

Wartość kliniczna szybkiego testu do oznaczania osoczowego peptydu natriuretycznego typu B w różnicowaniu zastoinowej niewydolności serca i płucnych przyczyn duszności

S.-Q. Zhao, Y.-M. Hu, Q. Li, X.-R. Liu, M. Wang, W.-Y. Zhang,
 T. Wu, X.-L. Nie, N. Zhao i L.-R. Wang

Department of Cardiology, Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Chiny

Przedrukowano za zgodą z: *International Journal of Clinical Practice* 2008; 62: 214–220

Komentarz: Collinson. *Intern. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 177–178

Streszczenie

Wstęp: Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) jest sercowym neurohormonem wydzielanym przez komory serca w odpowiedzi na przeciążenie ciśnieniowe. Celem badania było oszacowanie optymalnego punktu odcięcia dla osoczowego BNP w rozpoznawaniu zastoinowej niewydolności serca (CHF).

Metody: Prospektywnym badaniem objęto 195 chorych hospitalizowanych z powodu duszności. U wszystkich osób pomiaru ciśnienia zaklinowania we włośniczkach płucnych (PCWP) dokonywano za pomocą cewnika Swana-Ganza, a stężenie osoczowego BNP mierzono z zastosowaniem szybkiej metody immunofluorescencyjnej. W tym badaniu PCWP powyżej 12 mm Hg wybrano jako parametr referencyjny rozpoznawania dysfunkcji lewej komory. Chorych podzielono na dwie grupy: jedną grupę stanowili pacjenci z dusznością spowodowaną CHF ($n = 134$), a drugą — osoby z dusznością spowodowaną chorobami płuc ($n = 61$).

Wyniki: Punkt odcięcia dla BNP na poziomie 100 pg/ml charakteryzował się 94,34-procentową czułością, 92,13-procentową swoistością i 93,33-procentową dokładnością w różnicowaniu CHF i duszności pochodzenia płucnego. W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej wykazano, że pomiary stężenia BNP są niezależnym czynnikiem istotnie zwiększającym moc predykcyjną innych zmiennych klinicznych w modelach predykcji występowania CHF.

Wnioski: Stężenie BNP o wartości 100 pg/ml lub wyższe w ocenie z zastosowaniem szybkiego testu może być najdokładniejszym niezależnym czynnikiem predykcyjnym obecności lub niewystępowania zastoinowej niewydolności serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 350–358)

Słowa kluczowe: peptyd natriuretyczny typu B, zastoinowa niewydolność serca, ciśnienie zaklinowania we włośniczkach płucnych, choroby płuc

Adres do korespondencji: S.-Q. Zhao, Department of Cardiology, Second People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, China, tel. +86 1398 0816039, faks +86 2886 758762, e-mail: zhao_siqin6688@sina.com

Tłumaczenie: Dr med. Amelia Szymanowska

Blackwell Publishing Ltd. nie odpowiada za poprawność tłumaczenia.

Co wiadomo?

Peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) jest sercowym neurohormonem swoiście wydzielanym przez komory serca w odpowiedzi na zwiększenie objętości, przeciążenie ciśnieniowe i w wyniku zwiększonego naprężenia ścian. W wielonarodowym badaniu ($n = 1586$), w którym zastoinową niewydolność serca (CHF, *congestive heart failure*) rozpoznawano na podstawie łącznej oceny wywiadu chorobowego, objawów przedmiotowych, echokardiografii, RTG klatki piersiowej, testów klinicznych i efektu leczniczego w odniesieniu do CHF, wykazano, że w przypadku stosowania BNP do różnicowania CHF i innych chorób u osób odczuwających duszność pole pod krzywą ROC wynosiło 0,91, a punkt odcięcia dla stężenia BNP wynoszący 100 pg/ml wykazywał 83-procentową dokładność, 90-procentową czułość, 76-procentową swoistość, 79-procentową dodatnią wartość predykcyjną i 89-procentową ujemną wartość predykcyjną. Ten sposób okazał się jednak niewystarczający, ponieważ zwykle trudno jest różnicować duszność spowodowaną przyczynami sercowymi i duszność wynikającą z przyczyn płucnych, zwłaszcza u pacjentów z CHF we wczesnym okresie choroby i u tych osób, u których duszność jest pochodzenia sercowego i płucnego z powodu współwystępowania chorób obejmujących oba układy narządów. Skutkiem tego może być postawienie błędnej diagnozy u chorych z CHF i w ten sposób niewłaściwa interpretacja wyników dalszych badań.

Co nowego?

Jest to pierwsze badanie prospektywne ujawniające, że przy identyfikacji chorych z CHF, u których rozpoznanie ustalono na podstawie stwierdzenia ciśnienia zaklinowania we włośniczkach płucnych (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) powyżej 12 mm Hg, stężenie BNP w krwi ma prawdopodobnie większą czułość, specyficzność i dokładność niż stężenia stwierdzone we wcześniejszych badaniach. W niniejszym badaniu potwierdzono, że punkt odcięcia dla BNP, który uznano za optymalny do postawienia diagnozy CHF, wynosił co najmniej 100 pg/ml, co jest zgodne z innymi doniesieniami.

Wstęp

Różnicowanie zastoinowej niewydolności serca i chorób płuc jest często podstawowym dylematem, przed którym stają lekarze klinicyści, gdyż obie

te grupy schorzeń są głównymi przyczynami duszności. Wyniki badania fizykalnego, badań laboratoryjnych, elektrokardiogramów i RTG klatki piersiowej są często niespecyficzne [1–3]. Peptyd natriuretyczny typu B jest sercowym neurohormonem swoiście wydzielanym przez komory serca w odpowiedzi na zwiększenie objętości, przeciążenie ciśnieniowe i w wyniku zwiększonego naprężenia ścian [4–6]. Wykazano, że stężenie BNP w osoczu jest podwyższone u chorych z objawową dysfunkcją lewej komory (LV, *left ventricular*) i koreluje z ciśnieniem napełniania LV, klasą w skali Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*) i rokowaniem [7–9]. Uważa się, że ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze (LVEDP, *left ventricular end-diastolic pressure*) jest wykładnikiem obciążenia wstępnego i ważnym parametrem hemodynamicznym w ocenie czynności serca, a odzwierciedleniem wysokiego LVEDP jest dysfunkcja lewej komory. Przy nieobecności zwężenia zastawki dwudzielnej i choroby naczyń płucnych średnie ciśnienie zaklinowania we włośniczkach płucnych wskazuje na wartość LVEDP [10].

Przeprowadzono wiele badań w celu oszacowania wartości osoczowego BNP w diagnozowaniu CHF, którą tradycyjnie rozpoznawano na podstawie wywiadu chorobowego, objawów przedmiotowych, elektrokardiografii, RTG klatki piersiowej, frakcji wyrzutowej LV, echokardiografii i innych badań laboratoryjnych. Stosowanie kryteriów klinicznych mogło jednak powodować błędy w ustalaniu rozpoznania u chorych z wczesną postacią CHF lub u tych pacjentów, u których choroba serca była powikłana schorzeniami płuc, co wpływało na wyniki badania. Autorzy stawiają hipotezę, że przyjmując właściwe wartości odcięcia, można rozpoznać CHF za pomocą oznaczania BNP w osoczu z większą skutecznością i większą dokładnością niż przy użyciu kryteriów klinicznych. W celu potwierdzenia hipotezy o znaczeniu wartości odcięcia stężenia BNP w rozpoznawaniu CHF u 195 chorych odczuwających duszność dokonano oznaczeń BNP za pomocą szybkiego testu (Triage; Biosite Diagnostics Inc., San Diego, CA) oraz pomiarów PCWP, przyjmując wartość PCWP powyżej 12 mm Hg za konieczną do rozpoznania zastoinowej niewydolności serca.

Metody

Grupa badana

Badanie przeprowadzono, uwzględniając zasady etyczne, zgodne z Deklaracją Helsińską. Każdy chory wyraził pisemną zgodę, a protokół badania

zaakceptowała komisja etyczna *Second People's Hospital* w Chengdu. W okresie od października 2003 do grudnia 2005 roku do badania włączono 195 hospitalizowanych chorych (Chińczyków); u wszystkich brak tchu i/lub duszność były dominującym objawem. Z badania wyłączono pacjentów z następującymi schorzeniami: zastawkowa choroba serca, ostre objawy wieńcowe, odma opłucnowa, rak płuca, tamponada serca oraz niewydolność nerek lub wątroby.

Pomiary ciśnienia zaklinowania we włosniczkiach płucnych

U wszystkich włączonych do badania chorych z dusznością nakłuwano żyłę podobojczykową i zakładano cewnik Swana-Ganza. Wprowadzano go do prawej dolnej gałęzi tętnicy płucnej pod kontrolą skopii RTG, uszczelniano 1–1,5 ml powietrza, a następnie 3-krotnie mierzono PCWP podczas spoczynku i wyliczano średnią wartość. Korzyść takiego pomiaru była następująca: dokładne rejestrowanie PCWP wymaga właściwego umieszczenia końcówki cewnika w prawidłowej pozycji zaklinowania, aby zapobiec rejestrowaniu stłumionego ciśnienia w tętnicy płucnej [11] lub błędnemu podaniu stłumionego ciśnienia w tętnicy płucnej jako ciśnienia zaklinowania, co może powodować podanie zawyżonych wartości ciśnienia w lewym przedsionku [12]. Ponadto, różnice w rezultatach mogą być spowodowane pomiarami PCWP w dolnym, środkowym lub górnym płacie płuca, a wyniki te wpływają na wartość badania.

Pomiar BNP

Do każdego pomiaru BNP pobierano podczas badań hemodynamicznych 1 ml krwi żyłnej do próbek zawierających kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA, *potassium ethylenediaminetetraacetic*, 1 mg/ml). Szybki test oznaczania BNP (Triage; Biosite Diagnostics Inc.) zaaprobowała Amerykańska Organizacja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w celu ilościowego oznaczania BNP w próbkach osocza. Współczynnik wariacji precyzji wewnątrz testu dla stężenia 100 pg/ml wynosił 8–10%, natomiast zakres pomiarów stężenia BNP — 5,0–5000 pg/ml. Wynik uzyskiwano w ciągu 15 min.

Zbieranie danych klinicznych

Wywiad chorobowy, badanie fizykalne i badania laboratoryjne przeprowadzili specjaliści z doświadczeniem w zakresie chorób układu sercowo-naczyniowego i chorób płuc. W dniu, w którym przeprowadzono badanie hemodynamiczne, wykonywano

RTG klatki piersiowej w pozycji stojącej w projekcji przednio-tylnej przy odległości pomiędzy filmem w kasecie a ogniskiem lampy wynoszącej 1,8 m, natomiast średnicę naczyń w pierwszej przedniej przestrzeni międzyżebrowej oceniali dwóch specjalistów radiografii układu krążenia, którzy nie znali wyników pomiarów PCWP. Wszystkich uczestników badania podzielono na dwie grupy: jedna z nich obejmowała chorych z dusznością spowodowaną CHF ustaloną zgodnie z wytycznymi Framingham; dla tych chorych określono klasę w skali czynnościowej NYHA, zgodnie z wytycznymi dwóch kardiologów. Do czynników etiologicznych CHF zaliczono chorobę wieńcową, nadciśnienie tętnicze i kardiomiopatię rozstrzeniową. Druga grupa obejmowała chorych z dusznością spowodowaną chorobą układu oddechowego, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), ostrym zapaleniem oskrzeli, astmą, rozstrzeniem oskrzeli i zapaleniem płuc. Rozpoznanie u chorych w tej grupie powinno zostać potwierdzone na podstawie wywiadu chorobowego, objawów przedmiotowych i RTG klatki piersiowej, wykazujących obecność wyżej wymienionych chorób układu oddechowego i nieobecność chorób serca. Ostatecznie, dwóch kardiologów niezależnie przeglądało całą dokumentację medyczną chorego.

Autorzy niniejszej pracy dokonali oceny CHF zgodnie z kryteriami Framingham, klasami skali czynnościowej NYHA i hemodynamiką, nie znając wyników badania stężenia BNP. Oznaczenia BNP i pomiary cewnikiem Swana-Ganza wykonywano po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody od chorych i członków ich rodzin.

Podstawa definicji niewydolności serca

W praktyce klinicznej podwyższenie PCWP powszechnie stosuje się do oceny czynności LV [13]. W przypadku nieobecności zwężenia zastawki dwudzielnej i choroby naczyń płucnych PCWP informuje o wartości LVEDP [10]. W wcześniejszych badaniach wykazano, że wartości prawidłowe LVEDP mieszczą się w zakresie 5–12 mm Hg [14]. W 1985 roku Carlson i wsp. [15] zaproponowali kryteria bostońskie CHF, określając PCWP wynoszące w spoczynku 12 mm Hg lub więcej jako nieprawidłowo wysokie. W badaniu tym przyjęto wartość PCWP w spoczynku powyżej 12 mm Hg jako kryterium rozpoznania dysfunkcji lewej komory. Zgodnie z tym kryterium dokonano podziału 195 chorych z dusznością na dwie grupy: pacjentów z dusznością spowodowaną CHF, czyli z dusznością pochodzenia sercowego, i pacjentów z dusznością pochodzenia płucnego.

Analiza statystyczna

Dane z pomiarów niespełniające warunków rozkładu normalnego przedstawiano jako medianę i przedział międzykwartyłowy oraz porównywano za pomocą testu sumy rang (metoda Wilcozona). Zgodnie z kryteriami Framingham porównanie rozpoznania CHF za pomocą wartości odcięcia dla BNP przeprowadzono, wykorzystując test χ^2 . Ponieważ rozkład BNP ewidentnie nie był rozkładem normalnym, używano wartości BNP przekształconych logarytmicznie (log-BNP); następnie przeprowadzono analizę korelacji pomiędzy log-BNP i PCWP za pomocą regresji liniowej. W celu określenia i przewidywania występowania lub nieobecności CHF stosowano wieloczynnikową krokową analizę regresji logistycznej; we wszystkich analizach statystycznych przyjmowano p mniejsze od 0,05 jako istotne; obliczeń dokonywano za pomocą oprogramowania SPSS dla Windows v 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). W badaniu tym przyjęto wartość PCWP powyżej 12 mm Hg za kryterium rozpoznania dysfunkcji LV; obliczano czułość, swoistość, dokładność, dodatnią i ujemną wartość predykcyjną dla różnych wartości odcięcia BNP i kryteriów Framingham. Krzywą operacyjno-charakterystyczną (ROC, *receiver operating characteristic*) wykreślano w celu zobrazowania różnych wartości odcięcia dla BNP.

Wyniki

Wyjściowa charakterystyka

Wyjściową charakterystykę 195 chorych przedstawiono w tabeli 1. Średni wiek wynosił 72 lata. W grupie było 101 mężczyzn i 94 kobiety. Wszyscy chorzy byli Chińczykami. Badaniem objęto 195 osób odczuwających duszność; w tej grupie 72 pacjentów miało nadciśnienie tętnicze, 35 — chorobę wieńcową, 27 — pierwotną kardiomiopatię rozstrzeniową, 41 — POChP, 5 — astmę, 3 — rozstrzenie oskrzeli, 3 — zapalenie płuc, 9 — ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli. U wszystkich 195 chorych występowała duszność wysiłkowa (100%), u 54 (28%) stwierdzono *orthopnoë*, a u 64 (32%) — napadową duszność nocną. Podczas badania u 53 (27%) pacjentów zaobserwowano poszerzenie żył szyjnych, u 186 (95%) — rzężenia, u 56 (29%) — świsty, u 38 (19%) — powiększenie wątroby, a u 43 (22%) — obrzęk stawów skokowych.

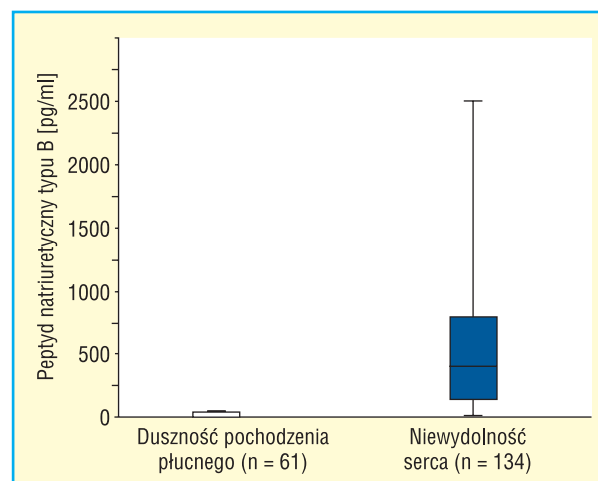
Związek między stężeniem BNP i rozpoznaniem, stopień ciężkości

Ostatecznym rozpoznaniem przyczyny duszności była u 134 chorych CHF, a u pozostałych 61 — choroba płuc.

Tabela 1. Charakterystyka chorych

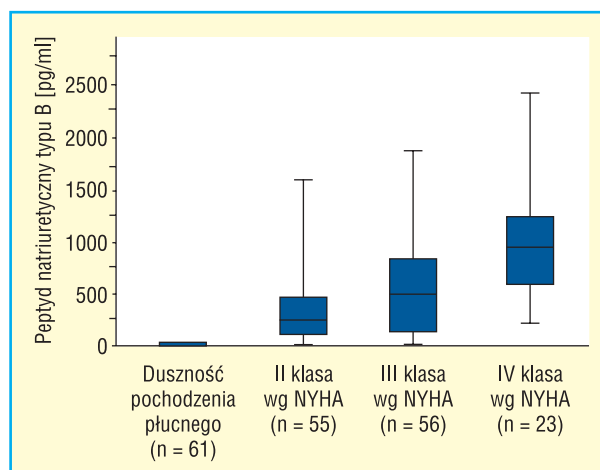
Cecha	Wartość
Wiek (lata)*	72,05 ± 8,32
Płeć	
Mężczyźni	101
Kobiety	94
Wywiad chorobowy	
Nadciśnienie tętnicze	72 (37%)
Choroba wieńcowa	35 (18%)
Pierwotna kardiomiopatia rozstrzeniowa	27 (14%)
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	41 (21%)
Astma	5 (3%)
Rozstrzenie oskrzeli	3 (2%)
Zapalenie płuc	3 (2%)
Ostre zapalenie tchawicy i oskrzeli	9 (5%)
Objawy podmiotowe	
Napadowa duszność nocna	64 (32%)
Orthopnoë	54 (28%)
Duszność wysiłkowa	195 (100%)
Objawy przedmiotowe	
Poszerzenie żył szyjnych	53 (27%)
Rzężenia	186 (95%)
Świsty	56 (29%)
Powiększenie wątroby	38 (19%)
Obrzęki stawów skokowych	43 (22%)

*Wartości są wyrażone w liczbach lub jako średnia ± odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*)



Rycina 1. Na wykresach skrzynkowych pokazano mediany stężeń peptydu natriuretycznego typu B w dwóch grupach chorych. Skrzynki wyznaczają przedział międzykwartyłowy, a wąsy — najwyższe i najniższe wartości

Na rycinie 1 przedstawiono wykres wartości stężeń BNP dla dwóch grup chorych. Różnica między grupami była istotna ($p = 0,000$). U chorych



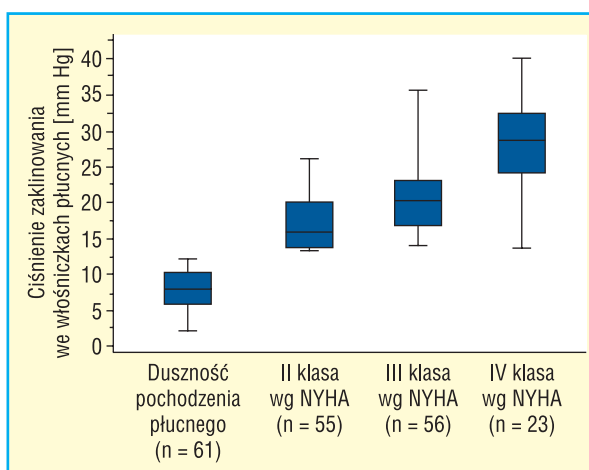
Rycina 2. Na wykresach skrzynkowych pokazano mediany stężeń peptydu natriuretycznego typu B u chorych w każdej z trzech klas NYHA i z dusznością pochodzenia płucnego. Skrzynki wyznaczają przedział międzykwartyłowy, a wąsy — najwyższe i najniższe wartości

z CHF (n = 134) średnie stężenie BNP w osoczu wynosiło 392,00 pg/ml; 25. percentyl był równy 145,75 pg/ml, 75. percentyl — 788,50 pg/ml. W przypadkach duszności spowodowanej chorobą płuc (n = 61) średnie stężenie BNP w osoczu wynosiło 28,90 pg/ml; 25. percentyl był równy 14,00 pg/ml, 75. percentyl — 48,80 pg/ml.

Na rycinie 2 przedstawiono mediany stężenia BNP w odniesieniu do klasy NYHA i duszności pochodzenia płucnego. Wartości BNP różniły się znacznie jako funkcja ciężkości CHF ($p < 0,01$). Wartości BNP w każdej z trzech klas NYHA różniły się istotnie od wartości stwierdzanych u osób z chorobami płuc ($p < 0,01$). Średnie stężenia BNP wynosiły 279,00 pg/ml u chorych w II klasie według NYHA, 530,50 pg/ml — w III klasie i 867,00 pg/ml — w IV klasie.

Związek między PCWP i rozpoznaniem, klasa NYHA

Wykresy na rycinie 3 przedstawiają medianę wartości PCWP w odniesieniu do chorych w każdej z trzech klas NYHA i pacjentów z dusznością pochodzenia płucnego. Wartości PCWP istotnie wzrosły wraz z pogarszaniem się czynności serca ($p < 0,05$) i w każdej z trzech klas NYHA różniły się istotnie od wartości stwierdzanych u osób z chorobami płuc ($p < 0,01$). Wartości mediany dla PCWP wynosiły 15,00 mm Hg u chorych w II klasie według NYHA, 21,00 mm Hg — w III klasie i 28,00 mm Hg — w IV klasie, podczas gdy wartości mediany PCWP u chorych z płucnymi przyczynami duszności wynosiły 8,00 mm Hg.



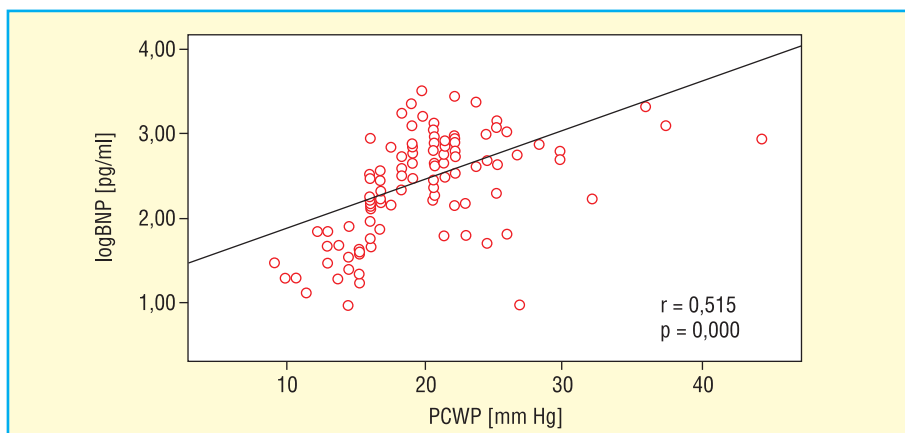
Rycina 3. Na wykresach skrzynkowych pokazano mediany wartości ciśnienia zaklinowania we włósczkach płucnych u chorych w każdej z trzech klas NYHA i z dusznością pochodzenia płucnego. Skrzynki wyznaczają przedział międzykwartyłowy, a wąsy — najwyższe i najniższe wartości

Wartości BNP przekształcone logarytmicznie wykazywały istotną dodatnią korelację z PCWP ($r = 0,515$; $p = 0,000$) w regresji liniowej (ryc. 4).

Związek między stężeniem BNP i rozpoznaniem ostatecznym

W analizach wieloczynnikowych regresji logistycznej oceniano wartość objawów przedmiotowych i podmiotowych, badań radiologicznych i BNP. Na modelu wykazano, że stężenie BNP o wartości 100 pg/ml lub wyższe było najsilniejszym niezależnym czynnikiem predykcyjnym CHF ($p = 0,001$). Nie stwierdzono korelacji między napadową dusznością nocną, *orthopnoë*, rzęzeniami nad polami płucnymi, powiększeniem wątroby, obrzękami stawów skokowych, poszerzeniem żył szyjnych i CHF ($p > 0,05$). Przyjęto również średnicę naczyń w pierwszej przedniej przestrzeni międzyżebrowej w RTG klatki piersiowej jako kliniczny czynnik predykcyjny CHF. We wcześniejszym badaniu wykazano, że wskazówką do rozpoznania żylnego nadciśnienia płucnego jest średnica naczyń w pierwszej przedniej przestrzeni międzyżebrowej. W warunkach prawidłowych ich średnica wynosi mniej niż 3 mm; jeżeli są większe, należy rozważyć możliwość istnienia zwiększonego lub przekierowanego przepływu [16]. Wykazano, że większa średnica naczyń w pierwszej przedniej przestrzeni międzyżebrowej korelowała istotnie z PCWP ($r = 0,388$; $p = 0,001$) i była niezależnym klinicznym czynnikiem predykcyjnym CHF (tab. 2).

Wartości różnorodnych poziomów odcięcia dla BNP różnicujące CHF i duszność spowodowaną

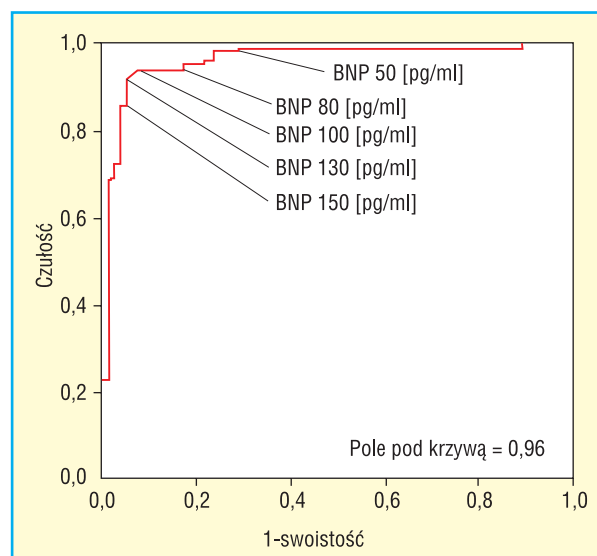


Rycina 4. Korelacja pomiędzy poziomami log-peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) i ciśnieniem zaklinowania we włóscinkach płucnych (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) u chorych z zastoinową niewydolnością serca; $BNP = 10^{(1,7 + 0,045 \times PCWP)}$

Tabela 2. Wieloczynnikowa analiza regresji logistycznej czynników stosowanych w różnicowaniu między chorymi z zastoinową niewydolnością serca i bez niej

Czynnik predykcyjny	p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
Napadowa duszność nocna	0,665	1,43 (0,27–7,47)
<i>Orthopnoë</i>	0,747	1,37 (0,20–9,37)
Poszerzenie żył szyjnych	0,881	0,86 (0,12–6,04)
Rzężenia	0,818	0,71 (0,08–7,26)
VD w FAI	0,001	28,10 (4,81–164,12)
Powiększenie wątroby	0,456	2,42 (0,23–24,95)
Obrzęk stawów skokowych	0,964	0,95 (0,10–8,29)
BNP \geq 100 pg/ml	0,001	1,00 (1,00–1,01)

BNP (*B-type natriuretic peptide*) — peptyd natriuretyczny typu B; VD (*vessel diameter*) — średnica naczyń; FAI (*first anterior interspace*) — pierwsza przednia przestrzeń międzyżebrowa



BNP [pg/ml] (95% CI)	BNP 50	BNP 80	BNP 100	BNP 130	BNP 150
Czułość (%)	99 (94–99)	94 (88–97)	94 (88–97)	93 (86–97)	90 (83–95)
Swoistość (%)	71 (61–80)	83 (73–90)	92 (84–96)	93 (85–97)	95 (88–98)
Dodatnia wartość predykcyjna (%)	80 (72–87)	86 (79–92)	93 (86–97)	94 (87–97)	96 (90–98)
Ujemna wartość predykcyjna (%)	98 (91–99)	92 (84–97)	93 (85–97)	92 (84–96)	89 (81–94)
Dokładność (%)	86	89	93	93	92

chorobami płuc oceniano za pomocą analizy krzywej ROC (ryc. 5). Pole poniżej krzywej ROC przy stosowaniu BNP do różnicowania CHF i duszności spowodowanej chorobą płuc wynosiło 0,966 (95% przedział ufności 0,94–0,99). Wartość stężenia BNP równa 100 pg/ml lub 130 pg/ml w różnicowaniu CHF i chorób płuc u pacjentów odczuwających duszność charakteryzowała się odpowiednio: 94- i 93-procentową

Rycina 5. Krzywa operacyjno-charakterystyczna (ROC, *receiver operating characteristic*) dla różnych poziomów odcięcia dla peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) w różnicowaniu zastoinowej niewydolności serca i chorób płuc u osób odczuwających duszność. Podano również dokładności, czułości, swoistości oraz dodatnie i ujemne wartości predykcyjne różnych punktów odcięcia dla BNP

czułością, 92- i 93-procentową swoistością i 93- i 93-procentową dokładnością. W rozpoznawaniu CHF w chwili badania wartości odcięcia dla BNP wynoszące 100 pg/ml i 130 pg/ml były lepsze niż inne wartości odcięcia (ryc. 5, wymienione poniżej). Poziom odcięcia BNP równy 100 pg/ml i 130 pg/ml wykazywał większą swoistość i dokładność niż liczba punktów w skali Framingham ($p = 0,000$); ta ostatnia charakteryzowała się 68-procentową swoistością i 84-procentową dokładnością w różnicowaniu CHF i płucnych przyczyn duszności; nie było jednak statystycznie istotnej różnicy między stężeniami BNP równymi 100 pg/ml i 130 pg/ml ($p = 0,500$; test χ^2).

Dyskusja

W badaniach podstawowych i klinicznych dowiedziano, że w przeciwieństwie do przedsionkowego peptydu natriuretycznego i peptydu natriuretycznego typu C BNP w osoczu jest w głównej mierze wydzielany przez komory serca, co sugeruje, że może być on bardziej czułym i swoistym wskaźnikiem zaburzeń komorowych niż inne peptydy natriuretyczne [17–19]. W niniejszym badaniu wykazano, że istnieje istotna dodatnia korelacja między stężeniami log-BNP w osoczu i PCWP ($r = 0,515$; $p = 0,000$); wartości PCWP były blisko skorelowane z klasą czynnościową NYHA oraz istniała istotna różnica w stężeniach BNP między grupami z różną klasyfikacją CHF [większy stopień ciężkości CHF, wyższe PCWP oraz stężenia BNP ($p < 0,05$; $p < 0,01$)], co jest zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [7–9, 20–22].

Objawy podmiotowe i przedmiotowe CHF są niespecyficzne [23]. Duszność jest głównym objawem u osób z CHF lub z chorobami płuc. Dla klinicystów kluczowe jest szybkie postawienie diagnozy i wyjaśnienie, czy duszność jest spowodowana CHF czy chorobami płuc. Błędne rozpoznanie CHF może zagrazać życiu, ponieważ jej leczenie może być niebezpieczne dla pacjentów z innymi chorobami, takimi jak POChP, u których początkowe objawy są takie same jak w CHF [24, 25]. W niniejszym badaniu wykazano, że napadowa duszność nocna, *orthopnoë*, rzężenia, powiększenie wątroby, obrzęki kończyn dolnych i poszerzenie żył szyjnych nie są klinicznymi czynnikami predykcyjnymi CHF i nie korelują z nią ($p > 0,05$), co było sprzeczne z wynikami niektórych badań [20, 26]. Duszność i rzężenia mogą wystąpić zarówno w chorobach płuc, jak i w CHF; poszerzenie żył szyjnych i powiększenie wątroby — w CHF i POChP, a obrzęk kończyn dolnych jest wynikiem dysfunkcji prawej komory lub innych schorzeń. Poszerze-

nie naczyń w pierwszej przedniej przestrzeni międzyżebrowej było niezależnym klinicznym czynnikiem predykcyjnym CHF ($p = 0,001$). Wykazano, że stężenie BNP w osoczu było w tym badaniu niezależnym i najbardziej dokładnym czynnikiem predykcyjnym występowania lub braku CHF ($p = 0,001$). Stwierdzono istotną wartość oznaczania stężenia BNP w osoczu w identyfikacji duszności wynikającej z CHF lub chorób płuc, co jest zgodne z innymi badaniami [1, 20–22, 27].

W wielonarodowym badaniu ($n = 1586$) [20, 26], w którym CHF rozpoznawano na podstawie łącznej oceny wywiadu chorobowego, badania fizykalnego, echokardiografii, RTG klatki piersiowej, testów klinicznych i wyników leczenia CHF, stwierdzono, że gdy do różnicowania CHF i innych schorzeń u osób z dusznością stosowano BNP, pole pod krzywą ROC wynosiło 0,91, a punkt odcięcia dla stężenia BNP wynoszący 100 pg/ml wykazywał 83-procentową dokładność, 90-procentową czułość, 76-procentową swoistość, 79-procentową dodatnią wartość predykcyjną i 89-procentową ujemną wartość predykcyjną. Było to jednak niewystarczające, ponieważ zwykle trudno jest różnicować duszność pochodzenia sercowego i duszność pochodzenia płucnego [1–3], zwłaszcza u pacjentów z CHF we wczesnym stadium oraz u tych chorych, u których występuje duszność pochodzenia sercowego oraz duszność pochodzenia płucnego, z powodu współwystępowania chorób obejmujących oba układy narządów [28]. Zatem może to powodować postawienie błędnej diagnozy u osób z CHF i w ten sposób wpływać na wyniki badań. Aby uniknąć tego błędu, w niniejszym badaniu oceniano PCWP u 195 chorych z dusznością i uznawano wartość PCWP w spoczynku powyżej 12 mm Hg za nieprawidłowo wysoką oraz za kryterium rozpoznania dysfunkcji LV [14, 15]. Wykazano, że stężenie BNP wynoszące 100 pg/ml lub wyższe było silnym niezależnym czynnikiem predykcyjnym CHF. Przy stosowaniu BNP do różnicowania chorób płuc i CHF u osób z dusznością pole pod krzywą ROC wynosiło 0,96 (95% przedział ufności 0,94–0,99). W badaniu tym udowodniono, że nie istnieje znamienna różnica ($p = 0,500$) między różnymi stężeniami BNP (100 pg/ml lub 130 pg/ml) wykorzystywanymi do różnicowania duszności spowodowanej CHF i duszności wynikającej z chorób płuc. W niniejszym badaniu potwierdzono, że punkt odcięcia dla BNP, który przyjęto za optymalny dla postawienia diagnozy CHF, wynosił co najmniej 100 pg/ml, co jest zgodne z innymi doniesieniami [20, 26].

Autorzy wykazali, że gdy wartość odcięcia dla BNP ustalono na poziomie 100 pg/ml w celu różnicowania CHF i chorób płuc u chorych z dusznością,

pole pod krzywą ROC, czułość, swoistość, dokładność, dodatnia i ujemna wartość predykcyjna były lepsze niż we wcześniejszym podobnym badaniu [20]. Przy stosowaniu BNP do różnicowania CHF i chorób płuc pole pod krzywą ROC wynosiło 0,96 i tym samym było większe niż według kryteriów Framingham, w których pole to wynosiło 0,83 (95% przedział ufności 0,77–0,89). Do ustalenia rozpoznania CHF w niniejszym badaniu zarówno swoistość wartości odcięcia BNP (92%) wynoszącej 100 pg/ml, jak i dokładność (93%) były większe niż według kryteriów Framingham (odpowiednio 68% i 84%). Wskazuje to, że oznaczanie BNP w większym stopniu umożliwia rozpoznanie CHF niż kryteria Framingham ($p = 0,000$).

Jest to pierwsze badanie prospektywne ujawniające, że w identyfikacji chorych z CHF, u których diagnozę postawiono na podstawie wartości PCWP przekraczającej 12 mm Hg, wartości stężenia BNP w krwi wydają się bardziej czułe, swoiste i dokładne niż we wcześniejszych badaniach [20, 26]. W niniejszym badaniu potwierdzono, że punkt odcięcia BNP, który uznano za optymalny do ustalenia rozpoznania CHF, wynosił co najmniej 100 pg/ml, co jest zgodne z innymi doniesieniami [20, 26].

Ograniczenia badania

Grupę badaną dobierano losowo spośród chorych przyjętych do szpitala z powodu duszności; 95% pacjentów miało więcej niż 65 lat. Do badania nie włączono osoby należącej do pierwszej klasy według klasyfikacji NYHA. Z tego względu znaczenie BNP wymaga potwierdzenia u chorych młodszych niż w badanej grupie. W niniejszym badaniu wykonywano cewnikowanie metodą Swana-Ganza u wszystkich chorych z dusznością, dlatego też zbadać tylko niewielką grupę chorych. Oznacza to, że wyniki wymagają potwierdzenia w większym wielośrodkowym badaniu. W praktyce klinicznej podwyższenie wartości PCWP powszechnie stosuje się w ocenie czynności LV [13, 15], chociaż tylko pośrednio odzwierciedla ono wartość LVEDP. Pomiar PCWP stosowane w niniejszym badaniu są bardziej pośrednim wskaźnikiem czynności LV niż LVEDP.

Oświadczenie

Autorzy pragną podziękować za współpracę profesorowi S.P. Zheng i zastępcy, profesorowi G.J. Liu z Centre for Chinese Evidence-Based Medicine, the Clinical Epidemiological Centre of West China Hospital of Sichuan University.

Autorzy oświadczyli, że nie mają udziałów w przedsięwzięciach, które mogłyby powodować konflikt interesów w odniesieniu do niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

- Morrison L.K., Harrison A., Krishnaswamy P., Kazanegra R., Clopton P., Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 202–209.
- Mulrow C., Lucey C., Farnett L. Discriminating causes of dyspnea through the clinical examination. *J. Gen. Intern. Med.* 1993; 8: 383–392.
- Schmitt B., Kushner M., Wiener S. The diagnostic usefulness of history of the patient with dyspnea. *J. Gen. Intern. Med.* 1986; 1: 386–393.
- Grantham J.A., Borgeson D.D., Burnett J.C. BNP: Pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am. J. Physiol.* 1997; 92: R1077–R1083.
- Nagagawa O., Ogawa Y., Itoh H., Suga S., Komatsu Y., Kishimoto H. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence for BNP as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J. Clin. Invest.* 1995; 96: 1280–1287.
- Yandle T.G. Biochemistry of natriuretic peptides. *J. Intern. Med.* 1994; 235: 561–576.
- Maeda K., Takayoshi T., Wada A., Hisanaga T., Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 1998; 135: 825–832.
- Clerico A., Lervasi G., Chicca M. i wsp. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J. Endocrinol. Invest.* 1998; 21: 170–179.
- Wallen T., Landahl S., Hedner T., Nako K., Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264–267.
- Little W.C., Braunwald E. Assessment of cardiac function. W: Braunwald E. red. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Saunders, Philadelphia, PA 1997: 421–441.
- Grossman W. Cardiac catheterization by direct exposure of artery and vein. W: Grossman W., Baim D.S. red. *Cardiac catheterization, angiography and intervention.* Lea and Febiger, Philadelphia, PA 1991: 47.
- Schoenfeld M.H., Palacios I.F., Hutter A.M. Jr. i wsp. Underestimation of prosthetic mitral valve areas: role of transeptal catheterization in avoiding unnecessary repeat mitral valve surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 1387–1392.
- Herman P.G., Khan A., Kallman C.E., Rojas K.A., Carmody D.P., Bodenheimer M.M. Limited correlation of left ventricular end-diastolic pressure with radiographic assessment of pulmonary hemodynamics. *Radiology* 1990; 174: 721–724.
- Davidson C.J., Fishman R.F., Bonow R.O. Cardiac catheterization. W: Braunwald E. red. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Saunders, Philadelphia, PA 1997: 177–199.
- Carlson K.J., Lee D.C., Goroll A.H., Leahy M., Johnson R.A. An analysis of physicians’ reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J. Chronic Dis.* 1985; 38: 733–739.
- Steiner R.M., Levin D.C. Radiology of the heart. W: Braunwald E. red. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Saunders, Philadelphia, PA 1997, 204–236.

17. Yoshimura M., Yasue H., Okamura K. i wsp. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
18. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet* 1998; 35: 3-4.
19. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. 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: 509-516.
20. 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.
21. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: A potential novel "white count" for congestive heart failure. *J. Cardiac Fail.* 2001; 7: 183-193.
22. Zhao S.-Q., Li Q., Wu T. i wsp. Correlation between B-natriuretic peptide and hemodynamics in patients with decompensated heart failure and clinical significance. *Chin. J. Cardiol.* 2005; 33: 502-504.
23. Stevenson L.W. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888.
24. Balcs A.C., Sorrentino M.J. Causes of congestive heart failure: Prompt diagnosis may affect prognosis. *Postgrad. Med.* 1997; 101: 44-49, 54-56.
25. Packer M., Cohn J.N. red. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83 (supl.): IA-38A.
26. 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.
27. 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.
28. Braunwald E., Colucci W.S., Grossman W. Clinical aspects of heart failure: High-output heart failure; pulmonary edema. W: Braunwald E. red. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine.* Saunders, Philadelphia, PA 1997: 445-467.