

PŘÍNOS STANOVENÍ B-NATRIURETICKÉHO PEPTIDU PRO MONITORACI LÉČBY CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

I. Málek, M. Kubánek

Souhrn

Chronické srdeční selhání je spojeno s aktivací sympatoadrenální osy a dalších humorálních systémů. Převažují systémy vazokonstrikční, vyvažované do jisté míry vazodilatačními systémy, z nichž nejvýznamnější jsou natriuretické peptidy. Hodnocení těchto působků, zvláště B-natriuretického peptidu (BNP), pomáhá v diagnostice srdečního selhání. Pomocí tohoto hodnocení můžeme odhadnout aktuální hemodynamický stav i další vývoj onemocnění. Zvláště cenné je opakované měření. Dosud však není dostatek důkazů pro konstatování, že znalost dynamiky BNP přímo ovlivní volbu léčebného postupu. U nemocných po transplantaci srdce není zvýšení BNP projevem akutní rejekce, ale svědčí pro subklinické poškození štěpu, které může ovlivnit další osud nemocného.

Klíčová slova

B-natriuretický peptid – srdeční selhání – transplantace srdce

Summary

The benefit of measurement of B-type natriuretic peptide for monitoring the treatment of chronic cardiac failure. Chronic heart failure is connected with the activation of sympatoadrenal and other humoral systems. Activation of vasoconstrictive/proliferative systems is to some extent counterbalanced by natriuretic peptides and other vasoactive substances. The evaluation of natriuretic peptides, especially BNP is valuable in the diagnosis of heart failure, assessment of actual hemodynamic status, development of symptoms and prognosis. However, there is not enough evidence that knowledge of BNP dynamics directly influence therapeutic decisions. In patients after heart transplantation increased blood concentration of BNP is not a consequence of acute rejection, but can be hold as a marker of subclinical graft damage, which could influence the fate of the patient.

Keywords

B-natriuretic peptide – heart failure – cardiac transplantation

není přesně znám, pravděpodobně se degradují v ledvinách.

Plazmatické hladiny BNP a NT-proBNP korelují s pokročilostí CHSS. Mezi praktické aplikace stanovení uvedených hladin patří diagnostika srdečního selhání, stanovení prognózy, monitorace léčby i léčebné využití rekombinantního BNP. V této práci se zaměříme na využití BNP pro monitoraci léčby CHSS.

Metody stanovení B-natriuretického peptidu

Nejčastěji používané metody stanovení natriuretických peptidů jsou uvedené v tab. 1, hodnoty u pacientů, kteří netrpí kardiovaskulárním onemocněním a mají normálně fungující levou komoru (LK) uvádí tab. 2. Při posuzování významu stanovení BNP pro vedení léčby CHSS si musíme uvědomit některé skutečnosti:

1. hladiny BNP ovlivňuje kromě srdečního selhání i řada dalších patologických stavů [1] (tab. 3);
2. korelace s hemodynamickými parametry je pouze volná vzhledem k různé dynamice změn obou veličin [3];
3. jednorázově změřená hodnota u léčeného pacienta vykazuje vysoký stupeň variability, můžeme zde nalézt i normální hodnoty. Ukazuje se, že pro posuzování a vedení léčby bude užitečné sledovat spíše dynamiku změn než jednotlivé hodnoty. Při opakovaném vyšetření musíme počítat s určitou variabilitou hodnot; v případě kompenzovaného srdečního selhání se uvádí 15 % pro BNP a 8 % pro NT-proBNP [4].

BNP jako prediktor prognózy nemocných s CHSS

Existuje shoda, že BNP a NT-proBNP jsou silnými prediktory prognózy nezávislé na ejekční frakci LK, NYHA třídě, vrcholové spotřebě

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je spojeno s aktivací sympatoadrenální osy a dalších humorálních systémů. Převažují systémy vazokonstrikční, které navozují retenci natria a nepříznivě ovlivňují další průběh onemocnění. Tento efekt je do jisté míry vyvažován vazodilatačními systémy, jejichž společným účinkem je vazodilatace, navození natriurézy a antimitogenní efekt. Jako lokální vazodilatátory působí prostaglandin E_2 , prostacyklin, oxid dusnatý, systém kalikrenin, adrenomedulin a další. Nejvýznamnější úlohu však mají srdeční natriuretické peptidy. Jsou známy od roku 1956, kdy Kirsch poprvé našel v síňovém myokardu endokrinní granula. Tato byla následně identifikována jako atriální natriuretický peptid (ANP), v dalších letech B-natriuretický peptid (BNP) a poslední C-natriuretický peptid (CNP).

Ve zdravém srdci je ANP produkován v síňích, kde je uvolňován z granul v cytoplasmě.

Tvorba BNP je u zdravého srdce velmi nízká, dá se prokázat v srdečních síních i komorách. U srdečního selhání převažuje produkce BNP v srdečních komorách. ANP i BNP vznikají ve formě prekurzoru, jsou intracelulárně štěpeny na aktivní hormon a biologicky inaktivní N-terminál (NT-pro ANP, NT-proBNP). Jedná se o nízkomolekulární polypeptidy, jejichž účinek je zprostředkován receptorem pro natriuretické peptidy. Oba peptidy mají řadu farmakologických účinků: navozují natriurézu, vazodilataci, inhibují sekreci reninu, aldosteronu, vazopresinu a kortikotropinu, mají antimitogenní efekt na endotel, hladké svalové buňky a myokard. Natriuretický efekt je podmíněn inhibicí resorpce sodíku v proximálním tubulu a sběrném kanálku; nepřímo jej ovlivňuje inhibice renin-angiotenzinového systému. Odstraňování ANP a BNP zajišťuje clearencový receptor natriuretických peptidů a dále neutrální endopeptidáza. Mechanismus zániku N-terminálních fragmentů

kyslíku, tlaku v zaklínění, hladině katecholaminů i plazmatické reninové aktivity [5,6]. Zvýšené hladiny predikují nejen úmrtí na progresi srdečního selhání, ale i náhlou srdeční smrt [7]. U pacientů, kteří jsou léčeni pro akutní dekompenzaci předpovídá následný vývoj (nutnost rehospitalizace a úmrtí) spíše hodnota BNP stanovená po léčbě při propuštění nemocného [8,9].

U nemocných s pokročilým srdečním selháním pomáhá vyšetření BNP k zpřesnění rizikové stratifikace [6] a stává se součástí algoritmu vyšetření kandidáta srdeční transplantace. U nemocných s dekompenzovaným a čerstvě vzniklým srdečním selháním mohou být změny hladin BNP v krvi rychlé a jejich znalost může přispět k rozhodování o dalším postupu (graf 1). Další aplikací je odhad vývoje plicní hypertenze (PH). Posuzování přítomnosti, stupně a reverzibility PH je při zvažování srdeční transplantace zásadně důležité. Pacienti s PH představují rizikovou skupinu a vyžadují zvláštní přístup [10]. Pacient na čekací listině podstupuje opakované pravostranné katetrizace, při nálezů vstupní prekapi-lární hypertenze dokonce každé 3–4 měsíce.

Práce M. Kubánka et al [11] ukázala, že opakované stanovení BNP může při odhadu vývoje PH významně přispět. V souboru 43 nemocných s pokročilým CHSS byl sledován vztah mezi změnou pravostranných tlaků a vývojem hodnot BNP. Zatímco jednorázové vyšetření BNP mělo při zjišťování PH nízkou specifitu, opakované měření detegovalo vznik těžké PH (střední tlak v plicnici ≥ 40 mm Hg) se senzitivitou 100 % a specificitou 80 %. Plocha pod křivkou ROC byla 0,95. Sledování dynamiky BNP spolu s hodnocením vývoje klinického stavu a echokardiografických nálezů nám dnes dovo-luje výrazně omezit frekvenci pravostranných katetrizací a převést většinu nemocných na čekací listině do ambulantního režimu. U pacienta, u něhož zjistíme významnou reverzibilní PH, se však opakování přímého změření hemodynamiky malého oběhu nevyhne.

Natriuretické peptidy při farmakoterapii CHSS

Kombinovaná farmakologická léčba chronického srdečního selhání snižuje hladinu natriuretických peptidů paralelně se zlepšením klinického stavu nemocných [12,13]. Po zahájení léčby betablokátory dochází zpočátku k vzestupu hladin, který je však následován dlouhodobým význam-

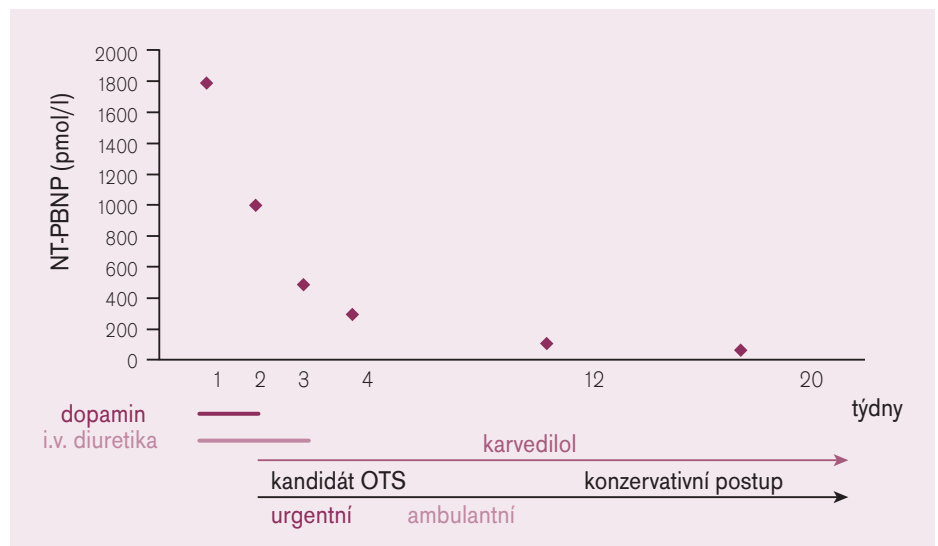
Tab. 1. Přehled testů 3. generace pro stanovení BNP a NT-proBNP (CV = koeficient variace) [28].

název/výrobce	metoda	CV (%)
Elecsys NT-proBNP (Roche Diagnostics)	elektrochemiluminescence	3,9–6,0
Triage BNP (Biosite)	fluorescenční imunoanalýza	9,9–12,5
ADVIA Centaur BNP (Bayer)	chemiluminescence	2,4–3,4
AxSYM BNP (Abbot)	mikročástečková enzymová imunanalýza (MEIA)	4,3–10,0

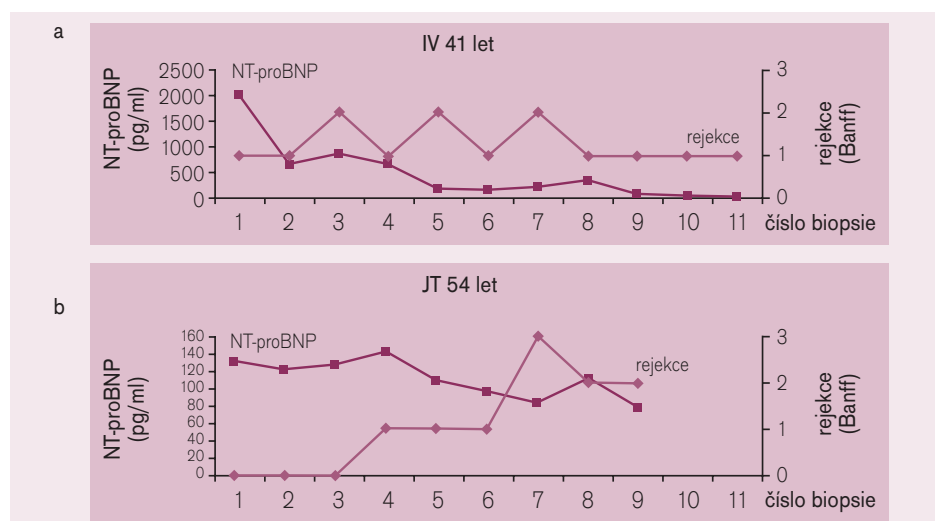
ným poklesem [14]. Těto skutečnosti můžeme využívat při titraci dávky betablokátoru i v případě, že zvažujeme, zda máme léčbu zahájit betablokátorem nebo ACE inhibitorem. Ve studii COPERNICUS umožnila stratifikace podle vstupních hodnot NT-proBNP rozlišit podskupinu s méně než 1% roční mortalitou (pacienti v dolním tercilu BNP léčeni karvedilolem) a na druhé straně podskupinu s 37% roční mortal-

itou (pacienti ve skupině užívající placebo v horním tercilu BNP) [15].

Posílení blokády RAAS systému valsartanem vedlo ve studii Val-HeFT k 28% snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Tento klinický ukazatel byl doprovázen poklesem koncentrace BNP v krvi, který byl zaznamenán již při prvním měření po 4 měsících a přetrvával po celou dobu sledování. Ve skupině užívající pla-



Graf 1. Dynamika BNP u pacienta s recentně vzniklým srdečním selháním.



Graf 2a, b. Změny koncentrace BNP v krvi u pacientů po transplantaci srdce ve vztahu k nálezů rejekce štěpu při endomyokardiální biopsii.

Tab. 2. Hodnoty BNP (pg/ml) (medián, 5.–95. percentil) u jedinců bez kardiovaskulárního onemocnění s normální funkcí levé komory.

	věk 45–54 let	věk 55–64 let	věk 65–74 let	věk 75–83 let
muži – test Biosite	7 (4–40)	11 (5–52)	18 (7–67)	21 (9–86)
muži – test Shionogi	17 (6–120)	31 (7–146)	28 (8–177)	38 (10–216)
ženy – test Biosite	18 (8–73)	27 (10–93)	29 (13–120)	67 (16–155)
ženy – test Shionogi	28 (7–157)	32 (9–192)	45 (11–233)	58 (13–284)

Tab. 3. Patologické stavy ovlivňující hladiny BNP.

onemocnění	hladiny srdečních natriuretických peptidů
1. srdeční onemocnění	
srdeční selhání	výrazně zvýšené
akutní infarkt myokardu (2–5 dnů)	výrazně zvýšené
plicní embolie	zvýšené
esenciální hypertenze s hypertrofií LKS	zvýšené
2. šokové stavy	
kardiogenní šok	výrazně zvýšené
septický šok	výrazně zvýšené
3. plicní onemocnění	
chronická choroba bronchopulmonální, zvl. cor pulmonale	zvýšené
plicní hypertenze	zvýšené
4. endokrinní a metabolická onemocnění	
hypertyreóza	zvýšené
hypotyreóza	snížené
Cushingův syndrom	zvýšené
primární hyperaldosteronizmus	zvýšené
diabetes mellitus	normální nebo zvýšené
obezita	snížené
5. jaterní cirhóza s ascitem	
	zvýšené
6. renální selhání (akutní a chronické)	
	výrazně zvýšené
7. paraneoplastický syndrom	
	normální nebo zvýšené
8. subarachnoidální krvácení	
	zvýšené
9. pozdní gravidita, časně šestinedělí	
	zvýšené

cebo docházelo naopak k postupnému nárůstu koncentrací BNP, dokumentujícím pokračující remodelaci levé komory. Vzhledem k tomu, že nemocní v této skupině byli léčeni ACE inhibitory, lze tento nálezný posuzovat též jako objektivní důkaz oslabování účinku ACEI v čase (tzv. escape fenomén) [16].

Otázku, zda léčba CHSS řízená podle monitorace hladin BNP bude mít lepší výsledky ve srovnání se standardními postupy, řešila pilotní studie Throughtona (2000) [17]. Ve sledované skupině, kde cílem bylo snížit NT-proBNP pod 200 pmol/l se významně snížil výskyt kardiovaskulárních příhod a prodloužil čas do první příhody. Na základě těchto výsledků bylo koncipováno několik velkých randomizovaných studií, které v současné době probíhají [18].

Změny BNP během resynchronizační léčby srdečního selhání

Resynchronizační léčba (biventrikulární kardiostimulace) představuje významný příspěvek v léčbě nemocných s pokročilým srdečním selháním a projevy dyssynchronie komor. Asi v 70 % případů dochází k příznivé odpovědi, která je charakterizovaná zlepšením subjektivního stavu, zvýšením tolerance zátěže a často reverzní remodelací LK. Ukazuje se, že tyto změny jsou provázeny i významným poklesem hladin BNP v krvi. Problémem je identifikace nonresponderů, tedy nemocných, u kterých resynchronizace nemá příznivé účinky, nebo u kterých je zlepšení pouze krátkodobé. I když vyšetření BNP před implantací nám tuto infor-

maci nepřinese, jeho stanovení za 3 měsíce nám umožní predikovat následný dlouhodobý efekt [19]. Nález přetrvává i při multivariátní analýze: procentuální změna BNP po 3 měsících léčby byla nejsilnějším prediktorem pro identifikaci dlouhodobých responderů – následovaná změnou ejekční frakce LK během uvedeného období.

Vyšetření BNP u pacientů po transplantaci srdce (TxS)

Prvotní představa byla sledovat možnost využití tohoto markeru pro neinvazivní diagnostiku odhojování (rejekce) štěpu. V časně diagnostice této komplikace jsme dosud odkázáni na opakované endomyokardiální biopsie (EMB), což je invazivní, pro pacienta zatěžující procedura. Rejekce se projeví lymfocytární infiltrací intersticia, ve vyšším stupni již detegujeme poškození myokardiálních buněk. Ke zjiitelné poruše funkce štěpu dochází až v rozvinutém stadiu rejekce.

Vyšetření koncentrace natriuretických peptidů v časném období po TxS ukázalo nápadně vysoké hodnoty, které jsou srovnatelné s hodnotami zjišťovanými při pokročilém srdečním selhání. Postupem času dochází k poklesu, který však může trvat několik měsíců, hodnoty ani v pozdním období po Tx často neklesají k normálu.

Informace o významu měření natriuretických peptidů pro diagnostiku rejekce jsou rozporné [20,21,22]. Převládá však názor, že ani tento biochemický marker není užitečný. V našem souboru 17 nemocných byla na konci 1. týdne po Tx hodnota NT-proBNP vždy zvýšená, v průměru 940 ± 853 pg/ml. Při opakovaném vyšetření docházelo k postupnému poklesu, takže za 6 měsíců již byla koncentrace NT-proBNP 93 ± 56 pg/ml. Opakované odběry prováděné vždy v den EMB nevykazovaly žádný vztah mezi výskytem rejekce a dynamikou hladiny peptidu (graf 2a,b) [23]. Podle některých autorů [24] deteguje vzestup BNP těžší formy rejekce, především vaskulární formu.

Vzestup BNP brzy po Tx ukazuje na poškození štěpu, ke kterému v peritransplantačním období dochází. Uplatňuje se vzestup katecholaminů v souvislosti se smrtí mozku a též poškození při ischemii a reperfuzi štěpu. Histologickým korelátorem jsou myomalacie, které se v časných biopsiích vzorcích nacházejí. Stupeň časného poškození struktur štěpu, především endotelu, může ovlivnit dlouhodobý osud nemocného, daný do jisté míry vývojem funkce štěpu a rozvojem

koronární nemoci. Vztah mezi stupněm časného zvýšení BNP a dalším osudem nemocného byl skutečně objeven. V publikaci autorů Mehra et al (2004) [25] byla 2letá úmrtnost 14krát vyšší u nemocných, kteří měli hodnotu BNP časně po Tx větší než 250 pg/ml. Při multivariantské analýze byl vysoký BNP nezávislým prediktorem kardiálních úmrtí. Určitý význam mělo i jednorázové stanovení BNP po delší době po Tx. Zvýšená hodnota opět předpověděla zhoršený osud nemocného [26].

Závěr

Vyšetřování BNP je stále v popředí zájmu kliniků. Interpretace tohoto komplexního markeru není vždy jednoduchá a jednoznačná doporučení pro praktickou aplikaci často chybí. U nemocných se srdečním selháním představuje vyšetření BNP (nebo NT-proBNP) jednoznačný přínos jako marker, který v případě nízké hodnoty u dosud neléčeného nemocného s akutně vzniklou dušností tuto diagnózu vyloučí [27]. Pro stanovení prognózy a monitoraci léčby je nezbytné opakovat vyšetření, u kterého často nevystačíme se 2 hodnotami. Teprve výsledek probíhajícího studii nám dovolí přesněji posoudit praktický význam tohoto biologického markeru. V některých případech může mít sledování koncentrací BNP v krvi zásadní význam pro volbu léčebného postupu.

Podpořeno grantem NR 9400-3/2007 IGA MZ ČR.

Literatura

1. Mc Cullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure. *Circulation* 2002; 106: 416–422.
2. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–982.
3. Lupinek P, Málek I, Kubánek M et al. N-terminální proBNP u nemocných s pokročilým srdečním selháním: význam pro neinvazivní odhad hemodynamického stavu. *Cor Vasa* 2005; 47: 371–374.
4. Schou M, Gustafsson F, Nielsen PH et al. Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state. *Eur J Heart Failure* 2007; 9: 68–74.
5. Latini R, Masson S, Anand I et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292–299.
6. Gardner RS, Olzap F, Murday AJ et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735–1743.
7. Berger R, Huelsman M, Strecker K et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–2397.
8. O'Brien R, Squire IB, Demme B et al. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 499–506.
9. Logeart D, Thabut G, Jourdain P et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of readmission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635–641.
10. Málek I. Transplantace srdce. *Pohled kardiologa*. Praha: Triton 2004: 31–36.
11. Kubánek M, Málek I, Kautzner J et al. The value of B-type natriuretic peptide and big endothelin-1 for detection of severe pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 1149–1155.
12. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228–1233.
13. Annand IS, Fisher LD, Chiang Y et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278–1283.
14. Frantz RP, Olson LJ, Grill D et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 541–547.
15. Hartmann F, Packer M, Coats AJS et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 343–50.
16. Latini R, Masson S, Anand I et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 5: 2454–2458.
17. Troughton RW, Frampton ChM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130.
18. Lainchbury JG, Troughton W, Frampton ChM et al. NT-pro BNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the "BATTLESCARRED" trial. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 532–538.
19. Kubánek M, Málek I, Bytešník J et al. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 832–840.
20. Hammerer-Lercher A, Mair J, Antretter H et al. B-type natriuretic peptide as a marker of allograft rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1444.
21. Cuppoletti A, Roig E, Perez-Villa F et al. Value of NT-proBNP determinations in the follow-up of heart transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4033–4035.
22. Bedáňová H, Petrikovits E, Nečas J et al. NT-proBNP jako neinvazivní marker akutní rejeke u pacientů po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2006; 48: 388–390.
23. Kňazej M, Málek I, Kment M, Pirk J. Stanovení NT-proBNP jako neinvazivního markeru rejeke po transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2004; 4(Suppl): 40.
24. Wu AH, Johnson ML, Aaronson KD et al. Brain natriuretic peptide predicts serious cardiac allograft rejection independent of hemodynamic measurements. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 52–57.
25. Mehra MR, Uber PA, Potluri S et al. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 454–458.
26. Ambrosi P, Oddo C, Riberi A et al. Usefulness of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels in predicting survival in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1585–1587.
27. Špinar J, Hradec J, Meluzín J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007; 49(Suppl K): 5–34.

*Doručeno do redakce 1. 3. 2007
Přijato k otištění po recenzi 15. 4. 2007*

doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.
MUDr. Miloš Kubánek
Klinika kardiologie IKEM, Praha
ivma@medicon.cz

WWW.VNITRNILEKARSTVI.CZ