

Natriuretické peptidy v diagnostice, stanovení prognózy a optimalizaci léčby srdeční dysfunkce a srdečního selhání

Prof. MUDr. Miroslav Engliš, DrSc., Doc. MUDr. Antonín Jabor, CSc.
Katedra klinické biochemie IPVZ Praha

Unavený, dušný pacient s perimaleolárními otoky je denním chlebem lékařů již po staletí. S prodlužováním lidského věku a zlepšením zdravotní péče (např. snížením časné mortality u akutního infarktu myokardu aj.) prevalence levostřanné komorové dysfunkce (left ventricle dysfunction, dále jen LVD) a srdečního selhání (heart failure, dále jen HF) stoupá a přímo nebo nepřímo s nimi souvisí až 70% hospitalizací u osob starších 70ti let, přičemž mortalita HF je na úrovni mortality zhoubných nádorových onemocnění.

Přibližně u poloviny nemocných s LVD a HF probíhá onemocnění, hlavně v časných stádiích, asymptomaticky. Velmi často nejsou LVD a HF diagnostikovány v časném stadiu onemocnění, diagnóza je nezřídka málo přesná, neúplná (např. není rozpoznána přítomnost diastolické dysfunkce LK), diagnostika i léčba zůstávají u většiny nemocných - i při rozvoji onemocnění - na úrovni péče obvodního lékaře a léčba se začíná nezřídka pozdě.

Diagnostika a léčba LVD a HF představují pro každou společnost nejen náročný zdravotnický úkol, ale i velmi závažný sociálně-ekonomický problém.

Současné metody a postupy v diagnostice LVD a HF (anamnéza, klinická symptomatologie, EKG, RTG, laboratorní vyšetření, echokardiografie, ventrikulografie, scintigrafie, funkční vyšetření, katetizační metody aj.) mají většinou nízkou a někdy i nedefinovanou diagnostickou senzitivitu i specifitu, v praxi jsou obtížně dostupné, jejich provedení a interpretace vyžadují potřebnou kvalifikaci a osobní zkušenost, jejich standardizace je nedostatečná a srovnatelnost dvou vyšetření často malá.

Všechny uvedené skutečnosti jen zdůrazňují potřebnost dokonalejších diagnostických prostředků s vyšší diagnostickou senzitivitou, specifitou a účinnějšími prediktivními hodnotami, použitelných při stratifikaci závažnosti onemocnění, při stanovení jeho prognózy, při screeningu predisponovaných, rizikových skupin nemocných (stav po AMI, arteriální hypertenze, diabetes, plicní hypertenze aj.), prostředků použitelných i v terénní praxi na úrovni obvodního lékaře, objektivně hodnotitelných, s rychlou dostupností výsledku, bez nároků na náročnou a zranitelnou instrumentální techniku a cenově přijatelných.

Radu těchto parametrů přináší i slibuje stanovení natriuretických peptidů v krvi.

Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy (NP) jsou tkáňové hormony s rozdílnou predilekč-

ní syntézou v srdečních síních (atriový NP, ANP), komorách (mozkový NP, BNP - byl poprvé izolován z mozku), v cévním endotelu (CNP) a ledvinách (urodilatin). Všechny čty-

ři dosud známé NP mají analogickou strukturu molekul, vykazují částečnou homologii a významně ovlivňují exkreci vody (obr. 1) a sodíku a podílejí se tak na objemové homeostáze vnitřního prostředí a na regulaci krevního tlaku.

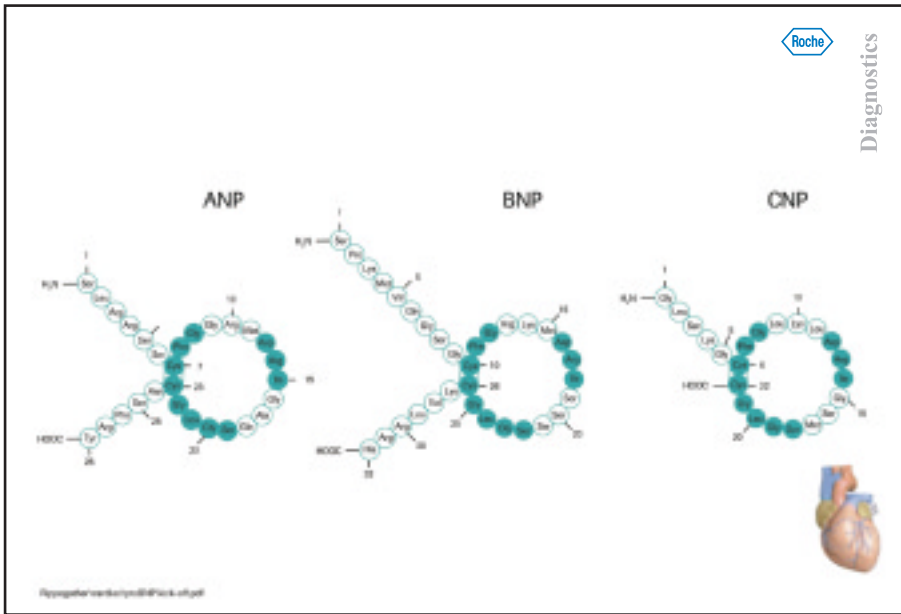
Za fyziologických okolností jsou v cytosolu kardiomyocytů granula obsahující jak ANP, tak BNP. Pool ANP v kardiomyocytech síní je značný, pool BNP je jak v síních tak i v komorách poměrně velmi malý. Při objemové dystenzi, napínání stěny síní, bez ohledu na to, zda příčina je intra- nebo extrakardiální (jak je tomu např. při ascitu, nefrogenním edému aj.) dojde k rychlému vyplavování ANP ze síní. Pokud vyvolávající příčina trvá a působí i na stěnu komory, zvyšuje se v kardiomyocytech syntéza NP. Ze změn koncentrace mRNA ANP je zřejmé, že vzestup syntézy ANP je jak v síních, tak i v komorách poměrně malý, zatímco vzestup koncentrace mRNA BNP v kardiomyocytech komor je významně vyšší. Vzestup koncentrace BNP v krvi je bezprostředním důsledkem jeho vystupňované syntézy v kardiomyocytech komor a indikuje proto zatížení, resp. dysfunkci komor, především levé komory, lépe než ANP.

ANP a BNP tvoří integrovaný systém, v němž ANP představuje spíše rychle použitelnou „pohotovostní“

Natriuretické peptidy v recentní klinické praxi

Dosud dostupné metody stanovení NP měly řadu nevýhod: téměř vždy - vzhledem k nestabilitě NP - vyžadovaly náročné postupy při odběru krve k vyšetření a extrakci NP pro vlastní stanovení; analýza na bázi radio- nebo enzymoimunoesejí prakticky znemožňovala rychlou dostupnost výsledku vyšetření a byla vhodná především k jednorázovému vyšetření většího počtu vzorků.

Klinicky byly studovány především ANP a BNP, jen okrajově na úrovni experimentů i CNP a urodilatin; v posledních letech se zájem soustředil více na BNP a z důvodu, které dále uvádíme, na tzv. N-terminální prohormony natriuretických peptidů (NT-proANP a NT-proBNP). ANP i BNP jsou syntetizovány jako pre-prohormony NP a ještě v kardiomyocytu dochází k odštěpení tzv. signálního peptidu. V sarkolemě kardiomyocytů dochází k dalšímu štěpení prohormonu ANP i BNP na C-terminální, biologicky aktivní hormon a N-terminální, biologicky inertní fragment proANP a proBNP (NT-proANP, NT-proBNP); biologický poločas NT-proNP je výrazně



Obr. 1: Schéma molekul ANP, BNP a CNP s vyznačením strukturální homologie

složku, BNP pak „zálohu“, která se aktivuje až při prolongovaném zatížení komor.

Natriuretické peptidy v patogenezi srdeční dysfunkce a srdečního selhání

Při poklesu srdečního výkonu a hroící tkáňové hypoxii se rozvíjí adaptační reakce: zvýšený nitrosrdeční tlak a/nebo rozpětí stěny srdeční vyvolá - podle Starlingova zákona - intenzivnější kontrakci myokardu (případně jeho postupnou remodelaci) a významnou neurohumorální aktivitu a to jak centrální na úrovni CNS, tak i periferní na úrovni jednotlivých tkání. Podstatnou součástí neurohumorální adaptační aktivity je zvýšený tonus sympatiku, zvýšený vliv renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS), vasopressinu a katecholaminů s následnou retencí vody a sodíku.

Pokud však je vyvolávající příčina poklesu srdečního výkonu podmíněna strukturálními změnami myokardu a působí trvale, stává se adaptační mechanismus pro myokard postupně neúnosnou zátěží. Paralelní vze-

stup sekrece a syntézy NP potlačuje v této situaci po určitou dobu nepříznivý vliv sympatikotropních složek a přispívá k optimalizaci funkce myokardu ve změněné situaci. Pokud však dochází k další progresi onemocnění, nestačí účinek NP „odolávat“ sílícímu vlivu opačně působících neurohumorálních faktorů a asymptomatická srdeční dysfunkce se mění v manifestní srdeční slabost.

Plasma ANP and BNP in Cardiovascular Diseases		
	ANP	BNP
Essential HT	+	+
Tachycardias	++	+
Heart Failure	+++	+++
Diastolic dysfunction	++	++
Mitral Stenosis	++	++
Aortic Stenosis	+	+++
DCM	+++	++++
HOCM	++	+++
HOCM obstructive	++	++++
MI (day 1)	+	+++
MI recovery	+	++++
CRF	++	++
Dialysis	+++	+++

Sagnella et al Clinical Science 1998

Tab. 1

delší (1-2 hodiny) než jsou biologické poločasy ANP (3 minuty) a BNP (20 minut). Řada studií naznačuje, že stanovení N-terminálních prohormonů je dobře srovnatelné se změnami aktivních hormonů ANP a BNP a pro praxi nepochybně přístupnější a vhodnější.

Dosavadní získané poznatky - přes všechny potíže a nedostatky používaných metod - prokazují nepochybný přínos stanovení NP, především BNP, v diagnostice, stratifikaci rozsahu onemocnění, pro stanovení prognózy a pro optimalizaci terapie.

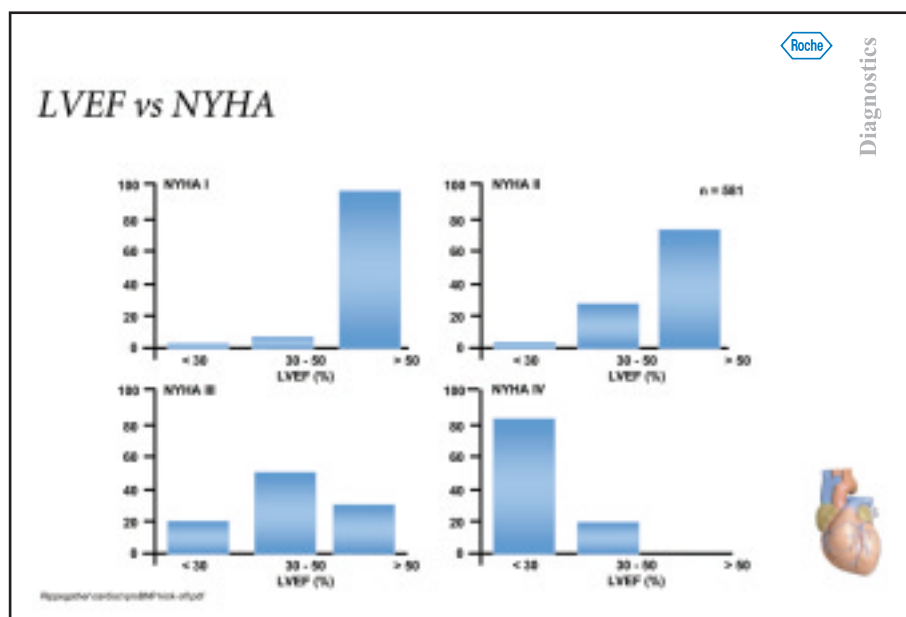
Natriuretické peptidy v diagnostice LVD a HF

Vzestup tlaku a/nebo objemu v síních a komorách, který vyvolává uvolnění a syntézu NP v kardiomyocytech a následné zvýšení koncentrace NP v krvi může být vyvoláno intra- i extrakardiálními příčinami. Průkaz zvýšení koncentrace NP v krvi má proto nízkou diagnostickou specifitu a ještě nižší pozitivní prediktivní hodnotu (Tab. 1) Neříká nic více, než že „myokard má nějaký problém“. Stanovení definitivní diagnózy proto vždy vyžaduje doplňující vyšetření.

Na druhé straně není pochyb, že nález nezvýšené koncentrace NP v krvi má velmi vysokou (shodně je uváděno nad 90%, často nad 95%) negativní prediktivní hodnotu, tj. velmi spolehlivě vylučuje poruchu funkce myokardu při podezření na LVD nebo HF.

Natriuretické peptidy při stratifikaci rozsahu onemocnění

Podle doporučení New York Heart Association (NYHA) je stupeň, rozsah LVD a HF klasifikován do čtyř funkčních tříd (NYHA I-IV). Řada studií svědčí, že vzestup BNP resp. NT-proBNP se - v soulase s klinickou klasifikací NYHA - v jednotlivých třídách významně liší, klasifikační kritéria NYHA nahradit sice



Obr. 2: Hodnoty LVEF u nemocných se srdečním selháním v jednotlivých funkčních třídách NYHA.

nemůže, může však klasifikaci podstatně zpřesnit: z obr. 2 je zřejmý pokles LVEF v jednotlivých třídách NYHA. Vzestup koncentrace NT-proBNP v krvi je však nepochybně citlivějším kritériem rozsahu onemocnění, protože prokazuje dysfunkci LK u části nemocných ve třídách I-III. s hodnotami LVEF nad 50% (obr. 3).

Natriuretické peptidy a prognóza LVD a HF

Stanovení prognózy, perspektivního rizika mortality nebo morbidit onemocnění má u LVD a HF mimořádný význam pro volbu léčebného postupu. Je nepochybné, že pokles LVEF koreluje přímo s morbiditou i mortalitou LVD a HF; stejně nepochybná je však skutečnost, že hodnota LVEF může být uspokojivá i při nesporné LVD a HF. Platí to především v situacích, kdy je komorová dysfunkce podmíněna nedokonalou relaxací stěny srdeční v diastole a neúplným plněním komory, kdy se tedy jedná o levostrannou diastolickou dysfunkci (LVDD).

Příčiny, které vyvolávají vzestup NP v krvi však působí jak při systolické, tak i při diastolické dysfunkci

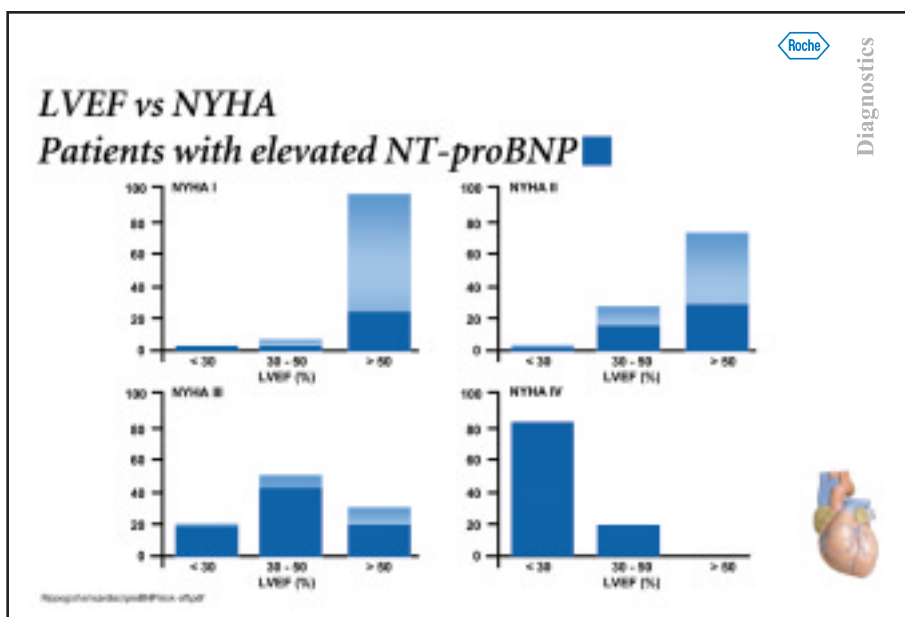
a k vzestupu NP v krvi proto dochází i při diastolické dysfunkci se zachovalou LVEF (obr. 5). Protože prognózu onemocnění určuje jak systolická, tak i diastolická dysfunkce, je hodnota NP v krvi spolehlivější marker prognózy než stanovení LVEF.

Natriuretické peptidy a optimalizace (individualizace) léčby LVD a HF

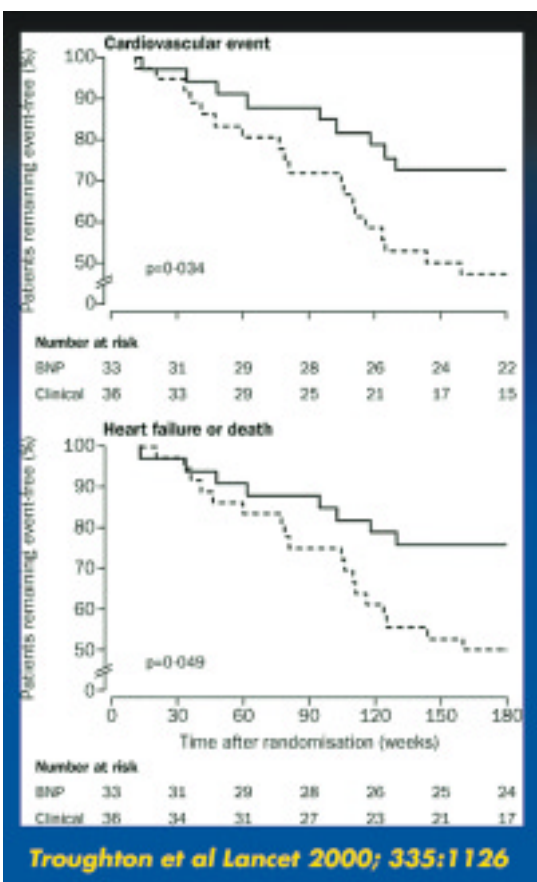
Prognostická účinnost vzestupu NP v krvi při LVD a HF může být využívána při optimalizaci medikamentózní léčby u jednotlivých nemocných: z obr. 4 je zřejmé, že výsledky terapie u nemocných, kde volba léků a jejich dávkování bylo řízeno (guided therapy) podle poklesu koncentrací NP v krvi, byly významně lepší než u nemocných, kde bylo postupováno podle paušálních schémat a změny NP nebyly hodnoceny.

Hlavní oblasti využití stanovení natriuretických peptidů v klinické praxi

Velmi vysoká negativní predikční



Obr. 3: Změny hodnot NT-proBNP (Roche) u nemocných se srdečním selháním v jednotlivých funkčních třídách NYHA (srov. obr. 2)



Obr. 4: Kardiovaskulární komplikace (horní část obrázku) a srdeční selhání nebo smrt (dolní část obrázku) při léčbě monitorované podle poklesu hodnot NP (plné křivky) a při konvenční léčbě (přerušované křivky).

aci izolované hypertrofie a srdeční dysfunkce s hypertrofií. K vzestupu hodnot NP může při arteriální hypertenzi docházet i při vzniku levostranné diastolické dysfunkce bez známek remodelace komory. U arteriální hypertenze bez srdeční remodelace se hodnoty NP v krvi významně neliší od hodnot normotenzní populace.

Vzestup NP v krvi u plicní hypertenze je nezávislým markerem rizika morbidity a mortality především u primární plicní hypertenze a u plicní hypertenze při chronických respiračních onemocněních.

Natriuretické peptidy při chronickém renálním selhání

Předpokládané změny v renální clearanci NP, častá přítomnost hypertenze, renálně podmíněná expanze tělesných tekutin a některé léčebné postupy (hemodialýza) nepochybně ovlivňují jednoznačnou interpretaci výsledků stanovení NP při diagnóze a posuzování LVD a HF, které chronickou renální insuficiencí často provázejí.

Lékové interference

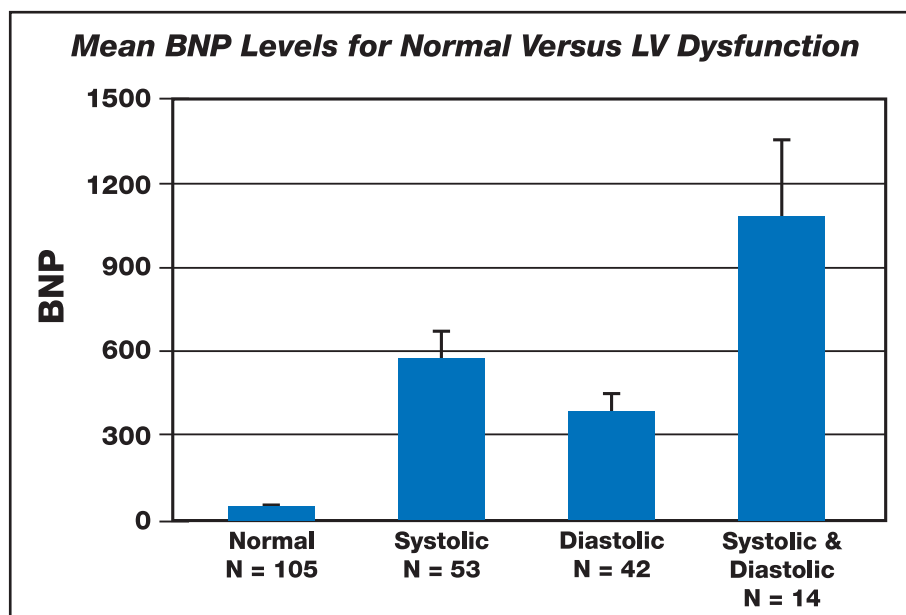
Léky, které ovlivňují objemovou homeostázu (diuretika) a modifikují účinky složek neurohumorální reakce provázející vývoj LVD a HF (inhibitory ACE, beta-blokátory) mohou snižovat validitu vyšetření NP. Pokud to je možné, má být stanovení NP provedeno před zahájením medikamentózní léčby nebo má hodnocení změn NP k možným vlivům medikamentózní léčby přihlížet.

Souhrn

Stanovení NP, zvláště pak některé nové metody stanovení NT-proBNP, přináší do diagnostiky, stratifikace, stanovení prognózy a pro optimalizaci medikamentózní léčby LVD a HF prvky, které jsme dosud

v běžné klinické praxi postrádali, tj. především dostupnost kvantitativního parametru s velmi vysokou negativní prediktivní hodnotou a účinnější predikcí prognózy.

Stanovení NP, resp. NT-proBNP nenahrazuje současné metody diagnostiky LVD a HF, velmi výhodně je však může rozšiřovat, především jako „filtr“ zbytečných požadavků na echokardiografické vyšetření při klinickém podezření na LVD a HF a nezvýšené hladině NP v krvi a naopak, při zvýšené hladině jako dostatečný důvod k dalšímu, náročnějšímu kardiologickému vyšetření u osob, které sice nemají příznaky LVD a HF, ale jejich primární onemocnění je často vyvolává (stav po AMI, arteriální hypertenze, primární plicní hypertenze).



Obr. 5: Průměrné hodnoty BNP u nemocných se systolickou, diastolickou a kombinovanou srdeční dysfunkcí ve srovnání s hodnotami zdravých osob.

JEDNOU VĚTOU...

Pravděpodobnost úmrtí u nemocných se závažnými zdravotními problémy je větší, jsou-li k hospitalizování o víkendu než ve všedních dnech.

Bell, Ch. M. et al.: N. Engl. J. med. 345, 9, 2001, 663-668

Současné poznatky naznačují, že proteinurie, zvláště pak albuminurie, mohou být nezávislými rizikovými faktory vývoje zánětu a fibrosy v intersticiu ledvin s následným poškozením tubulů.

Iglesia, J. et al.: Nephrol. Transplant. (2001), 16, 215-218

Naši novináři investigativně objevili a „prokázali“, že devitalisace je téměř zázračnou metodou léčby zhoubných nádorů a že jen zaslepenost a konservatismus většiny lékařů brání jejímu okamžitému zavedení do běžné praxe.

Hořejší, J.: Medicína po promoci 2, 4, 9-10, 2001

Vztah mezi konzumací alkoholu a ICHS lze vyjádřit křivkou ve tvaru U: nejnižší výskyt ICHS je u osob, které pijí 2-3 jednotky alkoholu denně (1 jednotka = 9 g čistého ethanolu), u osob, které pijí více nebo nepijí vůbec, je výskyt ICHS častější.

Safeer, R. S.: Medicína po promoci 2, 2, 2001, 36-46

Vývoj a rozvoj v medicíně přinesl možnosti v minulosti nepředstavitelné, ovšem za určitou cenu: tato cena představuje nejen nesmírné finanční náklady, ale též prodloužení lidského utrpení.

Königová, R.: Postgrad. medicína 1, 1, 1999, 24-28

Zdravotní stav dítěte (hodnoceno počtem návštěv u lékaře a počtem a závažností onemocnění), které žije v rodině s otcem a jeho druhou manželkou (step-mother) je tím lepší, čím častěji je dítě ve styku s vlastní matkou.

J. Heath: Economics 20, 2001, 301-328

Koncentrace troponinu při přijetí může být klíčovým ukazatelem léčebné odpovědi na blokátory receptorů GpIIb/IIIa, analogicky jako přítomnost elevace úseku ST pro trombolytickou léčbu akutního infarktu myokardu.

Ohman, E. M. et al.: JAMA 9, 1, 2001, 61-63

Vznik chronické obstrukční choroby plicní u kuřáků s délkou nebo intenzitou jejich kouření nekoreluje a je možné, že onemocnění se vyvíjí především u geneticky predisponované subpopulace: signifikantně vyšší hladiny karbohydrát-deficientního transferinu u kuřáků s chronickou obstrukční chorobou plicní mohou svědčit pro systémový defekt glykosylace u takové subpopulace, analogicky, jako byl popsán u cystické fibrosy plic.

Nihlén, U. et al.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2001, 61, 341-348

Při hypoalbuminémii se stává anion gap nespolehlivý a informaci o koncentraci jiných aniontů než Cl dává až po korekci.

Kazda A. et al.: KBM 8 (29), 2000, 3, 167-171