

Zvýšení B-typu natriuretického peptidu po reprogramaci chronické biventrikulární stimulace na stimulaci izolované pravé komory*

Radka Hazuková, Miloslav Pleskot, Aleš Havlíček*

I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové,

*Kardiologické oddělení, Interní klinika, Krajská nemocnice a Ústav zdravotnických studií, Univerzita Pardubice, Pardubice, Česká republika

Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A* (I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, *Kardiologické oddělení, Interní klinika, Krajská nemocnice a Ústav zdravotnických studií, Univerzita Pardubice, Pardubice, Česká republika). **Zvýšení B-typu natriuretického peptidu po reprogramaci chronické biventrikulární stimulace na stimulaci izolované pravé komory.** *Cor Vasa* 2008;50(5):195–199.

Úvod: V animální studii zvýšilo hemodynamické přetížení o velikosti 8 mm Hg množství uvolněného B-typu natriuretického peptidu (BNP) do 4 hodin.

Cíl: Určit, zda zhoršení hemodynamických parametrů o 2,0 až 4,8 mm Hg (tlak v zaklíněné plicnici) způsobené změnou chronické biventrikulární stimulace (BiVP) na stimulaci izolované pravé komory (RVP) zvyšuje v lidském organismu plazmatickou hodnotu BNP.

Metodika: 18 pacientů s dlouhodobě optimalizovanou terapií srdečního selhání včetně BiVP (16,7 ± 13,8 měsíců) bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do 4hodinové periody testovaného typu srdeční resynchronizace (reaktovaná BiVP nebo RVP). Následující den byla ve zkříženém schématu doplněna aktivace zbývajících typu resynchronizace (reaktovaná BiVP, nebo RVP). V mezidobí bylo obnoveno původní nastavení kardiostimulátoru. Hodnocena byla plazmatická koncentrace BNP a její dynamika (2 vzorky před aktivací a 6 po aktivaci).

Výsledky: V porovnání s vyrovnaným horizontálním trendem BNP, zachyceným při reaktivované BiVP, byl během RVP detekován setrvalý vzestup BNP ($p < 0,007$). Ve srovnání s výchozí hodnotou došlo během RVP k signifikantnímu zvýšení ve 3. hodině (+5,71 %, $p < 0,008$) a více ve 4. hodině (+12,8 %, $p < 0,0003$), zatímco během reaktivované BiVP byla hodnota BNP srovnatelná s hodnotou výchozí.

Závěr: U reálných pacientů zvyšuje reprogramace kardiostimulátoru z chronické BiVP na RVP plazmatickou hodnotu BNP do 4 hodin.

Klíčová slova: B-typ natriuretický peptid – Dysfunkce – Srdeční selhání – Reprogramace kardiostimulátoru

Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A* (1st Department of Internal Medicine, University Hospital in Hradec Králové, Charles University in Prague, Medical Faculty in Hradec Králové, Hradec Králové, *Department of Cardiology, Department of Internal Medicine, Regional Hospital and Institute of Health Studies, Pardubice University, Pardubice, Czech Republic). **Increase in B-type natriuretic peptide following reprogramming from chronic biventricular pacing to isolated right ventricular pacing.** *Cor Vasa* 2008;50(5):195–199.

Background: In an animal study, hemodynamic overload of 8 mmHg increased the amount of released B-type natriuretic peptide (BNP) within 4 hours.

Aim: To determine whether the worsening of hemodynamic parameters by 2.0 to 4.8 mmHg (pulmonary artery wedged pressure) due to a change from chronic biventricular pacing (BiVP) to isolated right ventricular pacing (RVP) would increase the plasma levels of BNP in the human body.

Method: A total of 18 patients with chronically optimized heart failure treatment including BiVP (16.7 ± 13.8 months) were randomized at a 1 : 1 ratio to a 4-hour period of the type of cardiac resynchronization therapy being tested (RVP, or reactivated BiVP). Activation of the remaining type of resynchronization (reactivated BiVP, or RVP) was undertaken on the next day in a cross-over manner. The pacemaker was reset to its default format in the meantime. The plasma levels of BNP and its dynamics were assessed (2 and 6 samples prior to and after activation, respectively).

Results: Compared with the balanced horizontal trend in BNP noted on BiVP re-activation, a sustained rise in BNP was detected during RVP ($p < 0.007$). Compared with baseline, there was a significant increase at 3 hours during RVP (+5.71%; $p < 0.008$), more pronounced at 4 hours (+12.8%; $p < 0.0003$), while BNP levels were comparable with baseline ones during reactivated BiVP.

Conclusion: In real-world patients, pacemaker reprogramming from chronic BiVP to RVP will increase plasma BNP levels within 4 hours.

Key words: B-type natriuretic peptide – Dysfunction – Heart failure – Pacemaker reprogramming

Adresa: MUDr. Radka Hazuková, I. interní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, e-mail: hazukrad@fnhk.cz

*Podpořeno výzkumným záměrem MZO 00179906.

ÚVOD

Natriuretický peptid B-typu (BNP) je biochemický ukazatel srdečního selhání.⁽¹⁾ Je-li srdeční selhání rezistentní k současným možnostem farmakoterapie, může příznivě zareagovat na léčbu resynchronizační.⁽²⁾

Nejčastějším typem srdeční resynchronizace (SRT) je biventrikulární stimulace (BiVP), která pracuje na principu simultánní stimulace pravé a levé komory srdeční. V porovnání s BiVP lze u některých pacientů dosáhnout větší homogenity srdečního stahu stimulací izolované levé komory, v ojedinělých případech může být hemodynamicky příznivější dokonce stimulace izolované komory pravé (RVP).⁽²⁾

Dosavadní indikační kritéria SRT jsou vzhledem k finančně nákladnému kardiostimulačnímu systému relativně přísná a zohledňují vedle intolerance fyzické zátěže také elektrokardiografické a echokardiografické parametry.⁽³⁾ Přesto tato kritéria negarantují úspěch všem kandidátům resynchronizační léčby. Velké randomizované studie dokumentují přínos resynchronizace u pouhé třetiny takto selektovaných nemocných.^(4,5)

Postavení BNP v otázce výběru optimálního resynchronizačního režimu není známo. Sumace poznatku o zlepšení tlaku v zaklíněné plicnici při BiVP ve srovnání s RVP (průměrný pokles o 4 mm Hg) s poznatkem o zvýšení cirkulujícího BNP, uvolněného z izolovaného srdce krys, k němuž došlo v prvních čtyřech hodinách po expozici tlaku o velikosti 8 mm Hg, možnost takového uplatnění BNP nastiňují.⁽⁶⁻⁸⁾

Cílem práce bylo zjistit, zda změna resynchronizačního režimu z chronické BiVP na RVP vyvolá časovou změnu plazmatické koncentrace BNP.

METODIKA

Studie byla schválena místní etickou komisí. Všichni pacienti, kteří splňovali kritéria pro zařazení do stu-

die a podepsali písemný informovaný souhlas, byli prospektivně vyšetřeni v období 2002–2007.

Vstupní kritéria

1. Pokročilá intolerance fyzické zátěže (funkční třída III podle klasifikace New York Heart Association) při dysfunkci levé komory srdeční (ejekční frakce levé komory srdeční < 35 %), navzdory dlouhodobě optimalizované léčbě srdečního selhání (≥ 6 měsíců; farmakoterapie + BiVP). 2. Dlouhodobě stabilní stav (≥ 1 měsíc; symptomy, tělesná hmotnost, tekutinová bilance, koncentrace dusíkatých katabolitů v plazmě, rentgenogram hrudníku).

Kritéria pro vyloučení ze studie

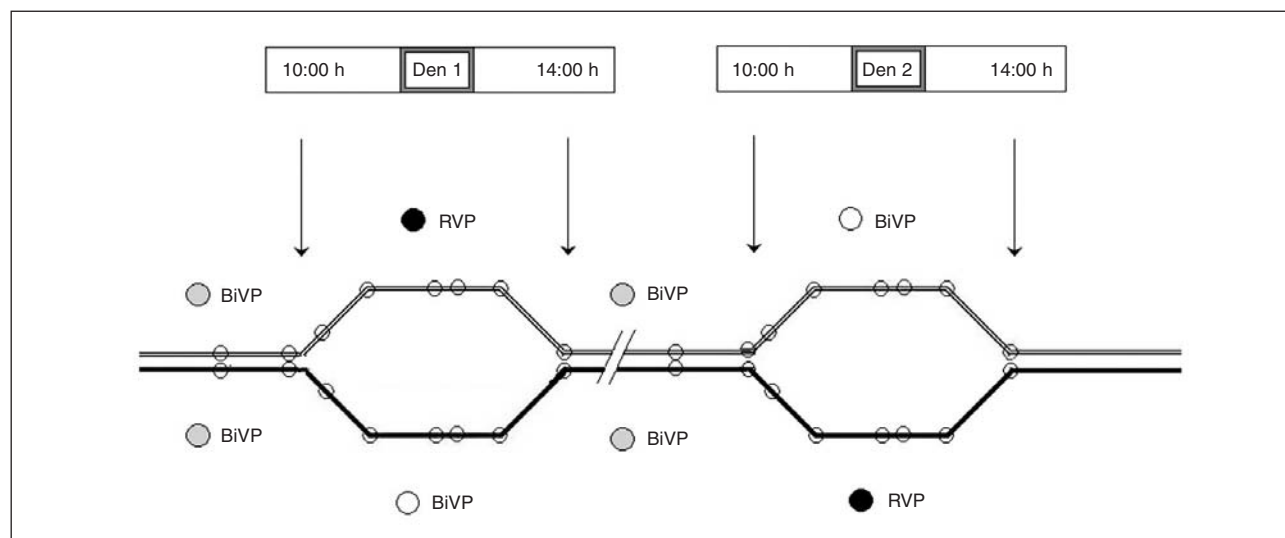
1. Vysoká kreatininemie (≥ 200 μmol/l), 2. onemocnění respiračního traktu (absolutní sekundová kapacita < 75 %, relativní sekundová kapacita < 75 %, střední tlak v plicnici > 40 mm Hg), 3. obezita (body mass index > 30 kg/m²), 4. deformita hrudní stěny, 5. chlopenní vada s výjimkou mitrální regurgitace, 6. technická komplikace včetně limitované spolupráce pacienta, případně intolerance upraveného schématu pravidelně podávaných léků.

Upravené schéma léků

Všechny pravidelně podávané léky byly užity v 6:00 h s výjimkou diuretik, která byla podána až po odběru ve 14:00 h. V takto upraveném schématu, zahájeném jeden týden před vlastním experimentem, bylo pokračováno během celého experimentu.

Experiment

Vyšetření probíhalo během plánované hospitalizace ve třech po sobě jdoucích dnech. Den D0 byl vyhrazen k ověření stability stavu pacienta, den D1, D2 k vlastnímu experimentu. Experiment představoval změnu resynchronizačního režimu. Posuzován byl vliv experimentu na dynamiku plazmatické koncen-



Obr. 1 Schéma studie

Pacienti s dlouhodobou biventrikulární terapií srdečního selhání byli po kontrole stability stavu v poměru 1 : 1 randomizováni na dobu 4 hodin do stimulačního režimu izolované pravé komory (● RVP, příp. do reaktivované simultánní stimulace obou srdečních komor (○ BiVP), ● – výchozí hodnota B-typu natriuretického peptidu (BNP) reprezentující chronickou BiVP spočtena jako průměr z odběrů v 8:00 a 10:00 h, ○ – odběr BNP jednak před reprogramací (8:00 a 10:00 h), jednak po reprogramaci (10:20, 11:00, 12:00, 12:20, 13:00, 14:00 h), reprogramace (▼) provedena ihned po předchozím odběru

trance BNP. K tomuto účelu sloužila série vzorků krve odebraných v přesně definovaných časech (2 vzorky před změnou a 6 vzorků po změně na daný typ resynchronizace). Změna resynchronizace byla provedena vždy bezprostředně po odběru krevního vzorku v 10:00 h a vždy znamenala ukončení původní bi-ventrikulární stimulace a bezprostřední aktivaci jednoho z obou testovaných stimulačních režimů. Volba typu resynchronizačního režimu určeného k aktivaci (RVP, nebo reaktivovaná BiVP) podléhala randomizaci v poměru 1 : 1 s doplněním aktivace zbývajících typu resynchronizace (reaktivovaná BiVP, nebo RVP) následující den ve zkříženém schématu. Každý z obou typů aktivovaného resynchronizačního režimu byl ponechán na dobu 4 hodin. V mezidobí (interval 20 hodin) byl kardiostimulátor uveden do původního stavu (obrázek 1).

Odběr krve na stanovení BNP – za podmínek minimalizujících fluktuaci BNP, které byly podrobně specifikovány v předchozí publikaci,⁽⁹⁾ byla odebrána série vzorků v 8 definovaných časech s prvním odběrem v 8:00 h a posledním odběrem ve 14:00 h (8:00, 10:00, 10:20, 11:00, 12:00, 12:20, 13:00, 14:00 h).

Analýza BNP – laborant neměl přístup k žádným informacím o pacientovi, jehož vzorek analyzoval. Analýza proběhla vždy bezprostředně po odběru vzorku. Ze separované plazmy (3 500 g, 10 minut, 10 °C) proběhlo stanovení BNP komerčními sety založenými na principu enzymové imunoanalýzy na mikročasticích. Laboratorní variační koeficienty nepřesáhly

10 %. Výsledek každého vzorku byl znám nejdéle do 30 minut po odběru krve.

Statistika

Ke srovnání hodnot BNP byl užít párový t-test s hladinou významnosti $p < 0,05$. Průměrná hodnota BNP před reprogramací (8:00 a 10:00 h), která reprezentovala profil BNP během chronické BiVP, byla považována za výchozí stav (obrázek 1).

VÝSLEDKY

Populace

Do souboru bylo zařazeno 18 pacientů o průměrném věku 70,3 let, kteří byli léčeni přibližně 17 měsíci BiVP a maximálními dávkami farmakoterapie srdečního selhání. Současně měli všichni pacienti v období experimentu známky jak dilatace levé komory srdeční, tak poruchy nitrokomorového vedení (tabulka 1).

Trend a časový interval

Ve srovnání s reaktivovanou BiVP, během které byly hodnoty BNP vzájemně srovnatelné, došlo během periody aktivované RVP k setrvalému vzestupu hodnot BNP (obrázek 2). Vzhledem k výchozímu stavu dosáhl vzestup hodnot BNP detekovaný při RVP významnosti ve 13:00 h a dále ve 14:00 h, zatímco hodnoty detekované během celé 4hodinové periody reaktivované BiVP byly srovnatelné s hodnotou výchozí (obrázek 3).

DISKUSE

Na rozdíl od kontrolního stimulačního režimu BiVP, při kterém zůstaly hodnoty plazmatické koncentrace BNP na srovnatelné úrovni před krátkodobým přerušením i po něm, došlo po zahájení RVP k jejich setrvalému vzestupu oproti výchozímu stavu. Poznatky je dále stvrzeny i skutečností, že zatímco výchozí stavy obou testovaných resynchronizačních režimů byly z pohledu plazmatických hodnot BNP vzájemně srovnatelné, po aktivaci RVP byly naměřeny signifikantně vyšší hodnoty BNP než po reaktivaci BiVP.

Takto dvojité potvrzený výsledek naplnil naše očekávání. Práce totiž vycházela ze dvou poznatků. Zaprvé, že RVP představuje v porovnání s BiVP pro většinu pacientů hemodynamicky méně příznivý typ SRT. Je známo, že při takovém méně příznivém resynchronizačním režimu pracuje srdce méně homogenně, dochází ke zhoršení tlakově objemových parametrů organismu, což vede v konečném důsledku k další progresi hemodynamického zatížení.^(6,7) Zadruhé, že hemodynamické přetížení srdce je hlavní příčinou zvýšené produkce BNP a jeho uvolnění ze srdeční tkáně do krevní cirkulace.^(8,10) V čem tedy spočívá prvenství a význam prezentované práce?

Na základě signifikantního rozdílu v množství produkovaného BNP se podařilo prokázat, že účinek RVP a BiVP je významně odlišný již ve třetí hodině po jejich zahájení. Lze tedy říci, že dynamika BNP odráží ve velmi krátkém a tudíž klinicky akceptovatelném časovém intervalu účinek zvoleného resynchronizačního režimu. Proto se jeví možnost rozšíření testu kvantitativní analýzy plazmatické koncentrace BNP i na oblast SRT velmi nadějně. Lze očekávat, že uži-

Tabulka 1
Charakteristika pacientů

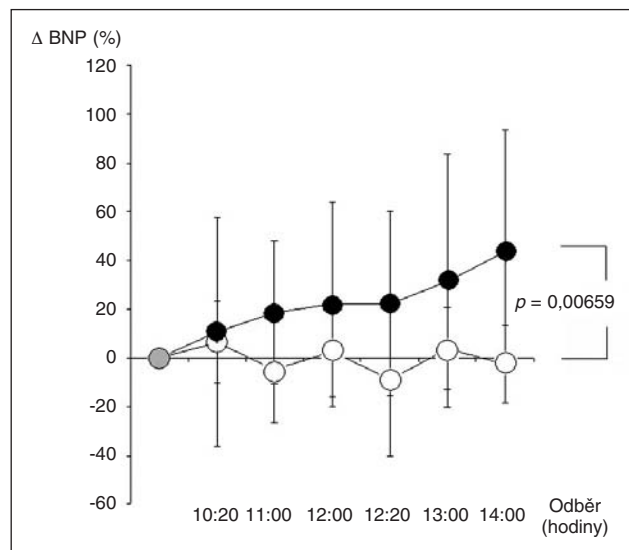
Počet pacientů	18 (100 %)
Muži	17 (94,4 %)
Věk (roky)	70,3 ± 7,2; 69 (61; 84)
Etiologie dilatovaného srdce	
Ischemická	9 (50,0 %)
Idiopatická	9 (50,0 %)
Funkční třída	
NYHA III	18 (100 %)
Elektrokardiografické hodnocení komorového vedení	
QRS interval (ms)	176 ± 24,0; 170 (140; 220)
Echokardiografické hodnocení srdeční funkce	
Ejekční frakce levé komory (%)	20,7 ± 7,8; 21 (5; 30)
Biventrikulární stimulace	
Pacemaker + ICD	6 (33,3 %)
Interval mezi implantací SRT a BNP vyšetřením (měsíce)	16,7 ± 13,8; 10,5 (6; 48)
Farmakoterapie srdečního selhání	
Inhibitory ACE nebo ARB	16 (88,9 %)
Betablokátory	17 (94,4 %)
Digitalis	4 (22,2 %)
Diuretika	16 (88,9 %)
Antagonista aldosteronu	15 (83,3 %)

Údaje jsou ve tvaru: průměr ± směrodatná odchylka, medián (minimum, maximum), případně absolutní (relativní) četnost

SRT – srdeční resynchronizační terapie, NYHA – New York Heart Association; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; BNP – B-typ natriuretický peptid, inhibitor ACE – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, ARB – blokátor angiotenzinových receptorů

tí BNP v otázce časné identifikace optimálního re-synchronizačního režimu, případně respondérů, by mohlo zvýšit účinnost dosud finančně nákladného systému SRT. Průměrná účinnost SRT se pohybuje okolo 30 %.^(4,5)

Na druhou stranu není, alespoň prozatím, přílišná euforie oprávněná. A to ani přes slibný ekonomický



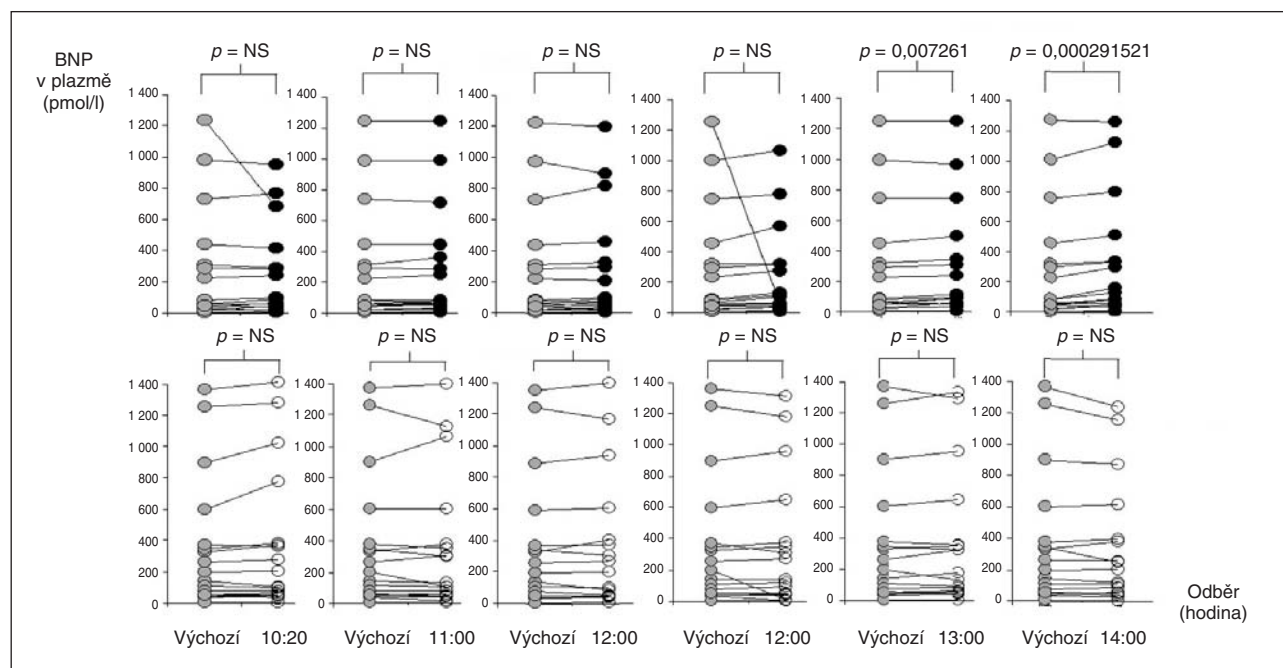
Obr. 2 Rozdíl mezi trendy B-typ natriuretického peptidu (BNP) při stimulaci izolované pravé komory (RVP) a při reaktivované biventrikulární stimulaci (BiVP), ($n = 18$ pacientů)

Δ BNP – relativní změna BNP v jednotlivých časech po reprogramaci k výchozí hodnotě, ● – výchozí hodnota BNP reprezentující chronickou BiVP spočtena jako průměr z odběrů v 8:00 a 10:00 h, ● – RVP, ○ – reaktivovaná BiVP, statisticky významný rozdíl mezi trendy BNP při reaktivované BiVP a RVP ($p < 0,05$, párový test)

dopad klinické aplikace prezentovaného zjištění. Důvodem je fakt, že poznatek o BNP reprezentuje průměrnou reakci testované populace, nikoli reakci jednotlivce. Proto jsou zatím úvahy o nastavení parametrů SRT podle dynamiky BNP konkrétního jedince předčasné, byť zajímavé. Nejdříve bude nutné prezentovaný nález nejen potvrdit, ale především bádání rozšířit i na úroveň jednotlivce. V obou případech však narážíme na poměrně závažný a dosud sporný moment, kterým je způsob interpretace výsledků BNP.⁽¹¹⁾

Závěry dosavadních renomovaných prací vycházejí z pouhého statistického srovnání dvou následně odebraných vzorků v řádově měsíčním intervalu a zcela opomíjí zhodnotit klinický význam detekované změny BNP. Vzhledem k významné spontánní fluktuaci BNP je takový postup poněkud zarážející. Na druhou stranu je nutno přiznat, že i přes výrazné úsilí obecně uznávaná definice klinicky významné změny BNP dosud chybí. V našem případě byl proto užít alespoň systém dvojitého stvrzení, který zvýšil, ne-li potvrdil, klinickou věrohodnost prezentovaného nálezu.⁽¹¹⁾

Druhý přínos prezentované práce shledáváme v použití biologicky aktivní formy BNP. Zvláštní význam sděleného údaje vyvstává zejména v kontextu srdečního selhání. Srdeční selhání je totiž ve většině případů spojeno s alterací ledvinových funkcí, buď prostřednictvím vlastní nozologické jednotky, nebo nezbytné farmakoterapie. Eliminace BNP je na rozdíl od jeho biologicky neaktivní formy, označované jako NT-proBNP, na funkci ledvin nezávislá. Obě dosavadní a nedávno dokončené práce ovšem použily NT-proBNP, aniž by se blíže zaměřily na otázku renálních funkcí. Paradoxně by proto obě uvedené práce, podporující na základě dynamiky koncentrace NT-proBNP příznivější účinek BiVP ve srovnání s RVP, mohly vyvolat jisté pochyby.^(12,13)



Obr. 3 Časový interval od reprogramace k detekci změny B-typ natriuretického peptidu (BNP), ($n = 18$ pacientů)

● – výchozí hodnota BNP reprezentující chronickou biventrikulární stimulaci spočtena jako průměr z odběrů v 8:00 a 10:00 h, ● – stimulace izolované pravé komory, ○ – reaktivovaná biventrikulární stimulace, NS – nesignifikanční rozdíl, ($p < 0,05$, párový test)

Třetím důležitým momentem prezentované práce je i kohorta reálných pacientů. Je totiž známo, že z pohledu uplatnění BNP u SRT jsou animální studie či studie na zdravých dobrovolnících zcela bezpředmětné. Důvodem jsou známé rozdíly v charakteristikách BNP v závislosti na zdravotním stavu či biologickém druhu testovaného subjektu.

ZÁVĚR

Závěrem lze tedy konstatovat, že zjištění časného vzestupu plazmatické koncentrace BNP po změně z BiVP na RVP může nabýt klinického významu pro optimalizaci resynchronizačního režimu komorového myokardu s příznivým dopadem na kvalitu, případně i délku života.

LITERATURA

1. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, a spol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49 (Suppl):5–34.
2. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation In Cardiomyopathy (MUSTIC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111–8.
3. Tábořský M, Kautzner J, Bytešník J, a spol. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu (2005). *Cor Vasa* 2005;47 (Suppl):59–68.
4. Exner DV. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy: Futile or useful? *Can J Cardiol* 2005;21:419–22.
5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;13:346:1845–53.
6. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273–7.
7. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1825–31.
8. Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol* 1997;273:2678–86.
9. Hazuková R, Pleskot M, Strítecká H. Methodical approach to collecting and preserving plasma samples containing B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2007;9:216–7.
10. Pedersen EB, Pedersen HB, Jensen KT. Pulsatile secretion of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy humans. *Clin Sci* 1999;97:201–6.
11. Hazuková R, Pleskot M. Úskalí při interpretaci plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B. *Cor Vasa* 2006;48:207–8.
12. Höijer CJ, Meurling C, Brandt J. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006;8:51–5.
13. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1927–37.

Došlo do redakce 2. 1. 2008

Přijato po úpravách 3. 3. 2008