

# Natriureetiliste peptiidide kasutusvõimalusi südamehaiguste käsitlemisel

Kaja Kallion<sup>1</sup>, Agu Tamm<sup>1</sup>, Rein Teesalu<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ sisekliinik, <sup>2</sup>TÜ kardioloogiakliinik

natriureetilised peptiidid, NT-proBNP, südamepuudulikkus, äge koronaarsündroom, prognoos

**Natriureetilisi peptiide (NP) sünteesitakse südamelihase rakkudes vastusena südameseina pingele ja plasmamahu suurenemisele ning neil on diureetiline, natriureetiline ja vasodilateeriv toime. Kliinilises praktikas on neid peptiidhormoone võimalik kasutada südamepuudulikkuse (SP) diagnostikas, südame-veresoonkonna haiguste prognoosimisel ja SP ravi jälgimisel. SPd välistava testina on NPde määramine kliinilises praktikas kinnitust leidnud, nende kasutamine prognostilise näitajana ja SP ravi jälgimisel vajab veel lisauuringuid. Paari viimase aasta jooksul on üht NPdest – NT-proBNP-d – võimalik määrata ka Eestis.**

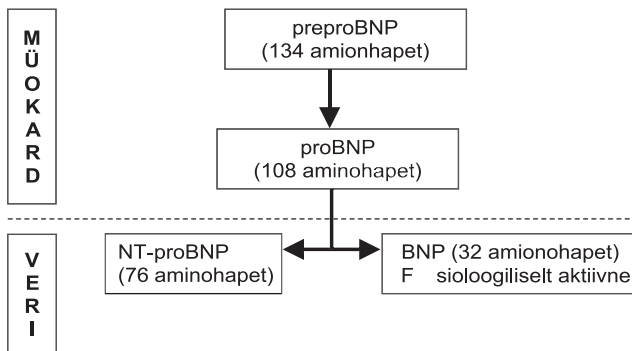
Natriureetilised peptiidid (NPd) on peptiidhormoonid, mida inimorganismis sünteesitakse peamiselt südamelihase rakkudes vastusena südameseina pingele ja plasmamahu suurenemisele. NPdel on diureetiline, natriureetiline ja vasodilateeriv toime. Selle tulemusena paraneb tsentraalne hemodünaamika südamepuudulikkusega (SP) patsientidel ja alaneb arteriaalne vererõhk, eriti hüpertensiooniga patsientidel (1).

Oletus, et südamel võib olla endokriinne funktsioon, tekkis ligikaudu 50 aastat tagasi, kuid selle tähelepaneku kliinilisest tähtsusest on räägitud alles viimase 10–15 aasta jooksul. Viimasel aastakümnel on näidatud, et need peptiidid on oma patofüsioloogilisest funktsioonist lähtuvalt tähtsad 1) südamepuudulikkuse diagnoosimisel, 2) südame-veresoonkonna haiguste

prognoosi hindamisel ja 3) võimalik, et ka SP ravi jälgimisel (2).

Tänaseks on kirjeldatud 4 erinevat NPd: ANP (atriaalne ehk kodade NP), BNP (B-tüüpi NP), CNP (C-tüüpi NP) ja DNP (D-tüüpi NP). Neist olulisemad ja süsteemse toimega on kaks esimest. CNPd sünteesitakse kesknärvisüsteemi rakkudes ja veresoontes ning tal on vaid lokaalne toime. DNP olemasolu ja roll inimorganismis vajab veel selgitamist (2). ANPd sünteesitakse peamiselt südame kodades, vähemal määral vatsakestes ja tema kontsentratsioon SP korral suureneb vähe võrreldes BNPga. Samuti on ANP preanalüütiliselt tundlikum kui BNP (1).

BNPd sünteesitakse peamiselt vatsakestes. Muutused BNP sünteesis võivad tekkida isegi siis, kui üldised hemodünaamilised parameetrid jäävad



Joonis 1. Natriureetiliste peptiidide (NP-de) süntees ja sekretsioon BNP näitel.

veel muutumatuks. Seetõttu on BNP kontsentratsiooni muutused vatsakeste funktsiooni häiretele iseloomulikumad kui ühelgi teisel NP-l (1). On olemas ka nende hormoonide prohormoonid (N-terminaalne(NT)-proANP, NT-proBNP), mis on suhteliselt suure molekulmassiga ega ole füsioloogiliselt aktiivsed, kuid mille kontsentratsioonid muutuvad sarnaselt füsioloogiliselt aktiivse vormiga (2) (vt jn 1).

Paari viimase aasta jooksul on ühte NPdest – NT-proBNP-d – võimalik määrata ka Eesti laborites.

### BNP või NT-proBNP?

Tervetel isikutel on BNP ja NT-proBNP plasma kontsentratsioonid sarnased. Vasaku vatsakese düsfunktsiooni puhul on **NT-proBNP** väärtused 2–10 korda suuremad kui BNP omad. Sellest tulenevalt võiks NT-proBNP olla SP korral parem näitaja kui BNP (2). NT-proBNP eeliseks on ka tema hea analüütiline stabiilsus (BNP säilib külmapitemperatuuril 4–24 tundi, NT-proBNP >72 tundi) ning väiksem bioloogiline variatsioon võrreldes BNPga (1).

Teiselt poolt sõltub NT-proBNP rohkem kui BNP neerutalitlusest, kuna NT-proBNP eliminatsioon toimub neerude kaudu, BNP-l aga ensümaatilise lagundamise ja kliirensretseptorite abil. Seega, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFK) on alla 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ei ole NT-proBNP otsustuspiirid SP diagnoosimisel nii täpsed kui normaalse GFKga patsientidel (2). Mõned autorid nimetavad NT-proBNP-d seepärast kardiorenaalseks markeriks. Lisaks sõltub NT-proBNP diagnostiline läviväärtus ka patsiendi vanusest. Kuna GFK väheneb vanusega, siis on NT-proBNP väärtus SP välistamiseks alla 75aastastel <125 pg/ml ja üle 75 a seas <450 pg/ml. 65–85aastastel ei pruugi testi tulemus olla üheselt tõlgendatav (1).

**BNP** tugevad küljed on järgmised: 1) saadaval kiiresti, 2) vähem mõjutatud patsiendi vanusest ja neerutalitlusest, 3) eksisteerib ühtne heaks kiidetud otsustuspiir südamepuudulikkuse välistamiseks (100 pg/ml) (1).

Seega on mõlemal testil oma tugevad ja nõrgad küljed ning see, kas kliinilises praktikas kasutada BNPd või NT-proBNP-d (või mõlemat), vajab kokkuleppimist nii Eestis kui mujal maailmas. Samuti peab tõdema, et erinevate analüüsimetoditega saadud tulemused võivad üksteisest oluliselt erineda ning nii BNP kui ka NT-proBNP testid vajavad standardimist.

### Referentsväärtused ja bioloogiline varieeruvus

NPde kontsentratsioone mõjustavad paljud füsioloogilised tegurid, nagu ööpäevane rütm, patsiendi vanus, sugu, füüsiline koormus, keha asend, soola ja vedeliku tarbimine ning mõned ravimid.

Kolme Euroopa epidemioloogilise uuringu summaarse analüüsi põhjal võib NT-proBNP kontsentratsiooni kasvuks pidada alla 70 a naistel >88 pg/ml, üle 70 a naistel >123 pg/ml, samaealistel meestel vastavalt >49 pg/ml ja >67 pg/ml (s.o väärtus ELISA-testiga, mis ületab tervete inimeste 95. protsentiili tulemust) (3).

NPde bioloogiline varieeruvus on võrreldes teiste laboratoorsete analüüsidesega küllaltki suur, sellest tuleneb suure ulatusega minimaalselt oluline muutus (MoM) NPde väärtuste dünaamika jälgimisel (s.t ravitulemuste hindamisel võib kindlalt usaldada muutust, mis erineb lähteväärtusest ~80%) (vt tabel 1).

Suur individuaalne ja isikutevaheline variatsioon suurendab valepositiivsete ja valenegatiivsete tulemuste hulka ning põhjustab tulemuste kattumise erineva haiguse raskusastmega patsientide

**Tabel 1. NT-proBNP bioloogiline varieeruvus ja MoM SPga patsientidel (4)**

	Ööpäevane	Päevadevaheline	Nädalatevaheline
CVb, %	9	20	35
MoM(95%), %	25 (21)	55 (46)	98 (80)

CV<sub>b</sub> – bioloogiline variatsioon, MoM(95%) – minimaalselt oluline muutus 95% tõenäosusega (sulgudes käesoleva artikli autorite arvatud väärtused).

ja tervete vahel. Variatsiooni saab pisut vähendada, standardides maksimaalselt ülal nimetatud preanalüütilisi tegureid (4).

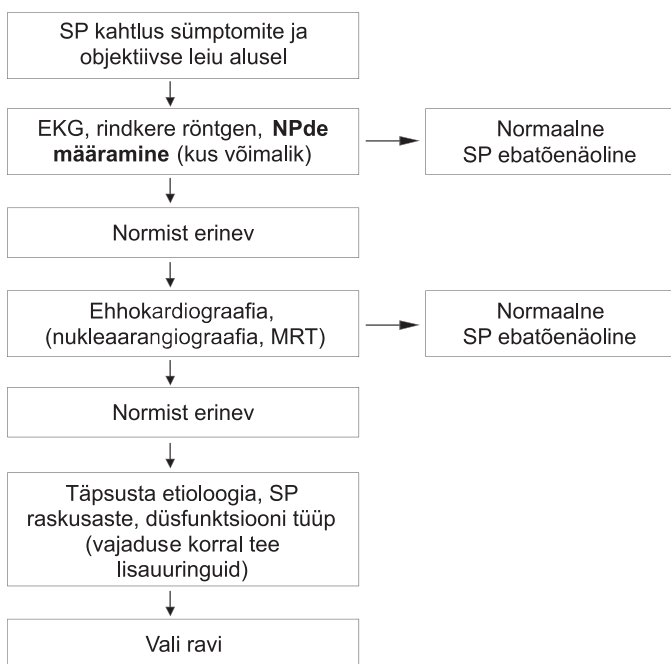
### NPde kasutamine SP diagnoosimisel ja raskusastme hindamisel

SP diagnoosimine on tihti raske, sest patsiendi sümptomid on mittespetsiifilised ja haiguse algusjärgus ka tagasihoidlikud. Vaid <40% esmatasandil diagnoositud SPdest leiab kinnitust hilisemate spetsiifilisemate uuringute käigus, mis tihti on kallid, aeganõudvad ja patsiendile koormavad (5). Euroopa Kardioloogide Selts on välja andnud kroonilise SP diagnoosimise ja ravi juhendi, mille on heaks kiitnud ka Eesti Kardioloogide Selts. Selles juhendis on öeldud, et NPde määramine on kasulik eeskätt SPd välistava testina, kuna negatiivsel testil on püsiv ja väga suur diagnostiline väärtus (6) (vt jn 2).

Mitmed uuringud on näidanud, et NPde sisalduse määramine on SP diagnoosimise esmastest võimalustest (EKG, rindkere röntgen, subjektiivsed kaebused) kõige parem vasaku vatsakese düsfunktsiooni marker (5). Diagnostilist täpsust suurendab veelgi mitmete testide omavaheline kombineerimine.

Eespool mainitud kolme Euroopa epidemioloogilise uuringu summaarsel analüüsil peeti NT-proBNP kontsentratsioon suurenekuks, kui see ületas tervete uuritavate 95. protsentiili väärtuse. Sellisel juhul oli NT-proBNP kontsentratsiooni suurenemise sensitiivsus SP diagnoosimisel 75% ja negatiivne ennustajõud 99%. 30% kõikidest suurenenud NT-proBNP väärtustest olid seletatavad SP või vasaku vatsakese düsfunktsiooni esinemisega; 64%-l esines mõni muu südame morfoloogiline või funktsionaalne häire või häirunud neerutalitlus. NT-proBNP osutus täpseks diagnostiliseks testiks SP välistamisel rahvastikus ja vasaku vatsakese düsfunktsiooni välistamisel hingeldusega patsientidel. Suurenenud NT-proBNP väärtus osutas "kardiorenaalsele distressile", mille täpse põhjuse selgitamine oleks vajanud edasisi spetsiifilisemaid uuringuid (3).

NT-proBNP sisaldus kasvab märgatavalt koos NYHA (*New York Heart Association*) klassifikatsiooni klassi ja vasaku vatsakese düsfunktsiooni raskusastmega, kuid esineb kattumine erinevate haiguse raskusastmete ning tervete vahel, mistõttu NT-proBNP spetsiifilisus ja positiivne ennustav väärtus SP ning vasaku vatsakese düsfunktsiooni



Joonis 2. Südamepuudulikkuse (SP) diagnoosimise algoritm (6).

diagnoosimisel ja raskusastme hindamisel on madalad (7, 8).

### **NPde kasutamine prognoosi hindamisel**

Paljud autorid on leidnud, et BNP ja NT-proBNP võivad olla kasulikud prognostilised näitajad peamiselt SP ning ägeda koronaarsündroomi korral. **SP** puhul on nii BNP kui ka NT-proBNP suur sisaldus sõltumatuks suremuse riskiteguriks (5). Taani uurigus, kus NT-proBNP kontsentratsioon määrati 161-l SP tõttu hospitaliseeritud patsiendil, oli patsientide suremus ühe aasta möödudes 30%. Plasma NT-proBNP sisaldus oli märkimisväärselt suurem neil patsientidel, kes surid, võrrelduna nendega, kes ei surnud (mediaanid vastavalt 3799 pg/ml ja 1130 pg/ml). NT-proBNP osutus tugevaks suremuse prognostiliseks näitajaks sõltumata patsiendi east, soost, NYHA-klassist ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioonist (9).

Ka ägedate koronaarsündroomide puhul pakuvad NT-proBNP ja BNP analüüsid kasulikku lisainformatsiooni patsiendi prognoosi kohta. Hiljutise metaanalüüsi tulemuste põhjal saab väita, et BNP ja NT-proBNP on ägeda koronaarsündroomiga patsientidel nii lühi- kui ka pikaajalise suremuse riskitegurid (šansside suhe (OR) vastavalt 4,3; 95% usalduspiirid (CI) 3,8–4,9 ja 3,4; 95% CI 2,4–4,7). Sama töö näitab, et prognostiline väärtus ei sõltu sellest, kas määrata NPde sisaldus esimesel kokkupuutel patsiendiga (OR 4,4; 95% CI 3,8–5,1) või teha seda hiljem tema haiglasoleku vältel (OR 3,5; 95% CI 2,6–4,7) (10).

Isheemia korral on NPde plasmakontsentratsiooni suurenemise põhjuseks vatsakeste seina pinge suurenemine, seega võib NPde sisaldus peegeldada isheemia ulatust ka siis, kui nekroosi välja ei kujune. Ebastabiilse stenokardiaga patsientide NT-proBNP väärtused on tunduvalt suuremad kui stabiilse stenokardiaga patsientidel või tervetel kontrollisikutel (11).

**Ägeda müokardiinfarkti** korral suurenevad NT-proBNP väärtused tunduvalt, saavutades maksimumi 24 tunni jooksul pärast sümptomite algust, ja need jäävad suureks ka infarkti postakuutes

faasis. Üle mediaani asuv NT-proBNP väärtus on seotud suurema suremuse ja SP tekkimisega pärast ägedat müokardiinfarkti. Samuti korreleerub see väärtus vatsakeste dilatatsiooni, remodelleerumise ja düsfunktsiooni astmega (10, 11). Prognostiline väärtus ei sõltu patsiendi vanusest, soost, troponiini väärtustest ega teistest biokeemilistest markeritest (11).

GUSTO-IV (*Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*) alauuringus keskenduti NT-proBNP prognostilisele tähtsusele **ägeda koronaarsündroomiga** haigetel, kellel puudus ST-segmendi elevatsioon. NT-proBNP määrati 6800 patsiendil, mediaan oli 669 ng/l. Esines eksponentsiaalne seos NT-proBNP kontsentratsiooni ja ühe aasta suremuse vahel. Üle 90% surmajuhumitest esines patsientidel, kelle NT-proBNP väärtus ületas 90. protsentiili piiri (NT-proBNP väärtus >15 korra suurem kui normiväärtus). Troponiin T ja CRV väärtuste suurenemine ning vähenenud kreatiniini kliirens olid samuti seotud suurema suremuse riskiga, kuid parim tulemus saadi erinevate riskitegurite kombineerimisel. Samas ei leitud seost NT-proBNP väärtuse ja korduva isheemilise ataki vahel 30päevase jälgimisaja jooksul (12).

FRISC II (*Fast Revascularization during Instability in Coronary artery disease*) uuringus jälgiti varase invasiivse ravi efekti suure NT-proBNP väärtusega ebastabiilse stenokardiaga patsientidel. Kokku määrati NT-proBNP 2019 patsiendil, mediaan oli 535 ng/l, keskmine patsientide jälgimisaeg oli 2 aastat. NT-proBNP oli sõltumatu suremuse riskinäitaja. Suremus vähenes invasiivse ravi tulemusel (varajane revaskularisatsioon) kõige rohkem suure NT-proBNP väärtusega patsientidel. Parim tulemus saadi juhul, kui suur NT-proBNP väärtus oli seotud suure IL-6 sisaldusega. Väikse NT-proBNP väärtuse korral invasiivne ravi suremust ei vähenanud (13).

Nagu eestpoolt selgub, on enamikus kliinilistes uuringutes prognoosi aluseks võetud uuringupopulatsiooni NT-proBNP mediaan ja see, kas patsiendi väärtus asub ülal- või allpool mediaani. Konkreetseid prognostilisi läviväärtusi NPde jaoks

pole välja pakutud ning erinevatel autoritel esineb lahkavamus selles osas, kas ja milliseid näitajaid peaks see arvesse võtma (nt patsiendi vanus, sugu, täpne diagnoos, aeg sümptomite algusest NPde määramiseni vm).

### **NPde kasutamine SP ravi jälgimisel**

NPde kontsentratsiooni vähenemine ravi käigus viitab SP paremale prognoosile (vähem korduvad hospitaliseerimisi, väiksem suremus) (14). Seni on NPde sisaldust vähendav toime tõestatud AKE inhibiitoritel, diureetikumidel, nitropreparaatidel ja valsartaanil (5).

Bayes-Genis'i jt uuring näitas, et esineb seos SP tõttu hospitaliseeritud patsientide NT-proBNP kontsentratsiooni ja patsiendi seisundi paranemise vahel. NT-proBNP väärtus määrati 24 tundi pärast hospitaliseerimist ja 7. ravipäeval. Püsiva dekompenseeritud SPga patsientide NT-proBNP väärtus 7. päeval oli suurem kui neil patsientidel, kellel sümptomid täiesti kadusid. NT-proBNP kontsentratsioon vähenes vastavalt 21% ja 56% (15).

Üksikute katseuuringute andmetel on ravi reguleerimine individuaalse NPde sisalduse põhjal andnud paremaid ja püsivamaid ravitulemusi. Kardiovaskulaarsete sündmuste arv (suremus, korduvad hospitaliseerimised SP tõttu, SP dekompenseerumine) jälgimisperioodi jooksul oli neil patsientidel väiksem kui neil, keda raviti standardsete raviskeemide alusel (5, 14).

Edasise uurimise objektiks jääb küsimus, kas peaks kasutama mingit kindlat NPde väärtust, mille saavutamisel võib SPga patsiendi haiglast koju lubada ning millest suurem sisaldus viitab pikema ja intensiivsema haiglaravi vajadusele, või seada eesmärgiks teatud muutuse protsent NPde kontsentratsioonis, mis lubaks patsiendi haiglast

välja kirjutada. NPde kontsentratsiooni muutuste hindamist segab nende suur bioloogiline variatsioon. Praegu on nende peptiidide individuaalne variatsioon suurem kui oodatav sisalduse vähenemine ravi käigus ning efektiivseid võimalusi selle vähendamiseks alles otsitakse (4, 16).

### **Kokkuvõte**

NPde määramine ei asenda teisi diagnostikavõtteid, kuid pakub sõltumatut lisainfot südame funktsiooni ja patsiendi kliinilise seisundi kohta. BNP ja NT-proBNP on diagnostiliselt täpsemad ja prognoosi hindamisel paremad näitajad kui ANP ja NT-proANP, kuna vabanevad eelkõige vatsakeste müokardist. Millist peptiidi kliinilises praktikas määrata, vajab veel kokkuleppimist nii Eestis kui ka mujal. Kindlasti on vaja standardida NPde määramiseks kasutatavad immuunanalüüsid, et eri meetoditel saadud tulemused oleksid omavahel võrreldavad.

Nende peptiidide määramise kindlaks näidustuseks on SP kahtlus. Väike NP sisaldus välistab SP suure tõenäosusega, suur NPde sisaldus suurendab sageli SP esinemise võimalust. SPd välistava testina on NPdel oma kindel koht ka kroonilise SP diagnostika- ja ravijuhendis.

NPd on prognostilise väärtusega eelkõige SP ja ägeda koronaarsündroomi korral. Siiski oleks vaja lisaandmeid nende kombineerimisvõimalustest teiste riskiteguritega, prognostilistest läviväärtustest ning raviviisidest, mis vähendaksid suure NPde kontsentratsiooniga seotud riski. SP ravi käigus võib NPde sisalduse määramine olla abiks patsiendi paranemise hindamisel. Edasised uuringud peaksid selgitama, kas NPde kontsentratsioonist lähtuval individuaalraviga on olulisi eeliseid traditsiooniliste raviskeemide ees.

## Kirjandus

1. Maisel AS, McCulloch PA. Cardiac natriuretic peptides: a proteomic window to cardiac function and clinical management. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 4):S3–12.
2. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:261–8.
3. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269–73.
4. Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, Dejongste MJL, van der Dijs FP, van den Ouweland JM, et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004;11:2052–8.
5. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004;50:33–50.
6. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
7. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289–93.
8. McCulloch PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(2):72–80.
9. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserves vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:335–41.
10. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail* 2004;6:327–33.
11. Jarai R, Penka M, Jordanova N, Wojta J, Huber K. Bedeutung des B-natriuretischen Peptids (BNP) bei koronarer Herzkrankheit. *J Kardiol* 2005;12:42–5.
12. James SK, Lindhal B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:275–81.
13. Jernberg T, James S, Lindahl B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. NT-proBNP in unstable coronary artery disease – experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *Eur J Heart Fail* 2004;6:319–25.
14. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail* 2004;6:359–63.
15. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004;6:281–7.
16. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail* 2004;6:351–4.

## Summary

### Use of natriuretic peptides in management of cardiovascular diseases

Natriuretic peptides (NPs) are peptide hormones, which are synthesized mainly in myocardial cells in response to increased cardiac wall stress and plasma volume. NPs have diuretic, natriuretic and vasodilative effects. This review article is focused on the problems of reference change values of NPs and on the usage of NPs 1) in diagnosis of cardiac failure (CF), 2) in prognosis of cardiovascular diseases and 3) in monitoring of CF treatment.

Suspected CF is a definite indication for determination of these peptides: low level of NPs

excludes CF with high probability; on the other hand, high level of NPs renders the CF diagnosis more probable. Usage of NPs as a prognostic marker and their value in monitoring of CF treatment needs further research. NPs have a prognostic value primarily in case of CF and acute coronary syndromes. During CF treatment, determination of the NPs' level helps assess improvement of the patient.

kaja.kallion@kliinikum.ee