MÓZGOWY PEPTYD NATRIURETYCZNY W CHOROBIE NIEDOKRWIENNEJ SERCA

B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE IN CORONARY ARTERY DISEASE

Alicja Stępień-Wałek[1], Beata Wożakowska-Kapłon[1,2]

[1] Kliniczny Oddział Kardiologii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii WSzZ
Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. B. Wożakowska-Kapłon

[2] Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

STRESZCZENIE

Mózgowy peptyd natriuretyczny typu B (BNP) jest 32-aminokwasowym neurohormonem syntetyzowanym w miokardium komór serca i uwalnianym do krążenia w odpowiedzi na rozciąganie miocytów. Jako marker sercowy BNP ma udowodnioną wartość diagnostyczną w niewydolności serca. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca podwyższone wartości stężeń BNP korelują zarówno z wyższą śmiertelnością ogólną, jak i śmiertelnością z przyczyn naczyniowo-sercowych niezależnie od wieku, wydolności krążenia według klasy NYHA, przebytego zawału serca czy frakcji wyrzutowej lewej komory.
W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi rola peptydów natriuretycznych w ostrym zawale mięśnia serca, dławicy niestabilnej i stabilnej, jak również ich znaczenie rokownicze u pacjentów, którzy przebyli ostry incydent sercowy.
Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano wzrost stężenia peptydów natriuretycznych w surowicy krwi podczas zawału mięśnia sercowego.
Wykazano również dodatnią korelację między stężeniem BNP w ostrej fazie zawału a funkcją lewej komory serca w długotrwałej obserwacji po zawale mięśnia serca. Obserwowano ponadto wzrost stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z dławicą stabilną, szczególnie podczas incydentów bólowych i w czasie wysiłku fizycznego.

Słowa kluczowe: mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP), zawał serca, choroba wieńcowa, niewydolność serca, tolerancja wysiłku.

SUMMARY

B – type natriuretic peptide (BNP) is 32-aminoacid cardiac neurohormone synthesized in response to ventricular overload. As a cardiac marker BNP has proven diagnostic ability in heart failure. In patients with chronic heart failure, higher concentrations of BNP are associated with higher cardiovascular and all-cause mortality, independent of age, NYHA class, previous myocardial infarction history, or left ventricular ejection fraction. The role of natriuretic peptides in acute phase of myocardial infarction (MI), stable and unstable angina, including their prognostic value after acute myocardial ischaemia incident, is more and more interesting.
Increase in serum concentration of natriuretic peptides during myocardial infarction was observed.
Positive correlation between blood concentration of BNP in acute phase of myocardial infarction and left ventricular function in the long – term observation period after MI was observed. Besides, increase in blood concentration of natriuretic peptides took place in stable angina pectoris, especially durin ischaemic incidents and physical exertion.

Key words: brain natriuretic peptide (BNP), myocardial infarction, coronary artery disease, heart failure, exercise tolerance.

Chorzy z czynnikami ryzyka oraz jawną chorobą wieńcową są zagrożeni wystąpieniem ostrego zespołu wieńcowego: zawału serca z uniesieniem odcinka ST, bez uniesienia odcinka ST czy niestabilnej dławicy piersiowej.

Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) jest hormonem wydzielanym przez komory serca w odpowiedzi na zwiększone ciśnienie lub objętości. Poziomy BNP w osoczu są zwiększone u pacjentów z niewydolnością serca i, jak się wydaje, mają wysoką czułość i specyficzność w identyfikowaniu dysfunkcji lewej komory u pacjentów z objawami niewydolności serca. Jednakże BNP nie jest precyzyjnym testem dla komorowych dysfunkcji wśród pacjentów bez jawnych objawów uszkodzenia mięśnia sercowego, szczególnie tych z izolowaną chorobą wieńcową [1]. Obserwacje sugerują, że wzrost poziomu BNP może być powiązany z procesami sercowymi innymi niż dysfunkcje komorowe.

Jednym z potencjalnych wyjaśnień jest fakt, że wzrost poziomu BNP może być rezultatem niedokrwienia pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, nadciśnieniem tętniczym czy cukrzycą. Poziom BNP zwiększa się w ostrych zespołach wieńcowych i jest

bardzo dobrym markerem krótko- i długoterminowej śmiertelności, niezależnym od funkcji komór.

Rola peptydów natriuretycznych w regulacji hemostazy wodno-elektrolitowej

Mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. brain natriuretic peptyd – BNP) jest hormonem uwalnianym z kardiomiocytów w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór [2]. Nie jest magazynowany przed uwalnianiem do krwi, lecz wytwarzany bezpośrednio po zadziałaniu czynnika stymulującego [3], wskutek przeciążenia komory bądź wzrostu napięcia ich ścian na skutek zwiększonego ciśnienia wewnątrz jam serca [4]. Oprócz wzrostu napięcia jam serca, na syntezę czynników natriuretycznych mają wpływ następujące czynniki: tachykardia, glikortykoidy, hormony tarczycy, endotelina 1, angiotensyna II, niezależnie od pośrednich efektów hemodynamicznych tych czynników [5].

BNP należy do rodziny peptydów natriuretycznych, której innymi przedstawicielami są przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) wytwarzany w przedsionkach serca, niedawno odkryty peptyd natriuretyczny typu C (CNP) pochodzący ze śródbłonka naczyniowego i dendroaspisnatriuretic peptide (DNP) wyizolowany z jadu węża [2]. Został on zidentyfikowany po raz pierwszy w mózgu świń, stąd jego nazwa, później wyizolowano go z serca szczura, a następnie z serca człowieka [2].

Aktywna forma BNP składa się z 32 aminokwasów, zawiera pierścień składający się z 17 aminokwasów (charakterystyczny dla rodziny peptydów natriuretycznych), powstaje z mającego większą masę cząsteczkową prekursora pro-BNP. Łączy się z receptorem peptydu natriuretycznego, aktywując produkcję cGMP [2]. Z rozpadu pro-BNP, oprócz BNP, powstaje NT-pro BNP (N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B), stanowiący N-końcowy fragment pro-BNP, składający się z 76 aminokwasów.

Peptydy natriuretyczne są usuwane z krwi w dwóch mechanizmach: przez degradację przez obojętną endopeptydazę oraz przez wiązanie z receptorem typu C. Podstawowym efektem działania czynników natriuretycznych, a w szczególności BNP, których aktywność jest bardzo podobna, jest natriureza i diureza wywołana wzrostem filtracji kłębuszkowej i zahamowaniem reabsorbcji sodu oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych osiągane przez zwiotczenie mięśniówki gładkiej naczyń, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz obciążenia wstępnego komór. Oprócz powyższej podstawowej funkcji, peptydy natriuretyczne hamują układ renina – angiotensyna –aldosteron oraz aktywność układu sympatycznego. Istnieją również dowody na efekt antyproliferacyjny i hamowanie procesów włóknienia w sercu i naczyniach krwionośnych [6].

Poziom BNP wzrasta w tych chorobach układu sercowo-naczyniowego, w których dochodzi do przeciążenia lewej komory. Ma ustalone miejsce w diagnostyce oraz ustaleniu rokowania u chorych z niewydolnością serca [2]. Udowodniono jego przydatność jako specyficznego markera w dysfunkcji lewej komory, a jego podwyższone wartości korelują z klasą czynnościową niewydolności serca NYHA. Podwyższone wartości BNP występują również w przeroście mięśnia sercowego, dysfunkcji prawej komory, w samoistnym nadciśnieniu tętniczym, w krwotoku podpajęczynówkowym oraz podczas obciążenia wysiłkiem i wraz z wiekiem [2].

Badania dotyczące mózgowego peptydu natriuretycznego w chorobie niedokrwiennej serca

W świeżym zawale serca osoczowe stężenia BNP wzrastają gwałtownie w okresie pierwszych 24 godzin, natomiast później się stabilizują, przy czym skala wzrostu jest proporcjonalna do wielkości martwicy [7, 8]. Możliwy jest dalszy wzrost stężeń BNP, z drugim szczytem w 5–7 dobie po zawale – dotyczy pacjentów, u których rozwijają się cechy dysfunkcji LK i z niekorzystną pozawałową przebudową mięśnia komór [7, 9].

W badaniu OPUS-TIMI 16 (Orbofiban in Patients with Unstable Syndromem – Thrombolysis in Myocardial Infarction Study) podjęto próbę określenia klinicznego znaczenia wzrostu BNP u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym – ze świeżym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oraz z niestabilną dławicą piersiową. Badaniem objęto 2525 osób z OZW, poziom BNP oznaczano przy przyjęciu, średnio do 40 godzin od wystąpienia pierwszych objawów niedokrwienia do włączenia do badania. Podwyższone wartości BNP występowały u chorych, którzy zmarli z przyczyn sercowych, w porównaniu z tymi, którzy przeżyli w obserwacji 30-dniowej – średni poziom BNP w surowicy krwi wynosił 153 względem 80 pg/ml oraz 10-miesięcznej – średni poziom BNP wynosił 143 względem 79 pg/ml. Powyższe wartości były istotne statystycznie zarówno dla osób z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, bez uniesienia odcinka ST, jak i dla chorych z dławicą niestabilną. Poziom BNP był również podwyższony u osób, u których doszło do nowego lub ponownego zawału serca w ciągu 30 dni i 10 miesięcy w porównaniu do pacjentów bez zawału serca. Poziom BNP był także podwyższony u chorych z nową NS lub pogorszeniem obecnej wcześniej NS w ciągu 30 dni i 10 miesięcy w porównaniu do pacjentów, u których NS nie rozwinęła się [10].

U pacjentów z wyższymi wartościami BNP w chwili przyjęcia, w porównaniu do tych z niskimi

jego stężeniami, częściej stwierdzano cechy niewydolności serca, dysfunkcji nerek, zmiany w badaniu elektrokardiograficznym, podwyższone wartości frakcji sercowej kinezy kreatynowej (CK-MB), troponiny I oraz białka C-reaktywnego. Wartości BNP były wyższe u pacjentów, których zgon nastąpił w ciągu miesiąca lub pierwszych 10 miesięcy. Śmiertelność 10-miesięczna wzrastała progresywnie od 1% wśród chorych z najniższego kwartyla BNP do 15% w grupie chorych z najwyższego. Wartość BNP korelowała również ściśle z ryzykiem rozwoju lub zaostrzenia NS. W analizie wieloczynnikowej, w której uwzględniono wpływ wieku, poziomu troponiny I i białka C-reaktywnego, obecność NS, dysfunkcję nerek oraz zmiany odcinka ST, podwyższone wartości BNP wiązały się z podwyższonym ryzykiem zgonu [10]. Wyniki badań w ramach OPUS-TIMI 16 wskazują również na związek między podwyższonymi wartościami N-pro-BNP a wzrostem ryzyka zgonu w okresie 6 tygodni po przebytym OZW [10].

W analizie Omlanda i wsp. w badaniu TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction 11B) wykazano, że podwyższone stężenie NT-pro BNP u chorych hospitalizowanych z powodu OZW (zawał serca bez uniesienia odcinka ST lub niestabilna dławica piersiowa) korelowało ze wzrostem ryzyka zgonu w okresie 6 tygodni po przebytym OZW [11]. W badaniu wykazano, że poziomy NT-pro BNP są powiązane z wczesną śmiertelnością, ale nie wywołuje bezpośredniego zagrożenia ponownym incydentem wieńcowym [11]. W OZW wartość prognostyczna NT-pro BNP w odniesieniu do wczesnej śmiertelności jest niezależna od troponiny i najwyraźniej komplementarna. Sugeruje to, że dwa biochemiczne markery odzwierciedlają różne procesy fizjopatologiczne i że oznaczanie NT –pro BNP jest użyteczne w stratyfikacji ryzyka u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi.

W kolejnym badaniu Omland i wsp. skorelowali wartość NT-pro BNP z długoterminową 51-miesięczną śmiertelnością w grupie chorych po przebytym OZW [12]. W badaniu tym oceniano grupy chorych ze STEMI, NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową. U 609 pacjentów włączonych do badania wyższe wartości NT-pro BNP wiązały się z większym zaawansowaniem niewydolności serca, gorszą czynnością lewej komory, większymi zmianami odcinka ST w EKG oraz wyższymi poziomami sercowej troponiny I. Podwyższone poziomy NT-pro BNP korelowały ze zwiększoną śmiertelnością także po skorygowaniu pod względem incydentów niewydolności serca w trakcie hospitalizacji oraz frakcji wyrzutowej lewej komory [12].

Jernberg i wsp. przeprowadzili analizę 755 chorych zgłaszających się do szpitala z bólem w klatce piersiowej i niediagnostycznym wynikiem badania EKG. W badaniu oceniali parametry sercowego układu hormonalnego przy przyjęciu. Na podstawie obrazu EKG podzielono populację 775 pacjentów na 3 odrębne, zbliżone pod względem liczebności grupy: z prawidłowym wynikiem EKG, z obniżeniem odcinka ST oraz prezentujących inne nieprawidłowości w zapisie EKG. Z badania wykluczono osoby z uniesieniem odcinka ST i obrazem patologicznych załamków Q w EKG, gdyż mogłoby to świadczyć z dużym prawdopodobieństwem o przebytym zawale serca [13]. W badaniu tym wykazano, że N-pro BNP oznaczny przy przyjęciu niesie ze sobą ważną informację prognostyczną. Ryzyko zgonu w okresie obserwacji zwiększało się wraz ze wzrostem N-pro BNP przy przyjęciu. Średnie stężenie NT-pro BNP wynosiło 400 (111 – 1646) ng/l. W porównaniu do pacjentów z pierwszego kwartyla wartości N-pro BNP, pacjenci w drugim, trzecim i czwartym charakteryzowali się względnym ryzykiem zgonu 4,2, 10,7, 26,6. Także wtedy, gdy pacjentów oceniano w podgrupach zależnych od postawionego rozpoznania (świeży zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, inna przyczyna sercowa), wartość prognostyczna N-pro BNP w każdej podgrupie była wysoka. Krzywe przeżycia rozchodziły się cały czas w trakcie 40-miesięcznej obserwacji, potwierdzając tezę mówiącą, że podwyższone wartości N-pro BNP odpowiadają upośledzonej czynności lewej komory i obszarowi miokardium zagrożonemu niedokrwieniem lub martwicą. Nawet po uwzględnieniu dobrze poznanych czynników predykcyjnych zdarzeń serco-naczyniowych, takich jak: wiek, cukrzyca, uprzednio przebyty zawał czy niewydolność serca, zmiany w EKG lub stężenie troponiny T, N-pro BNP pozostawał niezależnym predyktorem rokowania [13].

W badaniu TACTICS-TIMI 18 (Treat angina with Aggrastat and determine Costs of Therapy with Invasive or Conservative Strategies) potwierdzono prognostyczną rolę BNP w grupie 1676 chorych z niestabilną dławicą piersiową i NSTEMI, w którym chorych rondomizowano do jednej z dwóch strategii postępowania – pierwotnie zachowawczej lub inwazyjnej. Morrow i wsp. w tym badaniu wykazali, że wartość progowa stężenia BNP – 80 pg/ml, tak samo jak w diagnostyce niewydolności serca, jest dobrą wartością progową w ocenie ryzyka pacjentów z OZW. Badanie TACTICS wyraźnie ukazuje różnice między znaczeniem oznaczeń BNP i troponiny w odniesieniu do dostarczanych przez nie informacji klinicznych. BNP jest markerem upośledzonej czynności hemodynamicznej, dostarcza więcej informacji o ryzyku zgonu czy progresji niewydolności serca, podczas gdy troponina jest raczej predykatorem zdarzeń związanych z nawrotem niedokrwienia. Posługując się

tymi dwoma markerami jednocześnie, zyskujemy skuteczne narzędzie w identyfikacji pacjentów obciążonych największym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń. Taka dodatkowa informacja umożliwia lepszą stratyfikację ryzyka i wyodrębnienie grupy chorych, u których można wdrożyć mniej intensywne postępowanie i leczenie.

W analizie post hoc danych pochodzących z tego badania nie odnotowano istotnych różnic w skuteczności leczenia inwazyjnego zależnie od wyjściowych wartości BNP. Natomiast pacjenci z wysokim stężeniem troponin odnoszą znacznie większą korzyść z zastosowanego leczenia inwazyjnego niż ci z prawidłowym wyjściowym stężeniem.

BNP jest silnym predykatorem zgonu i rozwoju niewydolności serca, podczas gdy troponiny mówią raczej o ryzyku nawrotu incydentów niedokrwiennych. To właśnie raczej ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów niedokrwiennych nieprowadzących do zgonu, a nie śmiertelność całkowita są zasadniczo redukowane przez wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia przeciwzakrzepowego i inwazyjnego [14].

Wzrost stężenia NT-pro BNP w OZW, choć wyraźny, jest bardziej umiarkowany niż w objawowej niewydolności serca. Początkowy wzrost stężenia NT -pro BNP w OZW bez uniesienia ST jest przeważnie odwracalny. Wskazuje na to badanie przeprowadzone przez Lindhala i wsp., z udziałem 1216 pacjentów z OZW bez uniesienia ST, u których oznaczono NT -pro BNP w momencie przyjęcia do szpitala, 48 godzin później, następnie po 6 tygodniach, 3 oraz 6 miesiącach. Po początkowo szybkim wzroście stężeń NT-pro BNP następował dość szybki ich spadek, który już z mniejszą dynamiką trwał co najmniej przez 6 miesięcy. Czynniki wpływające na mniejszą odwracalność poziomów NT-pro BNP związane były z przewlekle upośledzoną funkcją lewej komory. Stężenie NT-pro BNP było czynnikiem predykcyjnym zgonu niezależnie od momentu oznaczenia. Jednakże pomiary wykonywane w odleglejszym czasie od OZW, w czasie przewlekłej, względnie stabilnej fazy wydają się być jeszcze silniejszym predykatorem umieralności niż pomiary w ostrej, niestabilnej fazie [15].

Metaanalizy Jernberga i wsp., obejmujące kilka dużych badań dotyczących NT-pro BNP w OZW bez uniesienia ST, m.in.: FAST, GUSTO IV, FRISC II trias, potwierdziły wartość predykcyjną tego peptydu w odniesieniu do umieralności i rozwoju zastoinowej niewydolności serca w przyszłości. Informacja prognostyczna wynikająca z pomiarów NT-pro BNP jest niezależna od wszystkich wcześniej znanych czynników ryzyka OZW bez uniesienia ST [16]. W badaniu Heart and Soul Study [17] 355 pacjentów bez objawów niewydolności serca, z rozpoznaną stabilną chorobą wieńcową, poddano oznaczeniom BNP przed i po wykonaniu próby obciążeniowej. Okazało się, że u osób z najwyższego kwartyla średnich osoczowych stężeń BNP (>105 pg/ml) w porównaniu z osobami z kwartyla pierwszego (BNP 0- 16,4 pg/ml) dwukrotnie częściej indukowano niedokrwienie. Zależność pomiędzy podwyższonym poziomem BNP a indukowanym niedokrwieniem była szczególnie widoczna u pacjentów po przebytym zawale serca w wywiadzie.

Badanie to wykazało związek między poziomem BNP w spoczynku a niedokrwieniem na stosunkowo dużej grupie pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca. Wyniki te sugerują, że chorzy z wywołanym w teście wysiłkowym niedokrwieniem doświadczali prawdopodobnie epizodu niedokrwienia w ich życiu codziennym. Takie niedokrwienie w czasie normalnej codziennej aktywności może powodować zwiększoną objętość komorową i nacisk na ściany komór prowadząc do wzrostu poziomu BNP. Jednocześnie jednak jest możliwe, że wzrosty poziomów BNP są częścią procesu prowadzącego do niedokrwienia ze wzrostem BNP w odpowiedzi na zwiększone ciśnienie napełniania komór, które może prowadzić do zwiększonego zapotrzebowania i większego niedokrwienia mięśnia sercowego. W badaniu zaobserwowano największy związek między BNP a wywołanym niedokrwieniem wśród chorych z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Te rezultaty sugerują, że pacjenci z zawałem serca w wywiadzie mają większe prawdopodobieństwo na wytworzenie zwiększonego ciśnienia napełniania komór w odpowiedzi na niedokrwienie, być może z powodu wcześniejszego uszkodzenia mięśnia sercowego. Alternatywnie wcześniejsze uszkodzenie mięśnia sercowego może sprawiać, że chorzy z zawałem w wywiadzie są bardziej predysponowani do wytwarzania niedokrwienia w odpowiedzi na zwiększone ciśnienie wypełniania komór. W końcu jest możliwe, że zawał mięśnia sercowego jest po prostu czynnikiem inicjującym uwalnianie BNP. Badanie wykazało zwiększenie poziomu BNP u pacjentów z wywołanym niedokrwieniem, niezależnie od dysfunkcji lewej komory, sugerując, że pacjenci objawowi z podniesionym poziomem BNP mogą wymagać dalszych badań diagnostycznych w celu oszacowania funkcji komór, szczególnie dlatego, że różnicowanie objawów przewlekłego niedokrwienia od dysfunkcji komorowych może być problematyczne. W badaniu wykazano, że BNP ma związek z wywołanym niedokrwieniem wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, a ten związek jest najsilniejszy u chorych z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Zaobserwowany związek między BNP a niedokrwieniem sugeruje potencjalne wyjaśnienie zwiększonego ryzyka epizodów wieńcowych w przyszłości, powiązanych ze zwiększonym poziomem BNP. Na podstawie ana-

lizy wieloczynnikowej stwierdzono, że podwyższone stężenie BNP można uznać za niezależny czynnik prognozujący wystąpienie niedokrwienia w grupie chorych ze stabilną chorobą wieńcową [17].

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest także podwyższone stężenie NT-pro BNP i w dodatku jego wzrost zależy od zaawansowania choroby. Wykazano to w badaniu Dill i wsp., w którym wzięło udział 94 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, u których wykonano oznaczenia NT-pro BNP, test wysiłkowy, koronarografię oraz komputerową tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT). NT-pro BNP był podwyższony u pacjentów z indukowanym niedokrwieniem wykazanym SPECT (396 +/- 80 pg/ml względem 160+/- 101 pg/ml), a stopień podwyższenia był ściśle związany z rozległością zmian mierzonych liczbą krytycznie (>70%) zwężonych tętnic. NT-pro BNP okazał się niezależnym predykatorem choroby wieńcowej. Przy zastosowaniu zoptymalizowanego punktu odcięcia NT-pro BNP 214 pg/ml – choroba wieńcowa była przewidywana z wysoką dokładnością. Dodanie NT-pro BNP do testu wysiłkowego poprawia predykcyjną dokładność tego testu w odniesieniu do zaawansowanej choroby wieńcowej [18].

De Winter i wsp., badając 1172 kolejnych pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, wykazali, że wyjściowe poziomy NT-pro BNP oznaczone przed przezskórną interwencją wieńcową, są silnym, niezależnym predykatorem zgonów i niezakończonych zgonem zawałów mięśnia sercowego w jednorocznej obserwacji. Względne ryzyko zgonu, zawału mięśnia sercowego było ponad 4-krotnie wyższe dla chorych z poziomem NT-pro BNP z 4-tego kwartyla [19].

W 2004 roku ukazały się wyniki badania Grupy Framingham pod kierunkiem Wanga, w którym badano związek pomiędzy poziomem BNP a ryzykiem śmierci, zdarzenia sercowo-naczyniowego, niewydolności serca, migotania przedsionków, udaru, TIA i choroby niedokrwiennej serca. W badaniu tym przebadano 3346 osób w 5 i 6 dekadzie życia, bez jawnej niewydolności serca, obserwując je przez średnio 5,2 lat.

Udowodniono, że osoczowe poziomy peptydów natriuretycznych przewidują szeroki zakres wyników zdarzeń sercowo-naczyniowych i dają informacje, które były porównywane do tych uzyskiwanych z ustalonych tradycyjnych czynników ryzyka.

Podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych korelowały ze zwiększonym ryzykiem: zgonu, pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego w przyszłości, rozwoju niewydolności serca, migotania przedsionków, udaru mózgu, przemijających incydentów niedokrwiennych OUN. Nie wykazano natomiast związku podwyższonych stężeń BNP z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych zależnych od choroby wieńcowej w tej populacji.

Należy zwrócić uwagę na to, że wartości osczowego steżenia BNP, używane do przewidywania zdarzeń w tym badaniu, są znacznie poniżej współczesnych progów używanych do diagnostyki niewydolności serca (80–100 pg/ml) i wynoszą odpowiednio dla mężczyzn 20pg/ml, a dla kobiet 23 pg/ml [20].

Zgodne z powyższymi ustaleniami są wyniki badania dotyczącego NT-pro BNP u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową przeprowadzonego przez Schnabel i wsp. Oznaczali oni NT-pro BNP u 904 pacjentów z chorobą wieńcową, w tym u 417 ze stabilną jej postacią i rejestrowali incydenty sercowe (zgon i niezakończony zgonem zawał serca) przez średnio 2 lata. U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, u których wystąpiły incydenty sercowe, stężenie NT -pro BNP było około 2 razy wyższe niż u pacjentów bez incydentów (330 pg/ml wobec 166,5 pg/ml). Po eliminacji wpływu najbardziej prawdopodobnych czynników interferujących, łącznie z frakcją wyrzutową lewej komory, NT-pro BNP zachowało wysoką wartość predykcyjną incydentów sercowych. Względne ich ryzyko dla pacjentów z poziomami z najwyższego kwartyla było 4-krotnie wyższe w porównaniu z chorymi z najniższego kwartyla. Wyjściowe stężenia NT-pro BNP są więc niezależnie związane z późniejszym wystąpieniem incydentów sercowych u chorych ze stabilną chorobą wieńcową bez zmniejszonej frakcji wyrzutowej [21].

Związek między NT-pro BNP a umieralnością ogólną wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową potwierdzają także ostatnie badania Kragelund i wsp. Objęto nimi 1034 pacjentów, a czas obserwacji był znacznie dłuższy niż w innych badaniach i wynosił 9,2 lat. W tym czasie zmarło 288 pacjentów (28%). Mediana stężeń NT-pro BNP była podwyższona dla wszystkich pacjentów (169 pg/mL) i była znacząco niższa u chorych, którzy przeżyli (120 pg/ml). Ryzyko względne umieralności ogólnej u pacjentów z poziomami NT-pro BNP z czwartego kwartyla było 2,4 razy większe w porównaniu z pierwszym kwartylem. Prognostyczna wartość NT-pro BNP u chorych ze stabilną chorobą wieńcową była niezależna od frakcji wyrzutowej i ciśnienia końcowo-rozkurczowego lewej komory. Sugerować to może, że samo niedokrwienie może powodować wzrost uwalniania peptydów natriuretycznych. Inna hipoteza zakłada, że epizodom niedokrwiennym w stabilnej chorobie wieńcowej towarzyszy przemijająca, czasowa dysfunkcja lewej komory lub lokalne anomalie ruchomości ściany komory [22].

Najnowsze badania również przemawiają za tym, iż niedokrwienie, nawet przejściowe, może wywołać wzrost stężenia NT-pro BNP i BNP u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową bez dysfunkcji lewej komory. Wykazali to ostatnio Yeo i wsp., indukując

niedokrwienie mięśnia sercowego w trakcie testu wysiłkowego. Wzrost stężenia NT-proBNP o 5 pg/ml w 1 minutę po zakończeniu testu miał 90% czułości wykrywania niedokrwienia (względem SPECT) przy swoistości 58,8%, natomiast obniżenie ST o 1 mm w elektrokardiogramie miało czułość 37,5% i swoistość 58,8% [23]. Podobne prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadził Mueller na próbie 260 kolejnych pacjentów z podejrzeniem choroby niedokrwiennej serca skierowanych na spoczynkowe i wysiłkowe badanie perfuzji miokardium metodą SPECT. Indukowane niedotlenienie wykryto u 129 pacjentów. Wyjściowe poziomy NT-pro BNP oraz przyrost stężenia NT-pro BNP po teście wysiłkowym były istotnie wyższe u pacjentów z niedokrwieniem (mediana wyjściowa NT-pro BNP 155 pg/ml wobec 91 pg/ml oraz NT-pro BNP 15 pg/ml wobec 7 pg/ml). Pacjenci z poziomami NT-pro BNP z najwyższego kwartyla odznaczali się trzykrotnie większym ryzykiem indukowanego niedokrwienia w porównaniu z pierwszym kwartylem. Dokładność wyjściowych poziomów NT-pro BNP i ich przyrostów po teście wysiłkowym w wykrywaniu niedokrwienia była podobna do dokładności wysiłkowego EKG [24].

PODSUMOWANIE

Zgromadzone do chwili obecnej dane pozwalają uznać peptydy natriuretyczne za markery przeciążania hemodynamicznego serca wywołanego m.in. niedokrwieniem miokardium, o czułości co najmniej porównywalnej do wysiłkowego EKG. Jeśli postawi się hipotezę, że niedokrwienie mięśnia serca wywołuje uwalnianie peptydów natriuretycznych typu B, wówczas staną się one także biomarkerem niedokrwienia.

Pozostaje mieć nadzieję, że coraz tańsze i dostępniejsze metody oznaczeń neurohormonów pozwolą na wyznaczenie peptydom określonego miejsca w diagnostyce i stratyfikacji chorych z chorobą niedokrwienną serca.

PIŚMIENNICTWO

[1] Bibbins-Domingo K, Ansami M, Schiller N, Massie B, Whooley M. B-Type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease. Circulation 2003; 108: 2987–2992.

[2] Kubler P, Banasik W, Reczuch K, Ponikowski P. BNP-nowym wskaźnikiem prognostycznym w ostrych zespołach wieńcowych? Kardiol Pol 2003; 58: 412.

[3] Skalik M. Peptydy natriuretyczne w chorobach układu krążenia. Adv Clin Ex Med 2000; 9, 4: 401–408.

[4] Marchel M, Filipiak KJ. Współczesna diagnostyka biochemiczna niewydolności serca – w poszukiwaniu nowych markerów. Polski Przegląd Kardiologiczny 2003; 5, 4: 397–407.

[5] Lemos JA et al. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003; 361: 1–7.

[6] Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart Disease. A text-book of cardiovascular medicine. WB Saunders Company, 6th Edition, Philadelphia 2001; 503–533.

[7] Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretc peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 82–91.

[8] Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. Cardiology 1994; 85: 334–340.

[9] Talwar S, Squire IB, Downie PF et al. Profile of plasma N-terminal pro BNP following acute myocardial infarction. Correlation with left ventricular systolic dysfunction. Eur Heart J 2000; 21: 1514–1521.

[10] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; 345: 1014–1021.

[11] Omland T, de Lemos JA, Morrow DA et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2002; 89: 463–465.

[12] 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: 2913–2918.

[13] Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST – segment elevation. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 437–445.

[14] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA et al. Comprison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879–1887.

[15] Lindahl B, Lindback J, Jernberg T et al. Serial analyses of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes a fragmin and fast revascularisation during instability in coronary artery disease (FRISC)- II substudy. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 533–541.

[16] Jernberg T, James S, Lindahl B et al. NT-pro BNP in unstable coronary artery disease – experience from the FAST, GUST IV and FRISC II trials. Eur J Heart Failure 2004, 6: 319–325.
[17] BibbinsDomingo K, Ansari M, Nelson B, et al. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease. Circulation 2003; 108: 2987–2992.
[18] Weber D, Dill T, Arnold R et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. Am Heart J 2004; 148: 612–620.
[19] de Winter RJ, Stroobants A, Koch KT et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for prediction of death or nonfatal myocardial infarction following precutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2004; 94: 1481–1485.
[20] Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004; 350: 655–663.
[21] Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ et al. Analysis of N-terminal – pro- brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratyfication in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. Eur Heart J 2005; 26: 241–249.
[22] Kragelund C, Gronning B, Kober L et al. N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide and long – term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med 2005; 352: 666–675.
[23] Yeo K-T J, Lee H-K, Wong K-c et al. Can exercise- induced changes in B-type natriuretic peptide be used to detect cardiac ischemia? J Card Fail 2005; 1 (Suppl. 1): S59–S64
[24] Mueller CH. NT-pro BNP: a surrogate marker for ischemia? ProCardio Symposium. 3rd International Symposium on NT-pro BNP, May 27–28, 2005; 48.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK w Kielach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: bwkaplon@wp.pl
tel. 692 013 491