

Zmeny hladín NT-proBNP u pacientov s fibriláciou predsiení v závislosti od srdcového zlyhávania

V. Pokorná¹, O. Jurkovičová¹, J. Kalužay¹, A. Stecová², P. Pontuch¹

¹ IV. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, prednosta prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.

² Medirex, a.s., Bratislava, Slovenská republika, manažérka laboratórnej diagnostiky MUDr. Anna Stecová, CSc.

Súhrn: *Úvod:* NT-proBNP je v klinickej praxi osvedčeným diagnostickým a prognostickým markerom. NT-proBNP je signifikantne zvýšený u jedincov s fibriláciou predsiení (FP), a to aj v neprítomnosti srdcového zlyhávania (SZ) či závažnejšieho ochorenia srdca. *Ciele práce:* Cieľom práce bolo stanoviť diskriminačnú hladinu NT-proBNP pre diagnostiku SZ u pacientov s FP. *Metódy:* Porovnávali sme skupinu 44 pacientov (25 mužov, 19 žien) s FP a manifestným SZ [vek 76 (62–82) rokov; medián (interkvartilové rozpätie – IQR)] oproti skupine 29 pacientov (16 mužov, 13 žien) s FP bez manifestného SZ [vek 59 (50–67) rokov; medián (IQR)]. U pacientov sme sledovali príčinu SZ a jeho klinickú závažnosť, pridružené ochorenia, echokardiografické a vybrané laboratórne parametre, index telesnej hmotnosti BMI, ako aj liečbu pri prepustení. Diskriminačnú hodnotu NT-proBNP pre SZ a závažné štrukturálne postihnutie srdca sme stanovili ROC analýzou. *Výsledky:* Medián NT-proBNP v skupine pacientov s FP a manifestným SZ dosahoval 3 218 ng/l (IQR 1 758–7 480 ng/l), medián NT-proBNP v skupine pacientov s FP bez manifestného SZ dosahoval 981 ng/l (IQR 431–1 685 ng/l), rozdiel bol štatisticky významný ($p < 0,001$). Pre prítomnosť významnejšieho ochorenia srdca a prípadnej kardiálnej dekompenzácie u pacientov s FP svedčila hodnota NT-proBNP vyššia ako 1 524 ng/l (senzitivita 80%, špecifická 76%, celková diagnostická presnosť 78%, pozitívna prediktívna hodnota 83% a negatívna prediktívna hodnota 71%). Hladina NT-proBNP signifikantne korelovala s vekom ($p < 0,001$), veľkosťou ľavej predsene ($p < 0,01$) a dávkou furosemidu pri prepustení ($p < 0,05$). Hladina NT-proBNP signifikantne negatívne korelovala s ejekčnou frakciou ľavej komory ($p < 0,001$) a BMI ($p < 0,05$). *Záver:* Hladina NT-proBNP je signifikantne zvýšená u pacientov s FP bez manifestného SZ, so zachovanou systolickou funkciou ľavej komory a signifikantne koreluje s vekom, ejekčnou frakciou ľavej komory, veľkosťou ľavej predsene, BMI a dávkou furosemidu potrebnou na dosiahnutie stavu kardiálnej kompenzácie. V práci sme stanovili diskriminačnú hodnotu NT-proBNP, ktorá u pacientov s FP poukazuje na kardiálnu dekompenzáciu.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení – NT-proBNP – srdcové zlyhávania

Changes in NT-proBNP levels in patients with atrial fibrillation related to heart failure

Summary: *Introduction:* NT-proBNP, a well-established diagnostic and prognostic marker in clinical practice, is significantly elevated in individuals with atrial fibrillation (AF), even in absence of heart failure or major structural heart disease. *Objectives:* The aim of this study was to determine the cut-off value of NT-proBNP for diagnosis of heart failure in individuals with atrial fibrillation. *Methods:* We compared 44 patients (25 male/19 female) with AF and concomitant overt heart failure [age 76 (62–82) years; median (interquartile range – IQR)] versus 29 patients (16 male/13 female) with AF with no signs of heart failure [age 59 (50–67) years; median (IQR)]. We considered the underlying causes of heart failure and its severity, comorbidities, echocardiographic and selected laboratory parameters, the body mass index as well as the treatment at discharge. We determined the cut-off value for heart failure and major structural heart disease using ROC curve analysis. *Results:* Median NT-proBNP in the group of patients with AF and concomitant heart failure was 3 218 ng/l (IQR 1 758–7 480 ng/l) vs 981 ng/l (IQR 431–1 685 ng/l) in the group of patients with AF with no signs of heart failure; this difference was statistically significant ($p < 0.001$). The level of NT-proBNP higher than 1 524 ng/l in patients with AF was diagnostic of major structural heart disease and pointed towards a possible heart failure (sensitivity 80%, specificity of 76%, accuracy 78%, positive predictive value 83%, negative predictive value 71%). The NT-proBNP levels significantly correlated with age ($p < 0.001$), left atrial diameter ($p < 0.01$) and furosemide dose at discharge ($p < 0.05$). The NT-proBNP levels significantly negatively correlated with left ventricular ejection fraction ($p < 0.001$) and body mass index ($p < 0.05$). *Conclusion:* We found out that NT-proBNP is significantly elevated in patients with AF with preserved left ventricular function and in absence of heart failure and significantly correlates with age, left ventricular ejection fraction, left atrial diameter, body mass index and the furosemide dose necessary to achieve cardiac compensation. Furthermore, we determined the NT-proBNP cut-off value predictive of a possible heart failure in patients with AF.

Key words: atrial fibrillation – NT-proBNP – heart failure

Úvod

Nátriuretické peptidy ovplyvňujú funkciu kardiovaskulárneho systému vďaka rozmanitým endokrinným, parakrinným a autokrinným účinkom [1]. Stimulom pre ich syntézu a vylučovanie

z kardiomyocytov predsiení a komôr je najmä objemové a tlakové preťaženie srdcových dutín s cieľom normalizovať narušené hemodynamické pomery prostredníctvom ich nátriuretického a diuretického pôsobenia. V praxi naši

uplatnenie BNP a NT-proBNP (amino-terminálny fragment propeptidu BNP), a to najmä pri diagnóze, stratifikácii rizika a riadení terapie srdcového zlyhávania (SZ) [2,3] a pri rizikovej stratifikácii pacientov s akútnym koronárnym

syndrómom [4–6]. BNP a NT-proBNP sa vylučujú v ekvimolárnom množstve [7]. Výhodou NT-proBNP oproti BNP je jeho dlhší biologický polčas (60–120 min vs 15–20 min) [8], menšie ovplyvnenie fyzickou aktivitou [9] a nižšia intraindividuálna variabilita, t.j. kolísanie hladín u daného jedinca [10].

Z diagnostického pohľadu má marker NT-proBNP dvojité využitie – u pacientov s dýchavicou v závislosti od hladiny môže potvrdiť, resp. vylúčiť akútne SZ [11]. Hladina vyššia ako 900 ng/l identifikuje pacientov so SZ [12]. Vekom však hladina NT-proBNP stúpa aj u pacientov s normálnou systolicou funkciou ľavej komory (ĽK) [13], pravdepodobne následkom zhoršovania diastolickej funkcie srdca a funkcie obličiek [12]. Vhodnejšia sa preto javí veková stratifikácia významných hladín. U pacientov mladších ako 50 rokov sa za významnú hladinu považuje hodnota 450 ng/l a viac, v skupine pacientov od 50 do 75 rokov je to 900 ng/l a nad 75 rokov až 1 800 ng/l [12,14]. Diagnózu SZ vylučuje hladina NT-proBNP pod 300 ng/l nezávisle od veku s 98-percentnou pravdepodobnosťou [14,15].

Vzhľadom na vysokú citlivosť markera sú falošne negatívne výsledky veľmi nepravdepodobné, avšak akútne SZ môže byť, hoci veľmi zriedkavo, prítomné aj pri hladine NT-proBNP nižšej ako 300 ng/l. Pacienti s akútnym SZ a hladinami NT-proBNP pod 300 ng/l majú zvyčajne ľahkú formu SZ alebo krátkotrvajúce SZ [15]. Okrem SZ mnohé ďalšie kardiálne aj nekardiálne ochorenia a stavy vedú k významnému zvýšeniu hladín tohto markera [16].

Fibrilácia predsiení (FP) sa aj u kardiálne kompenzovaných pacientov spája so významným zvýšením hladín NT-proBNP, v priemere na hodnoty 800–1 100 ng/l [17]; po obnovení sínusového rytmu dochádza k ich poklesu [7,18–20]. Tento pokles nemožno pripísať poklesu srdcovej frekvencie po kardioverzii, nakoľko korelácia medzi frekvenciou srdca a hladinou

NT-proBNP pred verzou a po verzii nebola pozorovaná [7].

Zvýšenie hladín NT-proBNP u pacientov s FP samozrejme znemožňuje použiť štandardné diskriminačné hodnoty pre diagnostiku závažného kardiálneho postihnutia a SZ, definované pre pacientov so sínusovým rytmom [16].

Cieľ práce

Porovnať hladiny NT-proBNP medzi pacientmi s FP a manifestným SZ a pacientmi s FP bez manifestného SZ s cieľom zistiť rozdiely a stanoviť diskriminačnú hodnotu NT-proBNP poukazujúcu na závažné štrukturálne ochorenie srdca a kardiálnu dekompenzáciu u pacientov s touto arytmiou.

Pacienti a metódy

Preštudovali sme zdravotnú dokumentáciu pacientov hospitalizovaných na IV. internej klinike LF UK a FNŠP od 1. 1. do 31. 12. 2008. Za toto obdobie bolo ukončených celkovo 1 532 hospitalizácií. Identifikovali sme 44 pacientov so SZ a permanentnou FP, ktorí boli prijatí pre akútnu dekompenzáciu prevažne chronického (37 pacientov), menej často novovzniknutého (7 pacientov) SZ a ktorí mali v úvode hospitalizácie (do 48 hod od prijatia) vyšetrené NT-proBNP. Diagnóza SZ sa u pacientov stanovila na základe typických príznakov a znakov SZ, ako aj nálezu na RTG snímke hrudníka. Echokardiografickým vyšetrením sa verifikovali štrukturálne abnormality srdca zodpovedné za SZ.

Skupinu pacientov so SZ a FP sme následne porovnávali oproti skupine pacientov s FP bez manifestného SZ, ktorí boli od apríla roku 2008 do roku októbra 2009 hospitalizovaní na IV. internej klinike LF UK pre perzistujúcu alebo paroxysmálnu FP, podstúpili elektrickú (15 pacientov) alebo farmakologickú (11 pacientov) kardioverziu, prípadne u nich došlo k spontánnej obnove sínusového rytmu, respektíve po podaní bradykardizujúcej liečby (3 pacienti) a ktorí mali pred verzou vyšetrený NT-proBNP.

U pacientov sme sledovali pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti (BMI), príčinu SZ a jeho klinickú závažnosť podľa funkčnej klasifikácie New York Heart Association (NYHA). Z pridružených ochorení sme zisťovali prítomnosť arteriovej hypertenzie, ischemickej choroby srdca, diabetes mellitus. Z laboratórnych parametrov sme posudzovali hladinu kreatinínu v sére a hemoglobínu. Z echokardiografických parametrov sme určovali ejekčnú frakciu (EF) ĽK, veľkosť ľavej predsene, poruchy kinetiky, poruchy diastolickej funkcie ĽK, chlopňové chyby, prípadne iné abnormality, ak boli prítomné. Redukovanú systolicú funkciu ĽK sme definovali pri EF ĽK < 50 %, pričom ľahký stupeň pri 40 % < EF ĽK < 50 %, stredne ťažký pri 30 % < EF ĽK < 40 % a ťažký stupeň pri EF ĽK ≤ 30 %. V liečbe ordinovanej pri prepustení sme sa sústredili na liečbu diuretikami a ich dávkou, na antiarytmickú a bradykardizujúcu liečbu, užívanie antagonistov renín-angiotenzín-aldosterónového systému a antitrombotík.

Vyšetrenie NT-proBNP sa robilo z venóznej krvi, ktorá sa odoberala do 5-ml sérových skúmaviek s gélom firmy Greiner Bio-One, obsahujúcim aktivátor zrážania. Analýza sa vykonávala v biochemickom laboratóriu firmy Medirex, a.s., vo FNŠP Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, analyzátorom Elecsys 2010 firmy Roche po predchádzajúcej centrifugácii (5 min pri 3 500 otáčkach). Hladiny NT-proBNP sa stanovovali imunochémicky pomocou diagnostického setu firmy Roche „Elecsys proBNP II assay“, ktorý obsahuje 2 monoklonálne protilátky rozpoznávajúce epitópy v aminoterminálnom fragmente propeptidu BNP. Minimálna detegovateľná hladina je pri tejto metóde 5 ng/l, maximálna 35 000 ng/l, prípadne až 70 000 ng/l za použitia dlučnej techniky.

Štatistické spracovanie

Štatistická analýza bola realizovaná štatistickým programom JMP 7.0, vytvoreným firmou SAS. Keďže sledované parametre nemali normálne rozloženie,

Tab. 1. Príčiny srdcového zlyhávania v skupine pacientov s fibriláciou predsiení a manifestným srdcovým zlyháváním.

Počet pacientov	44
Trieda NYHA	
• II	15 (34 %)
• III	19 (43 %)
• IV	10 (23 %)
Príčina srdcového zlyhávania	
• ischemická choroba srdca	18 (41 %)
• cor pulmonale	6 (14 %)
• fibrilácia predsiení	6 (14 %)
• chlopňová chyba	8 (18 %)
• mitrálna regurgitácia	3
• mitrálna stenóza	1
• aortálna regurgitácia	2
• aortálna stenóza	2
• kardiomyopatia	5 (11 %)
• hypertenzné srdce	4 (9 %)
• akútny infarkt myokardu	2 (5 %)
• bradykardia	1 (2 %)

Tab. 2. Charakteristika súboru pacientov s fibriláciou predsiení bez manifestného srdcového zlyhávania.

počet pacientov	29
AH (%)	24 (83)
ICHS (%)	4 (14)
závažná chlopňová chyba (%)	3 (10)
• mitrálna regurgitácia	2
• mitrálna stenóza	1
stav po IM (%)	2 (7)
hypertrofická KMP (%)	1 (3)
DM (%)	5 (17)
„lone“ FP (%)	2 (7)

AH – artériová hypertenzia, DM – diabetes mellitus, FP – fibrilácia predsiení, ICHS – ischemická choroba srdca, IM – infarkt myokardu, KMP – kardiomyopatia

Tab. 3. Porovnanie súborov pacientov s fibriláciou predsiení so zlyháváním a bez zlyhávania srdca.

	FP a SZ (n = 44)	FP bez SZ (n = 29)	p
vek (medián, IQR)	76 (62–82)	59 (50–67)	< 0,001
muži/ženy	25/19	16/13	NS
BMI (kg/m ² , medián, IQR)	27 (23–31)	28 (26–33)	NS
NT-proBNP (ng/l, medián, IQR)	3 218 (1 758–7 480)	981 (431–1 685)	< 0,001
kreatinín v sére (μmol/l, medián, IQR)	86 (74–123)	82 (76–93)	NS
hemoglobín (g/l, medián, IQR)	138 (113–152)	144 (134–155)	NS
ischemická choroba srdca	37 (84%)	4 (14%)	< 0,001
artériová hypertenzia	37 (84%)	24 (83%)	NS
diabetes mellitus	17 (39%)	5 (17%)	NS
echokardiografické parametre			
• ĽP (mm, medián, IQR)	47 (42–52)	43 (37–45)	< 0,001
• EF ĽK (% , medián, IQR)	45 (35–52)	60 (56–62)	< 0,001
systolická dysfunkcia ĽK			
• ľahká	23 (52%)	1 (3%)	□
• stredne ťažká	6 (14%)	1 (3%)	□
• ťažká	9 (20%)	0 (0%)	□
• ťažká	8 (18%)	0 (0%)	□
diastolická dysfunkcia ĽK			
• neprítomná	12 (27%)	21 (72%)	□
• prítomná	7 (16%)	4 (14%)	□
• nestanovená	25 (57%)	4 (14%)	□
liečba pri prepustení			
• inhibitory RAAS	32 (84%)	20 (69%)	NS
• inhibitory ACE	24 (63%)	15 (52%)	NS
• sartany	8 (21%)	6 (21%)	NS
antitrombotiká	33 (87%)	28 (97%)	NS
• warfarín	15 (39%)	22 (76%)	0,006
antiarytmiká			
• propafenón	0 (0%)	14 (48%)	< 0,001
• amiodarón	8 (21%)	14 (48%)	0,035
bradykardizujúce lieky			
• beta-blokátory	27 (71%)	14 (48%)	NS
• verapamil	2 (5%)	5 (17%)	NS
• digoxín	26 (68%)	0 (0%)	< 0,001
• diuretiká	36 (95%)	6 (21%)	< 0,001

ACE – enzým konvertujúci angiotenzín, BMI – index telesnej hmotnosti, EF ĽK – ejekčná frakcia ľavej komory, FP – fibrilácia predsiení, IQR – interkvartilové rozpätie, ĽP – ľavá predsieň, RAAS – renín-angiotenzín-aldosterónový systém, SZ – srdcové zlyhávania

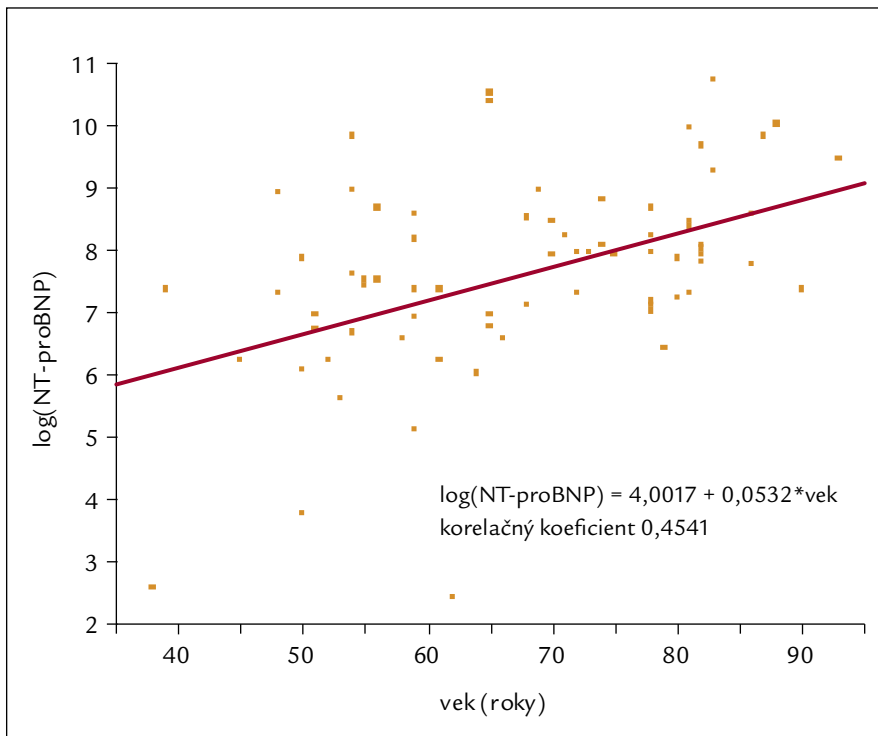
použili sme na overenie rozdielov medzi skúmanými skupinami obojstranný Wilcoxonov test pre spojité premenné. Na analýzu nominálnych premenných sme použili Fisherov exaktný test. Na testovanie vzťahu medzi dvomi spojitými premennými (napr. vek a NT-proBNP) sme použili regresnú analýzu s logaritmickou transformáciou hodnoty

NT-proBNP. Diskriminačnú hodnotu NT-proBNP pre závažné štrukturálne postihnutie srdca sme stanovili ROC analýzou. Za signifikantnú hladinu významnosti sme považovali $p < 0,05$.

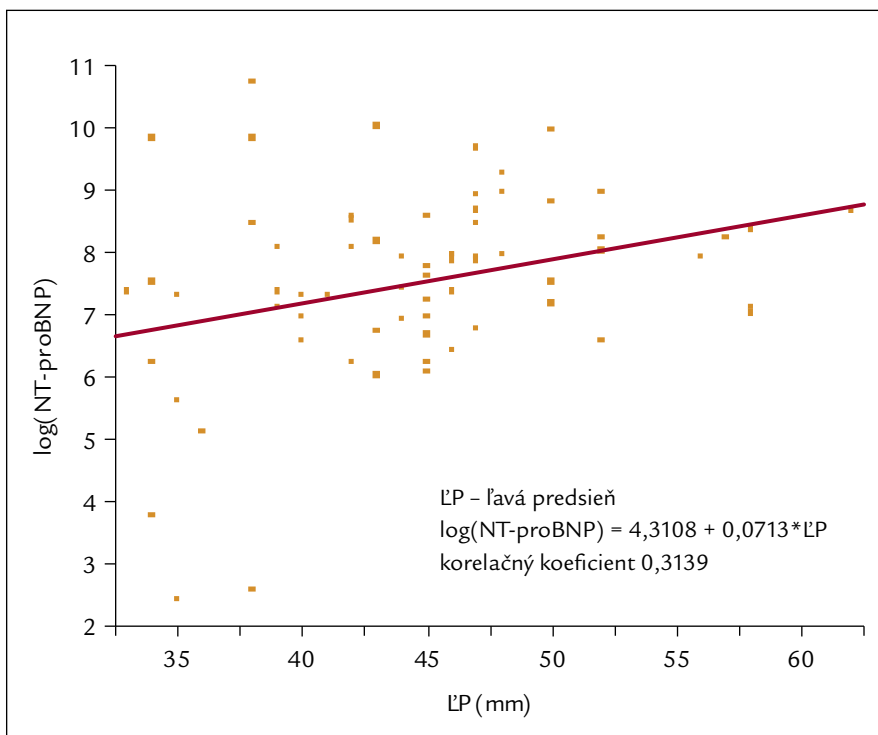
Výsledky

Celkovo sme z 1 532 chorobopisov retrospektívne identifikovali 44 pa-

cientov s FP a SZ, ktorí mali vyšetrené NT-proBNP. Individuálne hodnoty NT-proBNP vykazovali široké rozpätie (460,4–42 208,0 ng/l) a asymetrické rozloženie. Diagnóza ischemickej choroby srdca bola prítomná u 37 (84%) pacientov, príčinou SZ bola u 18 (41%) pacientov. Príčiny SZ sú uvedené v tab. 1. U 6 pacientov



Graf 1. Korelácia medzi vekom a NT-proBNP.



Graf 2. Korelácia medzi veľkosťou ľavej predsieňe a NT-proBNP.

bolo SZ podmienené 2 rôznymi príčinami. 6 pacienti počas hospitalizácie zomreli.

Charakteristika súboru pacientov s FP bez manifestného SZ je v tab. 2. Individuálne hodnoty NT-proBNP aj v tomto v súbore vykazovali široké roz-

pätie (10,47–6 886,0 ng/l) a asymetrické rozloženie. Porovnanie oboch súborov pacientov je uvedené v tab. 3. Rozdiel v hladinách NT-proBNP medzi oboma skupinami bol štatisticky významný ($p < 0,001$). Pacienti s FP a SZ boli signifikantne starší než pacienti

s FP bez SZ ($p < 0,001$) a mali signifikantne vyšší výskyt ischemickej choroby srdca ($p < 0,001$). V skupine pacientov so SZ bola signifikantne nižšia EF ĽK ($p < 0,001$) a väčšia ľavá predsieň ($p < 0,001$).

Spoločnou analýzou oboch skupín sme zistili signifikantnú koreláciu medzi NT-proBNP a vekom ($r = 0,45$, $p < 0,001$), NT-proBNP a veľkosťou ľavej predsieňe ($r = 0,31$, $p < 0,01$) (graf 1, 2), NT-proBNP a dávkou diuretika furosemidu pri prepustení ($r = 0,51$, $p < 0,05$). Signifikantnú negatívnu koreláciu sme zistili medzi NT-proBNP a EF ĽK ($r = -0,49$, $p < 0,001$) (graf 3), NT-proBNP a BMI ($r = -0,41$, $p < 0,05$). Hladina NT-proBNP stúpala so stúpajúcim vekom, narastajúcou veľkosťou ľavej predsieňe a klesajúcou EF ĽK. Hladina NT-proBNP klesala so stúpajúcim BMI. So zvyšujúcou sa hladinou NT-proBNP sa zvyšovala aj dávka furosemidu potrebná na dosiahnutie stavu kardiálnej kompenzácie pri prepustení pacienta do domácej starostlivosti.

Diskriminačnú hodnotu NT-proBNP pre SZ a závažné štrukturálne postihnutie srdca sme stanovili pomocou ROC analýzou. Hodnota 1 524 ng/l vykazovala senzitivitu 80%, špecificitu 76%, celkovú diagnostickú presnosť 78%, pozitívnu prediktívnu hodnotu 83% a negatívnu prediktívnu hodnotu 71% v predikcii manifestného SZ u pacientov s FP.

V súbore pacientov s FP bez manifestného SZ sa nachádzalo 7 pacientov, u ktorých hodnota NT-proBNP v čase arytmie presahovala nami zistenú diskriminačnú hodnotu. Z týchto 7 pacientov mali 3 pacienti chybu mitrálnej chlopne (2 pacientky regurgitáciu 2/4 a jedna pacientka kombinovanú chybu – stenózu s plochou ústia 1,5–2 cm² a regurgitáciou 1/4), jeden pacient prekonal v minulosti infarkt myokardu a mal ľahko zníženú EF ĽK (45%), jedna pacientka mala hypertrofickú kardiomyopatiu. U zostávajúcich 2 pacientov sa okrem FP nezistila iná príčina elevácie NT-proBNP, neboli prítomné ani iné známe komorbidity,

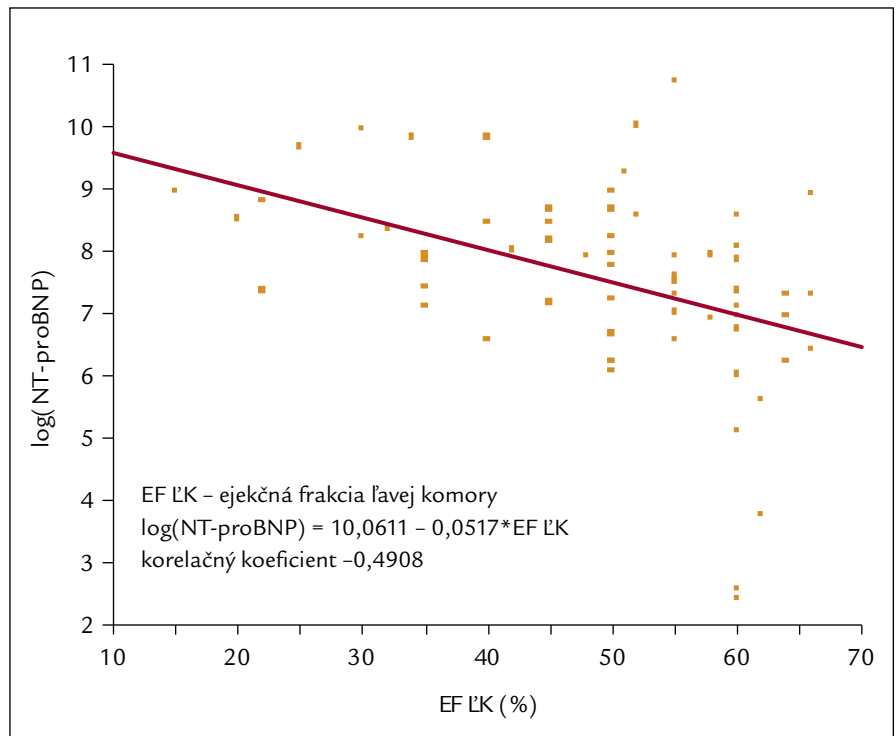
ktoré môžu spôsobovať signifikantnú eleváciu tohto markera.

Diskusia

Diagnóza symptomatického SZ sa tradične stanovuje na základe subjektívnych ťažkostí pacienta a objektívneho nálezu pri fyzikálnom vyšetrení. Každodenné empirické skúsenosti podporené výsledkami klinických štúdií potvrdzujú relatívne nízku spoľahlivosť subjektívnych príznakov a objektívnych znakov ľavostranného SZ v rôznych štádiách choroby a v určitých skupinách pacientov [11,21]. Symptómy navyše nekorelujú so závažnosťou kardiálnej dysfunkcie. Preto aj aktuálne smernice Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu SZ z roku 2008 konštatujú, že klinické podozrenie musí byť podložené objektívnymi vyšetreniami, ako sú elektrokardiogram, RTG snímka hrudníka či stanovenie nátriuretických peptidov [22]. Diagnózu SZ je nevyhnutné potvrdiť echokardiografickým vyšetrením. Smernice zároveň pripúšťajú, že aj iné ochorenia, menovite hypertrofia ĽK, tachykardia, preťaženie pravej komory, ischémia myokardu, hypoxémia, narušená funkcia obličiek, vyšší vek, cirhóza pečene, sepsa a infekcie môžu byť príčinou elevácie nátriuretických peptidov. Nespomína sa tu však fakt, že FP môže viesť k signifikantnej elevácii nátriuretických peptidov u kardiálne kompenzovaných pacientov aj pri dobrej kontrole komorovej odpovede, t.j. v neprítomnosti tachykardie. Pri symptomatických formách FP navyše pacienti často udávajú pocit dýchavice, hoci objektívne nie sú prítomné žiadne prejavy SZ, čo ešte viac sťažuje diagnostiku.

Diskriminačné hodnoty nátriuretických peptidov pre diagnostiku SZ, ktoré sa u pacientov so sínusovým rytmom stanovili a stratifikovali podľa veku [12,14], sa pre pacientov s FP nedajú použiť.

V literatúre sme našli doposiaľ len jednu prácu, ktorá sa venovala problematike diskriminačnej hodnoty



Graf 3. Korelácia medzi ejekčnou frakciou ľavej komory a NT-proBNP.

NT-proBNP pre diagnostiku významného štrukturálneho postihnutia srdca u pacientov s FP. Shelton et al porovnávali hladiny tohto markera medzi 74 pacientmi s FP bez závažnejšej choroby srdca, 202 pacientmi s FP a závažnejšou chorobou srdca, 454 pacientmi so sínusovým rytmom bez závažnejšej choroby srdca a 591 pacientmi so sínusovým rytmom a závažnejšou chorobou srdca. Ako závažnejšiu chorobu srdca pritom definovali systolickú (EF ĽK < 40%) alebo diastolickú dysfunkciu ĽK (dilatácia ľavej predsene a hypertrofia ĽK spolu s abnormálnym mitrálnym prietokom), postihnutie pravého srdca (dilatácia pravej komory, stredne významná až významná trikuspidálna regurgitácia, pľúcna hypertenzia so systolickým tlakom > 50 mm Hg), významnú hypertrofiu ĽK (hrúbka septa a zadnej steny > 13 mm), stredne závažné chlopňové chyby postihujúce ľavé srdce a umelé chlopne. Hodnota NT-proBNP 524 ng/l vykazovala nezávisle od veku 99% senzitivitu pre detekciu závažného štrukturálneho postihnutia srdca u pacientov s FP, avšak špecifita bola príliš nízka, len 14%. Preto Shelton stanovil „optimálnu“

diskriminačnú hodnotu NT-proBNP pre diagnostiku významného štrukturálneho postihnutia srdca, a teda možného SZ, a to hladinu 1 758 ng/l u pacientov do 75 rokov a hladinu 1 764 ng/l v skupine nad 75 rokov [23].

V našej práci vykazovala vysokú senzitivitu (98%) hodnota NT-proBNP 466 ng/l, avšak, rovnako ako v práci Sheltona, s veľmi nízkou špecifitou (28%). Preto sme sa rozhodli identifikovať diskriminačnú hodnotu s najvyššou špecifitou (76%) pri najvyššej senzivitve (80%). Nami stanovená hodnota 1 524 ng/l je len o niečo nižšia v porovnaní so zisteniami Sheltona et al, čo môže byť podmienené biologickou a analytickou variabilitou markera. Intraindividuálna variabilita pre NT-proBNP je 17,2%, interindividuálna až 28,8% [24]. Vzhľadom na malý rozsah súboru sme nezisťovali diskriminačnú hodnotu NT-proBNP pre diagnostiku SZ v závislosti od veku a pohlavia.

Posledné smernice pre diagnostiku a liečbu SZ z roku 2008 stanovili arbitrárne diskriminačnú hodnotu NT-proBNP pre diagnostiku SZ nezávisle od veku na 2 000 ng/l, zároveň ale

pripúšťajú, že neexistuje jednoznačná všeobecne akceptovaná diskriminačná hodnota pre NT-proBNP [22]. Túto hladinu v našej práci dosahovalo 32 (72%) pacientov v podskupine s FP a SZ a 7 (24%) pacientov v podskupine bez SZ. Hladina 2 000 ng/l mala v porovnaní s nami stanovenou diskriminačnou hodnotou o niečo vyššiu špecifitu (78% oproti 76%), avšak na úkor nižšej senzitivity (72% oproti 80%). Preto sa domnievame, že budú potrebné ďalšie práce na stanovenie optimálnej, všeobecne akceptovateľnej diskriminačnej hodnoty NT-proBNP pre diagnostiku SZ. Napríklad smernice pre diagnostiku a liečbu akútneho SZ Českej kardiologickej spoločnosti z roku 2006 uvádzajú hladinu NT-proBNP > 1 800 ng/l ako diagnostickú pre akútne SZ, avšak zároveň zdôrazňujú, že pri hladinách 300–1 800 ng/l je akútne SZ možné a že pri interpretácii sa musí prihliadať aj na vek pacienta [25].

V súlade s inými autormi sme v našej práci potvrdili, že u pacientov s FP NT-proBNP stúpa s vekom [12,26], s veľkosťou ľavej predsene [27] a narastá s klesajúcou EF ĽK [26]. U jedincov so sínusovým rytmom bez SZ a kardiálne dekompenzovaných jedincov so sínusovým rytmom sa zistilo, že so stúpajúcim BMI klesá hladina NT-proBNP [28,29]. V našej práci sme túto závislosť potvrdili aj pre pacientov s FP.

Zaujímavá je nami zistená súvislosť medzi vstupnou hladinou NT-proBNP u pacientov so SZ a dávkou furosemidu ordinovaného pri prepustení do domácej starostlivosti. Čím vyššia bola hladina tohto markera pri prijatí, tým vyššia bola dávka ordinovaného diuretika pri prepustení. Toto zistenie by mohlo hovoriť v prospech terapie riadenej podľa sériového stanovovania hladín NT-proBNP.

Posledné smernice Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu chronického SZ z roku 2008 [22] ako aj aktualizované smernice Americkéj kardiologickej spoločnosti z roku 2009 [30] takýto postup

v riadení terapie pacientov so SZ štandardne neodporúčajú. V literatúre sa však čoraz častejšie objavujú práce, ktoré podporujú význam monitorovania NT-proBNP v liečbe pacientov so SZ [31,32].

Naše zistenie, že pacienti s FP a SZ sú signifikantne menej často liečení warfarínom ako pacienti s FP bez SZ (39% vs 76% pacientov, $p = 0,006$), je paradoxné, pretože by to malo byť práve naopak, nakoľko SZ je významným faktorom zvyšujúcim riziko kardioembolickej náhlej cievnej mozgovej príhody podľa skóre CHADS₂ [33]. Názov CHADS₂ pochádza z anglických slov Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus a Stroke. Za prítomnosť prejavov SZ, diagnózu artériovej hypertenzie, diagnózu diabetes mellitus a vek ≥ 75 rokov sa pripočíta po jednom bode, za prekonanie náhlej cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku mozgu sa pripočítajú 2 body. Ak je výsledné skóre rovné 0, riziko tromboembolizmu je nízke a pacient nepotrebuje žiadnu preventívnu liečbu. Pri skóre rovnom 1 je možné zvoliť medzi kyselinou acetylsalicylovou (ASA) alebo warfarínom a pri skóre 2 a viac je riziko tromboembolizmu vysoké, a teda je indikované podávanie warfarínu. V skupine pacientov s FP a SZ bolo 84% hypertonikov, t.j. minimálne 84% malo prinajmenšom skóre CHADS₂ rovné 2, avšak warfarín dostávalo len 39% pacientov.

Až u 57% pacientov v skupine FP so SZ nedokázal vyšetrujúci spoľahlivo zhodnotiť diastolickú funkciu ĽK. U pacientov, ktorí ju vyšetrenú mali, bola jej kvantifikácia často problematická. V skupine pacientov s FP bez SZ bola diastolická funkcia ĽK stanovená až u 86% pacientov, avšak u mnohých sa údaj o diastolickej funkcii ĽK doplnil až na základe vyšetrenia realizovaného po kardioverzii pri sínusovom rytme. Naša práca potvrdzuje skutočnosť, že stanovenie diastolickej funkcie ĽK u pacientov s FP je pre vyšetrujúceho pomerne náročné. Tradičné dopple-

rovské echokardiografické vyšetrenie transmitrálneho prietoku sa u pacientov s FP nedá použiť. Diastolickú dysfunkciu ĽK u pacientov s FP možno stanoviť napríklad na základe mitrálneho deceleračného času, izovolumického relaxačného času alebo pomocou tkanivovej dopplerovskej echokardiografie [34].

Záver

V našej práci sme potvrdili, že u pacientov s FP, a to aj bez manifestného kardiálneho zlyhávania a so zachovanou funkciou ĽK, je hladina NT-proBNP zvýšená v porovnaní so všeobecne akceptovanými referenčnými hodnotami u pacientov so sínusovým rytmom bez kardiálneho zlyhávania. U dyspnoických pacientov s FP je preto potrebná opatrnosť pri interpretácii hodnôt tohto markera a o kardiálnej dekompenzácii by sa u nich malo uvažovať až pri nami stanovenej diskriminačnej hodnote NT-proBNP $\geq 1 524$ ng/l.

Podakovanie

Práca mohla vzniknúť aj vďaka podpore grantom prideleným v roku 2008 Slovenskou kardiologickou spoločnosťou na projekt s názvom „Faktory ovplyvňujúce kardiovaskulárnu výkonnosť a aktiváciu kompenzačných mechanizmov u chorých s fibriláciou predsiení“.

Literatúra

1. Baxter GF. The natriuretic peptides. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 71–75.
2. Richards AM. The natriuretic peptides in heart failure. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 94–100.
3. Latini R, Masson S, Anand I et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292–299.
4. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–1021.
5. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricu-

- lar function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–1929.
6. Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913–2918.
 7. Buob A, Jung J, Siaplaouras S et al. Discordant regulation of CRP and NT-proBNP plasma levels after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 559–563.
 8. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 23–36.
 9. Wijbenga JA, Balk AH, Boomsma F et al. Cardiac peptides differ in their response to exercise. Implications for patients with heart failure in clinical practice. *Eur Heart J* 1999; 20: 1424–1428.
 10. Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol* 2008; 101: 9–15.
 11. Kalužay J, Pokorná V, Nechojdoma J et al. Diagnostika srdcového zlyhávania v bežnej klinickej praxi – nezastupiteľný prínos stanovenia nátriuretických peptidov. *Interná Med* 2008; 8: 110–113.
 12. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948–954.
 13. Vytiska M, Kala P, Klabenešová I et al. Faktory se vzťahom k hodnotám NT-proBNP u hemodynamicky stabilných pacientov s normálnou systolickou funkciou ľavej komory. *Vnitř Lék* 2008; 54: 150–155.
 14. Januzzi 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: 330–337.
 15. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008; 101: 29–38.
 16. Pokorná V, Jurkovicová O. Diferenciálna diagnóza zvýšených hladín NT-proBNP. *Cardiol* 2009; 18: 263–270.
 17. Thejus J, Francis J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009; 9: 1–4.
 18. Shin DI, Jaekel K, Schley P et al. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol* 2005; 94: 795–800.
 19. Danicek V, Theodorovich N, Bar-Chaim S et al. Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N-terminal pro-BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 955–960.
 20. Möllmann H, Weber M, Elsässer A et al. NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. *Circ J* 2008; 72: 921–925.
 21. Badgett RG, Lucey CR, Mulrow CD. Can the clinical examination diagnose left-sided heart failure in adults? *JAMA* 1997; 277: 1712–1719.
 22. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933–989.
 23. Shelton RJ, Clark AL, Goode K et al. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2353–2361.
 24. Ricós C, Alvarez V, Cava F et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491–500.
 25. Špinar J, Janský P, Kettner J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006; 48: K3–K31.
 26. Corell P, Gustafsson F, Kistorp C et al. Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 117: 395–402.
 27. Hwang HJ, Son JW, Nam BH et al. Incremental predictive value of pre-procedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for short-term recurrence in atrial fibrillation ablation. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 213–218.
 28. Mehra MR, Uber PA, Park MH et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1590–1595.
 29. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
 30. Jessup M, Abraham WT, Casey DE et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977–2016.
 31. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF et al. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009; 158: 422–430.
 32. Málek I, Hegarová M, Lupínek P et al. Sledování dynamiky B-natriuretického peptidu může zásadně ovlivnit volbu léčebného postupu u pacienta se srdečním selháním. *Cor Vasa* 2009; 51: 45–48.
 33. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–2870.
 34. Al-Omari MA, Finstuen J, Appleton CP et al. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function and filling pressure in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1759–1765.

MUDr. Veronika Pokorná
www.fnspsba.sk/Nemocnica-Petrzalka
 e-mail: vpokorna@gmail.com

Doručeno do redakce: 19. 2. 2010
 Přijato po recenzi: 12. 4. 2010

www.kardiologickarevue.cz