trial) měly koncentrace MR-proADM u pacientů s ASS větší prediktivní hodnotu pro 14–denní mortalitu než koncentrace BNP/NT-proBNP a aditivní hodnotu ke koncentraci NP v predikci 90–denní

Tab. 1. Straussova rovnice – změna objemu plazmy před a po terapii

% změna objemu plazmy =	
$100 \times [\text{hemoglobin (před)}/\text{hemoglobin(po)}] \times [1 - \text{hematokrit (po)}/1 - \text{hematokrit (před)}] - 100$	

Tab. 2. Duarteho rovnice – odhad plazmatického volumu

ePVS =	$[(1 - \text{hematokrit}) / [\text{hemoglobin (g/dl)}] \times 100$
--------	--

mortality (28). U experimentálního srdečního selhání měla koncentrace MR-proADM vztah ke stupni plicní kongesce (29).

Závěry

Celá řada laboratorních biomarkerů byla testována u pacientů s akutním i chronickým srdečním selháním. Dosud neexistuje univerzální laboratorní biomarker kongesce. Některé biomarkery reflektují spíše stupeň orgánového poškození než stupeň kongesce.

Pro hodnocení kongesce a dekoncesce v průběhu léčby je možné použít odhad plazmatického objemu. Odhad plazmatického objemu se ukázal být významným a nezávislým prediktorem úmrtí pacientů po akutní dekompenzaci chronického srdečního selhání (30, 31). Většina laboratorních biomarkerů má tak spíše prognostický než diagnostický význam, zejména pokud jsou stanoveny s dalšími parametry. Je užitečné hodnotit biomarkery v kontextu dalších ukazatelů kongesce,

jako jsou klinické známky a parametry získané pomocí neinvazivních zobrazovacích metod (echokardiografie, ultrasonografie, radiologie). Pro přesné hodnocení stavu volemie a stupně kongesce pak zůstávají invazivní metody (hemodynamické vyšetření). Probíhá výzkum ke klinickému využití nových metod k monitoraci stupně plicní a systémové kongesce (hrudní impedance, monitorace tlaku v plicnici-CardioMEMS, monitorace kolapsibility dolní duté žíly – FIRE system).

Zlatým standardem v diagnostice chronického srdečního selhání zatím zůstává z laboratorních parametrů stanovení natriuretických peptidů. Jejich vyšetření slouží k neinvazivní diagnostice, posouzení pokročilosti onemocnění a v hodnocení efektu terapie. Stanovení dalších laboratorních biomarkerů má u srdečního selhání zatím pouze omezenou hodnotu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG160502.

LITERATURA

- Girerd N, Seronde MF, Coiro S et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Heart Failure*. 2018; 6(4):273-285.
- Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186-94.
- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC*. 2021; 77(6):772-810.
- Špinar J, Málek F, Špinarová L et al. Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021. *Cor Vasa*. 2021;62:264-270.
- Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-33.
- Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:471-82.
- Beneš J, Kotrč M, Conrad MJ, et al. Exercise dynamics of cardiac biomarkers and hemoconcentration in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2020;26(12):1100-1105.
- Duarte K, Monnez JM, Albuissou E et al. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. HF. 2015;3:886-93.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. For the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589-96.
- Brisco MA, Coca SG, Chen J et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:233-9.
- Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J*. 2008;72:364-9.
- Felder L, Mund A, Parker JG. Liver Function Test in Chronic Congestive Heart Failure. *Circulation* 1950;2(2):286-297.
- Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4: 2013-2026.
- Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology* 2001;96:122-131.
- Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* 2007;116:1549-1554.
- Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* 2008;118:1433-1441.
- Núñez J, Miñana G, Nuñez E et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19:575-584.
- Fudim M, Felker M. Biomarkers of Congestion. Emerging Tools in the Management of Heart Failure? *JACC Heart Failure*. 2020;8(5):398-400.
- Núñez J, Nunez E, Sanchis J et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:21-8.
- Núñez J, Llacer P, Bertomeu-Gonzalez V et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: a randomized study. *J Am Coll Cardiol HF*. 2016;4:833-43.
- Núñez J, Llacer P, Garcia-Blas S et al. CA125- Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med*. 2020;133:370-80.e4.
- Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSAT-CHF study subanalysis. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:386-97.
- Arrigo M, Truong QA, Onat D et al. Soluble CD146 is a novel marker of systemic congestion in heart failure patients: an experimental mechanistic and transcardiac clinical study. *Clin Chem*. 2017;63:386-393.
- Gayat E, Caillard A, Laribi S et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2015;199:241-247.
- Kubena P, Arrigo M, Parenica J et al. Plasma levels of soluble CD146 reflect the severity of pulmonary congestion better than brain natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Ann Lab Med*. 2016;36:300-305.
- Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1433-1435.
- Maisel A, Mueller C, Nowak RM et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1057-1067.
- Willenbrock R, Langenickel T, Knecht M, et al. Regulation of cardiac adrenomedullin-mRNA in different stages of experimental heart failure. *Life Sci*. 1999;65:2241-2249.
- Fudim M, Lerman JB, Page C et al. Plasma Volume Status and Its Association With In-Hospital and Postdischarge Outcomes in Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(3):297-308.
- Tamaki S, Yamada T, Morita T et al. Comparison of the prognostic values of formulas for the estimation of plasma volume in patients admitted for acute decompensated heart failure: a prospective study. *Eur Heart J Suppl*. 2018, ehy565.P2820