

Czy potrafimy praktycznie wykorzystać pomiary stężeń BNP i NT-proBNP u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi?

prof. dr hab. n. med. Tadeusz Przewłocki¹, dr n. med. Andrzej Gackowski²

¹ Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków

² Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków



Peptydy natriuretyczne są neurohormonami biorącymi udział w regulacji wodno-sodowej i utrzymaniu homeostazy układu sercowo-naczyniowego. Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) jest uwalniany z kardiomiocytów w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór i jego głównym zadaniem jest przeciwdziałanie efektem pobudzenia układu renina-angiotensyna-aldosteron. Wyrzut BNP powoduje wzrost filtracji kłębuszkowej i zmniejszenie resorpcji zwrotnej sodu w nerce. Ponadto dochodzi do zahamowania aktywności współczulnego układu nerwowego i rozszerzenia naczyń krwionośnych [1].

Stężenie BNP/NT-proBNP wzrasta w dysfunkcji skurczowej, rozkurczowej oraz w przeroście lewej komory. Oznaczanie tych stężeń jest szczególnie przydatne w początkowym etapie diagnostyki niewydolności serca, znalazło również ważne miejsce w ustalaniu rokowania u chorych z niewydolnością serca oraz w ocenie wpływu i skuteczności leczenia niewydolności serca.

Badania nad BNP i NT-proBNP potwierdziły znaczenie diagnostyczne tych biomarkerów u pacjentów z niewydolnością serca, co znalazło odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) [2]. Stężenie BNP mniejsze od 100 pg/ml lub NT-proBNP mniejsze niż 400 pg/ml z negatywną wartością predykcyjną przekraczającą 95% wyklucza niewydolność serca, podczas gdy stężenie BNP powyżej 400 pg/ml lub stężenie NT-proBNP powyżej 2000 pg/ml potwierdza dysfunkcję serca z wartością predykcyjną dodatnią przekraczającą 90%. Zastosowanie tych oznaczeń u pacjentów z ostrą dusznością zwiększa trafność rozpoznania niewydolności serca w porównaniu z oceną kliniczną przeprowadzoną przez lekarza izby przyjęć [3, 4]. Wiele badań wskazuje także na znaczenie rokownicze oznaczeń BNP i NT-proBNP w ostrej i przewlekłej niewydolności serca, w zatorowości płucnej i w ostrych zespołach wieńcowych [5–18].

U chorych z zawałem serca stężenie BNP i NT-proBNP rośnie w kilka godzin od początku niedokrwienia. U pacjentów skutecznie leczonych stężenie omawianych pep-

tydów osiąga szczyt ok. 2. doby, a następnie stopniowo się obniża, ale u chorych z postępującą niewydolnością serca może się nie zmniejszać lub nadal narastać [15].

W kilku badaniach wykazano, że u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, stężenie BNP lub NT-proBNP mieszczące się w kolejnych kwartylach wiązało się z coraz większą liczbą zgonów w obserwacji odległej [13, 14, 16]. Dotyczyło to zarówno zawału z uniesieniem, jak i bez uniesienia odcinka ST, a także niestabilnej duszniczy bolesnej. BNP i NT-proBNP w zestawieniu z takimi parametrami, jak wiek chorych, wartość frakcji wyrzutowej lewej komory, stężenia markerów martwicy miokardium, okazały się biomarkerami o niezależnym znaczeniu rokowniczym.

Znaczenie rokownicze miały zarówno oznaczenia wykonywane wcześniej – przy przyjęciu do szpitala, jak i wykonywane po kilku dniach. Wysokie wartości stężeń BNP i NT-proBNP wiązały się ze znamienne większym prawdopodobieństwem zgonu lub wystąpienia niewydolności serca. Te obiecujące doniesienia podają jako wartości odjęcia różne stężenia omawianych biomarkerów, co może być zależne od różnic pomiędzy badanymi populacjami chorych i w konsekwencji odmiennych wartości mediany i kwartyli stężeń (ze względu na rozkład stężeń niespełniający cech rozkładu normalnego stosowanie średniej nie jest właściwe). W różnych badaniach mediana stężeń BNP wynosiła 30–100 pg/ml, a mediana stężeń NT-proBNP 250–669 pg/ml, przy czym metodyka oznaczeń peptydów nie była we wszystkich badaniach taka sama [13–18]. O ile ocena statystyczna stężeń peptydów natriuretycznych w dużych grupach badawczych potwierdza ich rolę rokowniczą, o tyle opracowanie zaleceń dotyczących ich interpretacji u indywidualnych pacjentów jest trudne. Należy wziąć pod uwagę czynniki modyfikujące stężenie tych biomarkerów. Wiadomo, że podeszły wiek oraz niewydolność nerek powodują niezależnie od stanu obciążenia serca zwiększenie stężenia BNP, a zwłaszcza NT-proBNP. Stężenie tych peptydów jest większe u kobiet. Są one markerami niespecyficznymi i ich stężenie może być zwiększone nie tylko u pacjentów z dysfunkcją skurczową lewej komory, ale także u osób z dysfunkcją rozkurczową, z nadciśnieniem tętniczym, z wadami zastawkowymi serca, nadciśnieniem płucnym [5, 18]. Z zaniżeniem stężenia można się liczyć u osób otyłych i u pacjentów leczonych z powodu niewydolności serca, szczególnie przyjmujących diuretyki [2, 5, 18, 19].

Praca Szadkowskiej i wsp. [20] dotyczy wykorzystania NT-proBNP jako elementu mającego pomagać w wykrywaniu dysfunkcji skurczowej lewej komory, za którą przyjęto wartość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) < 50% u chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST skutecznie leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową. Autorzy stwierdzili, że NT-proBNP powyżej mediany stężenia wynoszącej w tym badaniu 463,4 pg/ml pozwalało w zbadanej populacji przewidzieć dysfunkcję skurczową lewej komory. To cenna obserwacja, jednak należy pamiętać, że wartość LVEF nie jest bezwzględnym wyznacznikiem rokowania. Prawidłowa LVEF jest korzystna, ale nie wyklucza m.in. dysfunkcji rozkurczowej komory i powinna być interpretowana w kontekście pełnego wyniku badania echokardiograficznego i obrazu klinicznego. Stężenie BNP lub NT-proBNP może być parametrem pomocniczym, ale i tak każdy pacjent z ostrym zespołem wieńcowym powinien być poddany wnikliwej ocenie klinicznej oraz powinien mieć wykonane szczegółowe badanie echokardiograficzne, umożliwiające wielostronną ocenę stanu serca, w tym pomiar LVEF [21]. Peptydy natriuretyczne nie stanowią obecnie alternatywy, ale uzupełnienie oceny klinicznej i badania echokardiograficznego, dające niezależny wgląd w patofizjologię dysfunkcji serca w ostrych zespołach wieńcowych.

Nie ustalono dotychczas, jak stwierdzenie podwyższonego stężenia BNP czy NT-proBNP u chorego z ostrym zespołem wieńcowym ma wpłynąć na dalsze postępowanie. Aktualne wytyczne ESC dotyczące ostrych zespołów wieńcowych nie rozstrzygają tej kwestii [21]. Jest możliwe, że w przyszłości niskie stężenie BNP lub NT-proBNP u pacjenta hospitalizowanego z rozpoznaniem ostrego zespołu wieńcowego zostanie uznane za wskaźnik pomyślnego rokowania, który będzie argumentem za bardzo wczesnym wypisaniem ze szpitala. Wydaje się, że do tego celu należałoby wykorzystać niski punkt odcięcia (być może mniejszy niż mediana), tak aby negatywna wartość predykcyjna testu jako metody identyfikującej chorych niskiego ryzyka była jak najwyższa. Istnieją pojedyncze doniesienia o większej korzyści z wczesnej strategii inwazyjnej w zawałe serca bez uniesienia odcinka ST u chorych, którzy mieli wysokie wartości NT-proBNP. Prace te nie upoważniają jednak na obecnym etapie do uznania stężenia peptydów natriuretycznych za warunek, od którego zależeć będzie sposób postępowania leczniczego [22].

Interesująca jest koncepcja oceny rokowniczej oparta na analizie kilku uzupełniających się wzajemnie biomarkerów (np. troponina, BNP i białko C-reaktywne). Im większa jest liczba biomarkerów, których stężenie jest wysokie, tym gorsze jest rokowanie [22–24]. Takie podejście zwiększa jednak koszty diagnostyki. Dlatego zanim ten model postępowania będzie promowany, konieczne jest opracowanie precyzyjnych i ujednoliconych zasad interpretacji wyników, analiza wpływu takiej oceny na decyzje terapeutyczne, ich znaczenie dla poprawy rokowania, a także analiza efektywności kosztowej.

Piśmiennictwo

- Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, et al. Renal, endocrine and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocr Metab* 1993; 76: 91-6.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
- Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
- Abraham WT, Perez A, Kamin R, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspnea: an analysis from the breathing not properly multinational study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2398-404.
- Gackowski A, Isnard R, Piwowarska W, Komajda M. Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) – nowa metoda diagnostyczna w kardiologii? *Kardiologia* 2002; 56: 644-9.
- Dini FL, Conti U, Fontanive P, et al. Prognostic value of N-terminal pro-type-B natriuretic peptide and Doppler left ventricular diastolic variables in patients with chronic systolic heart failure stabilized by therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 463-8.
- Gackowski A, Isnard R, Golmard JL, et al. Comparison of echocardiography and plasma B-type natriuretic peptide for monitoring the response to treatment in acute heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1788-96.
- Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 776-86.
- Kubler P, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Persistent high NT-pro-BNP concentration as a negative prognostic factor in patients with decompensated heart failure. *Kardiologia* 2006; 64: 250-6.
- Kaczyńska A, Kostrubiec M, Ciużyński M, Pruszczyk P. B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2008; 398: 1-4.
- Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
- Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1386-90.
- Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-8.
- Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786-92.
- Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2004; 346: 119-28.
- Jeong YH, Lee SW, Lee CW, et al. Biomarkers on admission for the prediction of cardiovascular events after primary stenting in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2008; 31: 572-9.
- Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2005; 60: 537-42.

18. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1507-14.
19. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; 151: 999-1005.
20. Szadkowska I, Pawlicki L, Kowalski J, et al. Left ventricular dysfunction and NT-proBNP levels in patients with one-vessel disease after first ST-elevation myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1201-6.
21. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
22. Marcello G, Donatella F, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 327-33.
23. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *Am J Cardiol* 2009; 103: 22-8.
24. Tello-Montoliu A, Marín F, Roldán V, et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 2007; 262: 651-8.