

Přínos natriuretických peptidů v současné klinické praxi

Eva Ganovská¹, Jindřich Špinar^{1,2}, Jiří Pařenica^{1,2}

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

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu – klinika kardiiovaskulárních onemocnění FN u sv. Anny Brno, ředitel Gorazd B. Stonkin, M.D., MSc., Ph.D.

Souhrn

Natriuretické peptidy (NP) patří v současnosti nadále mezi intenzivně studované, ale i využívané biomarkery v klinické praxi. Jejich využití je nyní nejen v oblasti diagnostiky a rizikové stratifikace srdečního selhání, ale i plicní embolie, akutního koronárního syndromu a dalších klinických jednotek. K správné interpretaci výsledků je nutné znát faktory, které ovlivňují výši hodnot NP. Článek podává přehled o fyziologii NP, o faktorech, které ovlivňují hladiny NP. Přehledně rozebírá jednotlivé klinické jednotky, u kterých jsou NP nejčastěji využívány – srdeční selhání, akutní koronární syndrom a plicní embolie. Je zmíněna možnost využití syntetických derivátů NP k léčbě srdečního selhání.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom – diabetes mellitus – natriuretické peptidy – obezita – plicní embolie – renální insuficience – srdeční selhání

Impact of natriuretic peptides in current clinical practice

Summary

Natriuretic peptides (NP) have been intensively studied and also used in clinical practice. Their use is important for diagnosis and risk stratification of heart failure, pulmonary embolism and acute coronary syndrome. For the correct interpretation of the results is necessary to know factors, which induce elevation of natriuretic peptides. The article shows an overview of the physiology of the NP, the factors that influence the levels of NP, like heart failure, acute coronary syndrome and pulmonary embolism etc. There is also mentioned possibility of using synthetic derivatives of natriuretic peptides in therapy of heart failure.

Key words: acute coronary syndrome – diabetes mellitus – heart failure – natriuretic peptides – obesity – pulmonary embolism – renal insufficiency

Fyziologie a patofyziologie natriuretických peptidů

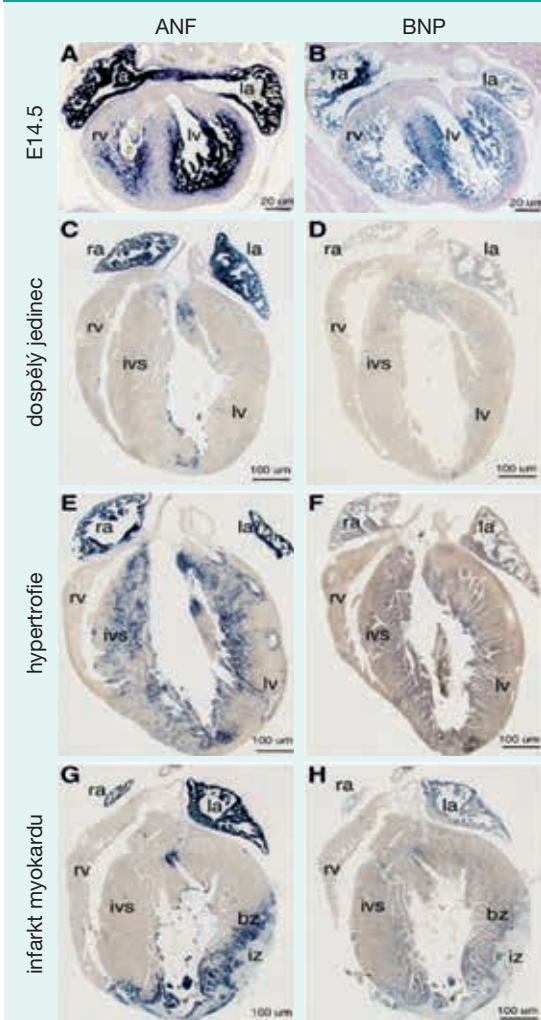
V současné době jsou známy 4 natriuretické peptidy (NP): atriální natriuretický peptid (atrial natriuretic peptide – ANP), B-typ (brain natriuretic peptide – BNP), C-typ (C-type natriuretic peptide – CNP), urodilatin a nově objevený D-typ natriuretického peptidu (DNP) [1]. NP jsou produkovány v průběhu hemodynamického stresu v dilatované nebo hypertrofické komoře, kde narůstá napětí stěny [1,8]. Natriuretický peptid typu B je produkován kardiomyocyty dominantně v levé komoře a částečně v levé síni jako reakce na objemové a tlakové přetížení [7] a buněčnou hypoxii [8] (obr). Malé množství BNP je syntetizováno v mozku, ledvinách a plicích [9]. Po stimulaci kardiomyocytů dochází k uvolňování proBNP, který je štěpen na biologicky aktivní hormon BNP a na neaktivní N-terminální část molekuly BNP (NT-proBNP) [10]. BNP je skladován

v sekrečních granulích minimálně, spíše je na základě stimulu syntetizován denovo a produkován v pulzech [11]. Vzestup koncentrace BNP v krvi je velmi rychlý, řádově v minutách až desítkách minut [12]. Po dostatečném stimulu dochází k pulzní sekreci BNP v intervalech asi 48 min (24–77 min) [13]. U pacientů po infarktu myokardu má vzestup BNP dvoufázový průběh s prvním vrcholem za 16 hod po začátku symptomů a s druhým vrcholem přibližně 5. den po infarktu [14,15].

BNP inhibuje renin-angiotenzin-aldosteronový systém, je tedy fyziologickým antagonistou účinku angiotenzinu II na cévní tonus, sekreci aldosteronu, renální tubulární reabsorpci sodíku a vaskulární buněčný růst [15]. Inhibuje sympatický nervový systém [7], podporuje vazodilataci, diurézu a natriurézu [7], má antiproliferativní a antimitogenní efekt [16].

Receptory pro natriuretické peptidy jsou dvojího typu – signální receptory (NPR-A, NPR-B) a clearancový

Obr. Expres ANP a BNP u myších embryí a u dospělých myší a při myokardiálních onemocněních (převzato z [21] se souhlasem Elsevier)



A, B
v E14.5 myší embryí – ANF a BNP jsou produkované v obou síních a v trabekulární části komor myokardu. Atrioventrikulární část a výtokový trakt levé komory neprodukuje ANF/BNP.

C, D
Expres ANF v srdci dospělých myší je omezená na síně a Purkyňovy buňky komory, zatímco BNP je exprimován z endokardu síní a komor.

E, F
ANF a BNP mRNA jsou ve zvýšeném množství produkovány v hypertrofičtém myokardu komor

G, H
ANF a BNP jsou reaktivovány v okrajové zóně po infarktu myokardu

ANF – atrial natriuretic factor **BNP** – brain natriuretic peptide
ra – pravá síň, **la** – levá síň **rv** – pravá komora **lv** – levá komora
ivs – interventrikulární septum **iz** – infarktová zóna
bz – okrajová zóna [36]

receptor NPR-C. Liší se mezi sebou afinitou k jednotlivým typům natriuretických peptidů. NP jsou eliminovány z oběhu 3 mechanismy:

- vazbou na receptory, především na clearenceový receptor NPR-C
- působením neutrální endopeptidázy [7,16], což je nespecifický membránový enzym přítomný v mnoha tkáních, zejména v ledvinách, plicích, játrech a malých cévách [17]
- pomocí ledvinové clearance [10,16]

NT-proBNP není degradován prostřednictvím periferních receptorů, ale je vylučován pasivně orgány s vysokým krevním průtokem (ledviny, svaly nebo játra) [18–20]. Biologický poločas BNP je 20 min, zatímco poločas NT-proBNP je asi 70 min [16]. S tím je spojený vyšší titr NT-proBNP v cirkulaci a menší výkyvy hodnot v porovnání s BNP [20]. Hodnoty BNP u zdravých lidí jsou nízké, kolem 10 pg/ml [5].

ANP je primárně syntetizován v obou síních a v trabekulární části komor myokardu [21] (obr. 1) jako odpověď na přetížení [17,22]. ANP antagonizuje účinek RAS, reguluje objem tekutin v těle a krevní tlak [23].

ANP je skladován ve formě sekrečních granulí v cytosolu síňových kardiomyocytů [23]. Po stimulaci dochází ke štěpení prekurzorů proANP na ANP a jeho N-terminální část (NT-proANP) [17]. S použitím imuno fluorescenčních metod je možné zachytit v procesu štěpení stabilní fragmenty prohormonu ANP (mid regional proANP – MRproANP) [24], který může být rovněž využit v diagnostice srdečního selhání a k rizikové stratifikaci dlouhodobé mortality [25]. Biologický poločas ANP je méně než 5 min [22], zatímco N-terminální část je stabilnější a její poločas je asi 60 min [26]. Degradace ANP je realizována podobnými mechanismy jako u BNP [16].

CNP je primárně produkován endoteliálními buňkami cév, centrálním nervovým systémem [14,26] (hlavně v oblasti hypofýzy) [28] a buňkami renálního epitelu [15,27]. Kromě toho byl nalezen i v ledvinách, skeletu, reprodukčních orgánech, buňkách imunitního systému (tymus, slezina, lymfatické uzliny) a v buňkách krve – lymfocytech a monocytech [27,29].

Na rozdíl od ANP, CNP není uložen v granulech [29]. Molekuly CNP a NT-proCNP jsou stabilní minimálně po dobu 2 hod [30].

CNP vede k nárůstu intracelulárního kalcia a vazorelaxaci zejména žilního systému [29]. Kromě toho inhibuje proliferaci fibroblastů a svalových buněk, kolagenovou syntézu, a tím brání remodelaci myokardu. Má také antiaterogenní efekt [31]. V porovnání s ANP a BNP má CNP jen malý natriuretický a diuretický efekt [16].

Ve studiích při současném porovnání nárůstu hodnot NT-proBNP a CNP byla potvrzena podobná korelace hodnot obou biomarkerů v závislosti na závažnosti srdečního selhání. Na základě výsledku několika provedených studií se zdá, že hodnoty CNP jsou využitelné pro diagnostiku a monitoring hemodynamických

změn, efekt farmakologické a nefarmakologické terapie a určení prognózy u pacientů se srdečním onemocněním [27].

Dendroaspis NP je nejnovější z objevených natriuretických peptidů, byl izolován z jedu hada mamby zelené [6,32]. DNP byl identifikován v plazmě zdravých lidí a zvýšené hodnoty byly zaznamenány u pacientů se srdečním selháním [33]. Přítomnost DNP byla prokázána v atriálních myocytech [6,33]. V experimentálních modelech u psů se srdečním selháním bylo zjištěno, že DNP snižuje střední arteriální tlak a tlak v zaklínění v plicnici, zatímco narůstá glomerulární filtrace, natriuréza a diuréza. Na rozdíl od jiných NP je DNP více rezistentní k degradaci neutrální endopeptidázou [6].

Vliv věku a pohlaví na hodnoty NP

Vztah mezi vyšším věkem a nárůstem NP byl popsán více autory. Kawai et al uvádějí medián hodnot BNP 6,4 pg/ml pro zdravé lidi ve věku pod 29 let, 8,4 pg/ml ve věku 30–39 let, 10,6 pg/ml ve věku 40–49 let, 11,1 pg/ml

ve věku 50–59 let a 25,0 pg/ml ve věku nad 60 let [34]. Hodnoty NT-pro BNP ve zdravé populaci rovněž závisí na věku a pohlaví, jak je uvedeno v tab. 1 [35,36].

Mírně vyšší hodnoty NP u žen všech věkových kategorií jsou vysvětlovány jejich vztahem k hormonální regulaci estrogenů a hormonální substituční terapii [34,35,37].

Vliv obezity na hodnoty NP

Hodnoty NP jsou ovlivněné stupněm obezity, s narůstající hodnotou BMI vykazují pacienti se srdečním selháním nižší hodnoty NP. Tato negativní korelace byla popsána ve více studiích (např. Breathing not properly multinational study [37] nebo PRIDE – Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the emergency Department [37,38]), které dokumentovaly, že pacienti s nadváhou a obezitou ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) měli při stejné tíži srdečního selhání hodnocené ejekční frakcí levé komory signifikantně nižší hodnoty NP v porovnání s pacienty s $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$. Průměrné hodnoty BNP byly ve skupině u pacientů s normální hmotností 608 pg/ml, u pacientů s nadváhou 269 pg/ml a u obézních pacientů kolem 227 pg/ml [39].

Vztah mezi obezitou a nižšími hodnotami NP není dosud plně objasněn. Předpokládá se, že inverzní vztah mezi BMI a BNP může být potencován expresí NP clearance receptorů v tukové tkáni, výsledkem je snížení samotné hodnoty BNP v krvi obézních pacientů [37].

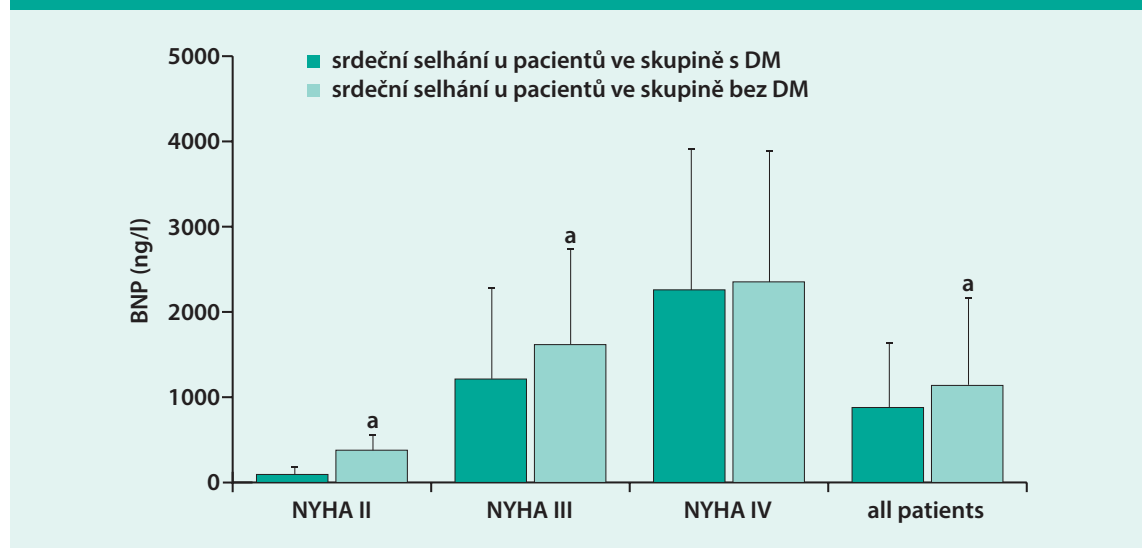
Vliv diabetes mellitus na NP

Diabetes je častou komorbiditou pacientů s akutním srdečním selháním, podle českého multicentrického registru AHEAD ho má až 40,6 % pacientů [65]. Zajímavým poznatkem je, že hodnoty NP narůstají u pacientů

Tab. 1. Hodnoty NT-proBNP v závislosti na věku a pohlaví ve zdravé populaci.
Upraveno podle [35,36]).

věk (roky)	muži (pg/ml)	ženy (pg/ml)
20–24	10,8	34,2
25–29	11,8	36,8
35–39	15	42,8
40–44	16,8	46,1
45–49	18,9	49,9
50–54	21,3	53,6
55–59	24	57,7

Graf. Zvýšené hodnoty BNP u pacientů s DM a bez DM ve skupinách pacientů podle NYHA klasifikace
Převzato z [40] se souhlasem Spandidos Publications.



s diabetem jak při absenci strukturálního poškození srdce, tak ve skupinách pacientů rozdělených podle NYHA klasifikace (graf) [40]. Důvodem korelace mezi glykemií a BNP může být to, že vyšší hodnoty plazmatické glukózy mohou urychlovat sekreci BNP [5] a zpomalovat jeho degradaci [38]. Vyšší glykemie může indukovat hypertonický stav způsobující buněčnou dehydrataci a nárůst objemu krve. Všechny tyto změny mohou vést k nárůstu tlaku v komoře a zvýšené produkci BNP. Pacienti s diabetem jsou často postiženi aterosklerózou, která rovněž může způsobovat ischemii, nekrózu a fibrózu myokardu, a tím zvyšovat napětí srdeční stěny s následnou zvýšenou sekrecí BNP [40]. Glomerulární hyperfiltrace, která je často pozorována v počátečních stádiích diabetu, indukuje glomerulární hypertenzi expanzí mezangiálních buněk. Mezangiální buňky produkují cytokiny, které dále stimulují produkci extracelulárních bílkoviny, která následně vede k progresi renální insuficience u diabetické nefropatie. Elevace NP u těchto pacientů pak neukazuje pouze na myokardiální dysfunkci, ale také na poškození renálních funkcí [41].

Analýza provedená Ewertem u více než 28 000 žen přinesla zajímavé výsledky v souvislosti s hodnotami NP a s rizikem vzniku diabetu 2. typu. Zdravé pacientky s NT-proBNP nižším než 117 pg/ml měly až o 40 % nižší riziko vzniku diabetu 2. typu [42].

Onemocnění ledvin a NP

Hodnoty NP v krvi souvisí s ledvinovými funkcemi. Izolovaná renální insuficience bez zjevného poškození srdce vede k nárůstu hodnot NP. Proto je nutné znát míru poškození ledvin při interpretaci výsledků NP [9,37]. Pacienti s end-stage ledvinového selhání mají prokazatelně zvýšené hodnoty BNP a NT-proBNP [43]. To může souviset s hypertrofií myokardu při progresi renálního onemocnění [44]. V každém případě zvýšené hodnoty NP odrážejí horší prognózu pacientů s chronickým onemocněním ledvin [43,45].

Ve studii Breathing Not Properly Multinational study autoři porovnali hodnoty BNP v závislosti na odhadované GFR (eGFR). Pacienti s diagnózou srdečního selhání a $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m² měli průměrné hodnoty BNP 562 pg/ml, pacienti s $eGFR$ 60–89 ml/min/1,73 m² měli BNP 648 pg/ml, pacienti s $eGFR$ 30–59 ml/min/1,73 m² měli průměrné hodnoty BNP 746 pg/ml a pacienti s $eGFR \leq 30$ ml/min/1,73 m² měli průměrné hodnoty BNP 851 pg/ml. Nárůst NT-proBNP u pacientů s renální insuficiencí byl podobný jako nárůst BNP [46]. Podobně i studie PRIDE potvrdila nárůst hodnot BNP paralelně s poklesem eGFR [46]. Podle výsledků této studie u pacientů zemřelých do 60 dnů byl při $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² medián hodnot NT-proBNP 5 655 pg/ml, zatímco u přežívajících pacientů při glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m² byli průměrné hodnoty NT-proBNP 2 528 pg/ml. U pacientů s $eGFR > 60$ ml/min/1,73 m² byl medián hodnot NT-pro BNP u zemřelých pacientů 1 423 pg/ml, zatímco

u přežívajících pacientů byl medián hodnot NT-proBNP 163 pg/ml [47].

Akutní koronární syndrom a NP

Produkce natriuretických peptidů je u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS) stimulovaná nejen přetížením srdečního myokardu, ale zřejmě i akutní ischemií [48]. K elevaci NP dochází již po 2 hod od počátku ischemie a hodnoty závisí i na velikosti ischemického poškození. Vstupní hodnota NP může napomoci k rychlé rizikové stratifikaci pacientů s nutností časné intervence [4,49]. NP v akutní fázi jsou významným prediktorem rozvoje remodelace LK po IM a jsou také prediktorem horší prognózy [50]. Hodnoty BNP a NT-proBNP např. pozitivně korelují se stupněm koronární aterosklerózy a jsou také závislé na lokalizaci stenózy. NP jsou vyšší při těsné stenóze RIA v porovnání s jinou lokalizací významné stenózy [51,52]. Průměrné hodnoty u anteroseptální lokalizace IM v porovnání s např. IM dolní stěny jsou 835 pg/ml vs 243 pg/ml [52].

Jako vstupní cut off hodnota BNP k časné stratifikaci pacientů s AKS se jeví 80 pg/ml. Riziko mortality je podle této cut off hodnoty 1,4 % vs 8,4 % a riziko vzniku srdečního selhání je 3,6 % vs 16,3 %. Optimální čas odběru během hospitalizace se podle různých autorů liší a i to jedním z důvodů omezeného využití BNP k rizikové stratifikaci pacientů s AKS [53].

Podle výsledku amerického registru ACTION Registry®-GWTG, do něž bylo zahrnuto 41 683 pacientů se STEMI a NSTEMI, byl pozorován vztah mezi zvýšenými hodnotami NP a vyšší mortalitou, a to i u pacientů bez anamnézy srdečního selhání a kardiogenního šoku [79].

Morrow uvádí vztah hodnot BNP k hospitalizační mortalitě u AKS následovně: BNP < 237 pg/ml predikuje mortalitu do 2 %, BNP 238–668 pg/ml odpovídá riziku úmrtí do 4 %, BNP 669–1 869 pg/ml souvisí s nárůstem mortality k 8 % a BNP $> 1 867$ pg/ml predikuje až 20 % mortalitu [56].

V klinické praxi jsou základem k predikci hospitalizační, krátkodobé a dlouhodobé mortality po AKS rizikové skórovací systémy. Nejčastěji je využíváno TIMI risk score u pacientů se STEMI a GRACE risk score v populaci pacientů s NSTEMI. Podle některých prací přidání hodnoty BNP ke GRACE score nevedlo k evidentnímu zlepšení predikce mortality u pacientů s AKS [57]. Přidání hodnoty BNP k TIMI sice vedlo k malému zlepšení predikce mortality, ale lepší výsledky se ukazují při přidání BNP a CRP současně [50]. Je zajímavé, že přestože stanovení NP není guidelines pro léčbu pacientů s AKS jednoznačně doporučováno, v některých registrech bylo odebráno asi u 1/2 pacientů, zejména těch rizikovějších [36]. Hodnoty NP neprokázaly vztah k predikci recidivy ischemické ataky [58].

Přestože existuje řada rozsáhlých prací, které se zabývají prognostickou hodnotou NP u pacientů s AKS, vzhledem k nejednotnosti metodiky a výsledků není stanovení NP zahrnuto do guidelines pro léčbu pacientů s AKS. Stanovení NP by mohlo pomoci časné

stratifikaci rizikovitosti pacientů pro rozvoj srdečního selhání a náhlé smrti [58,59].

Plicní embolie a NP

Elevace NP u pacientů s plicní embolií souvisí s distenzí pravé komory při tlakovém a objemovém přetížení [60]. Laiho prokázal, že hodnoty NT-proBNP byly zvýšené nad 350 ng/l u 86 % pacientů s dysfunkcí PK, ale jen u 27 % pacientů bez dysfunkce PK [61].

BNP může být společně s dalšími biomarkery (tropoin, ANP, D-dimery) prediktorem prognózy pacientů [3] (tab. 2). Hodnoty NP korelují se středním tlakem v plicnici a end-diastolickým tlakem v pravé komoře stanoveným dle echokardiografického vyšetření [3,62].

Vysoké hodnoty BNP napomáhají určit pacienty s plicní embolií s vysokým rizikem komplikací a náhlé smrti [3] a tudíž s nutností agresivnější terapie [60].

Na základě výsledků studie MAPPET-3 (Management strategy And Prognosis of Pulmonary Embolism Trial) byla guidelines pro diagnostiku a léčbu plicních embolií doplněna o následující cut-off: hodnoty BNP < 50–90 pg/ml identifikují nízké rizikové pacienty, hodnoty BNP > 500 pg/ml identifikují vysoce rizikové pacienty. Pro NT-proBNP jsou uváděné hodnoty < 1 000 pg/ml jako prediktor dobré prognózy. Perzistence elevace NT-proBNP > 7 500 pg/ml po 24 hod nebo pokles hodnot o méně než 50 % je prediktorem pravokomorové dysfunkce se špatnou prognózou [63].

Natriuretické peptidy u pacientů se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF, EF nad 50 %) a sníženou ejekční frakcí (pod 50 %)

Stanovení plazmatických koncentrací NP či jejich fragmentů, zejména BNP a NT-proBNP, je přínosem pro diagnostiku srdečního selhání (Guidelines ČKS) [71–73]. Senzitivita hodnot BNP v diferenciální diagnostice srdečního selhání je udávána pro hodnoty nad 100 pg/ml 83 % podle Breathing not Properly Study, podle NHANES kritérii 67 %, a podle Framinghamské studie 73 % [21]. Specificita podle Breathing not Properly Study je udávána na 76 %. Hodnoty BNP pod 50 pg/ml mají negativní prediktivní hodnotu 96 % [20].

Podle posledních doporučení ESC jsou natriuretické peptidy vhodné zejména v diferenciální diagnostice u pacientů s dušností k vyloučení srdečního selhání. Cut-off hodnota pro pacienty s akutně vzniklou

dušností je 300 pg/ml pro NT-proBNP a 100 pg/ml pro BNP. Pro neakutně vzniklou dušnost je cut-off hodnota vylučující jako etiologii srdeční selhání pro NT-proBNP pod 125 pg/ml a 35 pg/ml pro BNP [73,74].

Podle současných doporučení ČKS je hranice normy, která vylučuje srdeční selhání u neléčeného nemocného, pro BNP < 100 pg/ml a pro NT-proBNP < 400 pg/ml.

U nemocných, kteří jsou již léčeni, nevylučuje normální hladina BNP či NT-proBNP srdeční selhání. U akutního srdečního selhání (včetně dekompenzace chronického srdečního selhání) je jasně patologickou hodnotou BNP > 400 pg/ml, NT-proBNP > 2 000 pg/ml [72,73]. Bohužel rozmezí hodnot BNP 100–400 pg/ml a pro NT-proBNP 400–2 000 pg/ml představuje určitou šedou zónu. Přehledné využití NP v diagnostice srdečního selhání zobrazuje schéma.

V diagnostice srdečního selhání mají samozřejmě základní přínos zobrazovací metody, zejména echokardiografie, diagnostická kritéria jsou podrobně uvedena např. v doporučeních České a Evropské kardiologické společnosti [71,73,74].

Udává se, že přibližně 40 % pacientů se srdečním selháním má zachovalou ejekční frakci > 50 % [64] (HFpEF). Nejčastější příčinou srdečního selhání se zachovalou EF je hypertenzní krize a chlopenní vada, méně často ischemická choroba srdeční [65]. Pro diagnostiku HFpEF jsou uváděné cut-of hodnoty NT-proBNP 220 pg/ml [84].

Septický šok a NP

Pacienti s rozvíjejícím se septickým stavem mají jasné elevované hodnoty NP, které asociují s rozvojem orgánové a myokardiální dysfunkce [87], hypoxie a mortality [90].

Několik studií prokázalo výrazně vyšší hodnoty NP u nepřeživších pacientů s různým origem sepse v porovnání s přeživšími pacienty. Omar et al ve své práci udávají vstupní hodnoty BNP u nepřeživších pacientů $1\,123 \pm 236,08$ pg/ml vs $592,7 \pm 347,1$ pg/ml u přeživších pacientů [89]. Dle doporučení ESC jsou hodnoty > 210 pg/l za 24 hod po přijetí u pacientů v sepsi jasným prediktorem zvýšené mortality [91].

Terapie vedená pomocí natriuretických peptidů

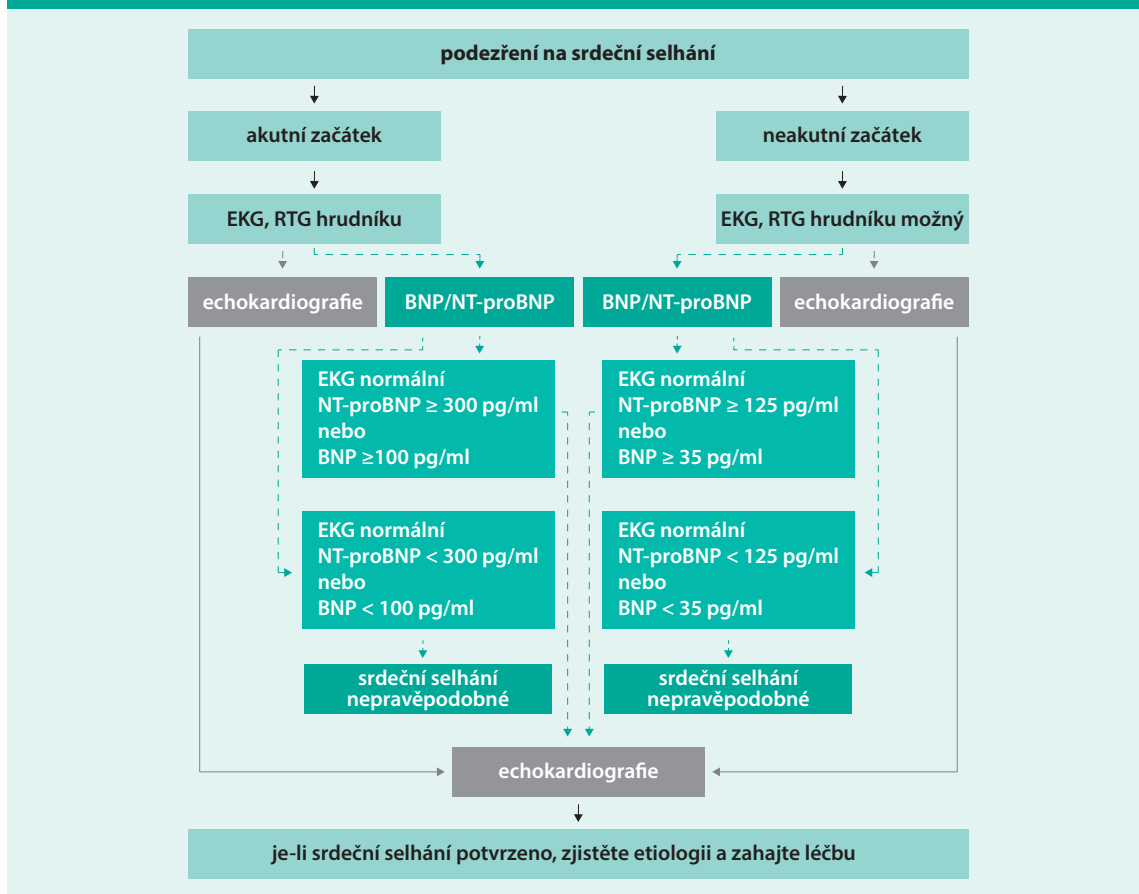
Dle doporučení Evropských guidelines pro srdeční selhání je doporučena maximální titrace dávek terapie srdečního selhání dle tolerance pacienta [71]. Jak je známo, terapie diuretiky kličkovými i kalium šetřícími vede ke značnému poklesu BNP a signifikantní redukci objemů levé komory [20]. ACEI a ARB mají podobný efekt [20,69]. Betablokátory dle provedených studií mají bifázický efekt, v krátké době po zavedení do medikace zvyšují hodnoty NP, ale po několika měsících vedou k jejich snížení [20]. Přehledný efekt terapie srdečního selhání na hodnoty NP je zobrazen v tab. 2.

Doporučení American Heart Association v nově publikovaných guidelines srdečního selhání řadí terapii vedenou pomocí NP do třídy IIa doporučení [80].

Tab. 2. Hodnoty různých biomarkerů u plicní embolie s dysfunkcí a bez dysfunkce pravé komory (RVD). Upraveno podle [3].

	dysfunkce pravé komory	bez dysfunkce pravé komory
D-dimery (mg l ⁻¹)	8,6 (3,0–15,8)	3,0 (1,8–5,3)
pro-ANP (nmol l ⁻¹)	9,12 (4,51–10,00)	3,57 (1,87–4,66)
BNP (pg ml ⁻¹)	251,0 (103,8–672,4)	19,6 (8,2–47,9)
troponin I (pg ml ⁻¹)	0,006 (0,001–0,071)	0,007 (0,003–0,168)

Schéma. Diagnostický algoritmus pro nemocné s podezřením na srdeční selhání dle doporučení ESC.
Upraveno podle [74].



Tab. 3. Vliv terapie srdečního selhání na hodnoty BNP a NT-proBNP. Upraveno podle [18].

terapie	efekt na hodnoty BNP/NT-proBNP
diuretika (kličková nebo tiazidová)	↓
ACEI	↓
ARB	↓
betablokátory	některé přechodně ↑, většina ↓
antagonisté aldosteronu	↓
CRT	↓
kontrola frekvence u fibrilace síní	↓

Studie STARS-BNP (220 pacientů) prokázala redukcí frekvence rehospitalizací a zkrácení délky hospitalizace, snížení mortality a snížení celkové ceny terapie. Zvýšené hodnoty NP jsou prediktorem remodelace komor po AIM a identifikují pacienty se zvýšeným rizikem náhlé srdeční smrti [5]. Naopak studie PRIMA (345 pacientů) neprokázala redukcí rehospitalizací

a vliv na mortalitu při terapii vedené pomocí natriuretických peptidů [66].

Přežívání pacientů s diagnostikovaným srdečním selháním se v průběhu posledních let významně zlepšuje, přesto však je u těchto pacientů asi 50% mortalita do 5 let po stanovení diagnózy [20]. Podle ADHERE (The Acute Decompensated Heart Failure National Registry) byl prokázán lineární vztah mezi nárůstem BNP a nárůstem mortality. Více provedených studií prokázalo, že nárůst BNP o každých 100 pg/ml je spojený s 35% nárůstem relativního rizika úmrtí [67].

Podle Farminghamské studie (3 532 pacientů) byli zjištěné cut-of hodnoty BNP 12,8 pg/ml u mužů a 15,8 pg/ml u žen [82], pro NT-proBNP hodnoty 21,3 pg/ml u mužů a 53,6 pg/ml u žen [83]. Každé navýšení hodnot BNP a rovněž i NT-proBNP nad 97,5. percentil vedlo ke zvýšení rizika úmrtí (27 %), kardiovaskulárních příhod (28 %), nového srdečního selhání (77 %), fibrilace síní (66 %) a CMP nebo TIA (53 %) [67,82].

Hodnoty natriuretických peptidů v průběhu hospitalizace při zavedené agresivní terapii zjevně klesají [64,68]. Tyto změny mohou sloužit pro monitoraci odezvy na léčbu [5].

Pacienti se vstupní hodnotou BNP > 1 500 pg/ml mají vyšší 6měsíční mortalitu a 2krát delší dobu hospitalizace než pacienti se vstupní hodnotou BNP < 500 pg/ml. Redukce NP o 30 % vede k signifikantní redukci mortality, rehospitalizaci pro srdeční selhání a k prodloužení přežívání pacientů [5]. Podle nově publikované metaanalýzy je možno předpokládat, že terapie vedená pomocí NT-proBNP může být užitečnější než terapie vedená pomocí BNP [80]. Savers et al uvádějí snížení mortality o 28 % a rehospitalizaci o 47 % při terapii vedené pomocí NT-proBNP v porovnání s 19 % a 40 % při terapii vedené pomocí BNP [81].

Metanalýza 11 randomizovaných studií prokázala, že hodnoty NP byly výrazně nižší u skupin pacientů, u nichž byla terapie vedena pomocí NP, oproti skupinám pacientů s terapií klinicky vedenou. Více studií (STARS-BNP, BATTLESCARED, PROTECT, UPSTEP, Troughton et al, Beck da Silva et al) ukázalo, že pacienti s NP vedenou terapií mají signifikantně nižší výskyt rehospitalizací pro dekompenzaci srdečního selhání a nižší mortalitu [70]. Dle výsledků uvedených studií také vyplývá, že lidé pod 70 let mají evidentně větší benefit z NP vedené terapie. Důvodem může být fakt, že u starších lidí je srdeční selhání spojené s dalšími komorbiditami, jako jsou hypertenze, renální insuficience, diabetes mellitus, dysrytmie, a proto mohou tolerovat nižší dávky doporučené medikace v porovnání se skupinou pacientů mladších 70 let [70]. Dalším důvodem může být snížená odezva na zavedenou terapii [7].

Na základě výsledků výše uvedených studií lze doporučit hodnoty k zavedení agresivnější terapie CHSS, a to pro BNP 250 pg/ml a NT-proBNP 1 000 pg/ml, je ovšem nutno zohlednit další již výše popsané faktory, jako jsou věk, pohlaví, hmotnost a renální insuficience [7,80].

Příliš agresivní terapie vysokými dávkami ACEI, BB a diuretik může vést u polymorbidních pacientů naopak ke zhoršení klinického stavu pacienta, a to v důsledku hypotenze a zhoršení renálních funkcí [7,80]. Americká studie TIME-CHF uvádí snížení ceny za hospitalizaci na jednoho pacienta až o 3 000 USD [80].

Využití syntetických derivátů NP

Jak již bylo uvedeno výše, NP mají mimo jiné vazodilatační a natriuretický efekt, tedy vlastnosti vhodné k léčbě srdečního selhání.

Nesiritid je lidský rekombinantní BNP. Při intravenózní aplikaci působí venózní, arteriální i koronární vazodilataci a tím vede k snížení preloadu, afterloadu a zlepšení srdečního výdeje. Podle studie ADHERE a VMAC (The Vasodilatation in Management of Acute CHF) bylo prokázáno při aplikaci nesiritidu zlepšení dušnosti a snížení tlaku v plicnici. Na základě výsledku těchto studií byl nesiritid schválen k použití v Americe. Následně ale proběhla studie ASCEND-HF (Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure), která randomizovala 7 141 pacientů. Tato studie neprokázala vliv na zlepšení dušnosti ani redukcii mortality v 30 dnech. Navíc ve skupině pacientů

léčených nesiritidem byl výrazně vyšší výskyt hypotenze a zhoršení renálních funkcí [85]. Z tohoto důvodu se použití nesiritidu v terapii srdečního selhání nedoporučuje [6].

Infuzní aplikace **carperitidu** – syntetického ANP – vedla ke snížení krevního tlaku, nárůstu glomerulární filtrace a změnám kapilární permeability, dále vedla k redukci kapilární rezistence v plicích a systémové vaskulární rezistence. Intravenózní aplikace carperitidu vedla ke zkrácení délky hospitalizace, zlepšení renálních funkcí a redukci nutnosti hemodialýz u pacientů s postoperačním renálním selháním. K použití carperitidu v běžné praxi bude nutný průkaz efektu a vyloučení závažných nežádoucích účinků dalšími studiemi [6].

Ularitid je rekombinantní forma urodilatinu, natriuretického peptidu syntetizovaného v ledvinách [1]. Ten hraje důležitou roli v regulačních mechanismech bilance tekutin a soli. Dle studie SIRIUS II, která sledovala klinický efekt ularitidu u pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním, byl zjištěn pokles tlaku v zaklínění v plicnici i zlepšení stavu dušnosti 6 hod po aplikaci 24hodinové infuze. Ularitid také snížil systémovou vaskulární rezistenci a zvýšil srdeční výdej [1,26]. V současnosti probíhá velká multicentrická studie TRU-AHF – The Trial of Ularitide's Efficacy and Safety in Patients With Acute Heart Failure (3. fáze klinického testování), která by měla prokázat pozitivní efekt a bezpečnost intravenózního použití ularitidu v časně léčbě akutního srdečního selhání [1].

Další možnosti využití NP

NP mohou být použity jak ke screeningu u asymptomatických pacientů ke stratifikaci rizika rozvoje srdečního selhání u rizikových pacientů, hlavně u starších, hypertoniků, diabetiků, nebo u asymptomatických pacientů s prokázanou ICHS. Možné je screeningové vyšetření NP u pacientů podstupujících chemoterapii k monitoraci kardiotoxického efektu v časně či pozdní fázi terapie [7]. Užitečné může být sledování hodnot NP po transplantacích k časnému rozpoznání vzniku rejekce [75,76] či k hodnocení závažnosti chlopenních vad [77].

V posledním období je vysoký zájem o použití NP i u asymptomatických pacientů. Framinghamská studie prokázala, že u asymptomatických jedinců s hodnotami BNP nad 80. percentilem (20 pg/ml muži, 23 pg/ml ženy) je signifikantně zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění včetně srdečního selhání a smrti. Ovšem základní mechanismus negativního prognostického faktoru – lehké elevace BNP u asymptomatických pacientů, je zatím nejasný [37].

Závěr

Původní význam natriuretických peptidů byl v jeho využití k diagnostice, respektive k vyloučení akutního srdečního selhání v diferenciální diagnostice pacientů přijatých na oddělení urgentního příjmu pro akutně

vzniklou dušnost [1,86]. Postupně se jejich využití v klinické praxi rozšiřuje, slouží k rizikové stratifikaci pacientů se srdečním selháním [46], plicní embolií [3], akutním koronárním syndromem [4] nebo k monitoraci léčby [5]. Hodnoty natriuretických peptidů a jejich stabilních fragmentů, které jsou v klinické praxi využívány, jsou ovlivněny řadou faktorů, jako je věk, váha a další komorbidita, např. renální insuficience nebo diabetes mellitus. Aktuálně probíhající studie rozšiřují oblast využití NP o aplikaci syntetických derivátů NP v terapii srdečního selhání.

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 SUP17/13 (FN Brno), Grantem MUNI/A/0914/2012 a projektem European Regional Development Fund – Projekt Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- Gassanov N, Biesenbach E, Caglayan E et al. Natriuretic peptides in therapy for decompensated heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68(3): 223–230.
- Muller C, Scholer A, Laule-Kilian K et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 647–654.
- Gutte H, Mortensen J, Jensen C et al. ANP, BNP and Ddimer predict right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30(6) 466–472.
- Jian L; Fang-Fang Y, Ying-Long Hou. Early diagnosis of rats with acute myocardial infarction by measurement of brain natriuretic peptide. *Exp Ther Med* 2013; 5(4): 1201–1205.
- Palazzuoli A, Masson C, Ronco C et al. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. *Heart fail Rev* 2013; 19(2): 1–18.
- Zamani P, Greenberg BH, Novel Vasodilators. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10(1): 1–11.
- Bishu K, Deswal A, Chen H et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012; 164(5): 763–770.
- Sharp A, Mayet J. The utility of BNP in clinical practice. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5(2): 53–58.
- Peng Q, Hu W, Su H et al. Levels of B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2013; 5(1): 229–232.
- Krupička J, Janota T, Kasalova Z et al. Natriuretic peptides—physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. *Physiol Res* 2009; 58(2): 171–177.
- Yoshimura M, Yasue H, Okumura K et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87(2): 464–469.
- Friedecký B, Engliš M, Franecková J et al. Doporučení České společnosti klinické biochemie ke stanovení biochemických markerů poškození myokardu. *Klin Biochem Metab* 2008; 16(1): 50–55.
- Pedersen EB, Pedersen HB, Jensen KT. Pulsatile secretion of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy humans. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97(2): 201–206.
- Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88(1): 82–91.
- Málek F. Natriuretické peptidy. *Remedia* 2002; 12(2) str. 146–151.
- Kuehnl A, Pelisek J, Bruckmeier M et al. Comparative measurement of CNP and NT-proCNP in human blood samples: a methodological evaluation. *J Negat Results Biomed* 2013; 12(7): 1–11.
- Pudil R, Gregor J, Tichý M et al. Natriuretické peptidy a srdeční selhávání v klinické praxi. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 2003; 48(7–8):221–229.
- Motiwalla SR, Januzzi JL. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93(1): 57–67.
- Panagopoulou V, Spyridon K, Raisakis K et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(2): 82–94.
- Saremi A, Gopal D, Maisel AS. Brain natriuretic peptide-guided therapy in the inpatient management of decompensated heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012; 10(2): 191–203.
- Sergeeva I, Christoffels VM. Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(12): 2403–2413.
- Sullivan DR, West M, Jeremy R. Utility of brain natriuretic peptide (BNP) measurement in cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2005; 14(2): 78–84.
- Seung AH, Buying MP, Shan G et al. Stimulation of ANP by angiotensin-(1–9) via the angiotensin type 2 receptor. *Life Sci* 2013; 93(24): 934–940.
- Seronde MF, Gayat E, Logeart D et al. Comparison of the diagnostic and prognostic values of B-type and atrial-type natriuretic peptides in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 3404–3411.
- Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res* 2005; 68(1): 8–17.
- Pudil R, Tichý M. Natriuretické peptidy a srdeční selhání—současný pohled. *Klin Biochem Metab* 2010; 18(39): 191.
- Abbey SE, Potter LR. Vasopressin-dependent inhibition of the C-type natriuretic peptide receptor, NPR-B/GC-B, requires elevated intracellular calcium concentrations. *J Biol Chem* 2002; 277(45): 42423–42430.
- Lee CY, Burnet JR. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007; 12(2): 131–142.
- McArdle CA, Poch A, Kappler K. Cyclic guanosine monophosphate production in the pituitary: stimulation by C-type natriuretic peptide and inhibition by gonadotropin-releasing hormone in alpha T3–1 cells. *Endocrinology* 1993; 132(5): 2065–2072.
- Cabiati M, Sabatino L, Caruso R et al. C-type natriuretic peptide transcriptomic profiling increases in human leukocytes of patients with chronic heart failure as a function of clinical severity. *Peptides* 2013; 47: 110–114.
- Schirger JA, Heublein DM, Chen HH et al. Presence of Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(2): 126–130.
- Dal K, Naim A, Yavuz B et al. The relationship between glycemic control and BNP levels in diabetic patients. *Cardiol J* 2014; 21(3): 252–256.
- Kutyřina IM, Rudenko TE, Savel'eva SA et al. Risk factors for cardiovascular system damage in chronic kidney disease. *Ter Arkh* 2013; 85(9): 69–76.
- Kawai M, Yoshimura M, Harada M et al. Determination of the B-type natriuretic peptide level as a criterion for abnormalities in Japanese individuals in routine clinical practice: the J-ABS Multi-Center Study (Japan Abnormal BNP Standard). *Intern Med* 2012; 52(2): 171–177.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(2): 345–353.
- Fradley MG, Larsom MG, Cheng S et al. Reference limits for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2011; 108(9): 1341–1345.
- Luchner A, Behrens G, Stritzke J et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(8): 859–67.

38. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; 149(4): 744–750.
39. Stavrakis S, Pakala A, Thomas J et al. Obesity, brain natriuretic peptide levels and mortality in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Med Sci* 2013; 345(3): 211–217.
40. Peng Q, Hu W, Su H et al. Levels of B-type natriuretic peptide in chronic heart failure patients with and without diabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2013; 5(1): 229–232.
41. Vernuccio F, Grutta G, Ferrara F et al. Cardiorenal syndrome: the role of new biochemical markers. *Recenti Prog Med* 2012; 103(12): 559–563.
42. Everett BM, Cook NR, Chasman DI et al. Prospective evaluation of B-type natriuretic peptide concentrations and the risk of type 2 diabetes in women. *Clin Chem* 2013; 59(3): 557–565.
43. McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(3): 571–579.
44. Yasuda K, Kimura T, Sasaki T et al. Plasma B-type natriuretic peptide level predicts kidney prognosis in patients with predialysis chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3885–3891.
45. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A 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. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 91–97.
46. Jannuzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27(3): 330–337.
47. Galvani M, Ottani F, Oltrona R et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110(2): 128–134.
48. Weber M, Kleine C, Keil E et al. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(5): 270–280.
49. Ferraro S, Ardoino I, Bassani N et al. Multi-marker network in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: When and what to measure. *Clin Chim Acta* 2013; 417: 1–7.
50. Tello-Montoliu A, Marín F, Rodlán V et al. The additive value of biomarkers to clinical risk scores in acute coronary syndrome. Are biomarkers really ready for real world usage? *Heart* 2010; 96(3): 227–228.
51. Qin YW, Teng X, He JQ et al. Increased plasma levels of intermedin and brain natriuretic peptide associated with severity of coronary stenosis in acute coronary syndrome. *Peptides* 2013; 42: 84–88. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.peptides.2013.01.011>>.
52. Graving J, Smedsrud MK, Omeland T et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: Prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *Am Heart J* 2013; 165(5): 716–724.
53. Durak-Nalbantić A, Džubur A, Dilić M et al. Brain natriuretic peptide release in acute myocardial infarction. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12(3): 164–168.
54. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010; 8: 34. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1741-7015-8-34>>.
55. Zdravkovic V, Mladenovic V, Colic M et al. NT-proBNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiolog Pol* 2013; 71(5): 472–479.
56. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53(4): 552–574.
57. Meune C, Drexler B, Haaf P et al. The GRACE score's performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart* 2011; 97(18): 1479–1483.
58. Linskey K, Lewandrowski K. The role of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute coronary syndromes. *Minerva Cardioangiolog* 2012; 60(2): 175–182.
59. Aspromonte N, Di Fusco SA, Latini R et al. Natriuretic peptides in acute chest pain and acute coronary syndrome: from pathophysiology to clinical and prognostic applications. *Coron Artery Dis* 2013; 24(1): 33–39.
60. Verschuren F, Bonnet M, Benoit MO et al. The prognostic value of pro-B-type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 131(6): e235–e239. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.thromres.2013.03.009>>.
61. Laiho VP, Harjola M, Graner et al. Helical computerized tomography and NT-proBNP for screening of right ventricular overload on admission and at long term follow-up of acute pulmonary embolism. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20:33. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1757-7241-20-33>>.
62. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15(2): R103.
63. Givertz MM, Teerlink JR, Albert NM et al. Acute decompensated heart failure: update on new and emerging evidence and directions for future research. *J Card Fail* 2013; 19(6): 371–389.
64. Bishu K, Deswal A, Chen HH et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012; 164(5): 763–770.
65. Parenica J, Spinar J, Vitovec J et al. Long-term survival following acute heart failure: The Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main). *Eur J Intern Med* 2012; 24(2): 151–160.
66. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study. *J Am College Cardiol* 2010; 56(25): 2090–2100.
67. Gaggini HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(12): 2442–2450.
68. Ludka O, Štípal R, Šenkyříková M et al. The importance of admission and discharge bnp assessment in patients hospitalized for acutely decompensated chronic systolic heart failure. *Cor et Vasa* 2013; 55(4): e286–e292.
69. Lesogor A, Cohn JN, Latini R et al. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(11): 1236–1244.
70. Peng L, Yong L, Yi-Ming C et al. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ* 2013; 22(10): 852–860.
71. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847.
72. Špinar J, Vitovec J, Hradec J et al. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2011. *Cor et Vasa* 2012; 54(2): e113–e134.
73. Špinar J, Vitovec J, Hradec J et al. Co je nového v Evropských doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání. *Kardiolog revue* 2012; 14(3): 211–212.
74. Hradec J, Vitovec J, Spinar J et al. Summary of the ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 2013; 55(1): e25–e40.
75. Ogawa T, de Bold AJ. Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. *J Transplant* 2012; 2012: 962347. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1155/2012/962347>>.

76. Hill DA, Drazner MH, de Lemos JA et al. Do established biomarkers such as B-type natriuretic peptide and troponin predict rejection? *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18(5): 581–588.
77. Gopal DJ, Iqbal MN, Maisel A. Updating the role of natriuretic peptide levels in cardiovascular disease. *Postgrad Med* 2011; 123(6): 102–113.
78. van Empel VP, Kaye DM. Integration of exercise evaluation into the algorithm for evaluation of patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 716–722.
79. Scirica BM, Kadakia MB, de Lemos JA et al. Association between Natriuretic Peptides and Mortality among Patients Admitted with Myocardial Infarction: A Report from the ACTION Registry®–GWTG™. *Clin Chem* 2013; 59(8): 1205–1214.
80. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014; 35(1): 16–24.
81. Savarase G, Trimarco B, Dellegrottaglie S et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* 2013; 8(3): e58287. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1371/journal.pone.0058287>>.
82. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350(7): 655–663.
83. Fradley MG, Larson MG, Cheng S et al. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2011; 108(9): 1341–1345.
84. Carlsen CM, Bay M, Kirk M et al. Prevalence and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction and elevated N-terminal pro brain natriuretic peptide: a 10-year analysis from the Copenhagen Hospital Heart Failure Study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(3): 240–247.
85. Poss J, Link A, Böhm M et al. Pharmacological treatment of acute heart failure: current treatment and new targets. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(4): 499–508.
86. Bejšovec J, Jokl I. Natriuretický peptid typu B (BNP)–použitelnost v diferenciální diagnostice dušnosti. *Vnitř Lék* 2005; 51(6): 658–663.
87. Mueller C, Maisel A, Mebazaa A et al. The Use of B Type Natriuretic Peptides in the Intensive Care Unit. *Congestive Heart Failure* 2008; 14(4): 43–45.
88. Thygesen K, Mair J, Mueller C et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2001–2006.
89. Omar AS, Ur Rahman M, Dhatt GS et al. Dynamics of brain natriuretic peptide in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *Saudi J Anaesth* 2013; 7(3): 270–276.
90. Rivers EP, McCord J, Otero R et al. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2007; 22(6): 363–373.
91. Thygesen K, Mair J, Mueller C et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2001–2006.

MUDr. Eva Ganovská

✉ eva.ganovska@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 2. 2. 2014

Přijato po recenzi: 19. 3. 2014