

Prognostický význam jaterních transamináz u akutního srdečního selhání

Radek Pudil¹, Kateřina Berdnová¹, Miloš Tichý²

¹1. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN Hradec Králové

Srdeční selhání je provázeno městnáním v játrech, akutní dekompenzace může vést k progresi stavu. Odrazem těchto změn může být porucha jaterních funkcí, která se projevívá vzestupem transamináz. Cílem studie je posouzení prognostického významu zvýšených hodnot parametrů jaterních funkcí u nemocných s akutním srdečním selháním. V souboru 92 pacientů (66,2 ± 13,9 let) byl analyzován vztah mezi vstupní hodnotou bilirubinu, aspartátaminotransferázy (AST), alaninaminotransferázy (ALT), gama-glutamyltransferázy (GGT), alkalické fosfatázy (ALP) a mortalitou. Studie ukázala signifikantní zvýšení hladin transamináz u zemřelých: AST (medián (IQR): 1,15 (0,65–3,28) vs. 0,49 (0,41–0,90), p 0,01) a ALP (2,0 (1,78–2,66) vs. 1,75 (1,13–2,12), p 0,01). AST se ukázala být také významným rizikovým faktorem určující 30denní a jednoroční mortalitu (30denní mortalita: HR = 3,9, 95 % CI: 1,19–12,76, p 0,02, jednoroční mortalita: HR = 3,31, 95 % CI: 1,35–8,1, p 0,008). Výsledky studie potvrzují zvýšení hladiny transamináz u nemocných se srdečním selháním a ukazují asociaci hladin transamináz s mortalitními ukazateli.

Klíčová slova: jaterní enzymy, akutní srdeční selhání, prognóza.

Prognostic significance of liver enzymes in acute heart failure

Heart failure is associated with liver congestion, and acute decompensation may lead to further progression. These changes can result in liver dysfunction which is manifested by an increase in transaminases. The aim of the study is to assess the prognostic significance of elevated liver function parameters in patients with acute heart failure. In a group of 92 patients (66.2 ± 13.9 years), the relationship between bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) and mortality was analyzed. The study showed that one-year mortality was significantly associated with an increase in AST (median (IQR): 1.15 (0.65–3.28) vs. 0.49 (0.41–0.90), p 0.01) and ALP (2.0 (1.78–2.66) vs. 1.75 (1.13–2.12), p 0.01). AST has also been shown to be a significant risk factor determining 30 day and one-year mortality rates (30 day mortality: HR = 3.9, 95 % CI: 1.19–12.76, p 0.02, 1 year mortality: HR = 3.31, 95 % CI: 1.35–8.1, p 0.008). The results of the study confirm an increase in transaminase levels in patients with heart failure and show an association of transaminase levels with mortality indicators.

Key words: liver enzymes, acute heart failure, prognosis.

Akutní srdeční selhání patří mezi velmi časté příčiny akutních hospitalizací nemocných s onemocněním kardiovaskulárního systému. Včasná diagnostika a zahájení léčby je základem managementu této skupiny nemocných. Velmi důležitou otázkou je riziková stratifikace nemocných. Ta zahrnuje analýzu anamnestických i klinických dat, výsledků laboratorních, zobrazovacích a řady dalších metod. Mezi základní parametry, které byly v nedávné době analyzovány u nemocných

se srdečním selháním a přinesly zajímavá data, patřily biomarkery jaterních funkcí.

Cílem předkládané studie byla analýza vztahu biomarkerů jaterních funkcí a mortalitních ukazatelů u nemocných přijatých pro akutní srdeční selhání na oddělení akutní kardiologie.

Metodika

Práce vychází z analýzy dat ukončené prospektivní studie, která sledovala základní echo-

kardiografická a klinická data pacientů přijatých pro akutní srdeční selhání na jednotku intenzivní péče, jejíž výsledky byly publikovány dříve (1). Byla analyzována data 92 konsekutivně přijatých pacientů (průměrný věk 66,3 ± 13,9 let, 27 žen) přijatých na jednotku intenzivní péče pro akutní srdeční selhání (selhání de novo nebo akutní dekompenzace chronického srdečního selhání). Tíže selhání odpovídala klasifikaci podle Killipa 3 a 4. Hlavním vylučovacím kritériem byla

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., pudilradek@yahoo.com

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(2): 74–76

Tab. 1. Základní demografická data souboru

Základní demografická data souboru (n = 92)	
Věk, $\bar{x} \pm SD$	66,2 \pm 13,9
Ženy, n (%)	27 (29,3)
ICHs, n (%)	75 (81,5)
DKMP, n (%)	11 (12)
Art. hypertenze, n (%)	31 (33,6)
Diabetes mellitus, n (%)	41 (44,6)
Kouření, n (%)	34 (36,9)
Fibrilace síní, n (%)	26 (28,3)
Selhání de novo, n (%)	21 (22,8)

ICHs – ischemická choroba srdeční; DKMP – dilatační kardiomyopatie

diagnóza akutního infarktu myokardu. U všech pacientů byly v době přijetí provedeny odběry pro biochemická stanovení. Běžnými fotometrickými metodami byly v séru stanoveny tyto parametry: bilirubin, aspartátaminotransferáza (AST), alaninaminotransferáza (ALT), alkalická fosfatáza (ALP) a γ -glutamyltransferáza (GGT). N-terminální fragment mozkového natriuretického peptidu byl stanoven diagnostickou soupravou Elecsys pro BNP, Roche Diagnostics. Vstupní echokardiografické vyšetření bylo provedeno do dvou hodin od přijetí. Mortalita byla analyzována za 7, 30 dní a za jeden rok od přijetí. Pro statistické zpracování získaných dat byl využit počítačový program MedCalc (MedCalc Software, Belgie). Normalita rozložení dat byla testována Kolmogorovovým-Smirnovým testem. Data s normálním rozložením jsou prezentována ve formě průměr \pm směrodatná odchylka (SD), data s nenormální distribucí jsou prezentována ve formě mediánu, 25. a 75. percentilu, případně s uvedením minimální a maximální hodnoty. Kategorické proměnné jsou uvedeny ve formě počtů s uvedením procenta. Pro porovnání spojitých proměnných skupiny pacientů a kontrolní skupiny byl použit nepárový studentův t-test, v případě nerovnoměrného rozložení byl použit Mann-Whitney test. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $p < 0,05$.

Výsledky

Demografická a klinická data

Do studie bylo zařazeno celkem 92 pacientů, kteří byli přijati na jednotku intenzivní péče pro těžké akutní srdeční selhání. Třetinu nemocných tvořili ženy, většina nemocných měla v anamnéze chronickou ischemickou chorobu srdeční, diabetici tvořili přibližně polovinu nemocných. Podíl nově vzniklého srdečního selhání byl 23 %.

Tab. 2. Sledované biochemické parametry

Sledované biochemické parametry					
	Medián	1Q	3Q	Min	Max
NT-proBNP (pg/ml)	6425,5	2 680	15 491,5	562,9	47 036
Bilirubin (μ mol/l)	12,8	9,4	19	3,1	178
AST (μ kat/l)	0,65	0,41	1,39	0,16	21,18
ALT (μ kat/l)	0,56	0,45	0,87	0,19	15,98
ALP (μ kat/l)	1,79	1,27	2,28	0,61	5,05
GGT (μ kat/l)	1,07	0,72	2,21	0,34	17,24

AST – aspartátaminotransferáza; ALT – alaninaminotransferáza; ALP – alkalická fosfatáza; GGT – γ -glutamyltransferáza; NT-proBNP – N-terminální fragment mozkového natriuretického peptidu

Tab. 3. Rozdíly ve sledovaných biochemických parametrech a ejekční frakci ve vztahu k jednorozhodnému přežití

	Přeživší			Zemřelí			
	Medián	1Q	3Q	Medián	1Q	3Q	p
Bilirubin (μ mol/l)	14,50	10,08	19,08	11,25	6,35	18,75	0,32
AST (μ kat/l)	0,49	0,41	0,90	1,15	0,65	3,28	0,01
ALT (μ kat/l)	0,55	0,44	0,82	0,79	0,47	0,98	0,06
ALP (μ kat/l)	1,75	1,13	2,12	2,00	1,78	2,66	0,01
GGT (μ kat/l)	1,11	0,72	2,01	1,01	0,76	2,24	0,24
EF (%)	35	22,5	50	30	25	36,25	0,34
NT-proBNP (pg/ml)	3 811	1 833	8 210	11 358	6 565,5	21 538	0,003
Kreatinin (μ l)	125	112	160	145	124	192,5	0,009

Tab. 4. Analýza krátkodobé (7 a 30denní) a dlouhodobé (jednorozhodné) mortality

	Mortalita					
	7 dní		30 dní		1 rok	
	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p	HR (95 % CI)	p
Bilirubin (μ mol/l)	1,33 (0,42–3,06)	0,8	1,4 (0,64–3,11)	0,39	1,21 (0,62–2,35)	0,56
AST (μ kat/l)	3,7 (0,88–17,2)	0,07	3,9 (1,19–12,76)	0,02	3,31 (1,35–8,1)	0,008
ALT (μ kat/l)	2,50 (0,86–7,29)	0,09	2,6 (1,02–6,59)	0,04	1,77 (0,90–3,52)	0,1
ALP (μ kat/l)	4,6 (0,60–35)	0,13	2,73 (0,63–11,8)	0,17	2,96 (0,93–9,38)	0,06
GGT (μ kat/l)	3,12 (0,95–10,27)	0,06	1,87 (0,72–4,84)	0,19	1,42 (0,70–2,86)	0,3
NT-proBNP (pg/ml)	5,01 (1,56–16,14)	0,006	4,7 (1,73–12,78)	0,002	3,1 (1,54–6,1)	0,001

Základní klinické charakteristiky pacientů ukazuje tabulka 1.

Výsledky laboratorních vyšetření

Analýza vstupního odběru krve ukázala zvýšení hodnot všech sledovaných ukazatelů v době přijetí. Sledované biochemické parametry ukazuje tabulka 2.

Analýza mortalitních dat

Analýza vstupních hodnot sledovaných parametrů a jednorozhodné mortality ukázala na potenciální význam AST a ALP (zemřelí měli signifikantně vyšší vstupní hladiny AST a ALP), naopak hodnoty bilirubinu a GGT se ve vztahu k jednoletému přežívání nelišily. Naopak velmi významně byly zvýšeny vstupní hladiny NT-proBNP a kreatininu (tabulka 3).

Analýza mortality byla provedena porovnáním krátkodobé (7denní a 30denní) a dlouhodobé mortality (1 rok) na základě rozdělení podle mediánu zjištěných hodnot. Výsledky sumarizuje tabulka 4.

Diskuze a závěr

Mezi první sdělení, která popisovala zvýšení bilirubinu a poruchu funkce jater u nemocných se srdečním selháním, byl na počátku 30. let 20. století N. Jolliffe (2). Od té doby byla publikována řada studií prokazujících elevaci jaterních transamináz u nemocných nejenom s akutním, ale také chronickým srdečním selháním. Například ve studii CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program) mělo 5 % pacientů zvýšené hodnoty AST nebo ALT (3),

ve studii EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) mělo zvýšené hodnoty transamináz 20 % pacientů (4).

Další studie analyzovaly prognostický význam jaterních enzymů u nemocných se srdečním selháním. Analýza dat studie ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure) ukázala, že více než 40 % pacientů s akutním srdečním selháním má zvýšené hodnoty transamináz či bilirubinu, který se ukázal být silným nezávislým prediktorem 30denní mortality a rehospitalizací (5).

Podobně byl střednědobý prognostický význam zvýšení AST a ALT dokumentován v práci W. Chana a kol., kteří prokázali významnou asociaci zvýšení těchto enzymů s jedno- a dvouměsíční mortalitou a rehospitalizacemi u pacientů s akutním srdečním selháním (6). Data z registru RO-AHF (Romanian Acute Heart Failure Syndromes) zahrnovala soubor 489 pa-

cientů a ukázala vztah mezi zvýšenou hladinou ALT a jednorocní mortalitou (7).

Mechanismus zvýšení jaterních biomarkerů je intenzivně studován. V současnosti se předpokládá, že negativní působení srdečního selhání na jaterní parenchym je výsledkem působení dvou základních faktorů: (1) jaterní kongesce vzniklé jako důsledek objemového a tlakového přetížení a (2) snížení srdečního výdeje, který vede ke snížení perfuze jater a vzniku ischemického poškození jaterní tkáně (8). Oba mechanismy mohou dominovat u dvou základních klinických fenotypů kardiohepatální interakce: kongestivního a ischemického. Kongestivní fenotyp se vyznačuje vysokým centrálním žilním tlakem, který vede ke stáze krve v játrech a projevuje se spíše zvýšením obstrukčních jaterních parametrů (biochemicky je provázen především vzestupem alkalické fosfatázy, gama-glutamyltransferázy a přímého bilirubinu, méně pak vzestupem aspartátamidotransferázy a celkového bilirubinu). Naopak ischemický fenotyp

je provázen především významným zvýšením aspartátamidotransferázy a alaninamidotransferázy. Oba typy se mohou kombinovat. Je tomu tak i u těžkého akutního srdečního selhání, které často vzniká v terénu předchozího chronického městnání (8, 9).

I přes řadu poznatků, které přinesly dosud publikované studie potvrzující prognostický význam zvýšených hodnot transamináz, existuje mnoho limitací, které je třeba při interpretaci brát v úvahu. Patří mezi ně nejenom věk, pohlaví, anamnéza prodělaných onemocnění jater, potenciálně hepatotoxická medikace, zvýšený příjem alkoholu, ale také obezita či steatóza jater, které mohou ovlivnit zjištěné parametry.

I přes výše uvedené, naše studie ukázala, že zvýšení hodnot jaterních parametrů je časté u nemocných s akutním srdečním selháním a má prognostický potenciál.

*Práce byla podpořena prostředky
výzkumného projektu Lékařské fakulty UK
v Hradci Králové Progres Q40/03.*

LITERATURA

1. Pudil R, Tichý M, Blaha V, Praus R, Vojacek J. NT-proBNP correlates not only with ejection fraction, but also with inferior vena cava diameter in patients with acute heart failure. *Clin Chim Acta*. 2007; 378(1–2): 230.
2. Jolliffe N. Liver Function in Congestive Heart Failure. *J Clin Invest* 1930; 8: 419–433.
3. Allen LA, Felker GM, Pocock S, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11(2): 170–177.
4. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al. Clini-

- cal course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(3): 302–311.
5. Samsky MD, Dunning A, de Voore AD, et al. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: insights from ASCEND-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2016; 18: 424–432.
6. Chan WW, Waltman Johnson K, Friedman HS, Navaratnam P. Association between cardiac, renal, and hepatic biomarkers and outcomes in patients with acute heart failure. *Hospital Practice*. 2016; 44: 138–145.

7. Ambrosy AP, Gheorgiade M, Bubenek S, et al. The predictive value of transaminases at admission in patients hospitalized for heart failure: findings from the RO-AHF registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013; 2(2): 99–108.
8. Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010; 16(1): 84–90.
9. Goncalvesova E, Kovacova M. Heart failure affects liver morphology and function. What are the clinical implications? *Bratisl Lek Listy* 2018; 119(2): 98–102.