

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

Kľúčové slová: natriuretické peptidy, BNP, srdcové zlyhávanie.

Key words: natriuretic peptides, BNP, heart failure.

ako RIA, EIA mali nedostatočnú senzitivitu a špecifitu a zvyčajne pred samotnou analýzou vyžadovali zdĺhavú extrakčnú a purifikačnú procedúru. Širšie uplatnenie našli nekompetitívne metódy – IRMA, ELISA a ECLIA. Nová generácia nekompetitívnych imunometrických metód je oveľa senzitívnejšia a špecifickejšia. Nezanedbateľná je aj kratšia časová náročnosť a malý objem plazmy potrebnej na stanovenie.

Diagnostika srdcového zlyhávania (SZ) je vo veľkej miere založená na analýze subjektívnych a objektívnych klinických prejavov. Tieto prejavy sú nešpecifické, často sa prekrývajú s prejavmi iných ochorení a nebývajú úplne vyjadrené. Jedným z hlavných diagnostických nástrojov SZ je echokardiografia, ktorá je však v pohotovostných podmienkach zriedka dostupná.

Jedna zo zásadných prác (3) sledovala pacientov s dýchavicou, ktorí boli vyšetrení na pohotovostných oddeleniach. Pacienti, u ktorých príčinou dýchavice nebolo srdcové zlyhávanie, ma-

li najnižšie hodnoty BNP. Hladiny BNP boli vyššie u osôb s anamnézou SZ, ktoré však v danej chvíli nebolo príčinou dýchavice. Najvyššie hodnoty BNP sa zaznamenali u chorých s aktuálne manifestovaným srdcovým zlyháváním (obrázok 3). Zároveň sa dokázala súvislosť hladiny BNP a funkčného stavu pacientov. Hodnoty BNP sa zvyšovali so zvyšujúcou sa funkčnou triedou podľa NYHA.

Rovnakí autori sa pokúsili určiť, aká koncentrácia BNP dokáže najúčinnnejšie rozlíšiť príčinu dyspnoe. Senzitivita, špecifita, pozitívna a negatívna prediktívna hodnota boli najvýhodnejšie pre hladinu 100 pg/ml. Ďalším významným pozorovaním bola negatívna prediktívna hodnota 96 % pre koncentráciu 50 pg/ml. Hladina BNP menšia ako 50 pg/ml teda dokáže u pacienta s dýchavicou prakticky vylúčiť SZ. Pri porovnaní prediktívnej sily bežne používaných klinických prejavov pre SZ sa ukázalo, že prediktívna sila zvýšenej hladiny BNP (nad 100 pg/ml) výrazne prevyšuje silu fyzikálneho nálezu chrôpkov, opuchov dolných končatín, ale aj RTG znakov stázy.

Rozhodovanie na základe hladiny BNP má však aj svoje úskalia. Koncentrácia BNP sa môže zvyšovať aj v prípade niektorých iných kardiovaskulárnych (napr. akútny infarkt myokardu, hypertrofia ľavej komory, akútna mitrálna regurgitácia, dekompenzované cor pulmonale, pľúcna hypertenzia, akútna pľúcna embólia, stav po transplantácii srdca), ale aj nekardiálnych (karcinóm pľúc, renálna insuficiencia, cirhóza pečene, sepsa) ochorení. Koncentrácia BNP stúpa aj s vekom (4). Vo vekovej skupine nad 75 rokov sa pohybuje okolo 70 pg/ml, čo je stále pod diagnostickou hodnotou 100 pg/ml. Napriek tomu však

treba možnosť zvýšenej hladiny BNP u staršej, inak zdravej osoby hodnotiť opatrnejšie.

Ďalšou potenciálne významnou oblasťou využitia BNP je skríning asymptomatickej dysfunkcie LK. Pomocou jednoduchého testu by bolo možné identifikovať v populácii jedincov s asymptomatickou komorovou dysfunkciou, ohrozených zvýšenou morbiditou a mortalitou. Podľa viacerých prác (5, 6) sa však ukázalo, že pri požadovanej špecifite 95 %, ktorá je podmienkou dostatočnej kvality skríningového vyšetrenia, je senzitivita zvýšenej hladiny BNP pre určenie pacientov s poruchou komorovej funkcie nízka.

Pri analýze súvislosti BNP a diastolickej dysfunkcie (7) sa zistilo, že hladina BNP bola významne vyššia u pacientov s dopplerovskými znakmi diastolickej dysfunkcie ľavej komory. Hladina BNP súvisela i s typom diastolickej dysfunkcie – najvyššia bola pri reštriktívnom plnení komory.

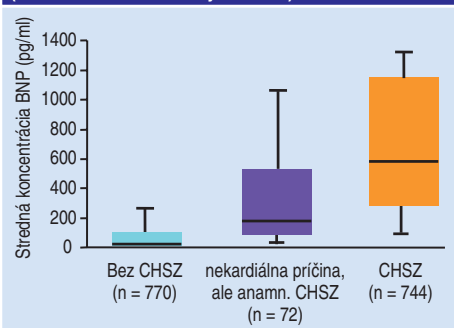
Na základe uvedených prác teda možno konštatovať, že stanovenie hladiny BNP zvyšuje presnosť a rýchlosť diagnostiky srdcového zlyhávania u chorých s dýchavicou. Jeho význam spočíva predovšetkým v schopnosti nízkych hladín BNP vylúčiť prítomnosť SZ. Vyšetrenie BNP je v tomto kontexte súčasťou odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment srdcového zlyhávania. Určenie koncentrácie BNP zvyšuje účinnosť diagnostiky diastolického srdcového zlyhávania. Vyšetrenie hladiny BNP nie je vhodné pri skríningu asymptomatickej alebo minimálne symptomatickej komorovej dysfunkcie.

Jednoduchý algoritmus použitia BNP v diferenciálnej diagnostike dýchavice je na obrázku 4.

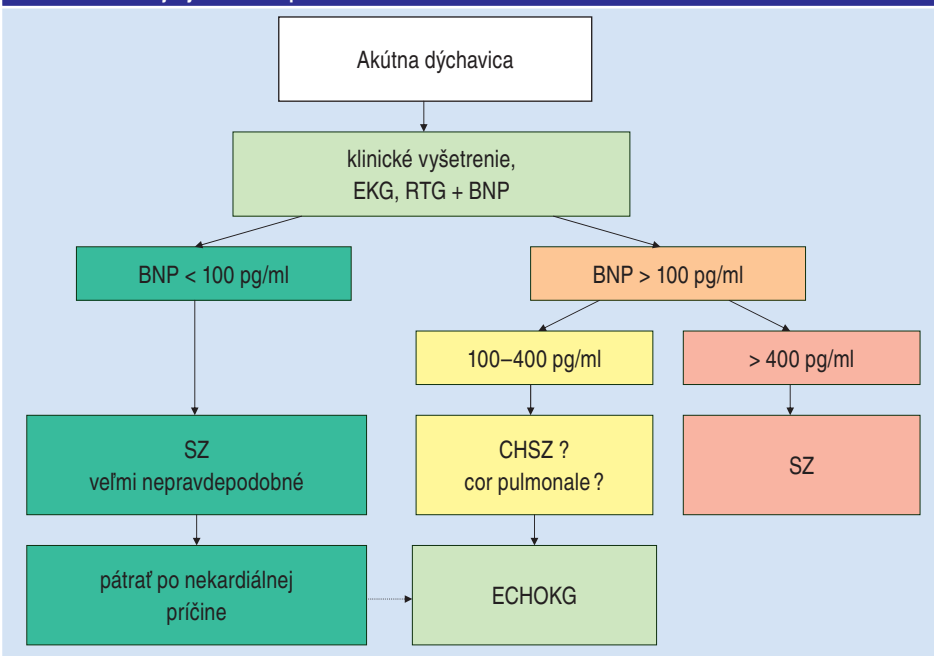
Liečba a komplexná starostlivosť o chorých s chronickým srdcovým zlyháváním má dva základné ciele – predĺžiť a zlepšiť život pacienta. Proces, ktorým sa o to snažíme, nazývame manažmentom, alebo riadením liečby pacientov so SZ. Neustále sa hľadajú „pomocníci“, ktorí by tento proces zefektívnili a spresnili. Jedným z nádejných parametrov je koncentrácia natriuretického peptidu typu B (BNP) v krvi.

Určenie hladiny BNP má v súčasnosti spomedzi všetkých neurohormonálnych látok v kardiológii najširšie klinické využitie. Je to tzv. „komorový hormón“, ktorý sa uvoľňuje pri tlakovom a objemovom preťažení srdcovej komory, má krátky biologický polčas a je ho možno rýchlo stanoviť. Pre klinickú prax je prínosné najmä vyšetrenie pri lôžku pacienta. Vyšetruje sa plná krv, výsledok je kvantitatívny, do 20 minút od odberu a prístroj je prenosný. Odhad prognózy u pacienta so SZ má význam z hľadiska posúdenia efektivity doterajšej medikamentózneho liečby a spresňuje rozhodnutie o nemedikamentózneho liečbe. Prvá práca, ktorá ukázala, že BNP je prognostickým prediktorom u pacientov so symptomatickou dysfunkciou

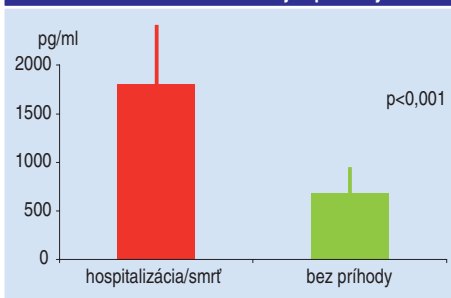
Obrázok 3. Priemerné koncentrácie BNP u chorých s dýchavicou vo vzťahu k prítomnosti CHSZ (chronické srdcové zlyhávanie)



Obrázok 4. Algoritmus diagnostiky akútnej alebo akútne zhoršenej dýchavice s použitím koncentrácie BNP



Obrázok 5. Koncentrácia BNP u chorých, ktorí zomreli alebo boli hospitalizovaní do 30 dní od prepustenia z nemocnice, v porovnaní s tými, ktorí boli v danom období bez takejto príhody



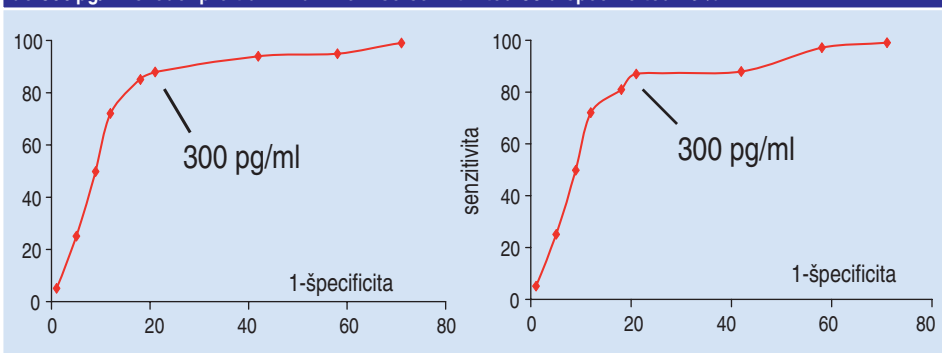
ľavej komory, bola publikovaná v roku 1997 (7). To spustilo enormný záujem o natriuretické peptidy typu B, tj. BNP a NT-proBNP. Najhoršiu prognózu majú pacienti s BNP > 1 000 pg/ml. Metaanalýzy ukazujú, že každé zvýšenie sérovej koncentrácie o 100 pg/ml znamená zvýšenie relatívneho rizika smrti o 35% (8). Zistilo sa tiež, že zvýšenie hladiny BNP je prediktorom mortality aj u chorých s asymptomatickou dysfunkciou ľavej komory a má výpovednú hodnotu aj v predikcii náhlej smrti (9).

Sľubným sa ukazuje sledovanie zmien hladín BNP v priebehu liečby SZ. Pacienti, ktorí boli v sledovanom období bez príhody, mali signifikantne nižšiu poslednú hodnotu BNP v porovnaní s pacientami, ktorí zomreli, alebo boli rehospitalizovaní (10) (obrázok 5).

Hospitalizácia predstavuje najväčšiu finančnú záťaž v liečbe pacientov so SZ. Preto sú pochopiteľné snahy o zníženie frekvencie a skrátenie trvania hospitalizácií. Štúdia Basel (11) testovala hypotézu, že rýchle stanovenie BNP môže byť prínosné v manažmente pacientov s akútnou dýchavicou. Randomizovali 452 pacientov do skupiny so štandardným vyšetrením a do skupiny s rovnakým vyšetrením plus určením BNP. Štandardné vyšetrenie zahŕňalo anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, elektrokardiogram, rtg hrudníka a krvné testy. Pridanie stanovenia BNP k štandardnému protokolu viedlo k skráteniu hospitalizácie z 13,7 na 10,6 dňa, $p < 0,01$. V inej práci autori rozdelili pacientov s dekompenzovaným SZ na dve skupiny (12). V prvej liečbu riadili podľa štandardných klinických kritérií a v druhej podľa cieľovej hladiny NT-proBNP < 1 700 pg/ml. Hodnotili počet kardiovaskulárnych príhod v priebehu nasledujúcich 9 mesiacov. V skupine liečenej podľa hladín NT-proBNP bol výskyt kardiovaskulárnych príhod významne nižší ako v skupine pacientov, ktorí sa liečili „iba“ podľa klinických kritérií. Redukcia príhod sa dosiahla použitím vyšších dávok inhibítorov ACE, kľúčových diuretik a podávaním spironolaktónu.

Cieľom práce, ktorú riešili autori tejto práce, bolo definovať hodnotu BNP, ktorá odráža zvýšené plniace tlaky komôr. Súbor tvorilo 97 hospitalizova-

Obrázok 6. Senzitivita a špecificita BNP pri určení zaklineného tlaku viac ako 15 mmHg. Hodnota viac do 300 pg/ml svedčí pre tlak v zaklinení so senzitivitou 88 a špecificitou 79 %



ných pacientov s pokročilým SZ, s priemernou ejekčnou frakciou ľavej komory 22%. U všetkých urobili pravostrannú srdcovú katetrizáciu s vyšetrením centrálnej hemodynamiky a stanovili hladinu BNP. Za zvýšený tlak v pravej predsieni sme považovali hodnoty > 6 mmHg a za zvýšený tlak v zaklinení > 14 mmHg. Hodnota BNP > 300 pg/ml s 88% senzitivitou a 79% špecificitou definovala pacientov so zvýšeným tlakom v zaklinení (obrázok 6). BNP nebolo dostatočne výpovedné v predikcii zvýšeného tlaku v pravej predsieni.

Natriuretický peptid typu B je prognostickým ukazovateľom u pacientov so SZ s dobrou predikciou následných kardiovaskulárnych príhod. Je vhodným markerom na sledovanie efektivity liečby. Určovanie hladín BNP je sľubné pri titracii liečby pacientov s akútnym a chronickým SZ.

Kontraregulačné a protektívne účinky BNP pri srdcovom zlyhávaní prirodze viedli k snahe liečebne ich využiť. Nesiritide je v zahraničí komerčne dostupný rekombinovaný BNP. Používa sa niekoľko rokov v liečbe akútneho a akútne dekompenzovaného chronického srdcového zlyhávania (ChSZ) v USA a aj v niektorých krajinách Európy (napr. Švajčiarsko) a v dohľadnom období sa očakáva jeho registrácia v EÚ.

Mechanizmus jeho účinku sa opiera o fyziologické účinky BNP, predovšetkým o vazodilatačnú vedúcu k zníženiu after- aj preloadu a výšnú exkréciu nátria obličkami. Napriek tomu, že znižuje systémový tlak krvi, nedochádza k reflexnej tachykardii,

čo je pravdepodobne pôsobené zvýšeným tonusom vagu. Z dlhodobého hľadiska môže byť významný aj antiremodelačný účinok BNP.

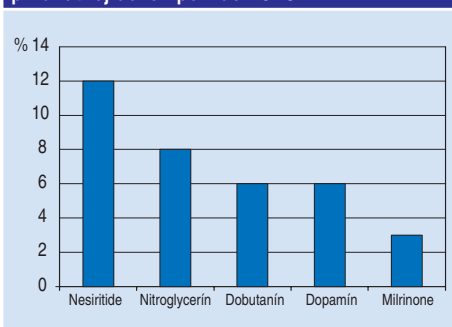
Infúzia nesiritidu u chorých s dekompenzovaným SZ vedie z poklesu tlaku v zaklinení, tlaku v pľúcnici, ako aj systémového tlaku krvi. Zvyšuje sa natriuréza a diuréza. Dochádza k potlačeniu neurohormonálnej aktivity osi renín – angiotenzín – aldosterón.

Nesiritide sa najčastejšie podáva formou bolusu 2 µg/kg hmotnosti pacienta, po ktorom nasleduje infúzia 0,01 µg/kg/min.

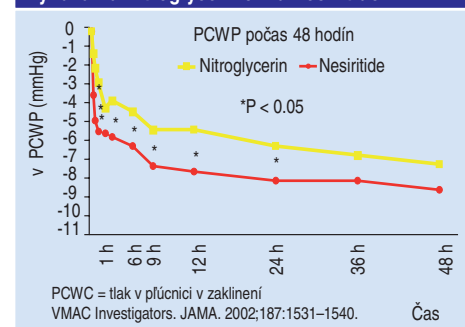
Podľa registra ADHERE (14), ktorý eviduje liečbu pacientov so srdcovým zlyhávaním v nemocniciach v USA, nesiritide v roku 2003 dostávalo 12% chorých hospitalizovaných s dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním (obrázok 7).

Účinok nesiritidu sa študoval a porovnával s inými štandardnými postupmi v liečby akútneho a dekompenzovaného ChSZ. Prvé skúsenosti z konca 90. rokov 20. storočia ukázali, že nesiritide spoľahlivo redukuje symptómy dýchavice, zvyšuje diurézu a znižuje potrebu intravenózných diuretik. Štúdia VMAC (15) porovnávala účinok nesiritidu, i.v. nitroglycerínu a placebo u 489 chorých hospitalizovaných pre srdcové zlyhávanie. Základným exklúznym kritériom bol systolický tlak < 90 mmHg alebo akákoľvek iná okolnosť kontraindikujúca vazodilatačnú liečbu. Po troch hodinách došlo pri infúzii nesiritidu k významnejšiemu poklesu zaklineného tlaku v pľúcnici (PCWP), ako pri liečbe nit-

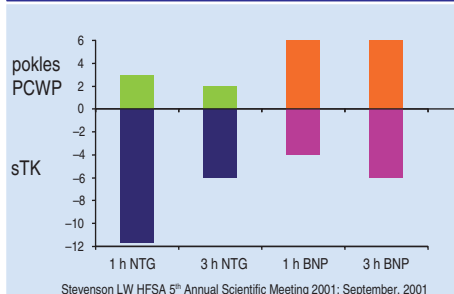
Obrázok 7. Pomerný počet pacientov liečených i.v. vazodilatačnou alebo inotropnou liečbou pri akútnej dekompenzáci ChSZ



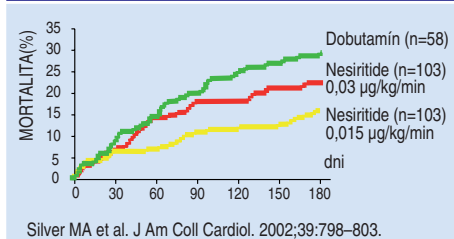
Obrázok 8. Pokles tlaku v pľúcnici v zaklinení (PCWP) pri liečbe akútnej dekompenzácie srdcového zlyhávania nitroglycerínom a nesiritidom



Obrázok 9. Pokles systémového tlaku súčasne s poklesom tlaku v pľúcnici v zaklinení v 1. a 3. hodine od začiatku liečby



Obrázok 10. Mortalita pacientov do 180 dní od liečby akútnej dekompenzácie ChSZ nesiritidom v dvoch rôznych dávkach alebo dobutamínom



roglycerínom alebo placebom. Tento účinok a rozdiel bol zjavný aj po 24 hodinách, napriek tomu, že sa dávky nitroglycerínu zvyšovali podstatne častejšie ako dávky nesiritidu (obrázok 8).

Nesiritide vyvolal tiež väčší pokles tlaku v pravej predsieni, systémovej vaskulárnej rezistencie, aj zvýšenie srdcového výdaja. Faktorom obmedzujúcim širšie používanie vazodilatancií je obava zo systémovej hypotenzie. Ukázalo sa, že pokles systémového tlaku v pomere k želateľnému poklesu PCWP je pri nesiritide podstatne nižší ako pri nitroglyceríne (obrázok 9).

V štúdií PRECEDENT (16) sa 255 pacientov hospitalizovaných pre dekompenzované ChSZ liečilo buď nesiritidom alebo dobutamínom, pričom sa sledovali predovšetkým poruchy srdcového rytmu. Pred liečbou bola v oboch skupinách porovnateľná komorová ektopická aktivita. Pri liečbe dobutamínom sa zvýšil počet komorových tachykardií, tripletov, kupletov a izolovaných komorových extrasystol. Nesiritid v nižších dávkach redukoval komorovú ektopickú aktivitu, vyššie dávky ju významne neovplyvnili.

V ďalšej prospektívnej randomizovanej štúdií (17), ktorá hodnotila osud pacientov do 180 dní od liečby dekompenzácie ChSZ, sa ukázalo, že mortalita pacientov liečených nesiritidom je signifikantne nižšia ako tých, ktorí boli liečení dobutamínom (obrázok 10).

U chorých, ktorí dostávali nesiritide, bol nižší aj počet rehospitalizácií pre recidívu dekompenzácie ChSZ.

V ostatnom čase sa objavili správy o subkutánnom podávaní nesiritidu (18) v dvoch denných dávkach v chronickej liečbe pacientov so SZ vo funkčnom štádiu NYHA II–III. Po jednotlivých podaniach došlo s ľahkým poklesu TK, zvýšeniu natriúry a diurézy, zníženiu plazmatickej renínovej aktivity a koncentrácie aldosterónu. Napriek tomu, že ide o pilotnú prácu, tento prístup vzhľadom na jeho hemodynamické a neurohormonálne účinky otvára nové dimenzie v liečbe CHSZ.

Metaanalýzy niekoľkých štúdií s nesiritidom ukázali, že jeho podávanie spôsobuje zhoršovanie renálnych funkcií a možno aj mortalitu (19). Reálny klinický efekt týchto pozorovaní nie je jasný a je predmetom skúmania. Nie je vylúčené, že tak ako aj v opakovaní minulosti, komerčný tlak predbehol skutočné dôkazy.

Literatúra u autorky

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.
Pod Kráskou Horkou 1, 833 48 Bratislava
e-mail: goncal@susch.sk