

Humorálne biomarkery a fibrilácia predsiení

Martin Ihnatko, Ivica Lazúrová

I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšia arytmia v klinickej praxi prispievajúca k zvýšenej morbidite a mortalite. Humorálne biomarkery, ako natriuretické peptidy, troponín, aldosterón, kortizol, kopeptín a apelin, zohrávajú čoraz dôležitejšiu úlohu v diagnostike, predikcii prognózy a manažmente FP. Zvýšené hladiny týchto biomarkerov naznačujú nielen poruchu funkcie myokardu a remodeláciu predsiení, ale aj zápalové a prokoagulačné stavy, ktoré ovplyvňujú vývoj a komplikácie FP. Sledovanie hladín biomarkerov poskytuje hlbší náhľad na patofyziologické mechanizmy FP a môže pomôcť pri identifikácii pacientov so zvýšeným rizikom komplikácií, ako sú tromboembolické príhody alebo progresia ochorenia. Integrácia biomarkerov do klinickej praxe môže výrazne zlepšiť stratifikáciu rizika, umožniť personalizovanejší prístup k liečbe FP a prispieť k efektívnejšiemu monitorovaniu priebehu ochorenia. Dôkazy o spojitosti medzi biomarkermi a FP sú povzbudzujúce, avšak sú potrebné ďalšie štúdie na potvrdenie ich klinického využitia v štandardnej starostlivosti o pacientov s týmto závažným ochorením.

Kľúčové slová: aldosterón, apelin, fibrilácia predsiení, kopeptín, kortizol, natriuretické peptidy, troponín.

Humoral biomarkers and atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice, contributing to increased morbidity and mortality. Humoral biomarkers, such as natriuretic peptides, troponin, aldosterone, cortisol, copeptin, and apelin, are gaining importance in the diagnosis, prognosis, and management of AF. Elevated levels of these biomarkers indicate not only myocardial dysfunction and atrial remodeling but also inflammatory and procoagulant states that influence the progression and complications of AF. Monitoring biomarker levels provides deeper insight into the pathophysiological mechanisms of AF and can aid in identifying patients at higher risk of complications, such as thromboembolic events or disease progression. Integrating biomarkers into clinical practice can significantly improve risk stratification, facilitate a more personalized approach to AF treatment, and contribute to more effective disease monitoring. Evidence linking biomarkers with AF is promising; however, further studies are needed to confirm their clinical utility in standard care for patients with this serious condition.

Key words: aldosterone, apelin, atrial fibrillation, copeptin, cortisol, natriuretic peptides, troponin.

Úvod

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšou arytmiou v klinickej praxi a predpokladá sa, že výskyt FP sa prinajmenšom zdvojnásobí do roku 2050. FP je tiež spojená s takmer 5-násobným zvýšením rizika ischemickej cievnej mozgovej príhody (CMP) a srdcového zlyhávania (SZ) (1).

Humorálne biomarkery významne prispievajú k včasnej diagnostike mnohých kardiovaskulárnych (KV) ochorení, ako je akútny koronárny syndróm (AKS), SZ, pľúcna embólia, alebo zápalových stavov. Je však dobre známe, že zvýšené hladiny humorálnych biomarkerov sa môžu vyskytnúť aj v iných situáciách, ako je to napríklad pri FP. Ich význam

v diagnostike, liečbe a určovaní prognózy pacientov s FP nie je úplne objasnený (2).

C-reaktívny proteín a interleukín 6

Biomarker zápalových stavov C-reaktívny proteín (CRP) sa zúčastňuje imunologických procesov, ktoré môžu podporovať rozvoj a pretrvávanie FP, pravdepodobne tým, že spôsobujú štrukturálnu a/alebo elektrickú remodeláciu predsiení (3).

V metaanalýze Liho a kol. zvýšené hladiny CRP v sére predpovedali vyššie riziko výskytu FP vo všeobecnej populácii (RR 1,27, 95 % CI

1,14 – 1,42, $p < 0,001$), avšak v mendelovskej randomizačnej analýze CRP nemal kauzálny vplyv v etiológii FP (3).

Interleukín 6 (IL-6) patrí medzi zápalové cytokíny s pleiotropným účinkom na imunitnú odpoveď a zápal. Je syntetizovaný v imunitných (makrofágy a monocyty) a tiež endotelových bunkách (4).

V metaanalýze piatich štúdií Zhous a kol. vyššia hladina IL-6 u pacientov s FP súvisela s dlhodobými tromboembolickými príhodami vrátane CMP (RR 1,44, 95 % CI 1,09 – 1,90, $p = 0,01$). IL-6 znamenal vyššie riziko dlhodobého rizika krvácania (RR 1,36, 95 % CI 1,06 – 1,74, $p = 0,02$), AKS (RR 1,81, 95 % CI 1,43 – 2,30, $p < 0,001$) a celkovej mortality (RR 2,35, 95 % CI 2,09 – 2,65, $p < 0,001$). Zvýšená hladina IL-6 je spojená s prokoagulačným stavom a rizikom trombózy. Podporuje tiež nadmernú produkciu vaskulárneho endotelálneho rastového faktora, čo vedie k zvýšenej angiogenéze a zvýšenému riziku krvácania. Trombogenéza pri FP je tiež asociovaná so zápalom. Hladina IL-6 pozitívne súvisí so CHA₂DS₂ skóre, zatiaľ čo antikoagulačná liečba môže hladinu IL-6 znížiť. Zápal môže spôsobiť dysfunkciu endotelu, aktiváciu trombocytov a endotelových buniek a aktiváciu koagulačnej kaskády (4).

Hladiny CRP a IL-6 teda môžu slúžiť ako prognostické faktory, ale nie ako terapeutické ciele pre FP, nakoľko ich priamy kauzálny vplyv na rozvoj FP nie je jednoznačne potvrdený (3, 4).

Troponín

Elevácia markera myokardiálneho poškodenia troponínu pri FP je zriedkavo spôsobená aterotrombotickým mechanizmom. Väčšinou k nej dochádza v dôsledku nerovnováhy medzi potrebou a dodávkou kyslíka v myokarde, spôsobenej zvýšenou srdcovou frekvenciou a mikrovaskulárnou dysfunkciou pri zápale, oxidačnom strese a abnormálnej intracelulárnej regulácii vápnika (2, 5, 6).

V retrospektívnej observačnej štúdii Quesadu a kol. bola hladina troponínu I vyššia než 40 ng/l u pacientov vyšetrených na urgentnom príjme pre FP nezávislým prediktorom celkovej mortality (HR 2,03, 95 % CI 1,64 – 2,51, $p < 0,001$). Zvýšené hladiny troponínu I boli tiež signifikantne asociované s vyššou frekvenciou hospitalizácií pre dekompenzované SZ (26,7 % vs. 2,5 %, $p = 0,002$) počas sledovaného obdobia 4 rokov (5).

V prospektívnej observačnej štúdii Cortésovej a kol. u pacientov s FP, ktorá trvala menej ako 48 hodín, hladiny vysokosenzitívneho troponínu T (hsTnT) počas 1 roka následného sledovania boli silným prediktorom závažných nežiaducich KV príhod (HR 3,486, 95 % CI 1,256 – 5,379, $p = 0,009$), avšak neboli asociované s kardioverziou na sínusový rytmus ($p = 0,869$) a ani recidívou FP ($p = 0,132$) (2).

Progresia FP je úzko spojená s elektrickou a štrukturálnou remodeláciou ľavej predsieni (ĽP), čo je možné pozorovať ako nízkonapäťové oblasti ĽP (NOLP) pri periprocedurálnom mapovaní počas katérovej ablácie. V retrospektívnej observačnej štúdii Kornejovej a kol. u pacientov s FP podstupujúcich prvú katérovú abláciu boli hladiny hsTnT signifikantne vyššie u pacientov s FP v porovnaní so zdravou kontrolnou skupinou (8,4 vs. 3,8 pg/ml, $p < 0,001$). hsTnT sa ukázal ako nezávislý prediktor prítomnosti NOLP (AUC 0,675, 95 % CI 0,598 – 0,752, $p < 0,001$) a bol tiež asociovaný s progresiou FP (paroxysmálna a perzistujúca FP bez/s NOLP: 7,3, 12,9, 8,4, 11,3 ng/l, $p < 0,001$). Prítomnosť NOLP bola spojená s vyššími hladinami hsTnT, zatiaľ čo typ FP nebol takýmto fak-

torom. NOLP odrážajú prítomnosť profibrotickej remodelácie spojenej s apoptózou kardiomyocytov, zatiaľ čo progresia FP je multifaktoriálny proces, ktorý nemusí nevyhnutne zahŕňať apoptózu kardiomyocytov. Remodelácia extracelulárnej matrix pri fibróze vedie k stuhnutiu myokardu, zníženej difúzii kyslíka a vyššej záťaži na zostávajúce kardiomyocyty, čo vedie k ich apoptóze a vzniku bludného kruhu. Tieto zistenia naznačujú, že hsTnT by mohol byť špecifickým markerom elektrickej a štrukturálnej remodelácie ĽP pri FP a mohol by mať potenciál určiť štádium progresie FP (6).

Hladiny troponínov môžu slúžiť ako prognostický marker pri FP, keďže ich zvýšené hladiny súvisia s progresiou FP a vyšším rizikom KV príhod. V budúcnosti by tiež mohli ovplyvniť terapeutické intervencie, napríklad rozhodovanie o katérovej ablácii (2, 5, 6).

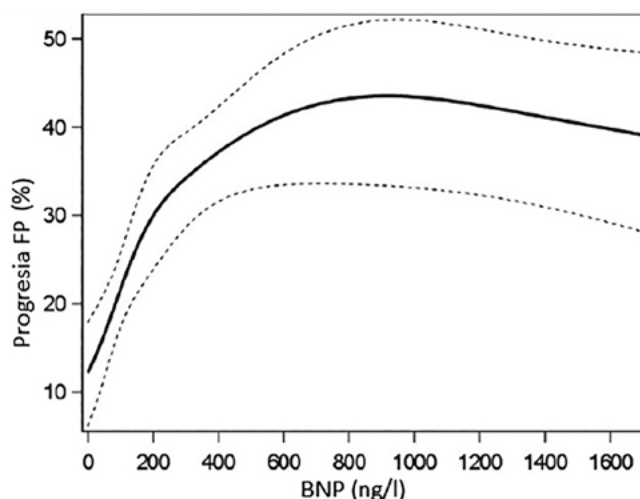
Natriuretické peptidy

Natriuretický peptidový systém hrá prostredníctvom svojich pleiotropných účinkov dôležitú úlohu pri regulácii krvného tlaku a objemu telesných tekutín (7).

V observačnej štúdii Zhaoa a kol. bola hladina N-terminálvej časti prohormónu mozgového natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP) štatisticky významne vyššia v skupine pacientov s FP v porovnaní so skupinou bez FP, v prípade výskytu FP v skupine so zväčšenou ĽP v porovnaní so skupinou s normálnou veľkosťou ĽP a pri normálnej veľkosti ĽP v skupine s FP oproti v skupine bez FP. Menšie, nepravidelné a asynchrónne natiiahnutie myokardu počas FP môže viesť k zmenám v natiiahnutí myokardu, čo môže viesť aj k zvýšeniu hladín NT-proBNP. To môže byť rizikovým faktorom (RF) pre výskyt FP, či už s vplyvom alebo bez vplyvu zväčšenej ĽP (7).

V observačnej kohortovej štúdii Inoharu a kol. zvýšené hladiny mozgového natriuretického peptidu (BNP) až na 800 ng/l boli spojené so zvýšeným rizikom progresie FP, paradoxne hodnoty BNP nad 800 ng/l boli asociované so zníženým rizikom progresie FP (Obr. 1). Napriek asociácii zvýšeného BNP so zvýšeným rizikom závažných nežiaducich KV alebo neurologických príhod, hladina BNP nemala žiadnu súvislosť s rizikom krvácania. Táto absencia asociácie medzi zvýšenou hladinou BNP (> 800 ng/l) a progresiou FP pravdepodobne súvisí s neatriálnym

Obr. 1. Vzťah medzi hodnotami BNP a progresiou FP; upravené podľa (8)



pôvodom BNP, pretože u symptomatických pacientov so SZ sa BNP vylučuje viac z komorových kardiomyocytov ako z predsieňových. Zároveň táto skupina pacientov mala vyššiu mortalitu, závažné KV a neurologické komplikácie, čo znamená, že väčšina týchto pacientov mohla zomrieť pred progresiou FP (8).

Prevalencia NOLP je výrazne asociovaná so zvýšeným tlakom v LP a recidívou FP, pričom pridanie riadenej ablácie NOLP vykazuje lepšie výsledky v porovnaní so samotnou izoláciou pľúcnych vén. V retrospektívnej observačnej štúdii Matsuda a kol. bol výskyt NOLP signifikantne častejší u pacientov s vysokým BNP a pravdepodobnosť absencie recidívy FP bola štatisticky významne nižšia u pacientov s BNP < 81 ng/l. V multivariačnej analýze bola hladina BNP < 81 ng/l nezávislým prediktorom výskytu NOLP (OR 2,7, 95 % CI 1,01 – 7,1, $p = 0,048$). Súvislosť medzi vysokými hladinami BNP a prevalenciou NOLP možno vysvetliť viacerými faktormi, ako je objemové alebo tlakové preťaženie ľavej komory (LK) a LP, záťaž samotnou FP a starnutie, ktoré spôsobujú fibrózu predsiení a znižujú endokardiálne napätie. U pacientov bez NOLP, u ktorých došlo k recidíve FP, nebolo pozorované zníženie BNP, pričom nedošlo k zvýšeniu plniaceho tlaku LP alebo LK. Možným mechanizmom, ktorý by mohol byť základom zníženia hladín BNP po katétrovej ablácii, môže byť zlepšenie termodynamiky prostredníctvom obnovenia koordinácie predsiení s komorami a so súčasnou normokardiou s následným znížením plniaceho tlaku LK (9).

V multicentrickej observačnej prospektívnej štúdii Crypto-AF sa BNP aj NT-proBNP zvýšili do 72 hodín u pacientov s kryptogénnou CMP a detegovanou FP. Hoci oba biomarkery boli nezávislými prediktormi výskytu paroxysmálnej FP, BNP vykazoval lepšiu diagnostickú presnosť (AUC 0,720 vs. 0,669, $p = 0,0218$) a špecifitu (IDI 3,7 %, 95 % CI 0,87 – 6,5) oproti NT-proBNP bez signifikantného rozdielu v senzitivite. BNP môže byť špecifickejším biomarkerom na detekciu FP vďaka svojej biochemickej charakteristike. Jeho vyššie hladiny môžu odrážať pretrvávajúcu sekréciu kardiomyocytmi v dôsledku atriálnej dysfunkcie, ktorá je základom pre rozvoj FP po prekonanej CMP. NT-proBNP môže byť viac ovplyvnený nekardiálnymi stavmi, ako je renálna insuficiencia. Modely korigované na renálnu insuficienciu a SZ ukázali podobné výsledky. NT-proBNP má dlhší biologický polčas, čo môže vysvetliť jeho dlhšie pretrvávajúce po CMP, až 72 hodín (10).

Natriuretické peptidy predstavujú významné prognostické markery pri FP, pretože zvýšené hladiny sú spojené s rizikom progresie FP a vyššou pravdepodobnosťou komplikácií. Na rozdiel od troponínov, ktoré sú viac špecifické pre poškodenie myokardu, natriuretické peptidy lepšie odrážajú tlakové a objemové preťaženie predsiení. V klinickej praxi by mohli napomáhať aj pri výbere terapeutických postupov pri izolácii pľúcnych vén (7, 8, 9, 10).

Aldosterón

Nadmerná produkcia aldosterónu je považovaná za významnú zložku patogenézy FP s rozvojom sekundárnej artériovej hypertenzie a hypokaliémie (11, 12).

V metaanalýze Mahadevana a kol. u pacientov s artériovou hypertenziou liečba blokátormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), t. j. inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI)

a sartanmi, viedla k poklesu výskytu novodiagnostikovanej FP (24 %) a jej recidív (38 %) v porovnaní s inými triedami antihypertenzív a placebo (11).

V talianskom registri START u pacientov s FP užívajúcich orálne antikoagulanty bola v multivariačnej regresnej analýze liečba ACEI a sartanmi nezávisle asociovaná s nižším rizikom celkovej mortality (ACEI: HR 0,758, 95 % CI 0,612 – 0,940, $p = 0,012$; ARB: HR 0,623, 95 % CI 0,487 – 0,796, $p < 0,001$) (12).

Antiarytmický účinok a redukcia mortality týchto RAAS blokátorov boli spájané nielen s potlačením elektrickej a štrukturálnej, ale aj autonómnej remodelácie predsiení, ktorá vzniká v dôsledku nerovnováhy medzi aktiváciou sympatika a parasympatika pri interakcii rýchlej atriálnej stimulácie a autonómneho nervového systému srdca. Zároveň potlačením tvorby a účinku angiotenzínu II znižujú tvorbu voľných kyslíkových radikálov a aktiváciu trombocytov (11, 12).

Kortizol

Steroidný hormón kortizol hrá kľúčovú úlohu v stresovej reakcii a podieľa sa na regulácii širokého spektra homeostatických funkcií. Dysregulácia jeho hladín môže prispievať k rozvoju metabolických porúch. Stres, ktorý je významným RF pre KV ochorenia, vedie k zvýšenej sekrécii kortizolu, ktorá je sprostredkovaná aktiváciou hypotalamo-hypofýzárno-adrenálnej osi. Štúdia Larssona a kol. využívajúca Mendelovskú randomizáciu na základe dvoch vzoriek, skúmala možnú kauzálnu súvislosť medzi plazmatickým kortizolom a FP. Výsledky tejto štúdie naznačili, že geneticky predpovedaný nárast hladín kortizolu o jednu štandardnú odchýlku bol spojený so zvýšeným rizikom vzniku FP (OR 1,20, 95 % CI 1,06 – 1,35, $p = 0,03$). Po zahrnutí vplyvu geneticky predpovedaného systolického krvného tlaku a obvodu pásu sa však táto súvislosť oslabilila (OR 0,99, 95 % CI 0,72 – 1,38, $p = 0,975$), čo naznačuje, že mechanizmus prepojenia medzi kortizolom a FP môže byť sprostredkovaný týmito faktormi (13).

V retrospektívnej štúdii Di Almazioho a kol. u pacientov s incidentálnymi nadobličkami a AKS bola závažnosť hyperkortizolizmu (hladina kortizolu po dexametazónovom supresnom teste > 50 nmol/l) identifikovaná ako nezávislý prispievajúci faktor pre rozvoj FP (HR pre každé zvýšenie o 10 nmol/l 1,15, 95 % CI, 1,07 – 1,24, $p < 0,001$). Mechanizmy spájajúce hyperkortizolizmus s FP zahŕňajú aktiváciu mineralokortikoidných a glukokortikoidných receptorov s ovplyvnením srdcovej kontraktility prostredníctvom zmien intracelulárnej koncentrácie vápenatých kationov s následnou systolickou dysfunkciou a dilatáciou LP (14).

Hladiny kortizolu môžu byť užitočné ako prognostický marker pri FP, keďže zvýšené hladiny sú spojené s vyšším rizikom rozvoja FP prostredníctvom stresovej odpovede. Aktuálne však nie je dostatok dôkazov na ich využitie ako primárneho terapeutického cieľa (13, 14).

Kopeptín a arginín-vazopresín

Glykozylovaný polypeptid kopeptín má pravdepodobne úlohu v axonálnom transporte a proteolytickom dozrievaní prekursora arginín-vazopresínu (AVP). V porovnaní s AVP predstavuje štrukturálne stabilnejšiu molekulu, pričom je s ním vylučovaný do krvného obehu v ekvimolárnom množstve. V klinickej praxi sa preto využíva ako náhradný biomarker pre stanovenie AVP (15, 16).

AVP V1a receptory sprostredkujú vazokonstrikciu, agregáciu trombocytov, hypertrofiu a fibrózu myokardu, V1b receptory zvyšujú sekréciu ACTH, inzulínu a glukagónu, zatiaľ čo aktivácia receptorov V2 v obličkových zberných kanálikoch sprostredkúva antidiuretické účinky (15).

V štúdií Avciho a kol. u pacientov s miernou a stredne závažnou reumatickou mitrálnou stenózou hladiny kopeptínu korelovali s plochou mitrálného ústia ($r = -0,289$, $p < 0,01$), indexovaným objemom ľP vzhľadom na plochu povrchu ľudského tela ($r = 0,282$, $p < 0,01$), NT-proBNP ($r = 0,371$, $p < 0,01$), vysokosenzitívnym CRP ($r = 0,312$, $p < 0,01$) a v multivariačnej logistickej regresnej analýze boli nezávislým prediktorom paroxyzmálnej FP (OR 2,81, 95 % CI 1,3 – 5,29, $p < 0,001$). Hladiny kopeptínu významne klesajú do 24 hodín po perkutánnej balónikovej mitrálnnej valvuloplastike, čo naznačuje silnú koreláciu medzi hladinami kopeptínu, AVP a intraatriálnym tlakom a natiahnutím stien predsiení s následným zvýšeným sklonom k FP (15).

V retrospektívnej analýze prospektívnej štúdie Arbault-Bitonovej a kol. koncentrácie kopeptínu neboli nezávisle asociované s dĺžkou trvania FP (16).

V multicentrickej observačnej štúdií Cavusogluho a kol. u pacientov so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ĽK bol výskyt FP 33,3 % u pacientov s hyponatriémiou a 18,8 % u pacientov s normonatriémiou ($p < 0,001$). V multivariačnom logistickom regresnom modeli bola hyponatriémia tiež významne a nezávisle asociovaná s výskytom FP (OR 2,457, 95 % CI 1,586 – 3,806, $p < 0,001$) okrem iných dobre známych RF pre FP. Pomer pacientov s pokročilou triedou NYHA III-IV bol vyšší u pacientov s hyponatriémiou ($p = 0,015$). U pacientov s normonatriémiou sa prevalencia FP signifikantne zvyšovala so zhoršujúcou funkčnou triedou NYHA ($p = 0,001$). U pacientov s hyponatriémiou však bola prevalencia FP vyššia vo funkčnej triede NYHA I a II bez významného rozdielu medzi kategóriami funkčných tried NYHA ($p = 0,966$). Okrem toho, prevalencia FP bola tiež významne vyššia u pacientov triedy NYHA I a II s hyponatriémiou v porovnaní s pacientmi s normonatriémiou ($p = 0,023$ a $p = 0,001$) (17).

Dysnatriémia predstavuje jednu z najčastejších elektrolytových dysbalancií u hospitalizovaných pacientov, je častou komorbiditou a komplikáciou akútnych ochorení. V univariačnej analýze prospektívnej observačnej kohortovej štúdie Zhoua a kol. bola hyponatriémia (HR 2,19, 95 % CI 1,5 – 3,2, $p < 0,001$) a hypernatriémia (HR 4,03, 95 % CI 2,32 – 7,02, $p < 0,001$) pri prijatí na hospitalizáciu u pacientov s FP bez SZ signifikantne asociovaná so zvýšeným rizikom celkovej mortality počas 365-dňového obdobia po prepustení. Tento vzťah zostal zachovaný aj po úprave na vek, komorbiditu a medikáciu. Prognostický vzťah medzi koncentraciami sodíka v sére a neupravenými pomermi rizík pre celkovú mortality po prepustení mal tvar krivky tvaru U s vyšším rizikom na oboch koncoch distribúcie koncentrácie sodíka (Obr. 2). Hyponatriémia aj hypernatriémia pri prijatí na hospitalizáciu boli nezávislými RF celkovej mortality u pacientov s FP bez SZ (1).

Vysvetlením vzťahu medzi hyponatriémiou a FP u pacientov so SZ by mohol byť účinok AVP, ktorý prostredníctvom V2 receptorov spôsobuje hypervolémiu so zvýšeným napínaním stien predsiení, hypervolemická hyponatriémia môže modifikovať elektrické vlastnosti

sinoatriálneho uzla, cez V1a receptory môže iniciovať spúšťanú aktivitu v pľúcnych vénach a cez V1b receptory modifikovať intracelulárny metabolizmus vápnika v kardiomyocytoch. Zároveň bol pozorovaný zvýšený výskyt FP po podaní vazopresínu u pacientov pri vazoplegickom šoku po kardiochirurgickej operácii a pri septickom šoku. Únikom z tohto trojuholníka hyponatriémia-FP-SZ by mohla byť blokáda AVP receptorov pomocou vaptánov, avšak v štúdií EVEREST nebol pozorovaný pozitívny efekt blokátora V2 receptora Tolvaptánu na KV morbiditu a mortalitu. Do budúcnosti sa uvažuje o kombinovanej blokáde AVP receptorov (V1a/V2), ale pre prospešnosť, užitočnosť a efektívnosť tohto postupu zatiaľ chýbajú dôkazy (18).

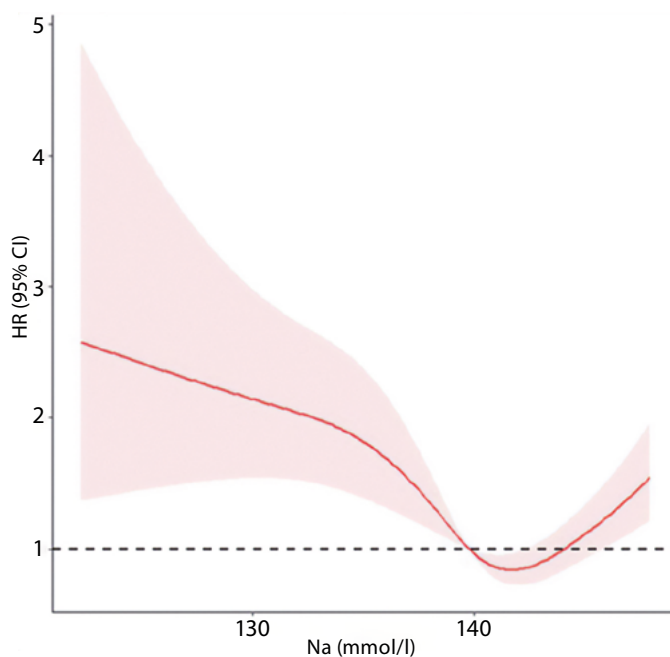
Apelín

Apelín je vazoaktívny peptid produkovaný v mnohých tkanivách. V srdci je jeho imunoreaktivita až 200-násobne vyššia v predsieniach v porovnaní s komorami, čo naznačuje jeho úlohu v regulácii predsieňovej elektrofyziológie. Apelín pôsobí ako endogénny ligand pre APJ receptor spojený s G-proteínom. Systém Apelin-APJ má široké spektrum účinkov na KV systém, ktoré ovplyvňujú angiogénu a vaskulárny tonus, pôsobí ako pozitívny inotropný faktor, antagonizuje RAAS a potláča elektrickú a štruktúrnu prestavbu predsiení (19).

V prospektívnej kohortovej štúdií Böhma a kol. u pacientov bez štruktúrneho ochorenia srdca mal apelín (cut-off 890 ng/l, AUC 0,96) vysokú senzitivitu (89 %) a špecifitu (94 %) v predikcii FP a nepriamo koreloval s veľkosťou ľP, koncovdiastolickým priemerom ĽK a trvaním FP, čo môžu byť nepriame markery chronicky zvýšeného napínania stien predsiení a extenzívnejšieho arytmogénneho substrátu v ľP (19).

V ďalšej multicentrickej kohortovej štúdií Böhma a kol. u pacientov s vysokým rizikom CMP bez SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ĽK mal v predikcii FP apelín (cut-off 969 ng/l, AUC 0,66) vysokú senzitivitu (96,6 %), avšak nižšiu špecifitu (46,7 %), čo sa dávalo do súvisu s prítomnosťou komorbidít. Apelín na rozdiel od predchádzajúcej

Obr. 2. Coxov model proporcionálneho rizika dysnatriémie; upravené podľa (1)



štúdie nekoreloval s veľkosťou ĽP a ani s NT-proBNP a diastolickou dysfunkciou. Preto môžeme predpokladať, že hladiny apelínu skôr odrážajú elektrickú ako štrukturálnu remodeláciu ĽP, nakoľko je známe, že apelín zvyšuje rýchlosť predsieňového vedenia, refraktérnosť, skracuje trvanie akčného potenciálu a ovplyvňuje iónové kanály v kardiomyocytoch (20).

Apelín môže byť užitočným markerom pri FP, pretože jeho hladiny odrážajú zmeny v elektrofyziológii a predsieňovej remodelácii. Hoci má potenciál na predikciu rizika FP, na definitívne potvrdenie jeho klinického významu je potrebný ďalší výskum (19, 20).

Záver

Konvenčné aj nové humorálne biomarkery ako kopeptín a apelín, poskytujú hlbší pohľad na patofyziologické procesy a ukazujú potenciál pre zlepšenie diagnostiky a predikcie prognózy u pacientov s FP. Ich využitie môže napomôcť nielen pri včasnej identifikácii pacientov s vyšším rizikom komplikácií, ale aj pri lepšom celení liečby a monitorovaní priebehu ochorenia. Zahŕnutie biomarkerov do klinickej praxe tak predstavuje perspektívu pre individualizovanejší prístup k manažmentu pacientov s FP, čo môže viesť k lepším výsledkom liečby a zníženiu rizika závažných komplikácií (1, 8, 11, 12, 16).

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATÚRA

1. Zhou Y, Lin D, Wu S, et al. Dysnatremia is associated with increased risk of all-cause mortality within 365 days post-discharge in patients with atrial fibrillation without heart failure: A prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:963103.
2. Cortés M, Arbucci R, Lambardi F, et al. High-Sensitivity Troponin T For The Risk Assessment Of Patients With Acute Atrial Fibrillation. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(11):101079.
3. Li X, Peng S, Wu X, et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32(6):1519-1527.
4. Zhou P, Waresi M, Zhao Y, et al. Increased serum interleukin-6 level as a predictive biomarker for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020;39(12):723-728.
5. Quesada A, López-Valero L, Marcaida-Benito G, et al. Prognostic value of troponin I in atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;67:80-88.
6. Kornej J, Zeynalova S, Büttner P, et al. Differentiation of atrial fibrillation progression phenotypes using Troponin T. *Int J Cardiol.* 2019;297:61-65.
7. Zhao X, Li H, Liu C, Ren Y, Sun C. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement. *Clin Cardiol.* 2022;45(1):68-74.
8. Inohara T, Kim S, Pieper K, et al. B-type natriuretic peptide, disease progression and clinical outcomes in atrial fibrillation. *Heart.* 2019;105(5):370-377.
9. Matsuda Y, Masuda M, Asai M, et al. High Brain Natriuretic Peptide Level Predicts The Prevalence Of Low-Voltage Areas And Poor Rhythm Outcome In Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation.* 2020;13(3):2279.
10. Palà E, Pagola J, Juega J, et al. B-type natriuretic peptide over N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict incident atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Eur J Neurol.* 2021;28(2):540-547.
11. Mahadevan A, Garikipati S, Vanani S, et al. Meta-analysis of renin angiotensin aldosterone modulators mitigating Atrial Fibrillation risk in hypertensive patients. *Am J Med Sci.* 2024; S0002-9629(24)01351-X.
12. Menichelli D, Poli D, Antonucci E, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and mortality risk in elderly patients with atrial fibrillation. Insights from the nationwide START registry. *Eur J Intern Med.* 2024;119:84-92.
13. Larsson SC, Lee WH, Burgess S, Allara E. Plasma Cortisol and Risk of Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(7):e2521-e2526.
14. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pizzi C, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in a Large Cohort of Adrenal Incidentalomas: A Long-Term Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):dgaa270.
15. Avci II, Sahin I, Gungor B, et al. Higher Copeptin Levels are Associated with the Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Rheumatic Mitral Stenosis. *Acta Cardiol Sin.* 2021;37(4):412-419.
16. Arbault-Biton C, Chenevier-Gobeaux C, Legallois D, et al. Multiple biomarkers measurement to estimate the duration of atrial fibrillation. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(2):102-107.
17. Cavusoglu Y, Kaya H, Eraslan S, Yilmaz MB. Hyponatremia is associated with occurrence of atrial fibrillation in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction. *Hellenic J Cardiol.* 2019;60(2):117-121.
18. Kaya H, Cavusoglu Y. Arginine vasopressin and difficult triangle of heart failure, atrial fibrillation, and hyponatremia. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61(4):296.
19. Bohm A, Urban L, Tothova L, et al. Concentration of apelín inversely correlates with atrial fibrillation burden. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(3):165-171.
20. Bohm A, Snopek P, Tothova L, et al. Association Between Apelin and Atrial Fibrillation in Patients With High Risk of Ischemic Stroke. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:742601.