

Czynnik natriuretyczny typu B w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego

Marcin Grabowski^{1, 2}, Krzysztof J. Filipiak^{1, 3}

¹Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie

²Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny Akademii Medycznej w Warszawie

³Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Czynnik natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) jest 32-aminokwasowym neurohormonem syntetyzowanym w miokardium komór serca i uwalnianym do krążenia w odpowiedzi na rozciągnięcie miocytów. Jako wskaźnik sercowy BNP ma udowodnioną wartość diagnostyczną i rokowniczą w niewydolności serca, zawałe serca i innych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wyższe stężenia BNP są związane z wyższą śmiertelnością całkowitą z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezależnie od: wieku, klasy niewydolności serca według *New York Heart Association (NYHA)*, przebytego zawału serca, frakcji wyrzutowej lewej komory. W artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat roli BNP w diagnostyce i ocenie ryzyka pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

Słowa kluczowe: czynnik natriuretyczny typu B, schorzenia układu sercowo-naczyniowego

PATOFIZJOLOGIA WYDZIELANIA CZYNNIKÓW NATRIURETYCZNYCH

Funkcja serca jako narządu endokrynnego była przedmiotem eksperymentów już w latach 50. ubiegłego wieku. Pierwszym zidentyfikowanym neurohormonem sercowym był czynnik natriuretyczny typu A, który ze względu na to, że jest uwalniany między innymi w odpowiedzi na lokalny wzrost ciśnienia w prawym przedsionku, nazwano przedsionkowym czynnikiem natriuretycznym (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [1].

Czynnik natriuretyczny typu B początkowo zidentyfikowano w mózgu świni. Z tego powodu nazwano go mózgowym czynnikiem natriuretycznym (BNP, *brain natriuretic peptide*), chociaż nazwa ta nie odpowiada współczesnej wiedzy patofizjologicznej. Jest to neurohormon syntetyzowany w miokardium komór serca i uwalniany do krążenia głównie w odpowiedzi na rozciągnięcie miocytów [1].

Czynnik natriuretyczny typu B jest uwalniany z miocytów w postaci 76-aminokwasowego N-końcowego fragmentu BNP (NT-proBNP, *N-terminal proBNP*) i 32-aminokwasowej formy aktywnej hormonu. Podkreśla się fakt, że, w przeciwieństwie do ANP, wzrost ekspresji genu dla BNP — jeżeli zaistnieje odpowiedni bodziec — może odbywać się bardzo szybko. Oprócz wzrostu napięcia jam serca, na syntezę czynników natriuretycznych wpływają następujące czynniki: tachykardia, glikokortykoidy, hormony tarczycy, endotelina 1, angiotensyna II, niezależnie od pośrednich efektów hemodynamicznych tych czynników [1].

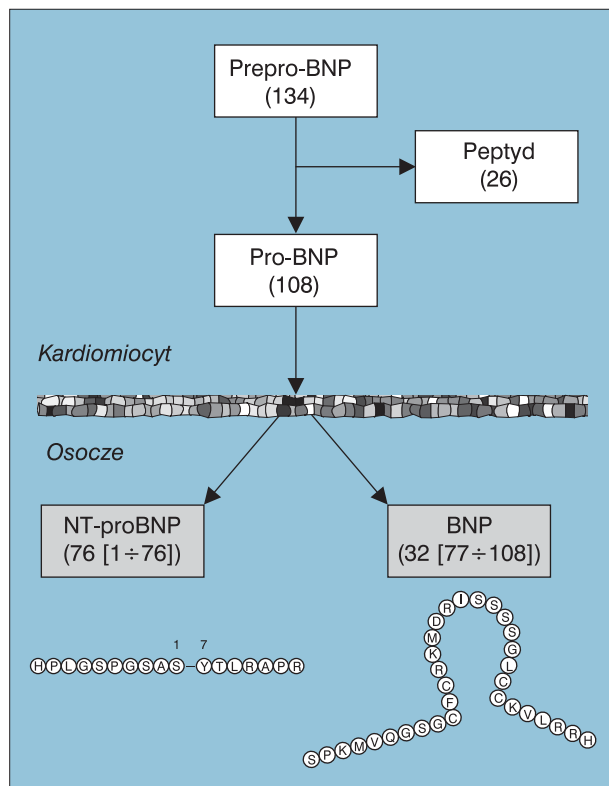
Podstawowym efektem działania czynników natriuretycznych — w szczególności ANP i BNP, których aktywność jest bardzo podobna — jest natriureza i diureza wywołowana wzrostem filtracji kłębuszkowej i zahamowaniem resorpcji sodu oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych osiągnięte poprzez zwiotczenie mięśniówki gładkiej naczyń, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz spadku obciążenia wstępnego komór. Oprócz powyższej podstawowej funkcji, peptydy natriuretyczne hamują układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz aktywność układu sympatycznego. Istnieją również dowody na efekt antyproliferyacyjny i hamowanie procesów włóknienia w sercu i naczyniach krwionośnych. Do tej pory odkryto trzy rodzaje receptorów dla czynników natriuretycznych typu A, B i C [1, 2]. Syntezę, uwalnianie oraz podsumowanie efektu działania BNP przedstawiono na rycinie 1. oraz w tabeli 1.

Adres do korespondencji:

dr med. Marcin Grabowski
I Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej
Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
e-mail: marcin.grabowski@amwaw.edu.pl

Tabela 1. Działanie czynników natriuretycznych. Zmodyfikowano według de Lemos i wsp. [1]

Serce	Nerki	Naczynia krwionośne	Układ renina– –angiotensyna–aldosteron	Sympatyczny układ nerwowy
Bezpośredni efekt relaksacyjny	Wzrost przesączania kłębuszkowego	Obniżenie napięcia tętniczego	Zmniejszenie uwalniania reniny	Hamowanie aktywności
Efekt antyproliferyacyjny	Spadek resorpcji zwrotnej Na ⁺	Obniżenie napięcia żylnego	Zmniejszenie uwalniania aldosteronu	
Zahamowanie procesów włóknienia		Efekt antyproliferyacyjny		



Rycina 1. Synteza i sekrecja czynnika natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) na poziomie kardiomiocytu; liczby w nawiasach oznaczają liczbę aminokwasów w cząsteczce, a znaki alfabetu odpowiadają różnym aminokwasom; NT — N-końcowy fragment

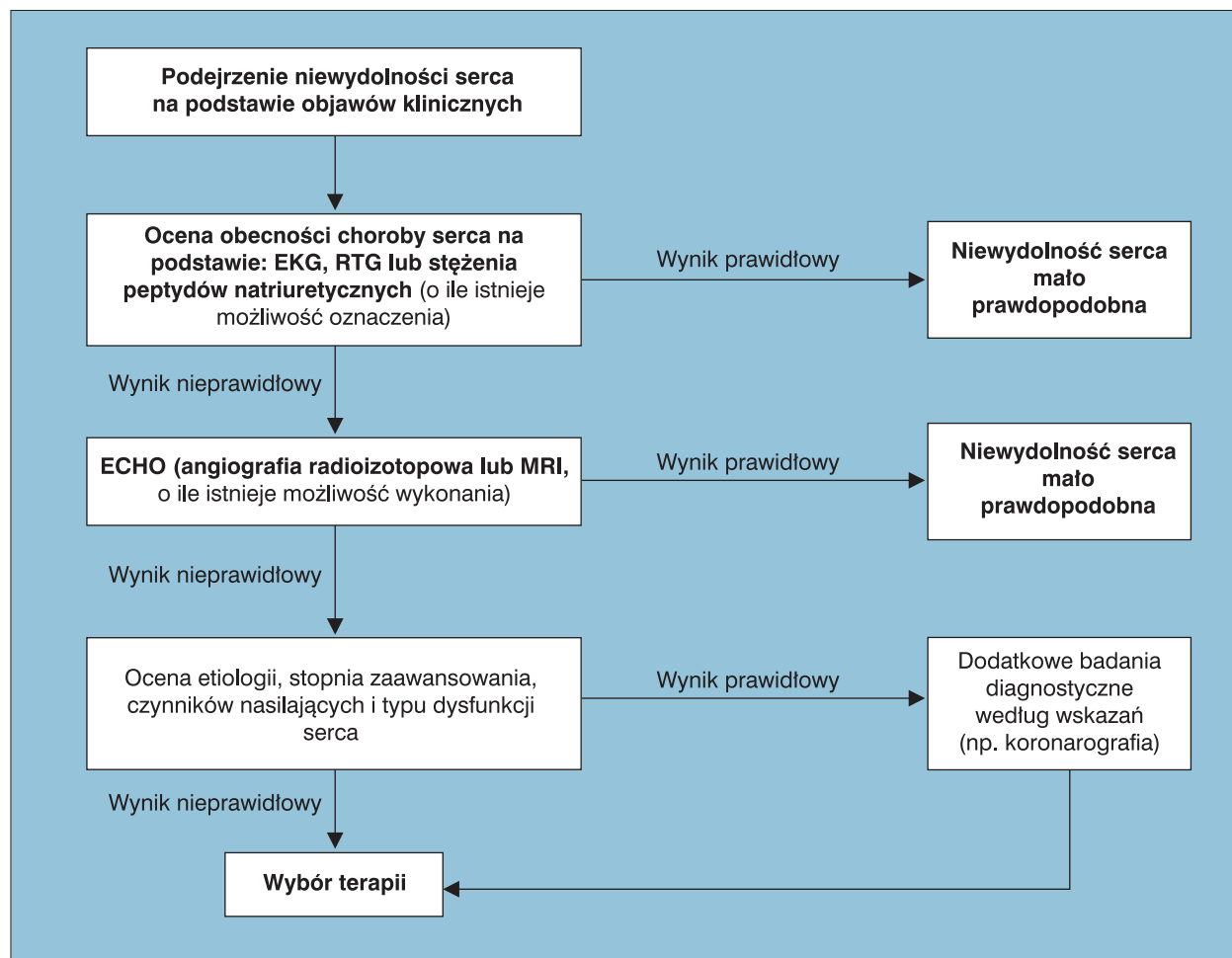
CZNNIK NATRIURETYCZNY TYPU B W NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Aktualne standardy zarówno amerykańskich, jak i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące diagnostyki i leczenia niewydolności serca, wskazują na BNP jako istotne narzędzie diagnostyczne [3, 4]. Szczególnie podkreśla się jego wysoką negatywną wartość predykcyjną, powodującą, że stwierdzenie prawidłowych wartości BNP z dużym prawdopodobieństwem wyklucza niewydolność serca. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca z uwzględ-

nieniem peptydów natriuretycznych według zaleceń ESC przedstawiono na rycinie 2.

Podwyższone stężenia BNP stwierdza się u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, a wartości tych stężeń wzrastają proporcjonalnie do zaawansowania dysfunkcji lewej komory i nasilenia objawów niewydolności serca [5, 6]. Wartości BNP u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca mogą być większe w zakresie od kilku do kilkudziesięciu razy od górnej normy oznaczenia, wykazując silną korelację z nasileniem objawów ocenianych zgodnie z poszczególnymi klasami niewydolności serca według *New York Heart Association* (NYHA), jak również inwazyjnymi parametrami hemodynamicznymi [7–9]. Istnieje wiele dowodów wskazujących na silną wartość diagnostyczną BNP w różnicowaniu przyczyn sercowej oraz pozasercowej duszności [10–12]. Jedną z największych obserwacji było prospektywne, wielośrodkowe badanie *Breathing Not Properly Study* z udziałem 1586 pacjentów, którzy zgłosili się do izby przyjęć z powodu nagłej duszności. W badaniu tym najwyższe wartości stężeń BNP obserwowano u chorych, u których aktualne objawy były spowodowane nasileniem niewydolności serca, mniejsze u pacjentów z dotychczasowym wywiadem zastoinowej niewydolności serca, ale u których przyczyna obecnych objawów była pozasercowa. Najniższe wartości wyjściowego BNP stwierdzano u pacjentów bez niewydolności serca, z pozasercową przyczyną duszności [10]. Zastosowanie pomiaru BNP jako wskaźnika oznaczonego przy przyjęciu znacznie przewyższało trafność postawionej diagnozy w porównaniu z oceną dokonaną przez lekarzy praktyków na podstawie badania klinicznego (81,5% precyzja rozpoznania *vs.* 74% precyzji w przypadku badania klinicznego, $p < 0,0001$) [10].

Wiele prac potwierdza znaczącą rolę peptydów natriuretycznych w grupie biochemicznych czynników prognostycznych u pacjentów z niewydolnością serca [1, 2]. W większości prowadzonych badań wykazano silną kore-



Rycina 2. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca z uwzględnieniem peptydów natriuretycznych według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [3]; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

lację między śmiertelnością a wyjściowym stężeniem BNP. Efekt ten obserwowano w różnych pod względem zaawansowania niewydolności serca grupach chorych. Podwyższona wartość BNP była związana ze wzrostem całkowitej śmiertelności oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych i pozostawała czynnikiem rokowniczym niezależnym od wieku, klasy niewydolności według NYHA, przebytego zawału serca i frakcji wyrzutowej lewej komory.

Dowody na istnienie zależności między wyjściowym stężeniem neurohormonu a śmiertelnością istnieją zarówno dla ANP, jak i BNP. Wiadomo jednak, że stężenie BNP ma znacznie większą siłę prognostyczną niż ANP. W badaniu *Australia–New Zealand Carvedilol Heart Failure Trial*, w grupie 415 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w II lub III klasie według NYHA, korzyść z leczenia karwedilolem w postaci redukcji śmiertelności i liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca osiągnęli ci pacjen-

ci, którzy należeli do grupy z podwyższonymi wartościami BNP przed rozpoczęciem terapii [13]. Przeciwnie, nie zaobserwowano obniżenia wartości ANP w porównaniu z wartościami wyjściowymi, w grupie 6794 pacjentów, w historycznym już badaniu *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*, wśród leczonych enalapremem [14].

U pacjentów z przewlekłą objawową dysfunkcją lewej komory obserwowano istotną statystycznie większą śmiertelność w grupie chorych z wyjściowymi stężeniami BNP powyżej mediany (> 73 pg/ml) [15]. Podobną zależność obserwowano w stosunku do zwiększonego ryzyka nagłego zgonu sercowego czy ponownych hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca [16, 17]. Stwierdzenie podwyższonych wartości BNP u pacjentów diagnozowanych z powodu nagłej duszności nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo etiologii sercowej aktualnych dolegliwości, ale także wskazuje pacjentów z grup wysokiego ryzyka niepomyślnych zdarzeń sercowych, takich jak zgon

czy hospitalizacja z powodu niewydolności serca w obserwacji odległej [18].

Jedną z największych analiz wartości prognostycznej stężeń BNP było badanie *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT), w którym oceniano skuteczność leczenia walsartanem u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca. W sumie wykonano oznaczenie BNP u ponad 4300 osób. Śmiertelność istotnie wzrastała w poszczególnych kwartylach wartości BNP, osiągając 4-krotnie większe ryzyko zgonu u pacjentów w najwyższym kwartylu w porównaniu z pierwszym kwartylem. Oprócz tego stężenie BNP miało znacznie silniejszą wartość rokowniczą niż noradrenalina, uznana już wcześniej za wskaźnik rokowniczy w niewydolności serca [19].

Interesujące i silnie przemawiające za prognostyczną wartością stężeń BNP są dane ze szwedzkiego rejestru osób w wieku podeszłym (*70-year-old-people-In-Gothenburg Study, Sweden*). Z rejestru tego wyselekcjonowano 541 osób w wieku 85 lat, których zbadano pod względem występowania objawów niewydolności serca oraz oznaczono stężenie BNP. W 5-letniej obserwacji wykazano korelację między śmiertelnością a podwyższonymi wartościami BNP zarówno w grupie pacjentów z niewydolnością serca, jak i w grupie 85-latków, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania niewydolności serca [20].

STĘŻENIE BNP W OSTRYCH ZESPÓŁACH WIEŃCOWYCH

Po ugruntowaniu swojej pozycji w diagnostyce i monitorowaniu terapii niewydolności serca, BNP i NT-proBNP wchodzi do grupy wskaźników biochemicznych oznaczanych w zaostrzeniach choroby wieńcowej.

Istnieje wiele przesłanek patofizjologicznych, które mogą przemawiać za oznaczaniem BNP i NT-proBNP w ostrych zespołach wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*), ponieważ:

- ACS, powodując wzrost napięcia ściany komory, przyczynia się do uwolnienia wymiernych ilości BNP;
- synteza BNP wzrasta nie tylko w obrębie strefy martwicy, ale również w bezpośrednio przylegających regionach miokardium;
- niedotlenienie jest niezależnym czynnikiem stymulującym produkcję BNP;
- istnieją dowody na ścisłą korelację obszaru niedokrwienia monitorowanego za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z wielkością uwalnianego BNP;

- obserwuje się wzrost stężenia BNP po niepowikłanych zabiegach angioplastyki wieńcowej;
- w części obserwacji wartości BNP wyraźnie dodatnio korelują z zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych [21].

W ramach programu klinicznego *Orbofiban in Patients with Unstable Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction* (OPUS-TIMI 16) po raz pierwszy podjęto próbę określenia klinicznego znaczenia wzrostu stężenia BNP w szerokiej populacji pacjentów z ACS [22]. Objęto nim 2525 osób z ACS: z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*), z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) i dławicą niestabilną (UA, *unstable angina*). U chorych z wyższymi stężeniami BNP w chwili przyjęcia do szpitala, w porównaniu z osobami z niskimi jego stężeniami, częściej stwierdzano cechy niewydolności serca oraz dysfunkcji nerek, zmiany w badaniu elektrokardiograficznym, podwyższone wartości frakcji sercowej kinazy kreatyninowej (CK-MB, *creatine kinase-myocardial bound*), troponiny I i białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*). Co więcej, wartości BNP dodatkowo korelowały ze stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych. Wartości BNP były wyższe u pacjentów, których zgon nastąpił w ciągu miesiąca lub pierwszych 10 miesięcy. Śmiertelność 10-miesięczna wzrastała progresywnie od 1% wśród chorych w najniższym kwartylu BNP do 15% w grupie chorych w najwyższym kwartylu. Wartości BNP korelowały również ściśle z ryzykiem rozwoju lub zaostrzenia niewydolności serca. Niemniej związek między BNP a ryzykiem ponownego zawału serca niezakończony zgonem nie był już tak silny. W analizie wieloczynnikowej, w której uwzględniono wpływ wieku, stężeń troponiny I i białka CRP, obecność niewydolności serca, nerek oraz zmiany odcinka ST i podwyższone wartości BNP, wiązały się z podwyższonym ryzykiem zgonu [22].

W kolejnym badaniu Omland i wsp. [23] skorelowali wartości NT-proBNP z długoterminową (51-miesięczną) śmiertelnością w grupie chorych po przebytych ACS. U 609 pacjentów włączonych do badania wyższe wartości NT-proBNP wiązały się z większym zaawansowaniem niewydolności serca, gorszą czynnością lewej komory, większymi zmianami odcinka ST w EKG oraz wyższymi stężeniami sercowej troponiny I. Podwyższone stężenia NT-proBNP korelowały ze zwiększoną śmiertelnością także po skorygowaniu pod względem incydentów niewydol-

ności serca w trakcie hospitalizacji oraz frakcji wyrzutowej lewej komory. Duże znaczenie tego badania wynika przede wszystkim z długoterminowej obserwacji pacjentów oraz z tego, że wszystkich jego uczestników poddano ocenie pod względem czynności lewej komory.

Jernberg i wsp. [24] przeprowadzili podobną analizę w jeszcze bardziej heterogenicznej populacji chorych zgłaszających się do szpitala z bólem w klatce piersiowej i nie-diagnostycznym wynikiem badania EKG. Inaczej niż w dwóch poprzednio omawianych badaniach, Jernberg i wsp. oceniali parametry sercowego układu hormonalnego przy przyjęciu, a nie w 2. czy 3. dobie od pojawienia się objawów. Na podstawie obrazu EKG podzielono populację 775 pacjentów na 3 odrębne, w przybliżeniu równe grupy: z prawidłowym wynikiem EKG, z obniżeniem odcinka ST oraz grupę osób z innymi nieprawidłowościami w zapisie EKG. Z badania wykluczono chorych z uniesieniem odcinka ST i obrazem patologicznych załamek Q w EKG, gdyż mogłoby to z dużym prawdopodobieństwem świadczyć o dokonanym zawale serca. W badaniu tym po raz pierwszy wykazano, że stężenie NT-proBNP oznaczane przy przyjęciu niesie ważną informację prognostyczną w grupie chorych z podejrzeniem ACS. Ryzyko zgonu w okresie obserwacji zwiększało się wraz ze wzrostem NT-proBNP przy przyjęciu. W porównaniu z pacjentami z pierwszego kwartyla wartości NT-proBNP, pacjenci z drugim, trzecim i czwartym kwartylu charakteryzowali się względnym ryzykiem zgonu, wynoszącym odpowiednio 4,2%; 10,7% i 26,6%. Także wtedy, gdy badanych oceniano w podgrupach zależnych od postawionej diagnozy (ostry zawał serca, niestabilna choroba wieńcowa, inna przyczyna sercowa); wartość prognostyczna NT-proBNP w każdej podgrupie była wysoka.

W ogłoszonej analizie pochodzącej z badania *Treat angina with Aggrastat and determine Costs of Therapy with Invasive or Conservative Strategies* (TACTICS-TIMI 18) Morrow i wsp. [25] potwierdzili dostępne dane na temat wartości prognostycznych BNP w grupie 1676 chorych z UA lub NSTEMI. Co więcej, autorzy ci wykazali, że przyjęta wcześniej wartość progowa 80 pg/ml dla BNP w teście Biosite (San Diego, USA), taka sama jak w diagnostyce niewydolności serca, jest dobrą wartością progową w ocenie ryzyka pacjentów z ACS. Badanie TACTICS wyraźnie ukazuje różnice między znaczeniem oznaczeń BNP i troponiny w odniesieniu do dostarczanych przez nie informacji klinicznych. Posługując się tymi dwoma wskaźnikami jednocześnie, zyskuje się skuteczne narzędzie w identyfikacji

pacjentów obciążonych największym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń. Taka dodatkowa informacja umożliwia lepszą stratyfikację ryzyka i wyodrębnienie grupy chorych, u których można wdrożyć mniej intensywne postępowanie i leczenie [25].

W analizie Richardsa i wsp. [26] 666 pacjentów z ostrym zawałem serca, stężenia BNP i frakcja wyrzutowa lewej komory były niezależnymi czynnikami prognostycznymi w odniesieniu do zawału serca, niewydolności serca i kolejnego zawału serca ($p < 0,001$). Kombinacja BNP i frakcji wyrzutowej lewej komory miała znacznie większą wartość rokowniczą w porównaniu z obydwoma parametrami analizowanymi osobno. Frakcja wyrzutowa poniżej 40% w połączeniu z BNP powyżej mediany stężeń prognozowały 3-letnie ryzyko zgonu, niewydolności serca i nowego zawału serca, odpowiednio na poziomie: 37%, 18% i 26%.

Analiza badania *ENoxaparin and TNK-TPA with or without GP IIb/IIIa Inhibitor as REperfusion strategy in ST Elevation MI* (ENTIRE-TIMI-23) dostarczyła dowodów na wartość rokowniczą stężeń BNP w grupie pacjentów z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST, która, w porównaniu z analizami stężeń BNP w badaniach z udziałem chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST, pozostawała uboższa pod względem liczby opublikowanych o niej prac. W analizie wieloczynnikowej, uwzględniającej główne parametry kliniczne, między innymi: wiek, niewydolność serca, elektrokardiograficzne cechy zawału ściany przedniej, tętno, ciśnienie tętnicze, stężenia tropoiny I i CRP oznaczanego metodą wysokiej czułości, wykazano 7-krotnie większe w ciągu pierwszych 30 dni ryzyko zgonu od ryzyka zawału w grupie pacjentów ze stężeniami BNP ponad 80 pg/ml w porównaniu z chorymi z niższymi stężeniami BNP oznaczanymi przy przyjęciu do szpitala. Warto zaznaczyć, że podwyższone stężenia BNP korelowały z niepowodzeniem leczenia reperfuzyjnego również przy niższych wartościach odcięcia (> 40 pg/ml) [27]. Analogiczna obserwacja potwierdziła silną wartość rokowniczą BNP w wyselekcjonowanej grupie pacjentów ze STEMI leczonych z zastosowaniem pierwotnej angioplastyki wieńcowej, także w prognozowaniu skuteczności angioplastyki i ryzyka wystąpienia zjawiska *no-reflow* [28].

Uwieńczeniem dotychczasowych badań nad zastosowaniem BNP w ostrych zespołach wieńcowych jest praca opublikowana w jednym z wydań *Circulation* [29], w której autorzy wykazali silną wartość rokowniczą stężeń BNP w pełnym spektrum ACS, to znaczy zarówno w ACS z uniesieniem, jak i z obniżeniem odcinka ST. Wartość pracy

zwiększa fakt, że pomiarów stężenia osoczowego BNP dokonywano przy przyjęciu pacjenta do szpitala, a istotną statystycznie wartością rokowniczą wykazano już dla obserwacji krótkoterminowej, tj. śmiertelności 30-dniowej. Pacjenci w kolejnych kwartylach stężeń BNP, w porównaniu z pacjentami ze stężeniami w obrębie pierwszego kwartyła, charakteryzowali się odpowiednio 3-krotnie, 5-krotnie i prawie 12-krotnie wyższym ryzykiem zgonu. W badanej grupie stężenie BNP przy przyjęciu chorego do szpitala miało wartość rokowniczą, niezależną od udokumentowanych czynników ryzyka (parametry kliniczne, zmiany elektrokardiograficzne, stężenia troponiny I). Podwyższone wartości stężeń BNP były związane nie tylko z gorszym rokowaniem, ale także stanowiły niezależny predyktor wystąpienia objawów niewydolności serca. Nie zaobserwowano jednak istotnej statystycznie korelacji BNP z ryzykiem nawrotu dolegliwości dławicowych i zawału serca. Stężenia BNP cechowały się znacznie wyższą czułością i swoistością (pole pod krzywą *Receiver Operating Characteristic* [ROC] = 0,73; 95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,68–0,78) w odniesieniu do rokowania pacjentów z podwyższonym stężeniem troponiny I (ROC = 0,66; 95-procentowy CI 0,6–0,71). Punkt odcięcia stężeń BNP wyznaczony metodą ROC (437 ng/l) cechował się 78,9-procentową czułością i 56,7-procentową swoistością w prognozowaniu zgonu dla całej badanej grupy. Dla ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST punkt odcięcia stężeń BNP o największej sile dyskryminującej był wyższy (BNP = 794 ng/l) w porównaniu z ACS z uniesieniem odcinka ST (BNP = 437 ng/l). Co ciekawe, wartość rokownicza BNP dla całej badanej grupy była podobna do stwierdzonej w grupie pacjentów bez niewydolności serca w wywiadzie oraz bez zastoju w krążeniu płucnym przy przyjęciu do szpitala [29].

PODSUMOWANIE

Interpretując wyniki oznaczeń BNP u pacjentów z objawami sugerującymi zaostrzenie niewydolności serca, należy pamiętać o pewnych ograniczeniach tej metody. Po pierwsze wysokie wartości BNP, charakterystyczne dla zdekompensowanej niewydolności serca, nie wykluczają

współistnienia innych chorób. Istnieją inne, oprócz niewydolności serca i ostrych zespołów wieńcowych, stany kardiologiczne, które powodują wzrost stężenia BNP, między innymi: dysfunkcja rozkurczowa lewej komory (stenoza aortalna, kardiomiopatia przerostowa i restrykcyjna) czy dysfunkcja prawej komory (pierwotne nadciśnienie płucne, serce płucne, zatorowość płucna, wrodzone wady serca, arytmogenna dysplazja prawej komory) [1]. Podwyższone stężenia BNP można również stwierdzić w schorzeniach pozakardiologicznych, takich jak: zespoły endokrynologiczne (nadczynność tarczycy, zespół Cushinga, zespół Conna), marskość wątroby, niewydolność wątroby, zespoły paraneoplastyczne, krwawienie podtwardówkowe. Istnieją także przesłanki wskazujące, że czynniki takie jak wiek i płeć mogą wpływać na stężenie BNP w osoczu, dlatego też wartości referencyjne oraz interpretacja wyników BNP powinna uwzględniać te podstawowe dane demograficzne.

Podsumowując, w ostatnim okresie znacznie rozszerzono dotychczasowy stan wiedzy na temat patofizjologii, znaczenia prognostycznego oraz użyteczności klinicznej BNP w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Dotychczasowe publikacje o przydatności BNP usytuowały go wśród biopskaźników spełniających wszystkie 4 podstawowe paradygmaty nowoczesnego, uniwersalnego wskaźnika biochemicznego, ponieważ za takie uznaje się spełnianie roli:

- „wskaźnika przesiewowego”, służącego do wykrycia patologii lub zagrożenia patologią u osób bez objawów klinicznych (*screening*);
- „wskaźnika diagnostycznego”, służącego do zdiagnozowania patologii u osób z jej podejrzeniem;
- „wskaźnika prognostycznego”, służącego do stratyfikacji ryzyka i wyodrębniania grup osób szczególnie zagrożonych powikłaniami danej choroby;
- „wskaźnika terapeutycznego”, służącego właściwemu doborowi terapii w subpopulacji osób z daną chorobą lub też wskaźnika będącego podstawą decyzji o intensyfikacji lub zmianie dotychczasowego leczenia (*marker-guided-therapy*).

PIŚMIENICTWO

1. de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362 (9380): 316–322.
2. Zipes D., Libby P., Bonow O., Braunwald E. (red.). Braunwald's Heart Disease. Wyd. 7. WB Saunders Company, Philadelphia 2004.
3. Nieminen M.S., Bohm M., Cowie M.R. i wsp. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (4): 384–416.
4. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (6): e1–e82.
5. Omland T., Aakvaag A., Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232–237.
6. Yasue H., Yoshimura M., Sumida H. i wsp. Localization and mechanism secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203.
7. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. i wsp. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161–167.
8. Kazanegra R., Cheng V., Garcia A. i wsp. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J. Card. Fail.* 2001; 7: 21–29.
9. Richards A.M., Crozier I.G., Yandle T.G. i wsp. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br. Heart J.* 1993; 69: 414–417.
10. McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J. i wsp. B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in Emergency Diagnosis of Heart Failure Analysis From Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416–422.
11. Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. i wsp. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 379–385.
12. Davis M., Espiner E., Richards G. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440–444.
13. Richards A.M., Doughty R., Nicholls M.G. i wsp. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999; 99: 786–792.
14. Benedict C.R., Francis G.S., Shelton B. i wsp. Effect of long-term enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 1151–1157.
15. Tsutamoto T., Wada A., Maeda L. i wsp. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–514.
16. Isnard R., Pousset F., Trochu J. i wsp. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 417–421.
17. Berger R., Huelsman M., Strecker K. i wsp. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–2397.
18. Harrison A., Morrison L.K., Krishnaswamy P. i wsp. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann. Emerg. Med.* 2002; 39: 131–138.
19. Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.-T. i wsp. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in Val-HeFT. *Circulation* 2003; 107: 1278–1283.
20. Wallen T., Landahl S., Hedner T. i wsp. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264–267.
21. Deo R., de Lemos J.A. B-type natriuretic peptide in ischemic heart disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2003; 5 (4): 271–277.
22. de Lemos J.A., Morrow D.A., Bentley J.H. i wsp. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (14): 1014–1021.
23. Omland T., Persson A., Ng L. i wsp. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106 (23): 2913–2918.
24. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P., Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (3): 437–445.
25. Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M. i wsp. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (8): 1264–1272.
26. Richards A.M., Nicholls M.G., Espiner E.A. i wsp. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107 (22): 2786–2792.
27. Mega J.L., Morrow D.A., de Lemos J.A. i wsp. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (2): 335–339.
28. Grabowski M., Filipiak K.J., Karpinski G. i wsp. Serum B-type natriuretic peptide levels on admission predict not only short-term death but also angiographic success of procedure in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am. Heart J.* 2004; 148 (4): 655–662.
29. Galvani M., Ottani F., Oltrona L. i wsp. 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.