

Znaczenie biomarkerów sercowych w stratyfikacji ryzyka w ostrej zatorowości płucnej

Małgorzata Mikulewicz i Jerzy Lewczuk

Oddział Kardiologii, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 17–20

Streszczenie

Obecnie wiadomo, że chorzy z niestabilną hemodynamicznie ostrą zatorowością płucną (APE), u których rokowanie jest złe, powinni być leczeni trombolitycznie lub za pomocą embolektomii, podczas gdy u pacjentów stabilnych hemodynamicznie i bez echokardiograficznych cech przeciążenia/dysfunkcji prawej komory (RVO) rokowanie jest dobre i powinni być oni leczeni tylko antykoagulacyjnie. Pozostaje pytanie, jaki rodzaj terapii wybrać dla chorych stabilnych hemodynamicznie i z cechami RVO. U tych osób biomarkery sercowe mogą przyczynić się do uściślenia ryzyka i do wyboru terapii. Troponiny są wskaźnikami nieodwracalnego uszkodzenia komórek serca i nawet umiarkowany wzrost ich stężenia we krwi koreluje z RVO, niestabilnością hemodynamiczną i wstrząsem. Pozytywna wartość przewidująca te zdarzenia jest jednak stosunkowo niska i może być zwiększona przez łączne zastosowanie troponin i echokardiografii. Kliniczne korzyści z wykorzystania troponin wynikają przede wszystkim z ich wysokiej negatywnej wartości predykcyjnej wewnątrzszpitalnych niepożądanych zdarzeń klinicznych, w tym zgonu. Podobnie podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych, takich jak BNP i proBNP, spowodowane zwiększonym napięciem jam prawego serca wykazuje ścisły związek z RVO i ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń wewnątrzszpitalnych. Niskie stężenie peptydów natriuretycznych wskazuje natomiast na niepowikłany przebieg schorzenia.

Pojawiły się propozycje algorytmów łączących oba biomarkery sercowe i echokardiografię w celu stratyfikacji ryzyka u chorych z APE. Najważniejszym celem przyszłych badań będzie ustalenie, którzy chorzy ze stabilną APE są kandydatami do leczenia trombolitycznego. Potwierdzenia wymagają doniesienia o użyteczności biomarkerów sercowych w przewidywaniu długoterminowego rokowania i identyfikowaniu tych pacjentów z APE, u których rozwinię się przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 180–183)

Słowa kluczowe: biomarkery sercowe, ostra zatorowość płucna, stratyfikacja ryzyka

Wstęp

Zasadniczą rolę prognostyczną w ostrej zatorowości płucnej (APE, *acute pulmonary embolism*) odgrywała dotychczas ocena stanu hemodynamicznego pacjenta, a u chorych stabilnych — badanie echokardiograficzne. Stratyfikacja ryzyka oparta na echokardiografii nie okazała się jednak w pełni zadowalająca. Za typowe echokardiograficzne cechy przeciążenia/dysfunkcji prawej komory (RVO, *right ventricular overload*) przyjmuje się jej rozstrzeń, hipokinezę, spłaszczenie i paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej, zwiększony wymiar końcoworozkurczowy oraz cechy nadciśnienia płucnego. Mimo że wykazanie RVO u stabilnych hemodynamicznie chorych z APE sprawia, że zalicza się ich do grupy osób z postacią submasywną, o gorszym rokowaniu niż u chorych z APE niemasywną (bez cech RVO), to jednak okazuje się, że obecność RVO nie ma wystarczającej siły dyskryminacyjnej w wyborze leczenia fibrynolitycznego u tych chorych.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość wykorzystania biomarkerów sercowych w ustaleniu ryzyka i wyboru terapii u chorych z APE. Przedmiotem intensywnych badań są dwie grupy biomarkerów: wskaźniki uszkodzenia (martwicy) mięśnia sercowego i wskaźniki aktywacji neurohormonalnej.

Prognostyczna rola wskaźników martwicy mięśnia sercowego u chorych z ostrą zatorowością płucną

Markery uszkodzenia mięśnia sercowego, pozwalające na rozpoznanie nawet niewielkiego uszkodzenia mięśnia sercowego, takie jak troponiny sercowe T i I, mioglobina, frakcja MB kinazy kreatynowej (CPK-MB), znalazły już zastosowanie w diagnostyce i rokowaniu głównie w chorobie wieńcowej, lewokomorowej niewydolności serca i zapaleniu mięśnia sercowego. Nowe możliwości ich zastosowania wiążą się z wskazywaniem przez nie martwicy mięśnia sercowego, bez względu na mechanizm jej powstawania. W APE może być ona spowodowana zawałem serca prawej komory, który może wystąpić w przebiegu APE lub jej współtowarzyszyć [1, 2], nawet w przypadkach, kiedy naczyń wieńcowe nie wykazują patologii [3]. W czasie incydentu APE rejestrowano w surowicy krwi wzrost aktywności CPK-MB oraz stężenia troponin sercowych I i T, a także jeszcze przed zwiększeniem stężenia troponin sercowych — mioglobiny [4]. Ostatnie doniesienia wskazują, że nowy marker martwicy mięśnia sercowego, jakim jest sercowe

białko wiążące kwasy tłuszczowe (h-FABP), może być również obiecującym wskaźnikiem wczesnego wykrywania uszkodzenia serca i lepszym niż troponiny i mioglobina predyktorem wczesnego ryzyka w APE [5, 6].

Troponiny, powszechnie używane biomarkery nieodwracalnego uszkodzenia mięśnia sercowego, odznaczają się dużą czułością i swoistością. W zawałe serca są one uwalniane do krwi w dużej ilości i nawet w ostrym zespole wieńcowym nieprzebiegającym z uniesieniem odcinka ST ich podwyższone stężenie może być oznaczalne przez ponad 7 dni [7]. Natomiast w przypadku APE wzrost stężenia troponin jest łagodny, może wystąpić w okresie 6–12 godzin po ostrym incydencie zatorowym i jest krótkotrwały, zwykle nie przekracza 2–3 dni [8]. Wiadomo, że wzrost stężenia troponiny występuje w niestabilnej hemodynamicznie, masywnej ostrej zatorowości płucnej i ma znaczenie rokownicze [9, 10]. Z klinicznego punktu widzenia oznaczanie stężenia troponin w masywnej APE nie ma jednak skutków terapeutycznych, ponieważ wszyscy pacjenci z tą postacią choroby i tak wymagają leczenia fibrynolitycznego lub embolektomii. Oznaczanie stężenia troponiny może mieć natomiast istotne znaczenie w stabilnej hemodynamicznie APE. W tej postaci choroby wielokrotnie wykazano dobrą korelację troponiny z echokardiograficznymi cechami RVO [11]. Pruszczyk i wsp. [12] wykazali, że podwyższone stężenie troponiny T powyżej 0,01 ng/ml było jedynym parametrem przewidującym wystąpienie działań niepożądanych w czasie 15 dni hospitalizacji i wszystkie zgony (8 przypadków) wystąpiły tylko u chorych z dodatnim testem troponinowym [12]. Jeszcze większe praktycznie znaczenie miało wykazanie, że ujemny wynik badania troponiny pozwala przewidzieć niepowikłany przebieg choroby [13]. Udowodniono to także w największym jak dotąd badaniu (*Mappet 3*) porównującym antykoagulację i fibrynolizę u 106 chorych ze stabilną, submasywną APE [14]. W ostrym zespole wieńcowym wzrost stężenia troponin w surowicy jest uznanym czynnikiem ryzyka wskazującym na potrzebę leczenia inwazyjnego.

Wskaźniki aktywacji neurohormonalnej w stratyfikacji ryzyka u chorych z ostrą zatorowością płucną

Wydaje się, że istotną rolę rokowniczą w APE odgrywają wskaźniki aktywacji neurohormonalnej, spośród których najbardziej znanym jest wydzielany do krążenia obwodowego przez kardiomiocyty aktywny peptyd natriuretyczny (BNP, *brain*

natriuretic peptide), o krótkim (ok. 23-minutowym) okresie półtrwania i nieaktywny, o 5-krotnie dłuższym okresie półtrwania — NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*). W wielu badaniach udowodniono rolę peptydów natriuretycznych w różnicowaniu przyczyn sercowej oraz pozasercowej duszności [15]. Oznaczanie BNP ma dużą wartość prognostyczną przede wszystkim w niewydolności serca [16]. Opis pierwszego przypadku podwyższenia stężenia BNP w surowicy chorego z APE pochodzi z 1997 roku [17]. Cztery lata później Tulevski i wsp. [18] wykazali, że podwyższone stężenie BNP występuje u chorych z APE, u których stwierdza się echokardiograficzne cechy RVO. Kucher i wsp. [19], badając BNP u 73 chorych z APE, stwierdzili, że większość pacjentów, która zmarła lub wymagała intensyfikacji leczenia w czasie hospitalizacji, miała podwyższone stężenie BNP w surowicy. Jednak nie stężenie mniejsze niż 90 pg/ml przyjęte jako wykluczające lewokomorową niewydolność serca, lecz stężenie poniżej 50 pg/ml pozwoliło ustalić rozpoznanie u 95% pacjentów z łagodnym przebiegiem choroby. Z kolei w badaniach Pieralli i wsp. [20] stężenie BNP poniżej 85 pg/ml z dużą dokładnością pozwoliło na wykluczenie istnienia echokardiograficznych RVO w grupie 61 chorych z prawidłowym ciśnieniem tetniczym i z pierwszym epizodem APE. Natomiast u wszystkich pacjentów, u których stężenie BNP było większe od 527 pg/ml, występowały echokardiograficzne cechy RVO i w tej grupie doszło również do wszystkich przypadków ostrych powikłań i zgonów. W dużym stopniu ustalono także znaczenie prekursora BNP (tj. NT-proBNP) w prognozowaniu ryzyka krótkoterminowego u chorych z APE. W badaniach Pruszczyka i wsp. [21] u 79 chorych ze stabilną i niestabilną hemodynamicznie APE podwyższenie NT-proBNP stwierdzono u wszystkich osób z masywną APE, a jego stężenie było istotnie wyższe w grupie pacjentów z echokardiograficznymi cechami RVO i u chorych, którzy zmarli lub u których wystąpiły inne wewnątrzszpitalne istotne zdarzenia niepożądane. Stwierdzono także korelację między echokardiograficznymi wskaźnikami RVO a stężeniem NTproBNP [21].

Proponowane algorytmy stratyfikacji ryzyka w ostrej zatorowości płucnej z zastosowaniem biomarkerów sercowych

Kucher i wsp. [22], oznaczając proBNP w grupie pacjentów z APE, wykazali, że jego niskie (< 500 pg/ml) stężenie, jest wskaźnikiem prognostycznym niepowikłanego, wewnątrzszpitalnego

przebiegu choroby, a troponina i NT-proBNP okazały się komplementarnymi biomarkerami w ocenie ryzyka krótkoterminowego w tej grupie chorych. Zwiększenie stężenia troponiny powodowało kwalifikację chorego do grupy wysokiego ryzyka zgonu i poważnych powikłań, a niskie stężenie proBNP identyfikowało pacjentów z małym ryzykiem, którzy mogą być leczeni ambulatoryjnie [22]. Dało to podstawy do zaproponowania praktycznego algorytmu stratyfikacji ryzyka, według którego u chorych z niestabilną APE nie trzeba wykonywać oznaczeń biomarkerów (a także echokardiografii), ponieważ niezależnie od ich stężenia chorzy i tak muszą być leczeni fibrynolitycznie. U pacjentów ze stabilną hemodynamicznie APE prawidłowe stężenie obu biomarkerów pozwalają zaliczyć ich do grupy niskiego ryzyka powikłań. U tych osób echokardiografii nie trzeba zlecać standardowo, ponieważ funkcja prawej komory jest niemal zawsze w tych przypadkach prawidłowa. Z kolei u stabilnych hemodynamicznie chorych, u których stwierdzono wysokie stężenie biomarkerów, powinno się wykonać echokardiografię, gdyż RVO jest u nich bardzo prawdopodobna — jej potwierdzenie powoduje zaliczenie tych chorych do grupy osób szczególnego ryzyka, u których należy rozpatrywać możliwość fibrynolizy [23]. Badania nad stratyfikacją ryzyka u chorych z APE prowadzili też Kostrubiec i wsp. [24], wykonując jednoczesne pomiary troponiny T i NT-proBNP oraz echokardiografię u 100 początkowo stabilnych pacjentów z APE. Pozwoliło to na identyfikację grupy chorych o wysokim prawdopodobieństwie śmiertelnych powikłań w czasie 40-dniowej obserwacji (podwyższone stężenie troponiny > 0,07 µg/l oraz podwyższone stężenie NT-proBNP ≥ 600 ng/l). Natomiast pacjenci z NT-proBNP mniejszym niż 600 ng/l mieli dobre rokowanie [24].

Biomarkery sercowe w prognozowaniu długoterminowym u chorych z ostrą zatorowością płucną

Pojawiły się też obserwacje, że oznaczanie biomarkerów w czasie ostrego incydentu zatorowego ma wartość dla prognozowania długoterminowego. W badaniu Wolde i wsp. [25], wyjściowe stężenie BNP powyżej 21,7 pmol/l (75 pg/ml) wiązało się ze śmiertelnością, nie tylko z powodu APE, ale również z innych przyczyn. Ryzyko zgonu w ciągu 3 miesięcy wynosiło 17% (95% przedział ufności 6–33%), a BNP poniżej 21,7 pmol/l (co odpowiada 75 pg/ml) miało wysoką negatywną wartość predykcyjną sięgającą 99% (95% przedział ufności 93–100%). Tulevski i wsp. [26], wykonując pomiary

BNP oraz troponiny T u 28 chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym i z APE, potwierdzili, że pacjenci z podwyższonym na początku obserwacji stężeniem BNP (tj. 204 ± 104 pg/ml) i troponiny T ($0,044 \pm 0,025$ ng/ml) oraz echokardiograficznymi cechami RVO są zagrożeni wystąpieniem zgonu. Natomiast spośród 8 pacjentów z podwyższonym wyjściowo stężeniem BNP oraz prawidłowym stężeniem troponiny T u 4 po 90 dniach od incydentu APE skurczowe ciśnienie w prawej komorze utrzymywało się powyżej 40 mm Hg, pozwalając rozpoznać przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. U tych chorych kontrolne stężenie BNP było nadal wysokie (tj. $162,2 \pm 72$ pg/ml).

Wydaje się więc, że oznaczanie biomarkerów u chorych ze stabilną APE może być cennym badaniem pozwalającym na uzupełnienie diagnostyki, a niekiedy nawet zastąpienie badania echokardiograficznego w stratyfikacji ryzyka wewnątrzszpitalnego i długoterminowego. Należy podkreślić olbrzymi wkład polskich badaczy kierowanych przez profesorów Piotra Pruszczyka i Adama Torbickiego w poznanie tego zagadnienia. Prawdopodobnie już niedługo dowiemy się, czy oznaczanie biomarkerów pomoże rozwiązać jeden z najważniejszych problemów terapeutycznych w APE — doboru chorych ze stabilną jej postacią do leczenia fibrynolitycznego. Być może również zostanie ustalone ich znaczenie w przewidywaniu rozwinięcia się po APE przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Piśmiennictwo

- Kostrubiec M., Bochowicz A., Pruszczyk P. Biochemiczne wskaźniki uszkodzenia i przeciążenia serca w ocenie ryzyka chorych z ostrą zatorowością płucną. *Kardiolog. Pol.* 2004; 61: 277.
- Andrade de la Cal F.J., Aguado Borruey J.M., Narvaez Bermcio J.M. i wsp. Pulmonary embolism and occult right ventricular infarction. *Chest* 1994; 105: 1617.
- Mittal S.R., Arora H. Pulmonary embolism with isolated right ventricular infarction. *Indian Heart J.* 2001; 53: 218–220.
- Pruszczyk P., Bochowicz A., Kostrubiec M. i wsp. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin. Chim. Acta* 2003; 338: 53–56.
- Kaczynska A., Pelsers M.M., Bochowicz A. i wsp. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin. Chim. Acta* 2006; 371: 117–123.
- Puls M., Dellas C., Lankeit M. i wsp. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2006; 24: 119.
- Katus H.A., Remppis A., Neumann F.J. i wsp. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902–912.
- Muller-Bardorff M., Weidtmann B., Giannitsis E. i wsp. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin. Chem.* 2002; 48: 673–675.
- Giannitsis E., Muller-Bardorff M., Kurowski V. i wsp. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–217.
- Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. i wsp. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263–1268.
- Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–1389.
- Pruszczyk P., Bochowicz A., Torbicki A. i wsp. Cardiac troponin T monitoring identifies high risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947–1952.
- Janata K., Holzer M., Laggner A.N., Mullner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003; 326: 312–313.
- Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., Heinrich F., Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1143–1150.
- Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 647–654.
- 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.
- Kurose M., Yosimura M., Yasue H. Raised plasma BNP in patient with pulmonary thromboembolism. *Heart* 1997; 78: 320–321.
- Tulevski I.I., Hirsch A., Sanson B.J. i wsp. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1193–1196.
- Kucher N., Printzen G., Goldhaber S.Z. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545–2547.
- Pieralli F., Olivetto I., Vanni S. i wsp. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 1386–1390.
- Pruszczyk P., Kostrubiec M., Bochowicz A. i wsp. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 649–653.
- Kucher N., Printzen G., Doernhoefer T. i wsp. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict begin clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545.
- Kucher N., Goldhaber S.Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191–2194.
- Kostrubiec M., Pruszczyk P., Bochowicz A. i wsp. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2166–2172.
- Wolde M., Tulevski I.I., Mulder J.W. i wsp. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082–2084.
- Tulevski I.I., Wolde M.T., van Veldhuisen D.J. i wsp. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int. J. Cardiol.* 2007; 116: 161–166.