

Může závažná esenciální hypertenze způsobit vzestup BNP vedoucí k falešné diagnóze srdečního selhání?*

Peter Jakubík, Tomáš Janota, Dan Wichterle*, Jiří Widimský ml., Hana Benáková**, Tomáš Zelinka, Jaromír Hradec, Tomáš Zima**

III. interní klinika, *II. interní klinika, **Oddělení klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Jakubík P, Janota T, Wichterle D*, Widimský J ml., Benáková H**, Zelinka T, Hradec J, Zima T** (III. interní klinika, *II. interní klinika, **Oddělení klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Může závažná esenciální hypertenze způsobit vzestup BNP vedoucí k falešné diagnóze srdečního selhání?** *Cor Vasa* 2006;48(2):48–54.

Kardiomyocyty srdečních komor reagují při srdečním selhání na zvýšené napětí stěn rostoucí produkcí natriuretického peptidu typu B (BNP). Stanovení plazmatické koncentrace BNP je proto podle doporučení Evropské kardiologické společnosti jedním ze základních vyšetření využívaných v diagnostice srdečního selhání. K přetížení kardiomyocytů však může dojít i při prostém vzestupu krevního tlaku (TK). Údaje o zvýšení produkce BNP při zatížení srdce vysokým TK ale zatím nejsou zcela konzistentní.

Cíl práce: Studium vlivu vysokého TK na plazmatickou koncentraci BNP, posouzení závislosti BNP na stupni hypertrofie levé komory, a zhodnocení rizika falešné diagnózy srdečního selhání na podkladě možného vzestupu BNP u osob se závažnou esenciální hypertenzí.

Metody: Ze souboru hypertoniků vyšetřovaných na našem pracovišti bylo vybráno 35 nemocných s těžkou a středně těžkou esenciální hypertenzí bez hypertrofie levé komory (NLK), 35 hypertoniků s hypertrofií levé komory (HLK) a kontrolní soubor 35 zdravých osob se srovnatelným zastoupením věku a pohlaví. Podrobným vyšetřením byla při vysazené anti-hypertenzní medikaci vyloučena sekundární etiologie hypertenze a jiná závažnější onemocnění. Do studie byli zařazeni jen nemocní s echokardiograficky normální systolickou funkcí levé komory. Krevní tlak byl měřen v době odběru krve na vyšetření BNP a hypertonikům bylo provedeno i 24hodinové monitorování TK (AMTK). Stanovení BNP bylo prováděno imuno-fluorescenční metodou (Centaur Bayer, Leverkusen, Německo).

Výsledky: Krevní tlak hypertoniků byl významně vyšší ($183 \pm 22/108 \pm 13$ mm Hg) než u kontrolního souboru ($121 \pm 15/75 \pm 11$ mm Hg, $p < 0,001$). Naměřené hodnoty BNP vykazovaly u hypertoniků značný rozptyl (0,2–277 ng/l), byly však jak u skupiny s HLK (medián a kvartilové rozpětí 29,8 [19,7–51,2] ng/l), tak i NLK (24,6 [7,1–43,1] ng/l) vyšší než u kontrolního souboru (12,5 [5,0–25,7] ng/l). Rozdíl proti kontrolám byl statisticky významný pro skupinu HLK ($p = 0,006$) i pro všechny hypertoniky dohromady ($p = 0,015$). U hypertoniků korelovaly hodnoty BNP s kasuálním TK i 24hodinovými průměry TK (sTK: $r = 0,28$, $p = 0,004$; dTK: $r = 0,36$, $p = 0,0002$; střední TK: $r = 0,36$, $p = 0,002$, 24H-sTK: $r = 0,29$, $p = 0,016$, 24H-dTK: $r = 0,30$, $p = 0,011$). S hodnotami BNP korelovaly také index hmotnosti levé komory (LVMI) ($r = 0,238$, $p = 0,027$), tloušťka mezikomorového septa (IVSd) ($r = 0,26$, $p = 0,014$) a ejekční frakce levé komory (EF) ($r = -0,22$, $p = 0,030$). Osm pacientů (11 %) se závažnou hypertenzí (sedm ve skupině s HLK a jeden s NLK) mělo hodnotu BNP zvýšenou nad hranici využívanou pro diagnostiku srdečního selhání (100 ng/l). Multivariační regresní analýza ukázala, že signifikantními determinanty BNP jsou hodnoty sTK, dTK, IVSd a EF, ale podílejí se na variabilitě BNP jen 6 %, 10 %, 4 % a 3 %.

Závěr: Výsledky studie potvrdily vliv vysokého TK na plazmatickou koncentraci BNP, ale hodnoty BNP hypertoniků byly jen lehce vyšší než v kontrolním souboru. Výraznější byl vzestup BNP u hypertoniků s HLK. Korelace BNP s TK byly statisticky významné, ale poměrně slabé. Podíl TK na variabilitě hodnot BNP byl malý. Nicméně v individuálních případech, zejména u nemocných s HLK, může vést vysoký TK k vzestupu BNP na hodnoty považované za diagnostické pro srdeční selhání.

Klíčová slova: BNP – Esenciální hypertenze – Hypertrofie levé komory – Srdeční selhání

Jakubík P, Janota T, Wichterle D*, Widimský J Jr., Benáková H**, Zelinka T, Hradec J, Zima T** (Department of Internal Medicine III, *Department of Internal Medicine II, **Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnosis, General University Hospital and Charles University School of Medicine I, Prague, Czech Republic). **Can severe essential hypertension raise BNP levels resulting in a misdiagnosis of heart failure?** *Cor Vasa* 2006;48(2):48–54.

In heart failure, ventricular cardiomyocytes respond to increased wall tension by increased brain natriuretic peptide (BNP) production. Consequently, measurement of plasma BNP levels has been identified by the European Society of Cardiology guidelines as a major tool used to diagnose heart failure. However, cardiomyocyte overload may also result from a simple rise in blood pressure (BP). The problem is that the currently available data on increased BNP production by a heart coping with high BP are not fully consistent.

*Studie byla provedena s podporou grantu IGA Ministerstva zdravotnictví NA/7419–3.

Aim of study: To study the effect of high BP on plasma BNP levels, to establish a correlation between BNP levels and degree of left ventricular hypertrophy (LVH), and to assess the risk for misdiagnosing heart failure based on a potential rise in BNP in individuals with severe essential hypertension.

Methods: The group of hypertensive patients presenting to our center was used to select 35 individuals with severe and moderate essential hypertension without LVH (non-LVH), 35 individuals with LVH, and a control group of 35 healthy age- and sex-matched individuals. A thorough examination of individuals with their antihypertensive medication withdrawn ruled out a secondary etiology of hypertension and other serious conditions. Enrolled into the study were only patients with normal echocardiographic left ventricular systolic function. Blood pressure was determined while collecting blood for BNP determination; hypertensive patients also had ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). BNP levels were determined by immunofluorescence (Centaur Bayer, Leverkusen, Germany).

Results: The blood pressure of hypertensive patients was significantly higher ($183 \pm 22/108 \pm 13$ mm Hg) compared with that of the control group ($121 \pm 15/75 \pm 11$ mm Hg; $p < 0.001$). The measured BNP levels showed a considerable spread in hypertensives (0.2–277 ng/l); however, they were higher both in the LVH group (median and quartile range 29.8 [19.7–51.2] ng/l) and in the non-LVH group (24.6 [7.1–43.1] ng/l) compared with controls (12.5 [5.0–25.7] ng/l). The difference against controls was significant with the LVH group ($p = 0.006$) and with all hypertensives combined ($p = 0.015$). Among hypertensives, BNP levels correlated with their casual BP as well as 24-hour means of BP (sBP: $r = 0.28$, $p = 0.004$; dBP: $r = 0.36$, $p = 0.0002$; mean BP: $r = 0.36$, $p = 0.002$, 24H-sBP: $r = 0.29$, $p = 0.016$, 24H-dBP: $r = 0.30$, $p = 0.011$). BNP levels also correlated with left ventricular mass index (LVMI) ($r = 0.238$, $p = 0.027$), interventricular septum thickness (IVSd) ($r = 0.26$, $p = 0.014$) and left ventricular ejection fraction (EF) ($r = -0.22$, $p = 0.030$). Eight patients (11%) with severe hypertension (seven in the LVH group and one in the non-LVH group) showed BNP levels over the cutoff limit for the diagnosis of heart failure (100 ng/l). Multivariate regression analysis, while identifying sBP, dBP, IVSd, and EF as significant BNP determinants, showed the above parameters contributed to BNP variability by mere 6%, 10%, 4%, and 3%, respectively.

Conclusion: While results of the study have confirmed an effect of high BP on plasma BNP levels, BNP values of hypertensive individuals were only slightly higher compared with those of controls. The rise in BNP was more appreciable in hypertensives with LVH. Though significant, the correlations between BNP and BP were fairly loose. The contribution of BP to BNP variability was small. Still, in individual cases (and in LVH patients in particular), high BP may result in a rise in BNP to values considered diagnostic for heart failure.

Key words: BNP – Essential hypertension – Left ventricular hypertrophy – Heart failure

Adresa: MUDr. Peter Jakubík, III. interní klinika, VFN a 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2, Česká republika, e-mail: jakubikpeter@atlas.cz

ÚVOD

Se stoupajícím věkem populace stoupá prevalence srdečního selhání (SS). Jeho běžná diagnostika se opírá především o klinické projevy, RTG hrudníku a echokardiografii. Využití těchto možností často ke správné diagnostice většinou stačí. Spolehlivost hodnocení přítomnosti srdečního selhání jen podle klinických a RTG známek je však malá.⁽¹⁾ Echokardiografické posouzení funkce levé komory diagnostiku SS sice výrazně zpřesňuje, ale správná diagnóza SS na podkladě diastolické dysfunkce není jednoduchá ani s využitím echokardiografie.⁽²⁾ Výrazné zpřesnění a usnadnění diagnostiky SS přineslo vyšetřování natriuretického peptidu typu B (BNP) nebo jeho N-terminálního fragmentu (NT-proBNP). Řada publikovaných prací potvrdila vysokou pozitivní a především negativní prediktivní hodnotu BNP pro diagnózu SS. Pozitivní prediktivní hodnota je uváděna kolem 90 % a negativní prediktivní hodnota až 95 %.^(3–9) Vyšetření BNP by proto mělo být podle nových Doporučení pro diagnostiku chronického i akutního SS prováděno ještě před echokardiografií.⁽¹⁰⁾

Diagnostika SS pomocí BNP má ale i své limity. Koncentrace BNP stoupá s věkem.⁽¹¹⁾ U žen je BNP zhruba o 10 % vyšší než u mužů.⁽¹¹⁾ BNP mírně stoupá po fyzické zátěži.⁽¹²⁾ Ke zvýšení jeho koncentrace dochází i při akutním infarktu myokardu bez klinicky zjevného srdečního selhání, a to již za 2–4 hodiny od začátku příznaků.⁽¹³⁾ Ke zvýšení BNP dochází rovněž při akutním přetížení pravé komory při masivní plicní embolii.⁽¹⁴⁾ Otázka zvýšení BNP při renálním selhání není zcela uzavřena. Pravděpodobně je i při renálním selhání vzestup BNP do značné míry odra-

zem současného rozvoje SS.⁽¹⁵⁾ Změny koncentrace BNP byly popsány také po různých léčích užívaných v terapii SS a hypertenze, i když snížení BNP při terapii inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, betablokátory nebo diuretiky je asi spíše důsledkem příznivého ovlivnění hemodynamiky než projevem specifického vlivu medikace.^(16,17)

Ke zvýšení produkce BNP by logicky mělo vést také zatížení myocytů vysokým krevním tlakem (TK). Ke stresovému vzestupu TK přitom dochází běžně i u normotníků již při vstupu do ambulance lékaře. Poločas BNP je krátký, kolem 12 minut. Mohlo by proto docházet k rychlým změnám BNP v závislosti na aktuálním krevním TK tak, jako se to děje při fyzické zátěži.⁽¹²⁾ Výsledky dosavadních studií jsou rozporuplné. V některých studiích byla popsána korelace BNP s TK.^(12,18–22) V jiných studiích byla u hypertníků zjištěna korelace BNP a hmotnosti levé komory (LK), nikoliv však s hodnotami TK.^(23–25) V dalších studiích korelace mezi BNP, TK a hmotností LK vůbec nalezeny nebyly.^(26,27) Praktický dopad vysokého TK na diagnostiku SS pomocí vyšetření BNP tedy není zcela jasný.

CÍLE PRÁCE

1. Posouzení vlivu vysokého TK u pacientů s esenciální hypertenzí na plazmatickou koncentraci BNP.
2. Posouzení závislosti produkce BNP na stupni hypertrofie LK u hypertníků se závažnou esenciální hypertenzí.
3. Zhodnocení rizika falešné diagnózy SS na základě možného vzestupu BNP u osob s vysokým TK.

SOUBOR A METODIKA

Ze souboru hypertoniků vyšetřovaných na naší klinice v letech 2003–2005 za účelem posouzení etiologie hypertenze bylo vybráno 35 nemocných se středně těžkou až těžkou esenciální hypertenzí a s přítomností hypertrofie LK (HLK) a 35 nemocných bez hypertrofie LK (NLK). Levá komora byla hodnocena jako hypertrofická při indexu hmotnosti svaloviny LK (LVMI) u mužů větším než 125 g/m^2 a u žen větším než 111 g/m^2 .⁽²⁾ Ze studie byli vyloučeni nemocní s ejekční frakcí (EF) menší než 0,50, významnou renální insuficiencí (clearance kreatininu $< 0,8 \text{ ml/kg/hod.}$) a jiným zjevným závažným onemocněním. Kontrolní soubor tvořilo 35 zdravých osob se srovnatelným zastoupením věku a pohlaví. Kritériem závažné hypertenze byla hodnota kasuálního TK $\geq 170/100 \text{ mm Hg}$. Měření TK i všechna ostatní vyšetření byla prováděna při vysazené anti-hypertenzní medikaci. Medikace byla vysazena kvůli laboratorním vyšetřením etiologie hypertenze 3–5 dnů před vyšetřením. V několika případech byla ponechána kvůli vysokému TK léčba kalciovým blokátorem nebo deprazolinem. Kasuální TK byl měřen vleže třikrát po sobě minimálně po 15 minutách klidu. Měření bylo provedeno standardním rtuťovým sphygmomanometrem. U hypertoniků předcházelo ještě 24hodinové ambulantní monitorování TK (AMTK) provedené oscilometrickým zařízením SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Medical, Richmond, USA). Měření probíhalo ve dne (od 6 do 22 hodin) po 20 minutách a v noci po 30 minutách. Vzhledem k vysazení antihypertenzní medikace bylo monitorování prováděno za krátké hospitalizace.

Laboratorní vyšetření

U všech hypertoniků byla za účelem vyloučení sekundární etiologie hypertenze kromě běžných vyšetření stanovena i plazmatická koncentrace aldosteronu, kortizolu a reninová aktivita. U většiny nemocných byl proveden posturální a captoprilový test.^(28,29) Při diagnosticky nejasných stavech byl proveden test se zátěží infuzí fyziologického roztoku.⁽³⁰⁾ Dalšími vyšetřeními byly v případě potřeby vyloučeny jiné příčiny hypertenze. Odběr krve pro stanovení plazmatické koncentrace BNP byl prováděn po 15 minutách vleže. Krev byla odebírána do zkumavky s činidlem EDTA,

k odběru byl získán informovaný souhlas. Vyšetření BNP byla provedena imunofluorescenční metodou Centaur Bayer. Za diskriminační hodnotu pro diagnózu SS jsme považovali podle vlastních zkušeností⁽³¹⁾ a ve shodě s literárními údaji^(3–9) hodnotu 100 ng/l .

Echokardiografické vyšetření

Echokardiografické vyšetření byla provedena v levé šikmé poloze přístrojem Sonos 5500 (Philips, USA) s měničem 2,5 MHz. Záznam M-způsobem a dopplerovské vyšetření byly prováděny za kontroly dvou-rozměrnou echokardiografií; měření byla prováděna podle doporučení Americké společnosti pro echokardiografií.⁽³¹⁾ Hmotnost svaloviny levé komory byla vy počítána podle autorů Devereux a spol.⁽³²⁾ a indexována na tělesný povrch. Ejekční frakce levé komory byla počítána podle Teichholzovy rovnice.⁽²⁾ Transmitrální průtok byl hodnocen pomocí pulsního dopplerovského vyšetření v apikální čtyřdutinové projekci. Vzorkovací objem byl umístěn mezi konci cípů mitrální chlopně s ultrazvukovým paprskem co nejvíce paralelním ke směru průtoku. Maximální rychlosti časného diastolického transmitrálního proudění (vlny E) a síňového příspěvku (vlny A) byly měřeny ze záznamů pořízených na konci normálního výdechu s rychlostí záznamu 50 mm/s . Maximální časné diastolická rychlost mitrálního anulu (E_m) byla měřena za stejných podmínek z mediálního okraje mitrálního anulu tkáňovou dopplerovskou echokardiografií. Měření byla provedena minimálně ve třech po sobě jdoucích srdečních cyklech a výsledky byly zprůměrovány. Všechna měření byla provedena jedním vyšetřujícím.

Statistická analýza

Získané hodnoty byly podrobeny Shapiro-Wilksovu W testu normality. U parametrů s normálním rozložením hodnot byly kalkulovány průměry a jejich směrodatné odchylky, u parametrů s nesymetrickým rozložením hodnot mediánu a kvartilové rozpětí. K posouzení srovnatelného zastoupení pohlaví byl použit test srovnání procentuálního zastoupení. Ke srovnání hodnot mezi jednotlivými skupinami byl v případě normálního rozložení hodnot použit nepárový Studentův t -test, v případě asymetrického rozlo-

Tabulka I
Charakteristika souborů

	Kontroly	NLK	HLK	NLK + HLK
N	35	35	35	70
Věk (roky)	$51,5 \pm 17$	$52,2 \pm 13$	$51,5 \pm 9$	$51,8 \pm 11$
Muži (%)	47	40*	54*	47
BMI (kg/m^2)	$26,2 \pm 4,6$	$29 \pm 4,9^*$	$30,2 \pm 4,2^*$	$29,6 \pm 4,6^*$
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	76 ± 11	86 ± 22	80 ± 16	83 ± 19
sTK (mm Hg)	121 ± 15	$184 \pm 23^{**}$	$182 \pm 21^{**}$	$183 \pm 22^{**}$
dTK (mm Hg)	75 ± 11	$107 \pm 12^{**}$	$108 \pm 14^{**}$	$108 \pm 13^{**}$
Střední TK (mm Hg)	101 ± 30	$133 \pm 13^{**}$	$134 \pm 14^{**}$	$133 \pm 13^{**}$
24H-sTK (mm Hg)	–	148 ± 16	151 ± 22	150 ± 17
24H-dTK (mm Hg)	–	89 ± 10	94 ± 11	92 ± 10
24H-střední TK (mm Hg)	–	108 ± 11	114 ± 12	110 ± 11

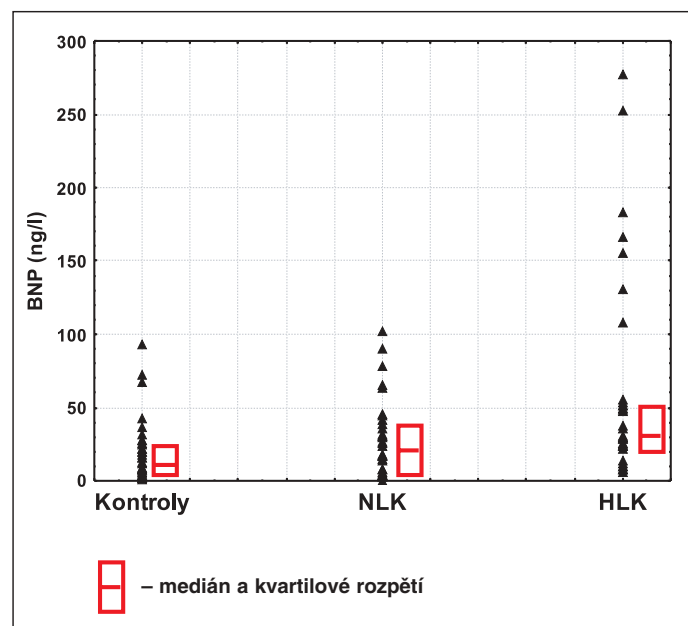
Statistická významnost rozdílů skupin hypertoniků proti kontrolám: $p < 0,05^*$, $p < 0,001^{**}$

NLK – skupina hypertoniků bez hypertrofie levé komory, HLK – skupina hypertoniků s hypertrofií levé komory, p – hladina významnosti, BMI – body mass index, sTK – systolický krevní tlak, dTK – diastolický krevní tlak, 24H-TK – průměrný 24hodinový krevní tlak

žení Kruskalův-Wallisův ANOVA test. Dále byla provedena korelační analýza podle Pearsona a multivariační dopředná regresní analýza. K výpočtům byl využit program Statistica 6.0.

VÝSLEDKY

Charakteristika souborů je uvedena v *tabulce I*. Skupiny NLK a HLK měly jak podle hodnot kasuálních TK, tak podle hodnot AMTK, stejně závažný stupeň hypertenze. U obou skupin hypertoniků byly všechny tlakové hodnoty významně vyšší než v kontrolním souboru ($184 \pm 23/107 \pm 12$ mm Hg u NLK a $182 \pm 21/108 \pm 14$ mm Hg u HLK vs. $121 \pm 15/75 \pm 11$ mm Hg u kontrol, $p < 0,001$). Hypertonici s HLK a NLK se



Obr. 1 Distribuce jednotlivých hodnot, mediány a kvartilové rozpětí BNP v kontrolní skupině a ve skupinách hypertoniků s NLK a HLK

BNP – plazmatická koncentrace BNP, NLK – skupina hypertoniků bez hypertrofie levé komory, HLK – skupina hypertoniků s hypertrofií levé komory

nepatrně lišili od zdravých kontrol v zastoupení pohlaví, ale skupina všech hypertoniků dohromady se od kontrolního souboru nelišila. Hypertonici měli vyšší BMI než zdravé kontroly.

Naměřené hodnoty BNP vykazovaly ve skupině hypertoniků značný rozptyl (0,2–102 ng/l v NLK, 2–277 ng/l ve skupině HLK), *obrázek 1*. Rozložení hodnot BNP bylo nesymetrické, proto jsou průměrné hodnoty uváděny jako medián a kvartilové rozpětí. Hodnoty BNP byly u všech pacientů s hypertenzí dohromady ($27,7 [10,7-48,1]$ ng/l) i v podskupinách NLK a HLK ($20,7 [5,6-37,2]$ a $29,8 [22,4-52,4]$ ng/l) vyšší než v kontrolním souboru ($12,5 [5-25,7]$ ng/l). Rozdíl mezi skupinou všech hypertoniků a kontrolním souborem byl statisticky významný ($p = 0,015$), mezi HLK a kontrolami byla významnost ještě výraznější ($p = 0,006$). Statistické významnosti dosáhl i rozdíl mezi skupinami NLK a HLK ($p = 0,016$), zatímco rozdíl mezi NLK a kontrolami významný nebyl ($p = 0,11$). Přes statistickou významnost rozdílů byly mediány hodnot u souborů NLK a HLK oproti zdravým kontrolám vyšší pouze o 8, resp. 17 ng/l. Osm pacientů s hypertenzí (11 %), z toho jeden ve skupině NLK a sedm v HLK (3 % a 20 %), mělo koncentraci BNP zvýšenou nad hodnotu 100 ng/l, užívanou jako horní hranici normy v diagnostice SS (*obrázek 1*).

Hypertonici s HLK měli ve srovnání jak s kontrolní skupinou tak se souborem NLK významně větší levou komoru a síň, vyšší hodnotu indexu hmotnosti svaloviny LK (LVMI) a větší tloušťku stěn LK (*tabulka II*); LVMI byl oproti kontrolám vyšší i ve skupině NLK. Systolická funkce levé komory všech pacientů byla normální, ve skupině HLK však byla EF významně nižší oproti zdravým kontrolám. Sledované parametry diastolické dysfunkce E/A, E/E_m a decelerační čas vlny E časného diastolického transmitrálního proudění (DTe) se mezi skupinami významně nelišily. Ani u jedinců s patologickou hodnotou BNP (jeden nemocný z NLK a sedm ze skupiny HLK) nespolečily sledované parametry pro přítomnost diastolické dysfunkce LK.

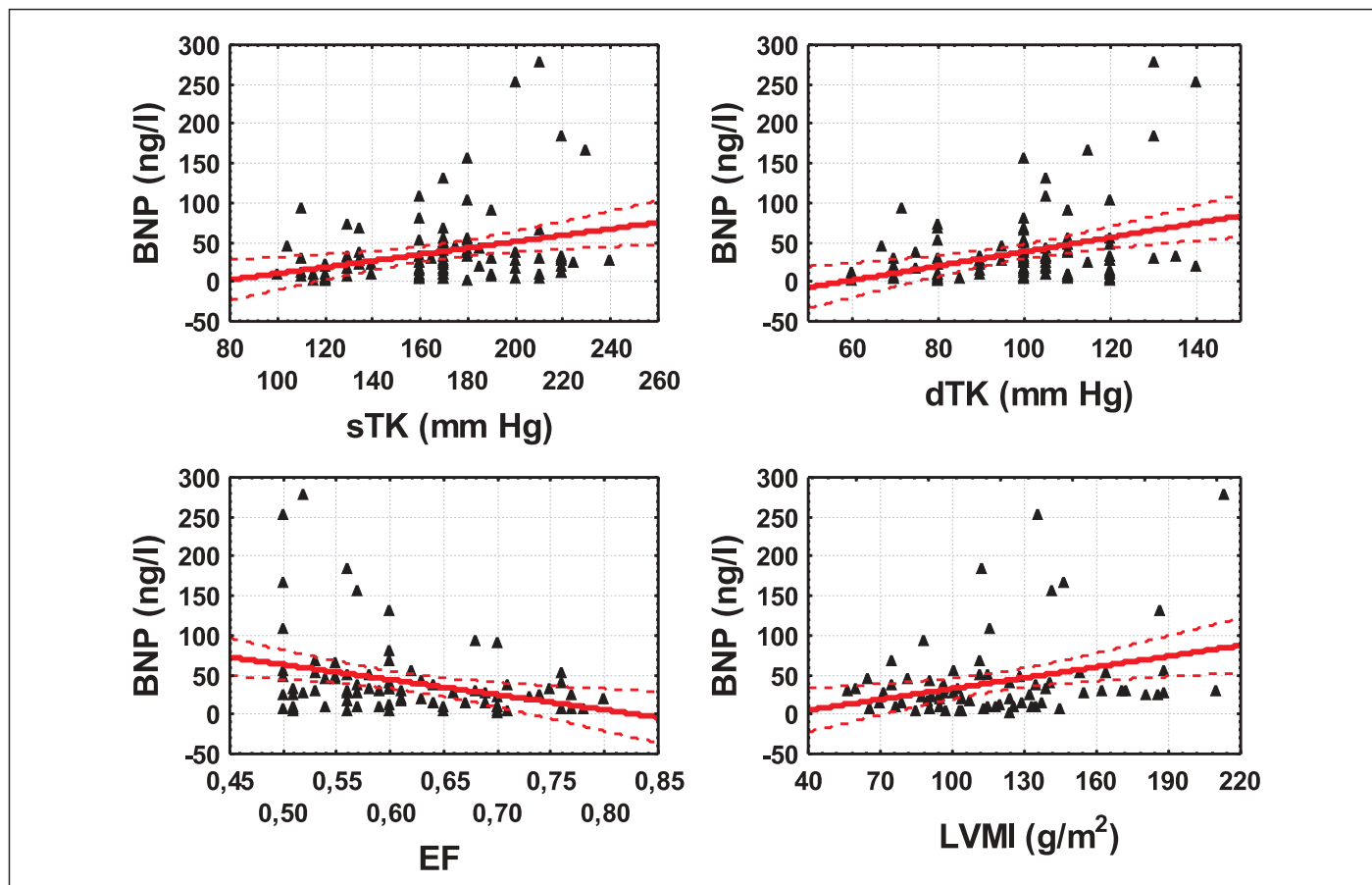
U hypertoniků s HLK a NLK dohromady byly nalezeny korelace mezi koncentracemi BNP a hodnotami

Tabulka II
Srovnání echokardiografických nálezů kontrolního souboru a hypertoniků

	Kontroly	NLK	HLK	NLK vs. kontroly (p)	HLK vs. kontroly (p)	NLK vs. HLK (p)
EF	$0,65 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,08$	0,30	0,014	0,061
DdLK (mm)	46 ± 6	46 ± 4	54 ± 6	0,62	0,0063	0,0052
DsLK (mm)	29 ± 4	32 ± 5	37 ± 6	0,19	0,0012	0,015
IVSd (mm)	10 ± 2	11 ± 1	13 ± 2	0,093	0,00008	0,00003
ZSd (mm)	9 ± 1	10 ± 1	12 ± 1	0,12	0,00001	0,00001
LS (mm)	38 ± 6	38 ± 6	44 ± 5	0,89	0,002	0,007
LVM (g)	154 ± 44	181 ± 36	307 ± 70	0,056	0,00001	0,00001
LVMI (g/m ²)	83 ± 19	95 ± 15	148 ± 28	0,033	0,00001	0,00001
E/A	$1,04 \pm 0,28$	$0,98 \pm 0,33$	$0,95 \pm 0,37$	0,79	0,37	0,24
DTe (ms)	189 ± 41	183 ± 66	154 ± 44	0,22	0,28	0,94
E/E _m	$13,6 \pm 8,9$	$12,4 \pm 4,4$	$12,3 \pm 4,3$	0,46	0,67	0,61

Nepárový t-test

NLK – skupina hypertoniků bez hypertrofie levé komory, HLK – skupina hypertoniků s hypertrofií levé komory, p – hladina významnosti, EF – ejekční frakce levé komory, DdLK – diastolický průměr levé komory, DsLK – systolický průměr levé komory, IVSd – tloušťka mezikomorového septa v diastole, ZSd – tloušťka zadní stěny levé komory v diastole, LS – průměr levé síně, LVM – hmotnost svaloviny levé komory, LVMI – index hmotnosti svaloviny levé komory, E/A – poměr maximální rychlosti časného a pozdního diastolického transmitrálního proudění, DTe – decelerační čas vlny E časného diastolického transmitrálního proudění, E_m – maximální rychlost časného diastolického pohybu mitrálního anulu hodnocená tkáňovou dopplerovskou echokardiografií



Obr. 2 Korelace vybraných parametrů s BNP ve sloučeném souboru hypertoniků a zdravých kontrol

BNP – plazmatická koncentrace BNP, sTK – systolický krevní tlak, dTK – diastolický krevní tlak, EF – ejekční frakce, LVMI – index hmotnosti svaloviny levé komory

Tabulka III

Korelace BNP a sledovaných parametrů u hypertoniků s HLK a NLK dohromady

Parametr	r	p
sTK (mm Hg)	0,28	0,0041
dTK (mm Hg)	0,36	0,00022
střední TK (mm Hg)	0,36	0,0020
24H-sTK (mm Hg)	0,29	0,016
24H-dTK (mm Hg)	0,30	0,011
24H-střední TK (mm Hg)	0,31	0,0070
EF	-0,22	0,030
DdLK (mm)	0,03	0,82
IVSd (mm)	0,26	0,014
ZSd (mm)	0,14	0,19
LS (mm)	-0,09	0,41
LVM (g)	0,18	0,11
LVMI (g/m ²)	0,24	0,027
E/A	0,03	0,74
DTe (ms)	0,07	0,79
E/E _m	-0,17	0,35

r – Pearsonův korelační koeficient, p – hladina významnosti

sTK – systolický krevní tlak, dTK – diastolický krevní tlak, 24H-TK – průměrný 24hodinový krevní tlak, EF – ejekční frakce levé komory, DdLK – diastolický průměr levé komory, IVSd – tloušťka mezikomorového septa v diastole, ZSd – tloušťka zadní stěny levé komory v diastole, LS – průměr levé síně, LVM – hmotnost svaloviny levé komory, LVMI – index hmotnosti svaloviny levé komory, E/A – poměr maximální rychlosti časného a pozdního diastolického transmitrálního proudění, DTe – decelerační čas vlny E časného diastolického transmitrálního proudění, E_m – maximální rychlost časného diastolického pohybu mitrálního anulu hodnocená tkáňovou dopplerovskou echokardiografií

kasuálních TK i s 24hodinovými průměry TK. Dále byly patrné korelace BNP s tloušťkou mezikomorového septa (IVSd), LVMI a negativní korelace s EF. Všechny korelace byly ale poměrně slabé (tabulka III). Korelace BNP s tlakovými a echokardiografickými parametry zůstaly zachovány i po sloučení obou skupin hypertoniků a zdravých kontrol dohromady (sTK: $r = 0,29$, $p = 0,0009$, dTK: $r = 0,34$, $p = 0,00007$, EF: $r = -0,22$, $p = 0,017$, LVMI: $r = 0,23$, $p = 0,017$, IVSd: $r = 0,24$, $p = 0,013$), obrázek 2.

Podle dopředné krokové multivariační regresní analýzy s nezávislými parametry sTK, dTK, EF, IVSd a LVMI byl jako nejsilnější determinanta vyhodnocen dTK ($p = 0,002$), hraničně významně IVSd ($p = 0,07$) a EF ($p = 0,08$); sTK překvapivě v tomto multivariačním modelu významnou determinantou nebyl. Nejsilnější determinantou se sTK stal při vyloučení dTK z multivariačního modelu ($p = 0,01$). Ve skupině hypertoniků tedy BNP stoupalo s rostoucím TK, zvyšujícím se IVSd a snižujícím se EF. Z multivariační regresní analýzy ovšem vyplynulo, že i hodnoty dTK, sTK, IVSd a EF jsou velmi slabé determinanty. Podle multivariačního modelu se na celkové variabilitě hodnot BNP u hypertoniků podílely EF 3 %, IVSd 4 %, sTK 6 % a dTK 10 %. Na zbývajících 80 % variability koncentrací BNP se podílely jiné faktory.

DISKUSE

O přínosnosti BNP a NT-proBNP v diagnostice a především při vylučování přítomnosti SS není pochyb.

Změny plazmatických koncentrací natriuretických peptidů v některých situacích a interpretace zvýšených hodnot v těchto situacích však ještě stále nebyly prostudovány vyčerpávajícím způsobem. Mezi tyto situace patří i arteriální hypertenze. V literatuře se většinou konstatuje, že hypertenze zvyšuje produkci BNP i NT-proBNP, ale výsledky provedených studií jsou kontroverzní. Soubory nemocných byly většinou malé a v uspořádání studií byly různorodé limitace.^(18–27)

Již v jedné z prvních prací věnovaných problematice BNP a TK Kohna a spol. byly zjištěny vyšší koncentrace BNP u hypertoniků, a to především s hypertrofií LK.⁽²³⁾ Byla také nalezena korelace mezi koncentracemi BNP, LVMI a středním TK. Nemocní s HLK měli ovšem zároveň nižší EF. V této studii, stejně jako v dalších, byl patrný velký rozptyl hodnot BNP. Nebylo jasné, jestli rozdíly hodnot BNP mezi hypertoniky a normotoniky mohou působit problém v diagnostice SS. V pozdější práci stejného autora byl porovnán vzestup BNP u hypertoniků s hypertrofií LK i bez ní po zátěži 75 W na bicyklovém ergometru. U pacientů s HLK byla již klidová hodnota BNP signifikantně vyšší a výraznější byl i vzestup BNP po zátěži. Cvičením navozený vzestup BNP koreloval s LVMI. Nebyla přitom nalezena korelace mezi změnou BNP a vzestupem TK, srdeční frekvence či norepinefrinu. Výsledek této studie podpořil představu, že pro velikost produkce BNP je zásadní hmota svaloviny levé komory.⁽¹²⁾ Tanaka a spol. našli na rozdíl od Kohna při zátěži korelaci mezi vzestupem BNP a změnou srdeční frekvence.⁽²¹⁾ V další práci bylo u hypertoniků shledáno významné zvýšení ANP i BNP ve srovnání se zdravými kontrolami a slabá korelace se systolickým tlakem.⁽²²⁾ Korelace systolického TK s BNP a vyšší BNP u hypertoniků než u normotenzních kontrol byla popsána také ve studii Cheunga a spol.⁽²⁰⁾ Talwar a spol. hledali u hypertoniků vztah mezi koncentrací NT-proBNP, HLK a dysfunkcí LK. V poměrně malých souborech hypertoniků rozdělených podle stupně hypertrofie nebo dysfunkce LK nebyl vztah mezi TK a koncentracemi NT-proBNP prokázán. Nebyla nalezena ani korelace mezi NT-proBNP a AMTK, LVMI, IVSd, ZSd, kreatininem či věkem. Signifikantní vzestup NT-proBNP byl zaznamenán pouze ve skupině hypertoniků s již rozvinutou dysfunkcí LK.⁽²⁷⁾ Výsledky studie mohly být ovlivněny nevysazenou antihypertenzní medikací. Nishikimi a spol. našli u hypertoniků jen statisticky nevýznamný vzestup BNP bez ohledu na přítomnost HLK. Plazmatická koncentrace BNP s TK nekorelovala. Korelace ale byla patrná mezi BNP a echokardiografickými parametry LVMI, IVSd, tloušťkou zadní stěny LK v diastole (ZSd) a relativní tloušťkou stěn (RWT). Korelace s RWT byla silnější než korelace s LVMI, což mohlo svědčit proti významu prostého nárůstu hmotnosti LK. U hypertoniků byl vyšší LVMI a poměr E/A než u kontrol. Poměr E/A však nekoreloval s BNP. Ostatní echokardiografické parametry se mezi soubory významně nelišily.⁽²⁶⁾ Ve studii Almeida a spol. byli vyšetřeni nemocní s poměrně lehkou hypertenzí (TK > 140/90 mm Hg nebo anamnestický údaj o hypertenzi). Nebyla vysazována antihypertenzní medikace. Nemocní s HLK měli BNP významně vyšší než nemocní bez HLK. Ve studii však nebyla

žádná kontrolní skupina. Byla zjištěna korelace mezi BNP a LVMI. Předpovědní síla BNP pro přítomnost HLK byla slabá. U hypertoniků nebyly nalezeny hodnoty BNP diagnostické pro srdeční selhání.⁽²⁵⁾ V roce 2004 byly publikovány výsledky subanalýzy studie LIFE na skupině 183 hypertoniků s hypertrofií LK. Stanovovány byly NT-proBNP a NT-proANP a vyhodnocována byla možnost jejich využití v predikci kardiovaskulárního rizika. Pacienti byli sledováni průměrně 60 měsíců po stanovení koncentrace NT-proBNP. Hypertonici měli lehce zvýšené hodnoty obou natriuretických peptidů a zejména NT-proBNP se jevil jako významný marker rizika kardiovaskulárních příhod.⁽¹⁹⁾ Limitací studie byla polymorbidita testovaných osob a určování hypertrofie pomocí kritérií EKG. V rámci jiné subanalýzy ze studie LIFE byl vyšetřen NT-proBNP u 36 hypertoniků s HLK. NT-proBNP u nich byl významně vyšší než u hypertoniků bez HLK. Logaritmus koncentrací NT-proBNP koreloval s LVMI stanoveným pomocí magnetické rezonance. Slabší korelace byly nalezeny také s parametry diastolické funkce LK. NT-proBNP se jevil jako poměrně přesný ukazatel kardiovaskulárního rizika.⁽²⁴⁾

V naší studii jsme se snažili sestavit soubor těžších hypertoniků a k němu co nejlépe odpovídající kontrolní soubor. Díky vysazení antihypertenzní medikace odpadl možný rušivý vliv medikace. Byly sledovány nejen hodnoty kauzálních TK měřených v době odběru krve na vyšetření BNP, ale i 24hodinové průměry TK. V našich souborech hypertoniků s HLK a bez HLK byly hodnoty BNP vyšší než u kontrolního souboru, podobaly se výsledkům ve studii Almeida.⁽²⁵⁾ Významné korelace BNP s TK i AMTK v našem souboru svědčily pro vliv TK na produkci BNP. Vzestup BNP při hypertenzi se ale proti stovkovým vzestupům při SS pohyboval jen v řádu jednotek. Podíl změn TK na variabilitě BNP byl jen několikaprocentní. Na velkém rozptylu hodnot BNP se u hypertoniků musely podílet další vlivy. Překvapivý byl výsledek mnohočetné lineární regresní analýzy ukazující na větší význam dTK než sTK. Podobný výsledek byl nalezen i ve studii Olsena,⁽¹⁹⁾ zatímco jiné práce pozorovaly silnější korelaci BNP se sTK.^(20,22) Interpretace toho nálezu není zatím jasná. Ve shodě s většinou literárních údajů jsme našli korelaci BNP s LVMI, ke které přispívá především korelace s IVSd. Byla také patrná negativní korelace BNP s EF LK i v rozmezí jejích normálních hodnot. Sledované parametry diastolické funkce LK s hodnotami BNP nekorelovaly. Ani u hypertoniků s patologickou hodnotou BNP nesvědčily tyto parametry pro přítomnost diastolické dysfunkce LK.

ZÁVĚRY

Výsledky studie potvrdily vliv TK na plazmatické koncentrace BNP. Průměrné koncentrace BNP byly u hypertoniků jen o málo vyšší než u kontrolního souboru. Korelace BNP s TK byly statisticky významné, ale slabé. Podíl TK na variabilitě hodnot BNP byl malý. Poněkud výraznější byl vzestup BNP u hypertoniků s HLK. V našem souboru byly u pětiny nemocných s hypertrofií LK nalezeny hodnoty BNP považované za diagnostické pro srdeční selhání.

U nemocných se závažnou hypertenzí se proto musí zejména při přítomnosti hypertrofie LK počítat s možností vzestupu BNP k hodnotám, které mohou vést k falešné diagnóze srdečního selhání. Na druhou stranu normální hodnota BNP u hypertoniků prakticky vylučuje přítomnost závažné hypertrofie stěn LK.

LITERATURA

1. Fonseca C, Oliveira AG, Mota T, et al. Evaluation of the performance and concordance of clinical questionnaires for the diagnosis of heart failure in primary care. *Eur J Heart Fail* 2004;6:813–22.
2. Niederle P a kol. Echokardiografie. 1. díl. Praha: Triton, 2002:146–51, 256–61.
3. Maisel A, Koon J, Krishnaswamy P, et al. 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;141:367–74.
4. Clerico A, Lervasi G, Del Chicca MG, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998;87:170–9.
5. Morrison K, Harrison A, Krishnaswamy MD, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202–9.
6. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828–31.
7. Stein B, Levin R. Natriuretic peptides: physiological, therapeutic potential, and risk stratification in ischaemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914–23.
8. Dahlstrom U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail* 2004;6:281–7.
9. Wu AHB, Harrison A, Maisel AS. Reduced readmission rate for alternating diagnoses of heart failure and pulmonary disease after implementation of B-type natriuretic peptide testing. *Eur J Heart Fail* 2004;6:309–12.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
11. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745–51.
12. Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, et al. Plasma brain natriuretic peptide during ergometric exercise in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Metabolism* 1996;45:1326–9.
13. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558–64.
14. Altintop L, Yordan T, Cander B, Findik S, Yilmaz O. An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment. *Resuscitation* 2005;65:225–9.
15. Cullough PA, Kuncheria J, Vandana SM. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:16–25.
16. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:493–9.
17. Missouris CG, Grouzmann E, Buckley MG, Barron J, MacGregor GA, Singer DR. How does treatment influence endocrine mechanisms in acute severe heart failure? Effects on cardiac natriuretic peptides, the renin system, neuropeptide Y and catecholamines. *Clin Sci (Lond.)* 1998;94:591–9.
18. Suzuki M, Hamada M, Yamamoto K, Kazatani Y, Hiwada K. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens Res* 2002;25:669–76.
19. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen Ch, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004;22:1597–604.
20. Cheung BM, Brown MJ. Plasma brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertens* 1994;12:449–54.
21. Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, et al. Exercise-induced secretion of BNP in essential hypertension and normal subjects. *Hypertens Res* 1995;18:159–66.
22. Buckley MG, Markandu ND, Miller MA, Sagnella GA, MacGregor GA. Plasma concentrations and comparisons of brain and atrial natriuretic peptide in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993;7:245–50.
23. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992;92:29–34.
24. Hildebrandt P, Bosen M, Michael O, Wachtell K, Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:313–7.
25. Almeida P, Azevedo A, Rodrigues R, et al. B-type natriuretic peptide and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rev Port Cardiol* 2003;22:327–36.
26. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:22–30.
27. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, et al. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction on plasma N-terminal pro-BNP. *Heart* 2000;83:278–82.
28. Fontes RG, Kater CE, Biglieri EG, Irony I. Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998;339:1828–34.
29. Hambling C, Jung RT, Gunn A, Browning MC, Bartlett WA. Re-evaluation of the captopril test for the diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1992;36:499–503.
30. Kem DC, Weinberger MH, Mayes DM, Nugent CA. Saline suppression of plasma aldosterone in hypertension. *Arch Intern Med* 1971;128:380–6.
31. Janota T, Benáková H, Jakubík P, Hradec J, Zima T. Statimové stanovení BNP v diagnostice srdečního selhání a jeho limitace. *Cor Vasa* 2003;45:S36.
32. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;75:1072–83.
33. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography: anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. *Hypertension* 1987; (Suppl II):19–26.

Došlo do redakce 4. 10. 2005

Přijato k otištění po úpravách 23. 11. 2005