Ovlivnění koncentrace BNP v krvi léčebnými postupy srdečního selhání

Ivan Málek, Markéta Hegarová

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Málek I, Hegarová M. **Ovlivnění koncentrace BNP v krvi léčebnými postupy srdečního selhání.** *Cor Vasa* 2009;51(6):419–424.

Medikamentózní léčba představuje jeden ze základních pilířů léčby srdečního selhání. Nejvýraznějších úspěchů dosáhly léky, které ovlivňují důležité neurohumorální systémy – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE), blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, antagonisté aldosteronu a beta-blokátory.

I když má léčba srdečního selhání daná obecná pravidla, podložená výsledky velkých studií, musí být i v tomto případě individuální a je nutno ji upravovat v průběhu onemocnění podle aktuální situace. Dalším důležitým úkolem je správná indikace a načasování nefarmakologických intervencí, především resynchronizační léčby a kardiochirurgických výkonů. Z těchto skutečností vyplývá otázka, zda může k optimalizaci léčby přispět vyšetření a monitorování biomarkerů, kde má největší význam stanovení B-natriuretických peptidů (BNP a NT-proBNP). Na druhé straně je třeba vědět, jak jsou koncentrace BNP léčebnými postupy ovlivňovány, což je i podmínkou správné interpretace výsledku vyšetření. Tato práce přináší přehled některých léčebných postupů ve vztahu ke změnám sérových koncentrací BNP.

Klíčová slova: Srdeční selhání – Léčba – B-natriuretický peptid

Málek I, Hegarová M. **Modulating the levels of circulating BNP by therapeutic approaches for heart failure.** *Cor Vasa* 2009;51(6):419–424.

Medical therapy is one of the mainstays of treatment of heart failure. Agents that have been shown to be the most effective in this respect are those affecting major neurohormonal systems, i.e., angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), aldosterone antagonists, and beta-blockers.

Although treatment of heart failure is governed by generally established rules derived from the outcomes of large trials, it should still be individualized and should be adjusted during the course of the disease depending on the current status. Another major consideration is the correct indication and timing of non-pharmacological intervention, cardiac resynchronization therapy and cardiac surgery in particular. These facts raise the question whether therapy could be optimized with the help of determination and monitoring of biomarkers, most importantly B-natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP). On the other hand, it is critical to determine the way BNP levels are affected by therapeutic procedures, which is also a prerequisite for correct interpretation of the results of assessment. This paper provides an overview of some therapeutic procedures as related to changes in serum BNP levels.

Key words: Heart failure – Treatment – B-natriuretic peptide

Adresa: doc. MUDr. Ivan Málek, CSc., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: ivan.malek@medicon.cz

Úvod

Vyšetření sérové koncentrace B-natriuretického peptidu (BNP) nebo jeho N-terminální frakce (NT-proBNP) se postupně stává součástí laboratorního screeningu nemocných se srdečním selháním, akutními koronárními syndromy a některými dalšími onemocněními. Vyšetření je jednoznačně přínosné v diferenciální diagnostice dušnosti; u nemocných s diagnostikovaným srdečním selháním pomáhá při

posuzování závažnosti onemocnění, prognostické stratifikaci a pravděpodobně i v optimalizaci léčebných postupů. Zatímco v případě diagnostiky srdečního selhání se můžeme orientovat podle jednorázového vyšetření, ostatní klinické aplikace vyžadují monitorování, tedy opakované stanovení tohoto markeru. Správná interpretace opakovaných vyšetření vyžaduje mj. informovanost o tom, jak jsou výsledky ovlivňovány léčebnými postupy srdečního selhání.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. 9400-3/2007.

Toto sdělení podává přehled farmakoterapie a některých nefarmakologických způsobů léčby hodnocených ve vztahu ke změnám sérových koncentrací BNP.

Medikamentózní léčba

Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu

Inhibitory ACE jsou dnes prověřenou skupinou léků pro všechny kategorie srdečního selhání počínaje prevencí u rizikových nemocných až po pokročilá stadia selhání, kde zůstávají součástí kombinované léčby. Nabízí se otázka, zda existuje vztah mezi dávkou a léčebným účinkem inhibitorů ACE. V praxi se řídíme doporučením dosáhnout „cílové“ dávky, tj. takové, která byla účinná ve velkých studiích. Při současné kombinované farmakoterapii však často cílové dávky nedosahujeme nebo bychom jí dosáhli pouze za cenu omezení léčby ostatními účinnými medikamenty. Ve studii ATLAS,⁽¹⁾ která srovnávala účinky nízké a vysoké dávky lisinoprilu, nebyl nalezen prospěch vyšší dávky ve smyslu snížení úmrtnosti. Nemocní při použití vyšší dávky měli však lepší průběh onemocnění.

Práce Dirka a spol.⁽²⁾ ukázala, že k řešení této otázky může přispět též stanovení neurohumorálních působků (včetně natriuretických peptidů). Pacienti byli po dobu tří měsíců léčeni imidaprilem a nálezy byly porovnány ve třech skupinách s rozdílným dávkováním tohoto inhibitoru ACE. Zvyšování dávek vedlo k vzestupu sérových koncentrací reninu (zvláště při zátěži) a poklesu B-natriuretického peptidu. Klinický účinek i ovlivnění koncentrací noradrenalinu i BNP byly nejvýraznější u nejvyšší dávky léku, což bylo 10 mg za den.

Z práce vyplývá poučení, že je žádoucí snaha o titraci inhibitoru ACE se záměrem dosáhnout cílové nebo nejvyšší tolerované dávky. Lze si představit, že v jednotlivých případech nám při volbě cílové dávky pomůže monitorování BNP během titrace; tato představa však zatím nebyla doložena objektivními údaji.

Sartany

Blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II (sartany) patří dnes mezi základní léky chronického srdečního selhání. Využívají se jako alternativa inhibitorů ACE při intoleranci léků této skupiny pro kašel (5–10 % nemocných). Ukazuje se, že blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II mohou být prospěšné i v kombinaci s inhibitory ACE při přetrvávající symptomatologii chronického srdečního selhání (CHSS).^(3,4) Při dlouhodobém užívání inhibitorů ACE je popsán tzv. „escape“ fenomén, což je snižování účinku v důsledku zapojení alternativních cest tvorby angiotensinu II. Blokáda na úrovni receptoru je proto logickým krokem. Názory na kombinační léčbu však nejsou úplně sjednocené. Podle platných doporučení pro léčbu srdečního selhání je indikací přetrvávající symptomatologie a nedostatečně kontrolovaný krevní tlak.

K upřesnění názoru na kombinovanou léčbu blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II a inhibitorem ACE může přispět sledování dynamiky B-natriuretického peptidu.

Nejvíce informací přináší studie Val-HeFT.⁽⁵⁾ Tato randomizovaná studie zahrnující více než 5 000 nemocných ukázala, že přidání valsartanu ke standardní léčbě inhibitory ACE/beta-blokátory vedla ke snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání téměř o 30 %. V části souboru byla sledována též dynamika sérových koncentrací noradrenalinu a BNP. Zatímco v placebové skupině docházelo v průběhu 24měsíčního sledování k postupnému nárůstu koncentrací obou působků, ve skupině léčené se koncentrace BNP snižovala a vzestup noradrenalinu byl méně vyjádřen. Rozdíly byly statisticky významné ve všech sledovaných obdobích. Tato práce tedy přináší objektivní doklad pro doporučení kombinované léčby inhibitorem ACE a blokátorem receptoru AT₁ pro angiotensin II.

Antagonisté aldosteronu

Aldosteron má v patofyziologii chronického srdečního selhání významnou úlohu. Zvláště důležité je ovlivnění remodelace levé komory (LK), ke kterému v průběhu onemocnění dochází. Dilatace a ztráta optimálního tvaru komory má progresivní charakter a je odpovědná za špatnou prognózu syndromu srdečního selhání. Účinek aldosteronu je zprostředkován mineralokortikoidními receptory, které jsou exprimovány v srdci na svalových buňkách, v endotelu i na fibroblastech. Blokátory receptoru pro aldosteron (spironolacton a eplerenon) významně ovlivňují průběh srdečního selhání a snižují mortalitu nemocných.^(6,7) Studie prokázaly pokles výskytu náhlé smrti i úmrtí v důsledku mechanického selhání srdce. Antagonisté aldosteronu jsou dnes považovány za jednu ze základních skupin léků srdečního selhání; jediným závažným nežádoucím účinkem může být hyperkalemie.

Zhodnocení klinického účinku aldosteronových antagonistů vyžadovalo provedení velkých randomizovaných studií. V části souboru ze studie RALES byly sledovány změny plazmatických koncentrací natriuretických peptidů, konkrétně ANP a BNP a dále endotelinu-1, noradrenalinu, angiotensinu II a aldosteronu.⁽⁸⁾ Spironolacton podle očekávání zvyšoval koncentrace aldosteronu a angiotensinu II a neměnil koncentrace noradrenalinu a endotelinu-1. Naproti tomu atriální i B-natriuretické peptidy se významně snižovaly. Tento účinek byl zaznamenán již za tři měsíce po léčbě a přetrvával do šestého měsíce, kdy bylo provedeno poslední měření.

Menší studii, přímo zaměřenou na zhodnocení účinku spironolactonu na parametry LK a natriuretický peptid, provedli Tsuamoto a spol.⁽⁹⁾ Tito autoři podávali spironolacton (25 mg denně) 20 nemocným s neischemickým srdečním selháním. Ve srovnání s placebem zaznamenali během čtyřměsíční léčby zlepšení parametrů LK – snižoval se systolický i diastolický objem a zmenšovala se masa LK. Tento účinek byl též doprovázen významným poklesem sérových koncentrací BNP a také koncentrace markeru myokardiální fibrózy.

Uvedené příklady ukazují, že sledování dynamiky BNP vypovídá o vývoji remodelace LK. Tento biomarker může být tak cenným doplňkem studií hodnotících rozličné „antiremodelační“ postupy.

Aliskiren

Aliskiren je selektivní blokátor reninu, jehož podávání se ukázalo bezpečné a účinné u pacientů se systémovou hypertenzí. U nemocných se srdečním selháním jsou zatím k dispozici údaje z pilotní studie ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment).⁽¹⁰⁾ V této studii bylo randomizováno 302 nemocných s chronickým srdečním selháním NYHA II–IV se systolickou dysfunkcí LK, u nichž symptomatologie trvala i při optimální farmakoterapii. V léčené skupině dostávali nemocní aliskiren v dávce 150 mg denně po dobu tří měsíců. Lék byl dobře tolerován, v intervenované skupině došlo k očekávanému poklesu reninové aktivity, snížilo se i vylučování aldosteronu močí.

Vyšetření sérové koncentrace B-natriuretického peptidu bylo v této studii využito jednak jako kritérium pro přijetí do studie (podmínkou byla koncentrace BNP > 100 pg/ml), jednak jako jedno z kritérií účinku aliskirenu. Po třech měsících léčby došlo k významnému poklesu koncentrace BNP; ve srovnání s kontrolami byl pokles v léčené skupině v průměru 25% ($p = 0,016$).

Tato studie je jedním z příkladů využití BNP v pilotních studiích, kdy příznivý výsledek motivuje k provedení velké randomizované mortalitní studie.

Beta-blokátory

Také beta-blokátory jsou dnes u srdečního selhání dobře prověřenou skupinou. Velké studie ukázaly, že při správném postupu jsou dobře tolerovány. Lze očekávat zlepšení prognózy dosahované poklesem výskytu náhlé srdeční smrti i mechanického selhání srdce. Volíme ty léky, které byly úspěšné ve studiích.^(11–14)

Zprávy o vlivu beta-blokátorů na sérové koncentrace BNP jsou rozporné. Je popisováno jak zvýšení,⁽¹⁵⁾ tak snížení,⁽¹⁶⁾ zřejmě v závislosti na době sledování a možná i výběru beta-blokátoru. Cenné informace přinesla zvláště studie COPENICUS, kdy byla u části souboru sledována dynamika NT-proBNP.⁽¹⁷⁾ Tato studie jednak potvrdila prognostický význam stanovení vstupní hodnoty natriuretického peptidu, jednak ukázala dynamiku hodnot v průběhu léčby. Rozdíly v mortalitě byly vyjádřeny jak u pacientů s nízkou, tak i vysokou vstupní hodnotou BNP; podávání beta-blokátoru tedy nesnižuje prognostický význam stanovení tohoto biomarkeru. Při hodnocení dynamiky byly rozdíly mezi léčenou a placebovou skupinou zřetelné při odběrech za čtyři a sedm měsíců – zatímco v kontrolní skupině se hodnoty prakticky nezměnily, ve skupině léčené došlo k poklesu o více než 15, resp. 25 %. Tento příznivý trend nebyl pozorován pouze v časném období. Při odběru za měsíc po zahájení léčby byla v léčené skupině tendence ke vzestupu hodnot. To koreluje s klinickou zkušeností; při zahájení léčby beta-blokátory zpočátku nepozorujeme klinické zlepšení, u některých nemocných dokonce určitou progresi obtíží. Předpokládáme, že sledování dynamiky BNP po zahájení léčby beta-blokátory by mohlo přispět při volbě rychlosti titrace a určení cílové dávky tohoto léku.

Richards a spol.⁽¹⁸⁾ sledovali otázku, zda stanovení B-natriuretického peptidu (NT-proBNP) může přispět

ke stratifikaci nemocných pro léčbu beta-blokátorem. Soubor necelých 300 pacientů s ischemickým srdečním selháním byl rozdělen tak, že polovina nemocných dostávala k zavedené léčbě carvedilol, druhá polovina byla kontrolní. U všech nemocných byla před zahájením studie zjištěna sérová koncentrace BNP a též adrenomedullinu, dalšího z vasodilatačních a kardioprotektivních působků. Očekávaný příznivý účinek carvedilolu se dostavil pouze u nemocných s vysokou koncentrací obou působků, kde se výskyt kombinovaného ukazatele snížil na úroveň pacientů s nízkými vstupními hodnotami. Klinický význam tohoto nálezu není velký. Zjištění nízké koncentrace BNP u nemocného se srdečním selháním jistě nebude důvodem k tomu, abychom beta-blokátor nepodali; i zde lze očekávat anti-remodelační účinek a ovlivnění náhlé arytmiické smrti.⁽¹⁹⁾

Monitorování BNP v průběhu léčby carvedilolem může do jisté míry nahradit opakované vyšetření funkce LK. Frantz a spol.⁽¹⁶⁾ ukázali u pacientů s neischemickým srdečním selháním, že úprava funkce LK v průběhu léčby je obvykle spojena s normalizací hodnot BNP; naproti tomu přetrvávající zvýšené hodnoty ukazují na neúspěch léčby ve smyslu absence antiremodelačního účinku carvedilolu.

Svou roli může mít i volba beta-blokátoru. Sanderson a spol.⁽²⁰⁾ popsali rozdílné chování BNP u pacientů po léčbě metoprololem a celiprololem. Oba preparáty jsou kardio-selektivní beta-blokátory, liší se přítomností vasodilatačního účinku u celiprololu. K poklesu koncentrací BNP došlo pouze při podávání celiprololu. Podobný trend byl zaznamenán i při porovnávání metoprololu a carvedilolu.⁽¹⁹⁾

Jaký je tedy význam vyšetřování BNP při léčbě beta-blokátory? Je zřejmé, že vstupní koncentrace BNP nemá výpovědní hodnotu pro předpověď účinku léčby. Naproti tomu monitorování BNP v průběhu léčby může přinést cenné informace. V počáteční fázi, kdy léčbu zahajujeme nízkou dávkou, může změna BNP přispět k volbě rychlosti titrace beta-blokátoru i určení individuální cílové dávky. Dlouhodobý vývoj koncentrací BNP pak koreluje s přítomností a rozsahem reverzní remodelace LK, která je žádoucím účinkem léčby a ukazatelem zlepšení prognózy. Ukazuje se též, že proces zlepšování je dlouhodobý a prognostické posuzování podle koncentrací BNP má význam až po dosažení optimální hodnoty.

Digoxin

Digoxin dnes nepatří u chronického srdečního selhání k lékům první volby. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici velké mortalitní studie z moderní éry farmakoterapie, vycházíme ze starší studie DIG.⁽²¹⁾ Tato studie ukázala příznivý účinek digoxinu na průběh srdečního selhání u symptomatických nemocných; účinek na mortalitu byl neutrální. Následné subanalýzy pak ukázaly, že dávkování digoxinu, při kterém dosáhneme nižších sérových koncentrací (0,6–0,9 ng/l), může být prospěšné i z hlediska ovlivnění úmrtnosti. Tato studie byla provedena u nemocných se sinusovým rytmem; příspěvek digoxinu u nemocných se srdečním selháním a fibrilací síní se nezpochybňuje.

Informace o účinku digitalisu na sérovou koncentraci BNP máme pouze ze starší práce Tsuamota a spol.⁽²²⁾ Tito

autoři podali deslanosid v intravenózní injekci (0,01 mg/kg); před podáním a za 60 minut po podání určovali změny hemodynamiky zavedeným katetrem do plicnice a koncentrace neurohumorálních působků včetně ANP, BNP a cyklického guanosin monofosfátu (cGMP). U všech tří jmenovaných působků pozorovali významný vzestup koncentrací, ke kterému došlo i přes pokles plicního tlaku LK. Vzestup byl též v korelaci s očekávaným poklesem noradrenalinu i působků osy renin-angiotensin-aldosteron. Interpretace tohoto nálezu není snadná, vzestup koncentrace BNP obvykle považujeme za známku nepříznivou. Informace o účinku chronické digitalizace na koncentrace BNP nejsou v literatuře k dispozici.

Levosimendan

Levosimendan patří k novější skupině pozitivně inotropních látek klasifikovaných jako kalciové senzitizery. Na rozdíl od katecholaminů a inhibitorů fosfodiesterázy III není inotropní účinek levosimendanu vázán na zvýšení intracelulární koncentrace vápníku. Posílení kontraktility lze tak dosáhnout bez zvýšené spotřeby kyslíku. Pozitivní je i vasodilatační účinek levosimendanu.

V klinické praxi se podává levosimendan obvykle ve 24hodinové infuzi. Účinek lze dokumentovat přímým změřením tlaku v plicnici a srdečního výdeje; typickým nálezem je pokles plicnicových tlaků a vzestup minutového objemu. U některých pacientů dojde ke vzniku systémové hypotenze méně vyjádřené při zavedení kontinuální infuze bez předchozího bolusu. Příznivé ovlivnění klinického stavu trvá několik dnů po ukončení infuze; uplatňují se zde aktivní metabolity levosimendanu. Kromě přímého měření hemodynamiky lze míru účinku posoudit při monitorování koncentrace BNP, neboť je doložena významná korelace mezi změnou obou parametrů.⁽²³⁾

Širší zavedení levosimendanu do klinické praxe vyžaduje doklad, že tato ekonomicky náročnější léčba má zřetelně výraznější účinek než léčba katecholaminy. Avgeropoulou a spol.⁽²⁴⁾ srovnávali oba postupy v souboru dvaceti pacientů se srdečním selháním NYHA IV, většinou ischemické etiologie. V této randomizované studii byly porovnávány účinky 24hodinové infuze levosimendanu (bolus 12 µg/kg následovaný infuzí 0,1 µg/kg/min) s infuzí dobutaminu (5–10 µg/kg/min). Před zahájením infuze, za 48 hodin a za pět dní po zahájení infuze byly stanoveny plazmatické koncentrace BNP, prozánětlivých cytokinů interleukinu-6 (IL-6) a tumor necrosis faktoru α (TNF-α) a též malondialdehydu (MDA), což je marker peroxidace lipidů. U nemocných léčených levosimendanem došlo k významnému poklesu BNP, IL-6 a MDA, ve skupině léčené dobutaminem nebyly významné změny zaznamenány. Nejnápadnější byl pokles BNP – za 5 hodin o více než 30 % a za pět dní o téměř 50 % proti výchozí hodnotě. Podobné výsledky přinesla i větší studie SURVIVE.⁽²⁵⁾ Časný pokles BNP pozorovaný pouze ve skupině léčené levosimendanem se však neprojevil v šestiměsíční úmrtnosti, která byla podobná v obou skupinách (26, resp. 28 %).

Recentně Nieminen a spol.⁽²⁶⁾ referovali o použití perorální formy levosimendanu u nemocných s pokročilým

srdečním selháním. V této dvojité slepé studii byli nemocní randomizováni do dvou skupin s rozdílným dávkováním levosimendanu (1, resp. 2 mg/denně), třetí skupina byla kontrolní. Celkem bylo zařazeno 307 pacientů, doba léčby byla 180 dnů. Pacienti v léčených skupinách popisovali zlepšení kvality života, bylo také zaznamenáno významné snížení sérových koncentrací NT-proBNP (o 30, resp. 40 %), které trvalo po celou dobu sledování. Dalším příznivým účinkem bylo zvýšení glomerulární filtrace. Rozdílu v primárním ukazateli (kombinace změny symptomů, zhoršení srdečního selhání a mortality) však dosaženo nebylo. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl srovnatelný ve všech skupinách.

Monitorování koncentrace BNP po podání levosimendanu u nemocných s dekompenzovaným srdečním selháním tedy dovoluje posoudit individuální změny hemodynamiky a přispělo též k zavedení levosimendanu v této indikaci. Pro odpověď na otázku, zda perorální forma levosimendanu znovu oživí opuštěnou myšlenku léčby kompenzovaného srdečního selhání pozitivně inotropními látkami, jsou potřebné další studie.

Nefarmakologická léčba

Resynchronizační léčba

Srdeční resynchronizační léčba je dnes přijatou metodou pro pacienty se symptomatickým srdečním selháním se systolickou dysfunkcí LK a poruchami synchronie stahu svaloviny komor. Typický pacient má blokádu levého Tawarova raménka, při užším komplexu QRS se doplňuje echokardiografické vyšetření. Metodou volby stimulace LK je zavedení elektrody do příhodné větve koronární cévy cestou koronárního sinu. Alternativním postupem je epikardiální stimulace LK, která vyžaduje chirurgický zákrok, nejčastěji se používá thorakoskopická technika.

Biventrikulární stimulace vede u nemocných s dysfunkcí LK obvykle k okamžitému zlepšení hemodynamiky, při dlouhodobém sledování pak dochází ke zlepšení klinického stavu, zvýšení tolerance zátěže a projevům reverzní remodelace LK. Srdeční resynchronizační léčba, dnes často v kombinaci s implantací kardioverteru-defibrilátoru (ICD), zlepšuje i prognózu nemocných. Problémem je poměrně vysoké procento non-responderů, které se pohybuje mezi 20–30 %, u nemocných s ischemickou dysfunkcí je tento jev častější.

Je shoda, že vyšetření BNP před implantací nedovoluje respondery srdeční resynchronizační léčby definovat; v publikovaných sděleních^(27,28) jsou průměrné sérové koncentrace natriuretických peptidů srovnatelné. Odlišná situace vzniká po zahájení biventrikulární stimulace. Tam, kde byla předtím stimulována pouze pravá komora, dojde za 3–4 hodiny po změně režimu k poklesu BNP, který koreluje s okamžitým zlepšením hemodynamiky.⁽²⁹⁾ Sledování dynamiky BNP v dalším průběhu pak dovoluje odhadnout další průběh onemocnění a účinnost srdeční resynchronizační léčby. Kubánek a spol.⁽²⁷⁾ vyšetřili sérové koncentrace BNP a big endotelinu 1 (ET₁) v souboru 43 pacientů za tři měsíce po zavedení biventrikulární stimulaci. Po 12 měsí-

cích po výkonu bylo identifikováno 30 responderů a 13 non-responderů. Výchozí hodnota BNP byla v obou skupinách srovnatelná, významně se však odlišily změnou po výkonu. Zatímco ve skupině responderů byl typickým nálezem pokles, u většiny non-responderů došlo k dalšímu zvýšení koncentrací BNP. Změna BNP o více než -6,7 % rozlišila obě skupiny s 90% senzitivitou a 77% specificitou. Ve třech měsících byla změna BNP silnějším prediktorem další prognózy než změna klinického stavu, spiroergometrického testu i echokardiografických parametrů.

Kindermann a spol. ve studii HOBIPACE⁽³⁰⁾ hodnotili soubor 30 pacientů s dysfunkcí LK, kteří splňovali standardní kritéria pro trvalou kardiostimulaci. V této prospektivní randomizované „cross-over“ studii srovnávali tříměsíční období na pravostranné stimulaci se stejným obdobím, kdy byla prováděna stimulace biventrikulární. Biventrikulární stimulace vedla ke klinickému a hemodynamickému zlepšení, zlepšila se funkce LK i tolerance zátěže. V korelaci s těmito změnami byl zaznamenán více než 30% pokles NT-proBNP. Studie přesvědčivě prokázala, že u nemocných s poruchou systolické funkce LK, u nichž je indikace k trvalé kardiostimulaci pro bradykardické poruchy rytmu, je metodou volby biventrikulární stimulace.

Monitorování koncentrace BNP v krvi přispělo k zavedení biventrikulární stimulace do klinické praxe. Časně změny po implantaci nám umožňují předpovídat další vývoj onemocnění a plánovat intenzitu kontrol i případnou indikaci k srdeční transplantaci.

Imunoadsorpce

Léčba pacientů s dilatační kardiomyopatií (DKMP) metodou imunoadsorpce je experimentální přístup vycházející z předpokladu, že v patogenezi onemocnění se uplatňuje autoimunitní proces a odstranění protilátek proti strukturám myokardu přinese zlepšení klinického stavu a úpravu srdeční funkce. Staudt a spol.⁽³¹⁾ provedli studii, ve které sledovali změny funkce levé komory a natriuretických peptidů u nemocných s DKMP. V intervenované skupině (15 nemocných) provedli během této doby třikrát imunoadsorpce; ve srovnání s kontrolní skupinou došlo ke zlepšení ejekční frakce (EF) z 30 % na 39 % a také k poklesu koncentrace natriuretických peptidů (sledovali NT-proANP a NT-proBNP v krvi). Pokles o 35 %, resp. 38 %, se projevil již po prvním cyklu imunoadsorpce a přetrvával do třetího měsíce. V kontrolní skupině byla hodnota tohoto markeru stabilní. Nález byl v korelaci se zlepšením klinického stavu nemocných. Po třech měsících byl průměrný stupeň NYHA 1,7 ve srovnání se stupněm NYHA 3,1 před léčbou.

Vyšetření natriuretických peptidů se tak ukázalo jako vhodný test při posuzování účinku imunoadsorpce. Zdá se, že u pacientů s DKMP časný pokles natriuretických peptidů předpovídá následné zlepšení funkce LK.

Implantace mechanické podpory srdce

Implantace mechanické podpory je vynucena těžkým klinickým stavem pacienta, který dospěl do terminálního

stadia srdečního selhání, často jde o život zachraňující výkon. Středně a dlouhodobě podpory nejčastěji indikujeme u pacientů, u nichž předpokládáme jako definitivní řešení transplantaci srdce. U některých nemocných dojde na mechanické podpoře ke zlepšení dovolujícímu explantaci systému („recovery“). V poslední době se nejčastěji používají implantabilní systémy podporující levou srdeční komoru.

Významné odlehčení komory a zlepšení klinického stavu provázené poklesem produkce neurohumorálních působků dává dobré předpoklady pro pokles B-natriuretického peptidu, jehož koncentrace v krvi jsou před zavedením systému obvykle výrazně zvýšeny. Bruggink a spol.⁽³²⁾ stanovili sérové koncentrace BNP u 17 nemocných na levostranné podpoře, srovnávali nálezy před implantací a do tří měsíců po výkonu. Práce byla obohacena též stanovením exprese mRNA BNP v biotických vzorcích myokardu. Podle očekávání byla nalezena velmi vysoká koncentrace BNP před implantací (v průměru 1 872 pg/ml), avšak s velmi vysokou variabilitou (směrodatná odchylka byla 1 098 pg/ml). Za tři měsíce po implantaci byla koncentrace BNP řádově nižší (117 ± 91 pg/ml). Tato změna byla provázena paralelním poklesem exprese mRNA v myokardu. Významným nálezem při hodnocení biotických vzorků bylo zjištění, že BNP se tvoří nejen v kardiomyocytech, ale i v endoteliálních buňkách, infiltrujících T-lymfocytech a makrofázích.

Na základě těchto nálezů lze vyslovit představu, že zvýšená produkce BNP v myokardu (na kterou obvykle usuzujeme ze zvýšených sérových koncentrací působků) ukazuje nejen mechanické zatížení komory, ale též stupeň aktivace neurohumorálních působků a cytokinů. To by mohlo vysvětlit i přetrvávající zvýšení sérových koncentrací BNP v časném období po transplantaci srdce,⁽³³⁾ stejně jako vzestup při epizodě akutní rejekce, který někteří autoři popisují.⁽³⁴⁾

Praktická doporučení pro monitorování BNP u pacientů s implantovanými podporami není zatím možné stanovit. Je nutné testovat hypotézu, že metoda je prospěšná pro odhalení těch pacientů, u nichž dojde k restauraci funkce myokardu do té míry, která umožní explantaci systému.

Závěr

Ukazuje se, že sérové koncentrace BNP jsou léčebnými postupy srdečního selhání významně ovlivňovány. Je zřejmé, že posuzování srdečního selhání podle koncentrace BNP je zapotřebí provádět až po zavedení optimální léčby, a teprve tato hodnota dovolí i prognostickou stratifikaci. Obdobné pravidlo platí i pro nemocné s léčenou dekompenzací srdečního selhání, kdy hodnota po léčbě před propuštěním má větší výpovědní hodnotu než vstupní vyšetření či jeho změna.^(35,36) Změny BNP často předcházejí změnám klinického stavu a časná dynamika pomůže předpovědět dlouhodobější průběh onemocnění. U nemocných s pokročilým srdečním selháním může monitorování BNP přispět i k zásadnímu rozhodnutí o postupu, např. indikaci mechanické podpory či transplantace srdce.⁽³⁷⁾

I když v současné době ještě nelze stanovit obecná pravidla pro monitorování BNP v průběhu srdečního selhání, domníváme se, že vyšetřování tohoto markeru může přinést cenné informace a mělo by se stát součástí algoritmu i u nemocných s diagnostikovaným srdečním selháním. Na druhé straně je však třeba znát limity tohoto vyšetření a rozšiřování znalostí s cílem zabránit provádění zbytečných vyšetření je žádoucí.

Literatura

1. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. on behalf of the ATLAS study group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–8.
2. Dirk J van Veldhuisen, Genth-Zotz S, Brouwer J, et al. High-versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *JACC* 1998;32:7:1811–8.
3. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
4. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *LANCET* 2003;362:767–71.
5. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effect of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002;106:2454–8.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
7. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
8. Rousseau MF, Gurné O, Duprez D, et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure. *JACC* 2002;40:1596–601.
9. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *JACC* 2001;37:1228–33.
10. Cleland JGF, Abdellah AT, Khaleva O, et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007:3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Failure* 2007;9:1070–73.
11. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al, za skupinu studie MERIT-HF. Účinky podávání metoprololu s řízeným uvolňováním na celkovou úmrtnost, počet hospitalizací a kvalitu života nemocných se srdečním selháním. Randomizovaná intervenční klinická studie metoprololu CR/XL u chronického srdečního selhání. *JAMA-CS* 2000;8:355–64.
12. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Lancet* 1999;353:9–13.
13. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation* 2002;106:2194–9.
14. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
15. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, et al. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006;113:977–85.
16. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2005;149:541–7.
17. Hartmann F, Packer M, Coats AJS, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Failure* 2004; 6:343–50.
18. Richards AM, Doughty R, Nicholls G, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1781–7.
19. Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I, et al. Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during β -blocker therapy for congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 2004;10:310–5.
20. Sanderson JE, Chan WWM, Hung YT, et al. Effect of low dose β blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vaso-dilating β blocker. *Br Heart J* 1995;74:502–7.
21. The DIG investigators. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–32.
22. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134:910–6.
23. Kyrzopoulos S, Adamopoulos S, Parissis JT, et al. Levosimendan reduces plasma B-type natriuretic peptide and interleukin 6, and improves central hemodynamics in severe heart failure patients. *Int J Cardiol* 2005;99: 409–13.
24. Avgeropoulou C, Andreadou I, Markantonis-Kyroudis S, et al. The Ca^{2+} -sensitizer levosimendan improves oxidative damage, BNP and pro-inflammatory cytokine levels in patients with advanced decompensated heart failure in comparison to dobutamine. *Eur J Heart Failure* 2005;7:882–7.
25. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure. *JAMA* 2007;297: 1883–91.
26. Nieminen MS, Cleland JGF, Eha J, et al. Oral levosimendan in patients with severe chronic heart failure – the PERSIST study. *Eur J Heart Failure* 2008;10:1246–54.
27. Kubánek M, Málek I, Bytešník J, et al. Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *Eur J Heart Failure* 2006;8: 832–40.
28. Cleland JG, Daubert JC, Erdman E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 1539–49.
29. Hazuková R, Pleskot M, Havlíček A. Zvýšení B-typu natriuretického peptidu po reprogramaci chronické biventrikulární stimulace na stimulaci izolované pravé komory. *Cor Vasa* 2008;5:195–9.
30. Kindermann M, Hennen B, Jung J, et al. 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.
31. Staudt A, Staudt Y, Hummel A, et al. Effect of immunoadsorption on the NT-BNP and NT-ANP plasma levels of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *Ther Apher Dial* 2006;10:42–8.
32. Bruggink AH, De Jonge N, Oosterhout MFM, et al. Brain natriuretic peptide is produced both by cardiomyocytes and cells infiltrating the heart in patients with severe heart failure supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:174–80.
33. Málek I, Kubánek M. Přínos stanovení B-natriuretického peptidu pro monitoraci léčby chronického srdečního selhání. *Kardiolog Rev* 2007;9:154–8.
34. Wu AH, Johnson ML, Aaronson KD, et al. Brain natriuretic peptide predicts serious cardiac allograft rejection independent of hemodynamic measurements. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:52–7.
35. Bettencourt P, Frieos F, Azevedo A, et al. Prognostic information provided by serial measurement of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol* 2004;93:45–8.
36. Kubánek M, Goode KM, Lánská V, et al. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Failure* 2009;11:367–77.
37. Málek I, Hegarová M, Lupínek P, Tintěra J. Sledování dynamiky B-natriuretického peptidu může zásadně ovlivnit volbu léčebného postupu u pacienta se srdečním selháním. *Cor Vasa* 2009;51:45–8.

Došlo do redakce 3. 3. 2009

Přijato po úpravách 7. 5. 2009