



## Přehledový článek | Review article

## Natriuretické peptidy u srdečního selhání

(Natriuretic peptides in heart failure)

Jan Krupička, Tomáš Janota, Jaromír Hradec

III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

## Historie článku:

Došel do redakce: 20. 12. 2012

Přepřacován: 7. 3. 2013

Přijat: 18. 3. 2013

Dostupný online: 28. 3. 2013

## Klíčová slova:

Biologické markery

BNP

Dušnost

Natriuretické peptidy

NT-proBNP

Srdeční selhání

## SOUHRN

Celosvětový výskyt srdečního selhání během posledních několika desetiletí trvale narůstá, částečně také kvůli stárnutí populace a zlepšenému přežívání pacientů s kardiovaskulárními chorobami. Proto stoupá potřeba biochemických markerů, které by včas odhalily přetížení srdečního svalu, umožnily sledování účinnosti léčby a zefektivnily péči o pacienty se srdečním selháním. Podle výsledků mnoha klinických studií tento úkol nejspíše splňují natriuretické peptidy, které se pozvolna stávají součástí standardní klinické praxe. Natriuretický peptid typu B i jeho N-terminální propeptid pomáhají odhalit srdeční selhání u pacientů s náhle vzniklou dušností. Plazmatické koncentrace těchto peptidů navíc odrážejí závažnost onemocnění a mohou předpovídat následný klinický vývoj u pacientů se srdečním selháním. Terapie chronického srdečního selhání směřovaná ke konkrétním hodnotám natriuretických peptidů dosud není rutinně používána, tato léčebná strategie je stále předmětem výzkumu. Lidský rekombinantní natriuretický peptid typu B nesiritid byl schválen v USA jako nový léčebný prostředek pro akutní srdeční selhání. Přestože byly počáteční výsledky slibné, nefrotoxicita a možné zvýšení mortality v souvislosti s touto látkou zabránily jejímu širšímu léčebnému využití.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## ABSTRACT

The worldwide incidence of heart failure is steadily increasing over the past several decades, partly due to population aging and improved survival of patients with cardiovascular diseases. Therefore the importance of biochemical substances raises which would uncover ongoing cardiac overload, enable the treatment monitoring and make care of the patients with heart failure more effective. According to the results of many clinical trials, this task is fulfilled at most by natriuretic peptides which become gradually a part of standard clinical practice. Both, brain natriuretic peptide and its N-terminal propeptide help to detect heart failure in patients presenting with acute dyspnea. Moreover, the natriuretic peptide levels reflect the severity of the disease and can predict future clinical outcomes in the heart failure patients. The role of natriuretic peptides as an objective target for heart failure therapy in the outpatient care was not so well established.

The human recombinant brain natriuretic peptide nesiritide was approved in the United States as a new therapeutic agent for acute heart failure. Although the first results were promising, questions regarding nephrotoxicity and possible higher mortality connected with this substance avoided its broader therapeutic use to date.

## Keywords:

Biological markers

BNP

Dyspnea

Heart failure

Natriuretic peptides

NT-proBNP

Adresa: MUDr. Jan Krupička, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2,  
e-mail: [j.krupicka@centrum.cz](mailto:j.krupicka@centrum.cz)

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.03.010

## Úvod

Prevalence srdečního selhání (SS) v celé populaci je okolo 1,3 %, nicméně podstatně narůstá u osob starších 75 let, kde dosahuje minimálně 8 % a je jednou z nejčastějších příčin morbidit a mortalit v této populaci [1]. Každý rok je v České republice diagnostikováno přibližně 40 000 nových případů SS. Přes 40 % z nich umírá v následujících čtyřech letech [2]. To představuje významný problém pro zdravotnictví a ekonomiku. Jedním z nejdůležitějších úkolů v péči o pacienty s tímto onemocněním je včasné stanovení diagnózy a rychlé zahájení vhodné léčby. Nicméně příznaky SS jsou nespecifické a typický klinický obraz nalézáme u méně než 50 % pacientů. Využití ostatních diagnostických metod, jako je například echokardiografie, může být často limitováno. Proto stoupá zájem o nové biochemické markery, které by mohly být využity pro včasnou a spolehlivou diagnostiku SS, odhad prognózy pacientů se SS a v neposlední řadě také ke sledování efektu léčby. Vyšetření biomarkerů by také mělo být dostupné za rozumnou cenu. V tuto chvíli tyto požadavky nejspíše splňují natriuretický peptid typu B (BNP) a jeho N-terminální propeptid (NT-proBNP), které se staly podstatnou součástí algoritmů pro diagnostiku akutního SS [3]. Během posledních let byly objeveny také nové substance, které mohou poskytnout další informace o pacientech se SS. Mezi nejslibnější patří mid-regionální propeptidy, receptor ST2 pro interleukin 33 a chromograniny, které jsou diskutovány v jiném článku tohoto čísla. Naším cílem je uvést přehled informací týkajících se natriuretických peptidů a jejich klinického využití u srdečního selhání.

## Základní charakteristika

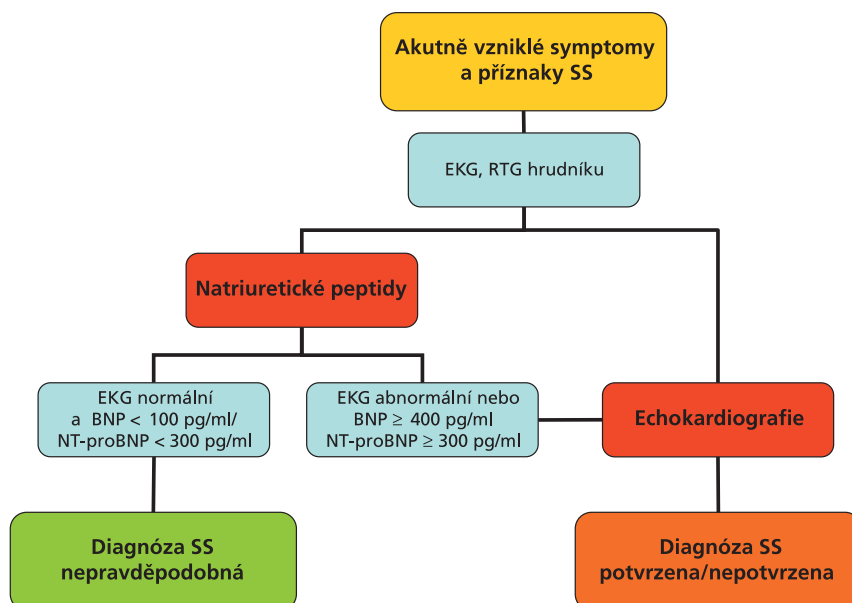
Natriuretický peptid typu B (BNP) byl objeven v roce 1988. Původně byl izolován z mozku prasete, což vysvětluje často užívaný termín v anglosaské literatuře „brain natriuretic peptide“. V následujících letech bylo zjištěno, že hlavním zdrojem BNP jsou kardiomyocyty, a to zejména kardiomyocyty komorové, v menší míře pak síňové [4]. Uvolnění BNP do oběhu je spouštěno zvýšeným napětím srdeční stěny při objemovém a/nebo tlakovém přetížení [5]. Účinky natriuretických peptidů jsou zprostředkovány receptory, které jsou přítomny v ledvinách, mozku, cévách a v některých dalších tkáních. Tyto receptory aktivují signální kaskádu závislou na cyklickém guanosinmonofosfátu. Aktivace kaskády vede ke zvýšení diurézy a natriurézy, inhibici systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) a vasodilataci. Všechny zmíněné mechanismy nakonec způsobí snížení krevního tlaku. Dobře byl popsán také antiproliferativní efekt natriuretických peptidů na myocyty srdce a cév [6]. Polák a spol. nedávno dokumentovali vzestup lipolýzy v abdominálním tuku po mikrodialyzační perfuzi tkáně BNP, a to jak u pacientů se srdečním selháním, tak u zdravých kontrol [7].

Natriuretickým peptidům je navíc přisuzována důležitá protektivní úloha v patofyziologii srdečního selhání. V případě přetížení organismu tekutinami zvyšují natriuretické peptidy diurézu, udržují vyrovnanou solnou bilanci a fungují jako protiváha zvýšené aktivity

systému renin-angiotensin-aldosteron a sympatického nervového systému. Díky těmto schopnostem se pravděpodobně podílejí na delším asymptomatickém stadiu systolické dysfunkce levé komory. A naopak nedostatek aktivní formy BNP stejně jako rezistence na BNP z důvodů „downregulace“ a inaktivace receptorů byly popsány u pokročilých stadií srdečního selhání [8]. Natriuretický peptid typu B je syntetizován v kardiomyocytech ve formě prekursoru, který se nazývá proBNP. Po stimulaci buňky zvýšeným napětím srdeční stěny dochází k štěpení proBNP na vlastní biologicky aktivní hormon (BNP) a na neaktivní N-terminální část molekuly (NT-proBNP). Oba peptidy jsou uvolňovány do cirkulace. Natriuretický peptid typu B je eliminován z cirkulace pomocí clearance receptorů, neutrálních endopeptidáz a renální filtrace. NT-proBNP je naopak odstraňován z těla hlavně renální exkrecí. Biologický poločas BNP je asi 20 min, NT-proBNP má biologický poločas mezi 60 a 120 min [9]. Plazmatické koncentrace obou peptidů spolu dobře korelují a za fyziologických podmínek dosahují podobných hodnot. Při selhávání levé komory srdeční však plazmatické koncentrace NT-proBNP narůstají exponenciálně a dosahují hodnot několikrát vyšších, než je tomu u BNP. Výhodami stanovení NT-proBNP oproti BNP je delší biologický poločas a vyšší stabilita, proto odebraný vzorek nevyžaduje okamžité stanovení či hluboké zamrazení. Renální insuficience na druhé straně ovlivňuje hodnoty BNP méně než hodnoty jeho N-terminálního propeptidu [10].

## Úloha v diagnostice srdečního selhání

Přestože byl v léčbě SS učiněn velký pokrok, zůstává prognóza onemocnění nepříznivá [11]. Včasná a správná diagnóza je velmi důležitá, zejména v prostředí emergentních nemocničních příjmů a jednotek intenzivní péče. Důkazy nashromážděné během posledních 15 let jasně ukazují, že plazmatické koncentrace BNP i NT-proBNP u pacientů se SS významně narůstají a korelují s jejich funkčním stavem vyjádřeným pomocí třídy New York Heart Association (NYHA) [10]. Mnoho studií potvrdilo přínos stanovení BNP a NT-proBNP při diagnostice akutního SS u dušných pacientů. Nejznámější je studie Breathing Not Properly (BNP), která zahrnula téměř 1 600 pacientů vyšetřených na příjmových odděleních nemocnic pro náhle vzniklou dušnost. Podle výsledků této studie plazmatická koncentrace BNP < 100 pg/ml sama o sobě vyloučila diagnózu SS s 90% senzitivitou a spolu s klinickým vyšetřením dokázala výrazně zpřesnit diagnostiku stavů dušnosti [12]. Publikována byla také podobná studie s NT-proBNP. S ohledem na výsledky těchto studií byla stanovena hraniční hodnota NT-proBNP vylučující akutní srdeční selhání u dušných pacientů na 300 pg/ml [13]. Mezní hodnoty pro potvrzení diagnózy akutního SS ovšem nebyly stanoveny jednotně. Podle výsledků většiny studií mají plazmatické koncentrace BNP > 400 pg/ml a NT-proBNP > 2 000 pg/ml vysokou pozitivní prediktivní hodnotu pro diagnózu SS. Díky těmto datům bylo možné podle minulých doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2008 stanovit diagnózu na základě vysokých koncentrací natriuretických peptidů [3]. V roce 2012



BNP – natriuretický peptid typu B; EKG – elektrokardiogram; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; SS – srdeční selhání.  
Volně podle McMurraye a spol. [14].

Obr. 1 – Diagnostické schéma u pacientů s podezřením na dosud neléčené srdeční selhání a náhlým vznikem příznaků

byla publikována nová doporučení, podle nichž by měly natriuretické peptidy sloužit hlavně jako nástroj k užšímu výběru pacientů, kteří dále podstoupí echokardiografické vyšetření [14]. Echokardiografie by pak měla být v diagnostickém algoritmu SS konečnou potvrzující metodou (obr. 1) [14]. Autoři nových evropských doporučení navíc uvádějí nižší diskriminační hodnoty natriuretických peptidů k vyloučení SS u pacientů s pomalým nástupem příznaků (35 pg/ml pro BNP, 125 pg/ml pro NT-proBNP), což odráží nižší plazmatické koncentrace natriuretických peptidů zjištěné u pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro příznaky SS v ambulancích praktických lékařů oproti akutním pacientům z nemocničních příjmových oddělení [14].

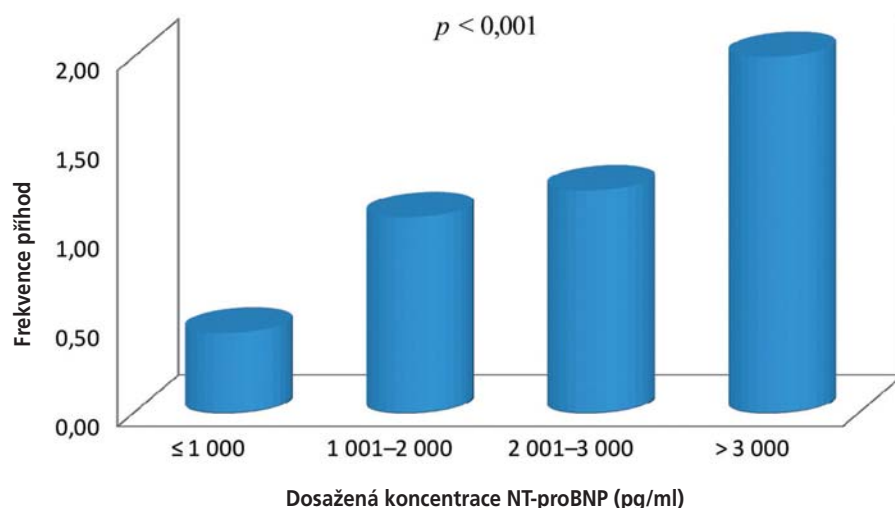
Existuje několik faktorů, které způsobují zvýšení koncentrací natriuretických peptidů i bez přítomnosti SS. K nejdůležitějším patří věk, renální insuficience a fibrilace síní [15–18]. Možnými mechanismy zvýšení koncentrace natriuretických peptidů jsou jejich snížená clearance, a to buď díky snížené glomerulární filtraci, nebo úbytku clearancových receptorů v důsledku věku, vyšší plnicí tlaky a dilatace levé síně [5,19]. Na druhé straně byla popsána negativní korelace mezi hodnotami BNP a body mass indexem [20]. Nadměrný počet clearancových receptorů přítomných v tukové tkáni zvyšuje odstraňování natriuretických peptidů z cirkulace a může přispívat k retenci solí a vody a následně k časné manifestaci SS u obézních pacientů. Proto někteří autoři doporučují zvláštní diskriminační hodnoty BNP ve zmíněných situacích k zachování dostatečné senzitivity a specifity [21] (tabulka 1). Plazmatické koncentrace NT-proBNP jsou ovlivněny věkem podobně, jako je tomu u BNP [15]. Proto výrobce laboratorních kitů doporučoval mezní hodnoty NT-proBNP adjustované dle

věku (125 pg/ml pro pacienty < 75 let, 450 pg/ml pro pacienty ≥ 75). Nicméně statistická analýza multicentrické studie Januzziho a spol. posléze ukázala lepší výsledky při použití pouze jedné, na věku nezávislé diskriminační hodnoty 300 pg/ml [13].

## Stanovení prognózy

Natriuretické peptidy mohou sloužit nejen ke stanovení diagnózy SS, ale také k odhadu prognózy. Retrospektivní analýza dat ze studie Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT), která zahrnovala pacienty se středně těžkým až těžkým SS, ukázala signifikantní nárůst relativního rizika morbidit a mortality s každým kvantilem koncentrací BNP (< 41 pg/ml, 41–96 pg/ml, 97–237 pg/ml, > 237 pg/ml). Dále měli pacienti s největším procentuálním poklesem hodnot BNP během studie nejnížší mortalitu, zatímco u pacientů s největším procentuálním nárůstem BNP byla mortalita nejvyšší [22]. V NT-proBNP podstudii studie COPENICUS byly sledovány osoby s těžkým chronickým SS při ischemické i neischemické kardiomyopatii. Pacienti s koncentracemi NT-proBNP < 199 pg/ml měli podstatně nižší jednorocní mortalitu než ti, jejichž koncentrace NT-proBNP přesáhly 504 pg/ml (3,9 % vs. 27,9 %) [23].

Pokud jsou pacienti s akutním SS hospitalizováni, vstupní plazmatická koncentrace natriuretických peptidů může předpovědět jejich další klinický vývoj. Fonarow a spol. zaznamenali, že pacienti v nejvyšším kvartilu hodnot BNP při příjmu měli nejvyšší nemocniční mortalitu, nejdelší dobu hospitalizace, nejdelší čas strávený na jednotce intenzivní péče a nejvyšší pravděpodobnost mechanické ventilace [24]. V jiné studii publikované Bettencourtem



NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.  
Volně podle Januzziho a spol. [26]

**Obr. 2 – Vztah mezi dosaženou koncentrací NT-proBNP a počtem kardiovaskulárních příhod ve studii ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT)**

a spol. byla prognóza pacientů se SS, kteří měli během pobytu v nemocnici více než 30% pokles koncentrace NT-proBNP, významně lepší než prognóza pacientů, u nichž během hospitalizace nedošlo ke změně, či se koncentrace NT-proBNP dokonce zvýšily. Autoři předpokládají, že právě u pacientů s významným poklesem NT-proBNP došlo ke skutečnému zlepšení stavu během hospitalizace, a doporučují brát v úvahu hodnoty natriuretických peptidů při plánování dimise [25].

Jak prokázala studie ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) [26], čím nižší plazmatické koncentrace NT-proBNP bylo farmakologickou léčbou chronického SS dosaženo, tím nižší bylo u sledovaných pacientů riziko kardiovaskulárních příhod (obr. 2). Autoři navíc zjistili nepřímou úměrnost mezi dobou, po kterou měli pacienti koncentraci NT-proBNP pod cílovou hodnotou (1 000 pg/ml), a rizikem kardiovaskulární příhody [27].

## Řízení léčby srdečního selhání

S nárůstem incidence SS a počtem hospitalizací pro toto onemocnění [1] se snaží lékaři najít nějaký objektivní marker, který by jim pomohl „ušít terapii na míru“ jednotlivému pacientovi a jeho individuálním potřebám. Natriuretické peptidy se zdají být pro tento úkol nejvhodnější. Jejich koncentrace silně korelují s hemodynamickými parametry, jako je tlak v zaklínění plicnice [28] či end-diastolický tlak v levé komoře [29], a proto odrážejí aktuální hemodynamický stav pacientů. Výsledky několika studií navíc prokázaly možnost farmakologicky snižovat plazmatické koncentrace natriuretických peptidů. Takovýto účinek byl popsán u inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI), antagonistů angiotensinových receptorů, spironolactonu, diuretik a při dlouhodobé léčbě i u vasodilatačně působících beta-blo-

kátorů [22,30–33]. Vztah mezi poklesem koncentrace BNP a zlepšením symptomů u pacientů během hospitalizace napovídá, že posílení léčby SS řízené sériovým měřením natriuretických peptidů by mohlo přinést lepší dlouhodobé výsledky [10]. Tato teorie je podložena výsledky práce Murdocha a spol. [30]. Ti pozorovali výraznější inhibici systému RAAS a významný pokles srdeční frekvence ve skupině pacientů se SS, jejichž vasodilatační léčba byla titrována podle plazmatických koncentrací BNP ve srovnání s empirickou terapií. Po úspěšné pilotní klinické studii publikované Troughtonem a spol., v níž snaha o snížení hodnoty NT-proBNP < 200 pg/ml u symptomatických pacientů se SS měla pozitivní dopad na počet kardiovaskulárních příhod [31], bylo provedeno několik větších studií s řízením léčby SS podle BNP i NT-proBNP. Výsledky těchto studií však zatím zůstávají nejednoznačné [27] (tabulka 2). Multicentrická studie STARS-BNP (Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP) zahrnuje 220 pacientů s chronickým SS, kteří byli randomizováni k léčbě podle stávajících doporučení nebo k léčbě s cílem snížit plazmatické koncentrace BNP < 100 pg/ml. Po 15 měsících léčby dosáhlo statisticky významně méně pacientů v BNP skupině cílového klinického ukazatele (hospitalizace pro SS nebo úmrtí na SS) [34]. Oproti tomu ve studii The Trial of Intensified vs. standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) nebyl žádný rozdíl v klinických výsledcích mezi skupinou pacientů léčených podle koncentrací NT-proBNP a kontrolní skupinou, kde byla léčba řízena pouze symptomy [35]. Studie BATTLE-SCARRED, která užívala jako biomarker také NT-proBNP, přinesla podobné výsledky [36]. Nicméně obě studie dokázaly, že terapie chronického SS podle natriuretických peptidů má pozitivní vliv na morbiditu a mortalitu u mladších pacientů (< 75 let). Autoři se pokoušeli vysvětlit vliv věku na výsledky horší tolerancí intenzifikované léčby SS a vyšší přítomností renální insuficience

u starších pacientů [36]. Felker a spol. nedávno publikovali metaanalýzu šesti dostupných randomizovaných studií, které zahrnuly celkem 1 627 pacientů a testovaly strategii léčby SS podle hodnot natriuretických peptidů. Tato metaanalýza jasně prokázala, že zařazení zmiňované strategie do klinického postupu bylo spojeno se snížením celkové mortality [37]. Řízení léčby SS dle natriuretických peptidů ve srovnání s léčbou řízenou symptomy vedlo ve většině publikovaných prací k častější titraci dávek medikace chronického SS [37].

## Léčebné využití

Nesiritid je lidský rekombinantní BNP, který má podobné účinky jako vlastní hormon. Při podání intravenózní infuzí působí žilní, arteriální i koronární vasodilataci, a tím vede ke snížení preloadu, afterloadu a zlepšení srdečního výdeje [38]. Hemodynamický dopad nesiritidu byl srovnáván s nitroglycerinem a placebem ve studii Vasodilation in the Management of Acute CHF (VMAC)

**Tabulka 1 – Upravené diskriminační hodnoty natriuretického peptidu typu B podle příslušných proměnných**

| Proměnná                                  | BNP (pg/ml) |
|-------------------------------------------|-------------|
| Srdeční selhání                           | 100         |
| Věk ≥ 75 let                              | 184         |
| Fibrilace síní                            | 150         |
| Kreatinin ≥ 177 μmol/l                    | 449         |
| Body mass index ≥ 35 (kg/m <sup>2</sup> ) | 25          |

BNP – natriuretický peptid typu B. Volně podle Rogerse a spol. [21]

[38]. Podání nesiritidu ve srovnání s nitroglycerinem bylo spojeno s větším poklesem tlaku v zaklínění (PCWP), nicméně hodnocení míry dušnosti pacienty ve 3. a 24. hodině bylo obdobné v obou skupinách. Přes nepřesvědčivá data byl nesiritid schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration – FDA) k úlevě od dušnosti u pacientů s akutním SS, což následně vedlo k excesivnímu užívání nesiritidu nejenom v nemocniční, ale také v ambulantní péči po celých Spojených státech. Sackner-Bernstein a spol. později analyzovali tři randomizované studie s rekombinantním BNP v léčbě pacientů s akutně dekompenzovaným chronickým SS. Zjistili trend k vyšší 30denní mortalitě (hazard ratio 1,8; 95% CI 0,97–3,12;  $p = 0,059$ ) a statisticky významně vyšší riziko zhoršení renálních funkcí u pacientů, kteří byli léčeni nesiritidem ve srovnání s kontrolami [39,40]. Nedávno byla publikována velká multicentrická studie Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide and Decompensated Heart Failure (ASCEND-HF), která zahrnuje 7 141 pacientů s akutním srdečním selháním léčených nesiritidem či placebem. Nebyl shledán žádný rozdíl v 30denní mortalitě ani v počtu případů zhoršení renálních funkcí mezi oběma skupinami. Nesiritid měl navíc pouze malý, statisticky nesignifikanční vliv na zlepšení stavu dušnosti [41]. Investigátoři proto uzavírají, že nesiritid nemůže být doporučen k běžné léčbě široké populace pacientů s akutním SS [41].

Ularitid je rekombinantní forma urodilatinu, natriuretického peptidu, který je syntetizován v ledvinách a který je důležitou součástí regulačních mechanismů bilance tekutin a soli. Studie SIRIUS II sledovala klinický efekt ularitidu u pacientů s akutně dekompenzovaným SS. Prokázala snížení PCWP i zlepšení stavu dušnosti šest hodin po aplikaci 24hodinové infuze. Ve vyšších dávkách ularitid u těchto pacientů také snížil systémovou vaskulární

**Tabulka 2 – Přehled studií zabývajících se řízením léčby srdečního selhání dle natriuretických peptidů**

| Studie (podle data publikace) | HFPEF | Cílová hodnota NP (pg/ml)                            | Primární cílový(é) klinický(é) ukazatel(e)                     | Výsledek  | Nižší hodnoty NP na konci studie* |
|-------------------------------|-------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------|
| Troughton [31]                | Ne    | NT-proBNP < 1 735                                    | Celkové množství KV příhod                                     | Pozitivní | Ano                               |
| STARS-BNP [34]                | Ne    | BNP < 100                                            | Úmrtí nebo hospitalizace pro SS                                | Pozitivní | Není známo                        |
| TIME-CHF [35]                 | Ne    | NT-proBNP < 400/800 (dle stáří < 75/≥ 75 let)        | Doba bez hospitalizace z jakékoliv příčiny; kvalita života     | Negativní | Ne                                |
| BATTLESCARRED [36]            | Ano   | NT-proBNP < 1 270                                    | Úmrtí ze všech příčin; úmrtí + hospitalizace pro SS            | Negativní | Ne                                |
| PRIMA [43]                    | Ano   | NT-proBNP – individuální hodnota při propuštění      | Počet dnů naživu a mimo nemocnici                              | Negativní | Ne                                |
| SIGNAL-HF [44]                | Ne    | NT-proBNP ≤ 50 % oproti hodnotě při vstupu do studie | Počet dnů naživu + počet dnů mimo nemocnici + symptomové skóre | Negativní | Ne                                |
| STARBRITE [45]                | Ne    | BNP – individuální hodnota při propuštění            | Počet dnů naživu a mimo nemocnici                              | Negativní | Ne                                |
| PROTECT [26]                  | Ne    | NT-proBNP < 1 000                                    | Celkový počet KV příhod                                        | Pozitivní | Ano                               |

BNP – natriuretický peptid typu B; HFPEF – srdeční selhání se zachovanou systolickou funkcí; KV – kardiovaskulární; NP – natriuretický peptid; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; SS – srdeční selhání.

\* Plazmatické koncentrace natriuretického peptidu v aktivní větvi oproti kontrolní větvi.



rezistenci a zvýšil srdeční výdej [42]. Aby mohl být definitivně potvrzen klinický význam ularitidu ve srovnání se standardní terapií akutního SS, jsou naprosto nezbytné další klinické studie.

## Shrnutí

Natriuretické peptidy jasně prokázaly svůj význam v diagnostice SS u pacientů s náhle vzniklou dušností. V okamžiku, kdy je stanovena správná diagnóza, natriuretické peptidy odrážejí aktuální hemodynamický stav jednotlivého pacienta a mohou předpovídat jeho budoucí klinický vývoj. Úloha natriuretických peptidů v řízení léčby ambulantních pacientů se SS nebyla dosud jednoznačně prokázána a v tomto směru je nutný další klinický výzkum. Stejně tak zůstává kontroverzní terapeutické využití lidského rekombinantního BNP nesiritidu.

*Tento článek byl podpořen výzkumným grantem Univerzity Karlovy v Praze PRVOUK-P35/IF15.*

## Literatura

- [1] A. Mosterd, A.W. Hoes, Clinical epidemiology of heart failure, *Heart* 93 (2007) 1137–1146.
- [2] J. Špinar, J. Vitovec, J. Hradec, et al., Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2011, *Cor et Vasa* 54 (2012) e113–e134.
- [3] K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos, et al., ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), *European Journal of Heart Failure* 10 (2008) 933–989.
- [4] E.R. Levin, D.G. Gardner, W.K. Samson, Natriuretic peptides. The New England Journal of Medicine 339 (1998) 321–328.
- [5] J. Krupička, T. Janota, Z. Kasalova, et al., Natriuretic peptides—physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure, *Physiological Research* 58 (2009) 171–177.
- [6] M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals, Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects, *European Journal of Heart Failure* 6 (2004) 261–268.
- [7] J. Polak, M. Kotrc, Z. Wedellova, et al., Lipolytic effects of B-type natriuretic peptide 1–32 in adipose tissue of heart failure patients compared with healthy controls, *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2011) 1119–1125.
- [8] H.H. Chen, Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both!, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 1089–1091.
- [9] P.A. McCullough, K.R. Sandberg, Sorting out the evidence on natriuretic peptides, *Reviews in Cardiovascular Medicine* 4 (Suppl 4) (2003) S13–S19.
- [10] M.A. Silver, A. Maisel, C.W. Yancy, et al., BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases, *Congestive Heart Failure* 10 (2004) 1–30.
- [11] J. Parenica, J. Špinar, J. Vitovec, et al., Long-term survival following acute heart failure: the Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main), *European Journal of Internal Medicine* 24 (2) (2013) 151–160.
- [12] P.A. McCullough, R.M. Nowak, J. McCord, et al., B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study, *Circulation* 106 (2002) 416–422.
- [13] J.L. Januzzi, R. van Kimmenade, J. Lainchbury, et al., NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study, *European Heart Journal* 27 (2006) 330–337.
- [14] J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 33 (2012) 1787–1847.
- [15] M.M. Redfield, R.J. Rodeheffer, S.J. Jacobsen, et al., Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender, *Journal of the American College of Cardiology* 40 (2002) 976–982.
- [16] P.A. McCullough, P. Duc, T. Omland, et al., B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study, *American Journal of Kidney Diseases* 41 (2003) 571–579.
- [17] S. Anwaruddin, D.M. Lloyd-Jones, A. Baggish, et al., Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study, *Journal of the American College of Cardiology* 47 (2006) 91–97.
- [18] A. Morello, D.M. Lloyd-Jones, C.U. Chae, et al., Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study, *American Heart Journal* 153 (2007) 90–97.
- [19] B. Wozakowska-Kaplon, G. Opolski, Z. Herman, et al., Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation, *Cardiology Journal* 15 (2008) 525–529.
- [20] T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy, et al., Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels, *Circulation* 109 (2004) 594–600.
- [21] R.K. Rogers, G.J. Stoddard, T. Greene, et al., Usefulness of adjusting for clinical covariates to improve the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from noncardiac dyspnea, *American Journal of Cardiology* 104 (2009) 689–694.
- [22] I.S. Anand, L.D. Fisher, Y.T. Chiang, et al., Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), *Circulation* 107 (2003) 1278–1283.
- [23] F. Hartmann, M. Packer, A.J. Coats, et al., NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy, *European Journal of Heart Failure* 6 (2004) 343–350.
- [24] G.C. Fonarow, W.F. Peacock, C.O. Phillips, et al., Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 1943–1950.
- [25] P. Bettencourt, A. Azevedo, J. Pimenta, et al., N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients, *Circulation* 110 (2004) 2168–2174.
- [26] J.L. Januzzi, Jr., S.U. Rehman, A.A. Mohammed, et al., Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction, *Journal of the American College of Cardiology* 58 (2011) 1881–1889.
- [27] J.L. Januzzi, Jr., The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use, *Archives of Cardiovascular Diseases* 105 (2012) 40–50.
- [28] R. Kazanegra, V. Cheng, A. Garcia, et al., A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study, *Journal of Cardiac Failure* 7 (2001) 21–29.
- [29] A.M. Richards, I.G. Crozier, T.G. Yandle, et al., Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease, *British Heart Journal* 69 (1993) 414–417.
- [30] D.R. Murdoch, T.A. McDonagh, J. Byrne, et al., Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy, *American Heart Journal* 138 (1999) 1126–1132.

- [31] R.W. Troughton, C.M. Frampton, T.G. Yandle, et al., Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations, *Lancet* 355 (2000) 1126–1130.
- [32] T. Tsutamoto, A. Wada, K. Maeda, et al., Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 37 (2001) 1228–1233.
- [33] J.E. Sanderson, W.W. Chan, Y.T. Hung, et al., Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocker, *British Heart Journal* 74 (1995) 502–507.
- [34] P. Jourdain, G. Jondeau, F. Funck, et al., Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 1733–1739.
- [35] M. Pfisterer, P. Buser, H. Rickli, et al., BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial, *Journal of the American Medical Association* 301 (2009) 383–392.
- [36] J.G. Lainchbury, R.W. Troughton, K.M. Strangman, 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, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2009) 53–60.
- [37] G.M. Felker, V. Hasselblad, A.F. Hernandez, et al., Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials, *American Heart Journal* 158 (2009) 422–430.
- [38] Publication Committee for the VMAC Investigators, Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial, *Journal of the American Medical Association* 287 (2002) 1531–1540.
- [39] J.D. Sackner-Bernstein, M. Kowalski, M. Fox, et al., Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials, *Journal of the American Medical Association* 293 (2005) 1900–1905.
- [40] J.D. Sackner-Bernstein, H.A. Skopicki, K.D. Aaronson, Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure, *Circulation* 111 (2005) 1487–1491.
- [41] C.M. O'Connor, R.C. Starling, A.F. Hernandez, et al., Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure, *The New England Journal of Medicine* 365 (2011) 32–43.
- [42] V. Mitrovic, P.M. Seferovic, D. Simeunovic, et al., Haemodynamic and clinical effects of ularitide in decompensated heart failure, *European Heart Journal* 27 (2006) 2823–2832.
- [43] L.W. Eurlings, P.E. van Pol, W.E. Kok, et al., Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study, *Journal of the American College of Cardiology* 56 (2010) 2090–2100.
- [44] H. Persson, H. Erntell, B. Eriksson, et al., Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure–SIGNAL-HF (Swedish Intervention study–Guidelines and NT-proBNP AnaLysis in Heart Failure), *European Journal of Heart Failure* 12 (2010) 1300–1308.
- [45] M.R. Shah, R.M. Califf, A. Nohria, et al., The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure, *Journal of Cardiac Failure* 17 (2011) 613–621.

*Z anglického originálu přeložil autor.*