

Význam stanovení Nt-proBNP a big endotelinu pro diagnostiku chronického srdečního selhání u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu

O. Ludka¹, J. Špinar¹, L. Vítovcová², D. Sobotová², L. Špinarová³, 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, Brno, 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, přednosta prof. RNDr. Eva Táborská, CSc.

Souhrn: Výskyt srdečního selhání byl sledován na souboru 99 nemocných s chronickým renálním selháním zařazených v pravidelném hemodialyzačním programu. U těchto nemocných byl zaznamenán vysoký výskyt srdečního selhání (více než 50 %), převažovalo diastolické srdeční selhání u hypertrofované levé komory. Pacienti v pravidelném hemodialyzačním programu mají sklon ke kardiomegalii (51 %), mírné systolické dysfunkci levé komory (průměrná EF LK 53 %) a diastolické dysfunkci levé komory (88 %), mají též aktivovaný endotelinový a neurohumorální systém. Pouze 3 % nemocných měla plazmatické hladiny Nt-proBNP a big endotelinu v normě. Plazmatická hladina Nt-proBNP u dialyzovaných nemocných korelovala jak s kardiotorakálním indexem, tak s ejekční frakcí, zatímco plazmatická hladina big endotelinu jen s kardiotorakálním indexem.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání – hemodialýza – neurohumorální aktivace

The importance of determination of Nt-proBNP and big endothelin in diagnosing chronic heart failure in patients on regular haemodialysis treatment

Summary: We have followed 99 patients with end stage renal failure, treated by regular haemodialysis. Chronic renal failure is frequently accompanied by chronic heart failure (over 50 %), especially by heart failure with preserved ejection fraction. Patients treated by regular haemodialysis had a tendency to cardiomegaly (51 %), mild systolic dysfunction of the left ventricle (mean LVEF 53 %) and diastolic dysfunction (88 %) of the hypertrophic left ventricle. They had also activated endothelin and neurohumoral system. Only 3 % of the patients had normal values of Nt-proBNP and big endothelin. The plasma level of Nt-proBNP in haemodialysed patients correlated with cardiothoracic ratio and with ejection fraction. The plasma level of big endothelin correlated only with cardiothoracic ratio.

Key words: congestive heart failure – hemodialysis – neurohumoral activation

Úvod

V České republice bylo k 31. 12. 2000 zařazeno v pravidelném hemodialyzačním programu 3 663 osob, v průběhu téhož roku jich 1 022 zemřelo, 264 z nich podstoupilo transplantaci a 1 631 nově zařazeno (Česká nefrologická společnost – dialyzační aktivita – statistika 2000). Dle statistik České nefrologické společnosti byly hlavní příčinou úmrtí kardiiovaskulární komplikace, a to v 58 %, dále následovaly infekční komplikace a malignity. Kardiiovaskulární komplikace,

mezi které patří i srdeční selhání, jsou tedy hlavním limitujícím faktorem v přežívání dialyzovaných pacientů.

Nejčastější příčinou srdečního selhání u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu je uremická kardiomyopatie, při níž lze za hlavní morfolologický substrát považovat intersticiální fibrózu. Je reaktivního, nikoliv substitučního typu. Zvýšené koncentrace parathormonu za uremie mohou mít permissivní účinek na aktivaci intersticiálních fibroblastů. K regresi fibrózy pravděpodobně

dochází až po úspěšné transplantaci ledviny, protože s úpravou kalcium-fosfátového metabolismu se normalizují i hladiny parathormonu.

Druhým charakteristickým strukturálním znakem je redukováná kapilarizace uremického myokardu: v experimentu byla kapilární délka na objemovou jednotku myokardu statisticky významně kratší u uremických krys oproti kontrolám, také plocha a objem kapilárního řečiště byly významně menší. Spíše než hypertenzní nemoc se podezírají humorální faktory,

zejména parathormon a RAAS. Nepoměr mezi zmnoženým intersticiem a zmenšenou kapilarizací tedy může vysvětlovat sníženou koronární rezervu a vznik myokardiální ischemie v nepřítomnosti stenóz epikardiálních tepen. U nemocných v dialyzačním programu trpících anginou pectoris je koronarografie s nálezem hemodynamicky nevýznamných stenóz zjišťována až ve 30 %. Spouštěcím faktorem samozřejmě může být uremická anémie. Prakticky neoddelitelný je i účinek dalších faktorů (věk, hypertenze, tepeno-žilní pístě, změny koncentrací iontů, retence tekutin, anémie, nutriční změny, mediokalcinóza a ztráta elasticity tepen v důsledku progredující aterosklerózy), působících souběžně na funkci myokardu při rozvoji chronické uremie a zejména v průběhu pravidelného dialyzačního léčení. U uremiků léčených konzervativním způsobem převládá tlakové zatížení levé komory z hypertenze, která je dle dostupné literatury přítomná asi v 80 % případů. Typicky se rozvíjí koncentrická hypertrofie levé komory [12]. U uremiků v terminálním selhání ledvin léčených pravidelnou hemodialýzou se kromě tlakového uplatňuje též významné objemové přetížení, při němž se nejvíce uplatňuje chronická retence tekutin, tepeno-žilní pístě a anémie, koncentrická hypertrofie se postupně mění v excentrickou [7]. Echokardiograficky se zjišťuje diastolická dysfunkce při dobré systolické funkci levé komory, přitom diskrepance mezi systolickou a diastolickou funkcí levé komory je pro uremiky v pravidelném hemodialyzačním programu charakteristická, vysvětluje nám také vznik symptomatické hypotenze při ultrafiltraci za hemodialýzy. Systolická dysfunkce s ejekční frakcí levé komory pod 50 % se vyskytuje zhruba u 18 % nemocných v dialyzačním programu [12]. Predispoňujícími faktory jsou vyšší věk, ischemická choroba srdeční a kouření. Městnavé srdeční selhání ze systolické dysfunkce se rozvíjí asi u 10 %

nemocných léčených hemodialýzou a má špatnou prognózu. Roční mortalita nemocných s nevratným renálním selháním na ischemickou chorobu srdeční ve věkové skupině 15–34 let je 150krát a ve skupině 35–54 let 20krát častější než v běžné populaci [12]. Rizikovými faktory jsou opět věk, diabetes mellitus, kouření, hypertenze a hypalbuminemie, která se spolupodílí na rozvoji dyslipidemie a hyperkoagulace. Z chlopenních vad má klinický význam mitrální regurgitace sklerotického původu, která se vyvíjí až v průběhu pravidelného dialyzačního léčení, rychle progreduje a významného stupně může dosáhnout již během 2 let. Klinická symptomatologie se dialýzou u těchto nemocných nelepší, přestávají tolerovat ultrafiltraci a vzniká nejprve latentní a později manifestní převodnění. Uremická perikarditida je typicky exsudativní a hemoragická, objevuje se nejčastěji při dekompenzaci uremie, při pozdním zahájení dialyzační léčby nebo při nedostatečné dialyzační léčbě a může též být příčinou srdečního selhání [13].

Pro stanovení diagnózy chronického srdečního selhání musí být přítomny:

1. symptomy srdečního selhání (v klidu nebo při zátěži)
2. prokázaná porušená srdeční funkce (v klidu)
3. odpověď na léčbu (v případě, že je diagnóza sporná)

Ad 1. Symptomy srdečního selhání – v současné době lze jen velmi obtížně u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu odlišit dušnost kardiální a nekardiální etiologie.

Ad 2. Srdeční dysfunkce může být systolická a/nebo diastolická.

Ad 3. Odpověď na léčbu diuretiky je u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu prakticky nulová, neboť velká část nemocných nemá zachovanou diurézu a u zbylé části nemocných je zbytková diuréza podporována již vysokou dávkou diuretik.

Z výše uvedeného je patrné, že pro diagnózu srdečního selhání je v hemodialyzačním programu přesný jen bod 2, i když i v tomto případě je sporné, zda mají platit stejné normy jako u nemocných se srdečním selháním bez zavedené AV-fistuly.

Vyloučíme-li tedy anamnézu a odezvu na léčbu, zůstává nám pouze posouzení systolické a diastolické funkce. Evropská kardiologická společnost ve svých doporučeních k diagnóze chronického srdečního selhání přidala i neurohumorální aktivaci [8]. Za diagnostický marker považuje stanovení BNP a Nt-proBNP, přitom normální hodnoty vylučují srdeční selhání. Guidelines americké, podobně jako české kardiologické společnosti, nemají působky v základních schématech a v případě pochybností doporučují stanovení plazmatické hladiny big endotelinu [9].

Prevalence srdečního selhání signifikantně vzrůstá u osob v pravidelném hemodialyzačním programu a bývá většinou spojena s hypertrofií levé komory především v důsledku jejího objemového, ale i tlakového přetížení, dále bývá snížena systolická či diastolická funkce levé komory [15]. Srdeční selhání též může být způsobeno i vytvořením AV-fistuly jako cévního přístupu pro pravidelné hemodialýzy. Po vytvoření AV-shuntu dochází k signifikantnímu vzestupu srdečního výdeje, frakčního zkrácení, poměru E/A a diastolického rozměru levé komory a k poklesu deceleračního času [4]. Zvýšená hladina natriuretických peptidů může být tedy u těchto pacientů nejen markerem kardiomyopatie, ale může být též prognostickým indikátorem rizika rozvoje kardiálního onemocnění [2]. Pro diagnostiku srdečního selhání u nemocných v chronickém dialyzačním programu můžeme použít jak natriuretický peptid typu B, tak i inaktivní Nt-proBNP. Mezi těmito dvěma působky byly nalezeny určité rozdíly, a to zejména v jejich ovlivnění věkem a renálními funkcemi [15]. B-typ natriu-

retického peptidu je z oběhu eliminován přes receptory pro natriuretické peptidy a dále degradován neutrálními endopeptidázami, zatímco Nt-proBNP je eliminován glomerulární filtrací, což vysvětluje i ovlivnění jeho plazmatických koncentrací renálními funkcemi a tím tedy i věkem, neboť s věkem dochází k jejich poklesu. S věkem a s poklesem glomerulární filtrace je tedy nutné upravit i diagnostický cut-off pro Nt-proBNP. U pacientů s renální dysfunkcí bez hypertrofie levé komory či její dysfunkce byly prokázány vyšší hladiny BNP a Nt-proBNP, avšak ne signifikantně ve srovnání s kontrolními skupinami. Tyto natriuretické peptidy tedy nevzrůstají jen v důsledku renální insuficience. Jejich hladiny korelují především s tíží dysfunkce levé komory a její masou [1]. 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 [3]. BNP se zdá být též užitečným markerem pro sledování výskytu kardiiovaskulárních komplikací u pacientů s end-stage renálním onemocněním, kteří jsou zařazeni v chronickém hemodialyzačním programu [2]. U těchto pacientů byl prokázán v menších klinických studiích vztah mezi mortalitou a plazmatickou hladinou BNP (plazmatická hladina 200–450 pg/ml – 2,3krát větší riziko kardiiovaskulárního úmrtí, 450 až 700 pg/ml – 18,7krát větší riziko a plazmatická hladina BNP > 700 pg/ml – 51,9krát větší riziko) [6]. BNP tedy může být i užitečným nezávislým prediktorem kardiiovaskulární mortality u dialyzovaných nemocných a může nám též pomoci při stratifikaci těchto pacientů. Stanovení hladiny BNP může být užitečné k identifikaci rizikového dialyzovaného nemocného ještě bez hypertrofie či dysfunkce levé komory. Zvýšené hladiny BNP při

akutním renálním selhání provedená hemodialýza nevrací do normy, jejich normalizace nastává až po úspěšné transplantaci ledviny a tedy i po úpravě objemového přetížení levé komory [14]. Hladina BNP má též limitovaný význam pro posouzení hyperhydratace pacienta, neboť se jeho hladiny před a po hemodialýze příliš nemění [5]. Dle literárních údajů je naznačen určitý trend k poklesu hladin BNP, a naopak k vzestupu Nt-proBNP po hemodialýze, i když se předpokládalo, že vzhledem ke krátkému biologickému poločasu by BNP mohl být užitečný k posouzení hydratace pacienta a tak i účinnosti hemodialýzy, jeho hladiny však nekorelují se snížením hmotnosti pacienta. Nt-proBNP vzhledem k delšímu biologickému poločasu již vůbec nedetekuje akutní změny preloadu.

Cíle práce

Zjistit výskyt chronického srdečního selhání u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu pomocí anamnézy, echokardiografie a stanovení neurohumorálních působků, dále zjistit korelaci echokardiografických, RTG-parametrů a plazmatických hladin neurohumorálních působků.

Metodika

Všem nemocným zařazeným v pravidelném hemodialyzačním programu II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně bylo 2. den po hemodialýze, tedy mezi dvěma hemodialýzami, provedeno klinické vyšetření, základní laboratorní vyšetření a stanovení plazmatické hladiny big endotelinu a Nt-proBNP, elektrokardiografie, RTG hrudníku (stupeň plicního městnání a kardiotorakální index), echokardiografické vyšetření (ejekční frakce – EF, poměr E/A, tloušťka interventrikulárního septa v diastole – IVSd, tloušťka zadní stěny v diastole – ZSd a rozměry levé komory – LK a levé síně – LS).

Výše uvedené peptidy se stanovují pomocí heterogenní imunoenzymové

metody (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay). Big endotelin se stanovuje pomocí nekompetitivní ELISA metody za využití 2 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 99 nemocných zařazených v pravidelném hemodialyzačním programu: 65 mužů (65,7 %) a 34 žen (34,3 %). Průměrný věk 62 ± 15 let, průměrná doba v hemodialyzačním programu 51 ± 52 měsíců.

Hlavní příčiny chronického selhání ledvin byly: diabetická nefropatie u 23 nemocných (23 %), dále glomerulonefritida u 27 nemocných (27 %), tubulointersticiální nefritida u 18 nemocných (18 %), polycystická degenerace ledvin u 9 nemocných (9 %), hypertenzní nefropatie u 7 nemocných (7 %), nádorová onemocnění ledvin u 4 nemocných (4 %), pyelonefritida u 3 nemocných (3 %), u zbylé části nemocných byla nalezena kombinace výše uvedených onemocnění.

Komorbidity byly zaznamenány tyto: ischemická choroba srdeční u 42 osob (42 %), z nich angina pectoris u 24 osob (24 %), infarkt myokardu u 18 osob (18 %), hypertenzní nemoc u 73 osob (73 %), cévní mozková příhoda u 11 osob (11 %), diabetes mellitus 1. typu u 2 osob (2 %), diabetes mellitus 2. typu u 29 osob (29 %), hyperlipoproteinemie u 26 osob (26 %).

Výsledky

Podle funkční klasifikace NYHA bylo 49 nemocných v I. třídě, 44 nemocných ve II. třídě a 6 nemocných ve

Tab. 1.

	PM 0 (n = 53)	PM 1 (n = 34)	PM 2 (n = 12)	p (0-1)	p (1-2)	p (0-2)
big endotelin (pmol/l)	1,75 ± 0,73	1,82 ± 0,64	1,95 ± 0,59	0,7	0,5	0,4
Nt-pro BNP (pmol/l)	1 712 ± 1 144	2 794 ± 2 036	3 342 ± 1 747	0,002	0,4	< 0,001

PM – plicní městnání

Tab. 2.

	KTI > 50 %	KTI ≤ 50 %	p
big endotelin (pmol/l)	1,9 ± 0,7	1,67 ± 0,7	0,05
Nt-proBNP (pmol/l)	2 661 ± 1 651	1 894 ± 1 664	0,05

KTI – kardiotorakální index

III. třídě, žádný nemocný nebyl v době vyšetření ve IV. funkční třídě. Otoky DKK 46 nemocných (46 %), ascites a anasarku neměl žádný nemocný (0 %).

Průměrný systolický krevní tlak 143 ± 22 mm Hg a diastolický 81 ± 12 mm Hg, průměrná tepová frekvence 76 ± 14/min.

Normální nález na EKG mělo 52 osob (52 %), sinusový rytmus byl dokumentován u 95 osob (95 %), doba trvání PQ intervalu byla v průměru 166 ± 27 ms a QRS intervalu 85 ± 16 ms. Hypertrofii levé komory jsme hodnotili pomocí Sokolowova indexu, který byl v průměru 24 ± 10 mV, index nad 35 mV mělo 8 nemocných.

Průměrná ejekční frakce levé komory určená echokardiograficky byla 53 ± 10 %, ejekční frakci nad 50 % mělo 57 % nemocných, ejekční frakci 40–50 % mělo 37 % nemocných a ejekční frakci pod 40 % mělo 6 % nemocných. Diastolickou funkci jsme mimo jiné hodnotili pomocí parametru E/A. V našem souboru byl průměrně 0,85 ± 0,33. E/A pod 1,0 mě-

lo 83 % nemocných, 17 % nemocných mělo tedy tento poměr ≥ 1,0. 5 nemocných s E/A > 1,0 mělo restriktivní typ plnění levé komory. Z dalších echokardiograficky zjistitelných parametrů jsme sledovali rozměr levé síně, který byl průměrně 41 ± 6 mm, dále interventrikulárního septa v diastole s průměrem 11,7 ± 3,3 mm, zadní stěny v diastole s průměrem 10,4 ± 2,2 mm, levé komory v diastole s průměrem 58,2 ± 8,6 mm, levé komory v systole s průměrem 40,6 ± 9,5 mm. Průměrná masa levé komory (LVM) byla v našem souboru 334 ± 149 g.

Průměrný kardiotorakální index byl 52 ± 6 %, kardiotorakální index nad 50 % měla více než polovina nemocných (51 %). Dle RTG hrudníku bylo bez známek plicního městnání (PM 0) 53 nemocných (53 %), redistribuci plicní kresby (PM 1) mělo 34 nemocných (34 %) a známky plicního edému (PM 2) mělo 12 nemocných (12 %).

Do léčby nemocných patřily ACE inhibitory, které mělo 50 osob (50 %), beta-blokátory bylo léčeno 44 osob (44 %), diuretika 59 osob (59 %), ky-

selinou acetylsalicylovou 49 osob (49 %). Antagonisty kalciových kanálů mělo v medikaci 42 osob (42 %). Verospiron se v medikaci pravidelně dialyzovaných osob samozřejmě nevyskytoval, digitalis jsme našli u 8 osob (8 %). Inzulínem bylo léčeno 16 osob (16 %) a perorálními antidiabetiky 9 osob (9 %). Antikoagulační terapie nebyla zaznamenána ani v jednom případě. Nitráty mělo v léčbě 25 osob (25 %) a Milurit 38 osob (38 %).

Z prováděných laboratorních parametrů uvádíme jejich průměrné hodnoty: Na 138 ± 14 mmol/l, K 5,2 ± 1,4 mmol/l, urea 21,2 ± 7,6 mmol/l, kreatinin 644 ± 276 μmol/l, ALP 2,07 ± 1,18 μkat/l, GMT 0,85 ± 1,06 μkat/l, AST 0,41 ± 0,38 μkat/l, ALT 0,45 ± 0,49 μkat/l, cholesterol 5,3 ± 1,4 mmol/l, HDL 1,18 ± 0,43 mmol/l, LDL 3,1 ± 1,0 mmol/l, TG 2,36 ± 1,7 mmol/l, KM 285 ± 82 μmol/l, glykemie 6,8 ± 4,9 mmol/l, bilirubin celkový 7,4 ± 2,8 μmol/l, hematokrit 32 ± 5, erytrocyty 3,35 ± 0,47 × 10¹²/l, leukocyty 7,2 ± 2,6 × 10⁹/l, trombocyty 197 ± 60 × 10⁹/l, hemoglobin 10,7 ± 1,5 g/dl, FW 51 ± 29/hod, fibrinogen 4,6 ± 0,6 g/l, mukoproteiny 43 ± 15 μmol/l, CRP 18 ± 42 mg/l.

Průměrná plazmatická hladina big endotelinu byla 1,8 ± 0,6 pmol/l, normální hodnota byla zaznamenána u 3 nemocných. Průměrná plaz-

Tab. 3.

	NYHA I (n = 49)	NYHA II (n = 44)	NYHA III (n = 6)	p (I-II)	p (II-III)	p (I-III)
big endotelin (pmol/l)	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,6	2,1 ± 0,7	0,5	0,3	0,3
Nt-pro BNP (pmol/l)	1 849 ± 1 625	2 682 ± 1 668	2 870 ± 1 654	0,02	0,8	0,02

matická hladina Nt-proBNP byla $2\,281 \pm 1\,701$ pmol/l, 3 nemocní měli normální plazmatickou hladinu Nt-proBNP. Celkem tedy 97 % nemocných mělo plazmatickou hladinu big endotelinu a Nt-proBNP nad normou. (V námi používaných setech od firem Biomedica GmbH a Peninsula Laboratories Ltd jsou normální hodnoty pro big endotelin do 0,7 pmol/l a pro Nt-proBNP do 350 pmol/l.)

Průměrné plazmatické hladiny big endotelinu a Nt-proBNP podle známek plicního měštnání a jejich vzájemné statistické zhodnocení na základě nepárového t-testu ukazuje tab. 1.

Plazmatické hladiny big endotelinu a Nt-pro BNP u nemocných s kardiotorakálním indexem nad 50 % a ≤ 50 % a jejich vzájemné statistické zhodnocení na základě nepárového t-testu ukazuje tab. 2.

Plazmatické hladiny big endotelinu a Nt-pro BNP podle stupňů NYHA klasifikace a jejich vzájemné statistické zhodnocení na základě nepárového t-testu ukazuje tab. 3.

Plazmatická hladina big endotelinu vykazovala statisticky významnou korelaci s kardiotorakálním indexem ($p = 0,02$, $r = 0,24$), graf 1.

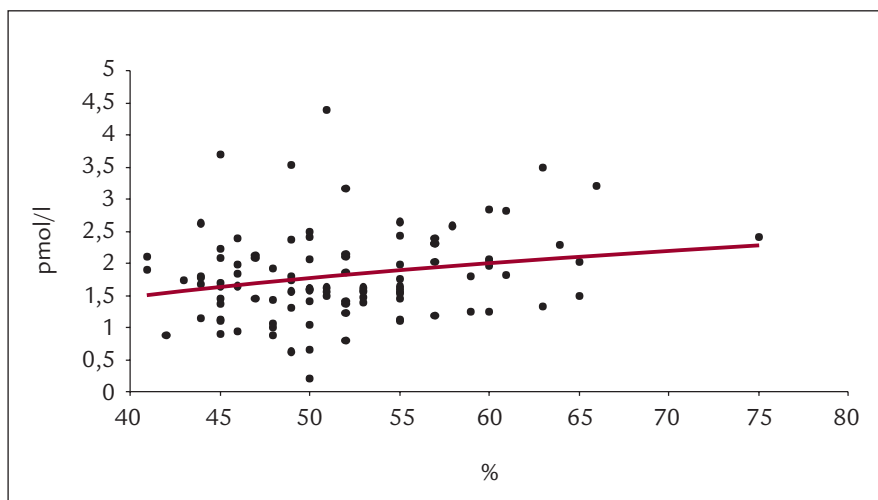
Plazmatická hladina Nt-proBNP měla statisticky významnou korelaci s kardiotorakálním indexem ($p = 0,001$, $r = 0,32$), graf 2.

Plazmatická hladina big endotelinu nevykazovala statisticky významnou korelaci s ejekční frakcí ($p = 0,8$, $r = 0,027$), graf 3.

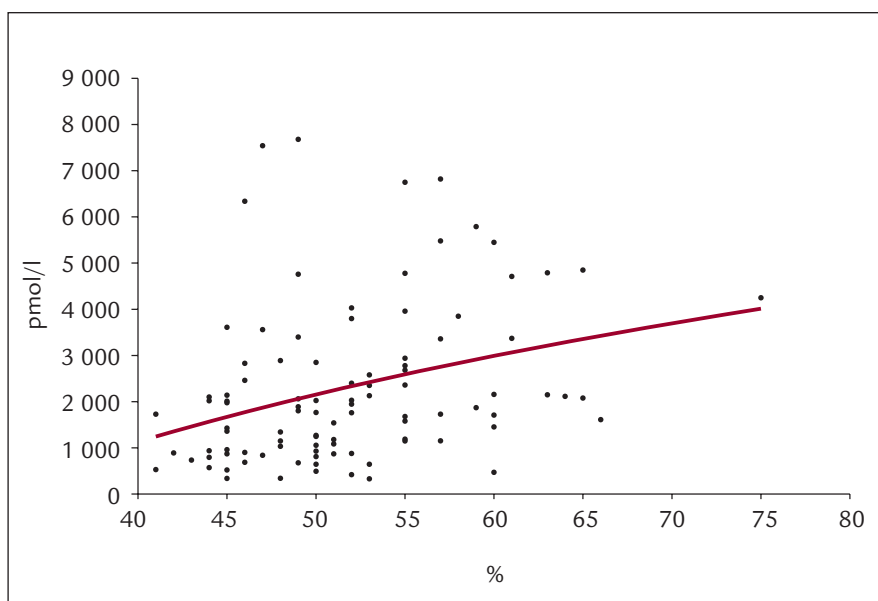
Plazmatická hladina Nt-proBNP vykazovala statisticky významnou korelaci s ejekční frakcí ($p < 0,0001$, $r = 0,39$), graf 4.

Nalezli jsme statisticky významnou korelaci mezi těmito dvěma působky ($p = 0,00005$, $r = 0,39$), což ukazuje graf 5.

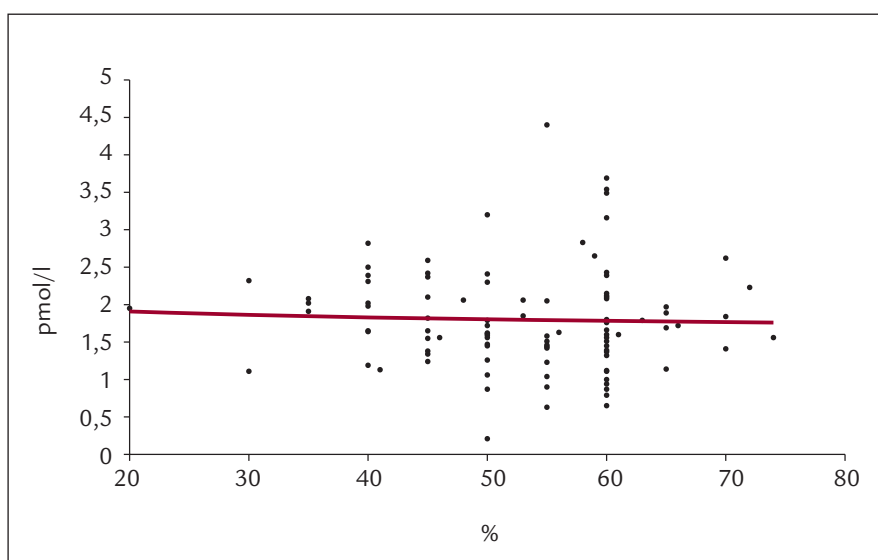
Průměrné hodnoty plazmatické hladiny Nt-proBNP podle typu dysfunkce či normální funkce levé komory srdeční ukazuje graf 6.



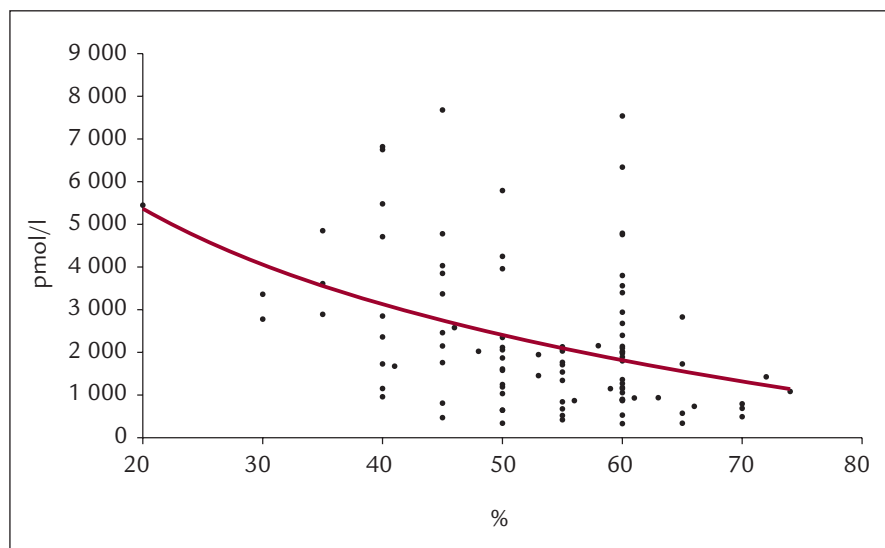
Graf 1. Korelace KTI a BE.



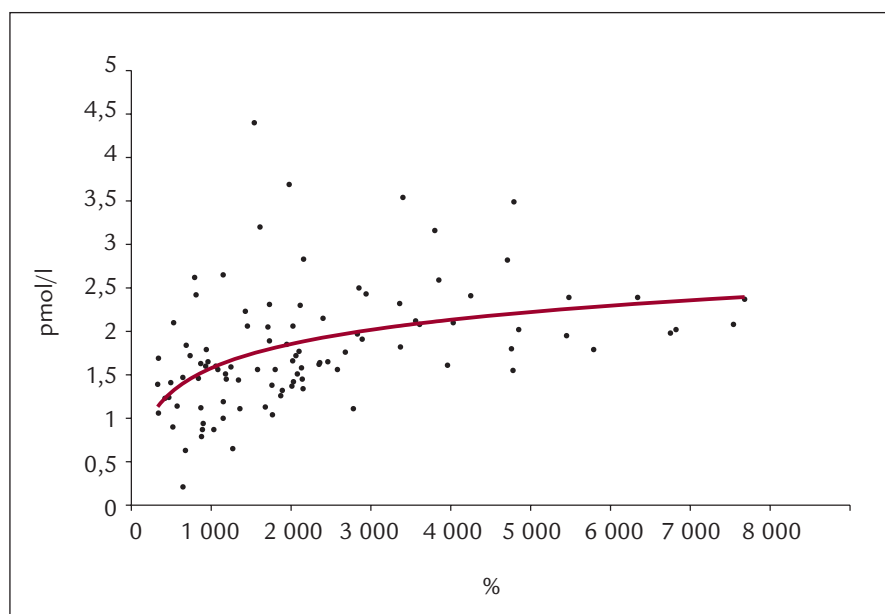
Graf 2. Korelace KTI a Nt-proBNP.



Graf 3. Korelace EF a BE.



Graf 4. Korelace EF a Nt-proBNP.



Graf 5. Korelace Nt-proBNP a BE.

Statistické významnosti pro plazmatické hladiny Nt-proBNP (nepárový t-test): $SD \times DDRT = 0,02$, $DDRT \times DDPP = 0,4$, $DDPP \times BD = 0,02$.

Diskuse

Subjektivní obtíže nemocných s chronickým srdečním selháním vycházejí z postižení orgánů v důsledku selhání srdce jako pumpy. U jednotlivých pacientů dochází v různém stupni k projevům srdečního selhání levostranného, pravostranného anebo ke kombinaci obou. Dušnost, jako projev levostranné kardiální nedostatečnosti,

jsme hodnotili podle klasifikace NYHA. V našem souboru udávala dušnost polovina nemocných. Určení primární příčiny dušnosti je ale u hemodialyzovaných pacientů velmi obtížné. Pravostranná srdeční nedostatečnost může mít značně různorodé klinické projevy s postižením mnoha orgánů. Typickým příznakem jsou otoky dolních končetin, které mohou v těžkých stádiích přejít až v anasarku. Anasarku ani ascites jsme v našem souboru nezaznamenali, k etiologii otoků dolních končetin (chronická žilní insuficience, hyperhydratace

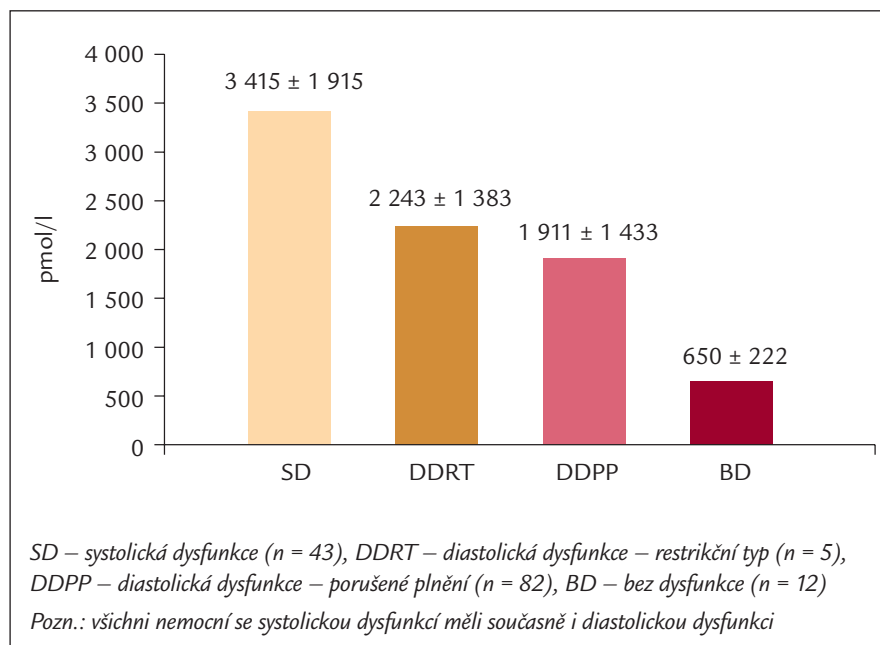
při renální insuficienci, hypalbuminemie apod.) je jen velmi obtížné se u těchto polymorbidních nemocných vyjadřovat. Ostatní anamnestické údaje z řad symptomů jsou u dialyzovaných nemocných taktéž nespecifické.

RTG snímek hrudníku patří k základním, běžným a dostupným vyšetřovacím metodám. Dva nejvýznamnější parametry, které lze zjistit z prostého snímku hrudníku, jsou kardiotorakální index a známky plicního městnání. Význam kardiotorakálního indexu pro prognózu chronického srdečního selhání byl popsán již začátkem 80. let 20. století a od té doby byl opakovaně potvrzen včetně naší práce v roce 1995 [10]. Nemocní v pravidelném hemodialyzačním programu měli jasný sklon ke kardiomegalii.

V našem souboru jsme našli poměrně vysoký výskyt diastolické dysfunkce, což je pravděpodobně obrazem uremického nebo hypertenzního srdce u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu. Kromě parametrů systolické a diastolické funkce jsme posuzovali též rozměry levé komory a síně a také tloušťku septa a zadní stěny. Tyto parametry jsme použili při výpočtu masy levé komory, jejíž průměr byl v celém souboru výrazně nad normou.

Nejzajímavější a také nejdůležitější v naší práci bylo stanovování 2 neurohumorálních působků a jejich korelace s některými sledovanými neinvazivními parametry. Z vazokonstrikčních to byl big endotelin a z vazodilatačních Nt-proBNP. Metodika jejich stanovování byla již uvedena výše. Průměrná plazmatická hladina big endotelinu byla více než 2násobkem normy a normální hodnota byla zaznamenána pouze u 3 nemocných. Průměrná plazmatická hladina Nt-proBNP byla více než 7násobkem normy a pouze 3 nemocní měli normální plazmatickou hladinu Nt-proBNP. V našem souboru jsme nenalezli statisticky významné rozdíly v plazmatických hladinách big endotelinu podle známek plicního městnání, zato jedinci bez

známek plicního městnání podle RTG hrudníku měli statisticky významně nižší hladinu Nt-proBNP než jedinci s redistribucí plicní kresby nebo s intersticiálním plicním edémem. Plazmatické hladiny big endotelinu a Nt-proBNP vykazovaly též statisticky významné korelace s kardiotorakálním indexem. Nemocné jsme si rozdělili na ty, kteří měli kardiotorakální index nad 50 %, a opět jsme našli statisticky významné rozdíly jak v plazmatických hladinách big endotelinu, tak Nt-proBNP. Na rozdíl od poznatků z již dříve publikovaných prací u nemocných se srdečním selháním, u nichž měly plazmatické hladiny big endotelinu velmi těsný vztah k funkční klasifikaci NYHA [11], v naší práci u nemocných zařazených v pravidelném hemodialyzačním programu jsme žádný statisticky významný vztah ke klasifikaci NYHA nenalezli. Nalezli jsme ale statisticky významný rozdíl v plazmatických hladinách Nt-pro BNP mezi hemodialyzovanými zcela bez subjektivních obtíží a u nemocných s dušností. Plazmatická hladina big endotelinu na rozdíl od plazmatické hladiny Nt-proBNP nevykazovala statisticky významnou korelaci s ejekční frakcí. Plazmatická hladina big endotelinu a plazmatická hladina Nt-proBNP nevykazovaly statisticky významné korelace s poměrem E/A. Nalezli jsme statisticky vysoce významnou korelaci mezi těmito dvěma působky. Můžeme tedy konstatovat, že plazmatické hladiny Nt-proBNP vykazovaly vysoce statisticky významné korelace s kardiotorakálním indexem a s ejekční frakcí, což odráží, že tento působek, který je tvořen přímo v srdci, je markerem srdečního poškození. Zatímco zvýšení plazmatické hladiny big endotelinu je spíše odrazem celkového poškození endotelu v celém organismu a nekorluje se srdeční funkcí. Nt-proBNP odlišovalo nemocné bez srdeční dysfunkce a se systolickou dysfunkcí a rozlišovalo pacienty s diastolickou dysfunkcí – až již restriční typ nebo



Graf 6. Nt-proBNP.

narušené diastolické plnění, které stojí mezi těmi nejvíce nemocnými, tedy nemocnými se systolickou dysfunkcí a zdravými.

Závěr

Pacienti v pravidelném hemodialyzačním programu trpí kardiomegalií, mají mírnou systolickou dysfunkci levé komory srdeční, pravděpodobně proto, že nemocní s těžší dysfunkcí by pravidelné hemodialýzy hemodynamicky nezvládli, a mají diastolickou dysfunkci levé komory, což je pravděpodobně obraz uremického či hypertenzního srdce. Při použití definice pro chronické srdeční selhání (symptomy, srdeční dysfunkce, léčba a natriuretické peptidy) by 88 % nemocných splňovalo kritéria této diagnózy. Dle našeho názoru je však výskyt srdečního selhání u nemocných v pravidelném hemodialyzačním programu přibližně 50%, převažuje diastolické srdeční selhání u hypertrofované levé komory. U ostatních nemocných nebyly symptomy a laboratorní parametry následkem srdeční dysfunkce, ale následkem renální insuficience. Nemocní v hemodialyzačním programu mají aktivován endotelinový systém, v důsledku čehož je průměrná

plazmatická hladina big endotelinu více než 2násobkem normy, což odráží systémové poškození endotelu. Dále mají aktivován neurohumorální systém, v důsledku čehož je plazmatická hladina Nt-proBNP pak více než 7násobkem normy, což odráží přímo srdeční funkci. Nalezli jsme též statisticky významnou korelaci mezi aktivací Nt-proBNP, srdeční funkcí a kardiomegalií. Nt-proBNP a big endotelin jsou významnými pomocnými diagnostickými ukazateli srdečního selhání u nemocných s chronickým selháním ledvin léčených pravidelnou hemodialýzou.

Literatura

1. 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.
2. Clerico A, Caprioli R, Del Ry S. Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 24–30.
3. 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.

4. Iwashima Y, Horio T, Takami Y et al. Effects of the Creation of Arteriovenous Fistula for Hemodialysis on Cardiac Function and Natriuretic Peptide Levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 974–982.

5. 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.

6. Naganuma T, Sugimura K, Wada S. The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 437–444.

7. Nishimura M, Hashimoto T, Kobayashi H et al. Different Remodeling against Left Ventricular Overload between Diabetic and Non Diabetic Haemodialysis Patients. *Clinical and Experimental Pharma-*

cology and Physiology 2003; 30: 786–792.

8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.

9. Špinar J, Hradec J, Málek I et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 43: 123–137.

10. Špinar J, Vítovec J, Špác J et al. Non-invasive prognostic factors in chronic heart failure. One year survival of 300 patients with diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *Int J of Cardiology* 1996; 56: 283–288.

11. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J et al. Big endothelin and chronic heart failure. *Vnitř Lék* 2002; 48: 3–7.

12. Štejfá M et al. *Kardiologie*. 2. ed (přpracované a doplněné vydání). Praha: Grada Publishing 1998.

13. Sulková S et al. Hemodialýza. Praha: Maxdorf 2000.

14. Vesely DL. Natriuretic Peptides and Acute Renal Failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 167–177.

15. 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.

MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: oludka@yahoo.com

Doručeno do redakce: 12. 7. 2006

Přijato po recenzi: 14. 9. 2006

www.praktickagyneekologie.cz