

# Registr FAR NHL a humorální aktivace

L. Špinarová<sup>1</sup>, J. Špinar<sup>1</sup>, J. Pařenica<sup>2</sup>, O. Ludka<sup>1</sup>, F. Málek<sup>3</sup>, K. Lábr<sup>1</sup>, M. Špinarová<sup>1</sup>, J. Krejčí<sup>1</sup>, J. Jarkovský<sup>4</sup>, M. Goldbergová-Pávková<sup>5</sup>, J. Tomandl<sup>6</sup>

<sup>1</sup> I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>3</sup> Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>4</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF a PřF MU, Brno

<sup>5</sup> Ústav patofyziologie, LF MU, Brno

<sup>6</sup> Ústav lékařské chemie a biochemie, LF MU, Brno

## Souhrn

Srdeční selhání je klinický syndrom, při kterém se aktivuje řada patofyziologických mechanismů, které působí primárně vazokonstrikčně – katecholaminy, renin angiotenzinový systém, aldosteron, vazopresin či endotelin. Naopak kontraregulačně působí vazodilatační a natriuretické působky – natriuretické peptidy, endotel dependentní relaxační faktor nebo adrenomedullin. Svou roli zde má i zvýšení cytokinů nebo markerů oxidačního stresu. Registr FAR NHL sledoval pacienty s chronickým srdečním selháním (CHSS) a hodnotil, jednak jejich farmakoterapii a jednak humorální odpověď. Do registru bylo zařazeno 1 100 pacientů, nejčastější příčina CHSS byla ischemická choroba srdeční (49,7 %). Bylo provedeno běžné biochemické vyšetření a stanovení hladiny NT-proBNP. U části pacientů byly také provedeny odběry na nové humorální působky a markery oxidačního stresu – copeptin, MR-proadrenomedullin (MR-proADM), pentraxin (PTX3), galectin3, soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1) a 3-nitrotyrosin (3-NT). Primárním hodnotícím kritériem po jednom roce sledování byla smrt nebo hospitalizace pro dekompenzaci SS, nebo transplantace srdce (HTX), nebo implantace LVAD. Více než 50 % pacientů se stabilním CHSS má hladinu NT-proBNP nad 600 pg/ml. Se vzrůstající NYHA třídou stoupala také hladina NT-proBNP. Byly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi skupinami v hladinách humorálních působků u pacientů, kteří nedosáhli primárního endpoint (skupina A) a kteří ho dosáhli (skupina B). Tyto rozdíly byly statisticky významné pro copeptin, MR-proADM a PTX3 ( $p < 0,001$  pro všechny působky). Nebyly rozdíly mezi skupinami v hladinách ostatních substancí: galectin3, NGAL, sLOX-1 a 3-NT. Při hodnocení komorbidit pomocí AHEAD skóre dosáhli pacienti s vyšší hodnotou AHEAD skóre (více komorbidit) primárního cíle častěji. Pro oba humorální působky (copeptin a MR-proADM) byl statisticky významný rozdíl pro dosažení primárního cíle pacientů s nižší hodnotou AHEAD skóre ( $p < 0,006$  a  $p < 0,003$ ), nicméně u pacientů s vyšší hodnotou AHEAD skóre nevykazoval ani jeden z působků významnou prediktivní hodnotu. Vyšší hladina nových humorálních působků (copeptin a MR-proADM) by mohla odlišit pacienty s CHSS s vyšším rizikem nežádoucích událostí. Prediktivní hodnota těchto působků je také ovlivněna komorbiditami pacienta hodnocených pomocí AHEAD skóre. Nové humorální působky by tak mohly mít aditivní hodnotu k již tradičním a rutinně užívaným natriuretickým peptidům.

## Klíčová slova

chronické srdeční selhání – humorální aktivace – registr FAR NHL – AHEAD skóre – prognóza

## The FAR NHL register and humoral activation

### Abstract

Chronic heart failure is a clinical syndrome with the activation of various pathophysiological mechanisms. Some of them are vasoconstrictive: sympathetic system, renin angiotensin system, aldosterone, vasopressin and endothelin. Counterbalancing vasodilating agents are natriuretic peptides, endothelium-dependent relaxation factor and adrenomedullin. The elevation of cytokines or markers of oxidative stress also plays a role. The FAR NHL (FARmacology and NeuroHumoral activation) register is a database of patients with chronic heart failure (CHF) and is focused on pharmacology and humoral activation. A total of 1,100 patients have been included, the most frequent aetiology of CHF was ischaemic heart disease 49.7%. Routine biochemistry and NT-proBNP was evaluated in all patients. Novel humoral substances and markers of oxidative stress: copeptin, MR-proadrenomedullin (MR-proADM), pentraxin (PTX3), galectin3, soluble lectin-like oxidised LDL receptor-1 (sLOX-1) and 3-Nitrotyrosin (3-NT) were measured in a part of the study population. The primary endpoint after a 1-year follow-up was: death or hospitalisation for decompensation of HF or heart transplantation (HTX) or LVAD implantation. More than 50% of the patients with stable CHF showed a level of NT-proBNP higher than 600 pg/ml. The level of NT-proBNP increased with the NYHA class. Patients without a primary endpoint (death or hospitalisation for decompensation of HF or heart transplantation or LVAD implantation) were assigned as group A, those with a primary endpoint as group B. There were statistically significant differences between the groups in the levels of copeptin, MR-proADM and PTX3 ( $p < 0.001$  for all substances). There were no differences in the levels of other substances: galectin3, NGAL, sLOX-1 and 3-NT. When evaluating comorbidities using the AHEAD score, patients with a higher AHEAD score (more comorbidities) achieved the primary endpoint more often. For both humoral agents: copeptin and MR-proADM, there was a statistically significant importance for achieving the primary endpoint in patients with lower AHEAD scores ( $p < 0.006$  and  $p < 0.003$ ), however, neither agent showed a significant predictive value in patients with higher AHEAD scores. Higher levels of the new humoral agents (copeptin and MR-proADM) could differentiate CHF patients at a higher risk of adverse events. The predictive value of these agents is also affected by the patient's comorbidities as assessed by the AHEAD score. New humoral agents could thus have an additional value for the already traditional and routinely used natriuretic peptides.

### Key words

chronic heart failure – humoral activation – FAR NHL registry – AHEAD score – prognosis

## Úvod

Srdeční selhání (SS) je klinický syndrom charakterizovaný typickými symptomy (např. dušností, otoky kotníků a únavou), jež mohou být doprovázeny známkami (např. zvýšeným tlakem v krčních žilách, chrůpky na plicích a otoky končetin), vyvolanými strukturálními a/nebo funkčními srdečními abnormalitami vedoucími ke sníženému srdečnímu výdeji a/nebo ke zvýšeným nitrosrdečním tlakům v klidu nebo při zátěži.

Při poklesu srdečního výdeje jsou aktivovány neurohumorální systémy, které pomáhají udržet oběhovou homeostázu tím, že zvyšují inotropii a chronotropii selhávajícího myokardu a tím, že modulují cévní reakci. Cévní tonus je tak řízen přes mediátory, které buď dilatují, nebo kontrahují cévy v různých oblastech organismu tak, aby byl zajištěn průtok krve činnými orgány (metabolická vazodilatace) a aby se přitom vazokonstrikcí udržel přiměřený perfuzní tlak. V organismu tak dochází k aktivaci vazokonstrikčních a vazodilatačních mechanismů, cytokinů a proinflamatorních substancí.

## Vazokonstrikční mechanismy Katecholaminy

Snížení aktivity mechanoreceptorů v karotickém sinu a v aortálním oblouku, způsobené při SS poklesem krevního tlaku, vede k vyplavení katecholaminů do krevního oběhu – z nervových zakončení se uvolňuje noradrenalin a z nadledvin adrenalin. Katecholaminy svým pozitivně chronotropním účinkem zvyšují srdeční frekvenci a pozitivně inotropním vlivem sílu a rychlost myokardiální kontrakce. Vazokonstrikce rezistenčních cév, renálních cév, žil splanchniku a kůže způsobená noradrenalinem, zvyšuje dotížení i předtížení.

## Renin-angiotenzin-aldosteron systém (RAAS)

RAAS je aktivován snížením perfuzního tlaku a průtoku v ledvinách, snížením koncentrace

sodíku v macula densa, intenzivní léčbou diuretiky a některými vazodilancii (hydralazin, prazosin, antagonisté vápníku), zvýšením tonu sympatiky a vazopresinu. Těmito vlivy se zvýší sekrece proteolytického enzymu reninu z juxta-glomerulárních buněk. Renin štěpí angiotenzinogen na decapeptid angiotenzin I. Z něj po odštěpení dvou aminokyselin vzniká oktapeptid angiotenzin II (AT II).

Ten kromě silného vazokonstrikčního účinku stimuluje koru nadledvin k sekreci aldosteronu, způsobuje hypertrofii myokardu a cévní stěny (remodelling) a zvyšuje obsah kolagenu v myokardu a cévní stěně. Vlivem aldosteronu se zadržuje sodík a voda. Dále aldosteron aktivuje fibroblasty v myokardu ke zvýšené tvorbě kolagenu obdobně jako AT II. RAAS působí nejen jako oběhový endokrinní systém, ale též jako lokální systém tkáňový. Jednotlivé složky se tvoří a jsou přítomny v různých tkáních, kde také působí. Systém renin-angiotenzin se jako celek účastní akutní regulace krevního oběhu, zatímco tkáňový RAAS dlouhodobě ovlivňuje kardiovaskulární funkci a strukturu. Angiotenzin II působí zejména přes receptor 1, který zprostředkuje negativní účinky AT II jako je vazokonstrikce, hypertrofie myocytů a cévní svaloviny, fibróza myokardu a cévní stěny, zvýšená sekrece endotelinu, zvýšené uvolňování vazopresinu, stimulace sympatické aktivity, stimulace kyslíkových radikálů a zvýšená hladina inhibitoru aktivátoru plazminogenu. Naopak receptor 2 zprostředkuje příznivé účinky-antiproliferativní působení a reguluje diferenciaci buněk a reparaci tkání. Jeho stimulace může ovlivnit nepříznivý efekt na remodelaci zprostředkovaný receptorem 1 [1].

## Vazopresin

Sekrece vazopresinu je stimulována vyšší osmolaritou krve. U SS je však vazopresin zvýšeně uvolňován podrážděním baroreceptorů v srdečních komorách přes vagová aferentní

vlákna a mozkový kmen. Vazopresin kromě vazokonstrikce zvyšuje účinek noradrenalinu a angiotenzinu II; jeho hlavní úlohou je zadržování vody.

## Copeptin

Jedná se o C terminální fragment prohormonu vazopresinu, účastní se transportu vazopresinu do neurohypofýzy. Jeho produkce odráží produkci vazopresinu. Hladina copeptinu se prudce zvyšuje při akutním endogenním stresu jako je infarkt myokardu či sepse. Má vysokou senzitivitu v diagnostice srdečního infarktu, zejména ve spojení s troponinem [2]. Jeho biologický poločas je srovnatelný s mozkovým natriuretickým peptidem (BNP). Jeho výhodou je *in vitro* stabilita a je vhodný k laboratorní diagnostice.

## Endotelinový systém

Endotelin je silný arteriální a venózní konstriktor, který se hojně vyskytuje v lidských tkáních a jeho vazebná místa byla prokázána v cévách, srdci a ledvině. Jeho hladina je u pacientů s CHSS 2násobná než u stejně starých vrstevníků [3]. Endotelin je také významným prognostickým ukazatelem CHSS [4]. Big endotelin je prekurzorem endotelinu a může lépe odrazit nadprodukcii tohoto působku než samotný cirkulující endotelin, který je rychle štěpen a nemusí dosáhnout plicní cirkulace.

## Vazodilatační mechanismy

Jsou u SS rovněž aktivovány, avšak jejich celkové působení je oslabeno vazokonstrikcí a také nižší reaktivitou cévní stěny, která má sníženou poddajnost díky zvýšenému obsahu sodíku a vody (tab. 1).

## Prostaglandiny (E2, I2)

Zvýšeně se uvolňují při hypoperfuzi ledvin spolu s AT II, mají jako hlavní úlohu dilataci vas afferens, čímž zvyšují průtok glomerulárním cévním řečištěm.

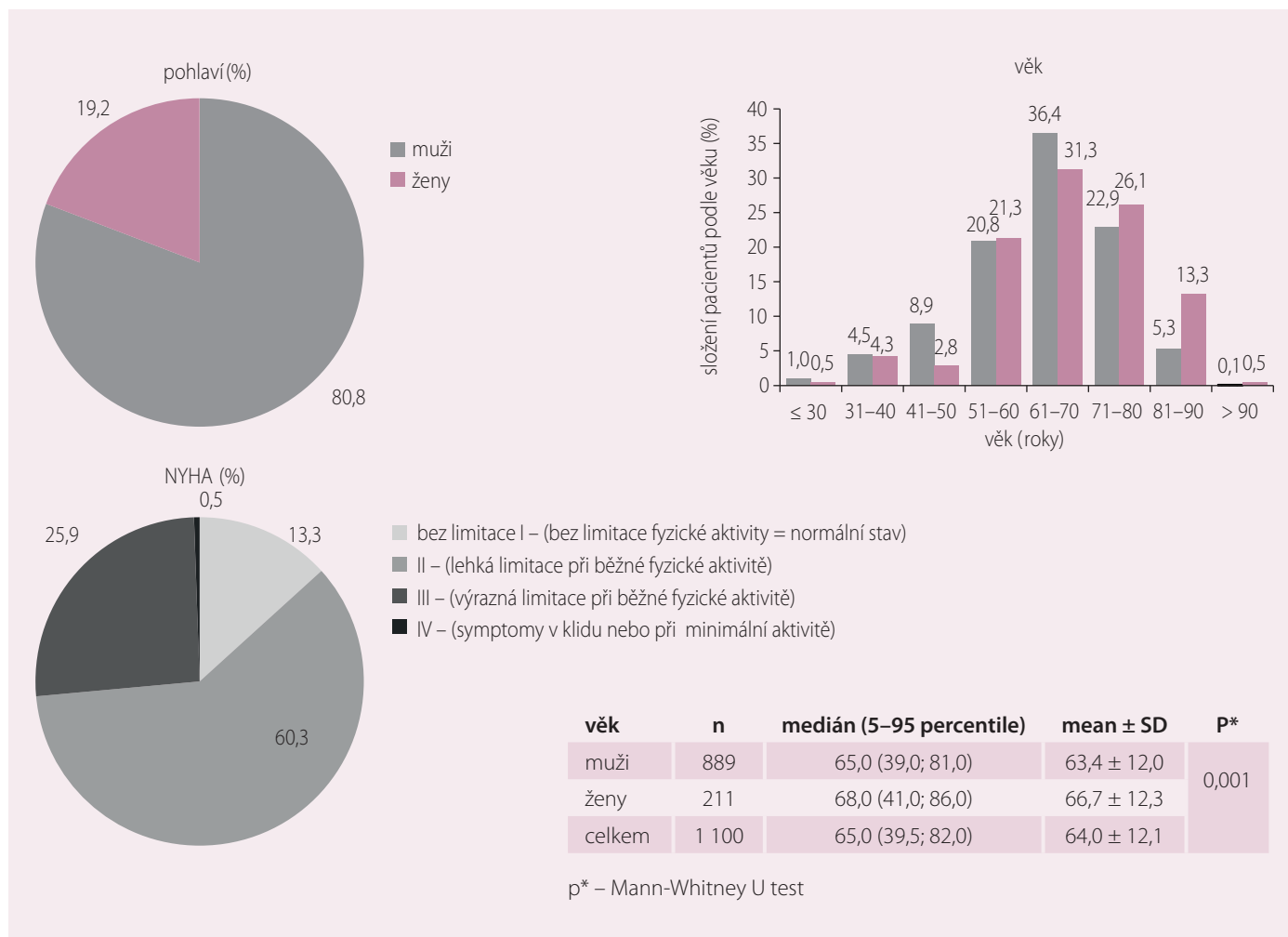
## Natriuretické peptidy

Při zvýšení tlaku v pravé síni při hypervolemii je secernován ze srdečních síní natriuretický peptid (ANP). Jeho účinky spočívají v uvolnění vazokonstrikce cév, ve zvýšeném vylučování sodíku ledvinami, v inhibici sekrece reninu a aldosteronu a ve snížení produkce vazopresinu.

Mozkový natriuretický peptid (BNP) byl objeven v mozku prasete (odtud jeho jméno), ale u člověka je téměř výlučně vylučovaný ze

Tab. 1. Vazokonstrikční a vazodilatační působky.

Vazokonstriktory	Vazodilatátory
adrenalin	prostaglandin E2,I2
noradrenalin	dopamin
angiotenzin II	atriální natriuretický peptid
aldosteron	mozkový natriuretický peptid (BNP, NT-proBNP)
vazopresin (copeptin)	endotel dependentní relax. faktor
endotelin 1	adrenomedullin (MR-proADM)
prostaglandin F2	



Obr. 1. Základní charakteristika souboru.

srdce, především z komor. Má podobné účinky jako ANP, jeho zvýšená hladina je používána jako screenig pro detekci SS. K detekci SS se tak může využít nejenom aktivní forma BNP, ale také inaktivní fragment NT-proBNP [5,6]. Jeho hladiny mají rovněž prognostický význam u pacientů se SS. ANP i BNP potlačují uvolňování endotelinu. Současná doba je ve znamení objevování dalších natriuretických peptidů, které jsou označovány CNP, DNP atd. a je zkoumán nejen jejich prediktivní význam, ale i jejich možné terapeutické využití. Z ledvin je vylučovaný urodilatin.

### Endotel-dependentní relaxační faktor

Neporušený endotel produkuje vazodilatační endotel-dependentní relaxační faktor (EDRF), což je chemicky oxid dusnatý vznikající z L-argininu. EDRF, jakožto nitrát, působí vazodilatačně tím, že aktivuje v hladkém svalu cév guanylátcyklázu, která se podílí na přeměně guanosin trifosfátu na cyklický guanosinmonofosfát.

### Adrenomedullin

Adrenomedullin je peptid, jehož hladiny jsou zvýšeny u pacientů s CHSS. Je secernován z endotelu a buněk hladkých svalů cév, a to jak v komorách, tak v plicích, dále v nadledvinách, plicích a ledvinách. Produkce je stimulována při tlakovém a objemovém přetížení myokardu. Zvýšené hladiny korelují se symptomatologií a hemodynamickou závažností syndromu. Adrenomedullin působí jako vazodilatátor v systémovém i plicním řečišti, indukuje vazodilataci v ledvinách, zvyšuje glomerulární filtraci, natriurézu a diurézu, inhibuje sekreci aldosteronu ze zona glomeruloza a produkci endotelinu-1. Adrenomedullin je biologicky nestabilní, proto je výhodnější stanovit jeho inaktivní fragment midregionální-proadrenomedullin (MR-proADM) [7].

### Cytokiny

jsou vysoce účinné endogenní peptidy, které mají mnohostranné biologické účinky a jsou zapojeny do tkáňové reparace a udržení homeostázy až po specifické účinky, kterými ovlivňují patofyziologii CHSS. Jedná se ze-

jména o tumor necrosis faktor alfa (TNF), interleukin (IL) 6, interleukin alfa a beta. Cytokiny jsou produkovány buňkami imunitního systému, jejichž tvorba by mohla být indukována neurohumorální aktivací.

TNF alfa způsobuje svalový úbytek, redukuje svalovou kontraktilitu a endotelální dysfunkci a současně poškození syntézy a zrychlení katabolizmu proteinů kosterního svalu. Zvýšení TNF, které je pozorováno zejména u pacientů NYHA IV, tak může vést k těžkému omezení tolerance zátěže. TNF alfa může spouštět i proces apoptózy, což je proces programované buněčné smrti, která je geneticky zakódována a která je zahajována určitými spouštěcími mechanismy. Mimo TNF alfa se na ni může podílet i interferon gama či interleukin 1 beta [8].

### Markery inflamace

#### Pentraxin

Pentraxin je produkován buňkami imunitního systému a podílí se na buněčném rozpoznávání a zánětlivých procesech. Jeho syntéza je

stimulována prozánětlivými cytokiny jako je TNF alfa nebo IL1 a může se tvořit i v endotelu cév kosterních svalů nebo v srdci.

### Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX-1)

sLOX-1 hraje svou roli v obraně organismu a aterogenezi. Odráží formaci aterogenního plátu a může být zvýšený u akutního koronárního syndromu, je rovněž mediátorem endoteliální dysfunkce. V experimentu na kryších byla popsána také jeho zvýšená exprese v srdci, která by mohla přispět k chronické zánětlivé odpovědi při vývoji SS [9].

### 3-Nitrotyrosin (3-NT)

3-NT je markerem oxidačního stresu a buněčného poškození. V experimentu bylo prokázáno jeho zvýšení a vztah k apoptóze myocytů [10].

## Registr FAR NHL

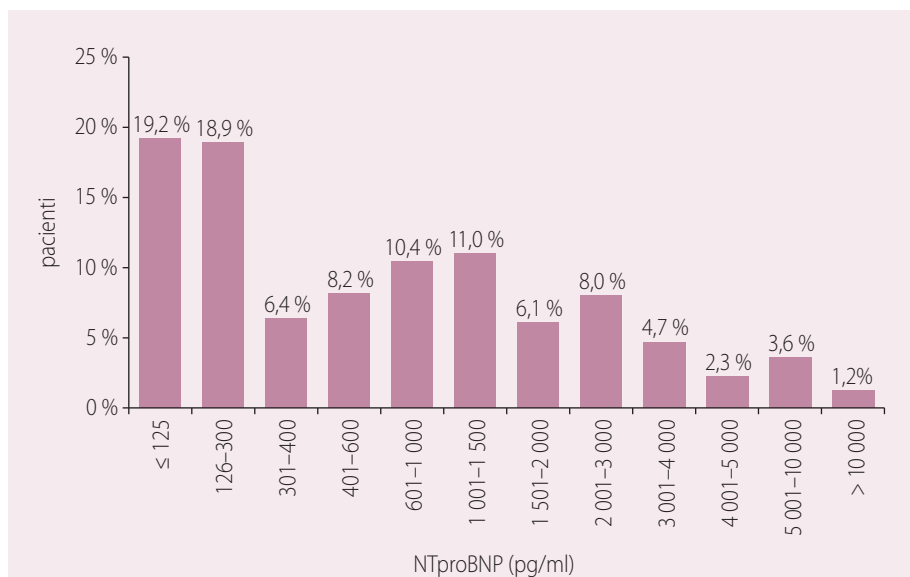
Registr FARmacology and NeuroHumoraL activation (FAR NHL) měl dva hlavní cíle:

- Humorální aktivace – stanovení korelace mezi plazmatickými hladinami NT-proBNP, renálními funkcemi, věkem, hmotností a závažností srdečního selhání u nemocných se stabilním SS. Rovněž byly odebírány hladiny nových působků – coceptinu, MR-proADM), galectin-3, NGAL, markerů inflamace (sLOX-1, PTX3, 3-NT) a byl zjišťován jejich vztah k prognóze pacientů a přidruženým onemocněním.
- Monitorace léčby stabilního CHSS s vyhodnocením dávek ACEI, sartanů a betablokátorů (ve vztahu k výši krevního tlaku), užití ivabradinu a digoxinu (ve vztahu k rytmu a frekvenci) a užívání antikoagulační léčby (ve vztahu k rytmu).

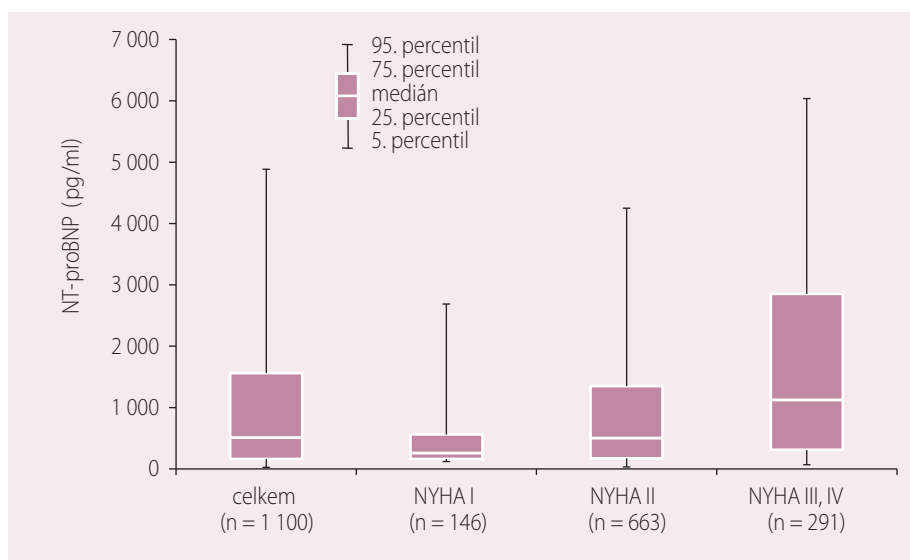
## Soubor a metodika

Podmínkou zařazení do registru byla diagnóza stabilního SS, která vycházela z definice CHSS podle guidelines České kardiologické společnosti.

Pojem CHSS je označením pro řadu symptomů a známek, které jsou způsobeny narušením srdeční práce. Pro stanovení diagnózy CHSS musí být přítomny symptomy SS + známky SS + objektivně prokázaná porušená srdeční funkce [5,6]. Pro zařazení do registru byla vstupním kritériem snížená ejekční frakce levé komory (EF LK < 50 %) a nemocní museli být stabilní na zavedené medikaci minimálně 1 měsíc (obr. 1).



Obr. 2. Hladina mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) u pacientů v registru FAR NHL.



Obr. 3. Hladina mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) a NYHA třída.

Bylo provedeno klinické vyšetření a doplnění anamnézy, dále bylo provedeno běžné biochemické vyšetření vč. odběru lipidového spektra, renálních a jaterních funkcí a glykovaného hemoglobinu, stanovení NT-proBNP a krevní obraz. U části pacientů byly také provedeny odběry na nové humorální působky a markery oxidativního stresu. Primárním hodnotícím kritériem po 1 roce sledování byla smrt nebo hospitalizace pro dekompenzaci SS nebo transplantace srdce (HTX), nebo implantace dlouhodobé mechanické srdeční podpory (left ventricular assist device – LVAD).

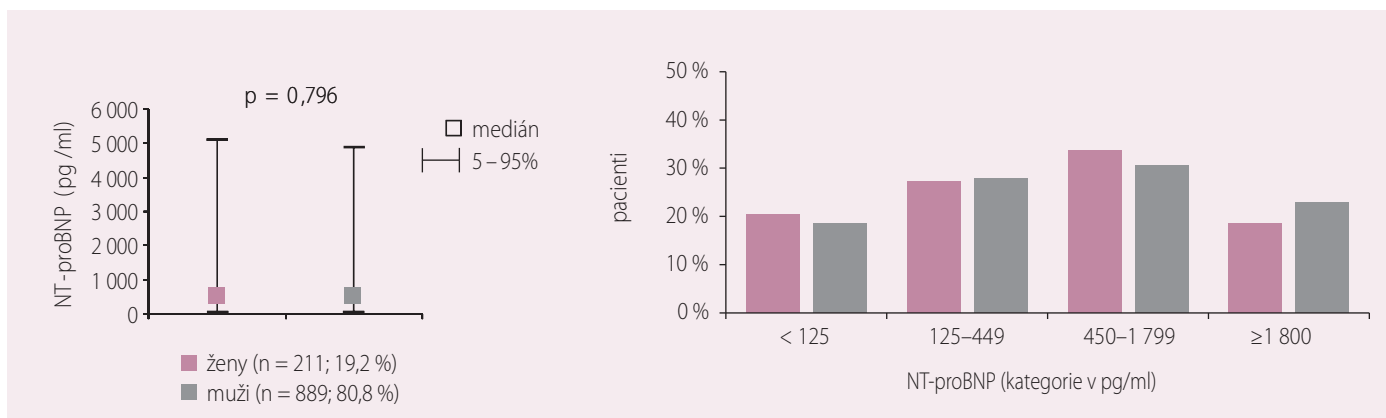
Statistická analýza byla provedena na Institutu biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (IBA LF MU).

Celkem bylo do databáze zařazeno 1 100 pacientů, průměrný věk byl 65 let, 80,8 % z nich byli muži. Etiologie SS byla nejčastěji ischemická choroba srdeční (49,7 %), dilatační kardiomyopatie (41,7 %) a 8,6 % bylo označeno jako ostatní.

## Výsledky

Více než 50 % pacientů se stabilním CHSS má hladinu NT-proBNP nad 600 pg/ml (obr. 2). Se vzrůstající NYHA třídou stoupala také hladina NT-proBNP (obr. 3). Při porovnání hladin NT-proBNP mezi muži a ženami nebyl nalezen žádný rozdíl (obr. 4).

Byl významný rozdíl v hladinách NT-proBNP u pacientů s a bez fibrilace síní 787 vs. 453 pg/ml



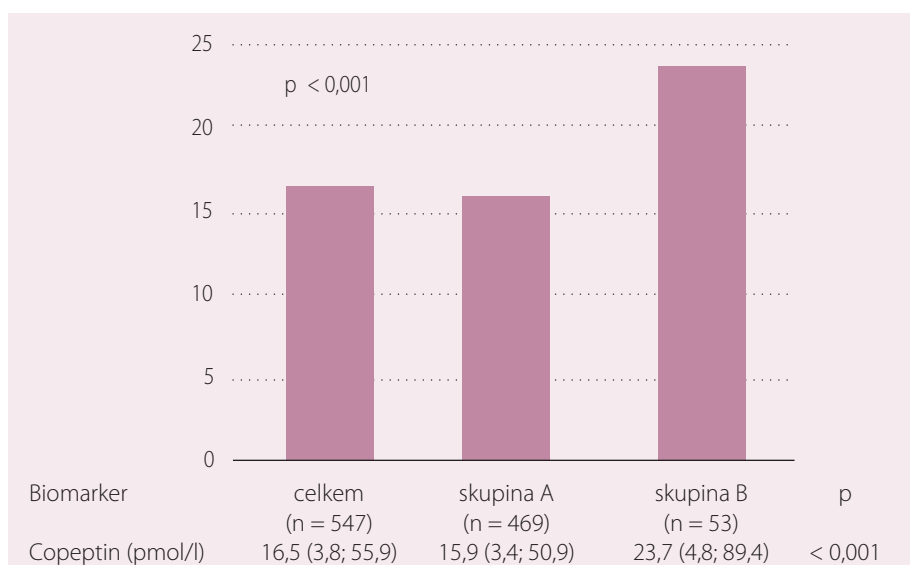
Obr. 4. Hladina mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP) u mužů a u žen.

( $p < 0,001$ ). Byl rovněž statisticky významný rozdíl mezi pacienty podle věku: 416 pg/ml (< 70 let) a 623 pg/ml (> 70 let;  $p < 0,001$ ). Byla patrna těsná korelace mezi NT-proBNP a ledvinnými funkcemi; CrCl < 50 ml/min, 1 153pg/ml; 50–70 ml/min, 764 pg/ml a > 70 ml/min, 365 pg/ml ( $p < 0,001$ ) [11].

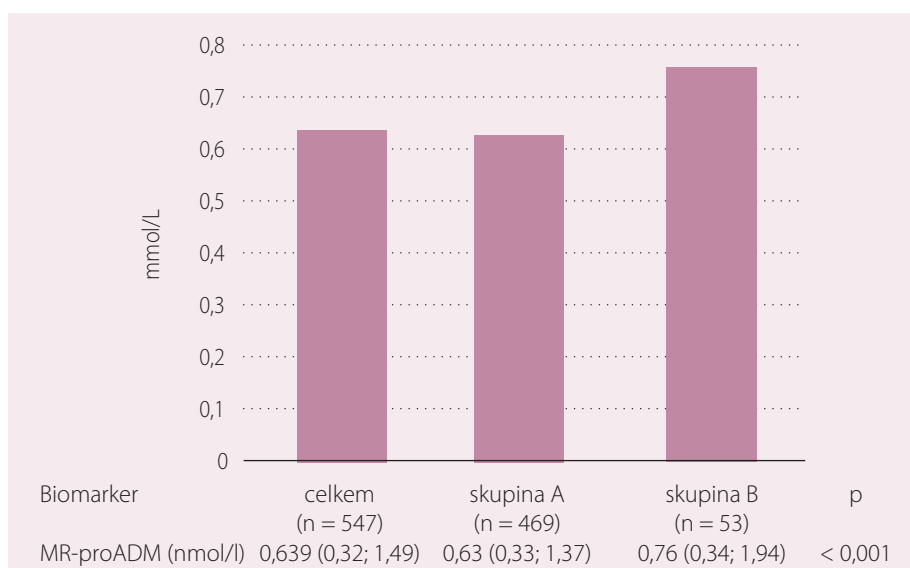
Primární endpoint (smrt nebo hospitalizace pro dekompenzaci SS, nebo HTX, nebo implantace LVAD) byl vztažen také k hladinám copeptinu MR-proADM, PTX3, galectinu3, sLOX-1 a 3-NT.

Tyto nové humorální působky byly stanoveny u 522 pacientů. Pacienti byli rozděleni na dvě skupiny – skupinu A, která nedosáhla primárního cíle (úmrť nebo hospitalizace pro dekompenzaci SS nebo HTX nebo LVAD implantaci), celkem 469 pacientů, a skupinu B, která dosáhla primárního cíle, celkem 53 pacientů. Byly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi skupinami v hladinách humorálních působků. Copeptin – skupina A medián 15,9 pmol/l (3,4–50,9), skupina B 23,7 pmol/l (5,0–89,44) ( $p < 0,001$ ), (obr. 5). MR-proADM – skupina A medián 0,63 nmol/l (0,32–1,34), skupina B 0,76 nmol/l (0,4–1,94) ( $p < 0,001$ ) (obr. 6) a PTX3 skupina A medián 0,7 ng/ml (0,24–2,79) a skupina B 0,9 ng/ml (0,37–44,07) ( $p < 0,001$ ) [12]. Nebyly rozdíly mezi skupinami v hladinách ostatních substancí – galectin3, NGAL, sLOX-1 and 3-NT.

Hodnota cutt-off pro copeptin byla stanovena na  $\geq 23,7$  pmol/l, kde vykazuje 50,6 % senzitivitu a 73,4 % specifitu k predikci dosažení primárního cíle v jednoročním sledování ( $p < 0,001$ ). Hodnota cut-off pro MR-proADM byla stanovena na  $\geq 0,57$  nmol/l, vykazuje vyšší senzitivitu 78,3 % a nižší specifitu 43,5 % k predikci dosažení primárního cíle v jednoročním sledování ( $p < 0,001$ ). Cutt-off hodnota pro PTX3  $\geq 0,52$  ng/ml má 93,9 % senzitivitu



Obr. 5. Hladiny copeptinu a primární cíl – smrt nebo hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání, nebo transplantace srdce (HTX), nebo implantace levokomorové srdeční podpory (LVAD), jednoleté sledování.



Obr. 6. Hladiny midregionálního-proadrenomedullinu (MR-proADM) a primární cíl – smrt nebo hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání, nebo transplantace srdce (HTX), nebo implantace levokomorové srdeční podpory (LVAD).



a 35,2 % specifitu pro predikci primárního cíle v jednoletém sledování ( $p < 0,001$ ) [12].

Vyšší hladiny nových humorálních působků (copeptinu, MR-pADM a PTX3) by mohly odhalit pacienty se SS s rizikem horšího průběhu. Zatímco galectin3, NGAL, sLOX-1 a 3-NT nebyly prediktivní pro další prognózu pacientů.

Primární cíl byl dále vypočítán pro jednotlivé AHEAD skóre. AHEAD skóre je jednoduchý skórovací systém k určení pravděpodobnosti mortality pro pacienty s akutním SS (ASS) na základě jejich věku a komorbidit, která pomocí hodnocení nejzávažnějších komorbidit klasifikuje nemocné do 6 skupin, kdy nemocní s  $\leq 1$  komorbiditou mají relativně příznivou prognózu s roční mortalitou do 20 % (vč. hospitalizační) a nemocní se  $\geq 4$  komorbiditami naopak velmi špatnou prognózu s roční mortalitou  $> 50$  %.

V rámci registru AHEAD (The Acute Heart Failure Database) jsme navrhli skórovací systém na odhad krátkodobé a dlouhodobé prognózy pomocí přidružených onemocnění nazvaný taktéž AHEAD (A – atrial fibrillation = fibrilace síní, H – hemoglobin  $< 130$  g/l pro muže a  $120$  g/l pro ženy (anémie), E – elderly (věk  $> 70$  let), A – abnormal renal parameters = snížené renální funkce (creatinin  $> 130$  mmol/l), D – diabetes mellitus) [13].

### A – atrial fibrillation (fibrilace síní)

Fibrilace síní je významně spojena s mortalitou u nemocných s ASS. FS byla významným prognostickým parametrem i v registru AHEAD [14].

### H – hemoglobin (anémie)

Výskyt anémie u ASS je udáván 10–50 % v závislosti na typu populace a tíži onemocnění. Několik studií označilo vznik nebo prohloubení anémie za významný a nezávislý prognostický faktor bez souvislosti s tíží onemocnění, renálními funkcemi či diabetem [15]. Consuegra et al popsali anémii (hemoglobin  $< 13$  g/dl) jako nezávislý prognostický parametr u ASS spojený s velmi špatnou prognózou ( $p = 0,003$ ) [16]. Podobné závěry jsou v registru AHEAD.

### E – elderly (věk)

Výskyt SS roste s věkem. Starší pacienti mívají mnohem častější hospitalizace a převažují mezi nimi ženy se zachovalou EF. Mají taktéž vyšší výskyt komorbidit, především hypertenze, diabetes mellitus (DM) či renální insuficience. Věk je prakticky ve všech klinických studiích významným prediktorem mortality [17].

### A – abnormální renální funkce

Vztah mezi selháním ledvin a SS se nazývá kardiorenální syndrom (CRS) a popisuje historii vzniku obou onemocnění. V AHEAD skóre jsme pro zjednodušení za snížené renální funkce považovali creatinin  $> 130$   $\mu$ mol/l pro obě pohlaví a bez vztahu k hmotnosti.

### D – diabetes mellitus

Diabetes mellitus zvyšuje riziko SS nezávisle na výskytu ischemické choroby srdeční, hypertenze či kardiomyopatie. Framinghamská studie jasně popsala vztah mezi DM a SS, kdy DM zvyšuje riziko SS 2–4 $\times$  u mužů a 3–5 $\times$  u žen [18]. Studie ALARM HF (4 953 nemocných) popsala DM jako nezávislý prognostický parametr vzniku SS i prognózy SS [19]. Diabetici měli jasně vyšší mortalitu než nediabetici (11,7 vs. 9,8 %;  $p = 0,01$ ).

### AHEAD klasifikace

Jednotlivé parametry klasifikace AHEAD jsou popsány výše. Nemocný má za každou komorbiditu 1 bod. Pacienti se skóre 0 a 1 mají nejlepší prognózu, 2 a 3 odpovídají prognóze celého souboru a pacienti se skóre 4 a 5 mají velmi špatnou prognózu [13].

AHEAD klasifikace je jednoduchá klasifikace založená na věku a komorbiditách. Její limitací je, že nemůže postihnout všechny okolnosti, které ovlivňují prognózu ASS, jako např. nízká EF, hypotenze či vlastní příčina selhání. Poukazuje ale na další důležité parametry, kdy každá z uvedených komorbidit zhoršuje pravděpodobnost přežití přibližně o 10 % ročně.

Na základě AHEAD skóre byli pacienti v registru FAR NHL rozděleni do 3 skupin. AHEAD skóre 0–1, AHEAD skóre 2–3, AHEAD skóre 4–5. Vztah mezi hodnotou AHEAD skóre a primárním cílem vykazoval statisticky významný trend  $p = 0,087$ . Pacienti s vyšší hodnotou AHEAD skóre (více komorbidit), dosáhli primárního cíle častěji. Zjišťovali jsme vztah AHEAD skóre k oběma humorálním působkům (copeptinu a MR-proADM). Pro oba humorální působky byl statisticky významný význam pro dosažení primárního cíle pacientů s nižší hodnotou AHEAD skóre ( $p < 0,006$  a  $p < 0,003$ ), nicméně u pacientů s vyšší hodnotou AHEAD skóre nevykazoval ani jeden z působků významnou prediktivní hodnotu [12].

### Závěr

Vyšší hladina nových humorálních působků (copeptin a MR-proADM) by mohla odlišit pacienty s CHSS s vyšším rizikem nežádoucích

událostí. Prediktivní hodnota těchto působků je také ovlivněna komorbiditami pacienta hodnocených pomocí AHEAD skóre. Nové humorální působky by tak mohly mít aditivní hodnotu k již tradičním a rutinně užívaným natriuretickým peptidům.

### Literatura

1. Coats JA, Jankowska E, Laincsak M et al. Innovative pharmacological targets and approaches in heart failure. London: Barcaray Int Publishing 2019.
2. Keller T, Tzikas S, Zeller T et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(19): 2096–2106.
3. Petrie MC, McClure SJ, Love MP et al. Novel neuropeptide in the pathophysiology of heart failure: adrenomedullin and endothelin-1. *Eur J Heart Fail* 1999; 1(1): 25–29. doi: 10.1016/S1388-9842(98)0013-0.
4. Pousset F, Isnard R, Lechat P et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(2): 254–258. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015228.
5. Ponikowski PA, Voors A, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
6. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Souhrn doporučených postupů ESC pro diagnózu a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Přípraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58(5): e530–e560. doi: 10.1016/j.crvasa.2016.09.004.
7. 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(12): 1009–1014. doi: 10.1053/euhj.1999.1904.
8. Feldman AM, Combes A, Wagner D et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 537–544. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00600-2.
9. Takaya T, Wada H, Morimoto T et al. Left ventricular expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in failing rat hearts. *Circ J* 2010; 74(4): 723–729. doi: 10.1253/circj.09-0488.
10. Zhang YL, Wei JR. 3-nitrotyrosine, a biomarker for cardiomyocyte apoptosis induced by diabetic cardiomyopathy in a rat model. *Mol Med Reports* 2013; 8(4): 989–994. doi: 10.3892/mmr.2013.1644.
11. Špinar J, Špinarová L, Málek F et al. Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-ranged and reduced ejection fraction- A report from FAR-NHL prospective registry. *Plos One* 2019; 14(3): e0214363. doi: 10.1371/journal.pone.0214363.
12. Špinarová L, Špinarová M, Goldbergová-Pávková M et al. Prognostic impact of copeptin and mid-regional pro-adrenomedullin in chronic heart failure with regard to comorbidities. *Cardiovasc Dis Diagn* 2018; 6(4): 326. doi: 10.4172/2329-9517.1000326.

13. Spinar J, Jarkovský J, Spinarová L et al. The AHEAD investigators. AHEAD score – long-term risk classification in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2016; 202: 21–26. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.187.
14. Špinar J, Ludka O, Sepší M. The AHEAD investigators. Atrial fibrillation as prognostic factor of myocardial infarction and/or acute heart failure. *International Medicine and Applied Science* 2011; 3(3): 104–107.
15. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(7): 501–511. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.044.
16. Consuegra-Sánchez L, Núñez J, Fácila L et al. Prognostic impact of anaemia in acute heart failure. *Rev Invest Clin* 2006; 58(4): 279–284.
17. Lazzarini V, Mentz RJ, Fiuzat M et al. Heart failure in elderly patients: distinctive features and unresolved issues. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(7): 717–723. doi: 10.1093/eurjhf/hft028.
18. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34(1): 29–34. doi: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
19. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A et al. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol* 2012; 157(1): 108–113. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.098.

*Doručeno do redakce: 3. 5. 2020*

*Přijato po recenzi: 11. 5. 2020*

**prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC**

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

[lenka.spinarova@fnusa.cz](mailto:lenka.spinarova@fnusa.cz)

## Věnování

Milý Jindro,

tento článek věnuji k Tvým letošním kulatinám. Tvým zájmem bylo vždy srdeční selhání a Tvou srdcovkou registry. Největšího úspěchu dosáhl registr AHEAD akutního srdečního selhání, který je největší ve své oblasti v České republice a tvoří i základ mezinárodního registru GREAT. Výčet prací z tohoto registru v časopisech s IF by zabral nemalý prostor. Byl jsi jeho hlavním koordinátorem, stejně jako registru chronického srdečního selhání FAR NHL, který jedinečně spojuje farmakoterapii a humorální aktivaci. Bylo mi velkou ctí a potěšením být koordinátorem těchto registrů za své pracoviště a obdivuji, co všechno jsi dokázal. Těší mě, jak jsme se podporovali v profesní kariéře a osobním životě a jsem ráda, že vždy jsem stála po Tvém boku. Přeji Ti další úspěšná léta, hodně zdraví, spokojenosti a inspirace a také radost z dcery, která je úspěšnou lékařkou, a z naší společné vnučky.

*Tvá Lenka*