



Peptydy natriuretyczne: ich znaczenie w diagnostyce i terapii

Natriuretic peptides: their role in diagnosis and therapy

Dorota Pakuła¹, Bogdan Marek², Dariusz Kajdaniuk², Beata Kos-Kudła³, Halina Borgiel-Marek⁴, Robert Krysiak⁵, Aleksander Gatnar¹, Piotr Pakuła⁶

¹II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Klinika Endokrynologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴II Klinika Chirurgii Szczękowo-Twarzowej, Katowice, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych Katedry Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁶Oddział Kardiologii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego nr 3, Rybnik

Streszczenie

Peptydy natriuretyczne, przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) są wytwarzane i wydzielane przez serce i wykazują ważne efekty biologiczne, takie jak: działanie natriuretyczne, diuretyczne oraz hipotensyjne. W ostatnich latach peptydy te, szczególnie BNP, wzbudzają coraz większe zainteresowanie jako potencjalne markery schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Pomiary ich stężeń mogą ułatwić rozpoznanie niewydolności serca, w tym niewydolności rozkurczowej, przy umiarkowanym nakładzie kosztów. Oznaczenie BNP umożliwia różnicowanie między dusznością spowodowaną niewydolnością serca i dusznością z przyczyn pierwotnie płucnych. Ponadto istnieją dowody, że zbadanie stężeń peptydów natriuretycznych może mieć znaczenie w diagnostyce: nadciśnienia tętniczego, ostrych zespołów wieńcowych, nadciśnienia płucnego, niektórych wad zastawkowych serca oraz schorzeń innych układów (cukrzyca, choroby tarczycy). Celem niniejszej pracy było podsumowanie wiedzy na temat przydatności oceny stężeń peptydów natriuretycznych w różnych jednostkach klinicznych i ich możliwego zastosowania w terapii.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (4): 364–374)

Słowa kluczowe: sercowe peptydy natriuretyczne, niewydolność serca, choroby tarczycy

Abstract

Cardiac natriuretic peptide hormones, atrial natriuretic peptide (ANP) and B-type natriuretic peptide (BNP), are synthesized and secreted by the heart, producing several biological effects, such as natriuresis, vasorelaxation and hypotension. During the last decade these peptides, especially BNP, have received increasing attention as potential markers of cardiovascular disease. Their measurements can be used to diagnose heart failure, including diastolic dysfunction, and using them has been shown to save money. BNP levels can enable the differentiation between dyspnoic patients secondary to ventricular dysfunction and subjects with primary respiratory disorders. Moreover, there is good evidence that natriuretic peptides may have a diagnostic role in arterial hypertension, acute coronary syndromes, pulmonary hypertension, some valvular heart disease and some disorders affecting other systems (diabetes or thyroid disorders). In this paper we discuss the clinical utility of assessment of natriuretic peptide hormones in the diagnosis of various clinical conditions and their use as pharmacological agents.

(*Pol J Endocrinol* 2007; 58 (4): 364–374)

Key words: cardiac natriuretic peptides, heart failure, thyroid disorders



Lek. Dorota Pakuła
II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem
Endokrynologii i Diabetologii,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku
ul. Energetyków 46, 44-200 Rybnik
tel.: + 48 032 429 10 05, faks: + 48 032 429 10 03
e-mail: pakdor@interia.pl

Wstęp

Peptydy natriuretyczne stanowią sercowy układ hormonalny, który odgrywa istotną rolę w regulacji stanu hemodynamicznego krążenia oraz modulacji aktywności układów: adrenergicznego oraz renina–angiotensyna–aldosteron [1]. Dwoma najważniejszymi peptydami natriuretycznymi krążącymi w osoczu są: przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*) oraz mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) [1]. Trzeci peptyd natriuretyczny, śródłonkowy peptyd natriuretyczny (CNP, *C natriuretic peptide*), określane niekiedy nazwą śródłonkowy peptyd rozszerzający naczynia (EDPR, *endothelium derived relaxing peptide*) wykazuje działanie głównie miejscowe [2]. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany w ścianie przedsionków i gromadzony tam w ziarnistościach w postaci prohormonu. W odpowiedzi na rozciąganie ścian przedsionka prohormon jest rozszczepiany na aktywny hormon ANP składający się z 28-aminokwasów oraz N-końcowy fragment (N-pro-ANP) o długości 98 aminokwasów, których obecność stwierdza się w krążeniu [2, 3]. Natomiast mózgowy peptyd natriuretyczny został najpierw wyizolowany z tkanki mózgowej (stąd nazwa), ale w największym stężeniu występuje w miocytach komór serca, gdzie jest syntetyzowany jako cząsteczka prekursorowa w odpowiedzi na wzrost ciśnienia wewnątrzkomorowego i zwiększone napięcie ściany komory [4, 5]. W odróżnieniu od ANP nie jest on gromadzony w ziarnistościach przed uwolnieniem do krążenia. Cząsteczką prekursorową dla BNP jest pre-proBNP, zbudowany ze 134 aminokwasów, który po odszczepieniu peptydu sygnałowego jest przekształcany do 108-aminokwasowego proBNP [6, 7]. Pod wpływem proteazy serynowej, koryny, proBNP jest następnie rozszczepiany do aktywnego hormonu BNP, zbudowanego z 32 aminokwasów, oraz niewykazującego aktywności biologicznej 76-aminokwasowego fragmentu N-końcowego proBNP (NT-proBNP), co wskazuje, że oba te peptydy powstają w ilościach ekwiwalentnych [6, 7]. Regulacja wydzielania ANP zachodzi na etapie jego uwalniania z ziarnistości, natomiast regulacja BNP odbywa się na poziomie transkrypcji genu dla tego peptydu. Zarówno ANP, jak i BNP wykazują swoje efekty fizjologiczne na poziomie tego samego receptora dla cyklicznej guanylowej typu A (GC-A lub NPRA) [1, 3]. Po związaniu ligandu przez ten receptor dochodzi do zwiększenia stężenia cyklicznego guanydynomonofosforanu (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), rozpoczynającego kaskadę sygnałów w obrębie komórki, która przekłada się na efekt fizjologiczny peptydów natriuretycznych [8]. Receptory typu A znajdują się w największych ilościach w komórkach śródłonka naczyń krwionośnych, w nerkach, nadnerczach

i tkance płucnej. W warunkach fizjologicznych rola ANP i BNP jest podobna. Działając naczyniorozszerzająco na tętnice i żyły poprzez zwiotczenie mięśniówki gładkiej naczyń, obniżają one ciśnienie tętnicze oraz doprowadzają do spadku obciążenia wstępnego i następczego serca [2, 3]. W nerkach poprzez wzrost filtracji kłębuszkowej i zahamowanie resorpcji sodu powodują zwiększenie diurezy i natriurezy. Ponadto hamują układ współczulny oraz układ renina–angiotensyna–aldosteron [3, 5]. Wykazują również działanie przeciwzapalne i zapobiegają procesom włóknienia w mięśniu sercowym i naczyniach krwionośnych, przerostowi i przebudowie lewej komory serca oraz wykazują wpływ na procesy lipolizy w tkance tłuszczowej [4]. Śródłonkowy peptyd natriuretyczny CNP złożony z 22 aminokwasów, jest produkowany przez śródłonki naczyń i, jak wskazują badania Kalra i wsp. [9], prawdopodobnie również przez kardiomiocyty. Poza wpływem wazodilatacyjnym i antyproliferacyjnym na mięśnie gładkie naczyń, wykazuje on działanie miejscowe, regulując wzrost kości długich i trzonów kręgow, oraz wpływając na rozwój ośrodkowego układu nerwowego i żeńskiego układu rozrodczego [10, 11]. Efekty te CNP wykazuje przez receptor typu B (GC-B, *quanylyl cyclase receptor for natriuretic peptides type B* lub NPRB, *natriuretic peptides clearance receptor*), który podobnie do receptora typu A wiąże się z układem cyklicznej guanylowej [5]. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny i BNP są usuwane z krążenia przez wiązanie z wyspecjalizowanym receptorem oczyszczającym (klirensowym) dla peptydów natriuretycznych (NPRC, *natriuretic peptide clearance receptor*) oraz poprzez rozpad pod wpływem obojętnej endopeptydazy (NEP, *neutral endopeptidase*) [12]. Niższe powinowactwo BNP niż ANP do receptora klirensowego powoduje, że jego czas półtrwania jest dłuższy i dlatego odgrywa on ważniejszą rolę w warunkach fizjologicznych, jest też lepszy jako biomarker [4]. Najdłuższy okres biologicznego półtrwania (70 min, czyli około 15 razy dłuższy niż BNP) wykazuje NT-proBNP, dlatego mimo braku działania biologicznego związek ten znajduje podobne zastosowanie. Zaletą BNP i NT-proBNP jest duża stabilność w przechowywanym materiale, większa niż ANP, co powoduje, że specjalna procedura wstępnej obróbki materiału nie jest wymagana [10]. Stężenie w osoczu BNP zależy od wieku, płci i masy ciała. Stężenie tego peptydu wzrasta z wiekiem, przy czym wzrost ten nie wiąże się ze zmianami objętości przedsionka, wielkością lewej komory i jej masą czy też z funkcją nerek [2]. Jest ono wyższe u kobiet, przy czym częściowo zależy to od obecności estrogenów, ponieważ stosowanie hormonalnej terapii zastępczej powodowało wzrost stężenia BNP [13]. Stężenie peptydów natriuretycznych jest niższe u osób otyłych lub z nadwagą niż u osób z prawidłową masą ciała [14]. Przyczyną tego

jest istotna funkcja tkanki tłuszczowej w usuwaniu peptydów natriuretycznych z krążenia, ponieważ adipocyty zawierają duże ilości receptorów klirensowych [15]. Wiązanie ANP z receptorem typu A na adipocytach indukuje lipolizę, stąd niskie stężenia peptydów natriuretycznych mogą powodować zmniejszenie lipolizy i potęgować otyłość [1].

Niewydolność krążenia

W 1996 roku Yamamoto i wsp. [16] opublikowali wyniki badania, którego celem było porównanie ANP i BNP jako markerów uszkodzenia czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory oraz przerostu tej komory. W badaniu tym, w którym ocenie poddano 94 chorych po wykonanym cewnikowaniu serca oraz 15 odpowiednio dobranych pod względem wieku zdrowych osób wykazano, że stężenie BNP w osoczu lepiej odzwierciedla dysfunkcję skurczową lewej komory niż ANP i potwierdzono jego użyteczność dla wykrywania zmian struktury i funkcji lewej komory w populacji osób obciążonych ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Zdaniem Nielsena i wsp. [17] przesiewowe badania stężenia BNP w osoczu w przypadku podejrzenia niewydolności skurczowej lewej komory, charakteryzują się dużą czułością. Jest to również postępowanie korzystniejsze ekonomicznie niż rutynowe wykonywanie UKG u wszystkich pacjentów. Uważa się, że 40–55% chorych z objawami klinicznymi zastoinowej niewydolności serca ma zachowaną czynność skurczową lewej komory [18]. Podwyższone u tych osób stężenie BNP może być odbiciem zaburzeń fazy rozkurczu lewej komory, stwierdzanych w UKG. Zależność między stężeniem BNP a relaksacją lewej komory wynika z faktu, że napięcie ściany tej komory jest ważnym czynnikiem stymulującym wydzielanie BNP. W opublikowanym przez Troughton i wsp. [19] badaniu wykazano istnienie korelacji między stężeniem BNP a czynnością rozkurczową lewej komory, mierzoną przez konwencjonalne (czas relaksacji lewej komory) i nowe metody: wczesne prędkości na wysokości pierścienia zastawki (*early annular velocities*), wskaźniki podatności (*compliance markers*) oraz ciśnienia napełniania (E/E_a , E/V_p). W badaniu tym stwierdzono, że u pacjentów z niskimi stężeniami BNP istniało większe prawdopodobieństwo obecności wyższej frakcji lewej komory, mniejszego stopnia zaawansowania rozkurczowej niewydolności lewej komory, prawidłowej lub łagodnie uszkodzonej czynności prawej komory oraz śladowej lub łagodnej niedomykalności zastawki mitralnej. Uważa się, że stwierdzenie podwyższonego stężenia BNP u osób z prawidłową czynnością wyrzutową lewej komory, przy braku innej uchwytnej przyczyny tego stanu, oznacza zwykle istnienie dysfunkcji rozkur-

czowej [17]. Chorzy, u których stężenie BNP pozostaje w granicach normy, wykazują uszkodzenie czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory mniejszego stopnia oraz łagodniejszy stopień niewydolności prawej komory i niewielkiego stopnia niewydolność mitralną [17]. Stężenie BNP spełnia zatem funkcję globalnego wskaźnika funkcji serca, odzwierciedlającego zarówno czynność skurczową, jak i rozkurczową lewej komory oraz stopień uszkodzenia czynności prawej komory [4]. Zależność stężenia BNP od tych czynników może też wyjaśniać, dlaczego BNP jest silnym niezależnym predyktorem śmiertelności zarówno w niewydolności serca skurczowej, jak i w niewydolności z zachowaną frakcją wyrzutową [20–22]. Stężenia BNP są większe w przypadku skurczowej niż rozkurczowej niewydolności lewej komory, prawdopodobnie wskutek większego stopnia uszkodzenia lewej komory. Na przykład stężenie BNP przekraczające 400 pg/ml daje 72-procentowe prawdopodobieństwo obecności skurczowej niewydolności serca u chorego. W 2004 roku Yamaguchi i wsp. [23] zajął się problemem oceny BNP jako markera rozkurczowej niewydolności serca, niezależnej od przerostu lewej komory, której współczesna diagnostyka opiera się głównie na objawach klinicznych i kryteriach wykluczenia [24]. Dzięki wynikom badań wymienionych wyżej autorów wiadomo, że podwyższone stężenie BNP jest wczesnym markerem niewydolności rozkurczowej lewej komory u osób z prawidłową masą serca oraz zachowaną funkcją skurczową lewej komory. Wskazują również, że przyczyną wzrostu stężenia BNP jest sama niewydolność serca, a nie przerost lewej komory. W związku z tym, że ciśnienie przeciążenia (*pressure overload*) w większym stopniu sprzyja progresji włóknienia komór u myszy pozbawionych genu dla BNP niż myszy kontrolnych [2], dlatego stwierdzana w niewydolności serca nadmierna produkcja BNP chroni przed rozwojem nadmiernego włóknienia komór. Ocena stężenia BNP może być również przydatna jako marker pozwalający oceniać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu leków β -adrenolitycznych u chorych z niewydolnością serca. W badaniu z 2004 roku Jourdain i wsp. [26] stwierdzili, że u pacjentów ze stężeniem BNP powyżej 1000 pg/ml istnieje 40-procentowe ryzyko wystąpienia ostrej dekomensacji krążenia po rozpoczęciu terapii lekiem β -adrenolitycznymi lub po zwiększeniu dotychczas stosowanej dawki. Przy ocenie przydatności oznaczenia stężenia BNP w diagnostyce niewydolności krążenia, należy pamiętać, że podwyższone wartości mogą występować również w innych schorzeniach, takich jak: niewydolność nerek, przewlekłe choroby płuc oraz omówione w niniejszej pracy: ostre zespoły wieńcowe, nadciśnienie tętnicze ze współistniejącym przerostem lewej komory, migotanie przedsionków, wady zastawkowe, zaburzenia funkcji tarczycy. Natomiast

falszywie niskie wyniki oznaczeń obserwowano u osób z wyrównaną niewydolnością krążenia leczonych inhibitorami konwertazy [27] oraz diuretykami pętlowymi [28].

Nadciśnienie tętnicze

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że ocena stężeń peptydów natriuretycznych może mieć wartość predykcyjną w ocenie prawdopodobieństwa rozwoju nadciśnienia tętniczego i występowania jego powikłań sercowych. W podgrupie 1801 osób z prawidłową wartością wyjściową ciśnienia tętniczego, uczestniczących we *Framingham Heart Study* [29], stwierdzono, że podwyższone stężenie BNP w osoczu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego u mężczyzn, ale nie u kobiet. Biorąc pod uwagę wazodylatacyjne działanie BNP oraz inhibitorów obojętnej endopeptydazy (NEP, *neutral endopeptidase*), które wskutek blokowania metabolizmu peptydów natriuretycznych zwiększają ich stężenie w osoczu [30, 31], opisywany u osób zagrożonych rozwojem nadciśnienia wzrost stężeń BNP może mieć charakter kompensacyjny, zapobiegający niekorzystnej przebudowie ściany naczyń. Wyniki badań Nishikimi i wsp. [32] sugerują, że istnieje zależność między geometrią lewej komory a wydzielaniem ANP i BNP w nadciśnieniu tętniczym. W badaniu tych autorów, przeprowadzonym w grupie 90 osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym wykazano, że stężenia ANP i BNP są podwyższone u pacjentów ze współistniejącym przerostem lewej komory, przy czym stosunek stężeń BNP do ANP jest wyższy w przypadku przerostu koncentrycznego niż ekscentrycznego. Wyniki powyższych badań dowodzą, że BNP może być zastosowany jako marker przydatny do stratyfikacji ryzyka w przypadkach z prawidłowym i wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Ponadto, prosty pomiar dwóch peptydów natriuretycznych wraz z określeniem ich stosunku może nie tylko dowodzić istnienia wikłającego nadciśnienie przerostu serca, ale również określać jego postać. Spostrzeżenie to jest bardzo istotne, ponieważ wczesne rozpoznanie koncentrycznego przerostu serca nie jest łatwe (niewielka czułość EKG, praco- i czasochłonność UKG, a niekiedy niemożliwość jego przeprowadzenia), zaś odpowiednio wczesne zastosowanie leczenia przyczynia się w istotny sposób do poprawy rokowania [4].

Ostre zespoły wieńcowe

Ocena stężeń peptydów natriuretycznych, szczególnie BNP, jest również przydatna w celu wczesnej identyfikacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka po zawale serca oraz w innych postaciach ostrego zespołu wieńcowego. W opublikowanym w 2003 roku badaniu Jen-

berg i wsp. [33] wykazali, że podwyższone stężenie NT-proBNP w osoczu jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu oraz rozwoju niewydolności krążenia w grupie chorych z niestabilną chorobą wieńcową. Natomiast łączna ocena stężeń NT-proBNP i interleukiny 6 (IL-6, *interleukin-6*) wydaje się być użytecznym narzędziem do identyfikacji chorych, u których istnieją wskazania do leczenia zabiegowego. Poprawę przeżycia wśród pacjentów zakwalifikowanych do postępowania inwazyjnego stwierdzono jedynie w grupie osób z równocześnie podwyższonym stężeniem NT-proBNP i IL-6, natomiast w podgrupie osób z izolowanym wzrostem stężenia NT-proBNP uszkodzenie serca miało charakter nieodwracalny, a próba rewaskularyzacji nie przynosiła efektu. Podwyższone wartości NT-proBNP u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym i prawidłową lub nieznacznie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory mogą wskazywać na obecność dysfunkcji rozkurczowej [34], która może być związana z gorszym rokowaniem. W 1999 roku Richards i wsp. [35] opublikowali wyniki badań opartych na analizie 220 pacjentów z ostrym zawałem serca i dotyczących przydatności BNP dla oceny funkcji lewej komory oraz rozwoju niewydolności serca po ostrym zawale serca. Wczesne (1–4 dni po zawale) stężenie BNP mniej niż 2-krotnie przekraczające górną granicę normy (20 pmol/l) wiązało się z niewielkim ryzykiem rozwoju niskiej frakcji wyrzutowej (poniżej 40%) po 3–5 miesiącach od zawału. W grupie osób ze stężeniem BNP poniżej średniej (27 pmol/l) ryzyko zgonu było wielokrotnie mniejsze niż u osób z wyższym stężeniem tego peptydu. W badaniu powyższych autorów wartość oznaczenia BNP w ocenie zagrożenia rozwojem dysfunkcji lewej komory, niewydolności serca oraz zgonu była większa od oceny stężenia ANP, pro ANP, cGMP i katecholamin osoczowych [35]. Wyniki powyższego badania przemawiają za tym, że na podstawie wczesnego oznaczenia stężenia BNP w osoczu osoby po zawale można zakwalifikować do grupy z niewielkim lub dużym ryzykiem wystąpienia powikłań pozawałowych. Wyniki badania *Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TACTICS-TIMI 18) [36] dowodzą, że stężenie BNP równe 80 pg/ml jest wartością progową, powyżej której w ostrych zespołach wieńcowych ryzyko śmiertelności zaczyna się zwiększać (dla porównania graniczna wartość dla zastoinowej niewydolności serca wynosi 100 pg/ml). W grupie pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową i zawałem serca bez uniesienia odcinka ST podwyższone stężenie BNP wskazuje na zwiększone ryzyko zgonu i wystąpienia zastoinowej niewydolności serca. W porównaniu z oceną stężenia troponiny T, BNP wykazuje większą korelację z zagrożeniem rozwojem niewydolności serca a mniejszą

z ryzykiem wystąpienia powtórnego incydentu niedokrwiennego. Łączna ocena obu tych markerów wykazuje dużą czułość w określaniu prawdopodobieństwa powtórnych incydentów sercowych, zależnych zarówno od niedokrwienia, jak i od niewydolności serca. Równocześnie autorzy powyższego badania nie wykazali przydatności oceny stężenia BNP w przewidywaniu efektywności postępowania zabiegowego. Przy interpretacji wyników oznaczeń peptydów natriuretycznych należy pamiętać, że przejściowe podwyższenie stężenia BNP może występować wkrótce po przeszło-rzędowej interwencji wieńcowej [27].

Kardiomiopatia przerostowa

Kardiomiopatia przerostowa jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, w którym dochodzi do koncentrycznego przerostu serca, którego wynikiem może być rozwój niewydolności krążenia, ujawniającej się początkowo jako dysfunkcja rozkurczowa. W opublikowanym przez Marona i wsp. [38] badaniu, przeprowadzonym w grupie 107 pacjentów z kardiomiopatią przerostową, wykazano istnienie korelacji między stężeniem BNP w osoczu a ciężkością objawów niewydolności krążenia ocenianą według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA). Jednak ograniczeniem przydatności oceny BNP w osoczu jako markera niewydolności krążenia u chorych z kardiomiopatią przerostową pozostaje fakt, że istnieje częściowe pokrywanie się wartości stężeń BNP między pacjentami w różnych klasach czynnościowych NYHA, wynikające najprawdopodobniej z faktu, że stężenie tego peptydu koreluje również ze stopniem pogrubienia ścian lewej komory [39] oraz — o czym wspomniano — zależy od wieku. Stąd w interpretacji wyników poszczególnych pacjentów należy uwzględnić masę lewej komory oraz wiek.

Zastawkowe wady serca

Peptydy natriuretyczne mogą być również wykorzystywane jako potencjalne markery ciężkości stopnia niedomykalności zastawki mitralnej oraz zwężenia lewego ujścia tętniczego. Sutton i wsp. [40] stwierdzili, że u pacjentów z niedomykalnością zastawki mitralnej peptydy natriuretyczne mogą spełniać funkcję potencjalnych markerów ciężkości wady, dysfunkcji lewej komory i obecności objawów klinicznych. W badaniach powyższych autorów stężenie BNP, NT-proBNP i ANP wzrastało wraz ze stopniem zwiększenia niedomykalności zastawki mitralnej (w badaniu UKG), nie korelowało jednak z końcowo-skurczowym oraz końcowo-rozkurczowym wymiarem lewej komory, jak również z frakcją wyrzutową tej komory. Stężenia peptydów natriuretycznych były wyraźnie wyższe u chorych

z objawami niż u tych bez objawów. Wyniki powyższego badania świadczą o tym, że ocena stężenia peptydów natriuretycznych może stanowić dodatkowy marker służący do oceny ciężkości objawów niewydolności zastawki mitralnej u chorych z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory. W badaniu przeprowadzonym wśród chorych z ciężkim zwężeniem ujścia aorty stwierdzono podwyższone stężenie BNP w grupie chorych objawowych [41]. Ponadto stężenie BNP, zarówno wśród pacjentów objawowych, jak i bezobjawowych, było niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, co przemawia za tym, że może być ono używane do stratyfikacji ryzyka u tych chorych.

Pierwotne nadciśnienie płucne

W 2004 roku Leuchte i wsp. [42] opublikowali wyniki badania, którego celem było ustalenie czy BNP może służyć jako prosty parametr oceny zaawansowania pierwotnego nadciśnienia płucnego. Wyniki tego badania, w którym u 28 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oceniano stężenie BNP w zależności od: ciężkości choroby (wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]), wyników badań czynnościowych w trakcie próby wysiłkowej (dystans przebyty w ciągu 6 minut (*6-min-walk distance*), szczytowe zużycie tlenu [*peak VO₂*]) oraz wyników inwazyjnych pomiarów parametrów hemodynamicznych podczas cewnikowania prawego serca, świadczą o tym, że stężenie BNP jest doskonałym markerem do oceny stopnia niewydolności prawej komory serca oraz wysokości ciśnienia w tętnicy płucnej. W już rozpoznanym pierwotnym nadciśnieniu płucnym wartości stężeń BNP korelują ze stopniem dysfunkcji prawej komory serca i mogą być przydatne w celu oceny efektywności terapii wazodylatacyjnej [43]. Kontrolna ocena stężenia BNP w osoczu w trakcie stosowania prostacyklin lub ich analogów pozwala na zidentyfikowanie pacjentów opornych na ten rodzaj terapii. Monitorowanie stężeń BNP może również służyć w określeniu czasu i doboru chorych do inwazyjnych form terapii (przeszczep płuc i serca). Wysokie stężenie osoczkowego BNP, a w szczególności dalszy wzrost w osoczu wartości BNP w trakcie kolejnych pomiarów, wydaje się być niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym [43].

Migotanie przedsionków

Migotanie przedsionków częściej występuje u pacjentów starszych, u których jednocześnie współwystępuje niewydolność lewej komory. W badaniu, które opublikował Rossi i wsp. [44] wykazano, że migotanie

przedsionków wiąże się znacząco z podwyższonymi stężeniami pro ANP, niezależnie od objawów, objętości przedsionków, funkcji lewej komory, ciśnienia płucnego oraz stężenia endoteliny-1. W badaniu Tsuchida i Tanabe [45], którzy oceniali zależność między stężeniem BNP a obecnością migotania przedsionków, stwierdzili, że średnie stężenie BNP podczas napadu migotania przedsionków było 2,4-krotnie wyższe niż przed napadem, przy czym po umiarowaniu spontanicznym lub farmakologicznym stężenie to powracało do wartości wyjściowych. Wzrost stężenia BNP obserwowano praktycznie natychmiast po rozpoczęciu migotania, co wskazuje, że wynikał on z uwalniania BNP z ziarnistości wydzielniczych, i w kolejnych oznaczeniach utrzymywał się na stałym poziomie. Dane pochodzące z powyższych dwóch badań przemawiają za tym, że ocena stężenia pro ANP i BNP jako wskaźnika wydolności serca u osób z migotaniem przedsionków jest ograniczona. W 2005 roku Ellinor i wsp. [46] opublikowali pracę, w której porównywali stężenia proANP i NT-proBNP w przypadkach z rygorystycznie zdefiniowanym idiopatycznym migotaniem przedsionków i w grupie kontrolnej składającej się ze zdrowych osób. Uzyskane dane sugerują, że samoistne migotanie przedsionków — w przeciwieństwie do innych form tej arytmii — wiąże się z wyjątkowym wzorcem uwalniania ANP i BNP, charakteryzującym się znaczącym wzrostem stężenia NT-proBNP oraz prawidłowym stężeniem proANP. W 2004 roku Beck-da-Silva i wsp. [47] wykazali przydatność oznaczenia BNP jako markera skuteczności kardiowersji elektrycznej u pacjentów z utrwalonym migotaniem przedsionków i utrzymania u nich następczo rytmu zatokowego. W badaniu tym, z którego wykluczono osoby ze schorzeniami zastawek serca, przebyłym zabiegiem kardiochirurgicznym na zastawce mitralnej lub znaczącą dysfunkcją lewej komory, stężenie BNP było wyższe w grupie chorych, u których w ciągu 2 tygodni doszło do nawrotu migotania przedsionków, niż u tych, u których utrzymał się rytm zatokowy. Rola peptydów natriuretycznych w diagnostyce i rokowaniu u chorych z migotaniem przedsionków wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

Ostra duszność

Ostra duszność jest jedną z głównych dolegliwości, z jakimi pacjenci zgłaszają się do Oddziałów Pomocy Doraźnej. Ustalenie rozpoznania zastoinowej niewydolności serca może być trudne, szczególnie u starszych otyłych pacjentów z współistniejącą przewlekłą chorobą płuc. Lainchbury i wsp. [48] wykazali przydatność oznaczenia BNP i NT-proBNP dla oceny niewydolności serca jako przyczyny ostrej duszności. W grupie 205 pacjentów w wieku 70 ± 14 lat, których przyjęto na Od-

ziale Pomocy Doraźnej z powodu tego stanu, chorzy z niewydolnością serca mieli znacznie wyższe stężenia obu tych peptydów niż osoby z dusznością o innym tle. Przyjmując jako punkt odcięcia wartość 200 pg/ml, trafność poprawnego rozpoznania niewydolności serca mieściła się w granicach 70–89% (wyższa dla NT-proBNP), natomiast czułość wahała się w przedziale 80–94%. Do podobnych wniosków doszli również Dao i wsp. [49], którzy jako dobrą ocenili wartość diagnostyczną BNP u pacjentów z dusznością. Stwierdzili, że stężenie BNP, przekraczające 80 pg/ml w krwi pełnej, wykazuje satysfakcjonującą czułość i swoistość w wykrywaniu zastoinowej niewydolności serca i marker ten może być traktowany jako test z wyboru do oceny etiologii ostrej duszności. Również Logeart i wsp. [50], którzy oceniali rolę BNP i echokardiografii dopplerowskiej w różnicowaniu niewydolności zastoinowej serca z innymi przyczynami ciężkiej duszności u pacjentów kierowanych na Oddział Intensywnej Terapii, uważają, że zarówno ocena BNP, jak i echokardiografia dopplerowska dostarczają ważnych informacji klinicznych w tej grupie pacjentów. Interpretując zalety oceny stężenia BNP w grupie chorych z ostrą dusznością, nie należy zapominać, że istnieje szeroka dyspersja wartości BNP u pacjentów z chorobami płuc, a zwłaszcza u chorych z ostrą zatorowością płucną [51]. Szczególnie wysokie stężenie tego peptydu obserwowano w przypadku, w którym u podłoża duszności leżało przeciążenie prawej komory serca [52].

Cukrzyca

Istnieją dane przemawiające za tym, że nieprawidłowa aktywność peptydów natriuretycznych odgrywa rolę w patogenezie powikłań cukrzycy. W badaniu Yano i wsp. [54] autorzy stwierdzili, że w grupie chorych na cukrzycę z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, stężenie BNP było wyższe w przypadku występowania mikroalbuminurii niż u chorych z normoalbuminurią i u zdrowych ochotników. Dożylna infuzja ANP zwiększa wydzielanie albumin jedynie u chorych, natomiast nie wykazuje tego działania u ludzi zdrowych [54]. Efekt ten wydaje się wynikać z tego, że ANP nasila efekt wazodylatacji w tętniczkach doprowadzających i wazokonstrykcji w tętniczkach odprowadzających kłębuszków i wskutek tego zwiększa ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe [55]. Ponieważ BNP i ANP wiążą się z tym samym receptorem i mają podobną aktywność biologiczną, jest prawdopodobne, że podwyższone stężenie BNP nasila wydzielanie albumin w podobnym mechanizmie. Patomechanizm wzrostu stężeń peptydów natriuretycznych u chorych na cukrzycę powikłaną dysfunkcją nerek nie jest jasny. Mogą one być wynikiem istnienia regulacji w „dół” receptora typu A dla tych peptydów [53]. Alternatywnym tłumaczeniem jest kompensacja upośle-

dzionej w cukrzycy relaksacji naczyń [56]. Ponieważ w grupie chorych na cukrzycę typu 2 odsetek osób z mikroalbuminurią jest większy w przypadku dysfunkcji rozkurczowej lewej komory [57], dlatego równoczesne stwierdzenie u nich podwyższonego stężenia BNP i obecności mikroalbuminurii może być użytecznym markerem przemawiającym za istnieniem dysfunkcji rozkurczowej.

Choroby tarczycy

U większości pacjentów z nadczynnością tarczycy stwierdza się przyspieszenie rytmu serca, zwiększony rzut serca, wzrost frakcji wyrzutowej i spadek całkowitego oporu naczyniowego, natomiast w niedoczynności tarczycy obserwuje się odwrotny kierunek zmian [58]. Pierwsze obserwacje na temat nieprawidłowego wydzielania peptydów natriuretycznych przedstawili w 1993 roku Kohno i wsp. [59], którzy stwierdzili zwiększone stężenie BNP w grupie chorych z nieleczoną nadczynnością tarczycy. W 2004 roku Schultz i wsp. [60] opublikowali pracę, której celem była ocena wpływu stanu czynnościowego tarczycy na stężenie NT-proBNP. Do badania włączono osoby z jawną lub subkliniczną chorobą tarczycy i obserwowano je zarówno przed, jak i w trakcie leczenia. Wyniki tego badania dowiodły istnienia korelacji między stężeniem NT-proBNP w osoczu a stanem hormonalnym organizmu. Wyższym stężeniom hormonów tarczycy towarzyszyły wyższe stężenia NT-proBNP w osoczu. W wyniku zastosowanego leczenia obserwowano normalizację stężeń tego peptydu zarówno u chorych z nadczynnością, jak i niedoczynnością tarczycy. Wpływ leczenia na stężenie NT-proBNP obserwowano nie tylko w jawnej, ale i w subklinicznej nadczynności i niedoczynności tarczycy. Częściowo podobnych wyników dostarczyło niedawno opublikowane badanie innych autorów [61]. Autorzy badania stwierdzili, że stężenia proANP i NT-proBNP były wyższe u pacjentów z nadczynnością niż niedoczynnością tarczycy czy eutyreozą. W klinicznie jawnej nadczynności tarczycy wzrost stężenia NT-proBNP był silniej wyrażony niż wzrost stężenia proANP, co przemawia za tym, że może ono lepiej odzwierciedlać dysfunkcję serca oraz bezpośredni wpływ hormonów tarczycy na ekspresję genów dla peptydów natriuretycznych w sercu. W przeciwieństwie do badań Schultz i wsp. nie obserwowano jednak różnic w stężeniu badanych peptydów między osobami z subkliniczną chorobą tarczycy i osobami w stanie eutyreozy oraz zmian w ich stężeniu u osób z subkliniczną niedoczynnością tarczycy leczonych L-tyroksyną. Wydaje się, że hormony tarczycy mogą wywierać bezpośredni stymulujący wpływ na ekspresję i wydzielanie NT-proBNP i prawdopodobnie również BNP z kardiomiocytów lewej komory serca. W warunkach *in vitro* wykazano, że dodanie do hodowli

komórkowych kardiomiocytów tyroksyny i trijodotyroniny, pobranych zarówno z przedsionków, jak i komór serca szczura, stymuluje wydzielanie BNP proporcjonalnie do zastosowanej dawki [62]. Efekt ten wydaje się wynikać ze wzrostu stężeń BNP mRNA oraz aktywności genu promotorowego BNP, któremu towarzyszy wzrost wielkości miocytów i nasilenie syntezy przez nie białek [59]. Obok działania bezpośredniego hormonów tarczycy, u podłoża wzrostu BNP mRNA w nadczynności tarczycy leży najprawdopodobniej efekt pośredni, związany ze zwiększoną w tej chorobie aktywnością β -adrenergiczną [59]. Wyniki powyższych badań przemawiają za tym, że w przypadku współistniejącego schorzenia tarczycy, pomiar stężenia peptydów natriuretycznych w celu oceny zaawansowania niewydolności serca będzie miał mniejszą wartość. Ponadto, nieuzasadniona klinicznie zmieniona aktywność układu peptydów natriuretycznych powinna budzić podejrzenie choroby tarczycy.

Peptydy natriuretyczne a farmakoterapia

Podwyższone stężenie BNP u pacjentów z niewydolnością lewej komory świadczy, że peptyd ten może odgrywać rolę w adaptacji organizmu do niewydolności lewej komory, wynikającą z jego działania wazodylatacyjnego, diuretycznego i natriuretycznego. Stało się to przesłanką do badań nad wykorzystaniem tego hormonu w terapii. W 1997 roku Lainchbury i wsp. [64] oceniali efekt podania dożylnego niskiej dawki BNP, po zastosowaniu której uzyskuje się stężenie w osoczu BNP zbliżone do stwierdzanego w niewydolności serca, u chorych z uszkodzeniem czynności skurczowej lewej komory i frakcją wyrzutową poniżej 35%. W porównaniu z placebo infuzja BNP zmniejszała średnie ciśnienie tętnicze, średnie ciśnienie płucne, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej oraz systemowy opór naczyniowy, podczas gdy frakcja wyrzutowa, częstość rytmu serca, objętość oddanego moczu, natriureza i kaliureza nie uległy istotnej zmianie. Do podobnych wniosków doszli również Markus i wsp. [65], którzy potwierdzili istotne hemodynamiczne skutki dożylnego wlewu BNP u pacjentów z uszkodzoną czynnością lewej komory. Autorzy ci zaobserwowali znaczący spadek wartości ciśnienia tętniczego i ciśnienia napełniania lewej komory w trakcie wlewu tego hormonu oraz zwiększenie natriurezy i diurezy. W przeciwieństwie do badania Lainchburego i wsp. [64] obserwowali oni wzrost wartości wskaźnika sercowego, ale wzrost ten stwierdzano jedynie przy zastosowaniu 3–10-krotnie większej dawki. Jednak nie we wszystkich badaniach BNP powodował obniżenie ciśnienia. Yoshimura i wsp. [66], mimo że również stwierdzili wzrost diurezy i natriurezy po podaniu BNP, nie obserwowali jednak, by

działaniu temu towarzyszył spadek ciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie przyczyną różnic między omawianym badaniem i opisanymi powyżej, był krótki czas trwania infuzji BNP w badaniu Yoshimura i wsp. [66]. Badania Jensena i wsp. [67] dowodzą, że wpływ BNP na diurezę, natriurezę, filtrację kłębuszkową oraz przepływ krwi przez nerki jest proporcjonalny do zastosowanej dawki. Opublikowane w 2000 roku przez Chen i wsp. [68] wyniki przemawiają za efektywnością nie tylko ostrego, ale również przewlekłego podawania BNP w leczeniu przewlekłej postaci niewydolności krążenia. W badaniach tych autorów związek ten stosowany przez 10 dni podskórnie powodował, niezależnie od zastosowanej dawki, zwiększenie diurezy oraz natriurezy, jak również działał wazodylatacyjnie oraz obniżał ciśnienie napełniania lewej komory. Obecnie w niektórych krajach zarejestrowano preparat rekombinowanego ludzkiego BNP-*nesiritid* (Natrecor) [69]. Naśladuje on działanie endogenego BNP poprzez wiązanie się z odpowiednimi receptorami w sercu, nerkach i naczyniach [69, 70]. Zaletą preparatu w leczeniu zdekompenzowanej niewydolności serca jest to, że działa wazodylatacyjnie na naczynia tętnicze i żyłne w większym stopniu i szybciej niż nitraty, wykazuje mniejszy profil arytmogenny w porównaniu z dobutaminą oraz rzadziej doprowadza do objawowej hipotonii. Porównanie wpływu na natriurezę BNP u osób z wykładnikami klinicznymi niewydolności krążenia i bez tych wykładników dostarczyło odmiennych wyników. Zdaniem niektórych autorów [64, 65] efekt natriuretyczny infuzji BNP był słabiej, podczas gdy zdaniem innych [66] silniej wyrażony w przypadku występowania niewydolności krążenia. Wśród potencjalnych przyczyn odpowiedzialnych za to zjawisko należy uwzględnić: nieprawidłową ekspresję receptorów dla peptydów natriuretycznych w nerkach, zmniejszoną produkcję cGMP w tym narządzie, antydiuretyczne i antynatriuretyczne działanie angiotensyny II oraz wpływ układu współczulnego [71, 72]. Mechanizm odpowiedzialny za spadek ciśnienia tętniczego oraz ciśnienia w krążeniu płucnym też nie jest jasny. Brak zmian w aktywności reniny i aldosteronu oraz norepinefryny w osoczu oraz brak zmian w częstości rytmu serca podczas infuzji BNP przemawiają przeciwko roli układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron [64, 67]. Spadek ciśnienia tętniczego przy braku zmian wielkości rzutu serca oraz brak zmian hematokrytu i stężenia albumin osocza, mimo zwiększonej diurezy świadczy jednak o tym, że działanie to wynika najprawdopodobniej z efektu wazodylatacyjnego BNP. Drugim kierunkiem poszukiwań leków wpływających na stężenie peptydów natriuretycznych jest zastosowanie inhibitorów obojętnej endopeptydazy (NEP, *neutral endopeptidase*). Jest to metalopeptydaza cynkowa produkowana

przez komórki śródbłonka, która, jak wspomniano we wstępie, stanowi ważną drogę enzymatycznej degradacji peptydów natriuretycznych, jak również wtórną drogę rozkładu kinin i adrenomedulliny [73]. W 2001 roku Corti i wsp. [73] stwierdzili, że farmakologiczne hamowanie NEP powoduje zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych (ANP, BNP oraz CNP), jak również zwiększa stężenie bradykininy oraz adrenomedulliny. Leki z tej grupy poprzez równoczesne hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz zwiększenie stężenia peptydów natriuretycznych i kinin zmniejszają stopień wazokonstrykcji, poprawiają funkcję wazodylatacyjną i równowagę sód/woda, zmniejszają opór naczyń obwodowych, obniżają ciśnienie tętnicze i poprawiają miejscową perfuzję tkanek, jak również działają diuretycznie i natriuretycznie [73]. Leki wykazujące podwójny mechanizm działania obejmujący hamowanie aktywności zarówno konwertazy angiotensyny, jak i NEP, do których należą: omapatrilat i sampatrilat, są nową obiecującą koncepcją leczenia nadciśnienia tętniczego, miażdżycy oraz niewydolności serca [1, 3]. Podawanie przez 3 miesiące omapatrilatu 48 chorym z niewydolnością serca (NYHA II do IV) powodowało wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory (z 24 do 28%), zmniejszenie obciążenia następczego serca oraz zmniejszenie napięcia ścian i częstości rytmu serca, jak również spadek stężenia noradrenaliny w osoczu i wzrost wydalania sodu z moczem [73]. W badaniu przeprowadzonym przez Ikram i wsp. [74] w grupie 369 chorych z niewydolnością serca, wykazano, że omapatrilat obniża ciśnienie tętnicze proporcjonalnie do zastosowanej dawki, poprawia funkcję lewej komory oraz obniża ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej. Po 12 tygodniach leczenia omapatrilatem w dawce 40 mg/dobę wyjściowo podwyższone stężenie BNP ulegało obniżeniu i odzwierciedlało zmniejszone ryzyko zgonu, jak również ryzyko ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca. W badaniu *Inhibition of Metalloproteinase in Randomised Exercise and Symptoms Study in Heart Failure* (IMPRESS) opublikowanym w 2000 roku przez Rouleau i wsp. [75], grupę 573 pacjentów z niewydolnością serca (63% spośród nich było zakwalifikowanych do klasy NYHA III/IV) randomizowano do grupy otrzymującej omapatrilat (40 mg/d.) lub lisinopril (20 mg/d.). Po 12 tygodniach leczenia w obu grupach stwierdzono podobny wzrost tolerancji wysiłku. Chorzy leczeni omapatrilatem byli jednak w lepszym stanie klinicznym, rzadziej doświadczali poważnych powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i wykazywali niższą wartość wskaźnika oceniającego łącznie umieralność, ryzyko hospitalizacji oraz konieczność przerwania dalszego udziału w badaniu wskutek progresji niewydolności krążenia. Stosowanie inhibitorów o podwójnym mechanizmie działania wiąże się ze

zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, wynikającym z faktu, że zarówno blokada enzymu konwertującego, jak i NEP zwiększa stężenie bradykininy. Ryzyko obrzęku naczynioruchowego dla omapatrilatu było podobne do ryzyka związanego z działaniem inhibitorów ACE. Fakt, że zgodnie z danymi *New Drugs Application*, przypadki obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania omapatrilatu w dawce powyżej 20 mg, występowały 3 razy częściej, niż przy podawaniu niższych dawek sugeruje raczej farmakodynamiczne niż alergiczne podłoże tego zjawiska [73]. W zestawieniu Messerli i wsp. [76] w grupie ponad 6000 pacjentów leczonych omapatrillem zarejestrowano 44 przypadki obrzęku naczynioruchowego, z których 4 miały tak ciężki przebieg, że niezbędne było wykonanie intubacji dotchawiczej. Przypuszczalną przyczyną tak dużej częstości tego powikłania było objęcie badaniem dużej liczby osób rasy czarnej, u których zdecydowanie częściej występuje obrzęk naczynioruchowy. Wyniki badania *Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril* (OCTAVE) obejmującego grupę 25 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym randomizowanych do grupy omapatrilatu lub enalaprilu, wskazują, że omapatrilat, choć skuteczniejszy od enalaprilu w obniżaniu ciśnienia tętniczego, jest znacznie częściej związany z ryzykiem występowania obrzęku naczyniopochoznego [77]. Natomiast w badaniu *The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events* (OVERTURE), mimo że omapatrilat zmniejszał liczbę zgonów oraz konieczności hospitalizacji z powodu niewydolności krążenia, jego efekt był zbliżony do obserwowanego po enalaprilu [74]. Celem aktualnie prowadzonego badania *Omapatrilat in Persons with Enhanced Risk of Atherosclerotic events* (OPERA) jest określenie przydatności omapatrilatu w terapii izolowanego nadciśnienia skurczowego u ludzi w podeszłym wieku.

Podsumowanie

Obecnie wiadomo, że serce, poza innymi swoimi funkcjami, spełnia w organizmie funkcję wewnątrzwydzielniczą. Wytwarzane przez niego peptydy natriuretyczne przyczyniają się do ochrony organizmu przed rozwojem nadciśnienia tętniczego oraz nadmiernego zwiększenia objętości przestrzeni płynowych. Oznaczenie stężenia tych peptydów w surowicy odgrywa istotną rolę w rozpoznawaniu oraz ocenie zaawansowania niewydolności krążenia. Pomiar stężeń tych peptydów są również pomocne w diagnostyce duszności, ostrych zespołów wieńcowych, pierwotnego nadciśnienia płucnego i schorzeń pozasercowych, takich jak cukrzyca czy choroby tarczycy. Z uwagi na różnice stężeń tych peptydów między kobietami i mężczyznami oraz osobami

młodymi i starszymi przy interpretacji uzyskiwanych wyników każdorazowo powinno się uwzględnić wpływ płci i wieku. Ważna rola fizjologiczna peptydów natriuretycznych oraz ich udział w patogenezie wielu różnych schorzeń uzasadnia zastosowanie peptydów natriuretycznych lub leków modulujących ich stężenie w organizmie w terapii niektórych schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo

1. Clerico A, Recchia FA, Passino C i wsp. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H17–H29.
2. Tang WH. B-type natriuretic peptide: a critical review. *Congest Heart Fail* 2007; 13: 48–52.
3. Moro C, Baldem M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 41–49.
4. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 361: 1–7.
5. Mukaddam-Daher S. Natriuretic peptides as therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2006; 10: 239–252.
6. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M i wsp. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259: 341–345.
7. Saito Y, Nakao K, Itoh H i wsp. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 158: 360–368.
8. Yamada T, Nakao K, Itoh H i wsp. Intracerebroventricular injection of brain natriuretic peptide inhibits vasopressin secretion in conscious rats. *Neurosci Lett* 1988; 95: 223–228.
9. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP i wsp. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 571–573.
10. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG i wsp. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000; 36: 355–359.
11. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M i wsp. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991; 69: 491–500.
12. Nakao K, Ogawa Y, Suga SI i wsp. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992; 10: 907–912.
13. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ i wsp. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–982.
14. Wang TJ, Larson MG, Levy D i wsp. Impact of obesity on plasma peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
15. Sarzani R, Dessi-fulgneri P, Paci VM i wsp. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 581–585.
16. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M i wsp. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–994.
17. Nielsen OW, MacDonagh TA, Robb SD i wsp. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113–120.
18. Maisel AS, McCord J, Nowak RM i wsp. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–2017.

19. Troughton WR, Prior DL, Pereira JJ i wsp. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 416–422.
20. Yancy CW. B-type natriuretic peptides in management of acute decompensated heart failure. *Heart Fail Clin* 2006; 2: 353–364.
21. Troughton RW, Richards AM. BNP for clinical monitoring of heart failure. *Heart Fail Clin* 2006; 2 (3): 333–343.
22. Gray JR. The use of B-type natriuretic peptide to diagnose congestive heart failure. *Clin Lab Sci* 2006; 19: 214–217.
23. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K i wsp. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 55–60.
24. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for a standardized diagnostic criterion. *Circulation* 2000; 101: 2118–2121.
25. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H i wsp. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239–4244.
26. Jourdain HE, Funck F, Bellorini M i wsp. Prediction of intolerance to beta blocker therapy in chronic failure patients using BNP. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53: 298–304.
27. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J i wsp. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomised comparison of hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138: 1126–1132.
28. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG i wsp. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (n-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130.
29. Freitag MH, Larson MG, Levy D i wsp. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 41: 978–983.
30. Schirger JA, Grantham JA, Kullo IJ i wsp. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neutral endopeptidase inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 796–801.
31. Mitchell GF, Izzo JL Jr, Lacourciere Y i wsp. Omapatrilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of Conduit Hemodynamics of Omapatrilat International Research study. *Circulation* 2002; 105: 2955–2961.
32. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A i wsp. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22–30.
33. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A i wsp. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1909–1916.
34. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P i wsp. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595–601.
35. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG i wsp. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 114–120.
36. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS i wsp. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264–1272.
37. Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich A i wsp. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 984–989.
38. Spirito P, Bellone P, Harris KM i wsp. Magnitude of left ventricular hypertrophy predicts the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778–1785.
39. Sutton TM, Steward RAH, Geber IL i wsp. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2280–2287.
40. Lim P, Monin JL, Monchi M i wsp. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function and role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2004; 25: 2048–2053.
41. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA i wsp. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764–770.
42. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M i wsp. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870.
43. Rossi AM, Enriquez-Sarano JC, Burnett JR i wsp. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. A hormonal and Doppler — echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1256–1262.
44. Tsuchida K, Tanabe K. Influence of paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion. *J Cardiol* 2004; 44: 1–11.
45. Ellinor PT, Low AF, Patton KK i wsp. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *Am Coll Cardiol* 2005; 45: 82–86.
46. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M i wsp. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1245–1248.
47. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CH i wsp. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728–735.
48. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R i wsp. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379–385.
49. Logeart D, Saudubray C, Beyne P i wsp. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnoea. *Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1794–1800.
50. Morrison KL, Harrison A, Krishnaswamy P i wsp. Utility of a rapid B-natriuretic peptide (BNP) assay in differentiating CHF from lung disease in patients presenting with dyspnoea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202–209.
51. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y i wsp. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202–208.
52. Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC i wsp. Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin — dependent diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2353–2356.
53. Zietse R, Weimar W, Schalekamp MA. Atrial natriuretic peptide in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997; 52 (supl. 60): S33–S41.
54. Prasad N, Clarkson PBM, MacDonald TM i wsp. Atrial natriuretic peptide increases urinary albumin excretion in men with type I diabetes mellitus and established microalbuminuria. *Diabet Med* 1998; 15: 678–682.
55. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasodilatation and post — glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1996; 324: 473–476.
56. Poirier P, Bogaty P, Garneau C i wsp. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5–10.
57. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New Engl J Med* 2001; 344: 501–509.
58. Kohno M, Horio T, Yasunari K i wsp. Stimulation of brain natriuretic peptide release from heard by thyroid hormone. *Metabolism* 1993; 42: 1059–1064.

59. Schultz M, Faber J, Kistorp C i wsp. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (T-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2004; 60: 54–59.
60. Crist-Crain NG, Morgenthaler C, Meier C i wsp. Pro-A-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides in different thyroid function states. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 549–554.
61. Liang F, Webb P, Marimuthu A i wsp. Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *J Biol Chem* 2003; 278: 15 073–15 083.
62. Shimoke H, Iwai N, Kinoshita M. Different regulation of natriuretic peptide genes in infarcted rat heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 23–30.
63. Lainchbury J, Richards A, Nicholls M i wsp. The effects of pathophysiological increments in brain natriuretic peptide in left ventricular systolic dysfunction. *Hypertension* 1997; 30: 398–404.
64. Marcus LS, Hart D, Packer M i wsp. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996; 94: 3184–3189.
65. Yoshimura M, Yasue H, Morita E i wsp. Hemodynamic, renal and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestiv heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581–1588.
66. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: F63–F72.
67. Chen HH, Grantham JA, Schirger JA i wsp. Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1706–1712.
68. Arora RR. Nesiritide: trials and tribulations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11: 165–169.
69. Iyengar S, Feldman DS, Trupp R i wsp. Nesiritide for the treatment of congestive heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 901–907.
70. Abassi Z, Haramati A, Hoffman A i wsp. Effect of converting-enzyme inhibition on renal response to ANF in rats with experimental heart failure. *Am. J Physiol* 1990; 259: R84–R89.
71. Villarreal D, Freeman RH, Johnson RA. Neurohumoral modulators and sodium balance in experimental heart failure. *Am J Physiol* 1993; 264: H1187–H1193.
72. Corti R, Burnett Jr JC, Rouleau JL i wsp. Vasopeptidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation* 2001; 104: 1856–1862.
73. Ikram H, McClean DR, Mehta S i wsp. Long-term beneficial hemodynamic and neurohormonal effects of vasopeptidase inhibition with omapatrilat in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 185A.
74. Rouleau JF, Pfeffer MA, Stewart DJ i wsp. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patient with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615–620.
75. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 2000; 356: 608–609.
76. Kostis JB, Packer M, Black HR i wsp. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17: 103–111.
77. Packer M, Califf RM, Konstam MA i wsp. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106: 920–926.