

Rola krążącego receptora dla IL-33 (sST2) w monitorowaniu terapii niewydolności serca

The role of circulating receptor for IL-33 (sST2) in monitoring treatment of heart failure

Joanna Jędrzejczyk-Spaho, Paweł Rostoff, Jadwiga Nessler

Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Streszczenie

Niewydolność serca (HF) jest obecnie jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych w Polsce i w innych krajach europejskich. Mimo postępu, jaki dokonał się w leczeniu HF, umieralność i częstość ponownych hospitalizacji z powodu HF wciąż są bardzo wysokie. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest brak właściwej optymalizacji leczenia niewydolności serca.

Wśród aktualnie badanych, nowych biomarkerów niewydolności serca szczególne zainteresowanie wzbudza krążący receptor dla IL-33 (sST2). Wykazano, że IL-33 ma działanie kardioprotekcyjne. Molekularne mechanizmy korzystnego działania IL-33 w układzie krążenia opierają się w głównej mierze na aktywacji przezbłonowej postaci receptora ST2 (ST2L). Dostępność IL-33 dla ST2L jest ograniczona przez wiązanie się jej z rozpuszczalną frakcją ST2 (sST2) – tak zwanym receptorem pułapką (*decoy receptor*). Podwyższone stężenia sST2 w populacji pacjentów z niewydolnością serca wiążą się z występowaniem bardziej nasilonego remodelingu lewej komory, upośledzeniem jej czynności rozkurczowej oraz gorszą funkcją prawej komory. Chorzy z HF i wysokimi i/lub narastającymi stężeniami sST2 stanowią grupę wysokiego ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Standardowe leczenie niewydolności serca prowadzi do zmniejszenia stężeń sST2. Wśród leków modyfikujących przebieg niewydolności serca największy wpływ na redukcję stężeń sST2 mają beta-adrenolityki w dużych dawkach oraz antagoniści aldosteronu.

Słowa kluczowe : sST2, niewydolność serca, markery biochemiczne, monitorowanie terapii

Folia Cardiologica 2016; 11, 5: 415–420

Wstęp

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) jest aktualnie jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych w Polsce i w innych krajach europejskich, którego skala przybiera rozmiary epidemii [1, 2]. Mimo postępu, jaki dokonał się w leczeniu HF, umieralność i częstość ponownych hospitalizacji z powodu HF wciąż są bardzo wysokie i wynoszą

odpowiednio 15% i 30% w ciągu 60–90 dni po wypisie ze szpitala [1, 2]. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy jest brak właściwej optymalizacji leczenia HF [2]. Stosowanie w farmakoterapii takich leków, jak inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT₁, beta-adrenolityki oraz antagoniści aldosteronu, wiąże się z potwierdzoną badaniami poprawą rokowania w populacji chorych z HF

Adres do korespondencji: lek. med. Joanna Jędrzejczyk-Spaho, Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, tel. 12 614 22 18, faks 12 614 22 19, e-mail: joanna_spaho@interia.pl

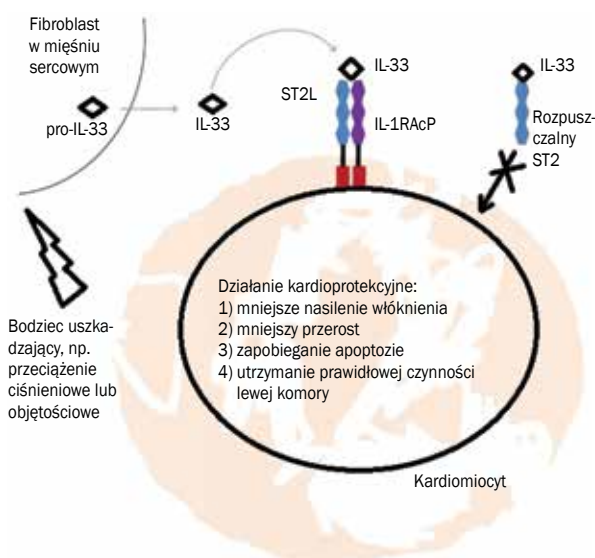
[1, 2]. Jednak zalecane w standardach i oceniane w badaniach klinicznych docelowe dawki wymienionych leków są rzadko stosowane w codziennej praktyce klinicznej. Lekarze optymalizują leczenie niewydolności serca głównie na podstawie oceny klinicznej, czyli obecności i nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych HF oraz tolerancji leczenia [2]. Ocena kliniczna ma niepodważalną wartość w monitorowaniu terapii HF. Istnieją dowody, że w indywidualizacji terapii HF i monitorowaniu jej skuteczności ważną rolę mogą odgrywać biomarkery [1–3].

Biomarkery w monitorowaniu terapii niewydolności serca

Idealny biomarker w monitorowaniu leczenia HF powinien: 1) być łatwy do oznaczenia z dużą dokładnością i precyzją wyników; 2) odzwierciedlać określone procesy patofizjologiczne, warunkujące rozwój HF; 3) dostarczać unikatowych informacji, niemożliwych do uzyskania za pomocą oceny klinicznej; 4) uzyskane dzięki jego oznaczeniu informacje powinny istotnie wpływać na ustalenie rozpoznania, ocenę rokowania i/lub monitorowanie terapii HF [3, 4].

Dotychczas jedynymi biomarkerami, które spełniają te założenia i znalazły zastosowanie w praktyce klinicznej, są peptydy natriuretyczne [1, 4]. Mają one udokumentowaną przydatność w diagnostyce oraz ocenie rokowania u chorych z HF [1]. Jednak ich rola w monitorowaniu terapii niewydolności serca nie jest jednoznacznie określona. Głównym problemem jest duża zmienność stężeń peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) w seryjnych oznaczeniach u chorych z HF i związane z tym trudności z wyznaczeniem jednego „celu terapeutycznego” [3, 4]. Ponadto wyższe stężenia peptydów natriuretycznych są obserwowane u kobiet i starszych osób, natomiast niższe u osób otyłych [1, 3]. Również inne stany chorobowe, poza HF, prowadzą do wzrostu ich stężeń [1, 3].

Wśród aktualnie badanych, nowych biomarkerów niewydolności serca szczególne zainteresowanie wzbudza receptor ST2 (*suppression of tumorigenicity 2*), należący do rodziny receptorów interleukiny 1 (IL1RL-1) [3–5]. Spośród 4 znanych izoform tej glikoproteiny 2 odgrywają szczególną rolę w fizjologii i patofizjologii układu sercowo-naczyniowego: przezłonowa (ST2L) oraz rozpuszczalna (sST2), obecna we krwi [5]. Interleukina 33 (IL-33) jest produkowana przez większość komórek organizmu, w tym kardiomiocyty i fibroblasty miokardium, szczególnie w odpowiedzi na przeciążenie mechaniczne i/lub bodźce uszkodzające [3–5]. Wykazano, że IL-33 ma działanie kardioprotekcyjne, przeciwdziała niekorzystnej przebudowie komór serca przez ograniczanie włóknienia miokardium, hamowanie przerostu i apoptozy kardiomiocytów oraz poprawę funkcji komórek mięśnia sercowego (ryc. 1)



Rycina 1. Mechanizm kardioprotekcyjnego działania interleukiny 33 (IL-33)

[3–5]. Molekularne mechanizmy korzystnego działania IL-33 w układzie krążenia opierają się w głównej mierze na aktywacji przezłonowej postaci receptora ST2 (ST2L), obecnej między innymi w błonie komórkowej kardiomiocytów i fibroblastów [3–5]. Dostępność IL-33 dla ST2L jest ograniczona z powodu wiązania się jej z rozpuszczalną frakcją ST2 (sST2) – tak zwanym receptorem-pułapką (*decoy receptor*) [3, 5].

Krążąca we krwi izoforma sST2, w odróżnieniu od ST2L, nie zawiera domeny transbłonowej i cytoplazmatycznej [5]. W układzie krążenia głównymi źródłami sST są kardiomiocyty oraz fibroblasty obecne w miokardium, a także komórki śródbłonna aorty, tętnic wieńcowych i mikrokrążenia sercowego [3–5]. Znaczenie pozasercowych źródeł sST2 w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego nie jest jasne i aktualnie stanowi przedmiot wielu badań [4, 5].

Glikoproteina sST2 jest także zaangażowana w mechanizmy procesu zapalnego oraz uczestniczy w odpowiedzi immunologicznej [5]. Układ IL-33/ST2 odgrywa ważną rolę w patofizjologii chorób autoimmunologicznych z przewagą odpowiedzi Th2, takich jak: astma oskrzelowa, zwłóknienie płuc i inne choroby fibroproliferacyjne, reumatoidalne zapalenie stawów, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenia naczyń [5].

Wyniki badań z zakresu nauk podstawowych i badań na modelach zwierzęcych wskazują, że zarówno kardiomiocyty, jak i fibroblasty serca produkują IL-33 i sST2, a ekspresja tych białek znacząco się nasila pod wpływem przeciążenia mechanicznego oraz angiotensyny II [3–5]. Zwiększoną biosyntezę sST2 opisano także w zwierzęcych modelach zawału serca [5]. Potwierdzają to badania kliniczne, w których stwierdzano podwyższone stężenia sST2 we krwi pacjentów z zawałem serca, szczególnie powikłanym

ostrą niewydolnością serca [5, 6]. Nieprawidłowe stężenia sST2 u tych chorych korelowały z rozległością zawału, stopniem dysfunkcji mięśnia sercowego, a także zaburzeniami hemodynamicznymi i neurohormonalnymi [5, 6].

Występowanie podwyższonych stężeń sST2 w populacji pacjentów z HF wiąże się: z występowaniem bardziej nasilonego remodelingu lewej komory, upośledzeniem jej czynności rozkurczowej oraz gorszą funkcją prawej komory [3–5].

Istotnym czynnikiem wpływającym na możliwości wykorzystania biomarkera w seryjnych oznaczeniach jest jego zmienność biologiczna. Harris i Yasaka [7] wprowadzili do medycyny pojęcie wartości referencyjnej zmiany (RCV, *reference change value*) jako narzędzia służącego rozpoznawaniu istotnych zmian stanu pacjentów w trakcie monitorowania choroby. Wartość referencyjna zmiany zależy od zmienności analitycznej i biologicznej (wewnątrzosobniczej) danego parametru i pozwala ustalić, czy obserwowana zmiana u pacjenta ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej [7, 8]. Zmiany stężeń biomarkera można uznać za istotne, jeśli przekraczają one wartość RCV [8].

Wu i wsp. [8] oceniali zmiany stężenia sST2 w populacji ogólnej. Wykazali, że RCV w odniesieniu do stężeń sST2 wynosi 30%. Oznacza to, że już stosunkowo niewielkie zmiany w stężeniu tego biomarkera mogą być uznane za statystycznie istotne i interpretowane w odniesieniu do stanu klinicznego. Dla porównania wartość referencyjna zmiany dla NT-proBNP wynosi 92% [8]. Stężenie NT-proBNP u chorego z HF musiałoby się pod wpływem leczenia zmniejszyć o ponad 90%, aby taką zmianę można było uznać za przejaw poprawy stanu klinicznego, a nie przypadkową zmienność. Tymczasem oceniany w różnych badaniach spadek stężeń peptydów natriuretycznych pod wpływem leczenia wynosi 20–52% w zależności od zastosowanej metody leczenia [8, 9].

Kolejnym wskaźnikiem, który przemawia na korzyść seryjnych oznaczeń sST2 i ich wykorzystania w monitorowaniu terapii HF, jest wartość tzw. indeksu osobniczego (*index of individuality*) [8]. Jest on definiowany jako stosunek zmienności wewnątrzosobniczej do zmienności międzyosobniczej określonego biomarkera [8]. W odróżnieniu od RCV, wartość indeksu osobniczego nie zależy od zmienności analitycznej [8]. Biomarkery o niskim indeksie osobniczym (np. sST2, hs-cTnl) zmieniają się u danej osoby w wąskim zakresie, podczas gdy stężenia wskaźników o wysokim indeksie osobniczym (np. NT-proBNP, galektyna 3) mogą się znajdować w dowolnym miejscu przedziału referencyjnego [8]. Zmienność wewnątrzosobnicza NT-proBNP sięga około 33%, wartość indeksu osobniczego tego biomarkera zaś wynosi 0,91 [8, 9]. Oznacza to, że jest on dobrym biomarkerem do potwierdzania lub wykluczania rozpoznania HF przez wykonanie jednorazowego oznaczenia. Kolejne pomiary NT-proBNP wniosą niewiele nowych informacji do oceny stanu klinicznego chorego [8, 9].

Fracja rozpuszczalna ST2 charakteryzuje się zmiennością wewnątrzosobniczą w długoterminowej obserwacji na poziomie 11% oraz niską wartością indeksu osobniczego, która wynosi 0,25 [8]. W praktyce klinicznej oznacza to, że rosnące stężenia sST2 wskazują na progresję HF, nawet jeśli wartości wszystkich pomiarów znajdują się w granicach przedziału referencyjnego [8]. Innymi biomarkerami o niskich wartościach indeksu osobniczego są wysokoczułe troponiny sercowe, których seryjne oznaczenia mają udokumentowaną wartość między innymi w monitorowaniu ostrych zespołów wieńcowych.

Rola sST2 w monitorowaniu leczenia ostrej niewydolności serca

Według zaleceń amerykańskich towarzystw kardiologicznych (*American College of Cardiology/American Heart Association*) u chorych z ostrą zdekompensowaną niewydolnością serca można rozważyć oznaczenie stężenia sST2 (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych A) w celu stratyfikacji ryzyka i oceny rokowania [10].

Jednym z pierwszych badań, które dostarczyło istotnych informacji na temat znaczenia klinicznego podwyższonych stężeń sST2 w grupie pacjentów z ostrą niewydolnością serca (AHF, *acute HF*) było badanie *Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department* (PRIDE) [11]. Oceniano w nim stężenie sST2 w grupie prawie 600 chorych, którzy zgłosili się do oddziału ratunkowego z ostrą dusznością. Analiza badania PRIDE pokazała, że stężenia sST2 były istotnie wyższe w grupie pacjentów, u których przyczyną duszności była ostra niewydolność serca [11]. Ponadto wykazano, że podczas rocznej obserwacji wyższe stężenia sST2 stanowiły silny czynnik predykcyjny niepomyślnego rokowania [11]. Na uwagę zasługuje również to, że najwyższa śmiertelność była obserwowana wśród chorych, u których stwierdzono podwyższone stężenia zarówno sST2, jak i NT-proBNP [12].

W szczegółowej analizie badania PRIDE wykazano również, że podwyższone wyjściowo stężenia sST2 u chorych z AHF są istotnym czynnikiem predykcyjnym: 1) bardziej nasilonego remodelingu lewej komory; 2) wyższego ciśnienia w krążeniu płucnym; 3) bardziej zaawansowanej dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz 4) bardziej nasilonych objawów dekompensacji układu krążenia [13]. Opierając się na tych obserwacjach wysunięto hipotezę, że pacjenci z wyższymi stężeniami sST2 – i w związku z tym gorszym rokowaniem – mogą wymagać bardziej intensywnego leczenia zapobiegającego remodelingowi lewej komory [13].

W badaniu Boisot i wsp. [12] oceniano wartość rokowniczą seryjnych oznaczeń sST2 u chorych hospitalizowanych z powodu AHF. Wykazano, że stężenie sST2 szybko się zmienia w odpowiedzi na zastosowane leczenie. Spadek

stężenia sST2 w kolejnych oznaczeniach w trakcie hospitalizacji o mniej niż 15,5% wiązał się z 33-procentowym ryzykiem zgonu w 90-dniowej obserwacji [12]. Natomiast ryzyko zgonu u chorych, u których stwierdzono zmniejszenie stężenia sST2 o co najmniej 15,5% w trakcie leczenia, było istotnie mniejsze i wynosiło 7% [12]. W swojej pracy Boisot i wsp. [12] wykorzystywali metodę analityczną do oznaczania stężeń sST2, która obecnie nie jest już stosowana. Stąd uzyskane wyniki nie mogą być porównywane z wynikami innych autorów, którzy stosowali nową, aktualnie rekomendowaną technikę oceny stężeń sST2 – Presage® ST2 Assay.

W badaniu Manzano-Fernández i wsp. [13] oceniano przydatność seryjnych oznaczeń sST2, wykonywanych nową metodą Presage® ST2 Assay, w monitorowaniu leczenia chorych z AHF. Stwierdzono, że wskaźnik śmiertelności był najniższy (3%) u pacjentów, u których wartości sST2 utrzymywały się poniżej punktu odcięcia, zarówno w dniu przyjęcia do szpitala, jak i w 4. dniu terapii [13]. Natomiast u chorych, u których wartości obu oznaczeń znalazły się powyżej punktu odcięcia, wskaźnik śmiertelności był najwyższy i wynosił 50% [13].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu Breidthardta i wsp. [14]. Potwierdzono, że wyższe wyjściowe wartości sST2 u pacjentów hospitalizowanych z powodu AHF są istotnym predyktorem śmiertelności zarówno szpitalnej, jak i później, ocenianej po roku. Ponadto gorsza odpowiedź na zastosowane leczenie podczas hospitalizacji, wyrażona mniejszym spadkiem stężenia sST2, była predyktorem niepomyślnego rokowania [14]. W grupie chorych, którzy zmarli, średnia redukcja stężenia sST2 w ciągu pierwszych 48 godzin terapii była mniejsza niż 25% wartości wyjściowej [14]. Natomiast wśród pacjentów, którzy przeżyli okres hospitalizacji, średni spadek stężenia sST2 był istotnie wyższy i wynosił 42% wartości wyjściowej [14]. Na podstawie wczesnego trendu zmian stężeń sST2 pod wpływem leczenia wyodrębniono 2 grupy wśród pacjentów z AHF: odpowiadających na leczenie – *responders* (spadek stężenia sST2 pod wpływem terapii > 25%) i nieodpowiadających na leczenie – *nonresponders* (spadek stężeń sST2 < 25%) [14]. W grupie chorych *nonresponders*, którzy nie byli leczeni beta-adrenolitykiem w momencie wypisu ze szpitala, śmiertelność roczna wynosiła 70%, podczas gdy zastosowanie beta-adrenolityku w tej grupie chorych zmniejszało śmiertelność roczną do 22% [14]. Równocześnie wykazano, że terapia beta-adrenolitykiem w grupie *responders* nie wpływała istotnie na poprawę rokowania w 12-miesięcznej obserwacji [14].

Znaczenie sST2 w monitorowaniu terapii przewlekłej niewydolności serca

Zgodnie z rekomendacjami ekspertów amerykańskich u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (CHF, *chro-*

nic HF) można rozważyć oznaczenie sST2 (klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych B), w celu oceny ryzyka i rokowania [10].

W badaniu *Framingham Heart Study* w średnio 11-letniej obserwacji 3428 osób stwierdzono, że podwyższone stężenia sST2 były niezależnym czynnikiem predykcyjnym: HF, zdarzeń sercowo-naczyniowymi i zgonów [15].

Badania oceniające wartość rokowniczą sST2 w przewlekłej niewydolności serca wykazały, że sST2 jest jednym z najsilniejszych predyktorów zgonów, ponownych hospitalizacji oraz zaburzeń rytmu u chorych z przewlekłą niewydolnością serca [3, 4]. Ponadto Zilinski i wsp. [16] wskazali, że podwyższone stężenia sST2 są istotnym czynnikiem predykcyjnym zgonu lub przeszczepu serca (hazard względny [HR, *hazard ratio*] 5,53) u chorych z zaawansowaną CHF w 90-dniowej obserwacji. Podobnych zależności nie stwierdzono w odniesieniu do NT-proBNP, wysokoczułych troponin sercowych, markerów uszkodzenia nerek czy wskaźników zapalnych [16]. Z kolei Pascual-Figal i wsp. [17] stwierdzili, że wysokie stężenia sST2 pozwalają przewidzieć adekwatne interwencje kardiowertera-defibrylatora i nagłe zgony sercowe u chorych z CHF. Ponadto dowiedziono związku między podwyższonymi stężeniami sST2 a odrzucaniem przeszczepu i niepomyślnym rokowaniem u chorych po transplantacji serca [18].

Jak wynika z piśmiennictwa, wartość rokownicza sST2 w przewlekłej niewydolności serca jest podobna zarówno u chorych z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową [3, 4].

Podobnie jak w ostrej niewydolności serca, także u pacjentów z przewlekłą HF seryjne oznaczenia sST2 dostarczały dodatkowych informacji na temat rokowania, przewyższając w tym zakresie inne biomarkery, między innymi: NT-proBNP, hs-cTnT czy GDF-15 [3, 4].

U chorych z przewlekłą niewydolnością serca stężenia sST2 zmniejszają się pod wpływem leczenia HF [3, 4, 19]. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na szczególną przydatność beta-adrenolityków stosowanych w wyższych dawkach w redukcji stężeń sST2 u pacjentów z CHF [3, 19]. Efekt ten był szczególnie wyraźny wśród chorych z wyjściowymi stężeniami sST2 powyżej 35 ng/ml [3, 19]. Z kolei w badaniu Val-HeFT wykazano, że leczenie walsartanem także prowadziło do redukcji stężeń sST2 w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo [20]. Ponadto, jak wykazali Maisel i wsp. [21], terapia antagonistą aldosteronu (spironolakton) korzystnie wpływała na obniżenie stężenia sST2, nie wywierając przy tym wpływu na stężenie peptydów natriuretycznych i galektyny 3.

Na szczególną uwagę zasługują wyniki 3 badań klinicznych, w których oceniano wartość kliniczną seryjnych oznaczeń sST2 u chorych z CHF z zastosowaniem rekomendowanego testu Presage® ST2 Assay [20, 22, 23].

W badaniu *Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure* (CORONA) u 1309 chorych z przewlekłą

niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFREF, *HF with reduced ejection fraction*) 2-krotnie oceniano stężenie sST2 w surowicy: w momencie randomizacji i po 3 miesiącach od włączenia do badania [22]. Podczas średnio 2,6-letniej obserwacji 29,1% chorych zmarło, u 28,2% zaś wystąpił główny punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar mózgu). Pacjenci z wyjściowymi stężeniami sST2 w górnym tercylu ($> 28,8$ ng/ml) charakteryzowali się bardziej zaawansowanym wiekiem, niższą frakcją wyrzutową lewej komory, a także wyższymi stężeniami NT-proBNP i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) [22]. W grupie tej przeważali mężczyźni, częściej także występowało migotanie przedsionków [22]. W badaniu CORONA wykazano, że wyjściowe stężenia sST2 były istotnym czynnikiem predykcyjnym wszystkich ocenianych punktów końcowych, czyli głównego punktu końcowego, a także zgonów, incydentów zaostrzenia HF i hospitalizacji z powodu HF [22]. Po włączeniu do modelu regresji NT-proBNP i CRP stężenia sST2 nadal były niezależnym predyktorem: zgonów z powodu HF (HR 1,57; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,05–2,34), hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,28; 95% CI 1,07–1,52) i hospitalizacji z powodu HF (HR 1,30; 95% CI 1,04–1,62) [22]. W badaniu tym wykazano także, że wartość predykcyjna wyjściowego stężenia sST2 była niezależna od stężeń peptydów natriuretycznych [22]. W podgrupie chorych, u których po 3 miesiącach obserwacji stężenia sST2 uległy redukcji, stwierdzono istotne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu HF (HR 0,87; $p = 0,02$) i hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 0,88; $p = 0,006$) [22]. W badaniu CORONA nie wykazano istotnej zależności między zastosowanym leczeniem, stężeniami sST2 i punktami końcowymi badania [22].

W badaniu klinicznym *Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy* (PROTECT) ocenie poddano stężenia sST2 w grupie 151 chorych z przewlekłą HFREF (EF $< 40\%$), spośród których u 145 osób wykonano co najmniej 2 pomiary sST2 [23]. Wykazano, że wyjściowe stężenia sST2 poniżej 35 ng/ml były związane z dłuższym przedziałem czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR 0,30; $p = 0,002$) [23]. Z kolei zmiana stężenia sST2 z mniejszego niż 35 ng/ml do równego 35 ng/ml i wyższego w trakcie średnio 10-miesięcznej obserwacji znamienne skracała czas wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR 3,64; $p = 0,009$) [23]. W badaniu PROTECT oceniano także wpływ leczenia HF na stężenia sST2. Stwierdzono, że największy wpływ na redukcję stężeń sST2 mają beta-adrenolityki, szczególnie stosowane w wyższych dawkach [23]. U chorych z wyjściowo podwyższonymi stężeniami sST2 (> 35 ng/ml), u których było możliwe leczenie beta-adrenolitykiem w równoważnej dawce

wyższej niż 50 mg/dobę bursztynianu metoprololu, uzyskano istotną redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami, leczonymi niższymi dawkami beta-adrenolityków [23].

Największym jak dotąd badaniem, w którym oceniano wartość kliniczną seryjnych oznaczeń sST2 w CHF, było wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne *The Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) [20]. U 1650 chorych z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną EF oznaczano stężenia sST2 w momencie randomizacji oraz po 4 i 12 miesiącach od włączenia do badania [20]. Wyjściowe stężenia sST2 były wyższe u mężczyzn, osób starszych, a także u pacjentów o wyższym ryzyku niekorzystnych zdarzeń (cechy retencji płynów w badaniu przedmiotowym, cukrzyca, migotanie przedsionków). W badaniu Val-HeFT stwierdzono liniową zależność między stężeniem sST2 a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (zależność była liniowa także przy $sST2 < 35$ ng/ml) [20]. Wykazano także, że wartość rokownicza wyjściowego stężenia sST2, choć istotna statystycznie, była niewielka i mogła być zastąpiona oznaczeniem NT-proBNP [20]. Natomiast seryjne pomiary sST2 w trakcie 12-miesięcznej obserwacji okazały się potężnym narzędziem w stratyfikacji ryzyka i ocenie rokowania u chorych z CHF [20]. Wzrost stężeń sST2 w czasie obserwacji wiązał się z istotnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia wszystkich punktów końcowych badania [20]. Co ciekawe, redukcja stężenia sST2 w trakcie badania nie prowadziła do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [20].

Jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, sST2 jest jednym z najsilniejszych predyktorów zgonów, rehospitalizacji oraz arytmii u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Stężenia sST2 powinny być oznaczane seryjnie w celu zwiększenia wartości rokowniczej tego biomarkera w CHF. Znaczenie prognostyczne sST2 jest niezależne od peptydów natriuretycznych i nadrzędne w stosunku do innych biomarkerów HF, takich jak GDF15 czy troponiny sercowe. Chorzy z HF i wysokimi i/lub narastającymi stężeniami sST2 stanowią grupę wysokiego ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Standardowe leczenie niewydolności serca (beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny, antagoniści aldosteronu) prowadzi do zmniejszenia stężeń sST2. Wśród leków modyfikujących przebieg niewydolności serca największy wpływ na redukcję stężeń sST2 mają beta-adrenolityki w dużych dawkach oraz antagoniści aldosteronu. Ocena wartości klinicznej seryjnych pomiarów sST2 w celu indywidualizacji i optymalizacji terapii niewydolności serca wymaga dalszych badań.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Heart failure (HF) is currently one of the major health problems in Poland and in other European countries. Despite the progress that has been made in the treatment of HF, mortality and the incidence of re-hospitalization for HF are still very high. One of the reasons is the lack of proper heart failure treatment optimization.

Among the currently studied new biomarkers of heart failure, one of the special interest is circulating receptor for IL-33 (sST2). It has been shown that IL-33 plays cardioprotective role. Its molecular mechanisms of action are based mainly on the activation of the transmembrane form of ST2 receptor (ST2L). Availability of IL-33 for ST2L is limited by binding to the soluble fraction of the ST2 (sST2) – called a „decoy receptor”.

The presence of elevated levels of sST2 in the population of patients with heart failure is associated with more severe left ventricular remodeling, impaired diastolic function and right ventricle function. Patients with both HF and high and/or rising levels sST2 are at high risk of adverse cardiovascular events.

The standard treatment for heart failure leads to reduction in sST2 concentration. Among the drugs used in the heart failure treatment, two with the largest impact on reducing concentration of sST2 are beta-blockers in high doses, and aldosterone.

Key words: sST2, heart failure, biochemical markers, monitoring of therapy

Folia Cardiologica 2016; 11, 5: 415–420

Piśmiennictwo

- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 803–869.
- Straburzyńska-Migaj E., Nessler J. (red.). *Ostra niewydolność serca w zarysie*. Via Medica, Gdańsk 2015.
- de Boer R.A., Daniels L.B., Maisel A.S., Januzzi J.L. Jr. State of the art: newer biomarkers in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17: 559–569.
- Januzzi J.L., Pascual-Figal D., Daniels L.B. ST2 testing for chronic heart failure therapy monitoring: the International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (7 supl.): 70B–75B.
- Pascual-Figal D.A., Januzzi J.L. The biology of ST2: the International ST2 Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115 (7 supl.): 3B–7B.
- Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E. i wsp. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 243–250.
- Harris E.K., Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin. Chem.* 1983; 29: 25–30.
- Wu A.H., Wiens F., Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: implication on interpretation of test results. *Am. Heart J.* 2013; 165: 995–999.
- Wu A.H., Smith A., Wieczorek S. i wsp. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 628–631.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. i wsp. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: e147–239.
- Januzzi J.L. Jr, Peacock W.F., Maisel A.S. i wsp. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 607–613.
- Boisot S., Beede J., Isakson S. i wsp. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 732–738.
- Manzano-Fernández S., Januzzi J.L., Pastor-Pérez F.J. i wsp. Serial monitoring of soluble interleukin family member ST2 in patients with acutely decompensated heart failure. *Cardiology* 2012; 122: 158–166.
- Breidhardt T., Balmelli C., Twerenbold R. i wsp. Heart failure therapy-induced early ST2 changes may offer long-term therapy guidance. *J. Card. Fail.* 2013; 19: 821–828.
- Wang T.J., Wollert K.C., Larson M.G. i wsp. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012; 126: 1596–1604.
- Zilinski J.L., Shah R.V., Gaggin H.K. i wsp. Measurement of multiple biomarkers in advanced stage heart failure patients treated with pulmonary artery catheter guided therapy. *Crit. Care* 2012; 16: R135.
- Pascual-Figal D.A., Ordoñez-Llanos J., Tornel P.L. i wsp. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2174–2179.
- Januzzi J.L., Horne B.D., Moore S.A. i wsp. Interleukin receptor family member ST2 concentrations in patients following heart transplantation. *Biomarkers* 2013; 18: 250–256.
- Gaggin H.K., Motiwala S., Bhardwaj A. i wsp. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and β -blocker therapy in chronic heart failure. *Circ. Heart Fail.* 2013; 6: 1206–1213.
- Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. i wsp. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 418–426.
- Maisel A., Xue Y., van Veldhuisen D.J. i wsp. Effect of spironolactone on 30-day death and heart failure rehospitalization (from the COACH Study). *Am. J. Cardiol.* 2014; 114: 737–742.
- Broch K., Ueland T., Nymo S.H. i wsp. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14: 268–277.
- Gaggin H.K., Szymonifka J., Bhardwaj A. i wsp. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014; 2: 65–72.