

pomocí skórovacích systémů. Za nejvíce rozšířené můžeme považovat HAS-BLED a ORBIT skóre (17). Tyto skórovací systémy jsou však zatíženy značnou nepřesností, které limitují jejich využití v klinické praxi. Z těchto důvodů jsou vytvářeny nové modely pro stanovení rizika krvácivých komplikací s odlišnými vstupními parametry, včetně využití nových biomarkerů. Tyto modely se jeví přesnější v odhadu rizika krvácení. Jedním z možných skórovacích systémů založených na biomarkerech je ABC-bleeding skóre (z angl. Age, Biomarker, Clinical history). Toto skóre, které zahrnuje i biomarkery (GDF-15, hs-TfT a hemoglobin), se jeví silnější v predikci krvácivých komplikací u nemocných s FS než klasické skórovací systémy (18, 19).

ABC-bleeding skóre bylo vyvinuto a validováno na kohortách studií s novými antikoagulancii ARISTOTLE (20) a RE-LY (21). Pacienti ve studii ARISTOTLE představovali derivační kohortu. V této kohortě byly nejsilnějšími prediktory krvácivých komplikací hladiny GDF-15, hemoglobinu a hs-TfT, věk a předchozí krvácení. Tyto parametry pak tvořily finální prediktivní model. Vzorky kohorty studie RE-LY byly použity jako validační. V obou studiích byla zjištěna vyšší výpovědní hodnota ABC-bleeding skóre oproti HAS-BLED a ORBIT: ARISTOTLE (c-index 0,68 vs. 0,61 resp. 0,65), RE-LY (c-index 0,71 vs. 0,62 resp. 0,68) (20, 21). Obdobná data máme k dispozici z biomarkerové podstudie ENGAGE AF-TIMI 48 (c-index 0,69 pro ABC-bleeding skóre vs. 0,62 pro HAS-BLED skóre) (22). Nicméně je nutné zmínit, že existují i kontroverzní data, která význam ABC-bleeding skóre snižují (19, 23). Nová doporučení ESC pro léčbu FS z roku 2020 jsou proto k ABC-bleeding skóre rezervovanější (17).

GDF-15 byl rovněž testován v predikci celkové mortality u nemocných s FS. Na základě dat ze studií ARISTOTLE a RE-LY byl vytvořen model pro ABC-death skóre. Do skóre byly obdobným způsobem vybrány klinické a laboratorní parametry věk, srdeční selhání, NT-proBNP, hsTfT a GDF-15 pro finální model (c-index 0,74) (24). Tato data také ukazují, že nemocní s nejvyššími hodnotami ABC-death skóre nejvíce profitují z léčby novými antikoagulancii. Velice zjednodušeně lze data také hodnotit způsobem, že u nemocných s FS každý z biomarkerů predikuje jinou událost. HsTfT predikuje náhlou srdeční smrt, NT-proBNP pak úmrtí při progresi srdečního selhání GDF-15 předpovídá riziko úmrtí na krvácivou komplikaci.

## GDF-15 u ischemické choroby srdeční

Zvýšení sérových koncentrací GDF-15 je negativním prediktorem mortality u nemocných s akutním infarktem s ST elevacemi (STEMI) (25) i u infarktů bez ST elevací (nonSTEMI) (6, 26–28). Údaje o mortálním významu GDF-15 u STEMI vycházejí z trombolytických studií

(ASSENT)-2 a ASSENT-plus (25). Více dat je k dispozici u nonSTEMI. Z dat studie PLATO (srovnání clopidogrelu a ticagreloru u nemocných s nonSTEMI) vyplývá, že vyšší hladiny GDF-15 mohou predikovat rozvoj kardiovaskulárních komplikací bez ohledu na indikaci k intervenční léčbě a zároveň, že význam léčby ticagrelorem se zvyšuje s hladinou GDF-15 (26). Vstupní hladiny GDF-15 dále identifikují ty nemocné s nonSTEMI, kteří nejvíce profitovali z časně intervenční léčby (27). Vysoké hladiny cirkulujícího GDF-15 jsou dále spojeny s rizikem rozvoje srdečního selhání (6) a spolu s dalšími faktory ukazují na zvýšené riziko 6měsíční mortality (GRACE skóre) (29). Všechna tato data potvrzuje analýza vzorků pacientů ve studii MERLIN-TIMI 36. Hladiny GDF-15 přispívají k predikci celkové mortality, kardiovaskulární mortality, kombinace kardiovaskulární mortality a reinfarktů v jednorozhodném sledování. Testovány byly jak samotné hladiny GDF-15, tak i adjustované na klinické, demografické i laboratorní parametry (NT-proBNP a hladiny hsTfT) (30). Nicméně dle posledních doporučení pro léčbu pacientů s nonSTEMI z roku 2020 jsou nové biomarkery, včetně GDF-15, považovány pouze za pomocné ukazatele (31).

Plazmatické hladiny GDF-15 mohou reagovat na intervenční či chirurgické zákroky. Víme, že v průběhu a po provedení chirurgické revaskularizace hladiny GDF-15 postupně vzrůstají až na trojnásobnou hodnotu oproti vstupním hladinám. Velikost vzestupu korespondovala s markery srdečního poškození a byla závislá na přítomnosti renální insuficience (32). Po perkutánní koronární intervenci významné stenózy věnčitě tepny se hodnoty GDF-15 rovněž mírně mění. Nejprve je patrný vzestup hladin GDF-15, a to za 30 min od intervence. Za 3 hodiny poté je dosaženo maxima hodnot. Za 72 hodin od intervence se hladiny ustálí na hodnotě odpovídající vstupním hladinám (33).

Dynamika změny by mohla ale také předpovídat komplikace zákroků. Z minulosti víme, že dynamika změn GDF-15 např. po kardiokirurgickém výkonu předpovídá srdeční selhání a renální insuficenci (32).

## Závěr

GDF-15 je v řadě případů velice nadějným biomarkerem, který je schopen přispět k odhadu klinického stadia řady onemocnění, průběhu dalšího vývoje nebo rizika komplikací. Svůj přínos pro stanovení diagnózy může mít GDF-15 i v počátečních stadiích onemocnění, kdy je část onemocnění asymptomatická a nelze zcela odhadnout další průběh. Protein GDF-15 je však nutné považovat za parametr, který je obrazem integrace více patofyziologických dějů, než aby byl zcela specificky svázán s konkrétními kardiovaskulárními onemocněními. Hladiny GDF-15 odráží tedy nejspíše celkovou kondici organismu.

## LITERATURA

1. Zimmers TA, Jin X, Hsiao EC et al. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury. *Shock*. 2005; 23(6): 543–548.
2. Mulligan SE, Lin-Schmidt X, Chin CN et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates. *Nat Med*. 2017; 23(10): 1150–1157.
3. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G et al. Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. *Clin Chem*. 2007; 53(2): 284–291.
4. Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9(4): 337–345.
5. Galenko O, Jacobs V, Knight S et al. Circulating Levels of Biomarkers of Cerebral Injury in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019; 124(11): 1697–700.
6. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(1): 203–210.
7. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC et al. Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. *JACC Heart Fail*. 2015; 3(1): 30–39.
8. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(11): 1249–1256.
9. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *J Clin Med*. 2020; 9(4).