

## ZNAČAJ ODREĐIVANJA SRČANIH NATRIURETIČKIH PEPTIDA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI

Marijana Dajak<sup>1</sup>, Svetlana Igrjatović<sup>2</sup>, Nada Majkić-Singh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije

<sup>2</sup>Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu i Institut za medicinsku biohemiju,  
Klinički centar Srbije, Beograd

**Kratak sadržaj:** Srčani natriureticički peptidi, atrijalni natriureticički peptid (ANP) i moždani natriureticički peptid (BNP) deluju kao ključni regulatori homeostaze volumena telesnih tečnosti i krvnog pritiska, tako što smanjuju povećano zadržavanje soli i vode i inhibiraju pojačano dejstvo simpatičkog nervnog sistema i sekreciju vazokonstriktornih hormona. Koncentracije ANP-a, N-terminalnog pro-atrijalnog natriureticičkog peptida (NT-proANP), BNP-a i N-terminalnog pro-moždanog natriureticičkog peptida (NT-proBNP) u plazmi su znatno povećane kod srčane insuficijencije. Intrakardijalni pritisci i tenzija atrijalnog i ventrikularnog zida su primarni regulatori oslobađanja natriureticičkih peptida iz srca. ANP primarno reflektuje atrijalno, a BNP ventrikularno opterećenje. *In vitro* stabilnost NT-proANP-a, BNP-a i NT-proBNP-a u punoj krvi sa EDTA je dovoljna za rutinsko određivanje. Specifični imunohemijski testovi prihvatljive preciznosti su komercijalno dostupni. Međutim određivanje nije standardizovano, što stvara poteškoće pri poređenju rezultata dobijenih testovima različitih proizvođača. BNP i NT-proBNP su, u odnosu na ANP i NT-proANP, bolji dijagnostički i prognostički markeri srčane insuficijencije. Merenje BNP-a je korisno za »screening« kod visoko rizične populacije. BNP ima odličnu negativnu prediktivnu vrednost za disfunkciju leve komore. Takođe je pogodan za »screening« hipertenzivnih pacijenata za otkrivanje hipertrofije ili/i disfunkcije leve komore, kao i za procenu rizika kod subakutne faze akutnog infarkta miokarda. Merenje BNP-a i NT-proBNP-a je takođe korisno i za praćenje tretmana i optimizaciju terapije kod srčane insuficijencije. Međutim određivanje BNP-a ne može zameniti ehokardiografiju i slične tehnike, jer ove metode obezbeđuju različite informacije. Prema tome, za kardiologe je određivanje natriureticičkih peptida korisna dopuna standardnom kliničkom ispitivanju pacijenata sa ventrikularnom disfunkcijom.

**Ključne reči:** atrijalni natriureticički peptid, moždani natriureticički peptid, N-terminalni pro-atrijalni natriureticički peptid, N-terminalni pro-moždani natriureticički peptid, srčana insuficijencija

### Uvod

Srce kao endokrini žlezda luči atrijalni natriureticički peptid (atrijalni natriureticički faktor, A-tip natriureticičkog peptida, ANP) i moždani natriureticički peptid (B-tip natriureticičkog peptida, BNP). Ovi peptidi su u literaturi prvi put opisani pre dvadeset godina, a nazive su dobili po organu iz koga su izolovani. Za BNP je kasnije utvrđeno da se u najvećoj količini nalazi u srčanim komorama, tako da naziv »brain natriuretic peptide« nije odgovarajući. ANP i BNP su cirkulišući hormoni sa natriureticičkim, vazodilatatornim, renin inhibitornim i antimiotičkim dejstvom, tj. deluju kao antagonisti renin-angiotenzin-aldosteron sistema i simpatičkog nervnog sistema. Oni su veoma važni regulatori krvnog pritiska i homeostaze vode i elektrolita u organizmu.

U familiji natriureticičkih peptida takođe se nalaze i C-tip natriureticičkog peptida (CNP) i urodilatin. CNP se uglavnom sintetise u vaskularnim endotelijalnim ćelijama i kao autokrini i parakrini faktor važan je za regulaciju vaskularnog tonusa. Urodilatin je lokalizovan u bubrezima i uključen je u lokalnu reapsorpciju vode i elektrolita iz urina.

Sintezu prekurzornih prohormona za svaki natriureticički peptid regulišu različiti geni. Svi ovi peptidi u svojoj strukturi sadrže lanac od 17 aminokiselina sa disulfidnim mostom između dva cisteinska ostatka. Taj lanac je odgovoran za biološku aktivnost natriureticičkih peptida i njihovo prepoznavanje od strane receptora.

ANP se sintetise kao preproANP (sadrži 151 aminokiselina). Posle odcepljenja signalnog peptida, prekurzor proANP (126 aminokiselina) se deponuje u atri-

jalnim granulama. Povećana tenzija predkomornog zida je glavni stimulan za oslobađanje proANP, koji se potom razlaže pod uticajem membranskih proteaza (atriopeptidaze, korin) na N-terminalni-proANP (NT-proANP) koji sadrži 98 aminokiselina i C-terminalni-ANP (ANP) koji sadrži 28 aminokiselina. Fiziološki aktivan hormon je ANP. NT-proANP se može razložiti na manje fragmente koji imaju natriuretičke, diuretičke i vazodilatatorne efekte.

Za razliku od ANP-a, regulacija sinteze i ekskrecija proBNP-a (108 aminokiselina) su određene genskom ekspresijom. U patološkim stanjima glavni izvor BNP-a su srčane komore. Istezanje zida leve komore je primarni regulator oslobađanja BNP-a. Nije još potpuno razjašnjeno da li se proBNP razlaže na N-terminalni (NT-proBNP) koji sadrži 76 aminokiselina i fiziološki aktivan C-terminalni peptid (BNP), koji sadrži 32 aminokiseline, pre sekrecije iz miocita i/ili posle u serumu.

Natriuretički peptidi se uklanjaju iz cirkulacije pomoću specifičnog receptora (*engl. natriuretic peptide receptor C, NPR-C*). Redosled afiniteta prema ovom receptoru je sledeći: ANP > CNP > BNP. Ovi receptori su naročito zastupljeni u bubrezima i vaskularnom tkivu. Natriuretički peptidi se razgrađuju i pod uticajem jedne membranski vezane endopeptidaze (neutralna endopeptidaza – sadrži cink, NEP). NEP je široko rasprostranjena u organizmu, ali je najviše ima u bubrezima, plućima i mozgu. CNP ima najveći afinitet za ovaj enzim, pa zatim ANP i na kraju BNP. BNP ima najmanji afinitet za receptor kao i za NEP, pa je njegovo vreme poluživota najduže (20 minuta) i oko sedam puta je duže od vremena ANP-a (oko 3 minuta). NT-proANP (oko 60 minuta) i NT-proBNP (oko 1–2 sata) imaju duže biološko vreme poluživota u odnosu na BNP, što objašnjava njihove više koncentracije kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom u poređenju sa BNP-om.

ANP, BNP, NT-proANP i NT-proBNP su povećani u svim edematoznim poremećajima gde postoji povećana tenzija komornog i predkomornog zida kao što su hronična insuficijencija srca, bubrežna insuficijencija i ascitična ciroza jetre. Obično je odnos ANP/BNP u plazmi > 1. Kod srčane insuficijencije on se snižava, jer je porast BNP veći. Šablon sekrecije ANP i BNP može se razlikovati za vreme ranih stanja srčanih bolesti, zavisno da li je primarno prisutna distenzija pretkomora (kod mitralne stenoze) ili leve komore (kod hipertrofičke opstruktivne kardiomiopatije) ili/i komora i pretkomora (kod dilatirane kardiomiopatije).

### **Natriuretički peptidi u hroničnoj insuficijenciji srca**

Hronična srčana insuficijencija je važan klinički problem, naročito kod starije populacije, jer je jedan od glavnih uzroka hospitalizacije. Petogodišnje preživljavanje kod srednje teškog oblika ovog poremećaja je samo 50%. U približno polovine slučajeva bolest je bez

prepoznatljivih simptoma. Rano otkrivanje i terapijska intervencija su veoma važne za prognozu, jer je efektivni tretman moguć. Poslednjih 20 godina intenzivno se ispituje klinički značaj ANP i BNP za dijagnozu i procenu rizika u srčanoj insuficijenciji.

Zatajivanje srca ili srčana insuficijencija je stanje koje karakteriše nesposobnost srca da, uz normalne volumene i pritiske punjenja, izbací minutni volumen tj. onu količinu krvi koja zadovoljava metaboličke potrebe organizma. Njujorško kardiološko udruženje (*New York Heart Association, NYHA*) klasifikovalo je hroničnu srčanu insuficijenciju u četiri stupnja:

NYHA I – bez simptoma kod povećane fizičke aktivnosti

NYHA II – pojava simptoma kod povećane fizičke aktivnosti

NYHA III – pojava simptoma za vreme blago povećane aktivnosti

NYHA IV – pojava simptoma za vreme mirovanja.

U hroničnoj srčanoj insuficijenciji neurohumoralni sistem ima važnu ulogu u progresiji bolesti. U prvoj fazi (NYHA I) kada je srčana funkcija samo minimalno smanjena, ANP i BNP imaju kompezatorni efekat. ANP je deponovan u pretkomorama i oslobađa se predominantno kao odgovor na distenziju pretkomornih zidova, a BNP uglavnom reflektuje komorno opterećenje i oslobađa se iz kardiomiocita primarno kao odgovor na povećanje komornog pritiska na kraju dijastole ili rastezanje komora. Ovi peptidi dovode do periferne vazodilatacije i povećane renalne eliminacije natrijuma i vode. Smanjenje minutnog volumena srca stimuliše simpatikus i renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS) preko baroreceptora, što dovodi do povećanja minutnog volumena i krvnog pritiska. S druge strane ANP i BNP, koji se povećano oslobađaju, deluju inhibitory na dejstvo simpatikusa i RAAS-a, tako da su vazokonstrikcija i vazodilatacija u ravnoteži i nema zadržavanja vode u organizmu. U ovoj početnoj fazi, u plazmi su povećane koncentracije natriuretičkih peptida i njihovih N-terminalnih fragmenata, dok drugi hormoni, koji učestvuju u kompenzaciji srčane slabosti (kateholamini, aldosteron) uglavnom nisu povišeni. Zbog toga se smatra da su ovi peptidi potencijalno korisni rani markeri srčane insuficijencije.

U sledećoj fazi progresije bolesti (NYHA II) natriuretički peptidi nisu više u mogućnosti da potpuno kompenzuju dejstvo simpatikusa i RAAS, što uslovljava početak retencije vode u organizmu i preovladavanja konstrikcionihi efekata.

Sa povećanjem insuficijencije srca (NYHA III) renalna perfuzija je poremećena, a to još više stimuliše simpatikus i RAAS, pa je i periferni otpor u daljem porastu. Natriuretički peptidi i njihovi derivati, bez obzira što se nalaze u ogromnim količinama (oba se sintetišu i u komorama i u pretkomorama), gube svoje fiziološke efekte na bubrege, što uslovljava dalje zadržavanje vode u organizmu. Ovo za posledivu ima pove-

ćanje intravaskularnog volumena, a kardijačna dilatacija i hipertrofija napreduju do granice kada se zbog metaboličkih i strukturnih poremećaja smanjuje kontraktilnost miokarda. Korišćenjem ACE inhibitora može se povećati renalna filtracija i povratiti mogućnost delovanja natriuretičkih peptida na bubrege.

Krajnji stadijum (NYHA IV) predstavlja dekompenzovanu srčanu insuficijenciju za vreme koje se mogu meriti srednje i veoma visoke koncentracije natriuretičkih peptida, ali njihov vazodilatatorni i natriuretički efekat izgleda više nije prisutan u ovoj fazi. Usled lokalno oslobođenih prostaglandina u bubrege dodatno se stimulišu simpatikus i RAAS, a takođe se povećava i oslobađanje lokalno aktivnih vazokonstriktora iz endotela (1).

### Određivanje natriuretičkih peptida

Određivanje natriuretičkih peptida nije standardizovano i podaci u literaturi o referentnim vrednostima i uslovima određivanja su različiti, a isto tako se i rezultati dobijeni korišćenjem imunohemijski testova različitih proizvođača mogu značajno razlikovati (2).

#### Preanalitička faza

Uzorak krvi za određivanje natriuretičkih peptida treba sakupljati u plastičnim epruvetama sa EDTA. Staklene epruvete nisu pogodne jer dolazi do adsorpcije natriuretičkih peptida na zid epruvete. ANP je vrlo nestabilan *in vitro*; uzorak krvi bi trebalo odmah iscentrifugirati i plazmu odmah zamrznuti na  $-80^{\circ}\text{C}$ . BNP, NT-proANP i NT-proBNP su stabilni najmanje 6 sati na sobnoj temperaturi u uzorcima krvi, a na  $-20^{\circ}\text{C}$  najmanje mesec dana. Stabilnost natriuretičkih peptida *in vitro* se povećava ako se u uzorak pored EDTA doda i aprotinin. Uzorkovanje krvi treba da se vrši u istom periodu dana, posle mirovanja od 15 minuta i pacijent treba da je uvek u istom položaju. Zbog dužeg biološkog poluvremena, nivoi BNP-a, NT-proANP-a i NT-proBNP-a su manje podložni promenama u hemodinamici i fizičkom naporu pri vađenju krvi. Pored toga, na nivo natriuretičkih peptida u plazmi može uticati unos soli u ishrani, kao i lekovi kao što su glukokortikoidi, tiroidni hormoni, diuretici, ACE-inhibitori, beta-blokatori i adrenergički agonisti. Mora se voditi računa i o prisustvu renalnih i hepatičnih oboljenja, jer se natriuretički peptidi delimično eliminišu putem bregre i jetre, a njihovo izlučivanje kod ovih stanja je stimulišano i usled povećanog zadržavanja vode.

#### Analitička faza

Metode koje se trenutno koriste za određivanje natriuretičkih peptida i njihovih N-terminalnih fragmenta su radioimunoodređivanje (RIA, IRMA) i enzimsko imunoodređivanje (EIA, EIMA) sa ili bez ekstrakcije (obično se izvodi pomoću reverzno fazne hromato-

grafije, a koristi se uglavnom samo kod RIA metoda). Više koncentracije NT-proANP i NT-proBNP u cirkulaciji (20–50 puta) u odnosu na ANP i BNP omogućavaju da je pri njihovom određivanju lakše postići visoku analitičku preciznost, nije potrebna prethodna ekstrakcija kao ni dugo vreme inkubacije. U testovima koji se koriste za određivanje NT-proANP, antitela mogu biti usmerena prema različitim regionima N-terminalnog prohormona (npr. NT-proANP 1-30, NT-proANP 31-67), što nema uticaja na kliničko tumačenje, ali onemogućava poređenje rezultata dobijenih različitim testovima. Nedavno je opisana jedna precizna i osetljiva metoda za »point-of-care« testiranje BNP-a (BNP-TRIAGE<sup>®</sup>, Biosite Diagnostics, San Diego, USA). Zasniva se na korišćenju antitela obeleženih fluorescentnom bojom, vreme određivanja je manje od 20 minuta (3).

#### Referentne vrednosti

Koncentracije ANP-a i BNP-a kod zdrave populacije su obično u opsegu 3–6 pmol/L, a 20–50 puta su više vrednosti za NT-proANP i NT-proBNP. Podaci pokazuju da se normalne vrednosti povećavaju sa godinama i to naročito kod ljudi starijih od 60 godina.

### Klinički rezultati

#### Natriuretički peptidi u dijagnozi disfunkcije leve komore (LVD)

Sve forme natriuretičkih peptida rastu paralelno sa kliničkom težinom srčane insuficijencije procenjene prema NYHA klasifikaciji. BNP i NT-proANP su značajno povišeni kod NYHA I pacijenata i u većini studija BNP je bolji marker za dijagnozu asimptomatske i simptomatske disfunkcije leve komore (4–7).

U studiji Friedl-a i sar. (4) gde je stadijum NYHA I striktno definisan, od svih ispitivanih natriuretičkih peptida (BNP i različiti fragmenti ANP) samo koncentracija BNP je značajno viša kod pacijenata sa asimptomatičnom LVD nego u kontrolnoj grupi. NYHA I pacijenti i kontrolna grupa su imali uporedive rezultate pri fizičkom opterećenju. Međutim kod NYHA I pacijenata, frakcija izbačene krvi iz leve komore (*engl. left ventricular ejection fraction, LVEF*) u mirovanju i pri fizičkom opterećenju je bila značajno niža nego u kontrolnoj grupi, a takođe je izostalo i fiziološko povećanje u LVEF kod fizičkog napora. Kod ovih pacijenata od svih peptida, BNP je najbolje korelirao sa LVEF, mada su korelacioni koeficijenti bili umerenih vrednosti. Fruhwald i sar. (8) su pokazali da postoji bliska povezanost između NT-proANP i BNP i Doppler ehokardiografskih merenja punjenja leve komore kao indikatora dijastoličke disfunkcije kod dilatirane idiopatske kardiomiopatije.

Literaturni podaci pokazuju da BNP nastavlja da bude superiorni kardijačni hormon za detekciju LVD.

Dijagnostička tačnost određivanja BNP varira od ume-  
rene do dobre. Kod studija koje uključuju neselektovane pacijente sa LVD (asimptomatične i simptomatične) vrednosti površine ispod ROC (*engl. Receiver Operating Characteristic*) krive za BNP kao markera LVD se kreću u rasponu od 0,8 do 0,9, a ako se uključuje u analizu samo pacijenti bez ili samo sa blagim simptomima, vrednosti površine ispod ROC krive su oko 0,7. Sve forme ANP imaju lošiju dijagnostičku tačnost za detekciju LVD bez simptoma od BNP. Merenje srčanih natriuretičkih peptida posle fizičkog napora, kao i kombinacija određivanja različitih peptida, ne dovodi do poboljšanja dijagnostičke tačnosti (5–7).

McDonagh i sar. (6) su pokazali da je BNP koristan za otkrivanje srčane insuficijencije u kasnijim stadijumima, ali nije dovoljno dobar da razlikuje sistoličku difunkciju manjeg stepena od očuvane funkcije. Smith i sar. (9) su testirali korisnost BNP-a u dijagnozi sistoličke LVD kod starijih ljudi i došli do zaključka da je BNP korisno sredstvo za isključivanje prisustva bolesti, ali ima ograničenu vrednost za njeno otkrivanje. Generalno, dosadašnji podaci pokazuju da je BNP pogodan marker za otkrivanje nezdravog srca; povišena vrednost BNP je uvek dovoljno upozorenje za dalje ispitivanje, dok normalna vrednost ne bi trebala biti u vezi sa ozbiljnijom ventrikularnom disfunkcijom.

Između vrednosti NT-proBNP i BNP postoji visok stepen korelacije ( $r = 0,88$ ), tako da NT-proBNP ima sličnu dijagnostičku vrednost kod LVD kao i BNP. Veličina porasta NT-proBNP-a u odnosu na kontrolnu grupu je veća nego kod BNP-a, što ukazuje da je ovaj peptid možda osetljiviji marker za otkrivanje rane LVD od BNP. Međutim izvesni podaci su pokazali da je BNP bolji marker za dijagnozu LVEF <40% (osetljivost 0,73 i specifičnost 0,77), mada se vrednosti NT-proBNP nisu značajno razlikovale od vrednosti BNP, a oba peptida su bila u značajnoj korelaciji sa LVEF (2). Da li je BNP bolji marker u odnosu na NT-proBNP ili obrnuto, još uvek nije dovoljno ispitano.

#### *Natriuretički peptidi kao prognostički markeri kod srčane insuficijencije*

Neuroendokrina aktivacija se pokreće u ranoj fazi srčane insuficijencije i u korelaciji je sa mortalitetom. Visoki nivoi neurohumoralnih faktora kao što su natriuretički peptidi, norepinefrin, renin i endotelin-1 su udruženi sa povećanim mortalitetom kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom. Tsutomoto i sar. (10) su pokazali da između norepinefrina, angiotenzina II, endotelina, ANP-a i BNP-a, BNP je najbolji marker za procenu prognoze kod pacijenata sa uznapredovalom srčanom insuficijencijom kao i kod onih sa asimptomatičnom i minimalno simptomatičnom LVD. BNP je bio jedini neurohumoralni marker koji je obezbedio informacije o prognozi nezavisno od hemodinamičkih markera (kao što su LVEF, volumen i pritisak leve komore na kraju dijastole i zaostali priti-

sak u plućnim kapilarama). Pacijenti sa niskim koncentracijama BNP-a u plazmi imaju odličnu dugoročnu prognozu. S druge strane, visoke koncentracije BNP-a su u vezi sa visokim mortalitetom – približno 60% u trogodišnjem praćenju.

#### *Natriuretički peptidi u praćenju tretmana kod srčane insuficijencije*

Nekoliko studija je pokazalo da je moguće smanjiti koncentraciju srčanih natriuretičkih peptida kod srčane insuficijencije terapijskim intervencijama. Znatno bolji rezultati se postižu u terapiji ako se ona primenjuje na osnovu merenja koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a, nego na osnovu kliničkih znakova i simptoma. Tako npr. podaci (11) pokazuju da je doziranje ACE inhibitora ili beta-blokatora na osnovu nivoa BNP-a udruženo sa efikasnijom inhibicijom RAAS-a, smanjenjem frekvencije miokarda i povećanim kapacitetom kod fizičkog opterećenja, ako se uporedi sa klasičnim načinom primene terapije. Prema tome srčani natriuretički peptidi su korisni prognostički indikatori koji mogu pomoći kliničaru kada treba da intenzivira tretman kod svakog pojedinačnog pacijenta.

#### *Natriuretički peptidi kod opterećenja desne komore i plućne hipertenzije*

Klinički značaj natriuretičkih peptida u izolovanom opterećenju desne komore je manje ispitivan nego kod opterećenja leve komore. Uzroci insuficijencije desnog srca su opterećenje volumenom usled npr. kongenitalnih srčanih bolesti ili usled opterećenje pritiskom kod hroničnih respiratornih bolesti i tromboemboličke plućne hipertenzije. Kod plućne hipertenzije, povišene koncentracije natriuretičkih peptida u plazmi je proporcijalno veličini disfunkcije desne komore, ali je porast ANP-a manji od BNP-a. Ovi peptidi takođe imaju kompenzatornu ulogu, tj. održavaju kardiopulmonalnu homeostazu preko redukcije predhodnog i naknadnog opterećenja desnog srca. Njihov porast odražava stepen hipoksije koja je posledica vazokonstrikcije kod hroničnih respiratornih bolesti. Koncentracije ANP-a i BNP-a u plazmi u bliskoj su korelaciji sa srednjim plućnim arterijskim pritiskom, srednjim pritiskom desne pretkomore, pritiskom u desnoj komori na kraju dijastole i plućnim vaskularnim otporom. (I obratnoj korelaciji su sa veličinom frakcije izbacivanja desne komore (12). BNP je sa hemodinamičkim markerima opterećenja i masenog indeksa desne komore u bližoj korelaciji nego ANP. Takođe je i bolji prognostički marker kod pacijenata sa hroničnim respiratornim bolestima ili primarnom plućnom hipertenzijom, zato što je i u insuficijenciji desnog srca, desna komora glavni izvor cirkulišućeg BNP-a.

### *Natriuretički peptidi kod koronarne arterijske bolesti*

Pošto je koronarna arterijska bolest glavni uzrok srčane insuficijencije skoro je nemoguće razdvojiti efekte ove bolesti na nivo natriuretičkih peptida u krvi od efekata od strane LVD. Međutim poznato je iz eksperimentalnih studija i kliničkih ispitivanja da se natriuretički peptidi oslobađaju iz ishemičnih kardiomiocita i da hipoksija sama po sebi stimuliše oslobađanje ovih peptida iz miokardijuma. Najteži oblici ishemije miokarda mogu dovesti do infarkta miokarda.

Akutni infarkt miokarda (AIM) je udružen sa kompleksnom neurohormonalnom aktivacijom koja uključuje RAAS, simpatikus i povećanu sekreciju arginin-vazopresina i adrenalnih kateholamina u prvih 2–3 dana od nastanka infarkta. Natriuretički peptidi su takođe znatno povišeni za vreme akutne faze, i verovatno imaju kompenzatornu ulogu. Ovaj porast verovatno nastaje usled nekoliko faktora, kao što su poremećaji u hemodinamici, ishemija, povećana sinteza, naročito u periinfarktnoj zoni ili oslobađanje iz nekrotičnog miokarda. Najveće vrednosti ANP-a su pronađene ubrzo posle početka infarkta, obično na prijemu, a zatim one opadaju i kasnije ponovo rastu. Koncentracije ANP-a drugog ili trećeg dana su u vezi sa LVEF. S druge strane pik porasta vrednosti BNP-a i NT-proBNP-a se javlja oko 16 sati posle početka infarkta, a zatim se njihove vrednosti snižavaju. Kod pacijenata sa LVD sekundarni pik je primećen za vreme subakutne faze nekoliko dana posle AIM. Od svih natriuretičkih peptida BNP i NT-proBNP su u najbližoj korelaciji sa LVEF kod pacijenata sa AIM i ove korelacije su u višem stepenu nego između LVEF i kateholamina, renina, angiotenzina i aldosterona (13).

### *Natriuretički peptidi kao prognostički markeri kod subakutne faze AIM*

Količina i vreme kursa neurohormonalne aktivacije kod AIM zavisno je od stepena LVD. Prolazna neurohormonalna aktivacija u okviru prva dva do tri dana je tipična za nekomplikovan AIM, dok je stalno prisutna aktivacija u vezi sa pojavom srčane insuficijencije, morbiditeta i mortaliteta. Nizak nivo neurohormonalne aktivacije može biti i 1–2 nedelje posle infarkta, ukoliko se srčana insuficijencija ne tretira sa diureticima. Natriuretički peptidi su najbolji prognostički markeri morbiditeta i mortaliteta za vreme subakutne faze AIM. U odnosu na ANP i NT-proANP, BNP je jedini značajni nezavisni prognostički marker kardiovaskularnog mortaliteta. Rizik se ne može proceniti klinički ili samo merenjem LVEF (14).

### *Natriuretički peptidi kod drugih bolesti*

Povećanje nivoa natriuretičkih peptida u plazmi nije specifično samo za srčanu insuficijenciju, već se javlja u svim edematoznim poremećajima, kao što je

hepatična ciroza sa ascitesom i neke endokrine bolesti (Kušingov sindrom, primarni hiperaldosteronizam).

### *Natriuretički peptidi kod sistemske arterijske hipertenzije*

Natriuretički peptidi su umereno povećani (20–100%) kod nekih ali ne i svih pacijenata sa sistemskom arterijskom hipertenzijom u poređenju sa kontrolnom grupom gde je krvni pritisak normalan. Porast ovih peptida je u vezi sa masenim indeksom leve komore, hipertrofijom leve komore i dijastoličkom LVD. Koncentracije natriuretičkih peptida u plazmi nisu značajno povećane kod hipertenzivnih pacijenata sa normalnom geometrijom leve komore u odnosu na normotenzivne osobe. Kao dodatak hipertrofiji leve komore i funkcionalnim posledicama ventrikularnog remodeliranja, opadanje renalne funkcije doprinosi aktivaciji natriuretičkih peptida u uznapredovaloj esencijalnoj ili renalnoj hipertenziji. Abnormalnosti u ventrikularnoj relaksaciji prouzrokuju porast pritiska u levoj komori na kraju dijastole. Posledica toga je da dolazi do porasta pritiska i tenzije zida u desnoj pretkomori, što stimuliše oslobađanje ANP-a i NT-proANP-a. Koncentracije ovih peptida su u korelaciji sa dimenzijama leve pretkomore kod pacijenata sa hipertenzijom. BNP se smatra pouzdanijim indikatorom hipertrofije leve komore nego ANP. BNP je povećan kod hipertenzivnih pacijenata sa hipertrofijom leve komore zbog njenog opterećenja ili zbog depresije dijastoličke funkcije ako je očuvana funkcija sistole (7, 15). Međutim, određivanje natriuretičkih peptida je od slabog značaja za razlikovanje osobe sa izolovanom hipertrofijom leve komore i onih sa LVD sa ili bez hipertrofije leve komore.

### *Natriuretički peptidi kod bubrežne insuficijencije*

U bubrežima natriuretički peptidi stimulišu dilataciju aferentnih arteriola i konstrikciju eferentnih arteriola, dovodeći do povećanja pritiska u glomerularnim kapilarama uz povećanje glomerularne filtracije. Natriuretički peptidi takođe povećavaju natriurezu preko direktnog delovanja na tubule, tj. preko inhibicije reapsorpcije natrijuma u sabirnim cevčicama. U bubregu ovi peptidi inhibiraju oslobađanje renina iz *macula densa* i aldosterona iz *zona glomerulosa*. Takođe inhibiraju tubularni transport vode, delujući suprotno vazopresinu.

Koncentracije natriuretičkih peptida su znatno povećane kod renalne insuficijencije (16), a uopšteno se smatra da je glavni mehanizam tog porasta širenje volumena telesnih tečnosti. Pored toga često prisutno srčano oboljenje, kao i smanjena renalna eliminacija ovih peptida dodatno utiču na njihov porast. Podaci pokazuju da je BNP koristan za dijagnozu hipertrofije leve komore i za isključivanje prisustva disfunkcije leve komore kod uremičnih pacijenata na hroničnoj dijalizi (17).

## THE SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF HEART NATRIURETIC PEPTIDES IN HEART INSUFFICIENCY

Marijana Dajak<sup>1</sup>, Svetlana Ignjatović<sup>2</sup>, Nada Majkić-Singh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia

<sup>2</sup>School of Pharmacy, University of Belgrade and Institute of Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**Summary:** Heart natriuretic peptides, atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) act as key regulators of homeostasis of body fluids volume and blood pressure, by decreasing salt excess and water retention, and by inhibiting intensive action of sympathetic nervous system and secretion of vasoconstrictor hormones. Plasma ANP, N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (NT-proANP), BNP and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations are considerably increased in heart insufficiency. Intracardiac pressure and atrial and ventricular wall tension are the prime regulators of natriuretic peptides release from the heart. ANP primarily reflects atrial, and BNP ventricular overload. The *in vitro* stabilities of NT-proANP, BNP and NT-proBNP in EDTA whole blood are sufficient for routine determination. Specific immunochemical tests with acceptable precision are commercially available. However, the determinations are not standardized, which makes difficulties during the comparison of results gained by tests from different manufactures. BNP and NT-proBNP are, in relation to ANP and NT-proANP, better diagnostic and prognostic markers of heart insufficiency. BNP measurement is useful for screening in high-risk population. BNP has an excellent negative predictive value for left ventricular dysfunction. It is also suitable for screening hypertensive patients for the discovery of hypertrophy or/and dysfunction of left ventricle, as well as for risk assessment during the subacute phase of acute myocardial infarction. BNP and NT-proBNP measurement is also useful for treatment guidance and optimisation of therapy in heart insufficiency. However, BNP determination cannot replace echocardiography or similar techniques, because these methods provide different information. Thus for the cardiologists natriuretic peptides determination is useful addition to the standard clinical investigation of patients with ventricular dysfunction.

**Key words:** atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, N-terminal pro-atrial natriuretic peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, heart insufficiency

### Literatura

- Mair J, Friedl W, Thomas S, Pushendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Invest* 1999; 59 (suppl 230): 132–42.
- Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39 (7): 571–88.
- Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Pagani F, Giubbini R, Bonini E. Rapid determination of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41 (2): 164–8.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–53.
- Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Pushendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129–36.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
- Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–94.
- Fruhwald FM, Fahrleitner A, Watzinger N, Fruhwald S, Dobnig H, Schumacher M, et al. Natriuretic peptides in patients with diastolic dysfunction due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 1415–23.
- Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *Br Med J* 2000; 320: 906–8.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanga T, Maeda Y, Fukai D, et al. 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: 509–16.
- Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomised comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138: 1126–32.

12. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202–8.
13. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougassaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82–91.
14. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee W, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction - comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963–9.
15. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Inoue H. Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 921–4.
16. Akiba T, Tachibana K, Togashi K, Hiroe M, Marumo F. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995; 44 (suppl 1): S61–S64.
17. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH, Singer DR. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for non-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. *Clin Sci* 1998; 95: 235–9.

*Rad primljen: 15. 09. 2003.*

*Prihvaćen za štampu: 05. 11. 2003.*