

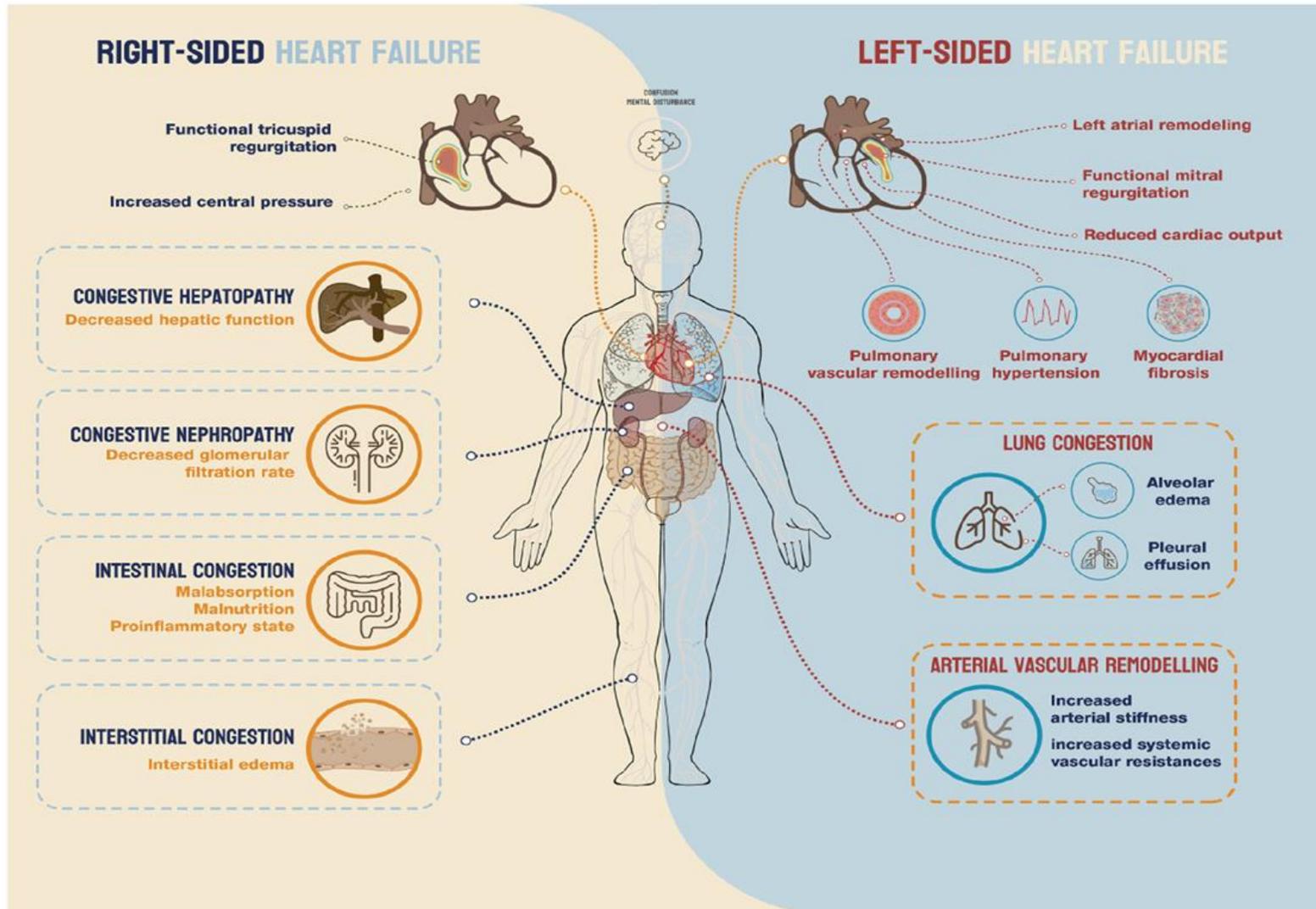


Biomarkery kongesce u srdečního selhání

Jiří Pařenica

Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

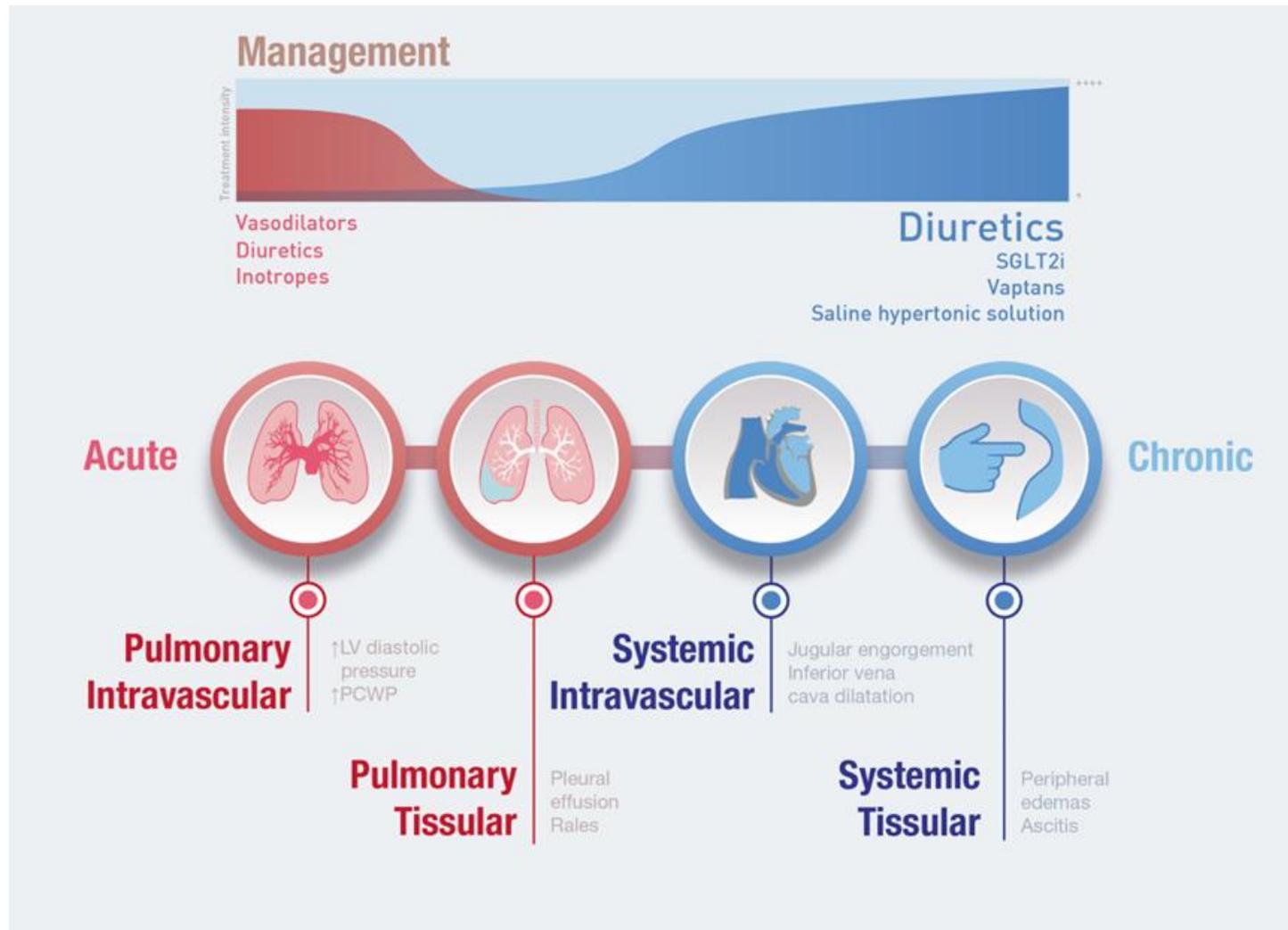
Kongesce u srdečního selhání



Kongesce – známky a symptomy zvýšené akumulace intra- a extravaskulárních tekutin v důsledku zvýšených plicích tlaků LK

Akutní x chronická
Systémová x plicní
Intravaskulární x intersticiální
Klinická x subklinická

Fenotypy klinické kongesce

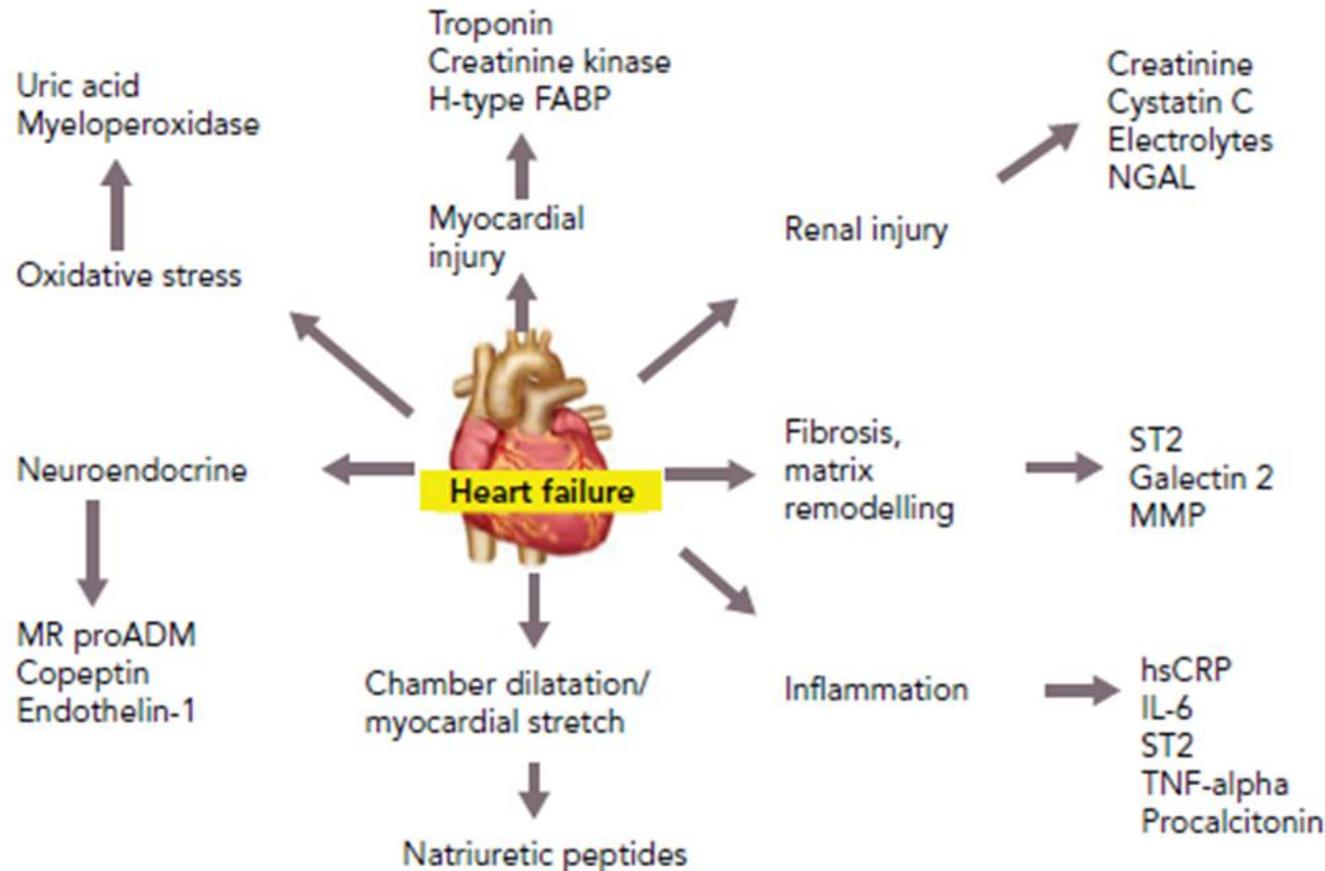


Zhodnocení kongesce – klinika, katetrizace, echo



| Parameter | Sensitivity | Specificity | Comparator |
|---|-------------|-------------|----------------|
| Clinical evaluation | | | |
| <i>Right-sided</i> | | | |
| JVP > 8 cm | 48% | 78% | RAP > 7 mmHg |
| Jugular venous reflux | 50% | 75% | RAP > 7 mmHg |
| Hepatomegaly | 51% | 62% | RAP > 7 mmHg |
| Bilateral leg oedema | 94% | 10% | RAP > 7 mmHg |
| <i>Left-sided</i> | | | |
| Dyspnoea | 50% | 73% | PCWP > 18 mmHg |
| Dyspnoea on exertion | 66% | 52% | PCWP > 18 mmHg |
| Orthopnoea | 66% | 47% | PCWP > 18 mmHg |
| S3 | 73% | 42% | PCWP > 18 mmHg |
| Rales | 13% | 90% | PCWP > 18 mmHg |
| Echocardiographic evaluation | | | |
| <i>Right-sided</i> | | | |
| Collapse (< 50%) IVC | 12% | 27% | RAP > 7 mmHg |
| Inspiratory diameter IVC < 12 mm | 67% | 91% | RAP > 7 mmHg |
| <i>Left-sided</i> | | | |
| Mitral inflow E-wave velocity > 50 (cm/s) | 92% | 28% | PCWP > 18 mmHg |
| Lateral E/e' > 12 | 66% | 55% | PCWP > 18 mmHg |
| Deceleration time < 130 ms | 81% | 80% | PCWP > 18 mmHg |
| Pulmonary vein S/D < 1 | 83% | 72% | PCWP > 18 mmHg |
| Diffuse B-lines on lung ultrasound ^a | 85.7% | 40% | PCWP > 18 mmHg |

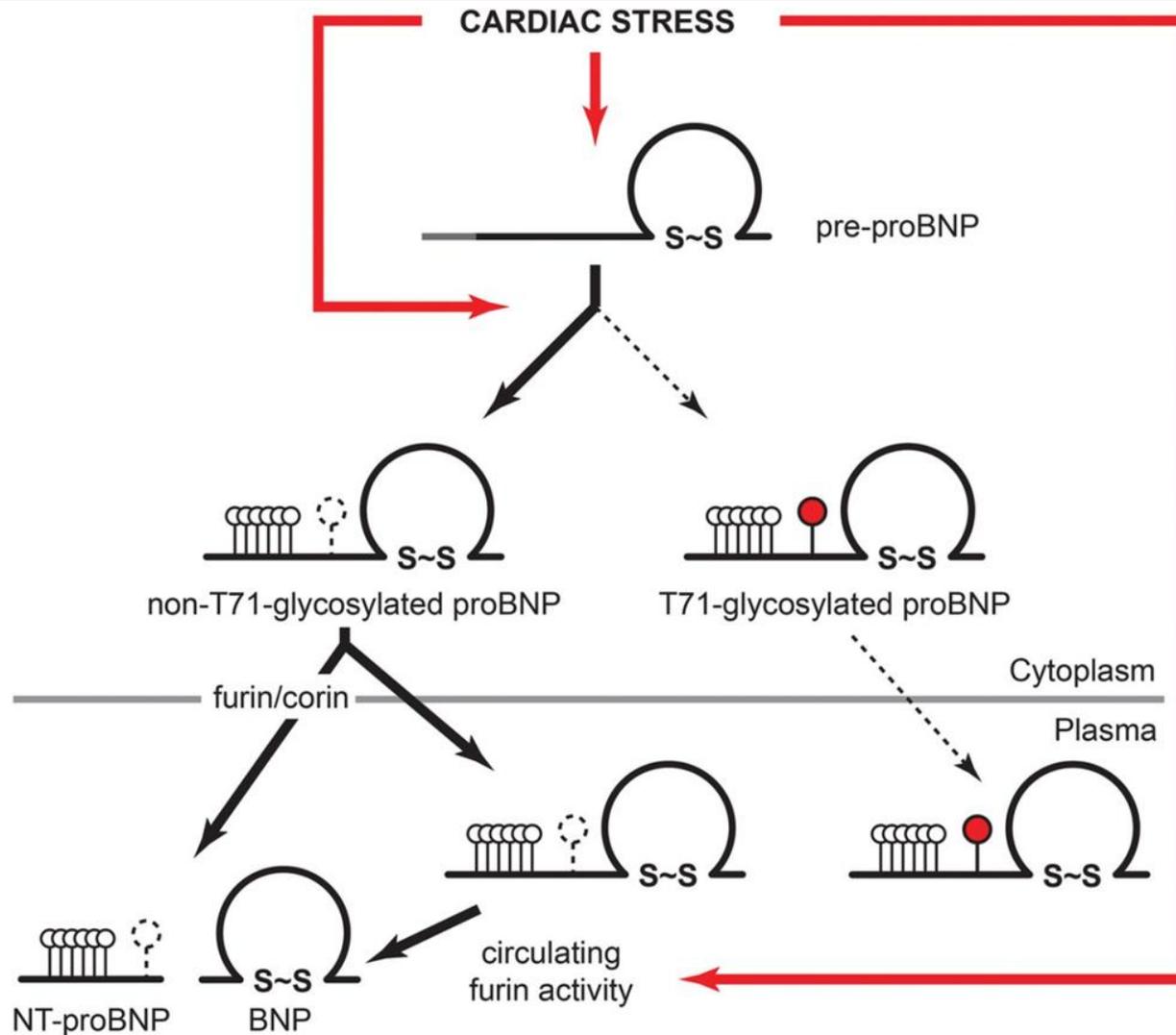
Biomarkery srdečního selhání



FABP = fatty acid binding protein; hsCRP = high sensitivity C-reactive protein; IL = interleukin; MMP = matrix metalloproteinase; NGAL = neutrophil gelatinase associated lipocalin; ST2 = suppression of tumourigenicity-2; TNF = tumour necrosis factor.

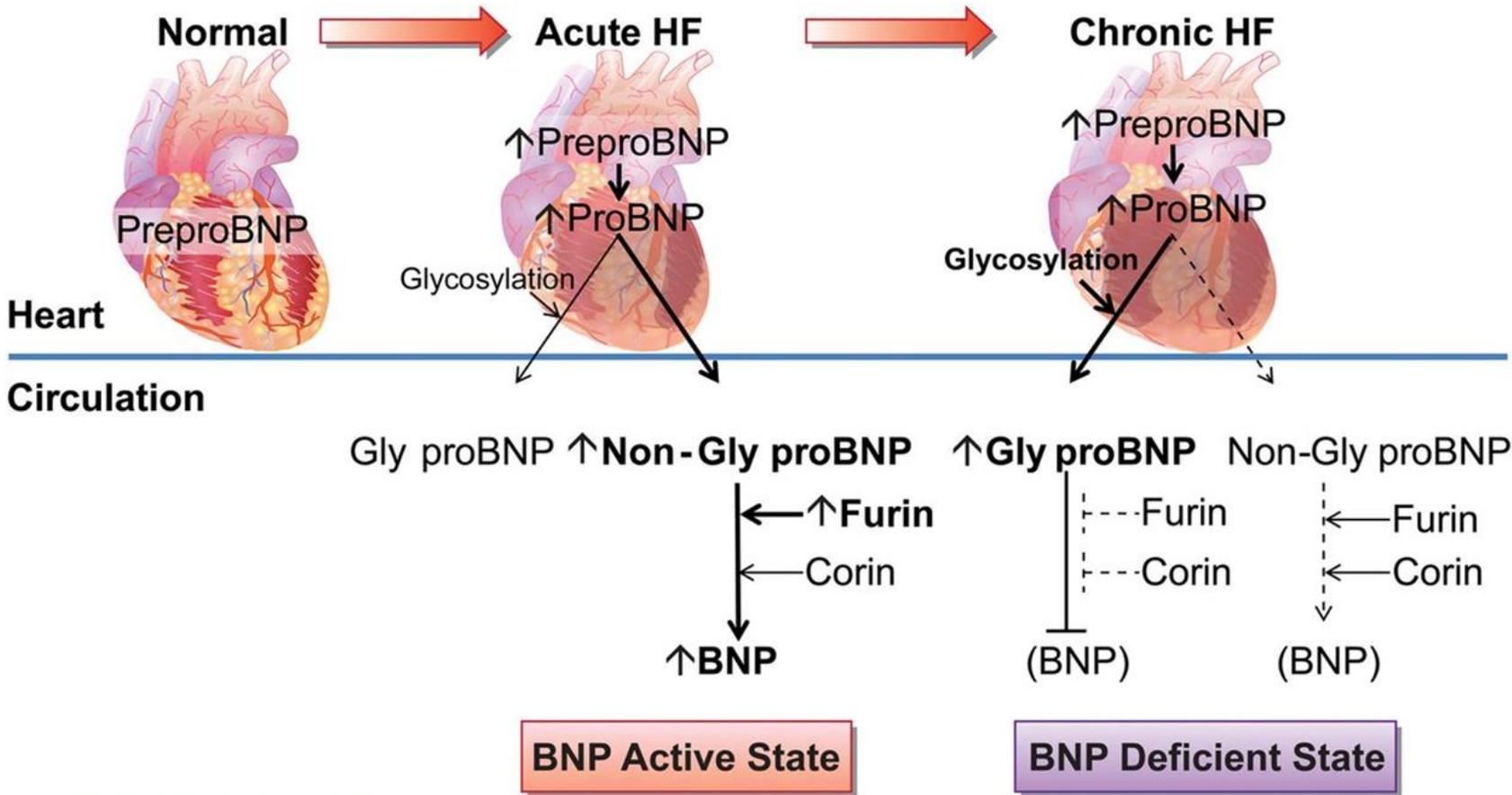
- Fyziologický význam
- Prognóza
- Diagnostika
- Skrining
- Monitorace a vedení léčby
- Klinické hodnocení (inclusion/exclusion, safety, m onitorac, End-point)
- Cíl léčby

Glykosylace a štěpení proBNP



Glykosylovaný proBNP na pozici T71 není štěpen furin/corin

Akutní a chronické srdeční selhání



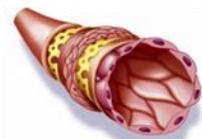
AHF - nižší podíl glykosylace a zvýšená aktivita Furinu, který štěpí proBNP na biologicky aktivní BNP a NTproBNP

CHF – 50-70% cirkulujícího proBNP glykosylováno na T71

← Major Pathway
 ← Minor Pathway
 | Inactive Pathway

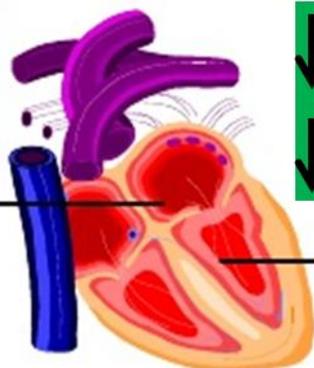


Natriuréza +diuréza,
 Inhibice RAAS, ↓adrenalin, ↓endothelin

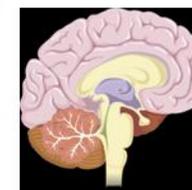


Vasodilatace, ↑ permeabilita

Objemové přetížení
 Zvýšený wall-stress



↓Corticotropin,
 ↓SNS, ↓vasopresin



Syntéza de-novo cca
 1 hod

proANP 1-126

proBNP 1-108

NTproANP 1-98

α-ANP 99-126
 active t/2 2.5 min

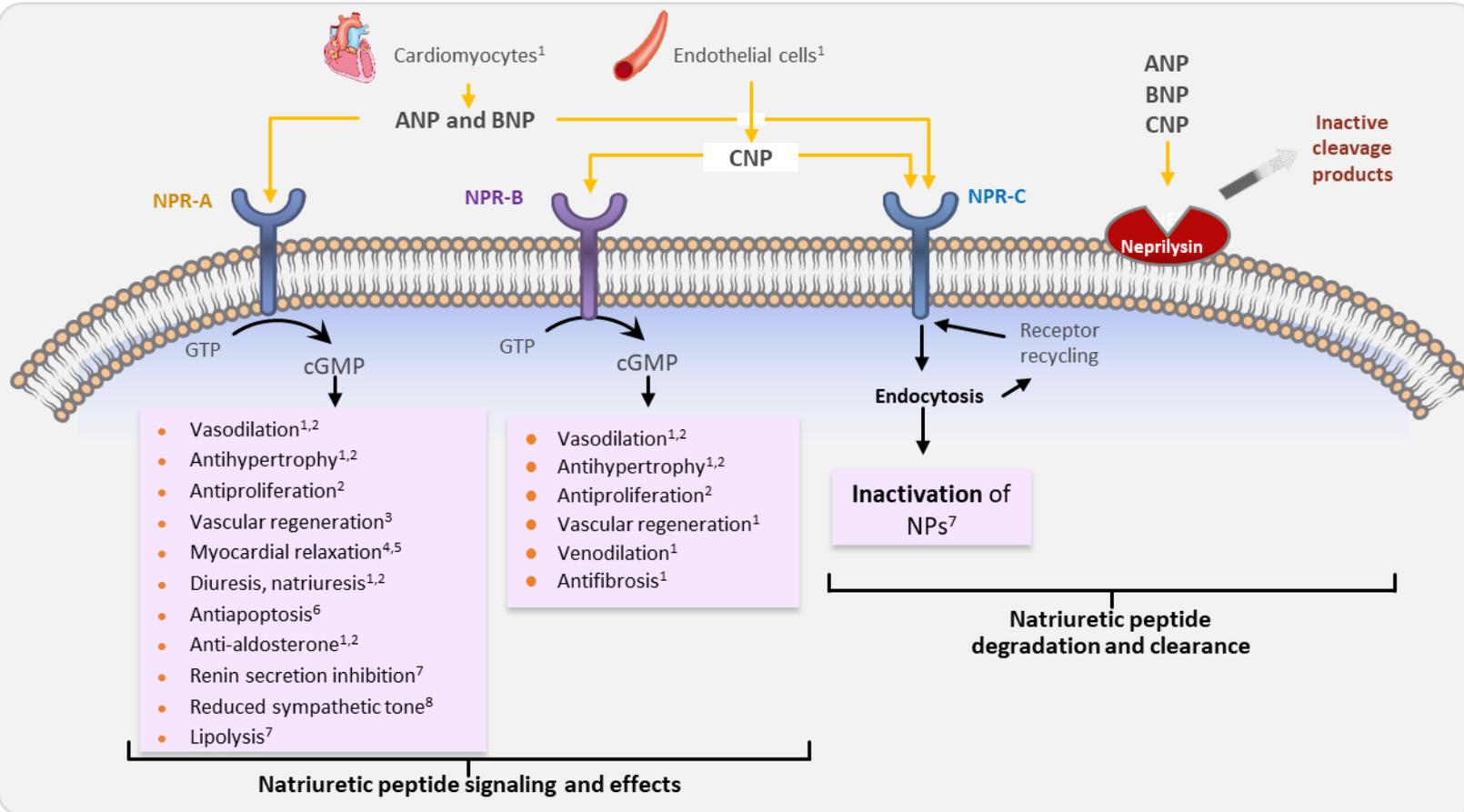
NTproBNP 1-76
 t/2 60-120 min

BNP 77-108
 active t/2 20 min

1-30 31-67 79-98

Výsledný efekt – ↓ preload, afterload, ↑ diurézy, natriuézy

Degradace BNP/NTproBNP



Degradace BNP –
 25% ledvinami
 dále přes receptor C pro NP
 (NPR-C) a neprilysin
Degradace NTproBNP –
 pasivní ledvinami

Nepřiměřeně vysoké hodnoty NPs



Kardiální příčiny

Srdeční selhání
Akutní koronární syndrom
Plicní embolie
Myokarditida
Hypertrofie levé komory
Hypertrofická/restriktivní KMP
Chlopenní srdeční vady
Vrozené srdeční vady
Síňové a komorové tachyarytmie
Kontuze myokardu
Kardioverze, výboj ICD
Kardiochirurgické výkony
Plicní hypertenze

Nekardiální příčiny

Pokročilý věk
Ischemická CMP
Subarachnoidální krvácení
Porucha funkce ledvin
Porucha funkce jater (zejména cirhóza s ascitem)
Paraneoplastický syndrom
CHOPN
Závažné infekce (např. BPN, sepse)
Těžké popáleniny
Anémie
Závažné metabolické a hormonální abnormality
(např. tyreotoxikóza, diabetická ketoacidóza)
Spánková apnoe

Nepřiměřeně nízké hodnoty NPs



Obezita

Izolované selhání pravé komory

Akutní (flash) plicní edém

HFpEF

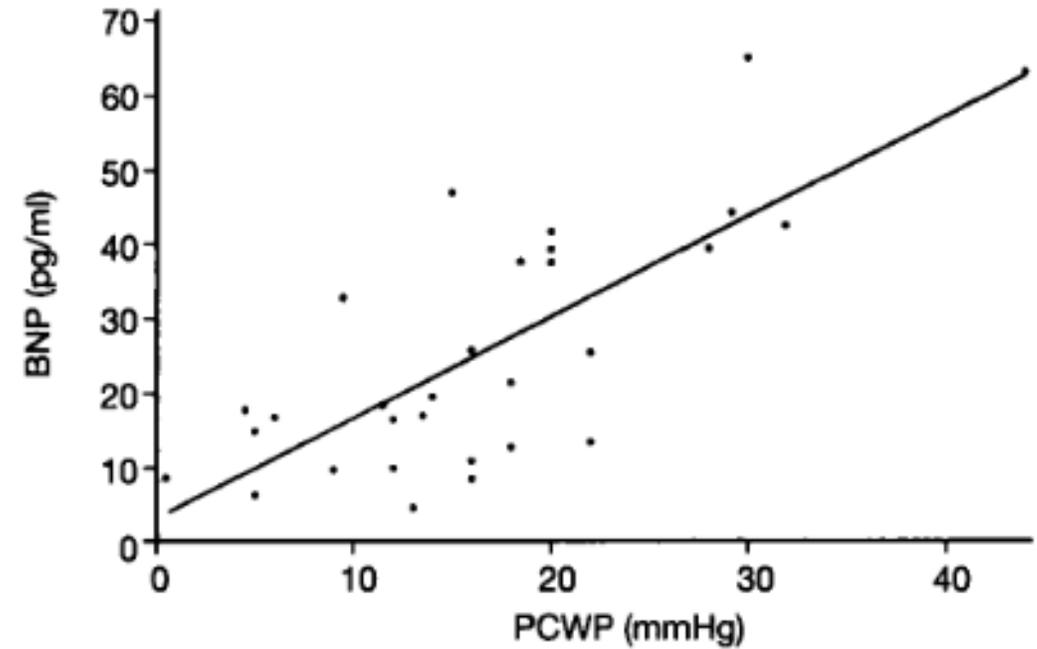
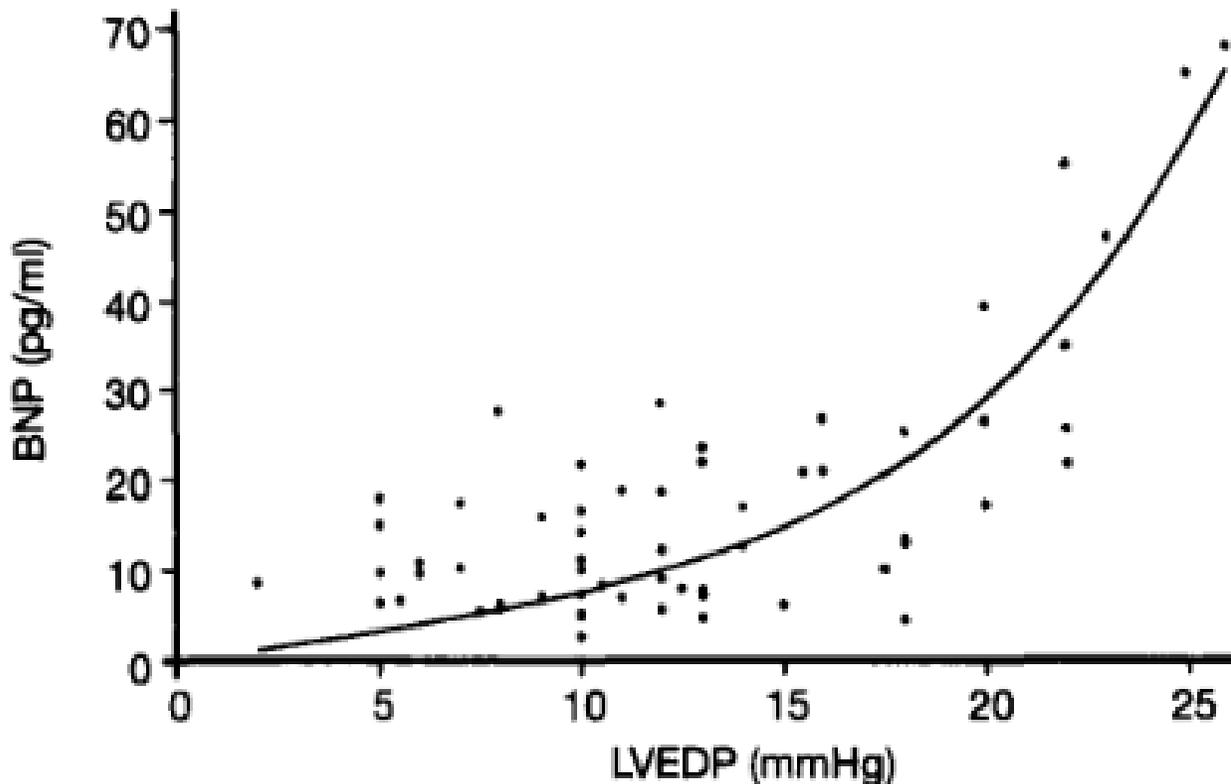
Mírné srdeční selhání

Léčené srdeční selhání

Konstriktivní perikarditida

Srdeční tamponáda

Korelace BNP s LVEDP, PCWP, DPAP, RAP

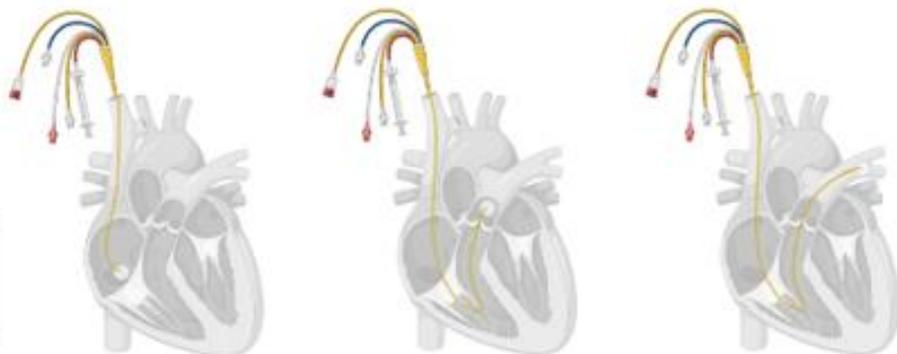


| | BNP |
|-------|---------------------|
| LVEDP | R=0,94 (nelineární) |
| PCWP | 0,73 |
| DPAP | 0,43 |
| RAP | 0,32 |

Korelace biomarkerů s RAP, mPAP, PCWP



↑ Weak correlation
 ↑↑ Moderate correlation
 ↑↑↑ Strong correlation



RAP

mPAP

PAWP

Definition ≥7 mmHg

≥20 mmHg

≥15 mmHg

Regional distribution Systemic

Pulmonary

Pulmonary

Biomarkers

| | | | |
|--------------|-----|-----|------|
| CA125 | ↑↑↑ | ↑↑ | ↑↑↑ |
| NTproBNP/BNP | ↑ | ↑↑ | ↑/↑↑ |
| sST2 | ↑↑↑ | - | ↑ |
| hs-Tn | ↑ | ↑ | ↑ |
| bioADM | ↑↑ | ↑ | ↑ |
| MR-proADM | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ |

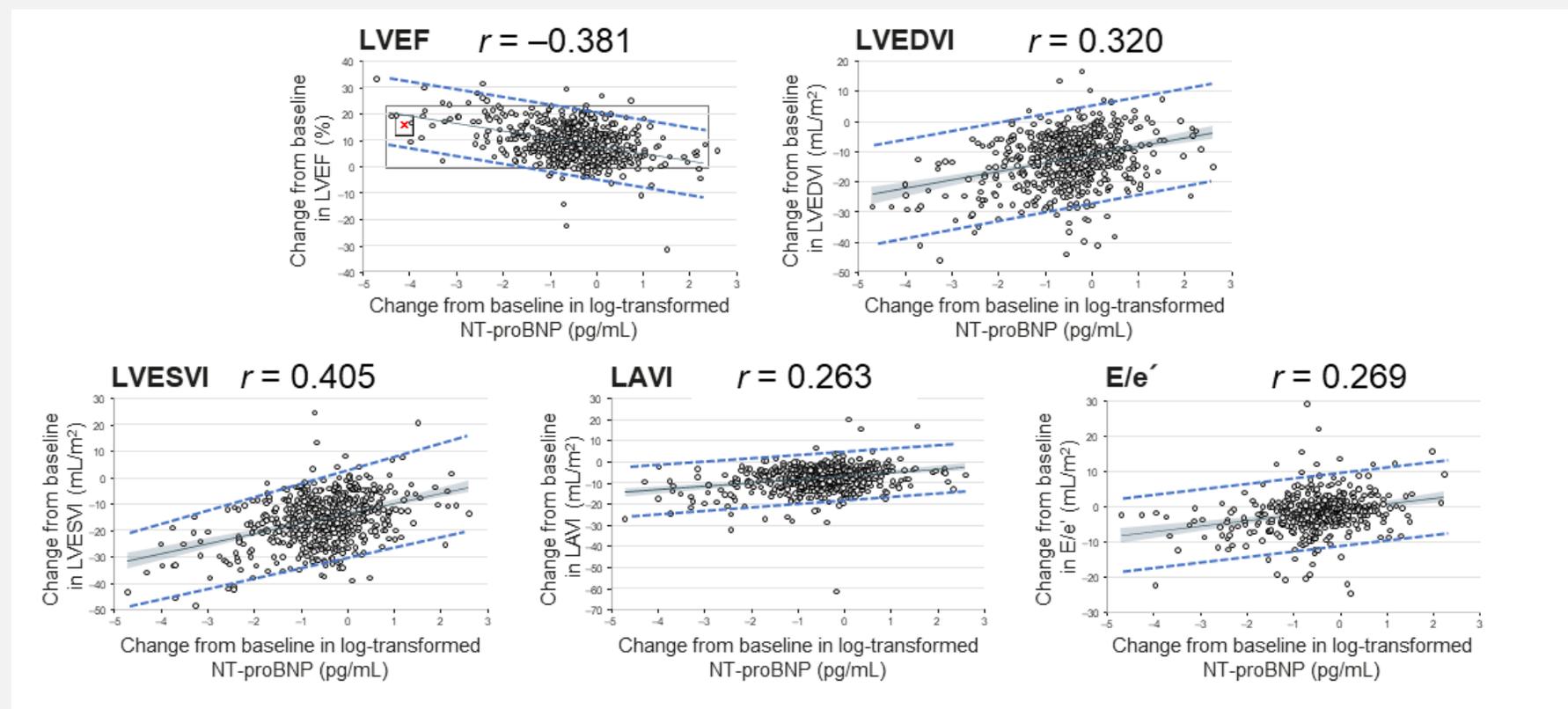
| (korelační koeficient) | NT-BNP (r) | CA125 (r) | sST2 (r) | hsTn (r) | MRproADM (r) |
|------------------------|------------|-----------|----------|----------|--------------|
| RAP | 0,23 | 0,69 | 0,72 | 0,29 | 0,66 |
| mPAP | 0,38 | 0,58 | | 0,34 | 0,65 |
| PCWP | 0,32 | 0,66 | 0,37 | 0,39 | 0,62 |

Korelace změny NT-proBNP s echo parametry

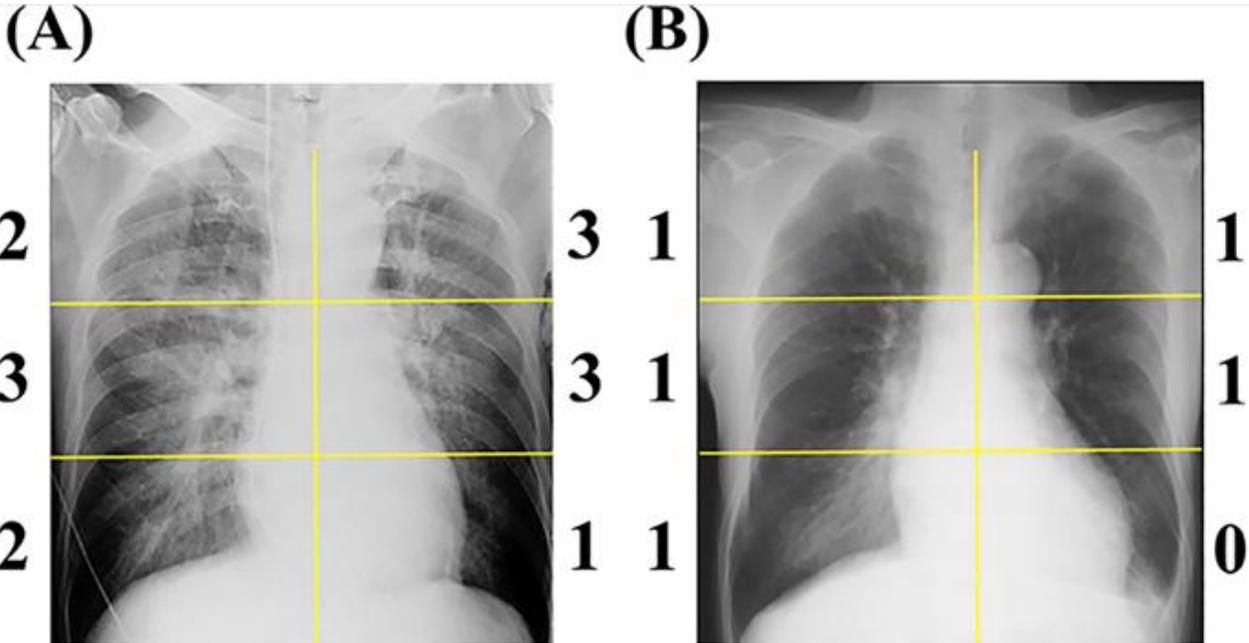


Obrázek nejde zobrazit.

Correlations between baseline and 12-month concentrations of \log_2 -transformed NT-proBNP and change in LVEF, LVEDVI, LVESVI, LAVI and E/e'



Korelace NP s kongescí dle Rtg plic



Congestion score index

Semikvantitativní zhodnocení měštnání

| Kvartily CSI (N=1333) | | | | |
|-----------------------|----------|----------|-----------|-----------|
| Kvartil CSI | I | II | III | IV |
| CSI | <0,84 | 0,84-1,4 | 1,4-2 | >2 |
| BNP (pg/ml) | 65 | 155 | 280 | 480 |
| | (37-183) | (83-262) | (154-592) | (286-837) |

| | 1 | 2 | | 3 | |
|--|--|------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Superior | Cephalization | Interstitial pulmonary edema | Alveolar pulmonary edema | | |
| Middle | Peribronchial cuffing Perivascular cuffing Kerley A line | | Localized edema | Confluent mild edema* | Confluent intense edema* |
| Inferior | Kerley B line Kerley C line | | | | |
| No congestive sign; Vanishing tumor / Costophrenic angle | | | | | |

Kobayashi et al, PLoS Med 2020; 17:e1003419,
Melenovsky et al Eur J Heart Fail 2015; 17: 1161-1171

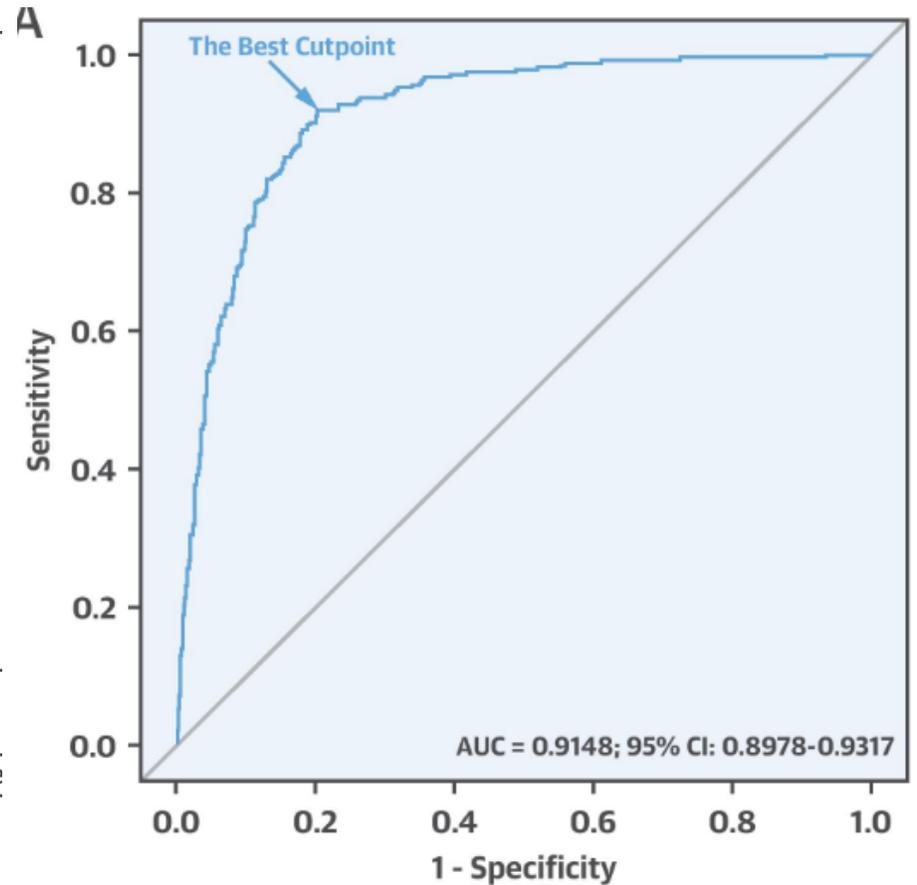
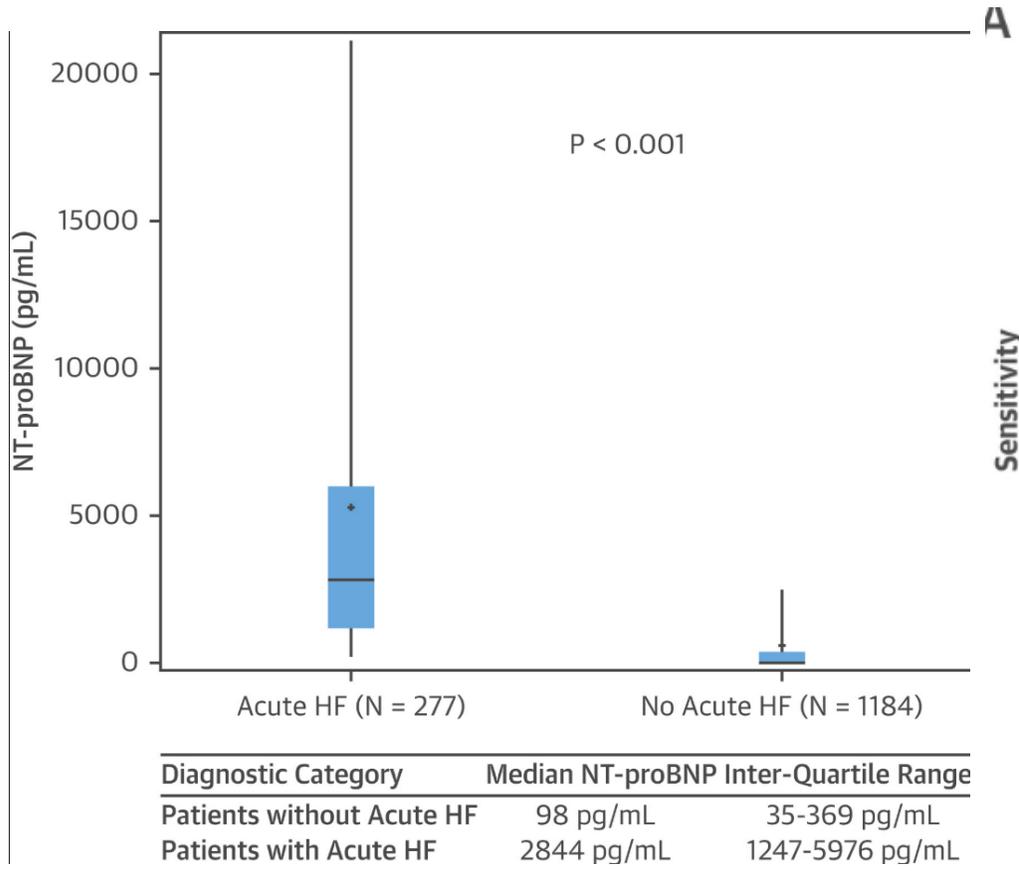


INTERNÍ
KARDIOLOGICKÁ
KLINIKA FN BRNO a LF MU

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

MUNI
MED

NT-proBNP – akutní srdeční selhání



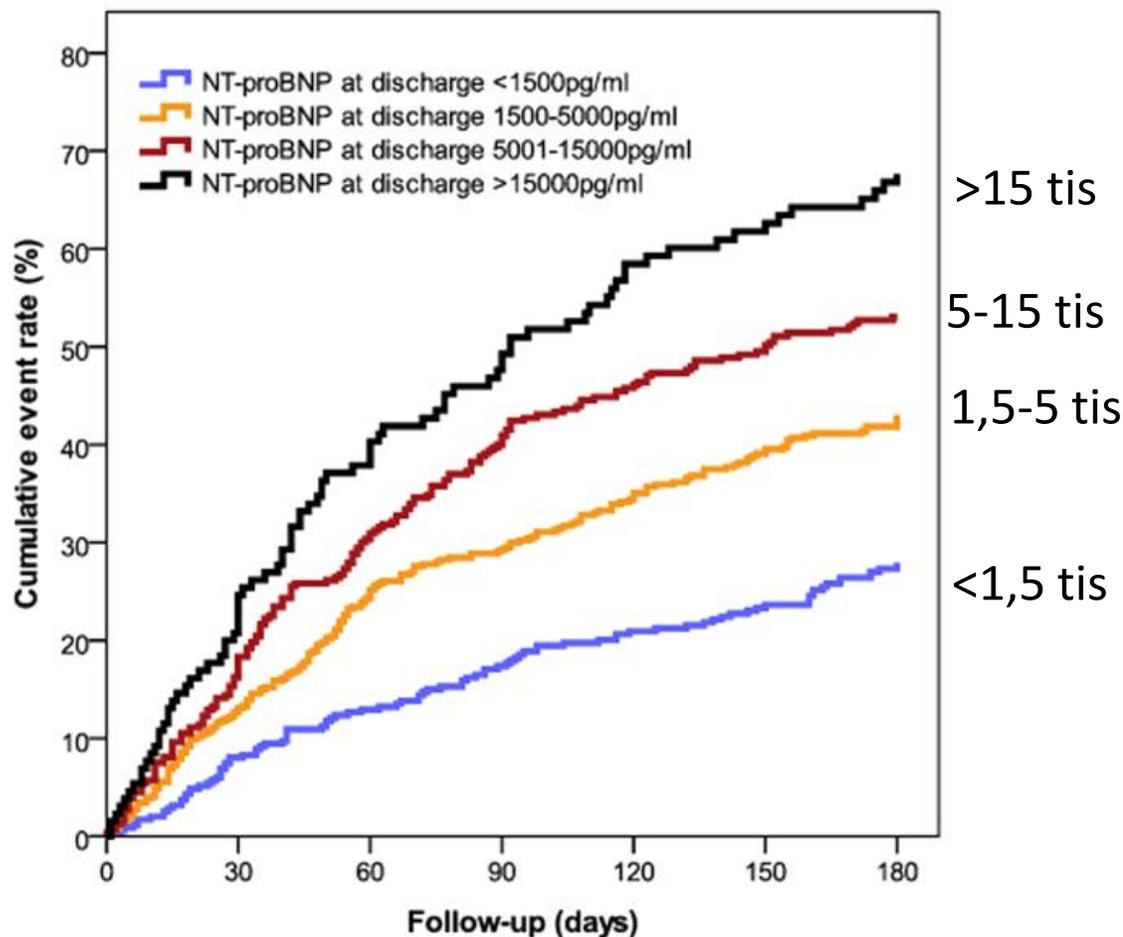
| Věk | NTproBNP |
|-------|----------|
| < 50 | ≥ 450 |
| 50-75 | ≥ 950 |
| >75 | ≥ 1800 |

Nepravděpodobné AHF
 NTproBNP < 300

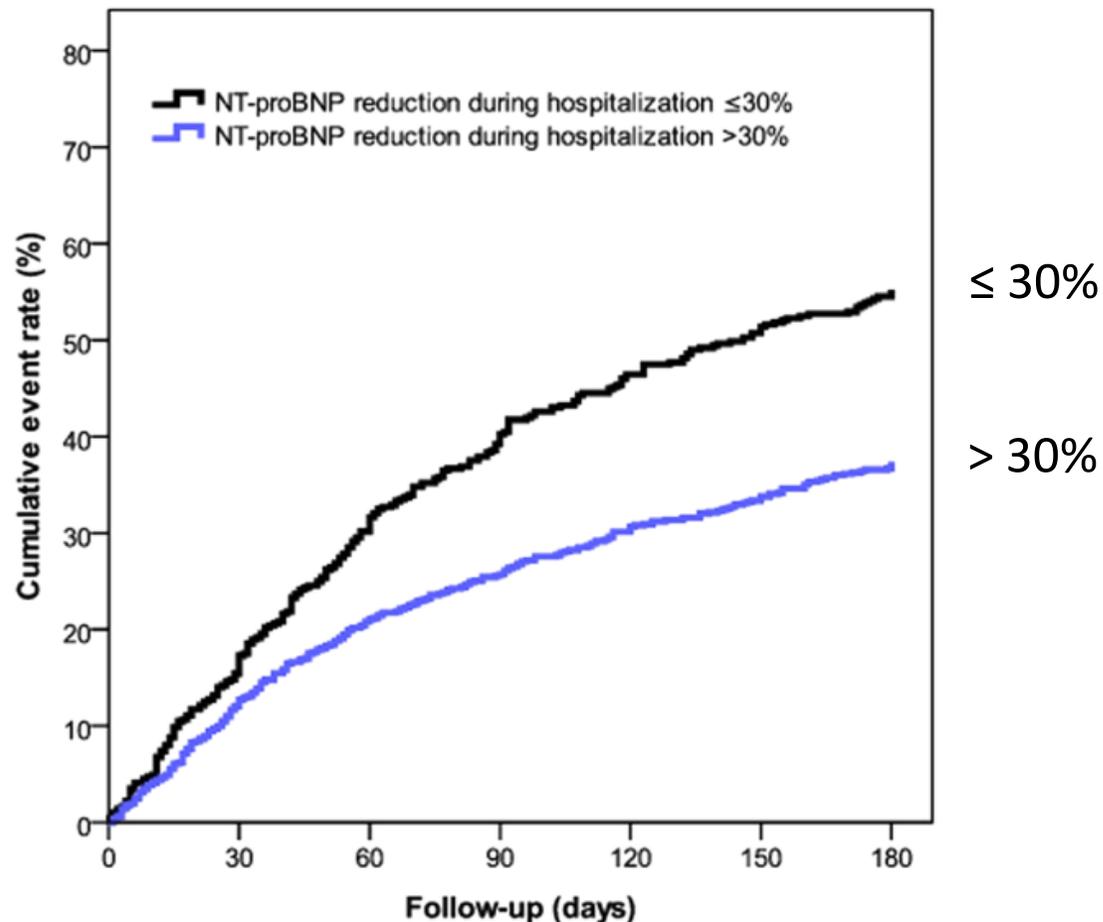
NT-proBNP při propuštění a změna NT-proBNP během hospitalizace predikuje prognózu



NTproBNP při propuštění

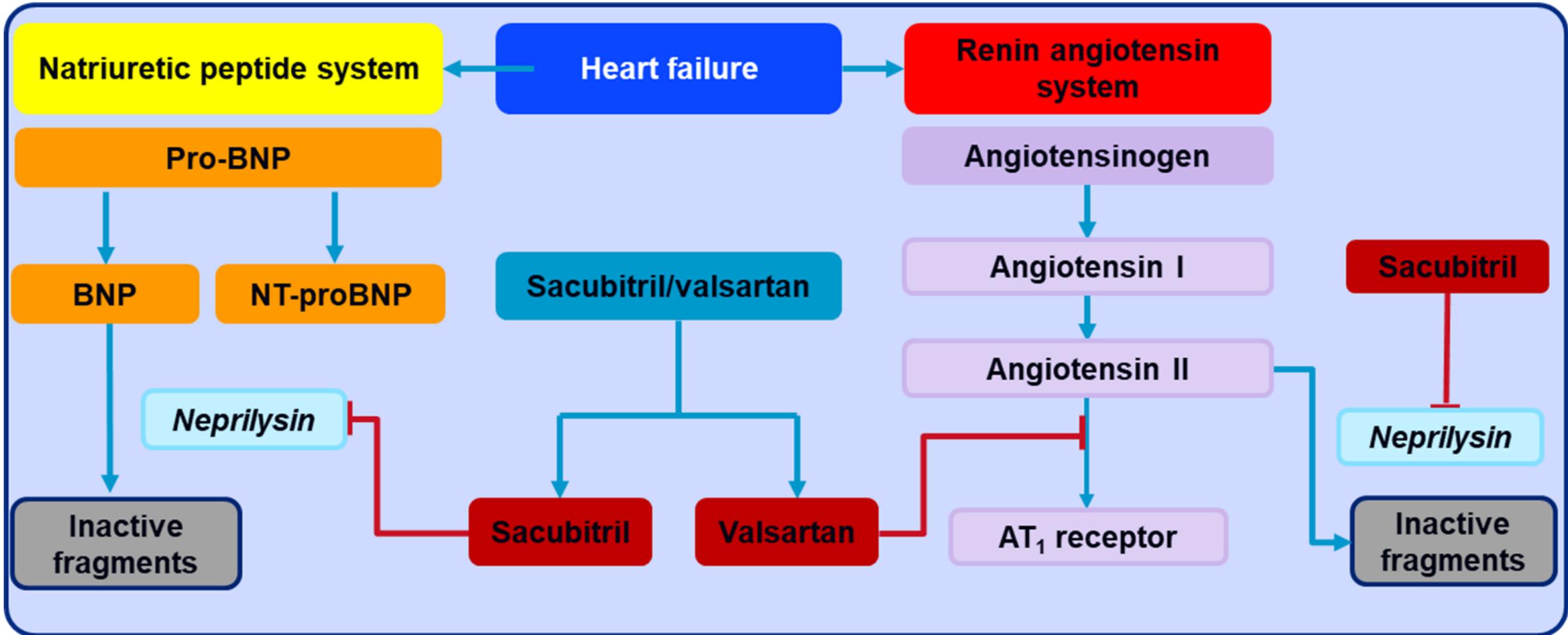


Pokles NTproBNP za hospitalizace

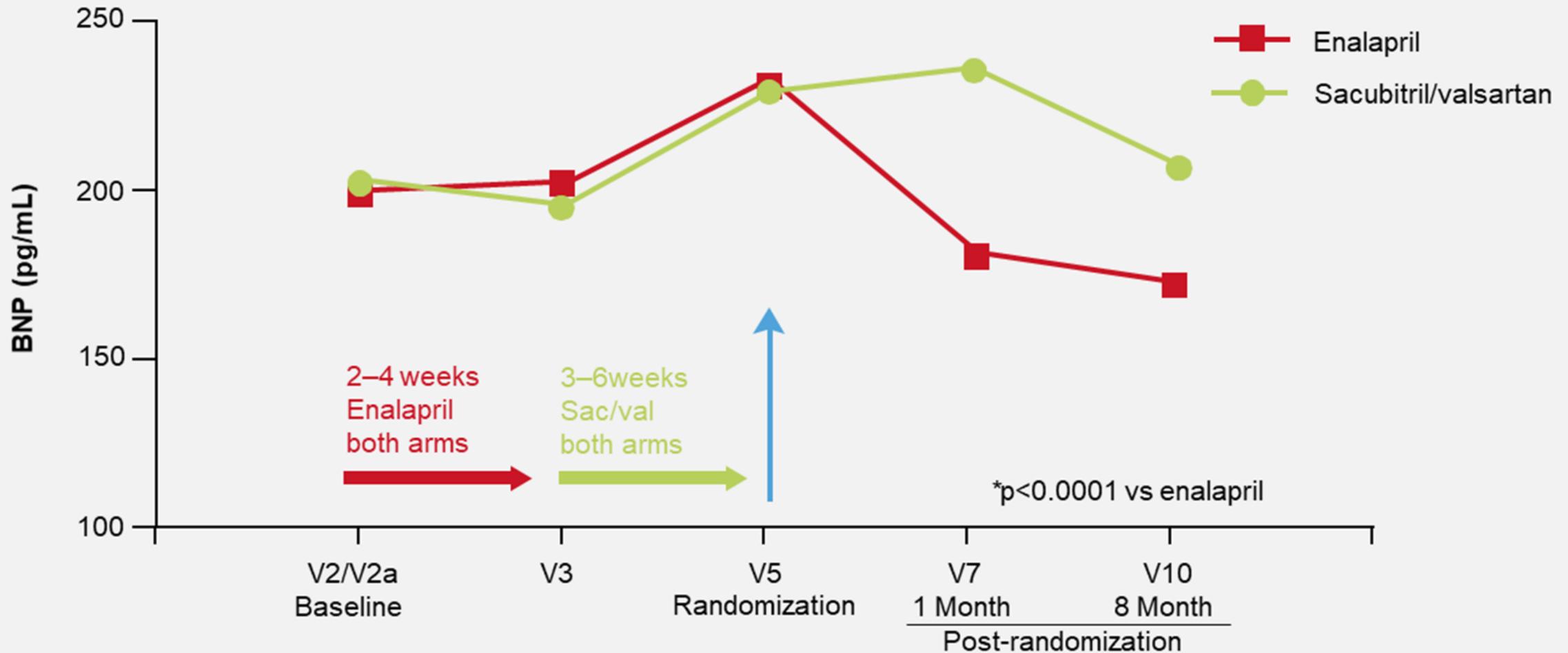


Meta-analýza (N=1301) pacientů hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci srdečního selhání

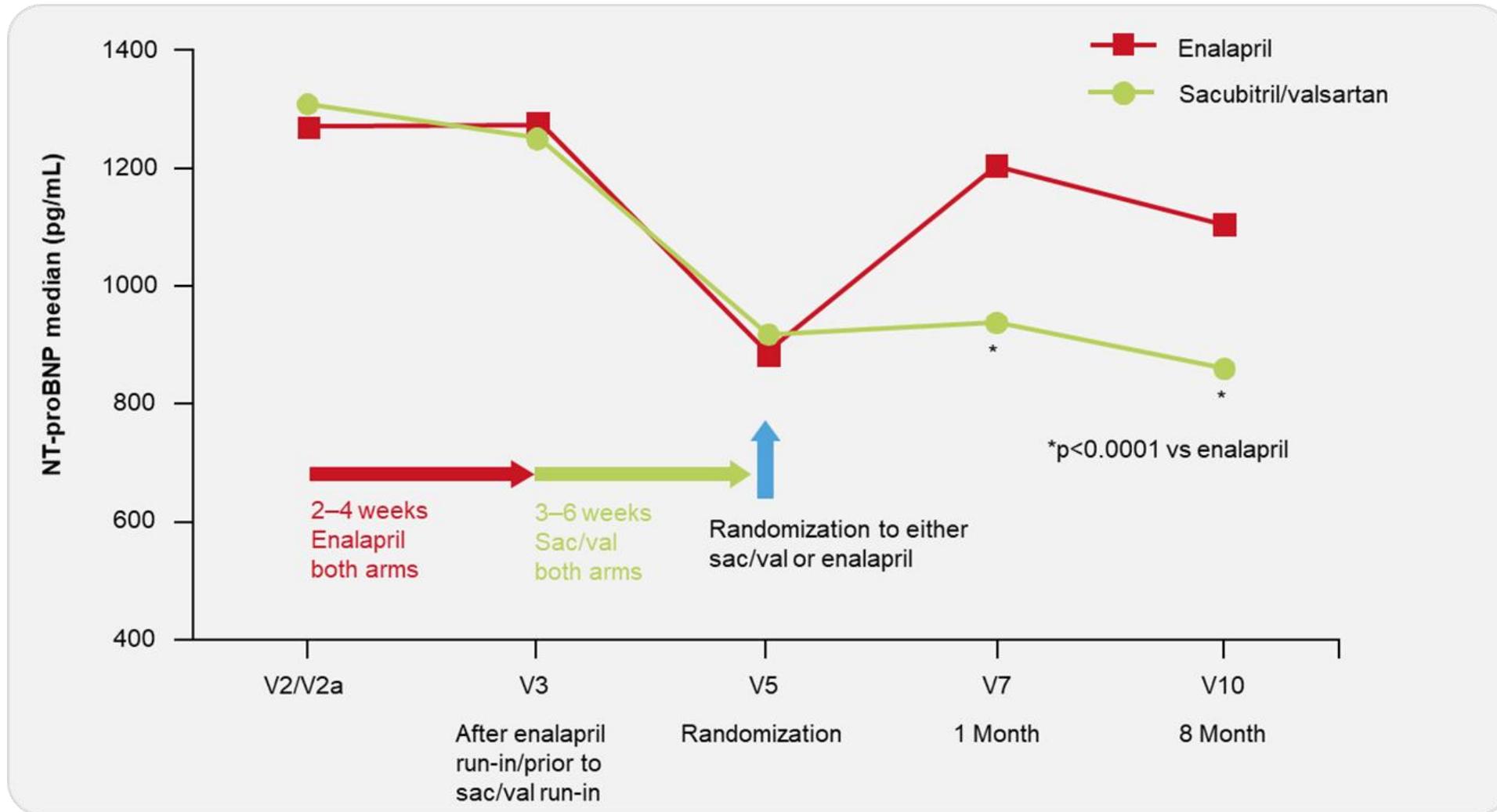
Sacubitril inhibuje deaktivaci BNP neprilysinem



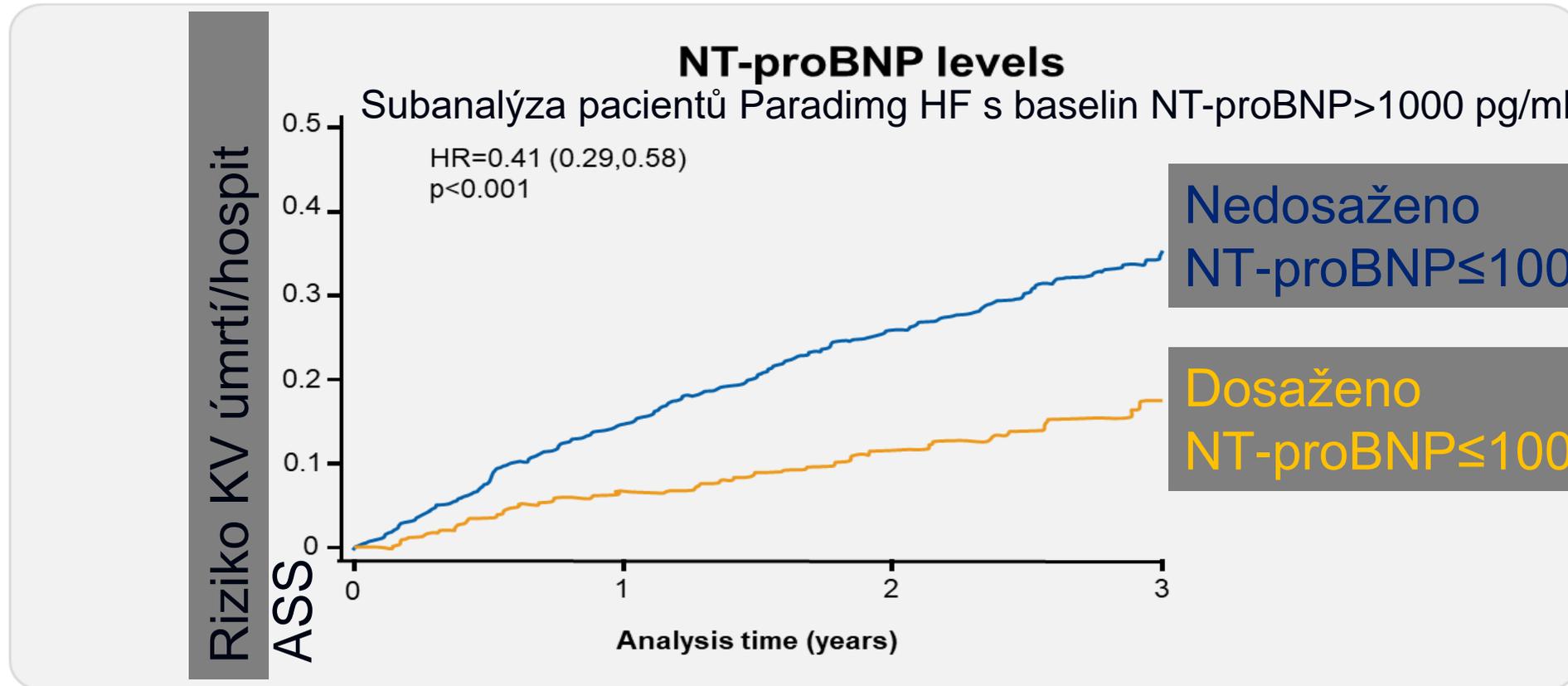
Přechodný vzestup BNP při léčbě sacub/valsartan



Pokles NT-proBNP při léčbě sacub/valsartan



Cíl léčby HFrEF – dosažení NT-proBNP ≤ 1000



NT-proBNP > 3-5000 pg/ml uptitrace léčby/došetření
Změna NT-proBNP > 30% predikuje zhoršení/zvýšení plnicích tlaků



- Řada faktorů zvyšuje hodnotu NP, např fibrilace síní, věk, CHRI
- Wall stress levé komory je hlavním triggerem syntézy NP, proto NP mohou podhodnocovat pravostrannou a extravaskulární kongesci

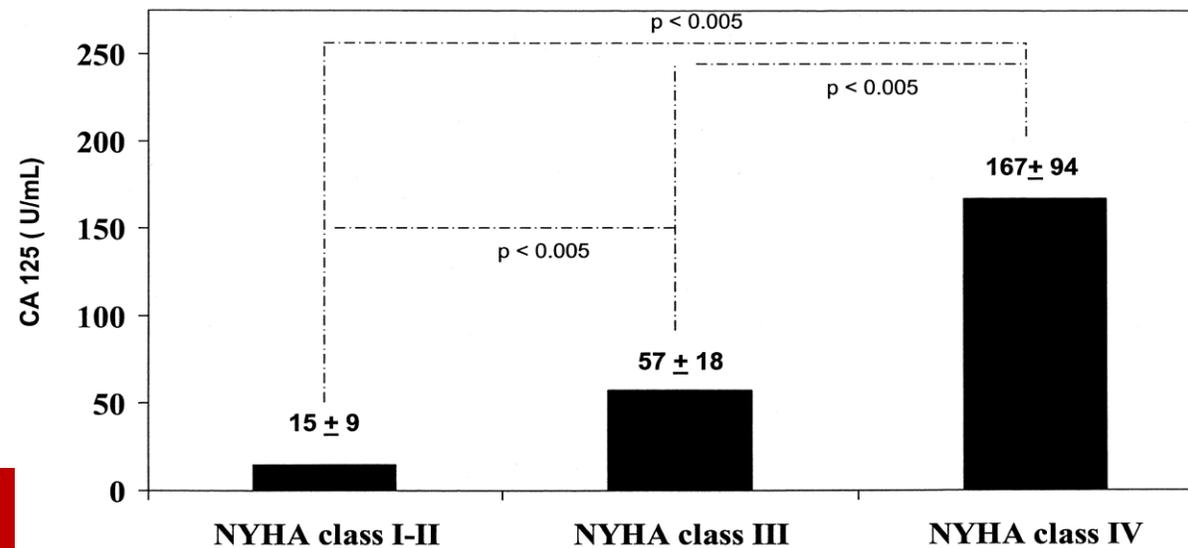
CA125 – marker plicní a systémové kongesce



- Carbohydratový antigen 125 (mucin 16), exprimovaný na povrchu mezoteliálních buněk (pleura, peritoneum, perikard) jako membránový protein a uvolňovaný do oběhu.
- Hydrostatický tlak, mechanický stres, zánět aktivují mezoteliální buňky
- Poločas 5-12 dnů, nezávisí na věku, EF, renálních funkcích

CA125 u 286 pacientů s CHSS, korelace s tíží selhání, hemodynamikou a echem

| | | | | |
|-------------------------------|------------|-------------|--------------|---------|
| Mitral regurgitation score | 2 ± 0.8 | 2.7 ± 0.8* | 2.9 ± 0.7‡ | < 0.005 |
| Tricuspid regurgitation score | 1.3 ± 0.8 | 2.25 ± 0.8* | 2.6 ± 0.8‡,§ | < 0.005 |
| E/A ratio | 1.26 ± 0.5 | 1.9 ± 0.9* | 2.3 ± 0.5‡,‡ | < 0.005 |
| DT (ms) | 169 ± 45 | 131 ± 28* | 107 ± 27‡‡ | < 0.005 |
| RAP (mm Hg) | 7 ± 3 | 13 ± 4* | 16 ± 5‡,‡,¶ | < 0.005 |
| PASP (mm Hg) | 35 ± 10 | 51 ± 11* | 55 ± 11‡,¶ | < 0.005 |
| PAWP (mm Hg) | 13.5 ± 5 | 21 ± 5* | 25 ± 6‡,¶ | < 0.005 |

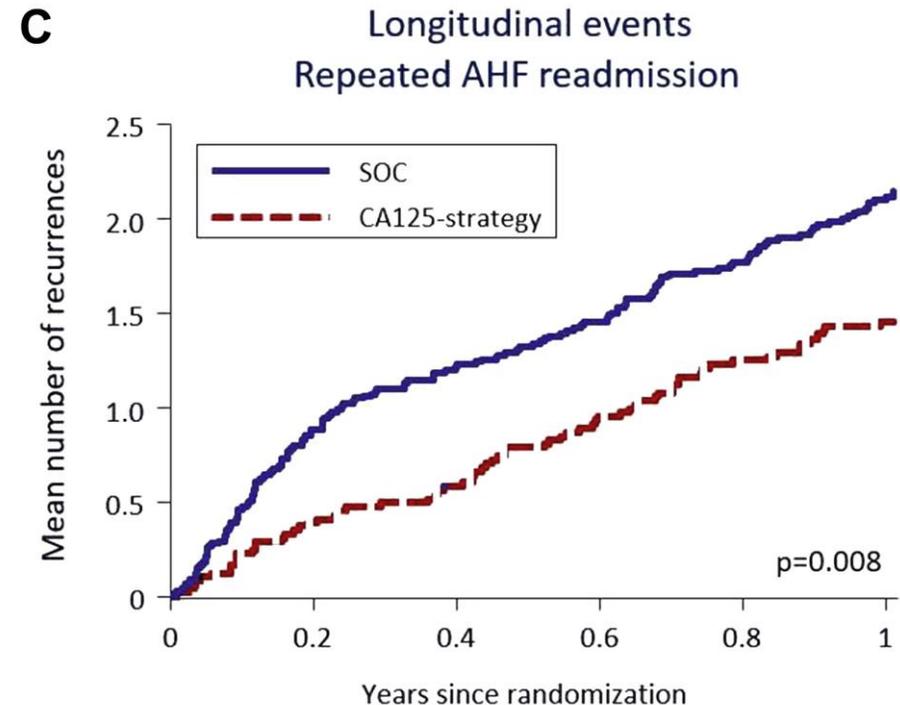
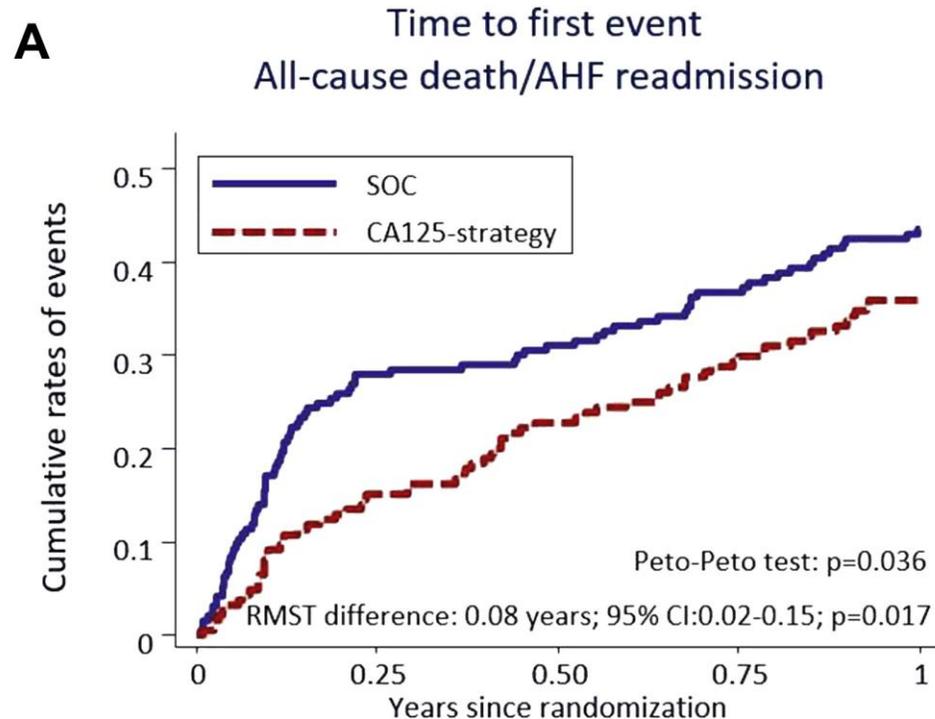


CA125 – marker plicní a systémové kongesce



380 pacientů propuštěných po AHF, randomizovaných ke SOC a CA125-guided therapy – cílem bylo snížit $CA125 \leq 35$ U/ml

- Častěji adjustována dávka furosemidu a MRA, ale na konci se nelišily



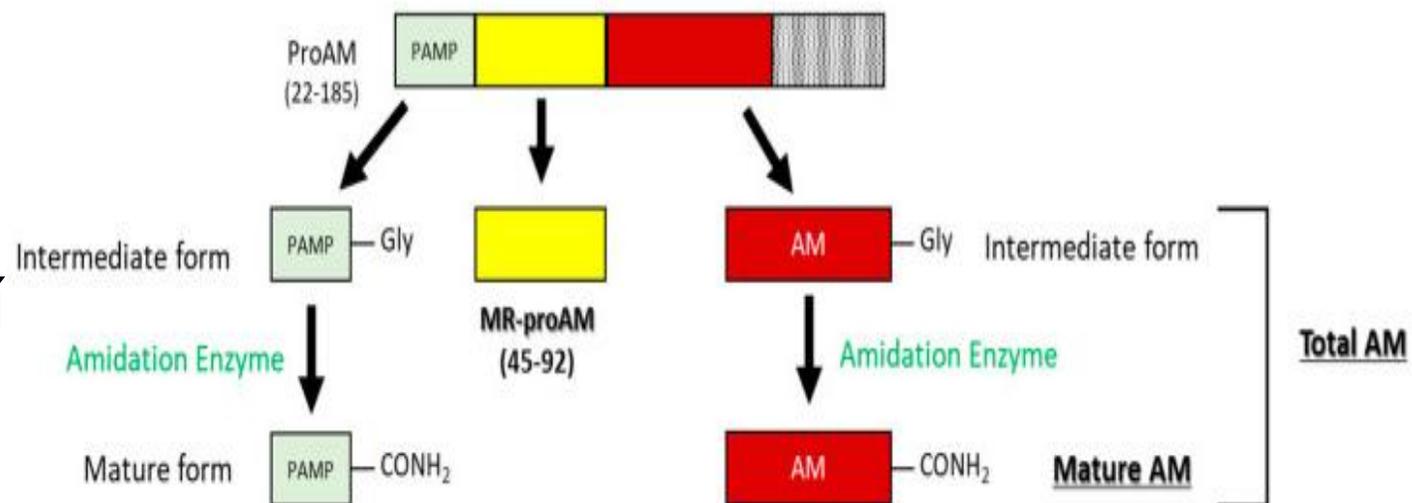
Adrenomedulin (bio-ADM a MR-proADM)



Fyziologické fce ADM

- Udržení vaskulární integrity a permeabilní bariéry
- Působí na endotel, hladkou svalovinu cév
- Protizánětlivý a antioxidační efekt
- Kardioprotektivní efekt
- Produkován zejména nadledvinami, pravá síň, plicní arterie

Biosynthesis of Adrenomedullin



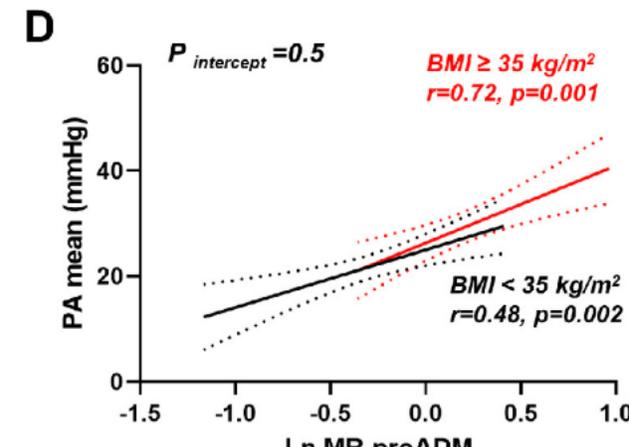
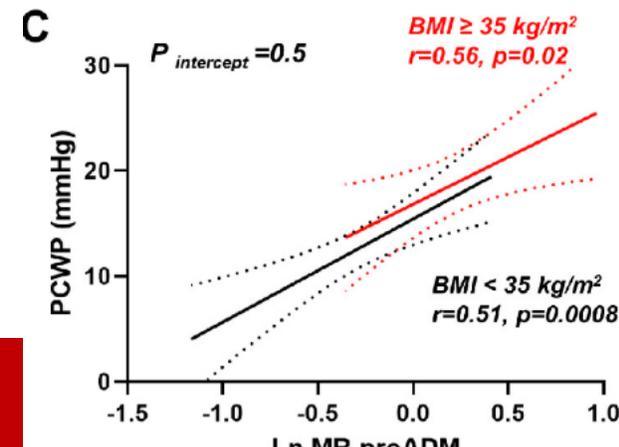
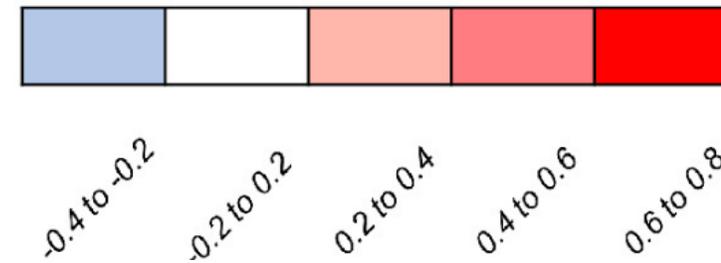
ADM a kongesce

ADM a srdeční selhání

- Koreluje s tíží kongesce při přijetí a při propuštění z hospitalizace
- Zvýšený při otocích, dušnosti, plicních chrúpcích, hepatomegalii, zvýšené JVP, ascites
- Silná korelace s PCWP
- **Není závislý na BMI**
- Prediktor prognózy

| | Myocyte injury | | Myocyte stretch | | Neurohormonal activation | |
|---------|----------------|--------|-----------------|-----------|--------------------------|-----------|
| | Troponin T | GDF-15 | NT-proBNP | MR-proANP | CT-proET-1 | MR-proADM |
| PCWP | | | | | | |
| PA mean | | | | | | |
| RAP | | | | | | |
| PVR | | | | | | |
| CO | | | | | | |

r coefficient



Solubilní ST2 (sST2)



- ST2 (interleukin-1 receptor-like 1) je v transmembránové formě (ST2 ligand) receptor pro IL-33 a má anti-hypertrofický/fibrotický efekt
- Solubilní forma váže IL-33 a tím snižuje jeho dostupnost a pozitiv. efekt
- Produkce ST2 u akutní dekompenzace je stimulována prozánětlivými cytokiny produkovanými endoteliálními buňkami cév a plicní tkáně v reakci na hemodynamickou kongesci a zánět
- Není ovlivněn renální dysfunkcí
- Vysoká hodnota je spojena s dysfunkcí levé a zejména pravé komory, diastolickou dysfunkcí, zvýšeným plnicím tlakem LK

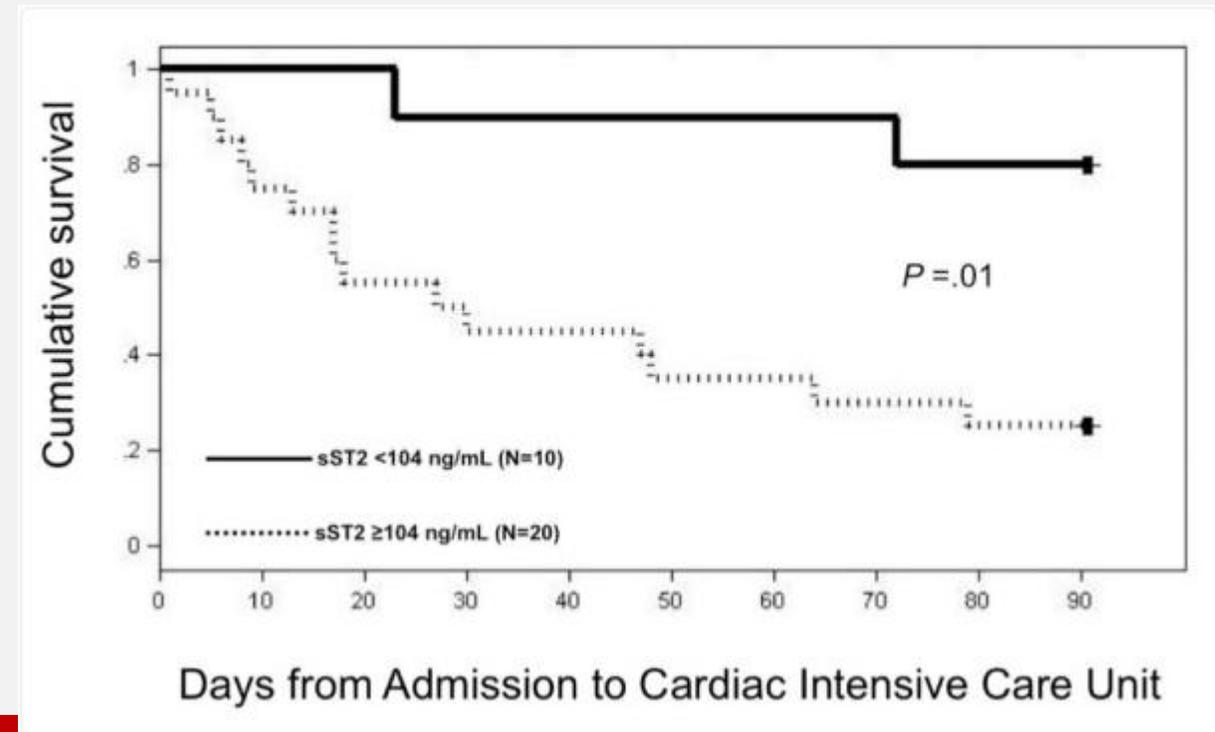
Solubilní ST2 (sST2) u AHF



30 pacientů s AHF léčených plicním katetrem vedenou léčbou (inclusion CVP > 8 mmHg/PCWP > 16 mmHg/SVR > 1200 dyn-sec/cm⁵/CI < 2 l/min)

Cíl – dosáhnout CVP < 8, PCWP < 16, SVR < 1200

Denně stanoven NTproBNP, sST2, MPO, hsTn, cys-C



Medián hodnot: EF 21%, věk 57, CVP 10, PCWP 24, SVR 1366

Korelace sST2 a **CVP** $r=0,73$

Korelace sST2 a **SVR** $r=-0,436$

Nebyla korelace s

NTproBNP, Tn, PCWP a CI

Prediktor non-respondence sST2

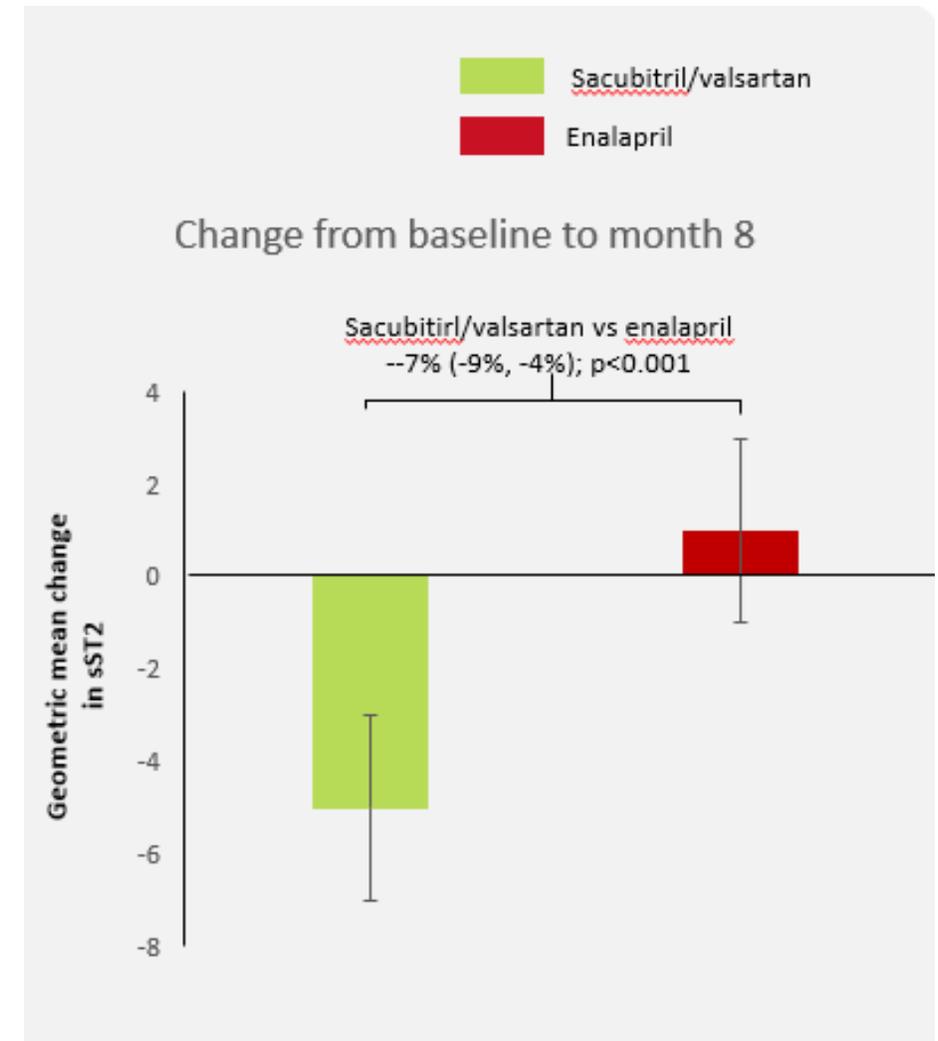
CVP (AUC 0,82), PCWP (AUC 0,68)

Solubilní ST2 (sST2) u CHSS



PARADIGM-HF: Sacubitril/valsartan signifikantně snížil hladinu sST2 po 1 a 8 měsících ve srovnání s enalaprilem

- Korelace s NTproBNP $r=0,22$
- Nezávislý prediktor prognózy



Solubilní CD146



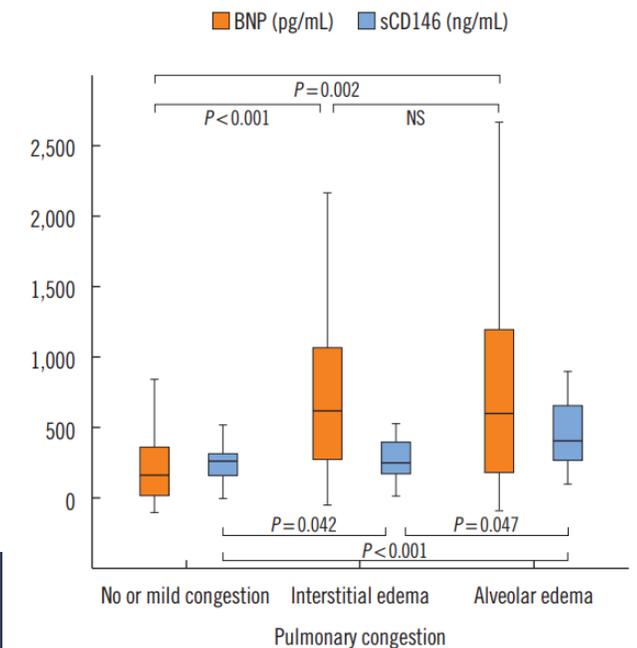
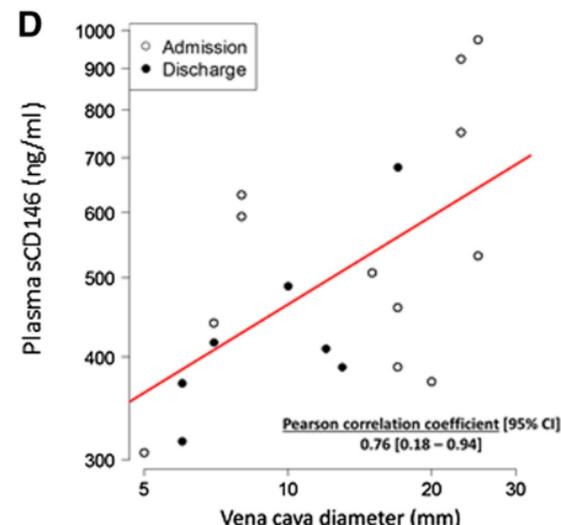
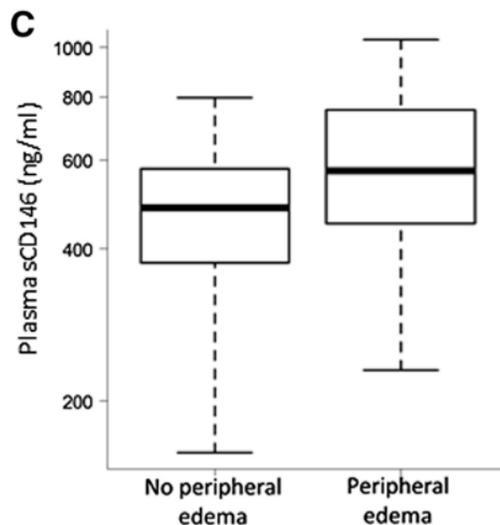
CD146 – glykoprotein exprimovaný na povrchu endotelií, hladké svaloviny cév a pericytech cév, solubilní forma vzniká odštěpením extracelulární části CD146

CD146 – podílí se na integritě cév (permeabilita, angiogeneze, hojení)

sCD146 – zvýšený při zánětu, vaskulárním poškození a endoteliální dysfunkci

Zvýšené hodnoty u pacientů s otoky nebo dilatací VCI (kongesce v žilním řečišti)

Hodnoty sCD146 korelují s plicní kongescí dle Rtg lépe než NTproBNP



Další biomarkery v hodnocení kongesce/dekongesce



C-terminal pro-endothelin-1: ET-1 – silný vasokonstriktor, CTproET-1 stabilní prekursor, koreluje s mPAP ($r=0,73$) a PCWP ($r=0,67$)

Hemokoncentrace – hodnocená odhadem plazmatického volumu (ePVS) pomocí Duartovy rovnice nebo změna plazmatického volumu pomocí Strausovy rovnice (ze znalosti hgb a hct)

Markery jaterní kongesce – spojeno se zvýšeným CVP, v důsledku zejména dilatace sinusoidů, elevace bilirubinu, GGT, ALP

Zhodnocení euvolemie



| Variable | | CONGESTED | | | | |
|----------------------|---|---|---------------|--|--|--|
| | | EUVOLEMIA | | | | |
| Clinical congestion | Orthopnea | None | | Mild | Moderate | Severe/worst |
| | JVP (cm) | <8 and no HJR | <8 | 8-10 or HJR+ | 11-15 | >16 |
| | Hepatomegaly | | Absent | Liver edge | Moderate pulsatile enlargement | Massive enlargement and tender |
| | Edema | | None | +1 | +2 | +3/+4 |
| | 6MWT | >400m | 300-400m | 200-300m | 100-200m | <100m |
| Technical evaluation | NP (one of both): -BNP -NT-proBNP | | <100 <400* | 100-299 400-1500 | 300-500 1500-3000 | >500 >3000 |
| | Chest X-ray | clear | clear | cardiomegaly | - pulmonary venous congestion* - small pleural effusions* | - Interstitial or alveolar edema |
| | Vena Cava imaging ⁴⁵ | none of two: - Max diameter >2.2 cm - collapsibility <50% | | One of two: - Max diameter >2.2 cm - collapsibility <50% | | Both: - Max diameter >2.2 cm - collapsibility <50% |
| | Lung Ultrasound ⁴⁴ | <15 B-lines when scanning 28-sites | | 15-30 B-lines when scanning 28-sites | | >30 B-lines when scanning 28-sites |

Zhodnocení a cíle (de)kongesce - biomarkery



AHF – pokles **NTproBNP** < 1500 pg/ml nebo BNP < 250 pg/ml
Nebo $\Delta\text{NP} > 30\%$
(Hemokoncetrace – $\Delta\text{Hgb} > 10 \text{ g/l}$)

CHSS – cíl **NTproBNP** < 1000 pg/ml
NT-proBNP > 3000-5000 pg/ml uptitrace léčby/došetření
 $\Delta\text{NP} > 30\%$ predikuje zhoršení/zvýšení plicích tlaků

CHSS – cíl CA125 $\leq 35 \text{ U/ml}$

Další slibné biomarkery – MR-proADM, CD146, sST2, CTproET-1



Děkuji za pozornost