

KLINICZNA INTERPRETACJA WYNIKÓW BADAŃ

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Edward Franek

Czy oznaczanie stężeń peptydów natriuretycznych BNP i NT-proBNP przynosi korzyści w postępowaniu z pacjentem z nagłą dusznością?

Does measuring natriuretic peptides have a role in management of patients with acute dyspnea?

Marcin Moniuszko, Andrzej Moniuszko, Justyna Puciłowska, Kinga Dudzińska, Karolina Kiśluk, Marta Jeznach, Anna Bodzenta-Łukaszyk

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

W badaniach z ostatnich lat wykazano, że ocena peptydów natriuretycznych przeprowadzona u pacjentów z dusznością pozwala znacznie zwiększyć dokładność, z jaką może być wykluczone lub potwierdzone rozpoznanie niewydolności serca. Tym niemniej do dziś nie udało się jednoznacznie ustalić, czy wprowadzenie do rutynowej diagnostyki oznaczeń peptydów natriuretycznych u tych pacjentów mogłoby przynieść wymierne korzyści farmakoeconomiczne. Część badaczy sugeruje wręcz, że oznaczanie BNP i NT-proBNP w tej grupie pacjentów ma jedynie znaczenie poznawcze i nie przekłada się na zmianę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wyników badań — zarówno tych, w których skupiono się na ocenie roli peptydów natriuretycznych w dokonaniu właściwego rozpoznania, jak i tych, w których analizowano potencjalne farmakoeconomiczne korzyści wykonania takiego oznaczenia.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 215–222

Słowa kluczowe: *peptydy natriuretyczne, BNP, NT-proBNP, duszność, niewydolność serca*

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Moniuszko
Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15–276 Białystok
tel: 85 746 83 73
faks: 85 746 83 01
e-mail: moniuszm@umwb.edu.pl

ABSTRACT

In the last years, the growing body of evidence has indicated that measuring natriuretic peptides in patients with acute dyspnea helps to distinguish between heart failure and other noncardiac causes. Nevertheless, it remains unclear whether introduction of routine natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea could also provide pharmacoeconomic benefits. Some investigators suggest that measuring BNP and NT-proBNP in this group of patients does not alter diagnostic and therapeutic procedures. The aim of the current review is to critically evaluate and present published data not only on the role of natriuretic peptides for establishing an exact diagnosis but also on potential pharmacoeconomic benefits associated with the use of such tests in clinical practice.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (4), 215–222

Key words: *natriuretic peptides, BNP, NT-proBNP, dyspnea, heart failure*

WPROWADZENIE

Ostra duszność stanowi jeden z najczęstszych powodów nagłych zgłoszeń pacjentów na szpitalne oddziały ratunkowe (SOR) i izby przyjęć [1, 2]. Niestety, duszność jest objawem niespecyficznym występującym w przebiegu chorób wymagających zróżnicowanego postępowania terapeutycznego, między innymi: niewydolności serca, zapalenia płuc, astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) czy zatorowości płucnej. Podczas różnicowania przyczyn duszności w pierwszych godzinach obserwacji pacjenta jedną z kluczowych decyzji jest przynaj-

mniej wstępne potwierdzenie lub wykluczenie niewydolności serca. Może ona odpowiadać nawet za 35–47% wszystkich przypadków ostrej duszności występującej u pacjentów zgłaszających się do szpitala [3, 4]. Wczesne wykrycie przyczyny duszności pozwala na skuteczne i szybkie wdrożenie właściwego leczenia oraz uniknięcie dodatkowych procedur medycznych. Standardowa wstępna procedura diagnostyki niewydolności serca obejmuje, poza analizą historii choroby i badaniem lekarskim, wykonanie EKG, RTG klatki piersiowej oraz, w wybranych sytuacjach, badanie gazometryczne krwi tętniczej. Nie jest to jednak postępowanie zapewniające wysoką skuteczność zarówno w potwierdzaniu, jak i w wykluczaniu niewydolności serca. Optymalnym narzędziem w diagnostyce niewydolności serca jest badanie echokardiograficzne (ECHO). Niestety, z wielu przyczyn, jest ono dość trudno dostępne w warunkach większości izb przyjęć, SOR czy też niesprofilowanych kardiologicznie oddziałów internistycznych. Ponadto dokładne wykonanie badania ECHO w znacznym stopniu zależy od dobrej współpracy ze strony pacjenta, co może być trudne do uzyskania w przypadku związanego z dusznością niepokojem, a także u pacjentów otyłych.

W związku z powyższym w ostatnich latach przeprowadzono wiele badań ukierunkowanych na analizę przydatności oznaczania peptydów natriuretycznych w różnicowaniu przyczyn duszności w warunkach oddziałów ratunkowych/izb przyjęć.

CHARAKTERYSTYKA PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH

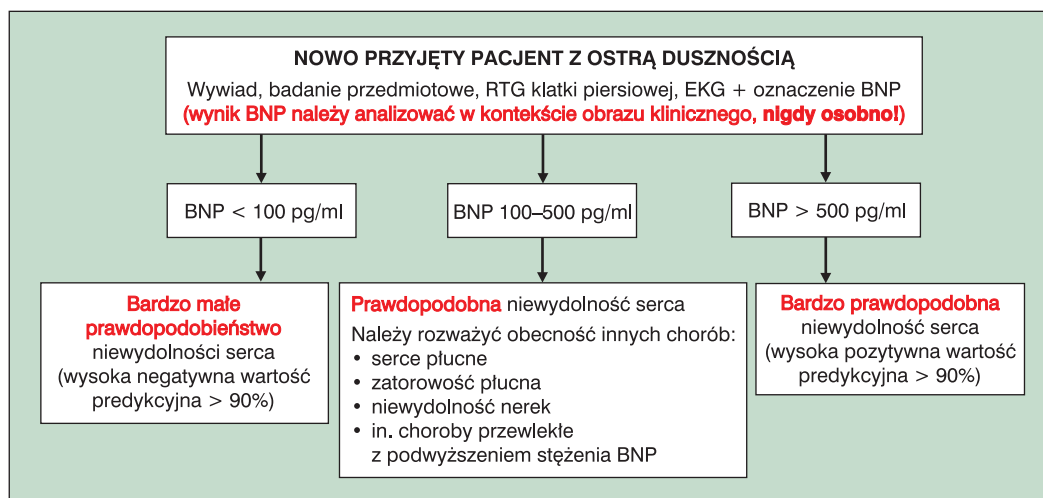
Peptydy natriuretyczne — peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*), przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i peptyd natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*) — uczestniczą w regulacji gospodarki wodno-sodowej, utrzymaniu homeostazy układu sercowo-naczyniowego, a ponadto zmniejszają syntezę aldosteronu, katecholamin i endoteliny 1 oraz zapobiegają przerostowi i zwłóknieniu serca. Peptyd natriuretyczny typu B jest głównie wydzielany w komorach serca pod wpływem przeciążenia objętościowego i zwiększonego naprężenia ściany komór serca [5]. Jego prekursorem jest pro-BNP nagromadzony w ziarnistościach miocytów, który z udziałem proteazy zmienia się w aktywny BNP i nieaktywne fragmenty resztkowe — pro-BNP-NP-NTB. Właśnie nieaktywne formy N-końcowe prohormonu pro-BNP — NT-proBNP (*N-terminal fragment of prohormone BNP*) to inny marker wskazujący na możliwość wystąpie-

nia niewydolności serca. Biologiczny okres półtrwania wynosi 60–120 minut dla NT-proBNP i 15–20 minut dla BNP. W warunkach fizjologicznych stężenie BNP jest większe u kobiet niż u mężczyzn i niezależnie od płci zwiększa się z wiekiem [6], co tłumaczy się narastającą sztywnością lewej komory, jest natomiast mniejsze u osób otyłych. Oprócz niewydolności serca zwiększone stężenie BNP obserwuje się w zawale serca, zatorowości płucnej, nadciśnieniu tętniczym, niewydolności nerek, pierwotnym hiperaldosteronizmie, hipoksemii, marskości wątroby, posocznicy i zakażeniach oraz w chorobach ze współistniejącym zwiększonym napięciem mięśnia sercowego, do których zalicza się nadczynność tarczycy i przerost komór serca [5–8]. Na stężenie BNP/NT-proBNP mogą również wpływać przyjmowane leki, takie jak: kortykosteroidy, hormony tarczycy, diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz agoniści i antagoniści układu adrenergicznego [5].

W oficjalnych rekomendacjach i zaleceniach *European Society of Cardiology* podkreśla się istotną rolę BNP i NT-proBNP w diagnostyce niewydolności serca [9]. Przyjęto następujące wartości odcięcia dla wykluczenia lub rozpoznania przewlekłej niewydolności serca u dotychczas nieleczonych pacjentów: stężenie BNP poniżej 100 pg/ml oraz NT-proBNP poniżej 400 pg/ml dla wykluczenia oraz BNP ponad 400 pg/ml i NT-proBNP powyżej 2000 pg/ml dla potwierdzenia diagnozy niewydolności serca. U chorych z pośrednimi stężeniami BNP (100–400 pg/ml) i NT-proBNP (400–2000 pg/ml) rozpoznania niewydolności serca nie można uznać za pewne i wymaga poszerzenia diagnostyki, zwykle o badanie ECHO [9]. Wykazano także, że wartości stężeń BNP powyżej 400 pg/ml wzrastają proporcjonalnie do zaawansowania dysfunkcji lewej komory [10].

PEPTYDY NATRIURETYCZNE W DIAGNOSTYCE PACJENTÓW Z OSTRĄ DUSZNOŚCIĄ

O ile rola peptydów natriuretycznych w diagnostyce przewlekłej niewydolności serca pozostaje niekwestionowana, to badania nad ich zastosowaniem w postępowaniu z pacjentem z ostrą dusznością w warunkach oddziałów ratunkowych przyniosły dotychczas wiele kontrolowanych wyników. Zdecydowana większość zajmujących się tą tematyką badaczy i specjalistów jest zgodna, że oznaczenie BNP w znaczącym stopniu zwiększa szanse postawienia prawidłowej diagnozy u pacjenta z ostrą dusznością (ryc. 1). Z jednej strony wykazano, że oznaczenie BNP może być bardzo przydatne w diagnostyce róż-



Rycina 1. Zastosowanie oceny stężeń peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) u pacjentów zgłaszających się do szpitala z powodu ostrej duszności. W przypadku uzyskania wyniku niższego niż oczekiwany należy rozważyć między innymi: krótki odstęp czasu od wystąpienia objawów, otyłość, ostrą niedomykalność zastawki mitralnej. Schemat opracowany na podstawie zaleceń *BNP Consensus Panel 2004* opublikowanych w [5]

nicowej ostrej duszności, ale, z drugiej strony, część badaczy uznała, że oznaczenie peptydów natriuretycznych przynosi jedynie poznawcze korzyści i nie zmienia istotnie dalszego postępowania z pacjentem.

Korzyści diagnostyczne

Badanie *Breathing Not Properly*

Jedną z najważniejszych prac, w których wykazano znaczną przydatność oceny stężeń peptydów natriuretycznych w potwierdzaniu lub wykluczaniu niewydolności serca u pacjentów z ostrą dusznością było, opublikowane w 2002 roku, prospektywne badanie *Breathing Not Properly* [3]. Przyłóżkowy pomiar BNP przeprowadzono u 1586 pacjentów, którzy zgłosili się na oddział pomocy doraźnej z powodu ostrej duszności. W grupie pacjentów z dusznością, u których za pomocą specjalistycznej procedury (w tym badania ECHO) zdiagnozowano niewydolność serca, średnie stężenie BNP wyniosło 675 ± 450 pg/ml, natomiast u pacjentów z dusznością, u których nie wykazano cech niewydolności serca, stężenie BNP wynosiło jedynie 110 ± 225 pg/ml. Co ważne z praktycznego punktu widzenia, badanie to pozwoliło ustalić, że uzyskanie wartości BNP poniżej tak zwanego poziomu odcięcia (ang. *cut-off*), równego 100 pg/ml, charakteryzuje się 90-procentową czułością i 76-procentową swoistością, a także 83-procentową skutecznością w wykluczeniu sercowych przyczyn ostrej duszności. Ustalenie poziomu odcięcia stężenia BNP na wysokości 50 pg/ml wiązało się z 96-procentową skutecznością w wykluczaniu kardiogennych przyczyn duszności. Zatem badanie to dostarczyło mocnych dowodów na to, że

oznaczanie stężenia BNP może znacząco zwiększyć skuteczność stawianych diagnoz i ułatwić wykluczenie kardiologicznych przyczyn ostrej duszności.

Badanie *PRIDE*

Wyniki badania *Breathing Not Properly* znalazły potwierdzenie w kolejnym badaniu o akronimie *PRIDE* (*Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*) [4]. W badaniu tym wzięło udział 600 pacjentów, którzy zgłosili się na oddział pomocy doraźnej z powodu ostrej duszności. Podobnie jak w poprzednim badaniu, wyniki pomiaru NT-proBNP porównano z diagnozą postawioną przez lekarzy specjalistów. Średnie stężenie NT-proBNP w grupie pacjentów z potwierdzeniem ostrej niewydolności serca jako przyczyny duszności wyniosło 4054 pg/ml w porównaniu z 131 pg/ml u pacjentów bez niewydolności serca. Autorzy badania wyznaczyli poziom odcięcia o wartości 300 pg/ml, przy którym negatywna wartość predykcyjna dla wykluczenia kardiogennych przyczyn duszności wynosiła 99%. Oznaczenie stężenia NT-proBNP okazało się najsilniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym w diagnozowaniu niewydolności serca. Co więcej, oznaczenie NT-proBNP było bardziej skuteczne w różnicowaniu przyczyn duszności niż sama ocena kliniczna. Podsumowując wyniki tej pracy, autorzy stwierdzili, że pomiar stężenia NT-proBNP może stanowić wartościowe narzędzie pomagające ustalić właściwą diagnozę u pacjentów zgłaszających się na oddziały pomocy doraźnej/izby przyjęć z powodu duszności.

Inne badania

Do podobnych wniosków dochodzili także autorzy kolejnych badań [11]. Vandembos i wsp. [12], obejmując analizą 236 pacjentów hospitalizowanych z powodu duszności, wykazali, że oznaczenie stężenia BNP znacznie zwiększa szansę postawienia prawidłowej diagnozy u pacjenta z dusznością. Badacze ci dowiedli, że ponad 1/4 wstępnych diagnoz postawionych na izbie przyjęć nie była trafna, jeśli nie oznaczono stężenia BNP. Trafność wstępnej diagnozy na podstawie oceny klinicznej pacjenta wynosiła 74%, natomiast dodanie oznaczenia wartości BNP z punktami odcięcia 100 i 250 pg/ml charakteryzowało się, odpowiednio, 87- i 91-procentową skutecznością. Podobnie El Mahmoud i wsp. [13] również wykazali skuteczność zastosowania BNP i NT-proBNP w różnicowaniu kardiogennych i niekardiogennych przyczyn duszności. Wyniki ich pracy sugerują, że uzyskanie pomiaru stężenia BNP poniżej 200 pg/ml i NT-proBNP poniżej 1000 pg/ml pozwala z dużą dozą dokładności wykluczyć chorobę serca jako przyczynę duszności [13]. Januzzi i wsp. [14] zbadali śmiertelność w grupie 599 pacjentów, którzy przed rokiem zgłosili się na oddział ratunkowy z powodu ostrej duszności. Autorzy ci wykazali, że najlepszym niezależnym czynnikiem prognostycznym były właśnie wartości stężeń BNP.

Różnicowanie kardiogennych i niekardiogennych przyczyn duszności jest szczególnie trudne u pacjentów w podeszłym wieku, obarczonych współwystępowaniem wielu przewlekłych chorób serca i układu oddechowego. Wyniki badań Ray i wsp. [15] wykazały, że u co najmniej 20% tych osób nieprawidłowo postawiono diagnozę niewydolności serca, co skutkowało wprowadzeniem nieprawidłowego leczenia. Jest to o tyle istotne, że śmiertelność w grupie pacjentów z nieprawidłową diagnozą, a co za tym idzie — nieprawidłowym leczeniem, była 2-krotnie wyższa niż w grupie pacjentów z właściwie postawioną diagnozą. Ci sami autorzy w opublikowanych w roku 2004 wynikach badania *Epidemiologic Study of Acute Dyspnea in Elderly Patients* (EPIDASA) wykazali, że zastosowanie wartości BNP na poziomie 250 pg/ml u pacjentów w podeszłym wieku z ostrą dusznością zwiększa dokładność prawidłowej diagnozy niewydolności serca z 77% do 84% [16].

ANP w diagnostyce ostrej duszności

Peptyd natriuretyczny typu B i NT-proBNP to nie jedyne peptydy natriuretyczne, które mogą służyć pomocą w diagnostyce niewydolności serca. W przypadku ANP, choć odkrytego długo przed BNP, stosunkowo niedaw-

no udowodniono potencjał diagnostyczny. W roku 2008 ogłoszono wyniki porównawczego badania *Biomarkers in Acute Heart Failure* (BACH), w którym oceniano możliwość zastosowania MR-ANP (*mid regional-atrial natriuretic peptide*) w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem ostrej niewydolności serca [17]. Okazało się, że oznaczanie MR-ANP jest co najmniej tak dokładne i skuteczne, jak BNP w diagnostyce niewydolności serca. Ogólnie rzecz biorąc, w badaniu BACH wykazano, że największą skuteczność metod laboratoryjnych w diagnostyce niewydolności serca uzyskuje się poprzez równoczesne oznaczenie kilku biomarkerów, czyli BNP, NT-proBNP i MR-ANP. Co więcej, oznaczenie MR-ANP było w stanie zwiększyć dokładność diagnozy szczególnie w tych sytuacjach klinicznych, w których zastosowanie BNP jest ograniczone (przewlekła niewydolność nerek, otyłość, podeszły wiek). Mimo interesujących wyników badania BACH, trudno się jednak spodziewać szerokiego rozpowszechnienia zaleceń jednoczesnego oznaczania BNP, NT-proBNP i MR-ANP. Jest to o tyle mało prawdopodobne, że jednym z argumentów zwolenników szerokiego zastosowania oznaczania peptydów natriuretycznych jest możliwość obniżenia kosztów związanych z diagnostyką i terapią pacjenta z podejrzeniem niewydolności serca.

Wpływ oznaczania peptydów natriuretycznych na dalsze postępowanie terapeutyczne i wskaźniki farmakoekonomiczne

To właśnie poszukiwanie korzyści, nie tylko diagnostycznych, ale i farmakoekonomicznych, było powodem przeprowadzenia w ostatnich latach wielu badań, których celem była ocena wpływu oznaczenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z ostrą dusznością na oddziałach pomocy doraźnej na decyzję o przyjęciu do szpitala, długość i koszty hospitalizacji, odsetek ponownych hospitalizacji oraz śmiertelność wewnątrzszpitalną i 30-dniową.

Badania BASEL i Rutten i wsp.

Pierwszym istotnym badaniem, w którym podjęto kompleksową próbę oceny opisanych wyżej wskaźników, było prospektywne, randomizowane badanie *B-type natriuretic peptide for Acute Shortness of breath Evaluation* (BASEL) [18] przeprowadzone w Szwajcarii przez Mueller i wsp. w latach 2001–2002. Objęto nim 452 pacjentów, którzy zgłosili się na oddział pomocy doraźnej z powodu ostrej duszności. Wszyscy pacjenci przy przyjęciu zostali przebadani przez co najmniej 2 lekarzy — szkolącego się rezydenta oraz lekarza internistę. W grupie osób, u których oznaczo-

no BNP, wykazano znamienne statystycznie ograniczenie potrzeby hospitalizacji (75% v. 85%) i intensywnej terapii (15% v. 24%), skrócenie czasu upływającego do wdrożenia właściwego leczenia (90 min v. 63 min), 20-procentowe skrócenie czasu hospitalizacji (11 dni v. 8 dni) oraz zmniejszenie całkowitych kosztów leczenia o 26%. W badaniu tym nie wykazano natomiast istotnych różnic między obiema grupami pacjentów w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej oraz 30-dniowej ani częstości ponownych przyjęć.

Co ciekawe, wyniki badania BASEL, choć bardzo obiecujące z punktu widzenia idei szerszego zastosowania BNP na oddziałach pomocy doraźnej, nie znalazły całkowitego potwierdzenia w podobnym badaniu przeprowadzonym kilka lat później w Holandii. Rutten i wsp. [19] oceniali wpływ oznaczenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z ostrą dusznością na długość i koszt hospitalizacji oraz śmiertelność wewnątrzszpitalną i 30-dniową. Do prospektywnego, randomizowanego badania zakwalifikowano 477 pacjentów, którzy zgłosili się z epizodem ostrej duszności na oddział ratunkowy, na którym pracowali szkolący się lekarze rezydenci. W badaniu tym nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w odsetku przyjęć pacjentów na oddział szpitalny (62% w grupie ze znanym wynikiem oznaczenia NT-proBNP v. 67% w grupie kontrolnej). Nie dowiedziono też wpływu znajomości wyniku NT-proBNP na długość hospitalizacji ani wskaźniki śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 30-dniowej. Stwierdzono natomiast, że średnia liczba dni, które minęły od przyjęcia na oddział ratunkowy do wypisania ze szpitala, była mniejsza w grupie ze znanym wynikiem NT-proBNP. Zaobserwowano również, że znajomość wyniku pomiaru NT-proBNP pozwoliła obniżyć średni całkowity koszt pobytu pacjenta w szpitalu.

Wyniki obu badań, choć przeprowadzonych w szpitalach o podobnej organizacji systemu pracy, nie prowadzą jednak do wspólnych wniosków. Przede wszystkim w pracy badaczy holenderskich nie potwierdzono wykazania przez badaczy szwajcarskich wpływu znajomości wyniku pomiaru stężenia peptydów natriuretycznych na zmniejszenie odsetka przyjęć do szpitala oraz długość hospitalizacji wśród pacjentów z ostrą dusznością. Jedną z prawdopodobnych przyczyn wspomnianych rozbieżności może być różnica struktury wiekowej pacjentów — w badaniu BASEL średni wiek pacjentów wynosił 70 lat, natomiast w pracy Rutten i wsp. [19] był o 11 lat niższy.

Badanie IMPROVE-CHF

Podobne w założeniach badania przeprowadzono również w kolejnych latach na kontynencie amerykańskim.

W roku 2007 opublikowano wyniki prospektywnego, randomizowanego badania o akronimie IMPROVE-CHF (*Improved Management of Patients with Congestive Heart Failure*) [20]. Zakwalifikowano do niego 500 pacjentów, którzy zgłosili się na oddziały ratunkowe 7 kanadyjskich szpitali z powodu duszności. Po wstępnej ocenie klinicznej, dokonanej przez specjalistów medycyny ratunkowej (*senior emergency specialists*), pacjenci zostali podzieleni na 2 grupy — grupę, w której wykonano i ujawniono lekarzom oznaczenie stężenia NT-proBNP (256 pacjentów) oraz grupę kontrolną, w której stosowano standardowe procedury diagnostyczno-terapeutyczne (254 pacjentów). Wykazano, że dodanie oznaczenia NT-proBNP do standardowej oceny klinicznej skutkowało znacznym zwiększeniem dokładności stawianej diagnozy. Ponadto wykazano, że znajomość wyniku NT-proBNP znamienne wpływa na różnicę w czasie pobytu na oddziale ratunkowym (5,6 h v. 6,3 h). Nie stwierdzono natomiast różnic w zakresie częstości przyjęć na oddział szpitalny, długości hospitalizacji, czasu pobytu na oddziale intensywnej terapii czy śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 60-dniowej. Ponadto zaobserwowano redukcję częstości ponownych hospitalizacji wśród pacjentów ze znanym wynikiem NT-proBNP (13% v. 20%). Stwierdzono również, że wprowadzenie NT-proBNP do diagnostyki pozwoliło na 15-procentowe obniżenie całkowitych kosztów leczenia pobytu pacjenta w szpitalu, co było związane z mniejszą koniecznością wykonania kosztownych zabiegów diagnostycznych.

Badania REDHOT II i BNP in SOB

Zdecydowanie sceptyczni wobec konieczności stosowania pomiarów BNP w diagnostyce pacjentów z podejrzeniem ostrej niewydolności serca byli autorzy badania *Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial* (REDHOT II) [21]. Przeprowadzono je w warunkach 10 szpitalnych oddziałów ratunkowych w Stanach Zjednoczonych, na których dyżury pełnili specjaliści medycyny ratunkowej. Singer i wsp. [21] objęli prospektywnym, randomizowanym badaniem grupę 447 osób (u 228 seryjnie oznaczano stężenia BNP, pozostałych 219 stanowiło grupę kontrolną) zgłaszających się na oddziały ratunkowe z objawami sugerującymi ostrą niewydolność serca (ale po wykluczeniu m.in. takich przyczyn, jak zawał serca z uniesieniem odcinka ST). Porównując grupę badaną z grupą kontrolną, nie wykazano istotnej różnicy w odniesieniu do długości hospitalizacji, śmiertelności wewnątrzszpitalnej, 30-dniowej śmiertelności, a także liczby ponownych hospitalizacji. Autorzy badania REDHOT II w podsumo-

waniu jego wyników wykazywali brak istotnych korzyści z zastosowania pomiarów BNP w diagnostyce pacjentów z objawami sugerującymi ostrą niewydolność serca.

Równie sceptyczni co do zasadności oznaczania stężenia BNP u pacjentów z ostrą dusznością zgłaszających się na oddziały ratunkowe byli autorzy badania *BNP in Shortness of Breath* (BNP in SOB) przeprowadzonego w Australii, którego wyniki opublikowano w 2009 roku [22]. Schneider i wsp. [22] przeprowadzili analizę 612 pacjentów z ostrą dusznością leczonych na oddziale ratunkowym przez specjalistów medycyny ratunkowej. U 306 pacjentów wykonano pomiar stężenia BNP, pozostałych 306 pacjentów stanowiło grupę kontrolną. W badaniu wykazano, że oznaczenie BNP nie wpłynęło na zmianę wskaźnika przyjęć, długość hospitalizacji, postępowanie terapeutyczne, śmiertelność 30-dniową ani wskaźnik ponownej hospitalizacji.

Podsumowując, Schneider i wsp. [22] stwierdzili, że pomiar BNP nie wpływa znacząco na decyzję o hospitalizacji, jej długość ani też na sposób leczenia. W związku z powyższym badacze ci wskazywali nawet na konieczność zaprzestania rutynowego oznaczania BNP u wszystkich pacjentów zgłaszających się na oddziały ratunkowe z objawami ostrej duszności. Autorzy badania zauważają jednak, że o ile pomiar BNP u wszystkich pacjentów z ostrą dusznością nie wpływał na ich ocenę kliniczną i zastosowane leczenie, to powyższe wnioski nie muszą znaleźć potwierdzenia w ocenie pacjentów z łagodną dusznością.

Metaanaliza badań opisujących kliniczne i farmakoekonomiczne efekty oznaczania peptydów natriuretycznych u pacjentów z ostrą dusznością

Wyniki opisanych wyżej 5 badań: BASEL, badanie Rutten i wsp., IMPROVE-CHF, REDHOT II i BNP in SOB [18–22], zostały poddane metaanalizie przez Lam i wsp. [23], której wyniki ukazały się pod koniec 2010 roku. Podsumowując wyniki powyższych prac, autorzy metaanalizy dowiedli, że oznaczenie stężenia BNP u pacjentów zgłaszających się na oddziały ratunkowe z ostrą dusznością przyczynia się do skrócenia hospitalizacji średnio o 1 dzień, może mieć niewielki wpływ na zmniejszenie odsetka przyjęć do szpitala, ale nie wpływa na wskaźniki śmiertelności wewnątrzszpitalnej i 30-dniowej. Zatem, w opinii autorów metaanalizy, oznaczenie BNP u pacjentów z ostrą dusznością ma stosunkowo niewielki wpływ na dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. Autorzy słusznie jednak zauważają, że wyniki ich analizy powinny być przyjmowane ostrożnie, głównie z uwa-

gi na stosunkowo niewielką grupę badanych pacjentów, znaczną heterogenność porównywanych badań oraz różnice w organizacji funkcjonowania oddziałów ratunkowych w różnych krajach.

DYSKUSJA

Wyniki opisanych wyżej prac wskazują, że oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów, którzy zgłaszają się do szpitala z ostrą dusznością, pomaga różnicować jej kardiogenne i niekardiogenne przyczyny. Warto zauważyć, że większość badań podkreśla szczególną wagę faktu uzyskania prawidłowych wartości BNP w wykluczeniu niewydolności serca jako przyczyny duszności. Interpretacja taka jest dopuszczalna jedynie pod warunkiem, że krwi nie pobrano w czasie pierwszej godziny od wystąpienia duszności. Trzeba także pamiętać, że wynik oznaczenia BNP w dalszym ciągu należy traktować jako badanie dodatkowe, a nie ostatecznie decydujące o diagnozie. Jest to szczególnie istotne w przypadku uzyskania wartości BNP wyższych niż 400 pg/ml u pacjentów z ostrą dusznością. Wydaje się, że uzyskanie takiego wyniku bywa niekiedy traktowane zbyt jednostronnie. Stężenie BNP powyżej 400 pg/ml z bardzo dużym prawdopodobieństwem (poza sytuacjami długotrwałego podwyższenia wartości BNP, na przykład w niewydolności nerek) wskazuje na to, że za występowanie obecnych objawów pacjenta odpowiada niewydolność serca, ale — co szczególnie istotne — nie wyklucza współistnienia innych chorób, na przykład takich, jak POChP, zatorowość płucna czy zapalenie płuc.

Należy też podkreślić, że w żadnym przypadku oznaczenie peptydów natriuretycznych nie może i nie powinno zastąpić badania ECHO w diagnostyce niewydolności serca. Samo oznaczenie BNP nie pozwala, na przykład, na odróżnienie skurczowej i rozkurczowej niewydolności serca. Tym niemniej ocena BNP i uzyskanie wyniku poniżej wartości *cut-off* (100 pg/ml dla BNP czy 300 pg/ml dla NT-proBNP) pozwala wyodrębnić tę grupę pacjentów, u których nie ma szczególnie pilnej konieczności wykonania badania ECHO. Sporo niejasności wciąż istnieje odnośnie do tak zwanej szarej strefy, czyli uzyskania wyników BNP w przedziale 100–400 pg/ml. W takim przypadku w stanowiskach ekspertów zaleca się wykonanie badania ECHO w celu uściślenia diagnozy. W świetle tych rekomendacji interesująco przedstawiają się wyniki własnych obserwacji pacjentów skierowanych do Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z objawami sugerującymi

między innymi niewydolność serca (duszność, obrzęki podudzi, osłabienie ogólne). Parametry echokardiograficzne pacjentów z grupy z wartościami BNP w przedziale 100–400 pg/ml były bardzo zbliżone do parametrów pacjentów ze stężeniami BNP mniejszymi niż 100 pg/ml. Potwierdza to konieczność zachowania szczególnej ostrożności w rozpoznawaniu jedynie niewydolności serca w tej grupie pacjentów i konieczności uwzględnienia innych rozpoznań, między innymi współwystępowania POChP. Doświadczenie własne oraz wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zaskakująco niski poziom rozpoznawalności tej jednostki chorobowej. W badaniu Bednarka i wsp. [24] wykonanym u pacjentów pozostających pod opieką poradni lekarza rodzinnego wykazano, że u mniej niż 20% pacjentów z podmiotowymi i/lub spirometrycznymi cechami POChP wcześniej postawiono diagnozę tej choroby. Główną tego przyczyną wydaje się nierzadko brak charakterystycznych objawów osłuchowych wśród pacjentów nawet z dość zaawansowanymi postaciami POChP oraz stosunkowo rzadkie wykonywanie badania spirometrycznego, które stanowi najbardziej czułe narzędzie w diagnostyce obturacji dolnych dróg oddechowych. Obturacja dróg oddechowych obecna w przypadku POChP nie zawsze musi się objawiać takimi zmianami osłuchowymi, jak świsty i firczenia, które w dość powszechnym mniemaniu są traktowane jako główny czy nawet jedyny objaw bronchospazmu. Natomiast badanie przedmiotowe układu oddechowego w POChP może często nie wykazywać istotnych odchyłań od stanu prawidłowego bądź ujawnić jedynie osłabiony szmer pęcherzykowy. W praktyce objaw ten jest dość rzadko dostrzegany i opisywany, zwłaszcza że jest niekiedy interpretowany (w niektórych sytuacjach słusznie) jako wyraz niepełnej współpracy pacjenta w czasie badania. Jednak badanie spirometryczne, choć niewymagające kosztownej aparatury, wciąż nie znalazło w polskich warunkach należnego sobie miejsca jako powszechnej metody badań przesiewowych wykonywanych u pacjentów z dusznością, zwłaszcza z wywiadem palenia tytoniu. Można odnieść subiektywne wrażenie, że czasem raz postawione w przeszłości rozpoznanie niewydolności serca stanowi wygodne i proste wytłumaczenie przyczyny każdego kolejnego epizodu duszności. Zależność ta jest zresztą obustronna i niekiedy prowadzi do późnego postawienia diagnozy niewydolności serca u pacjentów z wieloletnim wywiadem POChP. Natomiast z pogłębionych badań epidemiologicznych wynika, że 20–30% pacjentów z niewydolnością serca choruje rów-

nież na POChP [9]. Ogólnie rzecz biorąc, niedodiagnozowanie POChP jest ważnym problemem w świetle omawianej tematyki peptydów natriuretycznych, gdyż choroba ta jest również związana z podwyższonym (w porównaniu z osobami zdrowymi) stężeniem BNP, zarówno w fazie stabilnej, jak i w okresie zaostrzenia [25, 26]. Zjawisko to ma miejsce nawet przy braku cech nadciśnienia płucnego czy serca płucnego. Trudno dziś jednoznacznie określić, czy istnieje bezpośrednia zależność między stopniem zaawansowania POChP, ocenianym na podstawie spirometrii, i wartościami BNP. Istnienie takiej korelacji zaobserwowali Bozkanat i wsp. [26], ale nie potwierdzono jej ani w badaniu Inoue i wsp. [25] ani w obserwacjach własnych autorów niniejszej pracy.

Podsumowując, z jednej strony, z indywidualnego punktu widzenia lekarza pracującego na oddziale pomocy doraźnej zmuszonego do postawienia wstępnej diagnozy, oznaczenie peptydów natriuretycznych jest cennym narzędziem istotnie zwiększającym szanse na ustalenie prawidłowej diagnozy, nawet w sytuacji braku dostępu do bardziej zaawansowanych metod diagnostycznych (tab. 1). Z drugiej strony jednak, oznaczanie BNP i NT-proBNP nie wpływa jednoznacznie korzystnie na takie wskaźniki kliniczne i farmakoekonomiczne, jak odsetek przyjęć do szpitala, długość hospitalizacji czy śmiertelność wewnątrzszpitalna i 30-dniowa. W 3 badaniach zaobserwowano redukcję całkowitych kosztów hospitalizacji w przypadku wstępnego pomiaru stężeń peptydów natriuretycznych. Wydaje się jednak, że nie

Tabela 1. Podsumowanie wpływu oznaczenia stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z ostrą dusznością

Oznaczenie stężenia BNP u pacjenta z ostrą dusznością	Efekt
Zwiększenie dokładności dokonania lub wykluczenia rozpoznania niewydolności serca	+++
Zmniejszenie odsetka przyjęć do szpitala	+/-
Skrócenie pobytu na SOR	+/-
Skrócenie czasu hospitalizacji	+
Zmiana dalszego postępowania terapeutycznego	+/-
Zmniejszenie kosztów hospitalizacji	+/?
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	-
Śmiertelność 30-dniowa	-
Wskaźnik ponownych hospitalizacji	-/?

+++ udowodniony bardzo korzystny efekt; +/- dane pochodzące z różnych badań są niejednoznaczne; + korzystny efekt; - brak wpływu; +/? część badań wskazuje na korzystny efekt/brak danych; -/? część badań wskazuje na brak korzystnego efektu/brak danych

powinno się automatycznie przenosić wniosków z badań europejskich, amerykańskich czy australijskich na grunt polski. Analiza powyższych badań, także tych sceptycznych wobec zastosowania peptydów natriuretycznych w diagnostyce pacjentów z ostrą dusznością, wskazuje na jedną istotną prawidłowość — efekty zastosowania BNP w dużym stopniu zależą od rodzaju organizacji pracy na oddziale ratunkowym, która może przecież się różnić nie tylko między różnymi państwami, ale także między różnymi ośrodkami krajowymi. Dlatego warto jeszcze raz przypomnieć, że oznaczenie peptydów natriuretycznych przynosiło pozytywne efekty diagnostyczno-terapeutyczne głównie wtedy, gdy zlecali je szkolący się lekarze pracujący na szpitalnych oddziałach ratunkowych. Takich korzyści nie obserwowano już jednak w przypadku pracujących na takich oddziałach lekarzy specjalistów [27].

Czy w świetle opisanych wyżej badań warto zalecać rutynowe oznaczenie BNP u pacjentów kierowanych do szpitali z powodu ostrej duszności? Niewątpliwie, z punktu widzenia komfortu pracy lekarzy SOR czy oddziałów internistycznych bez możliwości szybkiego wykonania badania ECHO, dodanie badania BNP do tak zwanego zestawu dyżurowego znacznie zwiększyłyby szansę postawienia dokładniejszej diagnozy. W trudniejszej sytuacji pozostają jednak te instytucje i organy, które ewentualnie miałyby wziąć na siebie odpowiedzialność za powszechne wprowadzenie takiego badania do rutynowej diagnostyki. Obecnie podjęcie takiej decyzji (ze wszystkimi jej konsekwencjami klinicznymi i farmakoekonomicznymi) byłoby utrudnione z powodu niedostatecznej liczby badań, w których w warunkach polskich oceniono by potencjalny korzystny wpływ oznaczania BNP na zmianę postępowania diagnostyczno-terapeutycznego wobec pacjentów z ostrą dusznością.

PIŚMIENNICTWO

- Niska R., Bhuiya F., Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Emergency Department Summary. *National Health Statistic Reports* 2010; 26: 1–31.
- McCaig L.F., Burt C.W. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2003 Emergency Department Summary. *Advance Data From Vital and Health Statistics* 2005; 358: 1–37.
- Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. i wsp. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161–167.
- Januzzi J.L. Jr, Camargo C.A., Anwaruddin S. i wsp. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 948–954.
- Silver M.A., Maisel A., Yancy C.W. i wsp. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest. Heart Fail.* 2004; 10 (5 supl. 3): 1–30.
- Palazzo A., Gallotta M., Quatrini I. i wsp. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010; 6: 411–418.
- Shelton R.J., Clark A.L., Goode K. i wsp. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2353–2361.
- Mair J., Hammerer-Lercher A., Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic hormones on the diagnosis and management of heart failure. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2001; 39: 571–588.
- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
- Wang H.K., Tsai M.S., Chang J.H. i wsp. Cardiac ultrasound helps for differentiating the causes of acute dyspnea with available B-type natriuretic peptide tests. *Am. J. Emerg. Med.* 2010; 28: 987–993.
- Ray P., Deleme S., Jourdain P. i wsp. Differential diagnosis of acute dyspnea: the value of B natriuretic peptides in the emergency department. *QJM* 2008; 101: 831–843.
- Vandenbos F., Mejdoubi N.E., Pinier Y. i wsp. BNP tests in the emergency department to diagnose congestive heart failure. *Presse Med.* 2006; 35 (11 Pt 1): 1625–1631.
- El Mahmoud R., Alibay Y., Brun-Ney D. i wsp. Type B natriuretic peptide (BNP) versus n-terminal type B natriuretic propeptide in the diagnosis of cardiac failure in the elderly over 75 population. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 2006; 99: 201–207.
- Januzzi J.L. Jr, Sakhuja R., O'Donoghue M. i wsp. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 315–320.
- Ray P., Birolleau S., Lefort Y. i wsp. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit. Care* 2006; 10: R82.
- Ray P., Arthaud M., Lefort Y., Birolleau S., Beigelman C., Riou B.; EPIDASA Study Group. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 2230–2236.
- Maisel A., McDonough T. Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. ESC Congress Reports. European Society of Cardiology, Valbonne, France 2008.
- Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 647–654.
- Rutten J.H., Steyerberg E.W., Boomsma F. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in the emergency department: beneficial effects on hospitalization, costs, and outcome. *Am. Heart J.* 2008; 156: 71–77.
- Moe G.W., Howlett J., Januzzi J.L. i wsp. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007; 115: 3103–3110.
- Singer A.J., Birkhahn R.H., Guss D. i wsp. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT II): a randomized controlled trial of the effect of serial B-type natriuretic peptide testing on patient management. *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 287–293.
- Schneider H.G., Lam L., Lokuge A. i wsp. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 365–371.
- Lam L.L., Cameron P.A., Schneider H.G. i wsp. Meta-analysis: effect of B-type natriuretic peptide testing on clinical outcomes in patients with acute dyspnea in the emergency setting. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153: 728–735.
- Bednarek M., Maciejewski J., Wozniak M. i wsp. Prevalence, severity and under-diagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63: 402–407.
- Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T. i wsp. High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern. Med.* 2009; 48: 503–512.
- Bozkanat E., Tozkoparan E., Baysan O., Deniz O., Ciftci F., Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33: 537–544.
- Lokuge A., Lam L., Cameron P. i wsp. B-type natriuretic peptide testing and the accuracy of heart failure diagnosis in the emergency department. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3: 104–110.