

Mózgowy peptyd natriuretyczny w niewydolności serca

Brain natriuretic peptide in congestive heart failure

Congestive heart failure (CHF) is primarily a disease of the elderly. This is marked by a rapid rise in prevalent cases over the past decade that is due in part to the aging population and improved survival in patients with other cardiovascular conditions. Unlike other diseases, physicians have only rough patients' symptoms and physical findings to guide the adequacy of treatment. Although echocardiography is considered the gold standard for the detection of left ventricular dysfunction, it is expensive, is not always easily accessible, and may not always reflect an acute condition. Brain natriuretic peptide (BNP) is a neurohormone secreted by the ventricular myocytes in response to volume expansion and pressure overload. It is a sensitive marker of ventricular dysfunction in symptomatic patients, and its dosage is correlated with the severity of the dysfunction. Recently, there has been evidence of the role of BNP and its use in CHF concerning diagnosis, prognosis and treatment follow-up. To provide cost-effective treatment for patients with CHF, rapid and accurate differentiation of CHF from other causes of dyspnea must be accomplished. With simpler assay methods now available, it is likely that many physicians will measure plasma BNP to aid them in the diagnosis, risk stratification, and monitoring of their patients with heart failure or other cardiac dysfunction.

Key words: brain natriuretic peptide, congestive heart failure

W ostatnich latach utrzymuje się stały wzrost liczby chorych z niewydolnością serca (CHF, *congestive heart failure*). Wiąże się to z wydłużaniem się ludzkiego życia, co jest następstwem postępu w leczeniu ostrego zawału serca, nadciśnienia tętniczego i wad serca. Ocenia się, że częstość CHF w populacji Europy i Stanów Zjednoczonych waha się w granicach 0,4–2% [1]. Jeżeli za kryterium rozpoznania tego schorzenia przyjąć frakcję wyrzutową lewej komory poniżej 30%, to okazuje się, że jego częstość wzrasta do 3% u osób w wieku 25–74 lat [2]. Z badań *Framingham* wynika, że począwszy od 60. roku życia odsetek chorych z niewydolnością serca podwaja się z każdą dekadą życia i wynosi około 10% w populacji powyżej 80. roku życia [3].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Teerlinka i wsp. [4] obejmującej 31 badań wykazano, że przyczyną ponad połowy przypadków CHF była choroba niedokrwienna serca. W badaniu *Framingham* choroba wieńcowa i nadciśnienie tętnicze (występujące oddzielnie lub łącznie) odpowiadały za 90% przypadków CHF [5].

Mimo postępu w leczeniu niewydolności serca rokowanie nadal jest poważne. W badaniu *Framingham* średni czas przeżycia chorego od postawienia takiej diagnozy wynosił 1,7 roku dla mężczyzn i 3,2 roku dla kobiet [6].

Ze względu na wysoką śmiertelność obserwowaną w CHF bardzo istotne jest wczesne i właściwe rozpoznanie, również w stadium subklinicznym. Wyniki ostatnich badań wskazują, że rozpoznanie dokonane wyłącznie na podstawie objawów klinicznych może być błędne, szcze-

Adres do korespondencji: dr med. Maria Bogdan
Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
tel. (0 52) 585 45 30, faks: (0 52) 585 40 25, 585 40 24
e-mail: mbogdan@amb.bydgoszcz.pl



Forum Kardiologów 2004, 9, 1, 1–7
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1425–3674

gólnie w odniesieniu do kobiet, osób w podeszłym wieku i otyłych chorych [7–9].

Sformułowanie prostej i obiektywnej definicji CHF nie jest łatwe, ponieważ nie ma parametru, na podstawie którego można by ustalić wartość graniczną dla rozpoznania dysfunkcji lewej komory serca. Dotychczas brak jest parametrów charakteryzujących zmiany przepływów, wymiary lub objętość serca, które stanowiłyby wiarygodne kryteria identyfikacji chorych z ich niewydolnością. Nie ma też wyraźnej zależności między stwierdzanymi objawami podmiotowymi i stopniem dysfunkcji serca oraz między objawami a rokowaniem. Nie sporządzono również standardowego kwestionariusza ułatwiającego rozpoznanie CHF. Dla potrzeb prowadzonych badań klinicznych i epidemiologicznych opracowano kilka systemów punktacji, jednak ich przydatność w praktyce klinicznej wymaga dalszej oceny. Frakcja wyrzutowa lewej komory serca jest bardzo ważnym parametrem umożliwiającym rozpoznanie jej dysfunkcji skurczowej, ale nie u wszystkich chorych może być dokładnie wyliczona.

Rozumienie patofizjologii niewydolności serca obecnie się zmieniało. Oprócz znaczenia zjawisk hemodynamicznych uznano wagę zmian neuroendokrynych zarówno dla postępu choroby, jak i jej leczenia. Udowodniono rolę wzrostu aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, a także takich substancji, jak: wazopresyna, noradrenalina, endotelina 1, angiotensyna II, cytokiny, peptydy natriuretyczne. Biorąc pod uwagę wyżej wymienione powody, oznaczanie stężenia określonych peptydów natriuretycznych (w tym głównie mózgowego peptydu natriuretycznego [BNP, *brain natriuretic peptide*]) w surowicy krwi może być pomocne w diagnostyce CHF, zwłaszcza u chorych dotychczas nieleczonych. Aktualne standardy, zarówno amerykańskich towarzystw kardiologicznych, jak i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology*), dotyczące diagnostyki i terapii niewydolności serca, opublikowane w 2001 roku, wskazują na BNP jako istotne narzędzie diagnostyczne [10].

Badania służące określeniu funkcji serca jako narządu endokrynnego przeprowadzono już w latach 50. ubiegłego wieku. Neurohormonem, który zidentyfikowano jako pierwszy, był przedsionkowy czynnik natriuretyczny typu A (ANP-A, *atrial natriuretic peptide A*), gromadzony w prawym przedsionku i uwalniany w odpowiedzi na lokalny wzrost ciśnienia, od czego pochodzi jego nazwa. Czynnik natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) po raz pierwszy zidentyfikowali Sudoh i wsp. w 1988 roku w mózgu świni; stąd jego nazwa — „mózgowy czynnik natriuretyczny”. Obecnie wiadomo już, że nie jest ona odpowiednia, ponieważ BNP jest neurohormonem syntetyzowanym w komórkach mięśnia ser-

cowego — głównie komórek, a w mniejszym stopniu przedsionków [11]. W ostatnich latach odkryto czynnik natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*), uwalniany przez komórki śródbłonna, który wpływa parakrynnie głównie na funkcję naczyń krwionośnych, wywołując ich wazodylatację. Każdy spośród wyżej wymienionych peptydów zawiera pierścień składający się z 17 aminokwasów, spośród których 11 jest identycznych w strukturach ANP, BNP i CNP. Mózgowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany w postaci propeptydu (pro-BNP), który z kolei ulega rozszczepieniu na aktywny biologicznie, 32-aminokwasowy odcinek C-końcowy (BNP) i nieaktywny 76-aminokwasowy odcinek N-końcowy BNP (*N-terminal BNP*) [11–15].

Działanie BNP następuje za pośrednictwem receptorów błonowych (NPR, *natriuretic peptide receptors*) przez hamowanie aktywności cykazy guanylowej, co prowadzi do wzrostu stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), będącego przekaźnikiem odpowiedzialnym za dalsze efekty biologiczne BNP [15, 16].

Podstawowymi efektami działania BNP są:

- 1) natriureza;
- 2) diureza wywołwana wzrostem filtracji kłębuszkowej i zahamowaniem reabsorpcji zwrotnej sodu;
- 3) rozszerzenie naczyń krwionośnych osiągnięte przez zmniejszenie napięcia mięśniówki gładkiej naczyń, co obniża ciśnienie tętnicze oraz zmniejsza obciążenie wstępne komór;
- 4) działanie antyproliferacyjne.

Dodatkowe efekty działania BNP to: hamowanie układu sympatycznego, hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz procesów włóknienia w sercu i w naczyniach krwionośnych [14–17].

Eliminacja BNP z przestrzeni pozakomórkowej następuje przez połączenie go z receptorami NPR typu C, jego endocytozę i wewnątrzkomórkową degradację. Inną możliwością jest rozkład pierścienia BNP przez obojętną endopeptydazę (NEP, *neutral endopeptidase*) [15, 16].

Klirens nerkowy BNP jest szybki; okres półtrwania podanego egzogennie BNP wynosi 22 minuty [18].

Udowodniono, że oznaczone stężenia BNP nie zależą od warunków pobrania i przechowywania krwi, jednak większość badaczy zamraża surowice do momentu analizy metodą radioimmunologiczną. Zaleca się, aby przez około 30 minut przed pobraniem krwi pacjent pozostawał w spoczynku, w pozycji leżącej. Bardzo przydatna w codziennej praktyce lekarskiej oraz, jak potwierdzono w badaniach porównawczych, wiarygodna jest immunofluorescencyjna metoda oznaczania BNP przy użyciu łatwego w obsłudze, niewielkiego aparatu (*Bio-side Diagnostic*, San Diego) umieszczonego przy łóżku chorego (POCT, *point-of-care testing*). Zaletami tej me-

tody są szybkość uzyskania wyniku (kilka minut), mniejszy koszt badania oraz prostota jego wykonania [19, 20]. Innym z obecnie stosowanych sposobów jest oznaczenie stężenia nieaktywnej formy BNP (*N-terminal* BNP) za pomocą aparatury dostępnej w laboratoriach szpitalnych (*Roche Diagnostic GmbH*, Basel). Całkowity czas oznaczenia tą metodą badania wynosi 18 minut, a wartości stężeń N-końcowego BNP uznane jako referencyjne wynoszą 68–112 pg/ml (8,2–13,3 pmol/l). Wartości proponowane jako tak zwane punkty odcięcia dla rozpoznania CHF z wykorzystaniem powyższej metody wynoszą 100 pg/ml (dla mężczyzn) i 150 pg/ml (dla kobiet), a w Stanach Zjednoczonych dla obu płci 125 pg/ml [9, 21].

Stężenie BNP oznaczone u 168 zdrowych osób w wieku 20–86 lat wynosiło $4,8 \pm 2,7$ pmol/l, czyli $16,6 \pm 9,3$ pg/ml (1 pg/ml = 0,289 pmol/l) [22]. Proponowany zakres wartości stężeń BNP uznanych jako prawidłowe wynosi 0,5–30 pg/ml (0,15–8,7 pmol/l) [23].

W kilku badaniach klinicznych i epidemiologicznych stwierdzono zależność między nasileniem dysfunkcji (zazwyczaj lewej) komory serca a wzrostem stężenia peptydów natriuretycznych w surowicy krwi. Wykazano, że BNP przy punkcie odcięcia równym 80 pg/ml wykazuje bardzo dużą czułość i swoistość w rozpoznawaniu CHF. Wartość predykcyjna ujemnego wyniku (tj. stężeń BNP < 80 pg/ml) dla rozpoznawania CHF wynosiła 98% [24].

Nie do końca pozostaje wyjaśniony mechanizm odpowiedzialny za aktywację syntezy i uwalniania BNP. Wydaje się, że główne znaczenie w tym przypadku mają zwiększone napięcie miocytów lub zwiększone ciśnienie wewnątrz jam serca [11, 15, 16]. Sugeruje się też, że w zjawisku tym pośredniczą lokalne uwalnianie angiotensyny II, endoteliny 1 lub tlenu azotu. Mózgowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany w odpowiedzi na przeciążenie serca i nie jest magazynowany w komórkach miokardium [25]. Stwierdzono, że w ciągu pierwszej godziny od ujawnienia się zaburzeń hemodynamicznych wzrasta stężenie mRNA kodującego BNP [26].

Stwierdzenie podwyższonych stężeń BNP w surowicy krwi może pomóc w kwalifikacji chorych z podejrzeniem CHF do dalszych badań, takich jak echokardiografia, i innych, służących ocenie funkcji serca, zwłaszcza w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej. Ze względu na dużą wartość prognostyczną wyniku ujemnego najbardziej przydatne klinicznie może być oznaczanie stężeń BNP w celu wykluczenia CHF. U chorych, u których stężenie to jest prawidłowe, należy poszukiwać innych przyczyn duszności i towarzyszących objawów klinicznych [27]. Wykazano, że podwyższone stężenia BNP pozwalają precyzyjnie rozpoznać zarówno skurczową, jak i rozkurczową niewydolność serca [28]. Nie udało się, jak dotąd, wyznaczyć jednej, granicznej wartości BNP potwierdzającej lub wykluczającej to schorzenie. Wymie-

nia się wartości w granicach 17,9–80 pg/ml, chociaż przyjęto, że stężenia wyższe niż 100 pg/ml potwierdzają rozpoznanie CHF. Przyczyny tego można częściowo upatrywać w przyjmowaniu przez badaczy nieco różniących się kryteriów rozpoznania dysfunkcji serca [29, 30].

Zwrócono również uwagę na wpływ innych sytuacji klinicznych, w których dochodzi do wzrostu wartości oznaczanych obecnie stężeń BNP, spośród których istotnymi są między innymi: stenoza aortalna, przerost lewej komory serca, nadciśnienie tętnicze, zatorowość płucna, pierwotne nadciśnienie płucne, zapalenie mięśnia sercowego, odrzucanie przeszczepionego serca, arytmogenna dysplazja prawej komory z obniżoną frakcją wyrzutową, choroba Kawasaki, niewydolność nerek, hiperaldosteronizm pierwotny, zespół Cushinga, niewyrównana marskość wątroby, a także zaawansowany wiek i płeć żeńska. Natomiast niższe stężenia BNP mogą wynikać ze współistnienia stenozы mitralnej, odwodnienia, terapii lekami moczopędnymi lub inhibitorami konwertazy angiotensyny [15, 26, 31–33].

Nie zbadano dotychczas wpływu innych współistniejących objawów i schorzeń na stężenia BNP u chorych z CHF.

Wykazano, że stężenie osocze BNP koreluje z wysokością ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i z ciśnieniem późnorozkurczowym w lewej komorze serca. [15, 19, 26, 33–35].

U chorych z niewydolnością serca stężenia BNP w surowicy wzrastają proporcjonalnie do zaawansowania stanu klinicznego ocenianego według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) i mogą 25-krotnie przewyższać wartości u osób bez tego schorzenia [34]. W badaniu Dao i wsp. [24] średnie stężenia BNP w surowicy krwi chorych z CHF wynosiły odpowiednio: 95 pg/ml (NYHA I), 221 pg/ml (NYHA II), 459 pg/ml (NYHA III), i 1006 pg/ml (NYHA IV) w porównaniu z 12 pg/ml stwierdzonymi u osób zdrowych.

W innym badaniu [29] stężenie BNP w osoczu osób zdrowych wynosiło $15,2 \pm 14,2$ pg/ml, a u pacjentów z CHF wzrastało średnio nawet 45-krotnie — do 691 ± 49 pg/ml.

Cowie i wsp. [36] na podstawie badania 122 chorych wykazali, że stężenia BNP przekraczające 22,2 pmol/l (76,8 pg/ml) pozwalają rozpoznać CHF z 97-procentową czułością i 84-procentową swoistością.

Stężenie BNP u chorych z rozkurczową dysfunkcją lewej komory serca wynosiło 391 ± 89 pg/ml, natomiast w grupie pacjentów z dysfunkcją skurczową było wyższe i miało wartość 567 ± 113 pg/ml [20].

Wielu autorów podkreśla także dużą przydatność oznaczania stężenia BNP w różnicowaniu przyczyn ostrej duszności innych niż CHF. Quyen [30] na podstawie badania obejmującego 250 chorych stwierdził, że oznaczenie to potwierdziło lub wykluczyło ostrą niewydolność

serca jako przyczynę duszności (dodatnia wartość predykcyjna wynosiła 95%, a ujemna — 97%).

W badaniu *Breathing Not Properly Study*, przeprowadzonym u 1586 pacjentów zgłaszających się do szpitala z powodu nagłej duszności, wykazano najwyższe wartości BNP (675 ± 450 pg/ml) u osób, u których obecne objawy spowodowało nasilenie się CHF, niższe natomiast (346 ± 390 pg/ml) — u pacjentów z dotychczasowym wywiadem tej choroby, ale u których aktualne objawy wywołała przyczyna pozasercowa. Najniższe stężenia BNP (110 ± 225 pg/ml) stwierdzono u osób bez niewydolności serca, z pozasercową przyczyną duszności [34].

Zwrócono też uwagę na znaczenie prognostyczne oznaczenia BNP u chorych z ostrą i przewlekłą postacią CHF. Zaobserwowano, że zmniejszenie stężenia BNP w przebiegu leczenia ostrej niewydolności serca wiązało się z dobrym rokowaniem. Zgony były częstsze wśród pacjentów, u których, mimo wdrożonej terapii, stężenia te pozostawały bez zmian lub wzrastały [19, 37].

W innych badaniach udowodniono, że leczenie osób z CHF ustalone i modyfikowane na podstawie aktualnego stężenia BNP powodowało większą poprawę kliniczną. Największą korzyść z terapii karwedilem odnieśli chorzy z niewydolnością serca, u których wyjściowe stężenia BNP w osoczu były najwyższe [38]. Troughton i wsp. [39] na podstawie 9-miesięcznej obserwacji wykazali mniejszą liczbę zgonów i ponownych hospitalizacji w grupie pacjentów z CHF, u których leczenie (m.in. preparatem moczopędnym i inhibitorami konwertazy angiotensyny) kontrolowano, oznaczając stężenie N-końcowego BNP. W pracy Bergera i wsp. [40] potwierdzono znaczenie stężenia BNP jako czynnika predykcyjnego nagłego zgonu w przebiegu CHF, prawdopodobnie wywołanego arytmią. Obserwując 452 chorych z frakcją wyrzutową poniżej 35% przez 3 lata, stwierdzili oni, że wspomniane stężenie było jedynym niezależnym wskaźnikiem ryzyka nagłego zgonu. Przyjęta przez nich wartość punktu odcięcia równa 130 pg/ml jest zbliżona do 80 pg/ml — wartości zastosowanej przez Dao, i do punktu odcięcia wynoszącego 100 pg/ml, stosowanego w szybkim teście. Tsutamoto i wsp. [41] w grupie chorych z CHF wykazali, że wzrost stężenia BNP w osoczu o 10 pg/ml wiązał się z 3-procentowym wzrostem ryzyka zgonu w czasie dalszej obserwacji. Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że oznaczanie stężeń BNP i N-końcowego BNP może pomóc w kwalifikacji pacjentów z niewydolnością serca do jego transplantacji lub wszczepienia kardiowertera-defibrylatora [9, 42, 43].

U chorych z CHF wpływ zastosowanych leków na stężenia BNP w surowicy udowodniono w badaniach *Valsartan-Heart Failure Trial* (Val-HeFT) i *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES). W pierwszym z nich stężenie to mierzono na początku badania, a także po 4, 12

i 24 miesiącach podczas podawania walsartanu lub placebo. W dalszej obserwacji najlepsze rokowanie dotyczyło pacjentów z najbardziej znacznym obniżeniem stężenia BNP (w odniesieniu do wartości wyjściowej), natomiast największą śmiertelność obserwowano w grupie chorych z najwyższym przyrostem tego stężenia [44]. W badaniu RALES zmniejszenie śmiertelności w grupie leczonej spironolaktonem było proporcjonalne do obniżenia stężenia BNP w porównaniu do wartości wyjściowych. Zastanawiający był brak jego ewidentnego obniżenia podczas skutecznej terapii lekiem β -adrenolitycznym. W badaniu *Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction* (RESOLVD) podawanie metoprololu, w porównaniu z placebo, powodowało wzrost stężenia BNP mimo jednoczesnej redukcji śmiertelności [45, 46].

Być może trzeba będzie wybrać formę BNP oznaczanego w osoczu w zależności od tego, czy ocenia się aktualne ryzyko, czy kontroluje leczenie. Wydaje się, że N-końcowy BNP, jako forma stabilniejsza i o dłuższym okresie półtrwania, może być bardziej przydatny w ocenie rokowania, a zmiany stężenia aktywnego biologicznego fragmentu BNP o znacznie krótszym czasie półtrwania — do określenia poprawy stanu klinicznego podczas terapii [47].

Analiza stężenia BNP w ostrym zawale serca wykazała jego maksymalne wartości po upływie około 21 godzin od początku objawów, a ponadto stwierdzono zależność między maksymalnymi stężeniami BNP a stężeniami kinazy kreatynowej [15, 26, 37].

W badaniach przeprowadzonych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (badana grupa liczyła 2525 pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną i zawałem serca) ujawniono, że ryzyko zgonu podczas 10-miesięcznej obserwacji wiązało się istotnie z wyższym stężeniem BNP. Utrzymywanie się takich podwyższonych wartości w surowicy chorych do 48 godzin po zawale serca zwiększa ryzyko wystąpienia CHF lub zgonu w ciągu kolejnego roku [48]. Równie ważne było określenie roli BNP w leczeniu chorych z CHF, zwłaszcza uwzględniając jego korzystne efekty: wazodylatacyjny, natriuretyczny i diuretyczny. Wykazano, że dożylna podaż BNP poprawiała parametry hemodynamiczne i zmniejszała aktywność układu współczulnego w niewydolności serca [49]. Podobnie zastosowany dożylnie rekombinowany ludzki mózgowy peptyd natriuretyczny (nesiritid) u pacjentów ze zdekompensowaną CHF powodował korzystny efekt hemodynamiczny w postaci: wzrostu rzutu serca, zmniejszenia średniego ciśnienia zaklinowania i ciśnienia w tętnicy płucnej, poprawy indeksu sercowego i przepływu nerkowego bez towarzyszącego niekorzystnego efektu przyspieszenia czynności serca czy wystąpienia innych zaburzeń rytmu [50].

W badaniu *Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure* (VMAC) 489 pacjentów ze zdekompensowaną niewydolnością serca zakwalifikowano losowo do grup otrzymujących: nesiritid, dożylnie nitraty lub placebo. Nesiritid silniej, znamienne statystycznie w porównaniu z azotanami i placebo, obniżał ciśnienie zaklinowania mierzone po 3 i 24 godzinach od podania leku oraz redukował objawy duszności. Ponieważ zastosowana dawka nesiritidu była mniejsza niż we wcześniejszych badaniach, objawowa hipotonia występowała znacznie rzadziej, równie często zarówno w grupie leczonych nesiritidem, jak i nitratami [51, 52].

W badaniach ostatnich lat koncentrowano się nad oceną preparatów hamujących rozkład peptydów natriuretycznych przez blokowanie obojętnej endopeptydazy. Wykazano umiarkowane zwiększenie wydalania sodu i wody, a także zmniejszenie obciążenia wstępnego, ale bez istotnego wzrostu pojemności minutowej serca po leczeniu selektywnym inhibitorem endopeptydazy — kandoksartylem. Lekiem, który równocześnie blokuje endopeptydazę i konwertazę angiotensyny, jest omapatrylat [53].

W randomizowanym badaniu *Intramural for Prevention of Restenosis Study* (IMPRESS) porównano skuteczność omapatrylatu i lisinoprylu u 573 chorych z CHF. Po 24 tygodniach stwierdzono mniej poważnych incydentów sercowych (7% vs. 12%; $p = 0,04$) oraz większą poprawę hemodynamiczną ($p = 0,035$) u leczonych omapatrylatem [54]. Jednak w badaniu *Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril* (OCTAVE), w którym 25 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przydzielono losowo do grup leczonych omapatrylatem lub enalaprylem, wykazano, że omapatrylat nieco częściej powodował obrzęk naczynioruchowy, zwłaszcza w populacji rasy czarnej [55].

Na pytania, czy i w jaki sposób oznaczanie stężeń BNP i N-końcowego BNP może wpłynąć na sposób i efekty terapii chorych z CHF, mają dać odpowiedź wyniki prowadzonych obecnie badań wieloośrodkowych (BATTLE-SCARRED, RABBIT, STARS), których zakończenie planuje się na 2004 rok [9].

Dalsze badania kliniczne powinny się przyczynić do uściślenia roli mózgowego peptydu natriuretycznego w diagnostyce, leczeniu i rokowaniu u chorych z niewydolnością serca oraz z ostrymi zespołami wieńcowymi, zwłaszcza w przypadku współistnienia innych schorzeń.

Niewydolność serca (CHF, congestive heart failure) występuje coraz częściej u osób w podeszłym wieku. Wiąże się to z wydłużaniem się ludzkiego życia i lepszymi efektami leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Diagnostowanie, terapia i rokowanie

u chorych z objawami CHF jedynie na podstawie objawów klinicznych i wyników dostępnych badań dodatkowych są niejednokrotnie trudne i nie zawsze precyzyjne. Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, brain natriuretic peptide), neurohormon wydzielany głównie przez miocyty komórek serca, jest prawdopodobnie, jak wskazują wyniki przeprowadzonych dotychczas badań, bardzo przydatnym wskaźnikiem w ocenie stopnia zaawansowania stanu klinicznego niewydolności serca. Po szerszym wprowadzeniu do codziennej praktyki medycznej szybkich, prostych w obsłudze, wykonywanych przy łóżku chorego testów do oznaczania stężeń BNP w surowicy krwi stanie się on również bardzo pomocny w różnicowaniu przyczyn duszności u chorych z CHF i bez tego schorzenia, prognozowania dalszego jego przebiegu oraz w kontroli zastosowanego leczenia.

Słowa kluczowe: mózgowy peptyd natriuretyczny, niewydolność serca

PIŚMIENICTWO

1. Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for diagnosis of heart failure. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 741–751.
2. Mc Donagh T.A., Morrison C.A., Lawrence A. i wsp. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829–833.
3. Ho K., Pinsky J.L., Kannel W.G., Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 6A–13A.
4. Teerlink J.R., Goldhaber S.Z., Pfeffer M.A. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1852–1853.
5. Kannel W.B., Ho K., Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br. Heart J.* 1994; 72: S3–S9.
6. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B. i wsp. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107–115.
7. Cowburn P.J., Cleland J.G., Coats A.J. i wsp. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 696–710.
8. Horowich T.B., Fonarow G.C. Prevention of heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 194–199.
9. Cowie M.R., Jourdain P., Maisel A. i wsp. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1710–1718.
10. Remme W.J. for ESC Task Force on Heart Failure. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–1560.
11. Yasue H., Yoshimura M., Sumidan H. i wsp. Localisation and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203.
12. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 321–328.
13. Kalra P.R., Clague J.R., Bolger A.P. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 571–573.
14. Lemos J.A. i wsp. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 361: 1–7.
15. Cheung B.M.Y., Kumana C.R. Natriuretic peptides — relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983–1984.

16. Stein B.C., Levin R.I. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1998; 135: 914–923.
17. Braunwald E., Zipes D., Libby P. red. *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Wyd. 6. W.B. Saunders Company, Filadelfia.
18. Mair J., Hammer-Lercher A., Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39 (7): 571–588.
19. Cheng V., Kazanagra R., Garcia A. i wsp. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: A pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 386–391.
20. Maisel A.S., Koon J., Krishnaswamy P. i wsp. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 2001; 141: 367–374.
21. Hughes D., Talwar S., Squire I.B. i wsp. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. *Clin. Sci.* 1999; 96: 373–380.
22. Davis M., Espiner E., Richards G. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440–444.
23. Clerico A., Lervasi G., Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm. Metab. Res.* 1999; 31: 487–498.
24. Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. i wsp. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 379–385.
25. Wiese S., Breyer T., Dragu A. i wsp. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium. Influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000; 102: 3074–3079.
26. Hama N., Itoh H., Shirakami G. i wsp. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558–1564.
27. Mc Cullough P.A., Nowak R.M., Mc Cord J. i wsp. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416–422.
28. Collins S.P., Ronan-Bentle S., Storrow A.B. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in Emergency Department patients with dyspnea. *Ann. Emerg. Med.* 2003; 41: 532–545.
29. Mc Donagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. i wsp. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
30. Quyen D., Krishnaswamy P., Kazanegra R. i wsp. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 379–385.
31. Peacock W.F. The B-type natriuretic peptide assay: A rapid test for heart failure. *Cleve. Clin. J. Med.* 2002; 69, 3: 243–251.
32. Qi W., Mathisen P., Kjekshus J. i wsp. Natriuretic peptides in patients aortic stenosis. *Am. Heart J.* 2001; 142: 725–732.
33. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 22, 102: 865–870.
34. Maisel A.S. i wsp. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161–167.
35. Maeda K., Takayoshi T., Wada A. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 1998; 135: 823–832.
36. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A. i wsp. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–1352.
37. Lemos J.A. i wsp. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 361: 1–7.
38. Richards A.M., Doughty R., Nicholls M.G. i wsp. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Australia-New Zealand Heart Failure Group. J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1781–1787.
39. Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. i wsp. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130.
40. Berger R. i wsp. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–2397.
41. Tsutomoto T., Wada A., Maeda K. i wsp. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–516.
42. Gardner R.S., Ozalp F., Murday A.J. i wsp. N-Terminal brain natriuretic peptide: the new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (supl. A): 141A.
43. Berger R., Huelsman M., Strecker K. i wsp. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–2397.
44. Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.T. i wsp. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in Val-HeFT. *Circulation* 2003; 107: 1278–1283.
45. Tsutomoto T. i wsp. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 5: 1228–1233.
46. McKelvie R.S. i wsp. Comparison of candesartan, enalapril and their combination in heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
47. Bozkurt B., Mann D.L. Use of Biomarkers in the Management of Heart Failure. *Are We There Yet?* *Circulation* 2003; 107: 1231–1233.
48. Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H. i wsp. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1014–1021.
49. Brunner-La Roca H.P., Kaye D.M., Woods R.L. i wsp. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared to control subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1221–1227.
50. Abraham W.T. i wsp. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with advanced hemodynamically decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 1998; 4: 37–44.
51. Colucci W.S. i wsp. for the Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of

- decompensated congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 246–253.
52. The UMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531–1540.
53. Corti R. i wsp. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001; 104: 1856–1862.
54. Rouleau J.L., Pfeffer M.A., Steward D.J. i wsp. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615–620.
55. Williams E.S., Miller J.M. Results from late-breaking clinical trial sessions at the American College of Cardiology 51st Annual Scientific Session. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1–18.