



Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы

Мещеряков Ю. В.^{1,2,3}, Губарева И. В.¹, Губарева Е. Ю.¹, Алексеева А. Ю.⁴

Данная обзорная статья посвящена роли активации симпатической нервной системы (СНС) и значению определения концентрации нового биомаркера-производного хромогранина А катестатина (CST) для оценки прогноза больных с сердечной недостаточностью. В статье детально проанализированы работы, посвященные метаболизму маркера, его роли в клинических состояниях, сопровождающихся избыточной продукцией катехоламинов, в т.ч. способность компенсировать негативные последствия воздействия СНС на сердечно-сосудистую систему. Также в работе представлены основные положения исследований пациентов с сердечной недостаточностью, показана корреляционная зависимость уровня CST от функционального класса и стадии заболевания, возможности и потенциальные преимущества оценки маркера в дополнение к традиционным подходам у лиц, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, гиперсимпатикотония, катехоламины, катестатин, биомаркеры, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; ²ФГБУ НИИЦ ТПМ Минздрава России, Москва; ³GMS clinic, Москва; ⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Мещеряков Ю. В.* — аспирант кафедры внутренних болезней, врач-ординатор кардиолог, врач-терапевт, клинический фармаколог, ORCID: 0000-0002-1650-1411, Губарева И. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Губарева Е. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Алексеева А. Ю. — ординатор кафедры нервных болезней ИПО, ORCID: 0000-0002-3361-9155.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mesheryakov.yuri@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, КТТ — смерть от всех причин, НЭ — норэпинефрин, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СН — сердечная недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CST — катестатин, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 28.04.2021

Рецензия получена 04.05.2021

Принята к публикации 29.07.2021



Для цитирования: Мещеряков Ю. В., Губарева И. В., Губарева Е. Ю., Алексеева А. Ю. Роль катестатина в развитии и декомпенсации сердечной недостаточности: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S3):4492. doi:10.15829/1560-4071-2021-4492

Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review

Meshcheryakov Yu. V.^{1,2,3}, Gubareva I. V.¹, Gubareva E. Yu.¹, Alekseeva A. Yu.⁴

The current literature review covers the role of sympathetic nervous system activation (SNS) and the significance of a new biomarker catestatin (CST), which is a chromogranin A-derived peptide, for assessing prognosis of patients with heart failure (HF). This review details the works devoted to CST metabolism and its role in clinical conditions with excessive catecholamine production, including the ability to counterbalance the adverse effects of SNS on cardiovascular system. The paper also presents the central results of studies on HF patients and shows the correlation of the CST level with HF functional class and stage. In addition, particular attention is paid on the possibilities and potential benefits of assessing the CST in addition to conventional management of patients hospitalized due to acute decompensated heart failure.

Keywords: heart failure, hypersympathicotonia, catecholamines, catestatin, biomarkers, risk stratification.

¹Samara State Medical University, Samara; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³GMS clinic, Moscow; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Relationships and Activities: none.

Meshcheryakov Yu. V.* ORCID: 0000-0002-1650-1411, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Alekseeva A. Yu. ORCID: 0000-0002-3361-9155.

*Corresponding author: mesheryakov.yuri@gmail.com

Received: 28.04.2021 **Revision Received:** 04.05.2021 **Accepted:** 29.07.2021

For citation: Meshcheryakov Yu. V., Gubareva I. V., Gubareva E. Yu., Alekseeva A. Yu. Role of catestatin in development and decompensation of heart failure: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4492. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4492

Сердечная недостаточность (СН) — глобальная медицинская и социально-экономическая проблема. Увеличение средней продолжительности жизни населения закономерно сопровождается ростом числа больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, для большинства из которых развитие СН — ожидаемый исход. Как следствие, распространенность СН все больше приобретает характер не-

инфекционной пандемии. Так, по данным регистра Global Health Data Exchange, распространённость СН уже превышает 64 млн случаев (8,52 на 1 тыс. жителей), что соответствует 9,91 млн лет, утраченных из-за инвалидности и 346,17 млрд USD расходов [1, 2]. Однако, несмотря на достижения в терапии СН последних десятилетий, широкого внедрения в клиническую практику имплантируемых устройств и по-

явления препаратов с принципиально новыми механизмами действия, выживаемость больных в течение первых 5 лет с момента постановки диагноза СН не превышает 50% [3-6]. По данным российских эпидемиологических исследований, к 2014г распространенность хронической СН (ХСН) достигла 10,2% [7] с отчетливой тенденцией роста числа таких больных. Введенные в большинстве стран мира ограничения, вызванные новой коронавирусной инфекцией, также отрицательно сказались на качестве медицинских мероприятий. Так, например, по данным King's College Hospital London, число госпитализаций больных с СН в период пандемии вынужденно снизилось, что привело к поступлению больных в более тяжелом состоянии и с более выраженными проявлениями СН [8].

СН представляет собой многокомпонентный клинический синдром, гемодинамическим последствием которого является неспособность сердца обеспечивать необходимые метаболические потребности и перфузию органов и тканей вследствие развития структурных и/или функциональных нарушений, ведущих к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления [9]. Активация нейрогормональных систем в ответ на снижение насосной функции поддерживает кратковременный период сердечной компенсации. Постепенно, за счет повышенной активности симпатической нервной системы (СНС), обеспечивающей повышение уровня циркулирующих катехоламинов, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), явления декомпенсации усугубляются [10]. Хроническая перегрузка СНС и активация РААС способствуют электрическому и структурному ремоделированию миокарда с развитием гипертрофии и фиброза [11], что объясняет успех лекарственных средств, обладающих модулирующим эффектом на СНС и РААС [12].

Проявления СН неспецифичны и часто могут быть вызваны сразу несколькими конкомитантными патологиями. Данная особенность часто приводит к несвоевременной диагностике и отсроченному старту/эскалации терапии, негативным клиническим исходам, дополнительным госпитализациям и увеличению затрат. Клинико-инструментальные факторы риска, в т.ч. функциональный класс СН, показатели общепринятых лабораторных исследований, низкая фракция выброса левого желудочка обладают недостаточной самостоятельной прогностической способностью для выявления пациентов с наихудшим прогнозом [13, 14]. Упомянутые выше нейрогормональные сигнальные каскады и патологические процессы ремоделирования предвосхищают возникновение симптоматической желудочковой дисфункции [15]. В этом контексте оценка уровня лабораторных биомаркеров, в т.ч. с включением сразу нескольких

маркеров в общую аналитическую панель, позволяет существенно упростить процесс определения риска, а также создает представление об основных патофизиологических механизмах, которые реализуются у пациентов с острой и с ХСН [16]. В настоящее время одним из наиболее перспективных маркеров является катестатин (CST) — супрессор и ингибитор высвобождения катехоламинов, отражающий повышенную активность СНС при СН, и действующий как компенсаторный негативный регулятор метаболизма катехоламинов, в то время как более высокие уровни CST являются независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХСН [17].

Целью настоящего обзора является анализ современных представлений о роли симпатической активации в развитии и декомпенсации СН и диагностико-прогностических возможностей CST.

Гиперактивация СНС у пациентов с СН

Хроническая избыточная активность СНС — один из ключевых патофизиологических механизмов, реализующихся у пациентов с СН. В острой фазе повышенная активность СНС компенсирует снижение сократительной способности миокарда, однако в долгосрочной перспективе она становится основным движущим механизмом сердечной дисфункции, поскольку способствует дезадаптивной гипертрофии сердца и гибели клеток [18, 19]. Три десятилетия назад Swedberg K, et al. (1984) показали, что пациенты с ХСН имеют значительно более высокие концентрации норэпинефрина (НЭ) в артериальных и коронарных синусах по сравнению с пациентами без ХСН, в то время как чистый выброс НЭ в миокарде у пациентов с ХСН был примерно в 20 раз выше, чем у пациентов без ХСН [20]. Данное наблюдение нашло подтверждение в исследованиях на пациентах с ХСН, у которых плазменные уровни НЭ и дофамина были значительно выше по сравнению с пациентами без ХСН, что является отражением повышенной симпатической активности у таких пациентов [21]. Активация норадренергических нейронов в головном мозге также может быть механизмом генерализованного симпато-возбуждающего ответа, наблюдаемого при СН [22, 23]. Было показано, что РААС является основным регулятором активности СНС в головном мозге через рецептор ангиотензина II типа 1 [24]. Кроме того, исторические исследования показали, что 24-часовая экскреция с мочой катехоламинов и их О-метилированных метаболитов была значительно выше у пациентов с застойной СН и отражала функциональную тяжесть заболевания, оцениваемую по классу Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [25, 26].

Избыточная продукция катехоламинов (“spillover”) токсична для миокарда, способствует старению

и воспалению кардиомиоцитов, усиливает регуляцию пути супрессора опухоли p53, продукцию молекул адгезии эндотелиальными клетками и макрофагами и опосредованно приводит к дисфункции кардиомиоцитов [27]. Также раннее на пациентах с феохромоцитомами и параганглионарными образованиями было показано, что хроническое персистирующее воздействие катехоламинов приводит к интерстициальному фиброзу, апоптозу миоцитов, снижению сократительной способности ввиду развития структурной дезорганизации, а также негативно влияет на чувствительность и функцию сердечных β -адренорецепторов [28].

Катестатин

CST представляет собой пептид из 21 аминокислотного фрагмента, который образуется в результате посттрансляционного расщепления гормона-предшественника хромогранина А. Основной функцией пептида, идентифицированного в 1997г Sushil K. Mahata, является отрицательная регуляция высвобождения катехоламинов через механизм неконкурентного и обратимого антагонизма в отношении нейрональных никотиновых холинергических рецепторов (nAChR) [29]. CST секретируется нейроэндокринными тканями и нервными окончаниями, а также широко представлен в секреторных гранулах клеток кожи, органов чувств и миокарда. Его наиболее важным физиологическим эффектом является аутокринное воздействие на хромоаффинные клетки в мозговом веществе надпочечников и адренергических нейронах, посредством которого он модулирует выброс катехоламинов (в первую очередь норадреналина). Кроме того, CST является мощным регулятором артериального давления, поскольку способен оказывать прямое сосудорасширяющее действие, активирует высвобождение гистамина из тучных клеток и стимулирует выработку NO в эндотелиальных клетках [30].

В хромоаффинных клетках за счет активации ионотропных нейрональных никотиновых холинергических рецепторов (nAChR) увеличивается проникновение Na^+ в клетку, что дополнительно деполяризует клеточную мембрану и обеспечивает активацию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов и последующее проникновение Ca^{2+} внутрь клеток, что приводит к мобилизации хромоаффинных гранул и экзоцитозу нейрогормонов, нейропептидов и катехоламинов. Секретированный в ходе экзоцитоза за пределы клетки хромогранина претерпевает внеклеточный посттрансляционный протеолитический процессинг с высвобождением нескольких биоактивных пептидов и CST, которые связывают nACh-рецепторы хромоаффинных клеток аутокринным способом, таким образом противодействуя действию ACh на периферии [31-33]. В работах Mahapatra NR, et al.

(2006) было показано, что CST также ингибирует никотин-индуцированное высвобождение нескольких ко-трансммиттеров из хромоаффинных гранул — нейропептида Y, аденозинтрифосфокиназы, хромогранинов и катехоламинов, указывая, таким образом, на огромный потенциал маркера в регуляции трансмиссии нейропептидов [34].

Среди других установленных эффектов CST на сердечно-сосудистую функцию выделяют способность CST подавлять бета-адренергическую активацию, стимуляцию ангиогенеза и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, снижение тромбогенности эндотелиальных клеток, подавление атеросклероза и воспаления, а также способность оказывать кардиопротекторное и противоапоптотическое действие, что было недавно продемонстрировано на модели реперфузионного повреждения кардиомиоцитов крыс [30]. CST также активирует β_2 -ARs-PI3K-eNOs-NO сигнальный путь в эндотелиальных клетках эндотелия, играющий роль в ремоделировании миокарда [35]. В недавно опубликованном исследовании Alam MJ, et al. (2020) было продемонстрировано, что CST оказывает прямое и независимое ингибирующее действие на норадреналин-индуцированную гипертрофию в культивируемых H9c2 сердечных миоцитах, и что он участвует в регуляции большого числа фетальных генов, вовлеченных в процесс гипертрофии миокарда [36]. Кроме того, CST притупляет стимулирующие эффекты норадреналина и других митогенных сигналов на β_1 и β_2 адренергические рецепторы, тем самым указывая на способность CST оказывать прямое модулирующее действие на адренергическую передачу на рецепторном уровне. Аналогично, в модели сердца крысы CST активировал β_2 и β_3 адренергические рецепторы, тем самым повышая активность эндотелиальной синтазы оксида азота и, следовательно, повышая уровень циклического гуанилмонофосфата (цГМФ) и фосфодиэстеразы типа 2 [37].

Хроническое введение экзогенного CST положительно влияет на вегетативную функцию, сокращает продолжительность интервала QT и продолжительность потенциала действия, а также снижает частоту экспериментально индуцированных желудочковых аритмий на крысиной модели инфаркта миокарда (ИМ) [38]. В подтверждение данного наблюдения, на крысиной модели гиперadrenergической гипертензии с аблированным геном *ChgA* на электрокардиограмме были выявлены значительно более длинные интервалы QT, увеличенные амплитуды R-зубцов, а также увеличение частоты сердечных сокращений в состоянии покоя с переменным QT, демонстрируя зависимость повышенной аритмогенности от низкого циркулирующего уровня CST [39]. Данные доклинические наблюдения нашли подтверждение в клинических работах — повышенный уровень CST

был независимым предиктором злокачественных нарушений ритма у пациентов с ИМ [40]. Поначалу это наблюдение может показаться нелогичным, однако оно может быть объяснено тем, что уровни CST отражают компенсаторную реакцию на повышенную активность СНС и избыточный выброс катехоламинов. Таким образом, циркулирующие уровни CST, вероятно, “отражают” биологический оборот катехоламинов и выраженность активности СНС. Наконец, кардиопротекторные эффекты CST, вероятно, подавляются избыточной активацией СНС в условиях ИМ или декомпенсации СН, даже несмотря на относительно высокие уровни циркулирующего CST.

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, в которых изучалась роль CST в СН. В исследовании Zhu D, et al. (2011) была продемонстрирована зависимость уровня CST от стадии болезни. Так, плазменный уровень CST постепенно снижался по мере прогрессирования от стадии А до стадии С. Существенные различия между уровнями CST у групп пациентов “стадия А” и “стадия В” позволили выделить пороговое значение CST 19,73 нг/мл как обеспечивающее чувствительность 90% и специфичность 50,9% для выявления пациентов стадии В [41]. Данное наблюдение имеет клиническое значение, поскольку стадия В предполагает наличие бессимптомной структурной перестройки миокарда. Таким образом, низкий уровень CST может применяться в качестве индикатора структурной перестройки миокарда у бессимптомных пациентов с СН.

В исследовании Liu L, et al. (2013), проведенном в схожих условиях, плазменные уровни CST были выше у пациентов с СН по сравнению с контрольными испытуемыми и положительно коррелировали с классом ХСН по NYHA. Кроме того, этиология СН (систолическая или нет) и класс NYHA являлись предикторами плазменного уровня CST, в то время как мозговой натрийуретический пептид превзошел CST с точки зрения выявления умеренной-тяжелой СН, а добавление CST к мозговому натрийуретическому пептиду не улучшило диагностическую точность [42].

В недавно опубликованном исследовании Woowies L, et al. (2020) оценивалась диагностическая полезность оценки концентраций CST в плазме крови в качестве предиктора комбинированной конечной точки, включающей в себя случаи незапланированной госпитализации и смерти от всех причин (КТТ) у гемодинамически стабильных пациентов с декомпенсацией ХСН с сохраненной фракцией выброса в период двухлетнего наблюдения после госпитализации. В исследование были включены 52 пациента с ХСН II-III классов по NYHA и группа контроля из 24 здоровых добровольцев. Важной особенностью исследования было проведение оценки вариабельности мар-

кера до и после проведенного кардиопульмонального нагрузочного тестирования. Данная особенность дизайна исследования следует из предположения, что благодаря ответным компенсаторным механизмам (а именно, гиперактивации СНС или РААС), концентрационные изменения CST в ответ на физическую нагрузку у больных СН и соматически здоровых лиц могут быть разными. За 12- и 24-мес. периоды наблюдения было зафиксировано 6 и 11 достижений КТТ, соответственно. Пациенты, достигшие КТТ в течение 24-мес. наблюдения, характеризовались статистически значимо более низкими уровнями CST, как до физической нагрузки, так и после суб- и максимальной физической нагрузки. После эргоспирометрии в группе КТТ наблюдалось явное снижение концентрации CST, а ROC-анализ и построенные кривые Каплана-Мейера показали, что одновременная оценка N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида и CST после нагрузочного тестирования позволяет идентифицировать пациентов-кандидатов на более агрессивное лечение ХСН с более тяжелым течением заболевания [43].

В исследовании CATSTAT-HF, проведенном Vrovas JA, et al. (2019), было показано, что пациентам с острой декомпенсацией СН характерны более высокие уровни CST в сыворотке крови, если они принадлежат к более высокому функциональному классу NYHA, в то время как циркулирующие уровни CST были значительно выше у пациентов с ишемической этиологией заболевания, что, вероятно, отражает повышенную нейрогуморальную активацию СНС у таких пациентов (в исследовании — пациенты с ИМ в анамнезе) [44]. В том же исследовании было выявлено, что уровни CST не различались по фенотипам фракции выброса левого желудочка, в то время как уровни CST независимо коррелировали с классом NYHA, отношением окружности талии к окружности бедер (“waist-to-hip ratio”), гликированным гемоглобином, холестерином липопротеидов низкой плотности, холестерином не-липопротеидов низкой плотности, высокочувствительным сердечным тропонином I и частотой сердечных сокращений при поступлении и в покое. Также исследование CATSTAT-HF показало, что уровни CST у умерших за период наблюдения пациентов значительно выше по сравнению с выжившими. Исследователи предполагают, что это может быть связано с повышенной склонностью к возникновению желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смертью у пациентов с повышенным уровнем CST во время госпитализации. В исследовании Pei Z, et al. (2014) показано, что у пациентов с острым ИМ CST является независимым предиктором злокачественных аритмий во время госпитализации, а частота злокачественных аритмий тесно связана с повышением уровня CST [40].

Заключение

Согласно современным представлениям, СН — это многокомпонентный клинический синдром, естественное развитие которого приводит к дисфункции и патологическому ремоделированию миокарда. Помимо известных большинству практикующих клиницистов натрийуретических пептидов, в настоящее время идентифицированы сразу несколько молекул-биомаркеров, которые потенциально способны открыть дополнительные возможности в диагностике, классификации, прогнозировании, а также мониторинге эффективности терапии больных с СН. С позиций определения симпатической нагрузки у больных СН представляется перспективной оценка производных хромогранина А, в особенности CST. Более того, мы полагаем, что в будущем центральное место в диагностике таких пациентов займет панельная маркерная

диагностика, в частности, включающая в себя одно-временную оценку нового маркера CST в сочетании с натрийуретическим пептидом, тропонинами, высокочувствительным С-реактивным белком, sST2 и другими клинико-инструментальными показателями. Так, CST, по-видимому, является надежным маркером активности СНС, а его высокие значения у пациентов с СН отражают тяжесть заболевания. Однако, несмотря на положительные результаты отдельных исследований, клиническая полезность оценки уровня CST как отдельно, так и в рамках многомаркерного подхода требует подтверждения в более крупных проспективных клинических исследованиях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020;5(Ci):15. doi:10.21037/amj.2020.03.03.
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: Regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
- Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(3):239-48. doi:10.1093/eurjhf/hfq002.
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational research programme: The heart failure Pilot survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1076-84. doi:10.1093/eurjhf/hfq154.
- Elias A, Agbarieh R, Saliba W, et al. SOFA score and short-term mortality in acute decompensated heart failure. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-77967-2.
- Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Bromage DI, Cannata A, Rind IA, et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):978-84. doi:10.1002/ejhf.1925.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Bencivenga L, Liccardo D, Napolitano C, et al. β -Adrenergic Receptor Signaling and Heart Failure: From Bench to Bedside. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):409-19. doi:10.1016/j.hfc.2019.02.009.
- Tripodakiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. *Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications*. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1747-62. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.015.
- O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail*. 2018;11(5):e004446. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, et al. Predicting survival in heart failure: A risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1404-13. doi:10.1093/eurheartj/ehs337.
- Benbarkat H, Addetia K, Eisenberg MJ, et al. Application of the Seattle heart failure model in patients >80 years of age enrolled in a tertiary care heart failure clinic. *Am J Cardiol*. 2012;110(11):1663-6. doi:10.1016/j.amjcard.2012.07.034.
- Gaggin HK, Jr J.L.J. *Biochimica et Biophysica Acta Biomarkers and diagnostics in heart failure*. *BBA — Mol Basis Dis*. 2013. doi:10.1016/j.bbdis.2012.12.014.
- Ibrahim NE, Januzzi JL. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res*. 2018;123(5):614-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
- Peng F, Chu S, Ding W, et al. The predictive value of plasma catestatin for all-cause and cardiac deaths in chronic heart failure patients. *Peptides*. 2016;86:112-7. doi:10.1016/j.peptides.2016.10.007.
- Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114(11):1815-26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.
- Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol*. 2012;59(2):117-22. doi:10.1016/j.jjcc.2011.12.006.
- Swedberg K, Viquerat C, Rouleau JL, et al. Comparison of myocardial catecholamine balance in chronic congestive heart failure and in angina pectoris without failure. *Am J Cardiol*. 1984;54(7):783-6. doi:10.1016/S0002-9149(84)80208-8.
- Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, et al. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med*. 1985;78(3):455-60. doi:10.1016/0002-9343(85)90338-9.
- Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(3):570-8. doi:10.1016/0735-1097(94)90738-2.
- Aggarwal A, Esler MD, Lambert GW, et al. Norepinephrine turnover is increased in suprabulbar subcortical brain regions and is related to whole-body sympathetic activity in human heart failure. *Circulation*. 2002;105(9):1031-3. doi:10.1161/hc0902.105724.
- Zucker IH, Schultz HD, Patel KP, et al. Regulation of central angiotensin type 1 receptors and sympathetic outflow in heart failure. *Am J Physiol — Hear Circ Physiol*. 2009;297(5). doi:10.1152/ajpheart.00073.2009.
- Mäurer W, Tschada R, Manthey J, et al. Catecholamines in Patients with Heart Failure. Edited by W. Delius, E. Gerlach, H. Grobecker, and W. Kübler. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1981. doi:10.1007/978-3-642-68321-3_22.
- Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med*. 1965;39(3):442-51. doi:10.1016/0002-9343(65)90211-1.
- Katsumi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Catecholamine-induced senescence of endothelial cells and bone marrow cells promotes cardiac dysfunction in mice. *Int Heart J*. 2018;59(4):837-44. doi:10.1536/ihj.17-313.
- Santos JRU, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res*. 2019;51(7):458-69. doi:10.1055/a-0669-9556.
- Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release: A discrete chromogranin A fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*. 1997;100(6):1623-33. doi:10.1172/JCI119686.
- Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol*. 2020;12(8):373-408. doi:10.4330/wjcv.12.8.373.
- Fung MM, Salem RM, Mehtani P, et al. Direct vasoactive effects of the chromogranin a (CHGA) peptide catestatin in humans in vivo. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(5):278-87. doi:10.3109/10641960903265246.
- Kennedy BP, Mahata SK, O'Connor DT, Ziegler MG. Mechanism of cardiovascular actions of the chromogranin A fragment catestatin in vivo. *Peptides*. 1998;19(7):1241-8. doi:10.1016/s0196-9781(98)00086-2.

33. Troger J, Theurl M, Kirchmair R, et al. Granin-derived peptides. *Prog Neurobiol*. 2017;154:37-61. doi:10.1016/j.pneurobio.2017.04.003.
34. Mahapatra NR, Mahata M, Mahata SK, O'Connor DT. The chromogranin A fragment catestatin: Specificity, potency and mechanism to inhibit exocytotic secretion of multiple catecholamine storage vesicle co-transmitters. *J Hypertens*. 2006;24(5):895-904. doi:10.1097/01.hjh.0000222760.99852.e0.
35. Liu R, Sun NL, Yang SN, Guo JQ. Catestatin could ameliorate proliferating changes of target organs in spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(11):2157-62. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20120757.
36. Alam MJ, Gupta R, Mahapatra NR, Goswami SK. Catestatin reverses the hypertrophic effects of norepinephrine in H9c2 cardiac myoblasts by modulating the adrenergic signaling. *Mol Cell Biochem*. 2020;464(1-2):205-19. doi:10.1007/s11010-019-03661-1.
37. Angelone T, Quintieri AM, Pasqua T, et al. Phosphodiesterase type-2 and NO-dependent S-nitrosylation mediate the cardioinhibition of the antihypertensive catestatin. *Am J Physiol — Hear Circ Physiol*. 2012;302(2). doi:10.1152/ajpheart.00491.2011.
38. Wang D, Liu T, Shi S, et al. Chronic Administration of Catestatin Improves Autonomic Function and Exerts Cardioprotective Effects in Myocardial Infarction Rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(6):526-35. doi:10.1177/1074248416628676.
39. Dev NB, Mir SA, Gayen JR, et al. Cardiac electrical activity in a genomically "humanized" chromogranin A monogenic mouse model with hyperadrenergic hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(5):483-93. doi:10.1007/s12265-014-9563-7.
40. Pei Z, Ma D, Ji L, et al. Usefulness of catestatin to predict malignant arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. *Peptides*. 2014;55:131-5. doi:10.1016/j.peptides.2014.02.016.
41. Zhu D, Wang F, Yu H, et al. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure. *Biomarkers*. 2011;16(8):691-7. doi:10.3109/1354750X.2011.629058.
42. Liu L, Ding W, Li R, et al. Plasma levels and diagnostic value of catestatin in patients with heart failure. *Peptides*. 2013;46:20-5. doi:10.1016/j.peptides.2013.05.003.
43. Woowiec L, Rogowicz D, Banach J, et al. Catestatin as a New Prognostic Marker in Stable Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Two-Year Follow-Up. *Dis Markers*. 2020;2020. doi:10.1155/2020/8847211.
44. Borovac JA, Glavas D, Susilovic Grabovac Z, et al. Catestatin in Acutely Decompensated Heart Failure Patients: Insights from the CATSTAT-HF Study. *J Clin Med*. 2019;8(8):1132. doi:10.3390/jcm8081132.