Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.
1. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Využití natriuretických peptidů *v roce 2014*

Od roku 2002, kdy byla publikována první rozsáhlejší klinická studie prokazující možnost klinického využití natriuretických peptidů (studie Breathing not properly, New England Journal of Medicine), uplynula již delší doba. Mezitím se stanovení natriuretických peptidů (NP) stalo součástí běžné klinické praxe. Většina klinických pracovišť získala své vlastní zkušenosti, byla provedena řada rozsáhlých studií, které přinesly nové poznatky upřesňující jejich postavení a přispěly tak k jejich rozšíření do běžné praxe. Výsledky se odrazily v tvorbě doporučení odborných společností. Cílem tohoto článku je upozornit na význam stanovení natriuretických peptidů v současné klinické praxi.

Základní poznámky k patofyziologii natriuretických peptidů

BNP má podobné biologické efekty jako ANP. Za normálních podmínek jsou oba produkovány svalovinou srdečních síní (ANP je uchováván v granulech a je připraven pro rychlé uvolnění do cirkulace, BNP je uložen pouze v malém množství a ke zvýšení jeho hladiny je nutná *de novo syntéza*). Za normálních okolností jsou srdeční síně dominantním místem obsahu obou natriuretických peptidů. V případě srdečního selhání rychle nastupuje produkce BNP myokardem komor.

Hlavními účinky natriuretických peptidů jsou diuréza a natriuréza, spektrum jejich účinků je však širší, zahrnuje také inhibici systému renin-angiotensin-aldosteron a sympatické nervové aktivity, relaxaci buněk hladké svaloviny, vzestup endoteliální permeability, relaxaci buněk hladké svaloviny v plicním řečišti, zvýšení lipolýzy v tukové tkáni, inhibici procesů myokardiální a cévní remodelace a cytoprotektivní efekt.

Účinek natriuretických peptidů je zprostředkován vazbou na tři receptory pro natriuretické peptidy (NPR-A, NPR-B a NPR-C). Většina biologických efektů je zprostředkována vazbou na receptory typu A a B.

Ke vzestupu tvorby ANP a BNP vede

tlakové a objemové přetížení myokardu, kdy myokard komor reexprimuje řadu fetálních genů, mezi nimi geny pro tvorbu obou natriuretických peptidů. K tomuto stavu dochází u všech edematózních onemocnění spojených s retencí vody a solí, především pak selhání srdce a ledvin. Je všeobecně známo, že gen pro BNP kóduje tvorbu preproBNP (134 aminokyselin). Odštěpením signálního peptidu (26 aminokyselin) vzniká proBNP (108 aminokyselin). Fragmenty signálního peptidu je možné nalézt v cirkulující krvi v normální populaci i u nemocných s infarktem myokardu. Midregionální část proBNP (36-71) obsahuje sedm serinových a threoninových reziduí, díky kterým může dojít k úplné nebo částečné O-glykosylaci. Glykosylace sama o sobě nevede ke změně prostorové struktury molekuly, ale má významné následky: glykosylované molekuly proBNP ovlivňují působení endopeptidáz, tedy mohou ovlivnit množství štěpů proBNP (NT-proBNP i BNP), a dále většina současných diagnostických souprav je není schopna detekovat. Ukazuje se, že stupeň glykosylace může ovlivňovat naměřené hladiny natriuretických peptidů. Následně je biologicky málo aktivní proBNP štěpen endopeptidázou furinem a serinovou proteázou corinem na biologicky aktivní BNP (32 aminokyselin) a neaktivní NT-proBNP (76 aminokyselin), které jsou pak uvolňovány do cirkulace. Bylo prokázáno, že malé množství BNP i NT-proBNP může vznikat i uvnitř myocytu. V experimentu bylo prokázáno, že aktivitu furinu lze při pokusech in vitro inhibovat. Podobně je zajímavá transmembránová proteáza corin, která je zakotvena na membráně myocytu a podílí se na štěpení proBNP i proANP. Její aktivita může být také různá, byly popsány její mutace, které by mohly být příčinami různých hladin natriuretických peptidů v cirkulaci.

Natriuretické peptidy se mezi sebou liší také biologickým poločasem (BNP 13–20 min., NT-proBNP 25–70 min.) a způsobem eliminace. BNP je eliminován cestou tzv. clearance receptorů (NPR-C) a v menší míře je degradován působením neutrální endopeptidázy, NT-proBNP pak při pasivním průchodu vysoce prokrvenými orgány (ledviny, játra a svaly). Podíl renální exkrece je u obou natriuretických peptidů stejný a pohybuje se kolem 15–20 procent ve zdravé populaci. U pacientů s poruchou funkce ledvin toto procento může kolísat. V případě poklesu glomerulární filtrace pod 30 ml/min./1,73 m^2 stoupá poměr NT-proBNP a BNP.

Preanalytické faktory ovlivňující stanovení natriuretických peptidů

Pro stanovení natriuretických peptidů byla publikována doporučení International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Committee on the Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD) a dalších společností. Pro vlastní stanovení je potřeba dodržovat podmínky určené výrobcem příslušné diagnostické soupravy.

Jednou z otázek je stabilita vzorku a podmínky uchování vzorků. NT-proBNP má pouze jednoho výrobce. Všeobecně platí, že je stabilní při pokojové teplotě alespoň dva dny, dlouhodobě lze tyto vzorky uchovat zamražené na -20 °C alespoň čtyři měsíce, při zamražení na -80 °C pak až jeden rok. Vzhledem k více výrobcům BNP je potřeba vycházet z doporučení konkrétního výrobce. Je prokázáno, že po odběru jsou vzorky stabilní pouze čtyři hodiny za pokojové teploty, údaje o dlouhodobém uchování vzorků pro stanovení se významně liší (proto se pro dlouhodobé uchování vzorků doporučuje přidat specifické inhibitory proteáz).

Pro stanovení NT-proBNP se může analyzovat sérum nebo plazma. V případě BNP je vhodnější užít vzorek plné krve s EDTA nebo plazmu, která musí být uchována v plastových obalech. NT-proBNP může být uchováno jak ve skleněných, tak plastových obalech. V případě užití EDTA do vzorku plné krve se naměřená hodnota může o 8–10 procent lišit v porovnání se sérem.

Natriuretické peptidy v diagnostice srdečního selhání

Stanovení natriuretických peptidů u nemocných s podezřením na srdeční selhání patří mezi základní laboratorní vyšetřovací metody a je přínosem pro diagnostiku.

V roce 2011 byla vydána doporučení České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, následující rok byla vydána doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání. Obě doporučení potvrzují význam stanovení natriuretických peptidů, česká doporučení v otázce natriuretických peptidů přejala starší doporučení, proto se soustředíme na novější evropská doporučení. Podle nich stanovení natriuretických peptidů nahrazuje echokardiografické vyšetření v případě jeho nedostupnosti. Normální hodnoty natriuretických peptidů u neléčených nemocných prakticky vylučují srdeční selhání (tito pacienti by měli být dále vyšetřeni pro ostatní příčiny dušnosti). Dlouhodobě se diskutovalo o hodnotách NT-proBNP a BNP, které vylučují srdeční

selhání. Tyto závisí na mnoha faktorech, nejvýznamnějším je ten, zda jde o akutně vzniklé a horšící se srdeční selhání, nebo o chronické stabilní srdeční selhání.

Podle evropských doporučení platí tyto cut-off hodnoty vylučující srdeční selhání:

- u pacientů s akutním či akutně se zhoršujícím srdečním selháním:
  NT-proBNP < 300 pg/ml,
  BNP < 100 pg/ml;
- pro ostatní (neakutní) pacienty:
  NT-proBNP < 125 pg/ml,
  BNP < 35 pg/ml.

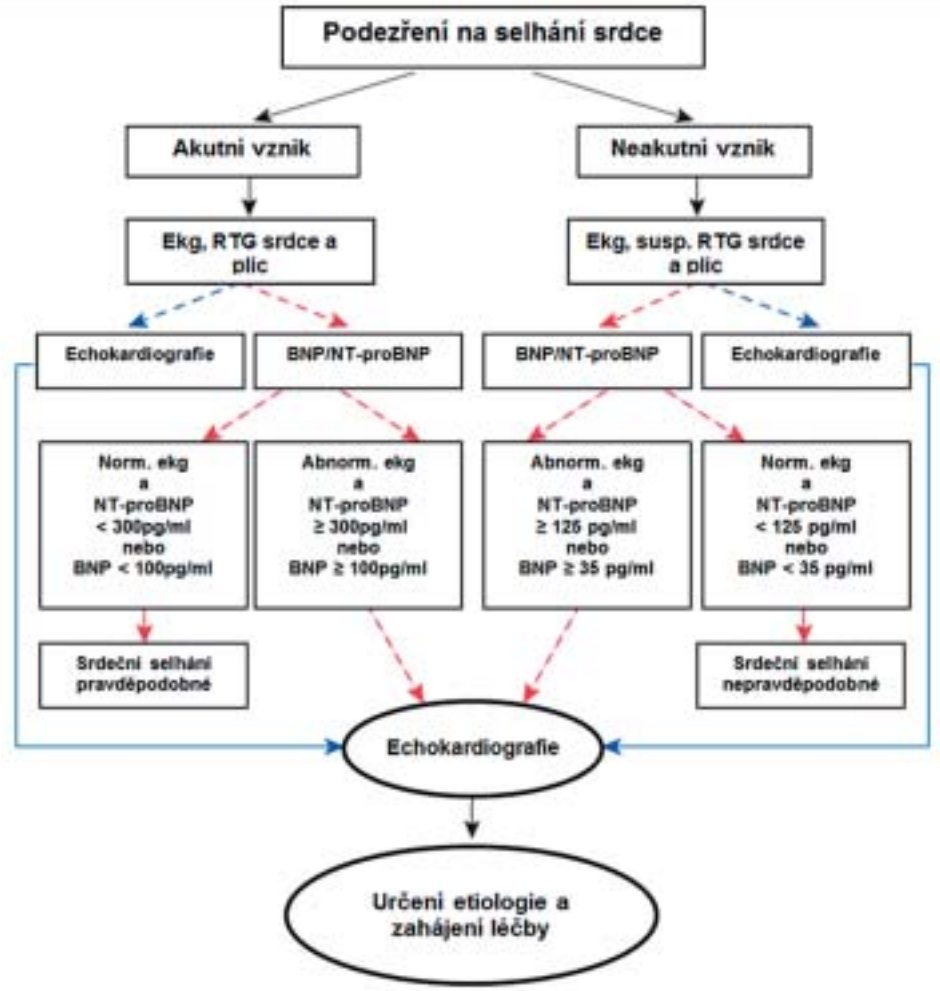
Algoritmus diagnostiky srdečního selhání podle recentních doporučení Evropské kardiologické společnosti ukazuje obrázek 1.

Ukazuje se, že hodnoty natriuretických peptidů mají velký prognostický význam. Jejich výše odpovídá tíži akutního srdečního selhání, koreluje s krátko- i dlouhodobou mortalitou, vzestup hladiny natriuretických peptidů často předchází prvním klinickým známkám selhání. Ukazuje se, že sledování hladiny natriuretických peptidů má potenciál pro vedení terapie srdečního selhání.

Onemocnění, která jsou provázena vzestupem hladiny natriuretických peptidů:

- akutní a chronické srdeční selhání (se zachovalou nebo sníženou ejekční frakcí, levo- i pravostranné);
- chlopenní vady;
- arytmie (fibrilace síní);
- plicní embolizace a těžká plicní hypertenze;
- zánětlivá onemocnění srdce;
- akutní nebo chronické renální selhání;
- pokročilá cirhóza jater, ascites;
- anémie;
- sepse;
- endokrinní onemocnění (hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom, hyperty-reóza);
- těžká neurologická onemocnění (subarachnoidální krvácení, mozková příhoda, trauma).

Tab. 1



Obr. 1: Algoritmus diagnostiky srdečního selhání s využitím natriuretických peptidů podle doporučení Evropské kardiologické společnosti. Upraveno podle McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012, Eur Heart J. 2012 Jul;33(14):1787-1847

Při interpretaci hodnot natriuretických peptidů je třeba jisté klinické zkušenosti. Je známo, že u neakutních stavů má stanovení hodnot NT-proBNP a BNP nižší specifičnost a senzitivitu, protože dobře léčení nemocní s chronickým srdečním selháním mohou mít téměř normální hodnoty. Dále je potřeba zvážit ostatní vlivy, které mohou být provázeny vyšší hodnotou natriuretických peptidů (viz tab. 1).

Na rozdíl od akutního srdečního selhání nejsou hodnoty natriuretických peptidů mnohonásobně zvýšeny a jejich změny v čase nejsou tak výrazné.

Terapie srdečního selhání s využitím monitorace hladin natriuretických peptidů

Natriuretické peptidy odrážejí aktuální funkční stav myokardu, proto vznikla myšlenka využití sériového měření hladiny natriuretických peptidů v terapii nemocných se srdečním selháním s cílem efektivně reagovat úpravou medikace na změnu kardiopulmonální kompenzace. Po roce 2000 byla provedena řada studií, které se zaměřily na tuto otázku (STARBRITE, STARS-BNP, BATTLESCARED, TIME-CHF, PRIMA a studie Troughtonova). Tyto studie měly rozdílný design, jejich výsledky jsou proto často nejednotné. Avšak jejich metaanalýza ukazuje, že terapie využívající znalost aktuálních hodnot natriuretických peptidů pro titraci medikace mírně zlepšuje mortalitu a snižuje počet hospitalizací, a to především u pacientů se systolickým srdečním selháním,

mladších 75 let a s relativně málo komorbiditami.

Natriuretické peptidy u ostatních onemocnění kardiovaskulárního systému

U nemocných s hemodynamicky významnou plicní embolizací dochází často ke zvýšení hodnot natriuretických peptidů. Jejich zvýšení koreluje nejenom s tíží stavu, ale také s prognózou. Ukazuje se, že hladiny NT-proBNP pod 500 (resp. 600 nebo 1000) ng/l predikují lepší prognózu (podobně hladiny BNP pod 50–90 ng/l). Rozptyl uvedených cut-off hodnot je dán rozdílnými soubory pacientů v jednotlivých studiích. Hladina natriuretických peptidů je podle doporučení Evropské kardiologické společnosti pro terapii plicní embolie jedním z významných ukazatelů dysfunkce pravé komory srdeční a může sloužit v rozhodovacím procesu pro provedení trombolýzy u těchto nemocných. Podobně dochází ke zvýšení hodnot natriuretických peptidů u nemocných s těžkou plicní hypertenzí.

Natriuretické peptidy a akutní koronární syndromy

V průběhu akutního infarktu myokardu dochází ke vzestupu hladin natriuretických peptidů několika mechanismy: akutní infarkt myokardu je spojen velmi často s různým stupněm poruchy systolické i diastolické funkce myokardu a dále vlastní nekróza vede k uvolnění nasyntetizovaných prekurzorů natriuretických peptidů do cirkulace. Stav umocňuje zvýšená aktivita sympatického nervového systému. Byla provedena řada studií zaměřených na analýzu natriuretických peptidů u nemocných s akutními koronárními syndromy (STEMI i NSTEMI). Tyto studie přinesly opět velké množství cut-off limitů, platných pro jednotlivé soubory. Jejich výsledkem je průkaz asociace hladiny natriuretických peptidů s rozsahem, stupněm selhávání a prognózou těchto pacientů.

Závěr

Stanovení natriuretických peptidů se stalo součástí běžné rutinní klinické práce. Hlavním klinickým přínosem je jejich využití v diagnostice srdečního selhávání a diferenciální diagnostice dušnosti, kde mají nezastupitelnou roli především u těch nemocných, u kterých ostatní metody (fyzikální vyšetření, RTG a echokardiografie) přinášejí nekonkluzivní závěry.

Zajímavou možností je terapie srdečního selhávání vedená znalostí hladin natriuretických peptidů. Zde se ukazuje, že zatím nebylo využito potenciálu, který tato metodika nabízí.

V diferenciální diagnostice prvního kontaktu má vysokou cenu jejich negativně prediktivní hodnota vylučující s velmi vysokou spolehlivostí diagnózu srdečního selhání. Tyto postupy byly všeobecně přijaty do národních i mezinárodních doporučení. Další významnou oblastí je riziková stratifikace nemocných s plicní embolizací, která byla opět zařazena do mezinárodních doporučení. Stanovení natriuretických peptidů má také významný prognostický význam u řady onemocnění kardiovaskulárního systému. Dosavadní stav poznání ukazuje, že vyšetření hladin natriuretických peptidů je velmi významným prvkem v mozaice diferenciálně diagnostického a terapeutického procesu, který dokáže při správné interpretaci tento proces urychlit a zefektivnit.

Práce byla podpořena projektem PRVOUK P 37/03 Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové.

Literatura:

1) Apple, F. S., Wu, A. H., Jaffe, A. S. et al. National Academy of Clinical Biochemistry; IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine. National academy of biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biomarkers of heart failure. Circulation 2007; 116:e95-e98.

2) Apple, F. S., Panteghini, M., Ravkilde, J. et al. Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC l. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. Clin Chem 2005; 51:486-493.

3) Berger, R., Moertl, D., Peter, S. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. J Am Coll Cardiol 2010; 55:645-653.

4) Di Serio, F., Ruggieri, V., Varraso, L., De Sario, R., Mastrorilli, A., Panisini, N. Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension RxL automated N-terminal proBNP

(NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. Clin Chem Lab Med 2005; 43:1263-1273.
5) Goetze, J. P. B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical management. Clin Chem 2012; 58 (1):83-91.
6) Hammerer-Lercher, A., Halfinger, B., Sarg, B. et al. Analysis of circulating forms of proBNP and NT-proBNP in patients with severe heart failure. Clin Chem 2008; 54:858-865.
7) Christ, M., Thuerlimann, A., Laule, K. et al. Long-term prognostic value of B-type natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac causes of acute dyspnoea. Eur J Clin Invest 2007; 37:834-841.
8) Khan, S. Q., Narayan, H., Ng, K. H. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. Clin Sci (Lond) 2009; 117:31-39.
9) Kimmenade, R. R. J., Januzzi, J. L., Bakker, J. A. et al. Renal clearance of BNP and NT-proBNP - a mechanistic study in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2009; 53:884-890.
10) Kucher, N., Printzen, G., Doernhoefer, T., Windecker, S., Meier, B., Hess, O. M. Low NT-proBNP levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. Circulation 2003; 107:1576-1578.
11) Lainchbury, J. G., Troughton, R. W., Strangman, K. M. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. J Am Coll Cardiol 2009; 55:53-60.
12) Lega, J. C., Lacasse, Y., Lakhal, L., Provencher, S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. Thorax 2009; 64:869-875.
13) Mair, J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide - where are we now? Clin Chem Lab Med 2008; 46:1507-1514.
14) Maisel, A. S., Krishnaswamy, P., Nowak, R. M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347:161-167.
15) Mayr, A., Mair, J., Schocke, M. et al. Predictive value of NT-proBNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. Int J Cardiol 2009; doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.537.
16) McMurray, J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 Eur Heart J 2012; 33(14):1787-1847.
17) Nørgaard, B. L., Terkelsen, C. J., Riiskjaer, M., Holmvang, L., Grip, L., Heickendorff, L., Thygesen, K. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial in-hospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Acute Card Care 2008; 10:159-166.
18) Palmer, C. S., Yandle, T. G., Nicholls, G. et al. Regional clearance of NT-proBNP from human plasma. Eur J Heart Fail 2009; 11:832-839.
19) Pereire, M., Azevedo, A., Severo, M., Barros, H. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide after storage at -20 degrees C or -80 degrees C. Clin Chem Lab Med 2008; 46:1171-1174.
20) Pfisterer, M., Buser, P., Rickli, H. et al. TIME-CHF Investigators. JAMA 2009; 301:383-392.
21) Porapakkham, P., Zimmet, H., Billah, B., Krum, H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. Arch Intern Med 2010; 170:507-514.
22) Prontera, C., Zucchelli, G. C., Vittorini, S., Storti, S., Emdin, M., Clerico, A. Comparison between analytical performances of polyclonal and monoclonal electrochemiluminescence immunoassays for NT-proBNP. Clin Chim Acta 2009; 400:70-73.
23) Rutten, J. H., Steyerberg, E. W., Boomsma, F. et al. NT-proBNP testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs and outcome. Am Heart J. 2008; 156:71-77.
24) Seferian, K. R., Tamm, N. N., Semenov, A. G. et al. The brain natriuretic peptide (BNP) precursor is the major immunoreactive form of BNP in patients with heart failure. Clin Chem 2007; 53:866-873.
25) Semenov, A. G., Tamm, N. N., Seferian, K. R. et al. Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. Clin Chem 2010; 56:1166-1176.
26) Schneider, H. G., Lam, L., Lokuge, A. et al. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 150:365-371.
27) Siriwardena, M., Kleffmann, T., Ruygrok, P. et al. B-type natriuretic peptide signal peptide circulates in human blood-evaluation as a potential biomarker of cardiac ischemia. Circulation 2010; 122:255-264.
28) Spinar, J., Vitovec, J., Hradec, J. et al. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, 2011. Cor et Vasa 2012; 54:e113-e134.
29) Thygesen, K., Mair, J., Katus, H. et al. The Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. Eur Heart J 2010; 31:2197-2206.
30) Thygesen, K., Mair, J., Mueller, C. et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Eur Heart J (2012) 33 (16):2001-2006.
31) Waldo, S. W., Beede, J., Isakson, S. et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2008; 51:1874-1882.