

NT-proBNP, srdeční selhání a funkce ledvin

Subanalýza studie PRIDE

Vyšetření pacientů s akutně vzniklou dušností zaměstnává každý den snad všechna příjmová oddělení nemocnic. Stanovení přesné příčiny dušnosti a správně zvolená léčba jsou základní předpoklady pozitivního klinického vývoje nemocných. Průkopnickou prací klinického využití stanovení N-terminálního fragmentu natriuretického propetidu typu B (NT-proBNP) v diferenciální diagnostice akutní dušnosti se stala studie PRIDE. Dnes vám přinášíme výsledky subanalýzy této studie, která se zaměřila na posouzení možného ovlivnění hladiny NT-proBNP sníženou funkcí ledvin.

O čem byla studie PRIDE

Skupina amerických vědců publikovala v loňském roce výsledky prospektivní klinické studie PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) s pěti sty devadesáti devíti pacienty, kteří prošli příjmovými odděleními nemocnic pro akutně vzniklou dušnost. Ošetřující lékaři stanovili nebo vyloučili diagnózu akutní srdeční dekompenzace jen podle klinického stavu pacienta, ale zároveň odebrali pacientům krev na vyšetření NT-proBNP. Investigátoři potom srovnávali naměřené hladiny NT-proBNP s diagnózou akutního srdečního selhání, stanovenou lékaři jen na základě klinického vyšetření. Ve zkoumaném vzorku pacientů trpělo akutní srdeční insuficiencí 209 jedinců (35 %). Jejich průměrná hladina NT-proBNP byla 4054 pg/ml. U zbývajících 390 pacientů (65 %) byla dušnost vyvolána jiným onemocněním (chronická obstrukční plicní nemoc, plicní embolie, akutní bronchitida, ...). Průměrná hodnota

Věk nemocného (roky)	NT-proBNP (pg/ml)		
< 50	< 300	300 - 450	> 450
50 - 75	< 300	300 - 900	> 900
> 75	< 300	300 - 1800	> 1800
INTERPRETACE	Akutní srdeční selhání vyloučené	Akutní srdeční selhání nepravděpodobné	Akutní srdeční selhání potvrzené (vysoce pravděpodobné)

Tab. 1: Doporučené cut-off hodnoty NT-proBNP pro diagnózu akutní srdeční dekompenzace dle věku

NT-proBNP u takových pacientů byla 131 pg/ml ($p < 0,001$). Na základě výsledků této studie byly doporučeny cut-off hodnoty NT-proBNP pro potvrzení nebo vyloučení akutního srdečního selhání podle věku (viz tabulka 1). Stanovení koncentrace NT-proBNP mělo oproti jen klinickému vyšetření vyšší výpovědní hodnotu pro stanovení správné diagnózy srdečního selhání ($p = 0,006$). Prokázalo se, že pro správnou diagnózu akutního srdečního selhání je vhodnější kombinovat hodnocení klinického nálezu s hladinou NT-proBNP.

Důvody pro subanalýzu

V prestižním odborném časopise Journal of the American College of Cardiology byly začátkem letošního roku publikovány výsledky subanalýzy studie PRIDE. Tato analýza se zaměřila na možný vliv snížených renálních funkcí na hladinu NT-proBNP u pacientů s akutním městnavým srdečním selháním. Autory studie vedly k této subanalýze dvě základní skutečnosti:

1. renální nedostatečnost je rizikovým faktorem rozvoje kardiovaskulárních one-

mocnění a za

2. existující kontroverzní názory na možnost ovlivnění hladin natriuretických peptidů (BNP a *NT-proBNP*) ledvinou nedostatečností.

Hladina *NT-proBNP* a hodnota glomerulární filtrace byly stanoveny u všech 599 pacientů zařazených do studie. Autoři subanalýzy hodnotili i 60-denní mortalitu nemocných s akutním srdečním selháním v závislosti na hladině *NT-proBNP*. Pro potřeby subanalýzy byly po ukončení studie ze zmražených krevních vzorků všech pacientů získaných při vstupním vyšetření stanoveny i hodnoty natriuretického peptidu typu B (BNP).

Hodnota glomerulární filtrace (GFR) se u nemocných ve studii PRIDE pohybovala v rozmezí od 14,8 ml/min/1,73 m² po 252 ml/min/1,73 m². 206 (34 %) pacientů trpělo střední až závažnou renální insuficiencí (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Pacienti s poklesem renálních funkcí byli častěji muži, lidé vyššího věku s více rizikovými faktory pro výskyt srdečního selhání a lidé s fibrilací síní, infarktem myokardu nebo hypertenzí v anamnéze (viz tabulka 2). Ledvinná nedostatečnost patřila mezi statisticky významné predisponující faktory městnavého srdečního selhání. U pacientů s akutním srdečním selháním, kteří zároveň trpěli porušenou funkcí ledvin, byly

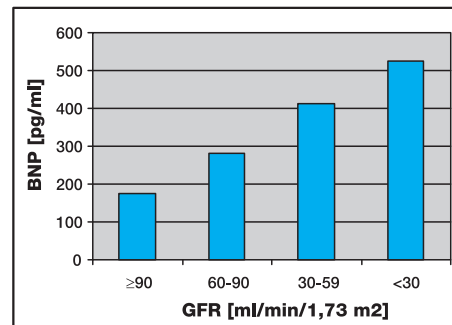
echokardiograficky prokázány patologické změny srdečního svalu a kardiální dysfunkce. Pacienti s akutním srdečním selháním a sníženou funkcí ledvin měli závažnější příznaky srdeční dekompenzace, než pacienti bez renální insuficience (p<0,001).

Má renální insuficience vliv na hladinu natriuretických peptidů?

390 pacientů ve studii PRIDE netrpělo akutní srdeční nedostatečností, akutně vzniklá dušnost měla jinou příčinu. U těchto pacientů byly střední hodnoty *NT-proBNP* u pacientů se sníženou funkcí ledvin (p<0,001) sice vyšší, ale naměřené hladiny byly ve většině případů nižší, než doporučené cut-off hodnoty pro potvrzení akutního srdečního selhání pro danou věkovou skupinu.

Podobné výsledky autoři subanalýzy zjistili při hodnocení vzájemného vztahu mezi hladinou BNP a hodnotou glomerulární filtrace. U 209 pacientů se srdečním selháním stoupaly střední hodnoty BNP s tím, jak klesala hodnota glomerulární filtrace (viz graf 1).

Při hodnocení ovlivnění obou testovaných peptidů - *NT-proBNP* a BNP - poruchou glomerulární filtrace byla zjištěna skutečnost, že oba parametry stoupají s poklesem hodnoty GFR, ať už šlo o pa-



Graf 1: Střední hodnoty BNP u pacientů s akutním srdečním selháním v závislosti na hodnotě GFR

cienty s potvrzeným akutním srdečním selháním, nebo o pacienty s akutně vzniklou dušností z jiné příčiny.

Pomocí ROC křivky (Receiver-operating characteristic) hodnotili autoři subanalýzy specifickou a senzitivitu *NT-proBNP* pro stanovení diagnózy akutního srdečního selhání. U pacientů s GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² (n=393) byla plocha pod ROC křivkou 0,95, což značí extrémně vysokou senzitivitu a specifickou měření *NT-proBNP* pro detekci akutního srdečního selhání. U pacientů s GFR < 60 ml/min/1,73 m² (n=206) byla plocha pod ROC křivkou 0,88, tedy *NT-proBNP* je výborným senzitivním a specifickým ukazatelem akutního srdečního selhání. Rozdíl mezi plochami pod ROC křivkou u pacientů s GFR ≥ a <60 ml/min/1,73 m² nebyl statisticky významný (p=0,36).

Negativní prediktivní hodnota

	Hodnota glomerulární filtrace [ml/min/1,73m ²]				p
	<30 n = 19	30 - 59 n = 188	60 - 89 n = 226	≥ 90 n = 166	
Věk (průměr ± SD) v letech	78,0 ± 7,6	73,1 ± 12,4	60,7 ± 15,7	51,3 ± 15,7	< 0,001
Muži	89 %	52 %	47 %	45 %	0,002
CHF v anamnéze	89 %	44 %	18 %	6 %	< 0,001
Infarkt myokardu v anamnéze	16 %	20 %	10 %	7 %	0,001
Fibrilace síní v anamnéze	16 %	24 %	10 %	5 %	< 0,001
Diabetes mellitus	26 %	9 %	5 %	2 %	< 0,001
Hypertenze	63 %	62 %	50 %	31 %	< 0,001
cTnT, ng/ml (průměr ± SD)	0,20 ± 0,36	0,15 ± 0,55	0,21 ± 0,48	0,37 ± 0,80	0,31
Kreatinin, mg/dl (průměr ± SD)	2,21 ± 0,31	1,47 ± 0,00	1,47 ± 0,33	0,75 ± 0,14	< 0,001
Akutní srdeční selhání	74 %	61 %	25 %	15 %	< 0,001
NYHA třída u pac. se srdečním selháním					< 0,001
II (n=29)	5 %	15 %	16 %	8 %	
III (n=73)	19 %	33 %	40 %	36 %	
IV (n=107)	76 %	52 %	44 %	56 %	

CHF = městnavé srdeční selhání, cTnT = troponin T, NYHA = klasifikace tíže srdečního selhání, New York Heart Association, p vyjadřuje statistickou významnost daného faktoru pro existenci renální insuficience ve zkoumaném souboru

Tab. 2: Charakteristika pacientů rozdělených podle hodnot GFR

NT-proBNP (vyloučení akutního srdečního selhání při cut-off 300 pg/ml) byla ve skupině pacientů s narušenou funkcí ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) 94 % a ve skupině pacientů s GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² 100%.

NT-proBNP, renální funkce a mortalita

Během 60-denního sledování pacientů po vyšetření na akutním příjmovém oddělení jich 30 (5 %) zemřelo. Hodnoty **NT-proBNP** byly vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), kteří během 60-denního období zemřeli (n=17), ve srovnání s pacienty přeživšími (p=0,001). Stejně tak zemřeli pacienti s GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² měli vyšší hodnoty **NT-proBNP** ve srovnání s přeživšími bez poruchy funkce ledvin (p<0,001).

Zvýšená hladina **NT-proBNP** byla nejvýraznějším nezávislým předpovědním faktorem šedesátidenní mortality pacientů s akutním srdečním selháním.

Poučení ze studie PRIDE

Autoři subanalýzy studie PRIDE došli k závěru, že měření hladiny **NT-proBNP** je cennou diagnostickou pomůckou při vyšetřování pacientů s akutně vzniklou dušností, a to *bez ohledu na stav ledvinných funkcí*. Hladina **NT-proBNP** je zvýšená u pacientů s akutním srdečním selháním a poruchou funkce ledvin, kteří mají zároveň echokardiograficky prokazatelné strukturální poškození myokardu a trpí volumovou expanzí.

U pacientů zařazených do studie PRIDE byla zjištěna *vysoká koincidence srdečního selhání a poruchy funkce ledvin*. Vyšetření natriuretických peptidů (BNP a **NT-proBNP**) u pacientů se srdeční a zároveň renální nedostatečností bylo ovliv-

něné sníženou renální clearance. U **NT-proBNP** o něco více, než u BNP, *ale* podstatně méně, než referovali někteří autoři před několika lety. Senzitivita a specifita vyšetření **NT-proBNP** pro diagnózu akutního srdečního selhání je velmi vysoká i u pacientů s porušenou funkcí ledvin. Je dokonce *lepší*, než senzitivita a specifita BNP u pacientů s renální nedostatečností, zjištěná v mezinárodní studii BNP (**B**reathing **N**ot **P**roperly), která hodnotila diagnostickou průkaznost BNP pro stanovení diagnózy akutní srdeční dekompenzace u dušných pacientů.

V současné době mají vědci před sebou výzvu, aby ozřejmili clearance **NT-proBNP** z lidského těla a ujasnili vztahy mezi ledvinnými funkcemi a hladinami **NT-proBNP**.

Zdroj:

1) Anwaruddin S. et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results From the ProBNP Investigation of

Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. JACC, 2006, Vol 47, 1:91-7

2) Januzzi JL et al. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study Am J Cardiol 2005;95:948-954

Rozhovor s André Hoffmannem:

Rodiny Oeri a Hoffmann zůstanou majiteli většiny akcií i po roce 2009

André Hoffmann

Viceprezident rady představenstva Roche a mluvčí rodinných majitelů většinových akcií

Roche je v Basileji už více než celé století. Myslíte, že tady bude ještě za dalších sto let?

André Hoffmann: Roche má v Basileji silné kořeny. Je zde centrála společnosti a všechna důležitá rozhodnutí týkající se celé skupiny se odehrávají v Basileji. Roche má v této oblasti také provozovny pro výzkum, vývoj a výrobu. Muselo by se stát hodně věcí, aby se Roche rozhodl přemístit se jinam. Společnost, která chce uspět, se musí držet jednoho místa. To se týká zvláště mezinárodních společností.

Posuzuje rada opakovaně vhodnost oblastí, ve kterých má Roche centrály, jako center pro obchod?

AH: Taková posouzení se provádějí pravidelně jako součást rozhodování o investičních záměrech. Když Roche uvažuje o novém výzkumném středisku, musíme se nejprve ubezpečit, že vybrané místo splňuje všechny naše požadavky.

Roche má stabilní strukturu vlastníků, rozhodující podíl akcií je výhradně v rukou rodinných akcionářů. Není to jakási forma „domobraný“ pro části společnosti sídlící v Basileji?

AH: S domobranou to nemá nic společného. Nepochybují ale o tom, že stabilní vlastnická struktura společnosti pomáhá

při dosahování dlouhodobých cílů. Nezávislost, kterou tím Roche získává, je v dnešním rychle se měnícím světě nepochybně výhodou. Zhruba 70 000 zaměstnanců Roche tak ví, že si naše rodiny uvědomují svou zodpovědnost.

Co se stane, až v roce 2009 vyprší v současnosti platná dohoda o sdruženém držení akcií?

AH: Buďte ujištěni, že rodiny Oeri a Hoffmann si udrží své rozhodující podíly v Roche i po roce 2009. Už dávno jsme začali plánovat budoucnost.

Pana Hoffmanna zpovídal Peter Hody.