

Srovnání plazmatických hladin B-natriuretického peptidu s echokardiografickými ukazateli funkce levé komory srdeční po léčbě doxorubicinem

L. Elbl¹, I. Vášová², M. Navrátil², J. Vorlíček², L. Malášková³, J. Špínar¹

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc., FESC

² Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

³ Oddělení klinické biochemie a hematologie FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Dastych, CSc.

Souhrn: *Cíl práce:* Autoři si dali za úkol zjistit vztah mezi plazmatickými hladinami mozkového natriuretického peptidu (BNP) a echokardiografickými ukazateli funkce levé komory (LK) srdeční u nemocných v dlouhodobé remisi po léčbě hematologické malignity, kteří byli vyšetřeni za účelem diagnostiky pozdní kardiotoxicity doxorubicinu. *Soubor nemocných a metody:* Do studie bylo zařazeno 55 nemocných (31 mužů/24 žen) ve věku 43 ± 16 (medián 41; 21–79) let léčených pro diagnózu maligní lymfom. Všichni nemocní byli v době vyšetření v dlouhodobé remisi onkologického onemocnění a doba od ukončení iniciální chemoterapie byla $6,2 \pm 1,5$ (medián 5; 5–10) let. Nemocní byli vyšetřeni klidovou echokardiografií před a po terapii a při kontrolním vyšetření. Byla stanovena ejekční frakce levé komory (EF LK), ukazatelé diastolické funkce a dopplerovský ukazatel systolické a diastolické funkce (MPI-Tei index). Při kontrolním vyšetření byly stanoveny plazmatické hladiny BNP (norma 0–29 pmol/l). *Výsledky:* Při kontrolním vyšetření mělo 5 nemocných (9 %) sníženou EF < 50 % a tři z nich známky srdečního selhávání. U 11 nemocných (20 %) se nacházela EF ve fyziologickém pásmu, ale s poklesem o více než 10 % oproti vstupní hodnotě před terapií, u 17 nemocných (30 %) byla nalezena patologicky zvýšená hodnota MPI > 0,55 a 20 nemocných (36 %) mělo diastolickou dysfunkci (porucha relaxace). Hodnota BNP > 29 pmol/l byla přítomna jen u nemocných s EF < 50 % a známkami srdečního selhávání. Hodnoty BNP významně korelovaly pouze s endsystolickým ($r = 0,82$; $p < 0,0001$) a enddiastolickým ($r = 0,72$; $p < 0,0001$) objemem LK. Na druhé straně hodnota BNP 11,4 pmol/l prokázala vysokou negativní předpovědní hodnotu 80 % pro nález snížení EF > 10 %, 72 % pro detekci MPI > 0,55 a 70 % pro detekci poruchy relaxace, tedy pro diagnostiku subklinické kardiotoxicity. *Závěry:* Předložená práce poukazuje na praktický význam stanovení hladin BNP v diagnostice pozdních změn funkce LK po chemoterapii s doxorubicinem. Standardní hodnota cut-off BNP (29 pmol/l) užívaná pro diagnostiku srdečního selhání odhalí nemocné s patologickou hodnotou EF a se symptomy srdečního selhávání. Hodnoty cut-off BNP 11,4 pmol/l mají dobrou negativní předpovědní hodnotou pro vyloučení subklinického poškození myokardu.

Klíčová slova: B-natriuretický peptid – pozdní kardiotoxicita – doxorubicin

Úvod

Všechny antracykliny, které se používají v léčbě solidních či hematologických zhoubných nádorových onemocnění v dětském věku a v dospělosti, mají toxický vliv na myokard [1,2]. Kardiotoxicita je závislá na podané kumulativní dávce cytostatika a je ovlivněna přítomností řady rizikových faktorů [3,4]. Zatímco kardiální komplikace v průběhu podání prvního léčebného cyklu nebo v období léčby nejsou časté a případné změny mohou mít reverzibilní charakter, nález poškození funkce levé

komory srdeční (LK) v dalším období života nemocného je častější, klinicky závažnější a může ohrozit jeho život. Tyto komplikace jsou popisovány jako chronická kardiotoxicita s výskytem do jednoho roku po léčbě nebo jako pozdní v dalším období. Progredující pokles ejekční frakce (EF) LK s vývojem chronického srdečního selhávání (CHSS) je konečným důsledkem kardiotoxicity antracyklinů. Díky echokardiografickým nálezům bývá v literatuře tento obraz často popisován jako „antracyklinová kardiomyopatie“ [5].

Monitorování funkce LK se stalo nezbytnou součástí péče o nemocné léčené antracykliny. Nejčastěji hodnoceným ukazatelem je EF LK stanovená dnes převážně echokardiograficky. Některá onkologická centra používají ke stanovení EF i radionuklidové vyšetření, popřípadě kombinaci obou metod. V pediatrii se stále uplatňuje s ohledem na snížení chyby měření ve vztahu k věku hodnocení frakčního zkrácení LK. Vedle systolické funkce LK je sledována i diastolická funkce [4,6]. Existuje řada dalších neinvazivních metod, které byly po-

Comparison of plasmatic levels of B-natriuretic peptide with echocardiographic indicators of left ventricle function after doxorubicin therapy

Summary: *The study objective:* The aim of the study was to find out the relationship between plasmatic levels of brain natriuretic peptide (BNP) and echocardiographic indicators of left ventricle (LV) function in patients who were in a long-term remission after the therapy of hematological malignancy and examined in order to diagnose the late cardiotoxicity of doxorubicin. *Methods and patient sample:* We enrolled 55 patients (31 men/24 women) aged 43 ± 16 (median 41; 21–79) who were treated for historically diagnosed malignant lymphoma. At the time of examination, all patients were in a long-term remission and, at the same time, they completed their initial therapy 6.2 ± 1.5 (median 5; 5–10) years ago. Patients were examined via resting echocardiography before and after the therapy and during the follow-up examination. We determined the left ventricle ejection fraction (LV EF), parameters of diastolic function and the Doppler parameters of systolic and diastolic function (MPI-Tei index). During the follow-up examination, we measured plasmatic levels of BNP (standard levels were between 0 and 29 pmol/l). *Results:* Follow-up examination showed that EF of five patients (9 %) decreased below 50% and three patients had symptoms of heart failure. Although EF of another eleven patients (20%) was in the physiological range, it decreased by more than 10 % as compared with their pre-treatment EF values. Seventeen patients (30 %) showed higher MPI > 0.55 and twenty patients (36 %) demonstrated diastolic dysfunction (impaired relaxation). BNP > 29 pmol/l was observed only in patients with EF < 50 % and heart failure symptoms. BNP values significantly correlated only with endsystolic ($r = 0.82$; $p < 0.0001$) and enddiastolic ($r = 0.72$; $p < 0.0001$) volume of LV. On the other hand, BNP of 11.4 pmol/l showed negative predictive value for the following parameters: 80% for decrease of EF by more than 10%; 72% for detection of MPI > 0.55; and 70% for detection of relaxation disorder, i.e. the diagnostics of subclinical cardiotoxicity. *Conclusions:* The present study highlights the practical importance of measuring BNP levels when diagnosing the late changes of LV functions after doxorubicin chemotherapy. Standard cut-off BNP (29 pmol/l) used in diagnostics of heart failures identifies patients with pathological EF and heart failure symptoms. Cut-off BNP of 11.4 pmol/l has sufficient negative predictive value to exclude subclinical damage to the myocardium.

Key words: B-natriuretic peptide – late cardiotoxicity – doxorubicin

užity v diagnostice kardiotoxicity antracyklinů, ale žádná se nestala rutinní pro tuto indikaci. V poslední době se vedle zobrazovacích metod a funkčních vyšetření stále více uplatňuje stanovení biomarkerů, které mohou odrážet poškození myokardu levé komory. Jedná se o stanovení sérových hladin troponinu, endotelinu, či big-endotelinu a natriuretických peptidů [7–11].

Mozkový natriuretický peptid (BNP) je považován za biomarker vhodný pro screening nemocných s dysfunkcí LK, pro stanovení prognózy monitorovaných pacientů, pro monitorování a titrování léčby CHSS. Tento ukazatel má významnou předpovědní hodnotu pro vznik dalších kardiovaskulárních komplikací a nutnosti rehospitalizace a velmi dobře koreluje se závažností postižení funkce LK. Popsaná charakteristika BNP vychází převážně ze studií souborů nemocných s CHSS a akutním koronárním syndromem [12–14]. BNP je uvolňován kardiomyocyty jako odpověď na zvýšené objemové, ale patrně i tlakové zatížení komory. Výše plazmatické hladiny potom odrá-

ží závažnost poškození LK [15]. Proto je lákavé použít tento peptid jako marker poškození kardiomyocytů chemoterapií [16]. V literatuře byly popsány změny hladin natriuretických peptidů nebo jejich N-terminálních fragmentů v diagnostice a monitorování kardiotoxicity antracyklinů. Nicméně výsledky nejsou jednoznačné a mnohdy kontroverzní. Dodnes není jasné, zda monitorování hladin natriuretických peptidů může konkurovat nebo dokonce nahradit standardní diagnostické metody [17–19].

V předložené práci jsme si dali za úkol zjistit vztah mezi plazmatickými hladinami BNP a echokardiografickými ukazateli funkce LK u nemocných v dlouhodobé remisi po léčbě hematologické malignity, kteří byli vyšetřeni za účelem diagnostiky pozdní kardiotoxicity doxorubicinu.

Soubor nemocných

Do studie jsme zařadili 55 nemocných (31 mužů/24 žen) ve věku 43 ± 16 (medián 41; 21–79) let léčených na Interní hematooonkologické klinice LF MU a FN Brno s diagnó-

zou maligní lymfom. Všichni nemocní byli v době vyšetření v dlouhodobé remisi onkologického onemocnění a doba od ukončení iniciální chemoterapie byla $6,2 \pm 1,5$ (medián 5; 5–10) let. Charakteristika souboru je uvedena v tab. 1. V období minimálně půl roku před kontrolním vyšetřením nesměli být léčeni onkologickou léčbou a v době vyšetření byli v remisi onemocnění.

Metodika

Echokardiografické vyšetření

Nemocní byli vyšetřeni standardním způsobem klidovou echokardiografií na přístrojích ATL HDI 3000 nebo HDI 5000 SonoCT dle doporučení ASE [20]. Vyhodnotili jsme EF LK jako ukazatel systolické funkce dvourovinovou metodou dle Simpsona. Jako patologický nález jsme považovali hodnotu EF < 50 % a dále její pokles v průběhu sledování o více než 10 % ve srovnání s hodnotou před zahájením léčby.

Diastolická funkce (DF) LK byla hodnocena standardním způsobem pulzní dopplerovskou echokardiografií změřením parametrů diastolické

Tab. 1. Charakteristika souboru.

N	55
Muži/Ženy	31/24
Aktuální věk (roky)	43 ± 16 (41) [21–79]
Doba sledování (roky)	6,2 ± 1,5 (5) [5–10]
KD DOX (mg/m ²)	320 ± 93 (300) [50–700]
RT (n/%)	23/42 %
RT (Gy)	36 ± 4 (36) [30–44]
BMI (kg/m ²)	25,8 ± 4 (25) [18,7–40,4]
BSA (m ²)	1,93 ± 0,2 (1,9) [1,53–2,43]
Vedlejší diagnózy (n/%):	
– Hypertenze	4/7 %
– ICHS	3/5 %
– Diabetes mellitus	2/4 %

KD DOX – kumulativní dávka doxorubicinu, RT – radioterapie mediastina, BMI – index tělesné hmotnosti, BSA – povrch těla, ICHS – ischemická choroba srdeční

ho plnění LK z transmitrálního průtoku. Vyhodnotili jsme následující ukazatele: index E/A obou rychlostí diastolického plnění, dobu poklesu rychlosti časného plnění E k nulové linii (DT) a izovolumickou relaxační periodu (IRP). Porucha DF byla definována jako porucha relaxace, pseudonormální typ plnění a restriční typ plnění. Pro ověření diagnózy pseudonormálního plnění jsme použili vyšetření toku v plicních žilách [20].

Dopplerovským vyšetřením jsme hodnotili Tei index (myocardial performance index – MPI), který je považován za integrovaný ukazatel systolické i diastolické funkce LK [21]. Hodnoty MPI > 0,55 považujeme za patologicky zvýšené.

Stanovení BNP

Odběr krevních vzorků na vyšetření hladiny BNP byl proveden z loketní žíly u nemocného vsedě po předchozím 15minutovém klidu. Bylo odebráno 2,7 ml krve do plastové odběrové zkumavky (S-Monovette, Sarstedt) s EDTA. Vzorek byl bezprostředně po odběru odeslán do laboratoře ke zpracování. Výsledky byly expedovány do 24 hodin. K vyšetření byla použita diagnostická metoda AxSYM BNP (Abbott Laboratories, USA). Referenční hodnoty pro BNP se

pohybují v rozmezí 0–29 pmol/l. S ohledem na stanovování hodnoty BNP v jednotkách pg/ml lze použít přepočítávací faktor 0,289 (1 pg/ml = 0,289 pmol/l). Hodnota 100 pg/ml (29 pmol/l) je obecně uznávanou hodnotou cut-off pro diagnostiku srdečního selhání se senzitivitou 90 %, specificitou 76 %, pozitivní předpovědní hodnotou (PPH) 79 % a vysokou negativní předpovědní hodnotou (NPH) 89 % [12].

Statistická analýza dat

Předložené výsledky jsou uvedeny jako průměr ± 1 SD, relativní četnost, interval a medián. Echokardiografické ukazatele byly vyhodnoceny jako průměr 3 měření z konsektivních dopplerovských a dvourozměrných záznamů. Naměřené ukazatele byly srovnány Studentovým t-testem. Ne-parametrické hodnoty byly testovány χ^2 testem. Vztahy mezi proměnnými jsme vyhodnotili lineární regresní analýzou dat. ROC analýza byla provedena za účelem stanovení optimální cut-off hodnoty testovaných parametrů pro diagnostiku kardiotoxicity. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. K analýze jsme použili statistický program NCSS 6.0 (Number Cruncher Statistical Systems, USA.).

Výsledky

Všichni nemocní měli před zahájením iniciální chemoterapie normál-

Tab. 2. Výskyt patologických nálezů při echokardiografickém vyšetření.

Proměnná	N/%
EF < 50 %	5/9 %
Pokles EF > 10 %	11/20 %
MPI > 0,55	17/30 %
Diastolická dysfunkce	20/36 %

EF – ejekční frakce levé komory, MPI – Tei index

ní hodnoty EF LK (65 ± 3 %, medián 64; 51–68). Po chemoterapii došlo k poklesu EF na hodnotu 62 ± 2 % (medián 61; 48–57; $p < 0,001$). Při kontrolním vyšetření klesla EF na 60 ± 5 % (medián 62; 36–65; $p < 0,001$).

Při kontrolním vyšetření jsme našli u 5 nemocných (9 %) sníženou EF < 50 %. U 11 nemocných (20 %) se nacházela EF ve fyziologickém pásmu, ale s poklesem o více než 10 % oproti vstupní hodnotě před terapií, u 17 nemocných (30 %) jsme našli patologicky zvýšenou hodnotu MPI > 0,55 a 20 nemocných (36 %) mělo diastolickou dysfunkci (tab. 2).

Naměřená hodnota BNP byla 10,8 ± 9,2 pmol/l (medián 6,8; 4,3–67,9). Nenalezli jsme rozdíly hodnot BNP s ohledem na pohlaví (muži: 9,75 ± 7,2; medián 7,2; 4,3–67,9 versus ženy: 10,4 ± 8,7; medián 8,4; 4,3–35,6). Pouze u 5 nemocných (9 %) jsme našli hodnoty BNP > 29 pmol/l. Charakteristika těchto nemocných jen uvedena v tab. 3. Z tabulky vyplývá, že ve všech případech se jednalo o nemocné s hodnotou EF < 50 %, ve 3 případech se symptomy CHSS. U všech nemocných byla zjištěna patologická hodnota MPI a byla přítomna diastolická dysfunkce vyjádřená poruchou relaxace LK. Podané kumulativní dávky doxorubicinu (KD DOX) byly u 4 nemocných nad hodnotou mediánu celé skupiny (300 mg/m²).

Žádný nemocný s EF > 50 % neměl hodnotu BNP > 29 pmol/l. Na druhé straně z údajů v tab. 2 lze po odečtení 5 nemocných s patologickou EF vyvodit, že pokles EF > 10 % (11 nemocných), patologické MPI (12 ne-

Tab. 3. Charakteristika nemocných s hodnotami BNP > 29 pmol/l.

Č.	Pohlaví	Věk (roky)	KD DOX (mg/m ²)	RT	EF (%)	MPI	DD	BNP (pmol/l)	RF
1	M	26	300	NE	47	0,57	ANO	31,5	NE
2	M	52	350	NE	36	0,62	ANO	67,9	ICHS
3	M	79	480	NE	47	0,56	ANO	30,5	ICHS
4	M	78	600	NE	48	0,86	ANO	32,5	NE
5	Ž	45	780	NE	41	0,80	ANO	35,6	NE

KD DOX – kumulativní dávka doxorubicinu, RT – radioterapie mediastina, EF – ejekční frakce levé komory, MPI – Tei index, DD – diastolická dysfunkce, BNP – mozkový natriuretický peptid, RF – rizikový faktor

Tab. 4. Lineární regresní analýza mezi hodnotami BNP a klinickými ukazateli.

Proměnná	Hladina BNP (pmol/l)		
	r	Regresní rovnice	p
Aktuální věk (roky)	0,37	$y = 6,93 + 0,09x$	n.s.
Doba sledování (roky)	-0,42	$y = 18,9 - 1,13x$	n.s.
BMI (kg/m ²)	-0,28	$y = 17,04 - 0,23x$	n.s.
BSA (m ²)	-0,20	$y = 6,01 - 2,6x$	n.s.
KD DOX (mg/m ²)	0,32	$y = 5,86 + 0,01x$	n.s.
KD RT (Gy)	-0,36	$y = 18,4 - 0,24x$	n.s.
KD CY (mg/m ²)	0,57	$y = 2,43 + 0,001x$	n.s.

BMI – index tělesné hmotnosti, BSA – povrch těla, KD DOX – kumulativní dávka doxorubicinu, KD RT – kumulativní dávka ozáření mediastina, KD CY – kumulativní dávka cyklofosfamidu

Tab. 5. Lineární regresní analýza mezi hodnotami BNP a echokardiografickými ukazateli.

Proměnná	Hladina BNP (pmol/l)		
	r	Regresní rovnice	p
EDV (ml)	0,72	$y = 6,01 + 0,15x$	0,0001
ESV (ml)	0,82	$y = 3,57 + 0,32x$	0,0001
LS (mm)	0,48	$y = 9,8 + 0,57x$	n.s.
IVSd (mm)	0,34	$y = 2,49 + 0,97x$	n.s.
ZSd (mm)	0,20	$y = 7,93 + 0,35x$	n.s.
EF (%)	0,24	$y = -6,5 + 0,13x$	n.s.
E/A	0,22	$y = 9,32 - 1,37x$	n.s.
DT (ms)	0,33	$y = 6,59 + 0,02x$	n.s.
IRP (ms)	0,36	$y = 1,45 + 0,09x$	n.s.
MPI	0,14	$y = 9,68 + 2,6x$	n.s.

EDV – enddiastolický objem levé komory, ESV – enddiastolický objem levé komory, LS – levá síň, IVSd – rozměr mezikomorové přepážky na konci diastoly, ZSd – rozměr zadní stěny levé komory na konci diastoly, EF – ejekční frakce levé komory, E/A – index diastolického plnění levé komory, DT – decelerační čas rychlosti E plnění levé komory, IRP – izovolumická relaxační perioda, MPI – Tei index

mocných) a nález diastolické dysfunkce (15 nemocných) nejsou doprovázeny zvýšením hladin BNP.

Zajímalo nás, zda se podskupiny vytvořené na základě přítomnosti sledovaných ukazatelů poruchy funkce

LK budou lišit v hodnotách BNP od podskupin s normální funkcí LK. U nemocných s diastolickou dysfunkcí (20 nemocných) byly hodnoty BNP $10,1 \pm 6,4$ pmol/l (medián 7,7; 4,3–23) a významně se nelišily od hodnot $8,6 \pm 5,9$ pmol/l (medián 5,9; 4,3–25,6) u nemocných s normální diastolickou funkcí (35 nemocných). Obdobně jsme nenalezli významný rozdíl v hodnotě BNP u nemocných s fyziologickou hodnotou MPI (38 nemocných) a patologickou hodnotou MPI (17 nemocných) ($9,6 \pm 6$ pmol/l; medián 7,2; 4,3–25,6 versus $8,8 \pm 6,4$ pmol/l; medián 5,9; 4,3–25,6). Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen ani u nemocných s poklesem EF > 10 % (11 nemocných) oproti nemocným bez signifikantní individuální změny EF (44 nemocných) ($9,5 \pm 6,3$ pmol/l; medián 6,3; 6,3–25,6 versus $9 \pm 5,5$ pmol/l; medián 6,8; 4,3–18,5).

Provedli jsme lineární regresní analýzu za účelem vyhodnocení vztahu BNP, klinických a echokardiografických ukazatelů. Jak ukazuje tab. 4, nenalezli jsme vztah mezi hladinami BNP, věkem, dobou sledování, BMI a BSA. Stejně tak jsme nenalezli signifikantní vztah k ukazatelům onkologické léčby, které mohou být zodpovědné za výskyt kardiotoxicity. Jedná se o kumulativní dávku doxorubicinu, cyklofosfamidu a celkovou dávku ozáření mediastina.

Z tab. 5 vyplývá, že existuje těsná korelace mezi BNP, enddiastolickým a endsystolickým objemem LK. Nenalezli jsme korelaci k tloušťce stěny

Tab. 6. Výsledky ROC analýzy pro stanovení optimální hodnoty BNP pro diagnózu poruchy systolické, globální a diastolické funkce levé komory.

Ukazatel funkce LK	Cut-off BNP (pmol/l)	Senzitivita (%)	Specifická (%)	PPH (%)	NPH (%)	AUC	SEE
Pokles EF > 10 %	11,4	63	36	20	80	0,49	0,23
MPI > 0,55	11,4	70	36	34	72	0,55	0,19
DD	11,4	65	33	37	70	0,45	0,16

EF – ejekční frakce levé komory, MPI – Tei index, DD – diastolická dysfunkce, BNP – mozkový natriuretický peptid, PPH – pozitivní předpovědní hodnota, NPH – negativní předpovědní hodnota, AUC – plocha pod křivkou, SEE – standardní chyba měření

LK, ani k žádnému z ukazatelů funkce LK, nevyjímaje EF.

Protože se 91 % naměřených hodnot BNP nacházelo v rozmezí 0 až 29 pmol/l, tedy pod hranicí, která je používána pro detekci srdečního selhání, provedli jsme ROC analýzu za účelem stanovení optimální hodnoty BNP pro detekci asymptomatické dysfunkce LK určené 3 hodnocenými ukazateli (tab. 6). Výsledky ukazují nízkou hodnotu plochy pod křivkou (AUC) ve všech 3 případech, ve 2 pod 50 %. Hladiny senzitivity a specifity optimálních cut-off hodnot BNP pro všechny tři ukazatele funkce LK jsou proto nízké. Na druhé straně hodnota BNP 11,4 pmol/l má vysokou negativní předpovědní hodnotu 80 % pro nález snížení EF > 10 %, 72 % pro detekci MPI > 0,55 a 70 % pro detekci diastolické dysfunkce charakterizované poruchou relaxace LK.

Diskuse

BNP je neurohormon syntetizovaný kardiomyocyty komor na základě objemové nebo tlakové zátěže jako pro-hormon (proBNP), který je štěpen na neúčinný fragment N-terminální proBNP (NT-proBNP) a vlastní biologicky aktivní BNP. Plazmatická hladina obou komponent je významně zvýšena u nemocných se srdečním selháním. Ke zvýšení hladiny BNP dochází jednak u stavů vedoucích ke zvýšení myokardiálního napětí (systolické a diastolické srdeční selhání, objemové přetížení), ale i u stavů nezávislých na myokardiál-

ním napětí, např. u ischemie myokardu, arytmií, hypertrofie komory, renálního selhání, v těhotenství, u nitrolební hypertenze, ve vyšším věku, u žen apod [22]. Jak NT-proBNP, tak i BNP významně korelují s tíží srdečního selhání a mají význam pro prognózu nemocných. Existuje řada studií ukazujících na vztah BNP k funkční klasifikaci NYHA. BNP je nejen důležitým laboratorním diagnostickým ukazatelem akutního a chronického srdečního selhání, má ale i prognostický význam a je vhodný k monitorování nemocných s CHSS. Navržená a na řadě pracovišť akceptovaná hodnota cut-off 100 pg/ml (29 pmol/l) má dobrou senzitivitu i specifitu, ale především vysokou negativní předpovědní hodnotu. Pacienti s dušností a hodnotami BNP < 100 pg/ml s velkou pravděpodobností nemají srdeční selhání. U pacientů s hodnotami nad 500 pg/ml je srdeční selhání přítomno až s 95% jistotou. Hodnoty nad 800 pg/ml doprovázejí srdeční selhání s velmi špatnou prognózou. Tzv. „šedá zóna“ v rozmezí hodnot BNP 100–500 pg/ml přítomnost srdečního selhání nevyklučuje, ale je nutné další diagnostické dořešení [12,23]. Pacienti se srdečním selháním a vysokými plazmatickými hladinami BNP mají vysokou kardiovaskulární i celkovou mortalitu, a to i bez závislosti na funkční klasifikaci NYHA, hodnotě ejekční frakce, vrcholového příjmu kyslíku či pozitivní kardiologické anamnéze. Vysoké hladiny BNP jsou prediktorem náhlého úmrtí, nutnos-

tí rehospitalizací či provedení srdeční transplantace [12–14].

Bylo zjištěno, že k elevaci plazmatických hladin BNP dochází i u nemocných s diastolickým srdečním selháním při normální hodnotě EF [24]. U pacientů se zachovalou systolickou funkcí koreluje hladina BNP s tíží diastolické dysfunkce. Nejvyšších hodnot dosahuje u nemocných s restriktivním typem diastolického plnění [25]. Hladiny BNP jsou vyšší u pacientů se systolickou dysfunkcí než u izolované diastolické dysfunkce, ale nejvyšších hodnot dosahují při kombinaci obou dysfunkcí [26].

Asymptomatická dysfunkce LK je následkem řady onemocnění. Kardiotoxická onkologická léčba, zvláště chemoterapie s antracykliny, je typickým příkladem. Subklinické poškození LK po léčbě doxorubicinem můžeme diagnostikovat za řadu měsíců a roků po úspěšné terapii u onkologicky vyléčeného pacienta [27]. Navíc v řadě případů je již indikována specifická terapie srdečního selhání i u asymptomatického pacienta [28].

Je v zájmu onkologa získat časnou informaci o poškození myokardu léčbou a popřípadě i prognostickou informaci stran vývoje tohoto poškození. Tato informace je důležitá jak v průběhu iniciální chemoterapie či záchranných režimů, vysokodávkované chemoterapie s transplantací krvetvorné tkáně, ale i v dalším období po ukončení léčby. V současné době neexistují moderní obecně akceptovaná guidelines pro detekci a moni-

torování kardiotoxicity. Echokardiografie je nejčastěji používanou metodou v této indikaci. Nemusí být však pro onkologa vždy dostupnou metodou. Na druhé straně stanovení plazmatických hladin biomarkerů odrážejících poškození myokardu LK je snadno dostupné. Problematice BNP nebo NT-proBNP v onkologii již byla v literatuře věnována pozornost.

Opakovaným měřením BNP před jednotlivými cykly chemoterapie bylo zjištěno, že antracykliny vedou k neurohumorální aktivaci a elevaci hladin BNP, které korelují se zvětšením enddiastolického objemu LK a s asymptomatickým poklesem EF [29]. Není jasné, zda tyto změny mohou předpovědět vývoj pozdní kardiotoxicity a ChSS. Hladiny BNP sledované v průběhu chemoterapie mohou kolísat a nemusí být odrazem akutní či subakutní kardiotoxicity antracyklinů. Mírné změny hladin ovlivní pohlaví, věk, renální selhávání, plicní i arteriální hypertenze apod. Překročení hladiny BNP nad 100 ng/l může být prvním alarmem pro vývoj antracykliny indukované kardiotoxicity [19]. Přetrvávající zvýšené hladiny BNP znamenají pro nemocného horší prognózu pro vývoj systolické i diastolické dysfunkce ve srovnání s nemocnými s přechodnou elevací hladin natriuretického peptidu [30]. Obdobné závěry byly nedávno učiněny i pro NT-proBNP u nemocných léčených vysokodávkovanou chemoterapií [31].

Na druhé straně Nousiainen et al našli u nemocných léčených pro non-Hodgkinův lymfom pokles EF již od kumulativních dávek doxorubicinu 200 mg/m², ale k nárůstu hladin natriuretických peptidů došlo až po podání dávek 400 mg/m² a vyšších. Autoři se stavějí skepticky k používání stanovení hladin natriuretických peptidů pro predikci kardiotoxicity [17].

V naší studii jsme se zaměřili na diagnostiku pozdního poškození myokardu u nemocných v dlouho-

dobé remisi po iniciální léčbě doxorubicinem. Výskyt přidružených onemocnění byl ve sledované skupině minimální, taktéž věk nemocných byl s ohledem na typ diagnózy nižší. Pokles EF pod dolní limit u 9 % nemocných i bez ohledu na přítomnost známek srdeční insuficience považujeme za klinicky významný nálezní stran diagnostiky pozdní kardiotoxicity. Navíc všichni nemocní vstupovali do léčby s normální EF. U 2 nemocných byl anamnesticky dokumentován srdeční infarkt v období před chemoterapií, u obou došlo k patologickému poklesu EF bez nálezu progresu koronární insuficience. S přítomností poměrně vysokého procenta patologických echokardiografických nálezů významně kontrastuje nízký počet patologických nálezů hladin BNP. Nalezli jsme je jen u nemocných s poklesem EF < 50 % bez ohledu na přítomnost klinické symptomatologie, což jen potvrzuje význam tohoto hormonu pro detekci systolické dysfunkce, a na druhé straně podtrhuje význam klasického ukazatele funkce komory, jakým EF je.

V regresní analýze korelovaly hladiny BNP pouze s objemy LK, což potvrzuje výsledky výše uvedených studií a odráží mechanismus stimulující sekreci BNP. Nenalezli jsme vztah k věku a k pohlaví, což jsou další faktory ovlivňující hladiny BNP [32]. U žádného nemocného nebyla přítomna v době vyšetření porucha renálních funkcí. Nenalezli jsme vztah mezi BNP a faktory způsobujícími kardiotoxicitu onkologické léčby. Je prokázáno, že hodnoty BNP > 43 pmol/l signifikantně korelují s toxicitou vysokodávkovaného cyklofosfamidů podaného v přípravných režimech před transplantací krvetvorné tkáně [33]. U našich nemocných nebyl vysokodávkovaný cyklofosfamid nikomu podán a domníváme se, že dávky podané v rámci standardních iniciálních protokolů jsou pro riziko vzniku kardiotoxicity nízké. Nebyl zjiš-

těn vztah k velikosti aplikované dávky ozáření na mediastinum. Navíc ani jeden z nemocných se sníženou EF nebyl ozařován. Na rozdíl od jiných autorů jsme nenalezli vztah ke KD DOX, ale 4 z 5 nemocných se sníženou EF měli KD DOX nad hodnotou mediánu pro celou skupinu.

Ostatní patologické echokardiografické nálezy považujeme za známky subklinického poškození. Týká se to hodnocené diastolické dysfunkce, ukazatele MPI > 0,55 a významného poklesu EF ve fyziologickém rozmezí. Počet nemocných se subklinickým poškozením významně převyšuje výskyt doprovodných onemocnění, takže pozdní vliv terapie doxorubicinem je zde velmi pravděpodobný. U žádného nemocného se subklinickým poškozením jsme nenalezli zvýšené hladiny BNP a naměřené hodnoty se nelišily od hladin u pacientů s normální funkcí LK. Lineární regresní analýza neprokázala vztah mezi hladinami BNP a těmito ukazateli.

Vztah mezi poruchou diastolické funkce LK a hladinami BNP je prokázán i u čistého diastolického srdečního selhání. Je to vysvětlitelné u nemocných, u kterých nacházíme pseudonormální nebo restriktivní typ diastolického plnění LK. Tyto dopplerovské křivky transmitrančního průtoku krve odrážejí poruchu pasivních vlastností LK, tedy zvýšenou komorovou tuhost vedoucí ke snížení poddajnosti, což vysvětluje nález zvýšení plnicího tlaku LK [34,35]. Proto může být tento nález doprovázen klinickými příznaky srdečního selhání [36]. V našem případě jsme u všech nemocných včetně skupiny se sníženou EF našli jen poruchu relaxace. Jedná se tedy o změnu aktivních vlastností diastoly, charakterizovanou poruchou metabolismu kalcia a tvorby energetických zásob v kardiomyocytech. Tyto změny může též navodit léčba doxorubicinem [37,38]. Za tohoto stavu je plnicí tlak LK většinou v normě, a domníváme se, že samotná porucha relaxace není

pro zvýšenou sekreci BNP postačujícím stimulem. Ze stejného důvodu nemůže být stimulem pro sekreci BNP ani arbitrárně stanovený individuální pokles EF ve fyziologickém rozmezí.

Kombinovaný dopplerovský index myokardiální funkce MPI je považován za nadějný ukazatel závažných kardiálních komplikací u nemocných s různou etiologií srdeční dysfunkce, a to již při hodnotách $\geq 0,47$. Hodnoty nad 0,50 souvisí s vyšší klasifikací NYHA a jsou spojeny se závažnější symptomatologií nemocných. V naší práci jsme zvolili vyšší cut-off hodnotu MPI 0,55. Vycházeli jsme z prací jiných autorů a taktéž z vlastních zkušeností z naměřených hodnot ve zdravé populaci [39]. Ani tento ukazatel nekoreloval s hladinami BNP. Patologické hodnoty BNP byly doprovázeny hodnotou MPI $> 0,55$, ale jen v případě současného nálezů patologické hodnoty EF. Vztah mezi MPI a hladinami BNP byl prokázán u nemocných se sníženou EF jiné etiologie poškození myokardu, přičemž hodnoty MPI $\geq 0,45$ byly doprovázeny významně vyššími hladinami BNP bez ohledu na hodnotu EF [40].

Výše citované onkologické práce i naše výsledky upozorňují na problém optimálního cut-off BNP v diagnostice kardiotoxicity onkologické léčby. Navržená a používaná hranice 100 pg/ml (29 pmol/l) nezklame v diagnostice patologického poklesu EF pod hranici normy a při známkách srdečního selhání. Nicméně většina pacientů po chemoterapii má subklinické poškození, charakterizované především změnami dopplerovských ukazatelů funkce LK. V řadě prací se pohybují diskriminační hodnoty BNP u onkologických pacientů hluboce pod užívaným cut-off pro akutní srdeční selhání [23]. Perik et al použili ve své práci dokonce cut-off BNP 10 pmol/l pro detekci radioizotopy stanovené EF $< 50\%$ u asymptomatických pacientek léčených pro

karcinom prsu [41]. Obdobnou hodnotu cut-off s dobrou negativní předpovědní hodnotou jsme obdrželi v naší studii pro ukazatele subklinického poškození myokardu.

Tyto výsledky mohou mít pro onkologa praktický význam pro laboratorní monitorování kardiotoxicity chemoterapie. Použití dvou hodnot cut-off umožní detekovat nemocné se subklinickým poškozením při nižší hodnotě a vyšší hodnota cut-off diagnostikuje nemocné se závažnou systolickou dysfunkcí. Jednoduché laboratorní vyšetření tak může umožnit správně a včas indikovat echokardiografické vyšetření a monitorovat vývoj srdeční dysfunkce.

Limitace studie

Nemáme pro srovnání k dispozici hodnoty BNP před léčbou nebo alespoň po jejím ukončení s ohledem na dobu sledování. V době, kdy terapie probíhala, jsme neměli možnost BNP stanovovat. Limitací je i velikost vyšetřeného souboru a především nízký počet nemocných s patologickou EF nebo známkami srdečního selhání. Lze předpokládat, že mírné zvýšení BNP nemusí být přítomno u všech nemocných s hodnotami EF v pásmu 50–40 %. V naší studii taktéž nebyli nemocní se závažnou diastolickou dysfunkcí. BNP bylo stanoveno jen jednou, nezohlednili jsme možnou biologickou variabilitu hodnot.

Závěr

Předložená práce poukazuje na praktický význam stanovení hladin BNP v diagnostice pozdních změn funkce LK po chemoterapii s doxorubicinem. Standardní hodnoty cut-off užívané pro diagnostiku srdečního selhání odhalí nemocné s patologickou hodnotou EF a se symptomy srdečního selhávání. Nižší cut-off hodnoty mohou s dobrou negativní předpovědní hodnotou vyloučit subklinické poškození myokardu. S ohledem na poměrně nízkou senzitivitu

a specifitu a nepřítomnost závažnějších poruch diastolické funkce v našem souboru je nutno upřesnit optimální hodnoty BNP pro subklinické poškození na větším souboru nemocných. Domníváme se, že použití jak standardní hodnoty cut-off, tak i nižších cut-off hodnot pro diagnostiku subklinické kardiotoxicity významně ovlivní přístup onkologa k monitorování pozdní kardiotoxicity a k racionálnímu přístupu k dalším diagnostickým metodám, zejména k indikaci echokardiografického vyšetření při podezření na kardiotoxicitu chemoterapie.

Tato práce vznikla za podpory grantu IGA MZ ČR NC 7354-3 a VVZ MŠMT 002 16 22 402.

Literatura

1. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 53–62.
2. Shan K, Lincoff M, Young J. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47–58.
3. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–717.
4. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and adults. *Critical Rev Oncol Hematol* 1998; 27: 53–68.
5. Singal P, Iliskovic N. Current concepts: doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 339: 900–905.
6. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996; 53: 461–470.
7. Apple FS, Murakami MA. The diagnostic utility of cardiac biomarkers in detecting myocardial infarction. *Clinical Cornerstone* 2005; 7: S25–S30.
8. Spinarova L, Toman J, Pospisilova J et al. Humoral response in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998; 65: 227–232.
9. Spinarova L, Spinar J, Vasku A et al. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? *Int J Cardiol* 2004; 93: 63–68.
10. Špinar J, Špinarová L, Vitovec J et al. Big endothelin a chronické srdeční selhání. *Vnitř Lék* 2002; 48: 3–7.

11. Stejskal D, Oral I, Lačňák B et al. Personal experience with determination of NT-proBNP in clinical practice. *Vnitř Lék* 2003; 49: 94–96.
12. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-type natriuretic peptide and its role in diagnosing and monitoring congestive heart failure. *Clinical Cornerstone* 2005; 7: S7–S17.
13. Silver MA, Maisel A, Yancy CW et al. BNP consensus panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *CHF* 2004; 10: 1–30.
14. Kubanek M, Malek I, Kautzner J et al. The value of B-type natriuretic peptide and big endothelin-1 for detection of severe pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1149–1155.
15. Vítovec J, Špinarová L. Natriuretické peptidy – diagnostika a léčba. *Remedia* 2004; 2: 177–181.
16. Sparano JA, Brown DL, Wolf AC. Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Drug Safety* 2002; 25: 301–311.
17. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E et al. Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Hematol* 1999; 62: 135–141.
18. Tikanoja T, Riikonen P, Perkkio M et al. Serum N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-ANP) in the cardiac follow-up in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 73–78.
19. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In Vivo* 2005; 19: 567–576.
20. Otto CM. Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic function. In: Otto CM. *Textbook of clinical echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 2000: 100–131.
21. Tei Ch, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366.
22. Spevack D, Schwartzbard A. B-type natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin Cardiol* 2004; 27: 489–494.
23. Špinar J, Vítovec J. Normy BNP a NT-proBNP stanoveny. *Cor Vasa* 2005; 47: 395–398.
24. Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al. 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.
25. Mottram PM, Leano R, Marwick T. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1434–1438.
26. Catuzzo B, Ciancamerla F, Bobbio M et al. In patients with severe systolic dysfunction only brain natriuretic peptide is related to diastolic restrictive pattern. *J Cardiac Fail* 2003; 9: 303–310.
27. Diwakar J. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 53–62.
28. Špinar J, Hradec J, Málek I et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Guidelines – inovovaná verze 2001*. *Cor Vasa* 2001; 43: K123–K137.
29. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E et al. Acute neurohumoral and cardiovascular effects of idarubicin in leukemia patients. *Eur J Hematol* 1998; 61: 347–353.
30. Suzuki T, Hayashi D, Yamazaki T et al. Elevated B-type natriuretic peptide levels after anthracycline administration. *Am Heart J* 1998; 136: 362–363.
31. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clinical Chemistry* 2005; 51: 1405–1410.
32. Kawai K, Hata K, Tanaka K et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol* 2004; 93: 719–723.
33. Snowden JA, Hill GR, Hunt P et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26: 309–313.
34. Smith MD, Drinkovic N, Harrison MR et al. Doppler evaluation of left ventricular compliance and ventricular filling abnormalities. *Echocardiography* 1992; 9: 407–420.
35. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Circulation* 1991; 84: 977–990.
36. Mandinov L, Eberli FR, Seiler Ch et al. Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 2000; 45: 813–825.
37. Kusuoka H, Futaki S, Koretsune Y et al. Alterations of intracellular calcium homeostasis and myocardial energetics in acute adriamycin-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 437–444.
38. Bottone AE, Voest EF, deBeer EL. Impairment of the actin-myosin interaction in permeabilized cardiac trabeculae after chronic doxorubicin treatment. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1031–1037.
39. Nehyba S, Elbl L, Chaloupka V. Index myokardiální funkce. *Kardiolog Revue* 2000; 3: 35–41.
40. Ono M, Tanabe K, Asanuma T et al. Doppler echocardiography-derived index of myocardial performance (TEI index). Comparison with brain natriuretic peptide levels in various heart diseases. *Jpn Circ J* 2001; 65: 637–642.
41. Perik PJ, De Vries EGE, Boomsma F et al. Use of natriuretic peptides for detecting cardiac dysfunction in long-term disease-free breast cancer survivors. *Anti-cancer Research* 2005; 25: 3651–3658.

doc. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.
www.fnbrno.cz
e-mail: lelbl@seznam.cz

Doručeno do redakce: 5. 1. 2006
Přijato po recenzi: 18. 1. 2006