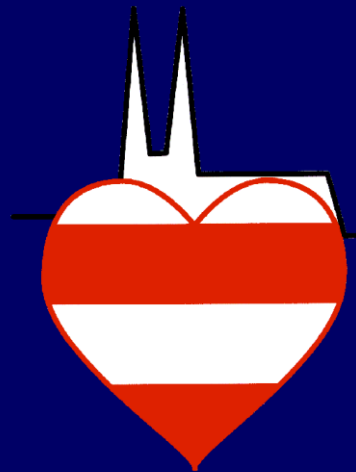
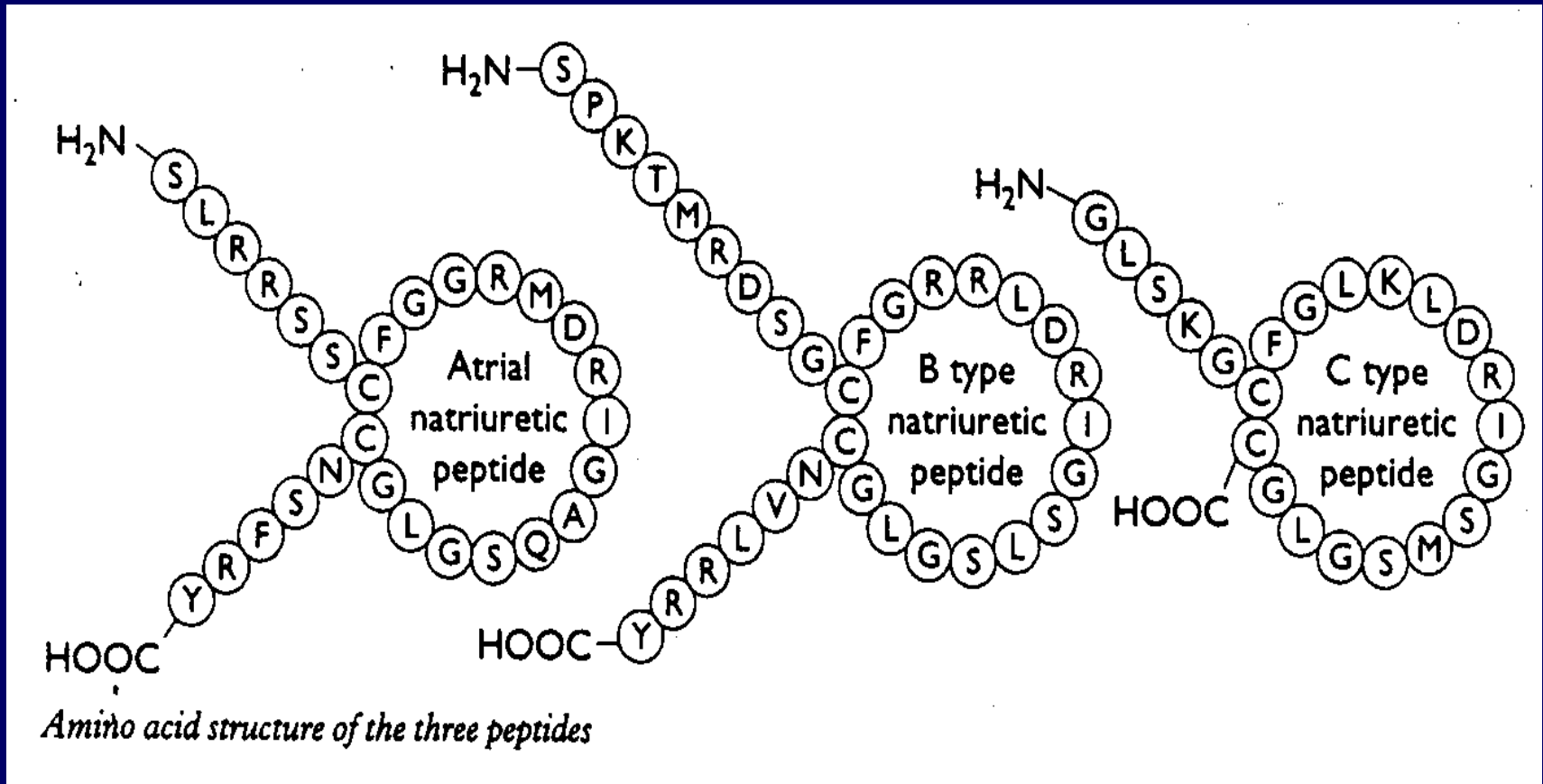


Humorální aktivace u srdečního selhání, aneb jsou natriuretické peptidy jediné?

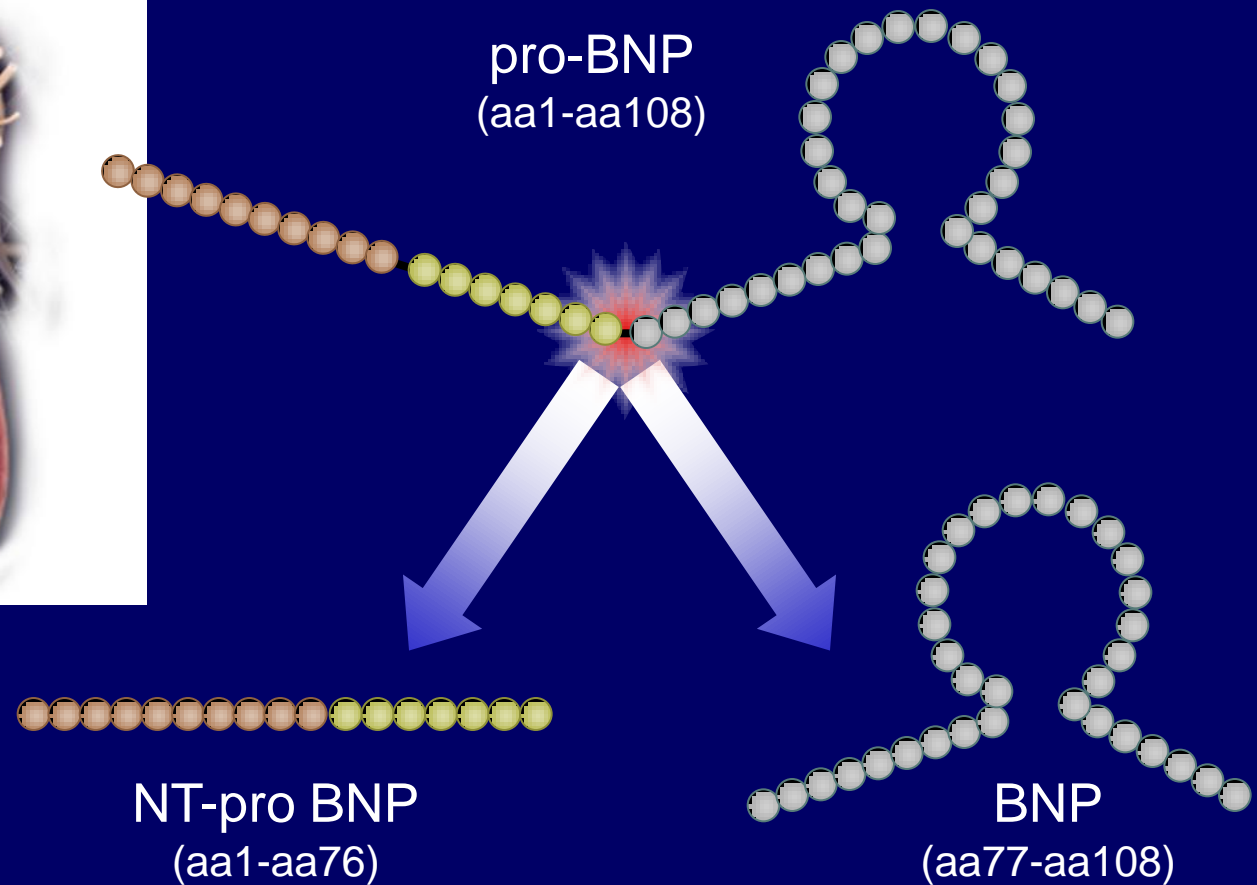
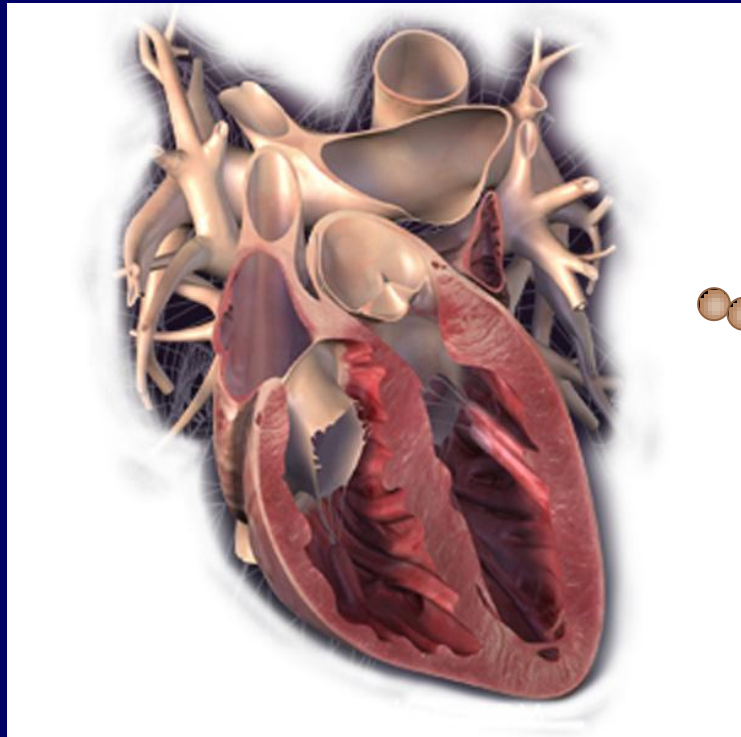
Lenka Špinarová
Brno



Struktura tří natriuretických peptidů



B-type Natriuretic Peptide (BNP)





NATRIURETICKÉ PEPTIDY:

Diskriminační hodnoty pro **VYLOUČENÍ** srdečního selhání

CHSS

NT-proBNP \geq 125 pg/ml
BNP \geq 35 pg/ml

ASS

NT-proBNP \geq 300 pg/ml
BNP \geq 100 pg/ml

Diskriminační hodnoty NT-proBNP u chronického srdečního selhání

Studie vyhledávající optimální diskriminační hodnotu pro vyloučení srdečního selhání v neakutní situaci

Studie	Pacienti (n)	Prevalence SS nebo LVSD	Optimální cut-off pg/ml	NPH (%)	PPH (%)
Zaphiriu et al.	306	34	125	97	44
Nielsen et al.	345	24	93 (muži 144 (ženy)	97 97	57 48
Gustafsson et al.	367	9	125	99	15
Fuat et al.	279	38	150	92	48

Příčiny zvýšené koncentrace natriuretických peptidů - kardiální

- srdeční selhání
- akutní koronární syndromy
- plicní embolie
- myokarditida
- hypertrofie levé komory
- hypertrofická nebo restriktivní kardiomyopatie
- chlopenní či vrozené srdeční vady
- síňové a komorové tachyarytmie
- pohmoždění srdce
- kardioverze, výboj ICD
- chirurgické výkony na srdci
- plicní hypertenze

Příčiny zvýšené koncentrace natriuretických peptidů - nekardiální

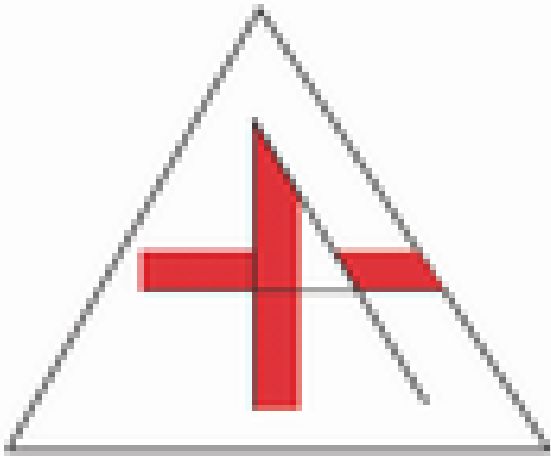
- pokročilý věk
- ischemická cévní mozková příhoda
- subarachnoidální krvácení
- renální dysfunkce
- dysfunkce jater (hlavně cirhóza jater s ascitem)
- paraneoplastický syndrom
- chronická obstrukční plicní nemoc
- těžké infekce (včetně pneumonie a sepse)
- těžké popáleniny
- anémie
- těžké metabolické a hormonální poruchy (např. diabetická ketoacidóza, tyreotoxikóza)

Další humorální působky

- Pro- ANP (pro-atriální natriuretický peptid)
- Copeptin
- MR-proadrenomedullin
- Endotelin, big endotelin
- Galectin
- ST2

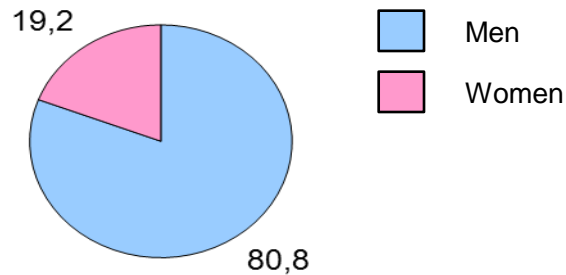
FAR NHL

FARmakoterapie a NeuroHumorální aktivace
u nemocných s chronickým srdečním selháním

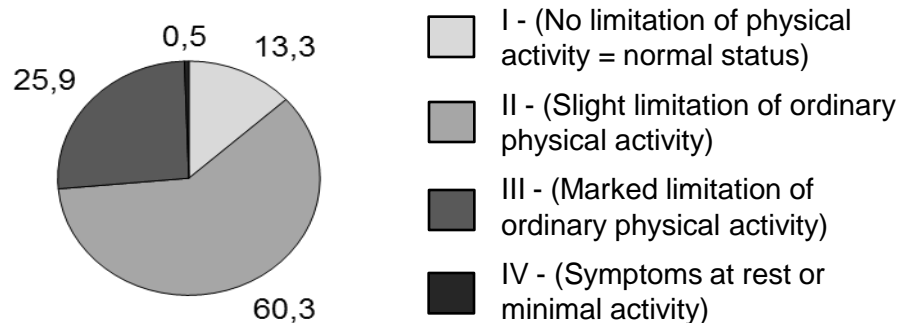


Basic characteristics

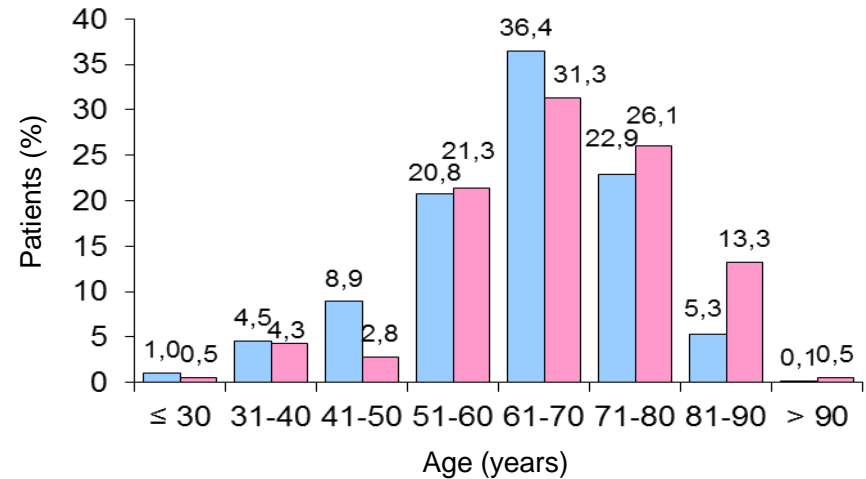
Gender (%)



NYHA (%)



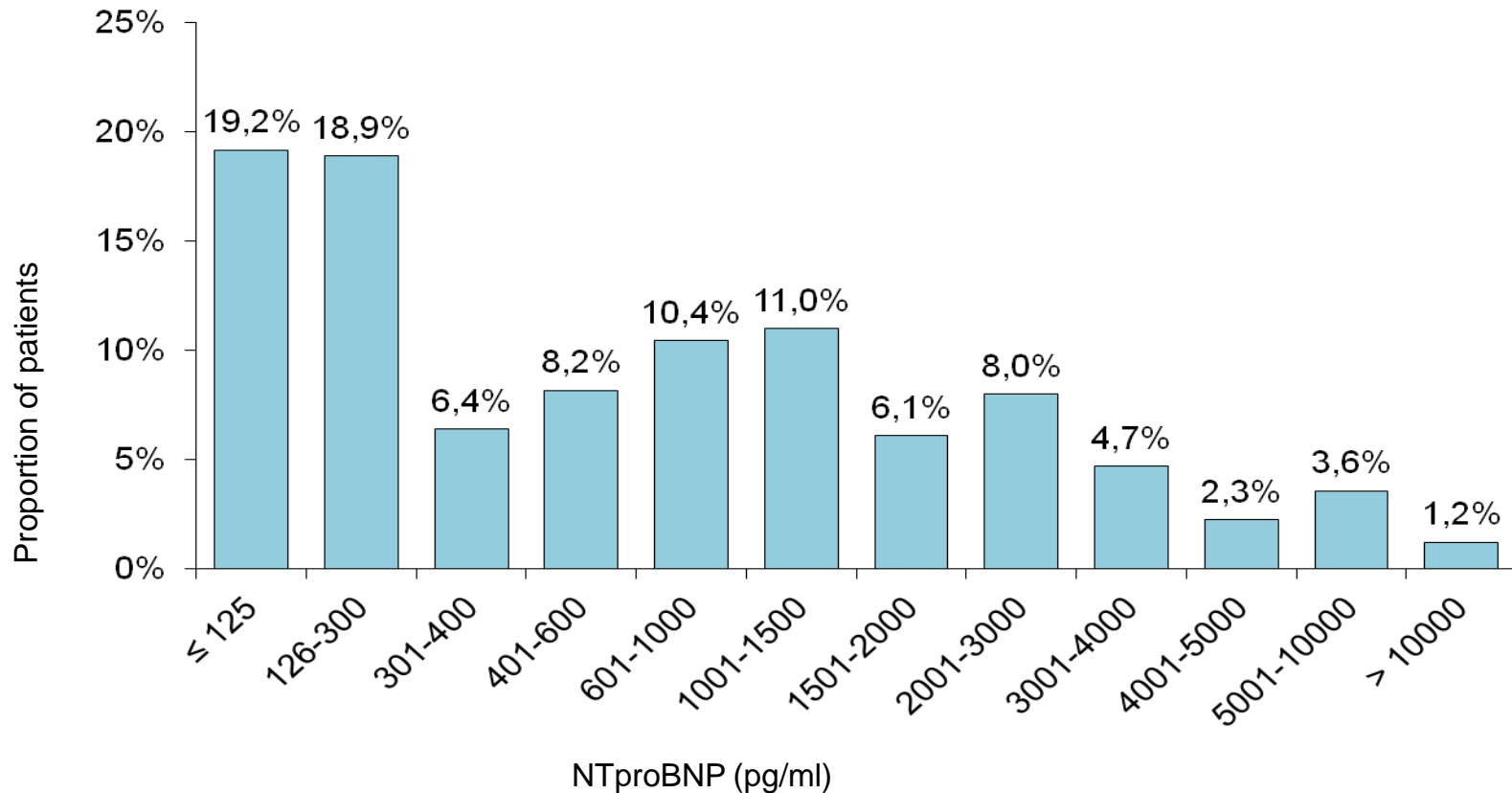
Age



Age	N	Median (5th-95th percentile)	Mean ± SD	P*
Men	889	65.0 (39.0; 81.0)	63.4 ± 12.0	0.001
Women	211	68.0 (41.0; 86.0)	66.7 ± 12.3	
Total	1100	65.0 (39.5; 82.0)	64.0 ± 12.1	

*P-value of Mann-Whitney U test

NT-proBNP in patients with chronic heart failure



BNP study

pg/ml

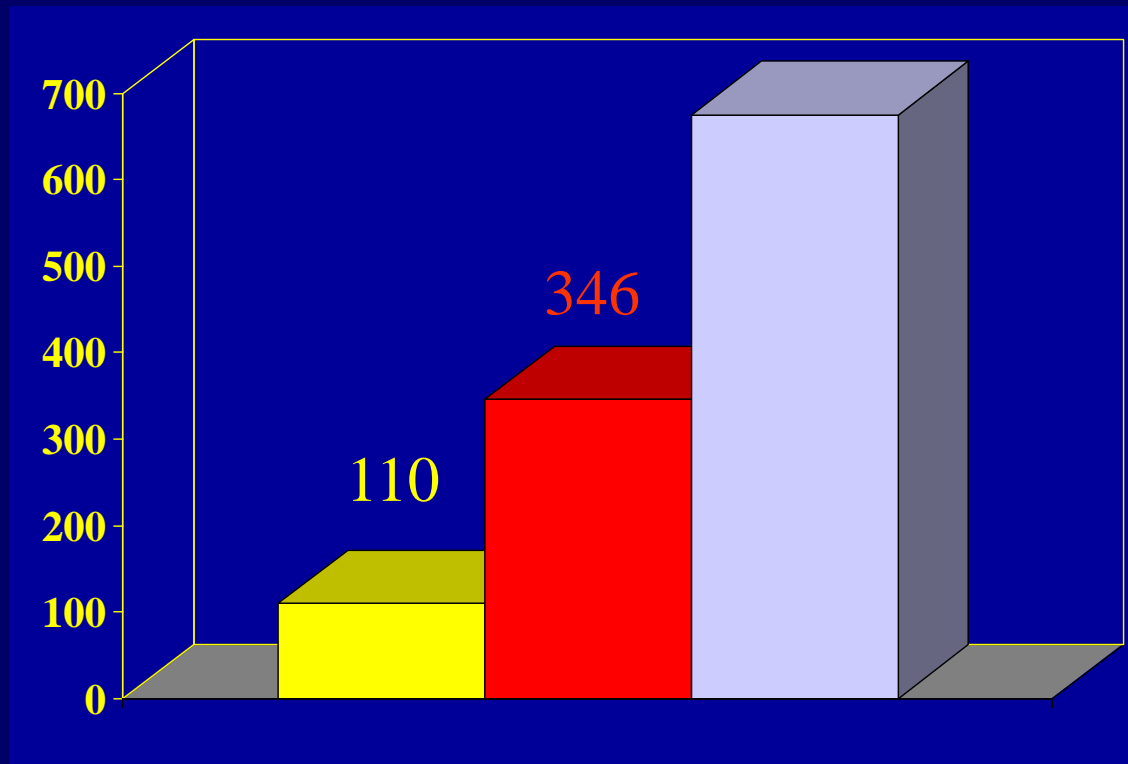
BNP

675

SS ne

SS v anam.
nyní ne

SS ano



P < 0,001

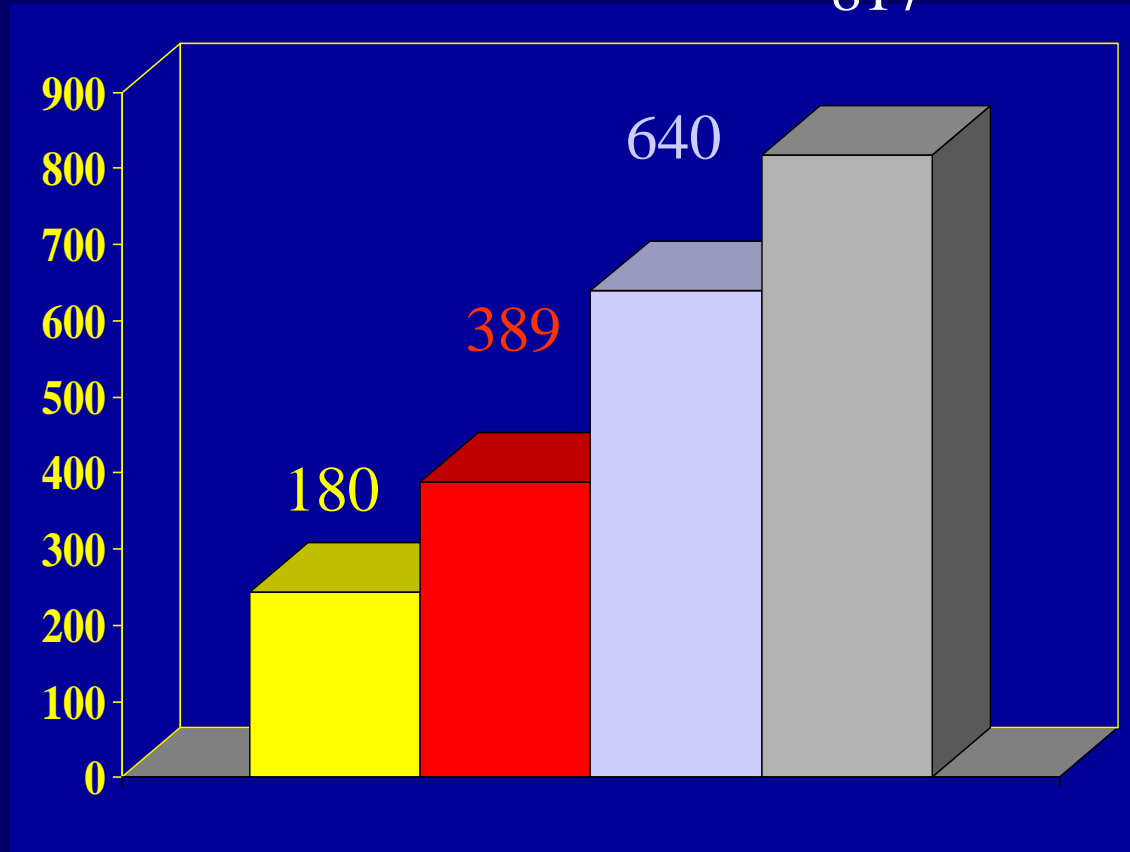
BNP study

pg/ml

BNP

817

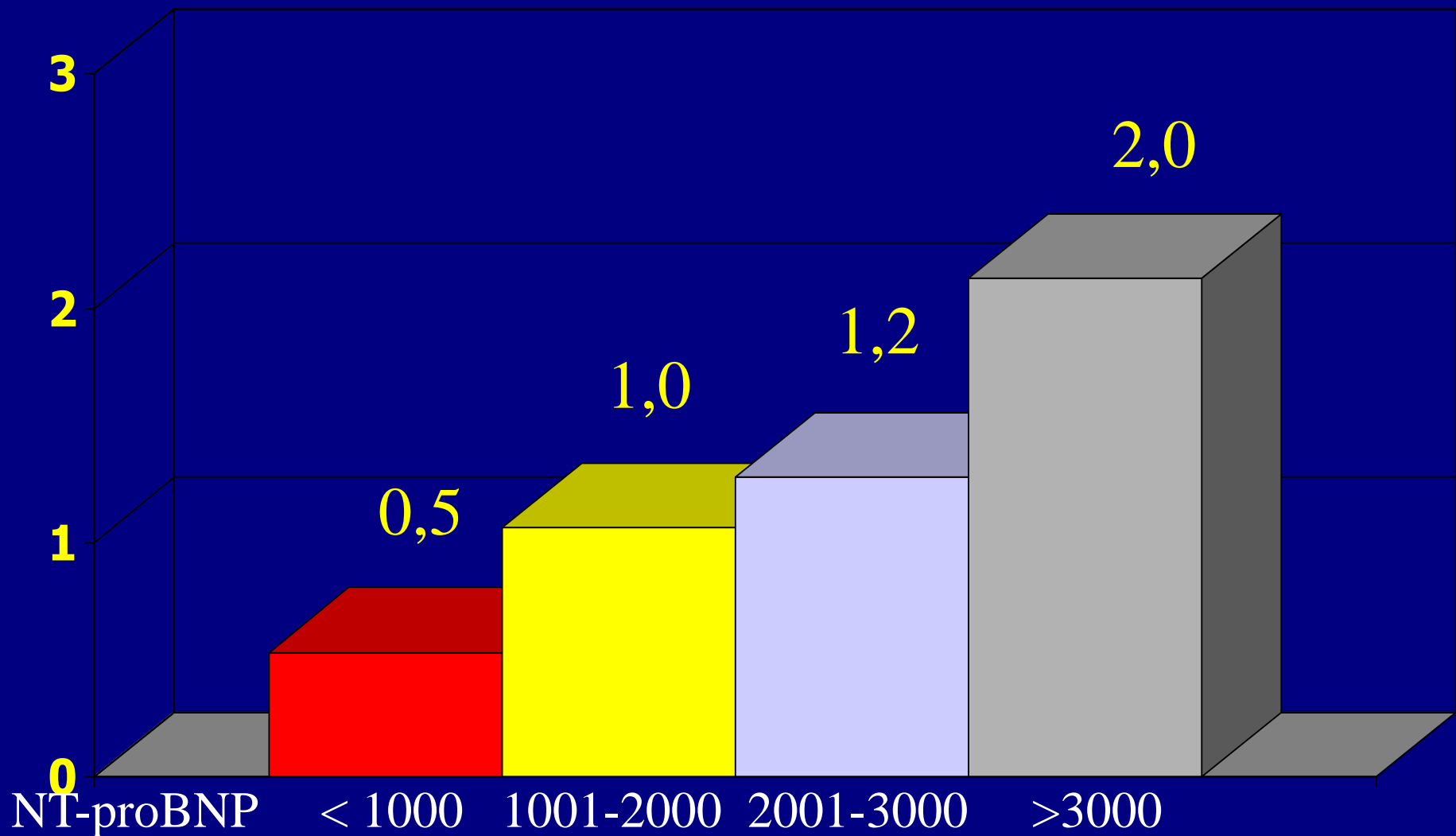
NYHA I
NYHA II
NYHA III
NYHA IV



$P < 0,001$

PROTECT

Počet kardiovaskulárních příhod u CHSS



Januzzi JACC 2011

Biomarkery ledvinné funkce- klasické

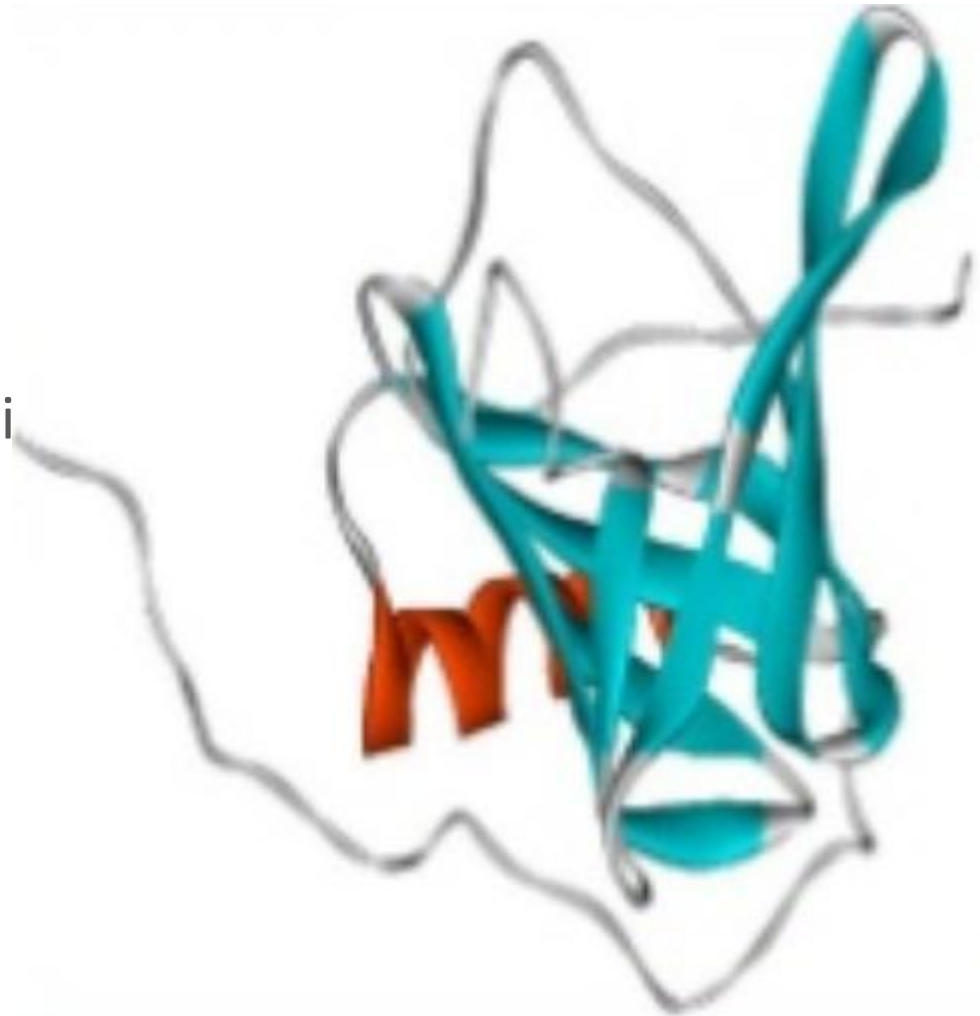
Biomarker	Výhody	Nevýhody
Kreatinin	Běžně na GF	Dieta, sval.hmota, málo citlivý v časných stadiích, necitlivý na poškození tubulů
Urea	Běžně	Nutrice, hydratace
Cystatin C	Přesné měření GF, vysoká prognost.hodnota, časný vzestup	Ovlivnění:malignity, št.žláza, steroidy, horší dostupnost
Albuminurie	Běžně, prognóza	Ovlivnění: DM, HT

Biomarkery poškození funkce tubulu

Biomarker	Výhody	Nevýhody
Neutrophil gelatinase associated lipocalin NGAL	prognóza, citlivý	Ovlivnění zánětem, sepsí nebo ca
Kidney injury molecule 1 KIM-1	Prognóza RI	Měření pouze z moče
N-acetyl-beta-d- glucosamidase NAG	Prognóza RI, SS	Měření pouze z moče

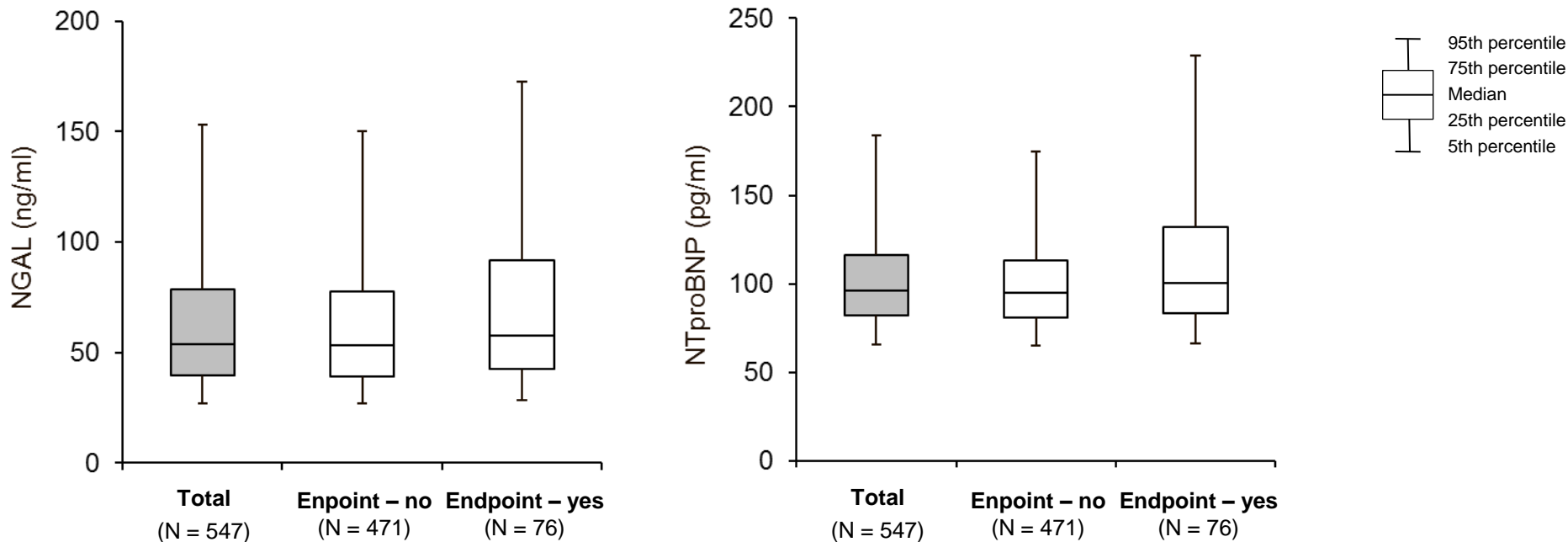
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

- 25 kDa epiteliální protein kovalentně se vázající ke gelatináze (siderofor, který je exprimován neutrofilními granulocyty a některými dalšími epiteliálními buňkami)



Rozložení NGAL and NTproBNP values

Primární end-point (smrt, hospitalizace pro akutní srdeční selhání, LVAD, OHT)

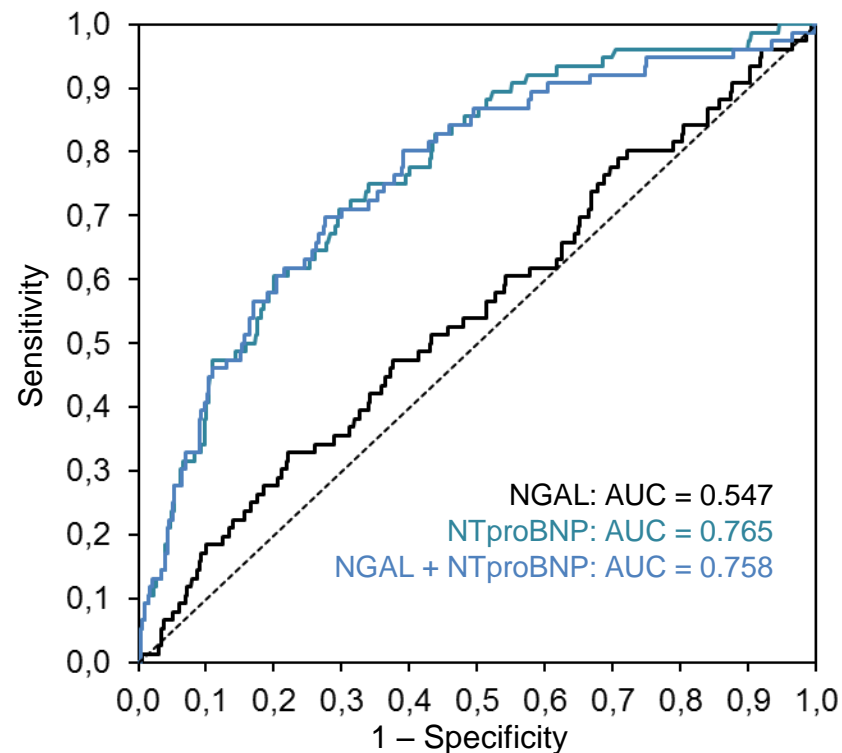
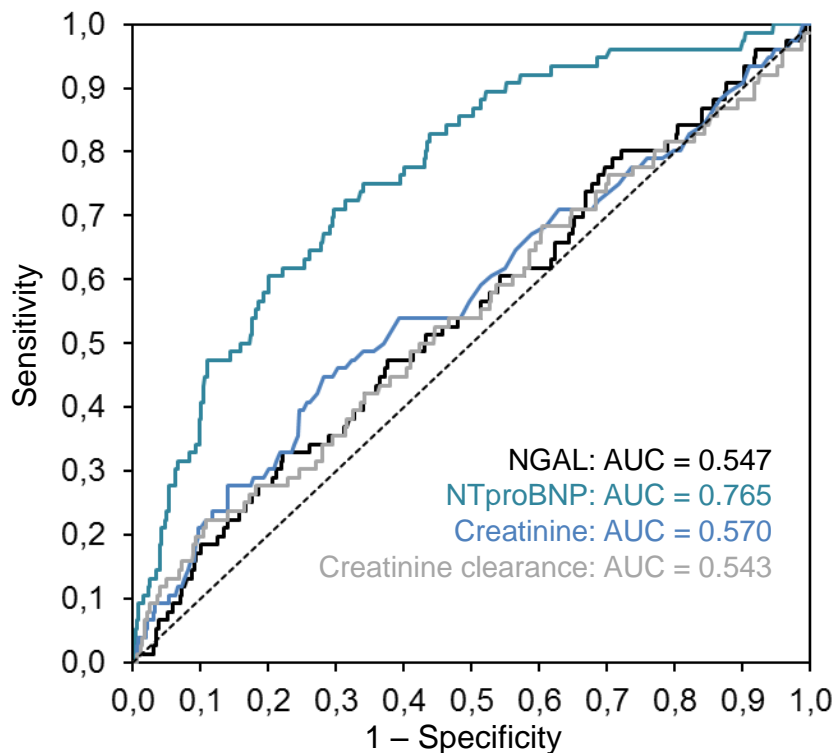


Biomarker	Total (N = 547)	Endpoint – no (N = 471)	Endpoint – yes (N = 76)	p ¹
NGAL (ng/mL)	54 (27; 153)	53 (27; 150)	57 (28; 173)	0.191
NTproBNP (pg/mL)	631 (41; 5 545)	482 (35; 4 202)	1 964 (224; 15 211)	< 0.001
Creatinine (µmol/L)	96 (66; 184)	95 (65; 175)	101 (66; 229)	0.051
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m ²)	70 (32; 107)	71 (33; 106)	68 (23; 110)	0.228

Biomarker values are described by median (5th percentile; 95th percentile). ¹P-value of Mann-Whitney U test.

ROC analýza biomarkerů predikce primárního endpointu

Primární end-point (smrt, hospitalizace pro akutní srdeční selhání, LVAD, OHT)



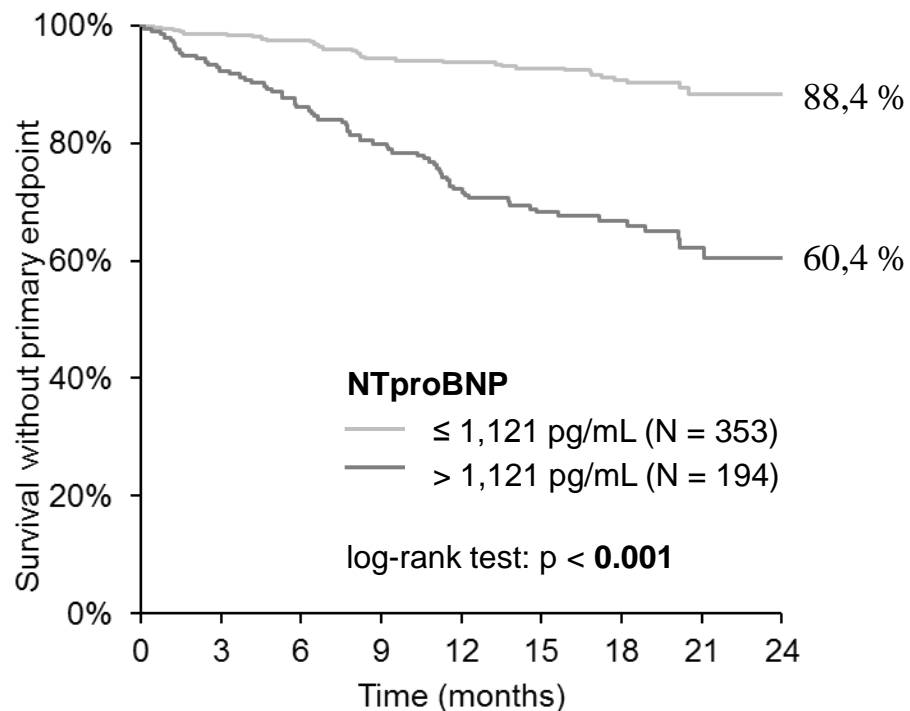
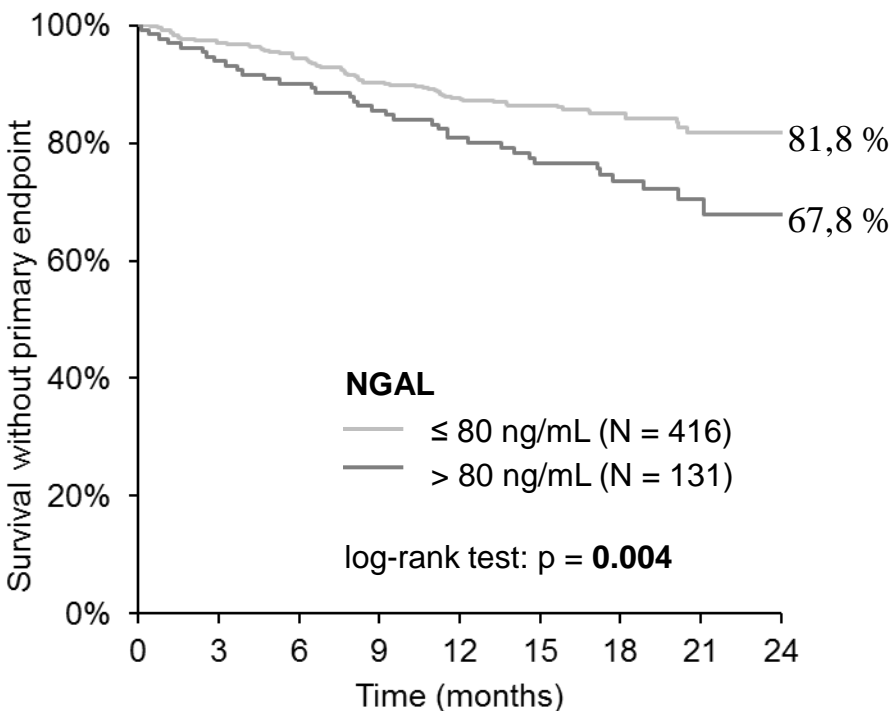
	AUC (95% IS)	P	Cut-off	Sensitivity	Specificity
NGAL (ng/mL)	0.547 (0.475; 0.618)	0.191	≥ 81	32.9%	77.9%
NTproBNP (pg/mL)	0.765 (0.709; 0.822)	< 0.001	≥ 1 122	71.1%	70.3%
Creatinine (μmol/L)	0.570 (0.496; 0.644)	0.051	≥ 109	44.7%	71.8%
Creatinine clearance (mL/min/1.73 m ²)	0.543 (0.469; 0.617)	0.228	≤ 43	22.4%	89.2%
NGAL (ng/mL) + NTproBNP (pg/mL) ¹	0.758 (0.698; 0.818)	< 0.001	-	69.7%	72.4%

¹Multivariate logistic regression was performed to combine influence of both biomarkers.



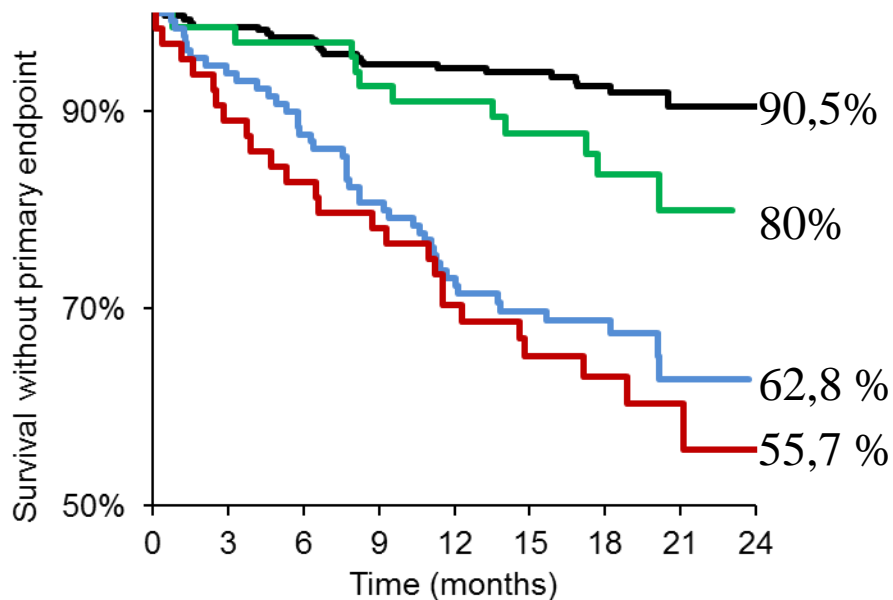
vzhledem k NGAL a NT-proBNP

Primární end-point (smrt, hospitalizace pro akutní srdeční selhání, LVAD, OHT)



Primární endpoint vzhledem k NGAL a NT-proBNP

CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ (FAR NHL)

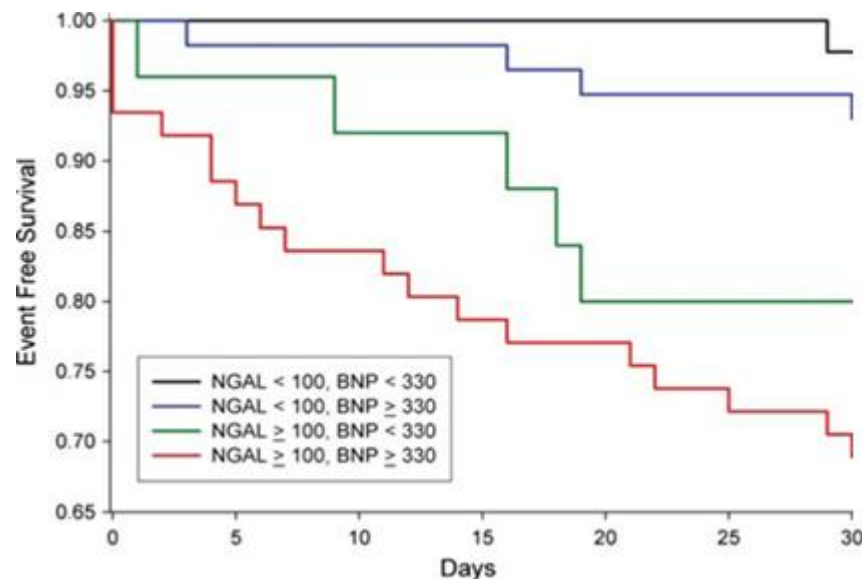


NGAL + NTproBNP:

- NGAL ≤ 80 ng/mL + NTproBNP ≤ 1,121 pg/mL (N = 286)
- NGAL > 80 ng/mL + NTproBNP ≤ 1,121 pg/mL (N = 67)
- NGAL ≤ 80 ng/mL + NTproBNP > 1,121 pg/mL (N = 130)
- NGAL > 80 ng/mL + NTproBNP > 1,121 pg/mL (N = 64)

log-rank test: p < **0.001**

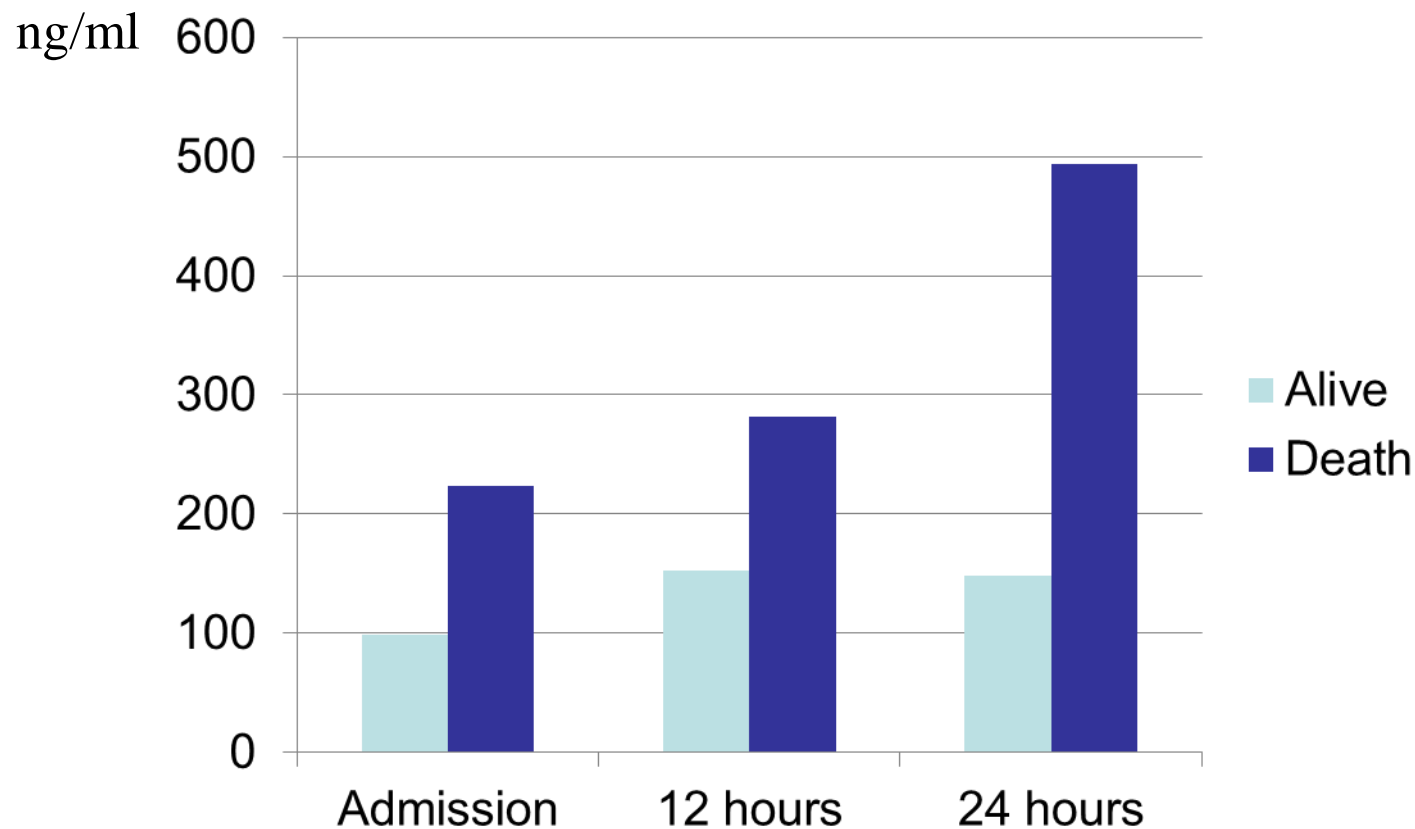
AKUTNÍ SRDEČNÍ SELHÁNÍ (GALLANT)



Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, Clopton P, van Veldhuisen DJ. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type NaTriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail* 2011;13:846–851.

NGAL – marker akutního ledvinného poškození

Časný prediktor úmrtí na kardiogenní šok během prvních 24 hodin



C-statistics (AUC)

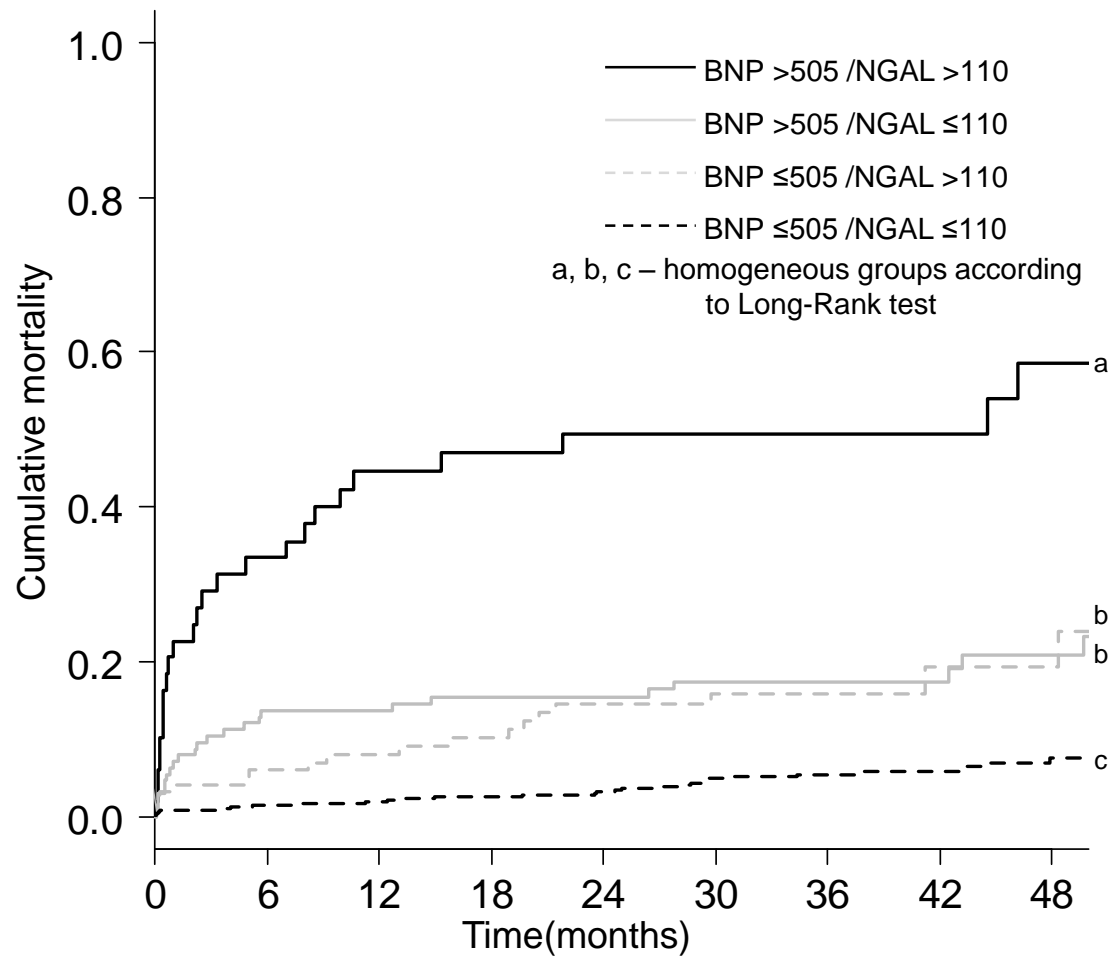
0.80*

0.79*

0.82*

***statisticky významné**

4 LETÁ MORTALITA - BNP a NGAL



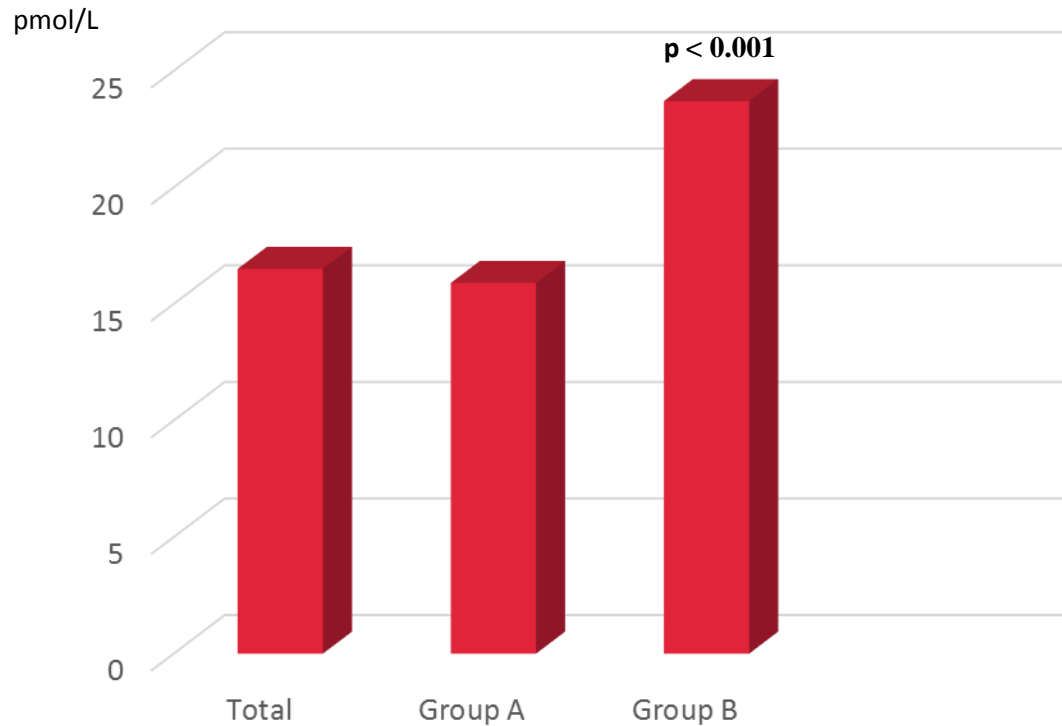
AHEAD REGISTR

- Hladiny NGAL byly signifikantně vyšší u zemřelých (72 *vs* 114 pg/mL; $p < 0.001$).
- Optimal cutoff hodnota byla 111 pg/mL pro NGAL a 505 pg/mL pro BNP.
- Kombinace NGAL, BNP and GRACE vedla k vytvoření prognostického modelu s AUC 0.882, sensitivitou 86.8%, a specificitou 74.8%.

Copeptin

- peptidový hormon z 39 aminokyselin
- C-terminální fragment prohormonu vasopresinu
- sekrece v hypotalamu, účastní se transportu vasopresinu do neurohypofýzy.
- koncentrace copeptinu odráží produkci vasopresinu
- referenční hodnoty copeptinu nepřesahují 14 pmol/l (97,5 percentil 13,8 pmol/l), medián je 4,2 pmol/l ve věku 18–80 let (bez věkové závislosti) s nižšími hodnotami u žen

Copeptin



Biomarker	Total (N = 547)	Group A (N = 469)	Group B (N = 53)	p
Copeptin (pmol/L)	16.5 (3,8; 55,9)	15.9 (3.4; 50.9)	23.7 (4.8; 89.4)	< 0.001

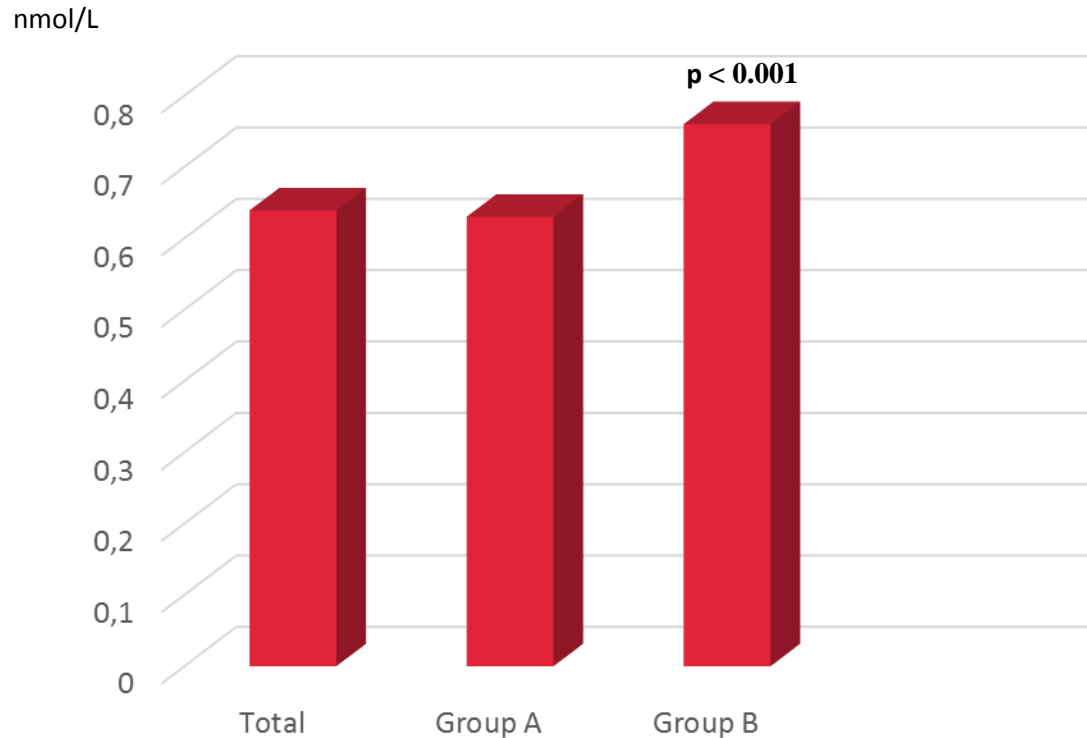
Arenomedullin (ADM)

- peptid, prekurzor proadrenomedullin je syntetizován v srdci, ve tkáni nadledvin, v plicích a ledvinách
- silné vazodilatační, inotropní a natriuretické vlastnosti
- produkce je stimulována při tlakovém a objemovém srdečním přetížení
- biologicky nestabilní, velmi krátký biologický poločas (22 minut)

Proadrenomedullinu (proADM)

- Biologicky stabilní midregionální fragment proadrenomedullinu (MR-proADM)
- koncentrace ADM a MR-proADM zjištěny v séru pacientů s akutním infarktem myokardu a akutním srdečním selháním
- kombinace s NT-proBNP

MR-proADM



Biomarker	Total (N = 547)	Group A (N = 469)	Group B (N = 53)	p
MR-proADM (nmol/L)	0,639 (0.32; 1.49)	0.63 (0.33; 1.37)	0.76 (0.34; 1.94)	< 0.001

Nové biomarkery

- **Inflamace:** IL12p70, IFN-gama, IL1B, IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, TNFalfa, TNFbeta, VCAM, L-selektin, P-selektin, E-selektin, Neopterin, Procalcitonine, CRP, Pentraxin-3, C5a, C3a
- **Endoteliální aktivace:** ADMA, NO₂-/NO₃-, sICAM-1, Endoglin

Oxidativní stres

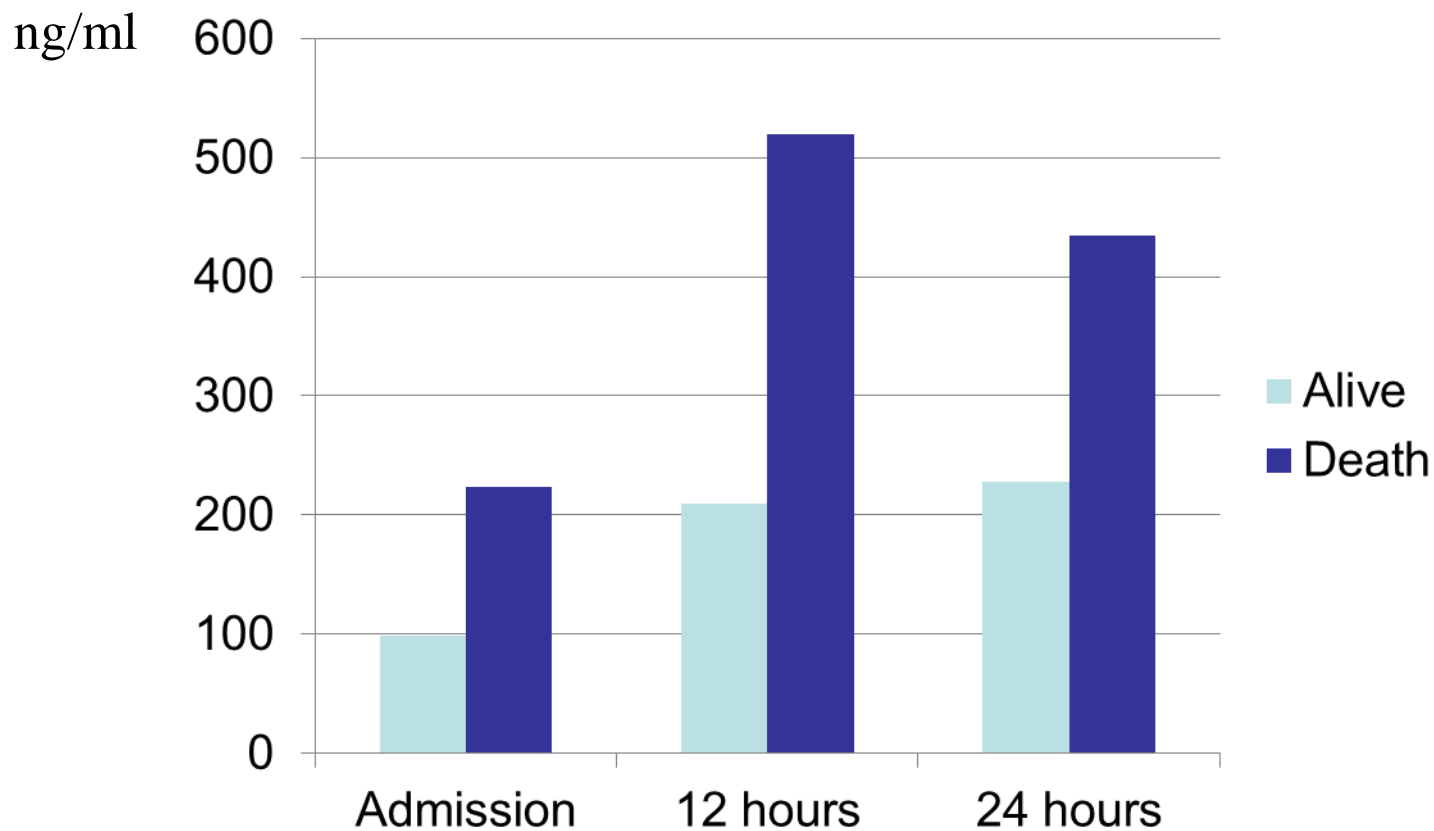
Oxidativní stres reprezentuje nepoměr mezi produkcí volných kyslíkových radikálů a schopností detoxikace těchto produktů.

Toxické efekty oxidativního stresu, způsobené produkcí peroxidů a volných radikálů, vedou k poškození buněčných komponent, včetně proteinů, lipidů a DNA.

Oxidativní stres: Superoxid dismutáza, 8-hydroxy-2-deoxyguanosin (8-OHdG) je produkt oxidace DNA a biomarker oxidativního stresu a poškození DNA, Vit A, Vit E, FRAP (reprezentuje celkovou antioxidační kapacitu plasmy ferric-reducing ability of plasma), malondialdehyde, cystein, homocystein, glutathion, Cys-gly, glutathione peroxidáza-3

je silný prediktor mortality

Pentraxin-3 – marker zánětu Prediktor úmrtí na kardiogenní šok po 24 hodinách

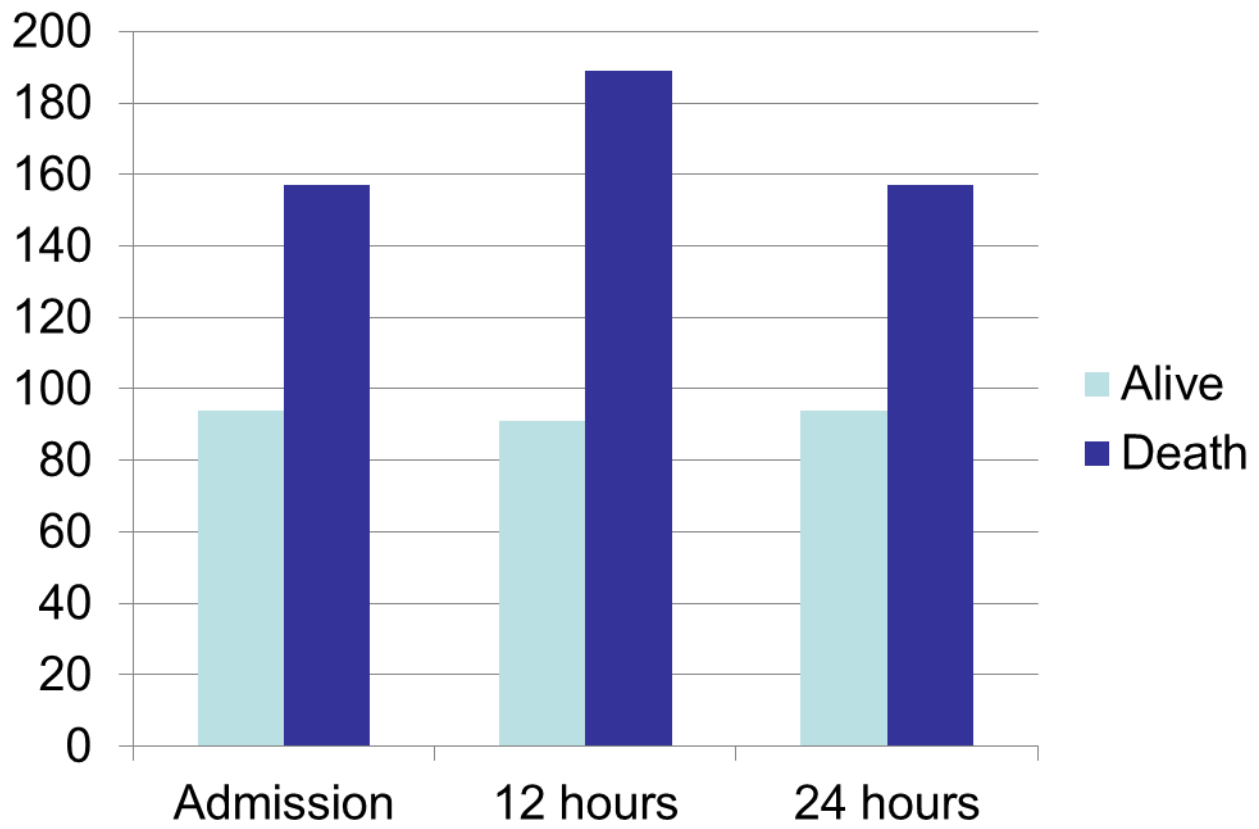


C-statistics (AUC) 0.51 (NS) 0.65 (NS) **0.83***

***statisticky významné**

Superoxid dismutáza – marker oxidativního stresu

Podobné výsledky byly nalezeny pro další markery oxidativního stresu – 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), the ferric-reducing ability of plasma (FRAP)



C-statistics (AUC) **0.79*** 0.66 (NS) **0.81***

***statisticky významné**

Závěry

- BNP a NT-proBNP jsou i nadále významnými diagnostickými a prognostickými markery SS
- NGAL je významný marker ledvinného poškození, spojení s NP upřesňuje prognózu
- nové působky jsou aditivní
- markery oxidativního stresu mají význam u šokových stavů

