

Variabilita plazmatických hladin big endotelinu a NT-proBNP u nemocných se srdečním selháním v chronickém hemodialyzačním programu

O. Ludka¹, J. Špinar¹, L. Vítovcová², D. Sobotová², L. Špinarová³, Z. Pozdříšek¹, V. Musil¹, J. Vítovec³, J. Tomandl⁴

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

² II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny v Brně, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

³ I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

⁴ Biochemický ústav Lékařské fakulty MU Brno, přednostka prof. RNDr. Eva Táborská, CSc.

Souhrn: Mezdialyzační variabilitu plazmatických hladin big endotelinu a NT-proBNP jsme sledovali u 22 nemocných s prokázanou systolickou a/nebo diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční, kteří byli zařazeni v chronickém hemodialyzačním programu. Plazmatická hladina NT-proBNP se u všech nemocných prakticky neměnila, nalezneme trend k poklesu mezi hemodialýzami, avšak statisticky nevýznamný a v absolutních hodnotách bez klinického významu. Zaznamenali jsme interindividuální kolísání, v průměru však byly všechny hodnoty stabilní a vysoce v patologických mezích. Podobně plazmatické hladiny big endotelinu nevykazovaly významnější změny, průměrné hodnoty byly opět stabilní, nesignifikantní a naznačený trend nedosáhl klinické ani statistické významnosti. Hodnoty se opět pohybovaly vysoce v patologických mezích. Plazmatické hladiny NT-proBNP a big endotelinu se v závislosti na fázi dialyzačního cyklu nelišily a odrážejí spíše dlouhodobý stav porušení endotelu a dlouhodobé přetížení levé komory. Koncentrace není ovlivněna volumovými změnami či uremií mezi dialýzami a naznačený trend k poklesu NT-proBNP a vzestupu big endotelinu nemá jasné vysvětlení, každopádně tento trend byl v patologických hodnotách a nemá pravděpodobně klinický význam.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání – hemodialýza – variabilita – neurohumorální aktivace

Variability of plasmatic levels of big endothelin and NT-proBNP in patients with heart failure in a chronic haemodialysis programme

Summary: Inter-dialysis variability in levels of big endothelin and NT-proBNP in plasma were studied in 22 patients with established systolic and/or diastolic dysfunction of the left cardiac ventricle assigned to a chronic haemodialysis programme. The plasmatic level of NT-proBNP in all patients was practically unchanged. There was a falling trended between haemodialysis treatments but this was not statistically significant and in absolute values clinically insignificant. Fluctuations were found between individuals but on average all values were stable and high in the pathological range. No significant changes in the plasmatic level of big endothelin were found either. The average levels were again stable and insignificant and the indicated trend did not achieve clinical or statistical significance. The values were once again high in the pathological range. Plasmatic levels of NT-proBNP and big endothelin do not vary according to the phase of the dialysis cycle and mainly reflect the long-term condition of endothelium failure and long-term stress in the left ventricle. Concentrations are not affected by changes in volume or uraemia between dialysis treatments and the suggested trend towards a fall in NT-proBNP and a rise in big endothelin does not have a clear explanation. In any case, this trend remained within the pathological range and is probably not clinically significant.

Key words: chronic heart failure - haemodialysis - variability - neurohumoral activation

Úvod

Jako endoteliny označujeme skupinu 3 izoform 21-aminokyselinových peptidů, tvořených v řadě tělesných tkání, které hrají významnou roli v kardiovaskulární fyziologii a patofyziologii. U člověka je nejvíce prozkoumána funkce endotelinu 1, respektive jeho prekursoru big endotelinu. Zvýšené koncentrace big endotelinu a endote-

linu 1 nacházíme u městnavého srdečního selhání, primární hypertenze, ale i u některých sekundárních hypertenzí a také u nemocných s nezvratným renálním selháním, kteří jsou léčeni hemodialýzou [4,5]. Mezi natriuretické peptidy, které jsou v poslední době stále častěji využívány pro stanovení diagnózy, ale i prognózy kardiovaskulárních onemocnění, patří brain natriure-

tický peptid (BNP) a jeho N-terminální fragment (NT-proBNP). Plazmatické hladiny BNP a NT-proBNP bývají zvýšené zejména při tlakovém nebo objemovém přetížení komor při srdečním selhání [29], primární hypertenzi [30] a také u dialyzovaných pacientů [20]. Názory na mezdialyzační variabilitu plazmatických hladin NT-proBNP a big endotelinu dosud nejsou jed-

Tab. 1. Průměrné hladiny big endotelinu a NT-proBNP ihned po hemodialýze, za 24–66 hod (průměrně za 46 ± 14 hod), tedy mezi 2 hemodialýzami a za 56–100 hod (průměrně za 72 ± 13 hod) – před další hemodialýzou.

	odběr č. 1 (po HD) pmol/l	odběr č. 2 (24–66 hod po HD) pmol/l	odběr č. 3 (56–100 hod po HD) pmol/l
big endotelin	2,53 ± 2,0	2,54 ± 2,4	2,58 ± 2,5
NT-proBNP	7 773 ± 4 142	7 338 ± 4 446	7 064 ± 4 147

notné [6,7,19–26]. Díky retenci vody a změnám objemu se nabízí, že by NT-proBNP a big endotelin mohli ve svých hladinách mezi jednotlivými hemodialýzami kolísat. V naší studii zjišťujeme, zda dochází k mezidialyzačnímu kolísání plazmatických hladin big endotelinu a NT-proBNP u nemocných se systolickou a/nebo diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční, kteří jsou zařazeni v chronickém hemodialyzačním programu.

Cíl práce

Zjistit kolísání neurohumorálních působků (big endotelin, NT-proBNP) mezi hemodialýzami a stanovení nutnosti odběru za standardních podmínek.

Soubor a metodika

Vyšetření byli nemocní starší 18 let s prokázanou systolickou či diastolickou dysfunkcí, zařazení v pravidelném hemodialyzačním programu. Všem nemocným jsme 2. den po hemodialýze (HD), tedy mezi 2 hemodialýzami, provedli klinické vyšetření, základní laboratorní vyšetření a stanovení plazmatické hladiny big endotelinu a NT-proBNP, elektrokardiografii, RTG hrudníku (stupeň plicního městnání a kardiotorakální index), echokardiografické vyšetření (EF, poměr E/A, IVSd, ZSd a rozměry LK a LS) a samozřejmě od nich získali anamnestická data. Dále jsme jim provedli odběr na NT-proBNP a big endotelin ihned po pravidelné hemodialýze a těsně před další hemodialýzou, což bylo za 72–96 hod. Na tomto souboru jsme hodnotili kolísání hladin neurohumorálních působků mezi hemodialýzami.

Všechny výše uvedené peptidy se stanovují pomocí heterogenní imuno-

enzymové metody (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay) v naší laboratoři pomocí komerčních imunoenzymových setů firem Biomedica GmbH a Peninsula Laboratories Ltd. Big endotelin se stanovuje pomocí nekompetitivní ELISA metody za využití dvou typů vysoce specifických protilátek proti big endotelinu 1: polyklonální „zachycovací“ protilátky a monoklonální „detekční“ protilátky. Ke stanovení N-terminálního proBNP se využívá kompetitivní ELISA s použitím protilátky specifické proti NT-proBNP a „traceru“ (NT-proBNP značeného peroxidázou).

Statistické zpracování bylo provedeno na osobním počítači programem Excel a Statistica.

Charakteristika souboru

Vyšetřili jsme 22 nemocných v chronickém hemodialyzačním programu s prokázanou systolickou či diastolickou dysfunkcí, 14 mužů, 8 žen, průměrný věk byl 66 ± 13 let a průměrná doba v hemodialyzačním programu 49 ± 44 měsíců.

Příčinou renálního selhání byla diabetická nefropatie – 5 nemocných (23 %), hypertenzní nefropatie – 4 nemocní (18 %), nádorové onemocnění ledvin – 3 nemocní (14 %), tubulointericiální nefritida – 3 nemocní (14 %), glomerulonefritida – 2 nemocní (9 %) a další. Z námi sledovaných onemocnění se hypertenzní nemoc vyskytla u 15 osob (68 %), cévní mozková příhoda u 1 osoby (5 %), angina pectoris u 6 osob (27 %), infarkt myokardu u 7 osob (32 %), diabetes mellitus 1. typu u žádného pacienta, diabetes mellitus 2. typu u 6 osob (27 %), hyperlipoproteinémie u 7 osob

(32 %) a ischemická choroba srdeční u 11 osob (50 %).

Výsledky

Podle funkční klasifikace NYHA bylo 14 nemocných v I. třídě a 8 nemocných ve II. třídě. Průměrný systolický krevní tlak byl v našem souboru 144 ± 25 mm Hg a diastolický 84 ± 8 mm Hg, průměrná tepová frekvence 73 ± 15/min. Normální nález na elektrokardiogramu mělo 13 osob (59 %), sinusový rytmus byl dokumentován u 21 osob (95 %), doba trvání PQ intervalu byla v průměru 162 ± 26 ms a QRS intervalu 84 ± 8 ms. Průměrná ejekční frakce levé komory určená echokardiograficky byla 51 ± 9 %, z dalších echokardiograficky zjistitelných parametrů jsme sledovali rozměr levé síně, který byl průměrně 42 ± 6 mm, interventrikulárního septa v diastole, který byl průměrně 12 ± 3 mm, zadní stěny v diastole s průměrem 11 ± 2 mm, dále levé komory v diastole s průměrem 60 ± 8 mm, levé komory v systole s průměrem 41 ± 10 mm, masa levé komory byla průměrně 356 ± 118 g. Na RTG snímku hrudníku jsme hodnotili jednak kardiotorakální index, který byl průměrně 52 ± 5 % a jednak známky plicního městnání podle klasifikace do 3 stupňů. Bez známek plicního městnání bylo 11 nemocných (50 %), redistribuci plicní kresby (1. stupeň) mělo 9 nemocných (41 %) a známky plicního edému (2. stupeň) měli 2 nemocní (9 %).

ACE inhibitory bylo léčeno 13 nemocných (59 %), diuretika 14 nemocných (64 %), beta-blokátory 9 nemocných (41 %). Kyselinu acetylsalicylovou užívalo 10 nemocných (45 %), spiro-

Tab. 2. Hodnoty párového t testu pro big endotelin.

Odběr	č. 1	č. 2	č. 3
č. 1	–	0,9	0,2
č. 2	0,9	–	0,5
č. 3	0,2	0,5	–

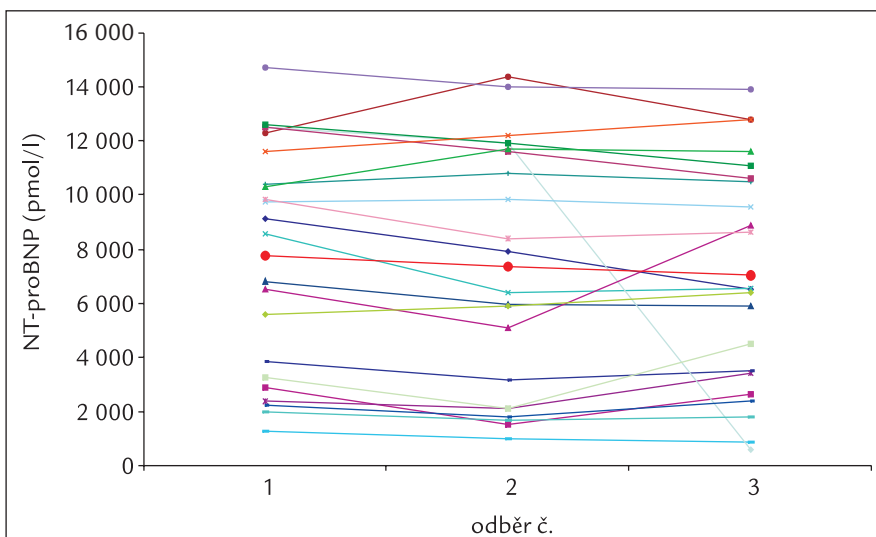
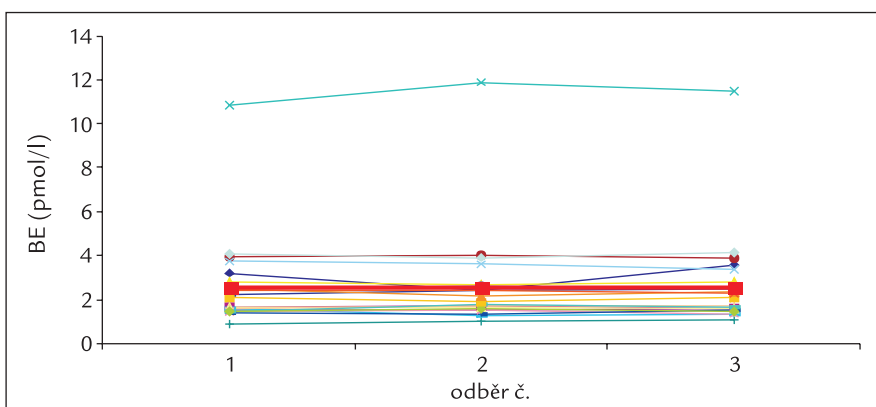
Tab. 3. Hodnoty párového t testu pro NT-proBNP.

Odběr	č. 1	č. 2	č. 3
č. 1	–	0,052	0,2
č. 2	0,052	–	0,6
č. 3	0,2	0,6	–

nolakton žádný nemocný, digitalis 2 nemocní (9 %), perorální antidiabetika 2 nemocní (9 %), inzulin 3 nemocní (14 %), nitráty 5 nemocných (23 %), hypolipidemika 7 nemocných (32 %), Milurit 5 nemocných (23 %) a anti-koagulační léčbou nebyl léčen žádný nemocný.

Z prováděných laboratorních parametrů uvádíme jejich průměrné hodnoty: Na 140 ± 2 mmol/l, K $5,0 \pm 0,7$ mmol/l, urea $18,9 \pm 6,0$ mmol/l, kreatinin 601 ± 213 μ mol/l, ALP $1,8 \pm 0,8$ μ kat/l, GMT $0,8 \pm 0,7$ μ kat/l, AST $0,51 \pm 0,68$ μ kat/l, ALT $0,60 \pm 0,85$ μ kat/l, cholesterol $5,57 \pm 1,90$ mmol/l, HDL $1,26 \pm 0,55$ mmol/l, LDL $3,27 \pm 1,0$ mmol/l, TG $2,3 \pm 2,3$ mmol/l, kyselina močová 271 ± 69 μ mol/l, glykemie $6,4 \pm 1,5$ mmol/l, bilirubin celkový $7,8 \pm 3,4$ μ mol/l, hematokrit $0,33 \pm 0,04$, erytrocyty $3,35 \pm 0,45 \times 10^{12}$ /l, leukocyty $5,8 \pm 1,6 \times 10^9$ /l, trombocyty $172 \pm 58 \times 10^9$ /l, hemoglobin $10,9 \pm 1,3$ g/dl, FW 50 ± 27 /hod, fibrinogen $4,5 \pm 0,9$ g/l, mukoproteiny 39 ± 14 μ mol/l, CRP $9,0 \pm 12$ mg/l.

Tab. 1 ukazuje průměrné hladiny big endotelinu a NT-proBNP ihned po hemodialýze, za 24–66 hod (průměrně za 46 ± 14 hod), tedy mezi dvěma hemodialýzami a za 56–100 hod (průměrně za 72 ± 13 hod) – před další hemodialýzou.

**Graf 1. NT-proBNP se u všech nemocných neměnil, v průměru byly všechny hodnoty stabilní.****Graf 2. Plazmatické hladiny big endotelinu nevykazovaly významnější změny. U pacienta v horní části grafu se jedná o hladiny extrémní a neobvyklé, tučně je znázorněna křivka průměrné plazmatické hladiny big endotelinu.**

Tab. 2 ukazuje hodnoty párového t testu pro big endotelin. Tab. 3 ukazuje hodnoty párového t-testu pro NT-proBNP.

NT-proBNP se u všech nemocných neměnil, v průměru byly všechny hodnoty stabilní, což ukazuje graf 1 (průměrná plazmatická hladina je vyznačena tučně).

Plazmatické hladiny big endotelinu nevykazovaly významnější změny. U pacienta v horní části grafu se jedná o hladiny extrémní a neobvyklé, tučně je znázorněna křivka průměrné plazmatické hladiny big endotelinu (graf 2).

Diskuse

Endotelin 1 je jediným endotelinem produkovaným ve větší míře endote-

liálními buňkami, je ale také tvořen buňkami hladké svaloviny cév. Endotelin 2 je tvořen převážně v ledvinách a střevu, s malým podílem v myokardu. Endotelin 3 byl nalezen ve vysoké koncentraci v mozku. Z hlediska lidské patologie je nejvíce prozkoumána úloha endotelinu 1. U člověka nacházíme zvýšené koncentrace endotelinu u esenciální hypertenze, dále u některých sekundárních hypertenzí, jako jsou primární hyperaldosteronismus, hypertenze při renálním selhání, hypertenze po cyklosporinu a u feochromocytomu. Stimulace jejich tvorby a výdeje je také součástí neurohumorální reakce u městnavého srdečního selhání. Vedle vazokonstrikčního působení se v kardiovaskulární patologii

uplatňují endoteliny i svým proliferačním a růst stimulujícím účinkem na vzniku srdeční hypertrofie a srdeční remodelaci, zvláště po akutním infarktu myokardu. Účinek stimulující růst a migraci hladkého cév přispívá k rozvoji časných fází aterosklerogeneze. Endoteliny se rovněž podílejí na tvorbě neointimy a intimální proliferaci u restenóz po perkutánní koronární intervenci, a pravděpodobně na funkčních a morfologických změnách plicního řečiště u plicní hypertenze. Akumulace endotelinu může být také patofyziologickým faktorem při vzniku akutního [1] a chronického srdečního selhání [2]. Plazmatické koncentrace endotelinu 1 jsou relativně nízké a představují jen menší část endotelinu (25–30 %) tvořeného endoteliálními buňkami. Za fyziologických okolností je totiž 70–75 % endotelinu uvolňováno buňkami endotelu abluminálně směrem k buňkám hladkého svalstva. Plazmatický poločas endotelinu 1 je poměrně krátký (4–7 min), proto je pro diagnostiku častěji používán jeho neúčinný prekurzor big endotelin [3]. V několika studiích byl u pacientů v hemodialyzačním programu prokázán 2–6násobný vzestup koncentrací endotelinu 1 ve srovnání se zdravými kontrolami a taktéž 5násobné zvýšení plazmatické hladiny big endotelinu u pacientů s end-stage renálním selháním [4,5]. Zatím není známo, zda jsou zvýšené hladiny endotelinu 1 a big endotelinu u nemocných s renálním selháním způsobeny zvýšením jejich produkce nebo snížením jejich degradace či obojím. Není taktéž známo, zda hemodialýza zvyšuje či snižuje jejich koncentrace. Studie, které sledovaly změny plazmatických hladin endotelinu 1 a big endotelinu indukované hemodialýzou, přinesly zatím velmi rozdílné výsledky [6,7].

Mezi natriuretické peptidy patří atrální natriuretický peptid (ANP), brain natriuretický peptid (BNP) a C-typ natriuretického peptidu. Ač byl mozkový natriuretický peptid objeven v mozku prasete, u člověka je téměř

výhradně vylučován ze srdce, především komor, při jejich objemovém a tlakovém přetížení [8]. BNP je C-reziduální peptid odvozený z prekurzoru pro BNP, který je skladován v sekrečních granulích. Jako N-terminální fragment BNP (NT-proBNP) se označuje zbytek pro BNP po odštěpení vlastního BNP. BNP se váže na 2 typy receptorů. Jednak na biologicky aktivní NPRa a na NPRc, který slouží jejich odstranění. Vlastní degradace je uskutečněna enzymem neutrální endopeptidázou. Zvýšená koncentrace BNP je používána jako screeningová metoda pro detekci srdečního selhání [9] a dobře koreluje s tíží postižení funkce levé komory [10]. Oba peptidy potlačují uvolňování endotelinu [11]. Jsou významnými prediktory mortality u pacientů s chronickým srdečním selháním [12,13] a také bylo dokumentováno jejich zvýšení u pacientů s těžkým srdečním selháním a normální systolickou funkcí, což svědčí pro to, že samotná diastolická dysfunkce je k aktivaci natriuretických peptidů dostačující [14].

Pro diagnostiku srdečního selhání u nemocných v chronickém dialyzačním programu může být použit jak B typ natriuretického peptidu (BNP), tak i inaktivní N terminální fragment proBNP (NT-proBNP), mezi těmito 2 testy byly nalezeny určité rozdíly, a to zejména v jejich ovlivnění renálními funkcemi [15]. B typ natriuretického peptidu má menší molekulovou hmotnost (3,5 kilodaltonu) a je z oběhu eliminován přes receptory pro natriuretické peptidy a dále degradován neutrálními endopeptidázami, zatímco NT-proBNP má větší molekulovou hmotnost (8,5 kilodaltonu) a je eliminován glomerulární filtrací, což vysvětluje i ovlivnění jeho plazmatických koncentrací renálními funkcemi. U pacientů s renální dysfunkcí bez hypertrofie levé komory či její dysfunkce byly prokázány mírně vyšší hladiny BNP a NT-proBNP, avšak ne signifikantně ve srovnání s kontrolními skupinami. Tyto natriuretické peptidy tedy

nevzrůstají jen v důsledku renální insuficience, nekorelují s hladinou kreatininu v séru, nedochází tedy k jejich významné kumulaci při poklesu renálních funkcí, jejich hladiny ale korelují především s tíží dysfunkce levé komory a její masou [16]. Hladiny BNP signifikantně vzrůstají v závislosti na tíži objemového nebo tlakového přetížení levé komory (více v závislosti na objemovém přetížení), na tíži její hypertrofie a nebo její dysfunkce, ať již systolické či diastolické u pacientů s chronickou renální insuficiencí léčených pravidelnou hemodialýzou [17]. Hladina BNP má limitující význam pro posouzení hyperhydratace pacienta, neboť se jeho hladiny před a po hemodialýze příliš nemění [18]. Některé studie ukazují pokles plazmatické hladiny BNP po hemodialýze, může se tedy zdát, že klíčovým faktorem ovlivňujícím sekreci BNP je objemové přetížení [19–24]. Tento pokles nebyl ale zaznamenán v celé řadě dalších studií [25,26]. Otázka mezidialyzačního kolísání plazmatických hladin těchto natriuretických peptidů zůstává tedy stále otevřená. Jasně je jen to, že eliminace obou působků je mimo jiné závislá také na užití různých typů dialyzačních membrán (high flux a low flux membrány) [27,28].

V naší práci jsme vyšetřili 22 nemocných v chronickém hemodialyzačním programu s prokázanou systolickou a/nebo diastolickou dysfunkcí a provedli jim odběr na oba působky ihned po pravidelné hemodialýze, za 24–66 hod po hemodialýze, tedy mezi 2 hemodialýzami a těsně před další hemodialýzou, za 56–100 hod.

NT-proBNP se u všech nemocných prakticky neměnil, našli jsme sice určitý trend k poklesu, avšak statisticky nevýznamný a v absolutních hodnotách tyto změny nemají klinický význam, drobné interindividuální kolísnutí jsme samozřejmě zachytili, v průměru však všechny hodnoty byly stabilní a vysoce v patologických mezích.

Podobně plazmatické hladiny big endotelinu nevykazovaly významnější

změny, průměrné hodnoty byly opět stabilní, nesignifikantní a naznačený trend opět nedosáhl klinické ani statistické významnosti. Hodnoty se opět pohybovaly vysoce v patologických mezích.

Plazmatické hladiny NT-proBNP a big endotelinu se v závislosti na fázi dialyzačního cyklu nelišily a odrážejí tedy dlouhodobý stav porušení endotelu a dlouhodobé přetížení levé komory. Koncentrace není ovlivněna volumovými změnami či uremií mezi dialýzami a naznačený trend k poklesu NT-proBNP a vzestupu big endotelinu nemá jasné vysvětlení, každopádně tento trend byl v patologických hodnotách a nemá pravděpodobně klinický význam.

Závěr

Plazmatické hladiny big endotelinu a NT-proBNP jsou projevem hemodynamického stavu nemocného, funkce levé komory srdeční a poškození endotelu a nejsou ovlivněny hemodialyzačním procesem.

Literatura

- Tomita K, Ujiie K, Nakanishi T et al. Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 1127.
- Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y et al. Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet* 1989; 1: 991–992.
- Horký K. Patofyziologická úloha endotelinu u kardiovaskulárních onemocnění a možnosti jeho blokady. *Remedia* 1998; 6: 408–412.
- Miyauchi T, Sugishita Y, Yamaguchi I et al. Plasma concentrations of endothelin-1 and endothelin-3 are altered differently in various pathophysiological conditions in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 394–397.
- Saito Y, Kazuwa N, Shirakami G et al. Endothelin in patients with chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 437–439.
- Koyama H, Tabata T, Nishizawa Y et al. Plasma endothelin levels in patients with uraemia. *Lancet* 1989; 1: 991–992.
- Seeberger AO, Ahlborg G, Hemsén A et al. Hemodynamic effects of Endothelin-1 and Big endothelin-1 in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1037–1044.
- Sudok T, Kangawa K, Minamino N et al. A natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78–81.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–1353.
- Struthers AD. Plasma concentration of brain natriuretic peptide. Will this new test reduced the need for cardiac investigations? *Br Heart J* 1993; 70: 397.
- Kjohno M, Yasunari K, Yokoawa K et al. Inhibition by atrial and brain natriuretic peptides of endothelin 1 secretion after stimulation with angiotensin II and trobin of cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1999–2004.
- Hall C, Rouleau JL, Moye L et al. N-terminal proatrial natriuretic factor. An independent predictor of long term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934–1942.
- Tsutamoto T, Maeda Y, Wada A et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 88: 321–322.
- Clarkson PB, Wheeldon NM, McFayden RJ et al. Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2037–2042.
- Wahl HG, Graf S, Renz H et al. Elimination of the Cardiac Natriuretic Peptides B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP by Hemodialysis. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1071–1074.
- Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M. Circulating natriuretic peptide concentration in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1111–1119.
- Fagugli RM, Palubo B, Ricciardi D et al. Association between Brain Natriuretic Peptide and Extracellular Water in Hemodialysis Patients. *Nephron Clin Pract* 2003; 95: 60–66.
- Lee SW, Song JH, Kim GA et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration on Assessment of Hydration status in Hemodialysis Patient. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1257–1266.
- Akiba T, Tachibana K, Togashi K et al. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic heart failure. *Clin Nephrol* 1995; 44: 61–64.
- Hishizaka Y, Yamamoto Y, Fukunaga T et al. Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 461–472.
- Haugh C, Metzke A, Steffgen J et al. Increased brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in dialysis dependent chronic renal failure and in patients with elevated left ventricular filling pressure. *Clin Invest* 1994; 72: 430–434.
- Haugh C, Metzke A, Steffgen J et al. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentrations during hemodialysis in patients with chronic renal failure. *Horm Metab Res* 1994; 26: 246–249.
- Naganuma T, Sugimura K, Wada S et al. The prognostic role of brain natriuretic peptide in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 437–444.
- Lang CC, Choy AM, Henderson IS et al. Effect of hemodialysis on plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 1992; 82: 127–131.
- Kohse KP, Feifel K, Mayer-Werstein R. Differential regulation of brain and atrial natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40: 83–90.
- Ishikura F, Ando Y, Park YD et al. Changes of plasma atrial and brain natriuretic peptide levels during hemodialysis. *Ren Fail* 1996; 18: 261–270.
- Wahl HG, Graf S, Renz H et al. Elimination of the Cardiac Natriuretic Peptides B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP by Hemodialysis. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 1071–1074.
- Racek J, Kralova H, Trefil L et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2006; 103: 162–172.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203.
- Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22–30.

MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.
www.fnbrno.cz
e-mail: oludka@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 13. 6. 2007
Přijato po recenzi: 18. 7. 2007