

Kardiorenální syndrom – biomarkery a mediátory

Jiří Charvát

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Kardiorenální syndrom představuje v symptomatické fázi stav se závažnou prognózou, který je velmi obtížně léčebně ovlivnitelný. Na vzniku, vývoji a progresi kardiorenálního syndromu se podílí řada zánětlivých a hormonálních faktorů, které jsou v klinické praxi využívány jako biomarkery. Avšak v jeho patofyziologii se uplatňují jako mediátory vzájemných vztahů mezi srdcem a ledvinami, a tak mají zásadní význam při klinické prezentaci. Vzájemné vztahy mezi srdcem a ledvinami se ale vytvářejí již dříve u asymptomatických jedinců. Zásadní se proto jeví časná detekce změn a hledání efektivního léčebného ovlivnění právě v této fázi. Sledování hormonálních změn a jejich ovlivnění představuje jednu z nadějných cest.

Klíčová slova: kardiorenální syndrom – biomarker – mediátor – zánětlivé faktory – cirkulující hormony

Cardiorenal syndrome – biomarkers and mediators

Summary

Symptomatic cardiorenal syndrome presents the clinical condition with the serious prognosis when treatment is hardly succesful. A lot of inflammatory and hormonal factors used as biomarkers in clinical practice participate on the initiation, development and progression of cardiorenal syndrome. It means they play role of mediators between heart and kidney and therefore have the significant position in clinical presentation. However the mutual relations between heart and kidney are formed earlier already in the asymptomatic period. The detection of such changes and its correction is the real challenge. The follow-up of hormonal changes and its modulation might be one of the promising approach.

Key words: cardiorenal syndrome – biomarker – mediator – inflammatory factors – circulated hormones

Kardiorenální syndrom – úvod

Srdeční a ledvinné dysfunkce se navzájem ovlivňují a často jsou přítomny u jednoho nemocného současně. Tato skutečnost dala vznik tzv. kardiorenálního syndromu. Renální dysfunkce je častá u nemocných se srdečním selháním. Epidemiologická data svědčí pro přítomnost závažné renální dysfunkce vyjádřené významnou poruchou glomerulární filtrace (< 30 ml/min) u jedné třetiny těchto nemocných [1]. Zhoršené renální funkce představují závažný negativní prognostický ukazatel podobně jako ejekční frakce levé srdeční komory a NYHA funkční klasifikace [2]. Zvýšená hladina kreatininu u nemocných při přijetí nemocného se srdečním selháním predikuje délku hospitalizace, míru potřeby intenzivní péče a zejména jejich mortalitu [3].

Na druhou stranu nemocní s primárním renálním selháním mají zvýšené kardiovaskulární riziko. Udává se, že téměř polovina úmrtí u nemocných s terminálním chronickým selháním ledvin nastává na podkladě kardiovaskulární komplikace. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny je u nemocných s chronickým renálním selháním 10–20krát častější ve srovnání s ostatní populací [4]. V této souvis-

losti je důležité zjištění, že účinná léčba renálního selhání vede k významnému zlepšení srdečních funkcí. Bylo zaznamenáno významné zlepšení ejekční frakce levé komory srdeční u nemocných s renálním selháním po úspěšné transplantaci ledviny [5].

Vzhledem k uvedeným skutečnostem byla v roce 2008 provedena klasifikace kardiorenálního syndromu do 5 skupin. V rozdělení je respektováno, který orgán je primárně postižen a zda k selhání došlo akutně nebo chronicky [6].

Vzhledem k vysoké mortalitě nemocných se symptomatickým kardiorenálním syndromem ve srovnání s populací, u které selhává pouze jeden z těchto orgánů, je důležité zhodnocení faktorů, které k vývoji kardiorenálního syndromu vedou.

Zánětlivé parametry jejich význam u kardiorenálního syndromu

Vznik kardiorenálního syndromu je spojen s významným zvýšením aktivity **zánětlivých parametrů**, které působí negativně zároveň na funkci i strukturu ledvin i srdce. TNFα (tumor necrosis faktor) je zvýšený u nemocných

s chronickým srdečním selháním, u kterých je jeho výše asociována s NYHA klasifikací a nezávisle u nich predikuje srdeční a celkovou mortalitu [7]. Také interleukin 6 (IL6) a interleukin 1 (IL1) jsou zvýšené v závislosti na pokročilosti chronického srdečního selhání podle NYHA klasifikace a jsou považovány rovněž za biomarkery, které společlivě u nich určují riziko úmrtí [8].

Na druhé straně také u nemocných s chronickým renálním selháním je zjišťována elevace uvedených zánětlivých parametrů, zejména IL6 je považován za významný nezávislý biomarker prognózy [9]. Elevace TNF α , IL1 a IL6 u nemocných se srdečním a renálním selháním podporuje jejich význam při vývoji, modulaci a progresi kardiorenálního syndromu.

U nemocných se srdečním i renálním selháním se nachází zvýšení sérové hladiny **lipopolysacharidu** (endotoxinu), který tvoří membránu gramnegativních bakterií. Vede ke stimulaci tvorby TNF α dalších prozánětlivých cytokinů [10]. Elevace lipopolysacharidu u kardiorenálního syndromu je podle jedné z hypotéz způsobena jeho translokací ze střeva při poškození endoteliálních buněk v slizničních klcích v průběhu městnavého stavu, který vzniká jak u srdečního, tak i renálního selhání. V této souvislosti je třeba zdůraznit, že při srdečním selhání dochází k významnému zhoršení renálních funkcí při zvýšení centrálního žilního tlaku spojeném s významnou žilní kongescí. Tyto změny působí v pokročilém stadiu kardiálního selhání na renální funkci výrazněji než porucha perfuze ledvin při sníženém srdečním výdeji [11].

Mezi zánětlivé biomarkery významné v průběhu chronického srdečního selhání patří také **selektiny** (E-selektin, P-selektin, L-selektin), intercelulární adhezivní molekuly (ICAM1) a vaskulární buněčné adhezivní molekuly (VCAM1). Tyto substance tvořené především v endotelu podporují migraci buněk imunitního systému z oběhu do místa zánětu. Jsou indukovány prozánětlivými cytokiny, zejména TNF α . Při zhoršení chronického srdečního selhání dochází ke zvýšení jejich plazmatické hladiny, naopak po úspěšné léčebné intervenci k jejím snížení [12]. Plazmatické koncentrace ICAM1, VCAM1, E-selektinu jsou zvýšené také u nemocných s chronickým renálním selháním [13]. Aktivace endotelu se nachází jak u nemocných s kardiálním, tak renálním selháním a pravděpodobně je ještě umocněna v případě kardiorenálního syndromu.

C-reaktivní protein je produkován v průběhu zánětu hepatocyty při stimulaci prozánětlivými cytokiny, zejména IL6. Při chronickém zánětlivém stavu je jeho plazmatická hodnota jen mírně zvýšena, ale koreluje se závažností srdečního onemocnění a představuje prognostický ukazatel aterosklerózy, ischemické choroby srdeční a chronického srdečního selhání. U nemocných s chronickým srdečním selháním koreluje výše CRP v plazmě se závažností funkčního stavu hodnoceného pomocí NYHA klasifikace, s hodnotou enddiastolického tlaku v levé srdeční komoře a její ejekční frakcí. CRP také koreluje s četností dalších hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání i celkovou mortalitou [14]. V průběhu chronického renálního selhání je CRP také zvýšené. Zvýšení CRP u hemodialyzo-

vaných nemocných je asociováno s hypertrofií levé komory srdeční, její dysfunkcí a zvýšeným rizikem úmrtí [15].

Řada experimentálních studií dále svědčí pro skutečnost, že zánětlivé parametry, jako je TNF α , některé prozánětlivé interleukiny, ale i CRP jsou nejenom inertními biomarkery kardiálního a renálního postižení, ale že jsou účastny v průběhu patofyziologických změn [16]. Prozánětlivé cytokiny a další prozánětlivé působky indukují navzájem svoji expresi, což ukazuje, že jsou navzájem závislé a působí v součinnosti [16].

Úloha cirkulujících hormonů v patofyziologii kardiorenálního syndromu

V průběhu srdečního i renálního selhání dochází klasicky k aktivaci 3 neurohormonálních systémů: tvorbě natriuretických peptidů, aktivaci sympatického nervového autonomního systému a renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS).

Počáteční stadium srdeční insuficience je obvykle asymptomatické. Aktivace sympatického nervového systému vede k vazokonstrikci a aktivace RAAS k retenci natria, což vede k oběhovému zatížení, při kterém dochází ke zvýšené sekreci natriuretických hormonů z kardiomyocytů. Aktivace sympatiky vede ke zvýšení srdeční kontraktility, zatímco RAAS je spojeno expanzí intravaskulárního objemu způsobenou zejména zvýšenou aktivní tubulární resorpcí natria [17, 18].

Systém natriuretických peptidů sestává ze 3 strukturálně podobných, ale geneticky rozdílných hormonů. Jde o A, B a C natriuretické peptidy. A natriuretický peptid (ANP) a B natriuretický peptid (BNP) jsou primárně tvořeny v srdci, zatímco C natriuretický peptid (CNP) vzniká v endotelu a ledvinách. ANP a BNP působí prostřednictvím receptoru guanylycyklázy A, zatímco účinek CNP je spojen především s receptorem guanylycyklázy B. Po vazbě na ANP nebo BNP na receptory se vytváří cyklický guanosin 3',5'-monofosfát (CGMP) [19]. CGMP významně ovlivňuje kardiovaskulární systém, vede k inhibici zánětlivých změn, suprimuje celulární proliferaci, redukuje aktivitu krevních destiček a příznivě ovlivňuje srdeční strukturu i funkci [20]. Elevace natriuretických peptidů a následně i CGMP je považována za adaptační kompenzační odezvu při oběhových změnách, které vznikají v průběhu srdeční insuficience a selhání. Natriuretické peptidy mají řadu významných účinků, jako je zvýšená natriuréza, inhibice syntézy aldosteronu a systémová vazodilatace [21,22]. CGMP není zvyšována výlučně vlivem natriuretických peptidů. Jeho produkci také zvyšuje oxid dusíku, který tímto mechanismem moduluje zánětlivou aktivitu, srdeční kontraktilitu a endoteliální funkci [23].

Avšak v průběhu srdeční nedostatečnosti se možnost využití oxidu dusíku snižuje, což vede k relativnímu nedostatku CGMP. Natriuretické peptidy a oxid dusíku se přes CGMP snaží kompenzovat hemodynamické změny v iniciálním stadiu srdeční nedostatečnosti. Na druhou stranu, zvýšená aktivita sympatického systému, při níž dochází ke zvýšené sekreci katecholaminů, vede k vazokonstrikci, ke zvýšení hemodynamické zátěže a také k ak-

tivaci RAAS [24]. Vazokonstrikce v renálním řečišti má za následek snížení glomerulární perfuze s následným uvolněním reninu z ledvin, a tak k aktivaci celého RAAS [25].

V průběhu srdeční nedostatečnosti tak dříve nebo později dochází k významným změnám v ledvinách se zvýšením tvorby angiotenzinu II a následně i aldosteronu. Ledviny hrají důležitou roli v průběhu srdečního selhání také aktivací mineralokortikoidních receptorů v distálním tubulu [25].

Navíc angiotenzin II může stimulovat uvolnění noradrenalinu, což má za následek vznik bludného kruhu mezi sympatickým systémem a RAAS [26]. V dalším rozvoji onemocnění zvýšený intravaskulární objem vzniklý na podkladě retence natria a vody v ledvinách a zvýšená aktivita sympatického systému vedou k dalšímu poškození nejen kardiálních a renálních funkcí, ale také jejich struktur. Kardiorenální působení sympatického systému a RAAS tak postupně převyší ochranný efekt natriuretických peptidů, a tím dochází k symptomatickému srdečnímu selhání, které je velmi často doprovázeno poruchou renálních funkcí.

V průběhu renálního selhání se setkáváme v podstatě se stejnými neurohormonálními změnami [18].

Mimo uvedené 3 základní neurohormonální systémy se mohou v kardiorenálních vztazích uplatňovat i jiné hormonální systémy, a to i ještě v době, kdy je pacient asymptomatický. Ve společné práci s profesorem Zamrazilem jsme u asymptomatických diabetiků 2. typu bez anamnézy kardiiovaskulární příhody zjistili, že vztah mezi kardiálními a renálními funkcemi může být v této fázi modulován adrenomedulinem [27]. Adrenomedulin představuje vazoaktivní peptid původně izolovaný z feochromocytomu v roce 1993, který je také tvořen v srdečních síních i komorách [28]. Adrenomedulin zvyšuje glomerulární filtraci u nemocných se zhoršením renálních funkcí a příznivě ovlivňuje srdeční selhání svým vazodilatačním efektem [29]. Působí přes aktivaci adenylcyklázy a oxidu dusíku. V nedávných studiích bylo zjištěno, že jeho hladina v plazmě je významně zvýšena po kardiiovaskulárních příhodách a negativně koreluje s funkcí levé komory srdeční [29]. Využití adrenomedulinu jako biomarkeru bylo dlouho obtížné pro jeho krátký biologický poločas, který je asi 22 minut.

V posledních letech se ale využívá stanovení tzv. mid-region pro-adrenomedulinu (MR-proADM), který je stabilnější. Některé studie ukázaly, že MR-proADM je lepší prognostický ukazatel než natriuretické peptidy [30]. MR-proADM je dle výsledku studie BACH lepším prediktorem další koronární příhody nebo smrti u nemocných se známkami srdečního selhání nebo po srdečním infarktu než BNP [31]. Jiná studie ukázala, že MR-proADM koreluje s rizikem úmrtí v následujících 12 měsících u nemocných s chronickým srdečním selháním nezávisle na věku, hladině kreatininu, ejekční frakci levé srdeční komory, NT-BNP a NYHA klasifikaci [32]. MR-proADM je také prognostickým ukazatelem u nemocných se srdečním infarktem bez přítomnosti ST elevací. MR-proADM je tak považován za slibný prognostický biomarker, který

může pomoci stratifikovat riziko nemocných, a tím přispět k rozhodnutí o indikaci invazivní léčby [18].

Při našem sledování asymptomatických diabetiků 2. typu jsme zjistili u nemocných se zhoršenou relaxací levé srdeční komory negativní korelaci mezi glomerulární filtrací a echokardiografickým parametrem E/E', který odpovídá invazivně změřenému enddiastolickému tlaku v levé srdeční komoře. Při posouzení vlivu vybraných působků jsme zjistili, že tento vztah je modulován právě adrenomedulinem [27]. Adrenomedulin tak může hrát významnou roli již v incipientních stádiích kardiorenálního propojení ještě u asymptomatických jedinců. I naše výsledky svědčí pro skutečnost, že hormonální působky, které jsou využívány jako biomarkery, jsou vlastně mediátory procesů v průběhu kardiorenálního syndromu.

Z dalších hormonálních působků v průběhu kardiálního i renálního selhání se významně uplatňují anti-diuretický hormon (arginin-vazopresin), který je tvořen v hypotalamu a glukokortikoidy. Antidiuretický hormon podporuje reabsorpci vody v renálních tubulech a glukokortikoidy vedou k sodíkové a vodní retenci [18].

Vztah mezi zánětlivými parametry a hormonálními systémy

Vzájemné ovlivnění zánětlivých a hormonálních parametrů bylo zjištěno v řadě experimentálních studií, ale je také dobře detekovatelné při některých léčebných postupech. Blokáda angiotenzinu I u nemocných s kardiálním i renálním selháním je spojena s významným poklesem prozánětlivých cytokinů v cirkulaci, jako je TNFα [33]. Experimentální práce zase ukázaly, že podání angiotenzinu II vede ke zvýšené produkci TNFα a IL6 jednak v kardiomyocytech, ale také v kortikálních a tubulárních buňkách ledvin. Produkce cytokinů byla inhibována podáním blokátoru angiotenzinu I receptoru [34]. Výsledky těchto prací svědčí pro význam RAAS při vzniku a stupni zjištěných zánětlivých změn při kardiorenálním syndromu. Sympatický nervový systém je aktivován jak u kardiálního, tak renálního selhání. Příznivý účinek betablokátorů u nemocných s chronickým kardiálním selháním může být zčásti vysvětlen i tím, že vede ke snížení exprese některých cytokinů (TNFα, IL1β) v myokardu [35]. Neurohormonální dysbalance při kardiorenálním syndromu se zvýšením aktivity sympatického systému a RAAS představuje tak biologický zdroj pro vznik a vývoj chronických zánětlivých změn. O vlivu natriuretických peptidů na zánětlivé parametry byla zmínka již v předchozí kapitole.

V této souvislosti stojí za zmínku, že řada studií u nemocných s kardiálním nebo renálním selháním, v nichž byla provedena intervence v oblasti neurohormonální regulace, prokázala významný benefit. Naopak studie, v nichž byla intervence primárně cílena na zánětlivé parametry, většinou nevedly k jednoznačným závěrům [36].

Závěr

Kardiorenální syndrom představuje závažný a v symptomatické fázi onemocnění obtížně řešitelný stav. Nemocných s tímto stavem přibývá i vzhledem k tomu, že díky novým

léčebným postupům nemocní s kardiálním i renálním selháním žijí déle než dřív. Jako zásadní se proto jeví časná detekce změn, které mohou být zjištěny ještě u asymptomatických jedinců, a hledání efektivního léčebného ovlivnění právě v této fázi. Sledování hormonálních změn a jejich ovlivnění představuje jednu z nadějných cest.

Literatura

- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109(8): 1004–1009.
- Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation* 2004; 110(12): 1514–1517.
- Hillege HL, Girbes ARJ, de Kam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102(2): 203–210.
- Raine AEG, Magreiter R, Brunner FP et al. Report on management of renal failure in Europe. XXII 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 2): S7–S35.
- Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS et al. Effect of Kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(7): 1051–1060.
- Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(19): 1527–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>>.
- Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM et al. Tumour necrosis factor- α and mortality in heart failure: a community study. *Circulation* 2008; 118(6): 625–631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191>>.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(5): 1587–1593.
- Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77(6): 550–556. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.503>>.
- von Haehling S, Schefold JC, Jankowska E et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin* 2009; 5(4): 549–560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hfc.2009.04.001>>.
- Damman K, Voors AA, Hillege HL et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(9): 974–982. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq118>>.
- Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukui D et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76(11): 803–808.
- Stancanelli B, Malatino LS, Cataliotti A et al. Soluble e-selectin is an inverse and independent predictor of left ventricular wall thickness in end-stage renal disease patients. *Nephron Clin Pract* 2010; 114(1): c74–80. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000252806>>.
- Araujo J, Lourenco P, Azevedo A et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2009; 15(3): 256–266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.10.030>>.
- Costa E, Lima M, Alves JM et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J Clin Immunol* 2008; 28(3): 268–275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9168-x>>.
- Longhini C, Mollino C, Fabbian F. Cardiorenal syndrome: still not defined entity. *Clin Exp Nephrol* 2010; 14(1): 12–21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10157-009-0257-4>>.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 2007–2018.
- Buglioni A, Burnet JC Jr. Pathophysiology and the cardiorenal connection in heart failure, circulating hormones: biomarkers or mediators. *Clin Chim Acta* 2015; 443: 3–8. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.10.027>>.
- Becker JR, Chatterjee S, Robinson TY et al. Differential activation of natriuretic peptide receptors modulates cardiomyocyte proliferation during development. *Development* 2014; 141(2): 335–345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1242/dev.100370>>.
- Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J* 2014; 35(16): 1022–1032. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu067>>.
- Richards AM. The renin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. *Heart* 1996; 76(3 Suppl 3): S336–S344.
- Melo LG, Veress AT, Ackermann U et al. Chronic regulation of arterial blood pressure by ANP, role of endogenous vasoactive endothelial factors. *Am J Physiol* 1998; 275(5 Pt 2): H1826–H1833.
- Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004; 44(2): 112–116.
- Jackson G, Gibbs CR, Davies MK et al. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ* 2000; 320(7228): 167–170.
- Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23): 1689–1697.
- von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang DH et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6(3): 594–605. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000289>>.
- Peckova M, Charvat J, Schuck O et al. Plasma adrenomedullin and subclinical cardiorenal syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* 2012; 40(4): 1552–1559.
- Rademaker MT, Cameron VA, Charles CJ et al. Adrenomedullin and heart failure. *Regul Pept* 2003; 112(1–3): 51–60.
- Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010; 8:34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-8-34>>.
- Klip I, Voors A, Anker S et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 2001; 97(11): 892–898. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2010.210948>>.
- Maisel A, Mueller C, Nowak R et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea, results of the BACH trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(10): 1057–1067. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.006>>.
- Haehling S, Filippatos G, Papassotiropoulos J et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(5): 484–491. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq031>>.
- Tsumamoto T, Wada A, Maeda K et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumour necrosis factor α , interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 714–721.
- Kalra D, Sivasubramanian N, Mann DL. Angiotensin II induces tumor necrosis factor biosynthesis in the adult mammalian heart through a protein kinase C-dependent pathway. *Circulation* 2002; 105(18): 2198–2205.
- Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR et al. B-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000; 101(17): 2103–2109.
- Anker S, Coats A. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol* 2002; 86(2–3): 123–130.

prof. MUDr. Charvát Jiří, CSc.

✉ jiri.charvat@lfmotol.cuni.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha
www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 26. 8. 2016

Přijato po recenzi 9. 9. 2016