

# Faktory se vztahem k hodnotám NT-proBNP u starších pacientů

*s normální systolickou funkcí levé komory  
bez známek srdečního selhání*

## Úvod

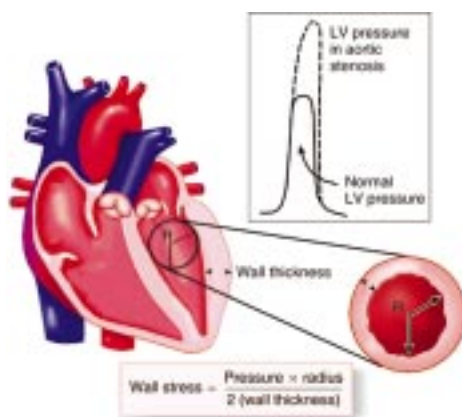
Natriuretické peptidy typu B jsou syntetizovány v srdci, primárně svalovinou síní a až při syndromu srdečního selhání dochází k aktivaci genů pro syntézu BNP v komorách, které jsou pak jeho hlavním zdrojem. Do cirkulace se BNP dostává jako prohormon proBNP, který je enzymaticky štěpen na vlastní biologicky aktivní hormon BNP a biologicky neaktivní fragment NT-proBNP<sup>(1,2)</sup>.

Stimulem k sekreci natriuretických peptidů typu B je zvýšené napětí ve stěně srdeční dutiny v důsledku objemového nebo tlakového přetížení a jejich fyziologické účinky jsou zvýšení diurézy včetně zvýšeného vylučování sodíku, vazodilatace, inhibice reninu a angiotenzinu a antifibrotický efekt<sup>(3)</sup>.

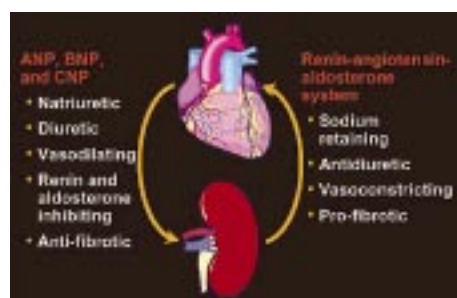
V kardiorenální ose působí antagonisticky vůči systému renin - angiotenzin - aldosteron (Obr. 1, 2).

Hladina natriuretických peptidů, zejména BNP a jeho fragmentu NT-proBNP, dobře koreluje s funkční třídou NYHA, ejekční frakcí (EF) levé komory (LK) a prognózou u pacientů se syndromem srdečního selhání (SS) v důsledku systolické dysfunkce levé komory<sup>(4,5)</sup>.

U běžné populace a pacientů bez syndromu SS je zvýšení hodnot natriuretických peptidů považováno za prognosticky významné stran mortality a výskytu



Obr. 1: Napětí ve stěně levé komory - wall stress - je přímo úměrné tlaku a poloměru LK a nepřímo úměrné síle stěny LK.



Obr. 2: Kardiorenální osa a fyziologické účinky natriuretických peptidů

kardiovaskulární příhody, a to bez ohledu na funkci LK<sup>(6)</sup>.

## Cíl práce

Poukázat na faktory, které mají vztah k hodnotám NT-proBNP u starších pacientů bez syndromu SS a s normální systolickou funkcí levé komory.

## Soubor

290 elektivních pacientů indikovaných ke koronarografickému vyšetření ve věku 50-82 let. Zařazení pacienti byli hemodynamicky stabilní, bez anamnézy infarktu myokardu (IM), bez chlopenní vady a s normální systolickou funkcí levé komory dle levostranné ventrikulografie. Vyloučeni byli pacienti s kreatininem >150 μmol/l.

## Metody

U všech pacientů bylo provedeno standardní vstupní klinické a laboratorní vyšetření.

Ve stejný den pak byly provedeny: levostranná srdeční katetrizace včetně ventrikulografie, odběr NT-proBNP a echokardiografické vyšetření srdce.

EF LK dle ventrikulografie byla hodnocena semikvantitativně v pravé boční projekci (RAO 30°).

Hodnota enddiastolického tlaku v levé komoře (LVEDP) byla odečtena před ventrikulografií automaticky jako průměr z osmi po sobě jdoucích stahů bez extrasystol (systém Cathcor Siemens).

Plazmatické koncentrace NT-proBNP byly stanoveny imunochemickou analýzou (analýzátor Elecsys® 2010, Roche Diagnostics).

Cut-off hodnoty pro diagnostiku dysfunkce LK byly stanoveny na 125 pg/ml,

resp. 450 pg/ml u pacientů starších 75 let<sup>(7)</sup>.

Krev byla odebrána ze sheatu z femorální tepny po provedení ventrikulografie a vzorky byly odeslány ke zpracování do 10 minut.

U všech pacientů byla ponechána zavedená farmakoterapie.

Echokardiografická vyšetření byla prováděna na přístroji Sonos 5500 (Hewlett Packard).

Rozměry srdečních dutin a síla stěn byly měřeny v parasternální dlouhé ose v 2D zobrazení.

Masa levé komory byla počítána dle Devereuxa a indexovaná na tělesný povrch.

RWT index (index relativní tloušťky stěny LK) byl počítán jako tloušťka septa + tloušťka zadní stěny/příčný rozměr LK.

Pulzní dopplerovské vyšetření mitrálního (vlny E, A) a plicního venózního toku (vlny S, D, Ar) a měření rychlostí mediální (Eamed.) a laterální (Ealat.) části mitrálního anulu bylo prováděno z hrotové 4CH projekce při krátké dechové pauze.

Diastolickou dysfunkci LK (DDLK) jsme kvantifikovali následovně: normální, porucha relaxace, pseudonormální a restriktivní plnění LK.

Diabetes, hypertenze, ischemická choroba srdeční (ICHS), body mass index (BMI), věk, pohlaví a enddiastolický tlak v levé komoře (LVEDP) byly vybrány jako faktory s možným dopadem na hladinu NT-proBNP. Z ECHO parametrů jsme hodnotili velikost levé síně, masu LK celkovou i indexovanou a RWT index.

## Statistická analýza

Rozložení hodnot NT-proBNP je charakterizováno mediánem, 1. a 3. kvantilem.

Po logaritmické transformaci hodnot NT-proBNP byla k posouzení vztahu mezi jednotlivými proměnnými a NT-proBNP použita bivariační lineární regresní analýza a multivariační ANCOVA.

ROC křivka byla vyhodnocena zvlášť pro pacienty ve věku 50-75 let a pacienty starší 75 let, devět pacientů s fibrilací síní nebylo do této analýzy zařazeno.

Za hladinu statistické významnosti jsme považovali  $p < 0,05$ .

Zpracování dat bylo provedeno statistickým programem Statistica 6.0 (Statsoft Inc., Tulsa, USA) a programem StatsDirect Version 2.6.2 (StatsDirect Ltd., Cheshire UK).

## Výsledky

Průměrný věk pacientů v souboru byl  $62 \pm 8$  (SD) let a 48 % tvořily ženy. 62 % pacientů z celkového počtu mělo hypertenzi, 18 % diabetes a 30 % ICHS.

Průměrná hodnota LVEDP byla  $13,5 \pm 5$  (SD) mmHg. Medián hodnot NT-proBNP byl 110 pg/ml (min. 11 pg/ml; max. 1943 pg/ml). Diastolickou dysfunkci dle ECHO vyšetření mělo 222 (76 %) pacientů. Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1, histogram hodnot NT-proBNP v grafu 1.

Z 252 pacientů ve věku 50-75 let mělo diastolickou dysfunkci dle ECHO vyšetření 198 (78 %) pacientů a 74 (37 %) pacientů z tohoto počtu mělo NT-proBNP  $> 125$  pg/ml, což odpovídá senzitivitě 37,37 % (95% CI; 30,62 % - 44,51 %) a specifícností

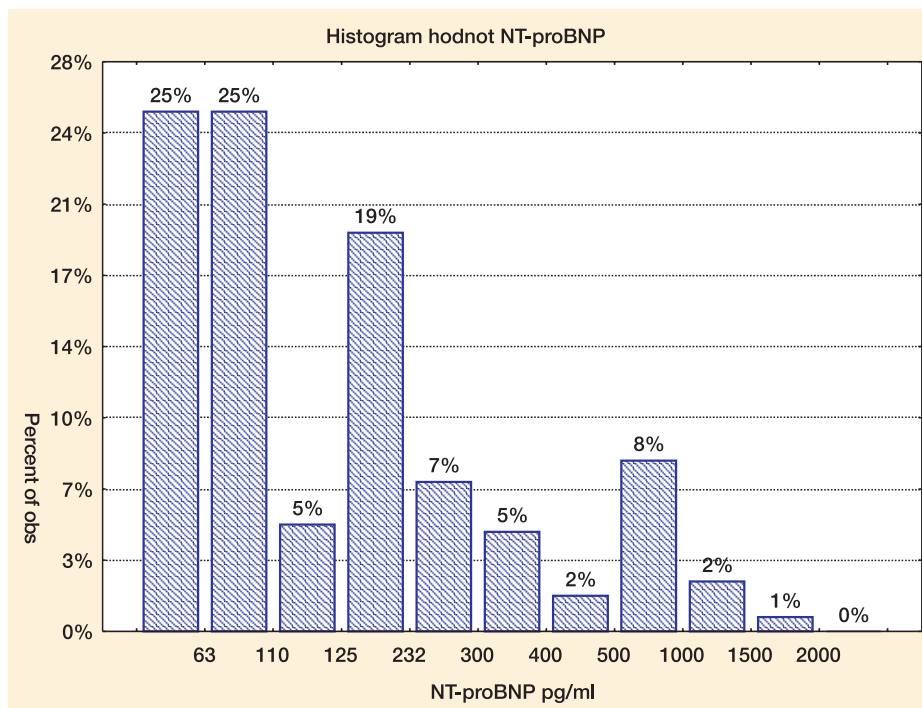
57,41 % (95% CI; 43,21 % - 70,77 %) pro diagnostiku DDLK. Plocha pod ROC křivkou (AUC) pro izolovanou DDLK a NT-proBNP byla 0,552 (95% CI; 0,46 - 0,64), viz graf 2.

U 29 pacientů starších 75 let se DDLK dle ECHO vyšetření vyskytovala u 24 (82 %), z tohoto počtu mělo NT-proBNP  $> 450$  pg/ml 7 (29 %) pacientů. Tomu odpovídá senzitivita 29,17 % (95% CI; 12,62 % - 51,09 %), specifícnost 20 % (95% CI; 0,51 % - 71,64 %) a plocha pod ROC křivkou (AUC) pro izolovanou DDLK a NT-proBNP byla 0,808 (95% CI; 0,132-1), viz graf 3.

Dle Pearsonovy korelační analýzy byl statisticky významný vztah prokázán mezi NT-proBNP a pohlavím, ICHS, věkem, LVEDP, velikostí levé síně (LS), masou levé komory a indexovanou masou LK.

	Celkový počet pacientů n = 290
Věk, průměr±SD (roky)	62 ± 8
Ženy (%)	48
Hypertenze (%)	62
Diabetes mellitus (%)	18
ICHS (%)	30
BMI, průměr±SD	28 ± 5
EF >50 % (%)	100
IM v anamnéze (%)	0
LVEDP, průměr±SD (mmHg)	13,5 ± 5
NT-proBNP: medián, 1.a 3. kvartil (pg/ml)	110; 63; 232

Tab. 1: Základní charakteristika souboru



Graf 1: Histogram hodnot NT-proBNP

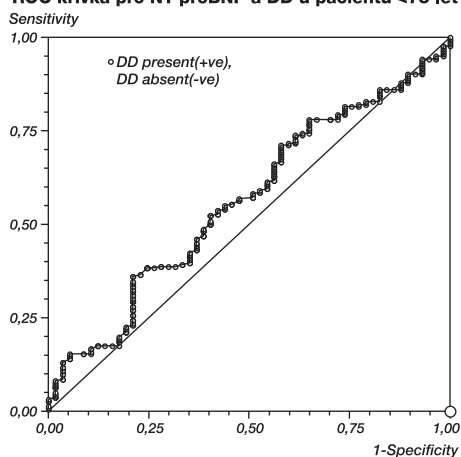
Po zohlednění efektu všech proměnných v multivariační analýze zůstává statisticky významný vztah mezi NT-proBNP a pohlavím, věkem, LVEDP, BMI, velikostí LS a indexovanou masou LK. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Byl prokázán statisticky významně pozitivní vztah mezi věkem a NT-proBNP po adjustaci na pohlaví, LVEDP, BMI, velikost levé síně a indexovanou masu LK s regresním koeficientem 1,03 (95% CI; 1,018 - 1,046,  $p < 0,001$ ) odpovídající asi 3% nárůstu hodnot NT-proBNP/rok.

## Diskuse

Zvýšené hodnoty NT-proBNP dobře korelují s hodnotou EF u populace s poru-

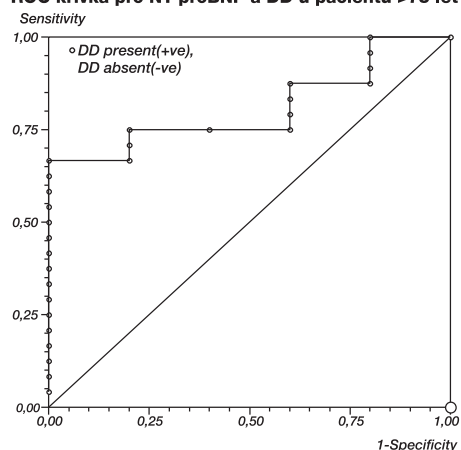
**ROC křivka pro NT-proBNP a DD u pacientů <75 let**



Graf 2: ROC křivka pro NT-proBNP a diastolickou dysfunkcí u pacientů od 50 do 75 let

chou systolické funkce LK a EF <40 % nebo u lidí s normální systolickou funkcí LK a diastolickou dysfunkcí vyššího stupně než je porucha relaxace, kde při zvolení vhodné cut-off hodnoty je možno

**ROC křivka pro NT-proBNP a DD u pacientů >75 let**



Graf 3: ROC křivka pro NT-proBNP a diastolickou dysfunkcí u pacientů starších 75 let

použít NT-proBNP k diagnostice uvedených stavů<sup>(8)</sup>.

Vysoká diagnostická přesnost NT-proBNP byla rovněž dokumentována u symptomatických pacientů, kde vyšetření NT-proBNP dokázalo odlišit skupinu pacientů s kardiální etiologií dušnosti od pacientů, kteří byli dušní z ostatních nekardiálních příčin, a to u chronicky dušných pacientů i u syndromů akutní dechové tísně. U této skupiny pacientů se využívá hlavně vysoká negativní prediktivní hodnota NT-proBNP, která je uváděna v rozmezí 85-90 %<sup>(9,10)</sup>.

Jako prognostický ukazatel se natriuretické peptidy osvědčily u pacientů s chronickým srdečním selháním, u pacientů s plicní embolizací, u pacientů s chlopenní vadou nebo u pacientů s akutními koronárními syndromy, kde jejich zvýšené hodnoty korelovaly s nepříznivou prognózou<sup>(11-18)</sup>.

Obecně lze tedy říci, že pacienti s prokazatelným organickým onemocněním srdce nebo symptomatictí pacienti s kardiálním onemocněním mají zvýšené hodnoty natriuretických peptidů typu B, opak však nemusí být vždy pravdou. Existuje skupina lidí, která má zvýšené hodnoty natriuretických peptidů, je minimálně symptomatická nebo zcela asymptomatická a běžnými vyšetřovacími metodami se u této populace neprokáže významné organické postižení srdce. Jde většinou o starší pacienty s anamnézou hypertenze a bez známek srdečního selhání, u kterých nacházíme několikanásobně vyšší hodnoty natriuretických peptidů v porovnání s běžnou populací. Tyto nálezy by mohly svědčit pro fakt, že existují i další faktory (kromě stavu hemodynamiky), které mají vztah k hodnotám BNP nebo NT-proBNP (tzv. non-HF stimuli for elevated BNP levels).

V námi prezentovaném souboru 290 pacientů neměl nikdo objektivní známky srdečního selhání a dle histogramu hodnot NT-proBNP vidíme, že 45 % pacientů má hodnoty vyšší než 125 pg/ml a 11 % pacientů má hodnoty vyšší než 500 pg/ml. V tabulce 2 jsou uvedeny faktory, které mají vztah k NT-proBNP dle jednoduché Pearsonovy korelace. Po adjustaci v multivariační analýze statisticky významný vztah k NT-proBNP má pohlaví, věk, LVEDP, BMI, velikost levé síně a indexovaná masa LK. Z těchto faktorů má přímý

vztah k hemodynamice pouze LVEDP, ostatní jsou rizikovými faktory pro vznik SS (věk, hypertrofie LK, obezita), arytmií (velikost LS) nebo ICHS (pohlaví, věk), což dokazuje multifaktoriální etiologii vztupu hodnot NT-proBNP u této skupiny pacientů.

Zajímavý je příklad věku v našem souboru, kde dle regresního koeficientu 1,03 dochází ke zvýšení hladiny NT-proBNP asi o 30 % v průběhu deseti let. To znamená, že ve věku od 50 do 80 let se hladina NT-proBNP zdvojnásobí, a to bez ohledu na to, zdali pacient selhává anebo ne.

K obdobným závěrům stran vztahu natriuretických peptidů a tzv. non-HF stimulu k jejich zvýšené produkci dospěli i autoři dalších prací, zabývajících se zvýšenými hodnotami BNP nebo NT-proBNP u pacientů bez syndromu SS<sup>(19, 20)</sup>.

Dle ECHO vyšetření mělo 76 % pacientů lehkou DD - poruchu relaxace LK, která je u starší populace běžným nálezem, nikdo neměl vyšší stupeň diastolické dysfunkce LK. Plocha pod ROC křivkou (AUC) pro NT-proBNP a lehkou diastolickou dysfunkci LK u pacientů do 75 let je 55 %, čemuž odpovídá i nízká senzitivita a specifickost cut-off hodnoty 125 pg/ml pro její detekci. U pacientů starších 75 let je AUC pro NT-proBNP a lehkou diastolickou dysfunkci LK 80 %, odhad je však nepřesný pro nízký počet pacientů a senzitivita resp. specifickost cut-off hodnoty 450 pg/ml je pro detekci lehké DDLK rovněž malá. K podobným výsledkům ve svých pracích dospěli i Redfield et al. a Rodeheffer<sup>(21,22)</sup>.

Vysvětlení může být několik:

- NT-proBNP není vhodný pro detekci tohoto typu dysfunkce LK
- není optimálně zvolená cut-off hodnota pro NT-proBNP
- echokardiografie („zlatý standard“ pro kvantifikaci DDLK) nedokáže v počátečních stádiích přesněji kvantifikovat DDLK a „laboratorní dysfunkce“ LK ji může předcházet anebo již znamenat pokročilejší stadium poruchy funkce levé komory...

Faktem však zůstává, že porucha relaxace LK nemá dopad na prognózu pacienta a zvýšené hodnoty NT-proBNP jsou prognosticky významným nálezem.

## Závěrem

Ize říct, že hladina NT-proBNP má u starších pacientů s normální systolickou funkcí LK statisticky významný vztah k rizikovým faktorům kardiovaskulární mortality a morbidity, nespojuje s poruchou relaxace LK a není vhodným ukazatelem pro diagnostiku lehké diastolické dysfunkce LK. Význam natriuretických peptidů u této skupiny pacientů spočívá spíše v rizikové stratifikaci, kdy zvýšené hodnoty BNP nebo NT-proBNP jako jediné dokáží identifikovat pacienty s vyšším rizikem kardiovaskulární příhody.

Faktor	Pearsonova korelace		ANCOVA	
	r	p hodnota	$\eta_p^2$	p hodnota
Pohlaví	0,20	< 0,01	0,44	< 0,01
ICHS	0,11	0,049	0,07	ns
Hypertenze	0,07	ns	0,01	ns
Diabetes mellitus	0,09	ns	0,08	ns
Věk	0,38	< 0,01	0,46	< 0,01
LVEDP	0,21	< 0,01	0,16	0,036
BMI	-0,09	ns	0,21	0,015
RWT	0,10	ns	0,00	ns
LS	0,21	< 0,01	0,42	< 0,01
LV mass	0,13	0,025	0,08	ns
LV mass index	0,23	< 0,01	0,18	0,026

$\eta_p^2$ , r - korelační koeficienty

Tab. 2: Vztah mezi jednotlivými faktory a NT-proBNP

## Literatura:

- Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol.* 1998;274(5, pt 2): H1684-H1689.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subject and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- Takayoshi Tsutomoto, Atsuyuki Wada, Keiko Maeda, et al. Attenuation of Compensation of Endogenous Cardiac Natriuretic Peptide System in Chronic Heart Failure: Prognostic Role of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration in Patients With Chronic Symptomatic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-516
- M Bay, V Kirk, J Parner et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89:150-154
- Paul M. McKie, Richard J. Rodeheffer, Alessandro Cataliotti, et al. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide: Biomarkers for Mortality in a Large Community-Based Cohort Free of Heart Failure. *Hypertension* 2006;47:874-880
- Januzzi JL et al. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954
- Walter P. Abhayaratna, MBBS, Thomas H. Marwick, MBBS, PhD, Niels G. Becker, BSc, MSc, PhD et al. Population-based detection of systolic and diastolic dysfunction with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2006; 152:9412-8.
- Wright SP, Doughty RN, Pearl A, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart failure diagnosis in primary care. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1793-800.
- Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. 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;42:728-35.
- Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI-18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264-72.
- De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1014-21.
- Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2786-92.
- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al., for the Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
- Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8.
- ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JWM, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:2082-4.
- Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107:1884-90.
- Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2280-7.
- Margaret M. Redfield, MD, Richard J. Rodeheffer, MD et al.: Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration: Impact of Age and Gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
- Thomas J. Wang, MD; Martin G. Larson, ScD; Michelle J. Keyes, MA et al. Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels With Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals. *Circulation* 2007;115:&NA.
- Richard J. Rodeheffer, MD Rochester, Minnesota. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure Good to Go in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004;44:740-9.
- Margaret M. Redfield, MD; Richard J. Rodeheffer, MD; Steven J. Jacobsen, MD, PhD; et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide to Detect Preclinical Ventricular Systolic or Diastolic Dysfunction A Community-Based Study. *Circulation* 2004; 109:3176-3181.