SRČANI NATRIURETIČKI PEPTIDI U ZATAJIVANJU SRCA

CARDIAC NATRIURETIC PEPTIDES IN HEART FAILURE

DUBRAVKA ČVORIŠĆEC, IVANA ČEPELAK*

Deskriptori: Zatajenje srca – dijagnostika, patofiziologija; Atrijski natriuretski faktor – fiziologija, u krvi; Moždani natriuretski peptid – fiziologija, u krvi; Biološki markeri – u krvi

Sažetak. Zatajivanje srca je klinički sindrom karakteriziran abnormalnostima funkcije srca, skeletnih mišića i bubrega, stimulacijom simpatičkoga živčanog sustava i složenom slikom neurohormonskih promjena. Rana dijagnoza i terapija zatajivanja srca važni su čimbenici u smanjenju pobola i smrtnosti vezanih uz ovu bolest. Unatrag nekoliko godina brojni radovi pokazuju da su natriuretički peptidi biokemijski biljezi izbora u dijagnostici i stratifikaciji bolesnika sa zatajivanjem srca, pa je određivanje natriuretičkih peptida uključeno i u europske smjernice za postavljanje dijagnoze zatajivanja srca. Natriuretički peptidi pripadaju porodici od 4 peptida, prstenaste strukture, svaki sa 17 aminokiselina. Njihova tkivno-specifična raspodjela i regulacija su različite. Trenutačno ne postoji dogovor o najpouzdanijoj metodi određivanja ovih peptida. Smatra se, međutim, da su nekompetitivne imunokemijske metode pogodnije za određivanje u rutini (svakodnevnom radu) od kompetitivnih metoda.

Descriptors: Heart failure, congestive – diagnosis, physiopathology; Atrial natriuretic factor – physiology, blood; Natriuretic peptide, brain – blood; Biological markers – blood

Summary. Heart failure is a clinical syndrome characterized by abnormalities of cardiac, skeletal muscle, and renal function, stimulation of the sympathetic nervous system, and a complex pattern of neurohormonal changes. Early diagnosis and treatment of heart failure are important factors in reducing morbidity and mortality associated with the disease. During the past several years many studies have demonstrated that natriuretic peptides are the biochemical markers of choice for diagnosing and risk stratification of patients with chronic heart failure. The value of natriuretic peptides has already been recognized by their inclusion in the recent European guidelines for the diagnosis of chronic heart failure. The natriuretic peptides family is comprised of four peptides, each with common 17 amino acid ring structure. The tissue-specific distribution and regulation of each peptide are different. At present, there is no consensus on the most reliable method for natriuretic peptides assay, although non-competitive immunoassay may be more suitable for clinical routine than competitive assay.

Liječ Vjesn 2006;128:279–285

Zatajivanje srca

Zatajivanje ili insuficijencija srca najčešća je primarna dijagnoza pri otpustu iz bolnice i najčešći uzrok smrti u bolesnika starijih od 50 godina u zapadnim zemljama. Prevalencija simptomatskog zatajivanja srca u općoj europskoj populaciji u rasponu je od 0,4% do 2,0%. U populaciji starijoj od 65 godina prevalencija iznosi do 8%.[1] Najčešći uzroci zatajivanja srca su koronarna arterijska bolest, arterijska hipertenzija, kardiomiopatije i bolesti zalistaka. U oko 70% slučajeva uzrok zatajivanja srca su ishemija miokarda i arterijska hipertenzija. Uzrokom zatajivanja srca mogu biti i druge bolesti kao kronična opstruktivna bolest pluća, nefritisi, ciroza jetre, anemije, endokrine bolesti, neuromuskularne bolesti, autoimune bolesti i neoplazme. Stanja koja pridonose zatajivanju srca su infekcije, anemije/policitemije, aritmije, embolija pluća, pretilost, toksičnost alkohola i lijekova te fizička neaktivnost i muški spol.[2]

Zatajivanje srca krajnja je komplikacija većine bolesti srca, a označava nesposobnost srca da uz normalne volumene i tlakove punjenja izbacuje minutni volumen pod tlakom koji zadovoljava metaboličke potrebe organizma.[1,3] Taj složeni klinički sindrom karakteriziraju abnormalnosti funkcije srca, skeletnih mišića i bubrega, stimulacija simpatičkoga živčanog sustava i složena slika neurohormonskih promjena. Osnovni simptomi zatajivanja srca su dispneja, ortopneja ili dispneja u ležećem položaju, nepodnošenje tjelesnoga napora, osjećaj umora i periferni edemi.[4,5]

U dijagnostici i terapijskom pristupu zatajivanju srca rabi se najčešće klasifikacija bolesti temeljena na stupnju fizičke aktivnosti potrebne za ubrzanje simptoma (klasa I-IV) koju je preporučilo Njujorško kardiološko društvo (New York Heart Association), tzv. klasifikacija NYHA.[1,5] Ova je klasifikacija subjektivna pa su *American College of Cardiology i American Heart Association* postavili klasifikaciju koja se temelji na stupnjevanju progresije i strategiji tretmana zatajivanja srca.[6]

Za pravilnu i učinkovitu terapiju bolesnika vrlo je važno brzo i točno razlikovanje zatajivanja srca od drugih uzroka dispneje. Dijagnoza se često teško postavlja budući da su znakovi i simptomi u ranom stadiju bolesti nespecifični, fizikalni nalazi su nedovoljno specifični za postavljanje točne

* **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec, dr. med.); **Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Ivana Čepelak, spec. med. biokem.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Čvorišćec, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 14. rujna 2004., prihvaćeno 25. listopada 2005.

dijagnoze, a laboratorijske pretrage za dijagnostiku zatajivanja srca donedavno nisu postojale. Ehokardiografija, koja se smatra zlatnim standardom za otkrivanje disfunkcije lijevoga ventrikula, skupa je pretraga, nije uvijek dostupna i ne odražava uvijek akutno stanje. Lažna dijagnoza može biti opasna za život bolesnika budući da je terapijski pristup zatajivanju srca rizičan za bolesnike s drugim stanjima, kao što je npr. kronična opstruktivna bolest pluća koja ima iste primarne simptome. Stoga je prepoznavanje zatajivanja srca dijagnostički izazov, posebno za liječnike u primarnoj skrbi, koji najčešće i postavljaju suspektnu dijagnozu.

Pri laboratorijskoj obradi bolesnika sa zatajivanjem srca traže se uglavnom ove pretrage:[7]

1. kompletna krvna slika (budući da anemija pogoršava već postojeće zatajivanje srca)
2. albumin (hipoalbuminemija je drugi uzrok edema)
3. kreatinin u plazmi (upućuje na oštećenje bubrega)
4. kalij u plazmi (zbog eventualne hipokaliemije izazvane diureticima)
5. pretrage za ispitivanje funkcije štitnjače (tireotoksikoza)
6. feritin u plazmi* (hemokromatoza),
7. elektroforeza proteina u serumu i mokraći* (amiloid povezan s mijelomom)
8. endokrini uzroci hipertenzije* (Connov sindrom, Cushingov sindrom, feokromocitom, hiperparatireoidizam).

Radna skupina za dijagnostiku i tretman kroničnog zatajivanja srca Europskog društva za kardiologiju *(European Society of Cardiology)* preporučuje sljedeće laboratorijske pretrage za rutinsku dijagnostičku procjenu bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca: kompletnu krvnu sliku (hemoglobin, leukociti, trombociti), elektrolite, kreatinin, glukozu, »jetrene« enzime i kvalitativnu analizu mokraće. U razmatranje treba uzeti i dodatne pretrage koje uključuju C-reaktivni protein (CRP), tireotropin (TŠH), urate i ureju, dok je u akutnom pogoršanju zatajivanja srca važno isključiti akutni infarkt miokarda određivanjem specifičnih srčanih biljega.[8]

Posljednjih 15 godina postoji povećano zanimanje za otkrivanje specifičnih biljega zatajivanja srca i definiranja njihove dijagnostičke osjetljivosti i specifičnosti u postavljanju dijagnoze, praćenju bolesnika sa zatajivanjem srca i prognozi bolesti. Istodobno, pokušava se odrediti i njihovo značenje u dijagnostici drugih srčanih bolesti, kao i u bolestima drugih organa. Na tablici 1. navedeni su trenutačni potencijalni biljezi zatajivanja srca i njihove glavne značajke[1]. Najviše su ispitani biljezi zajedničkim imenom nazvani srčani natriuretički peptidi.

Srčani natriuretički peptidi

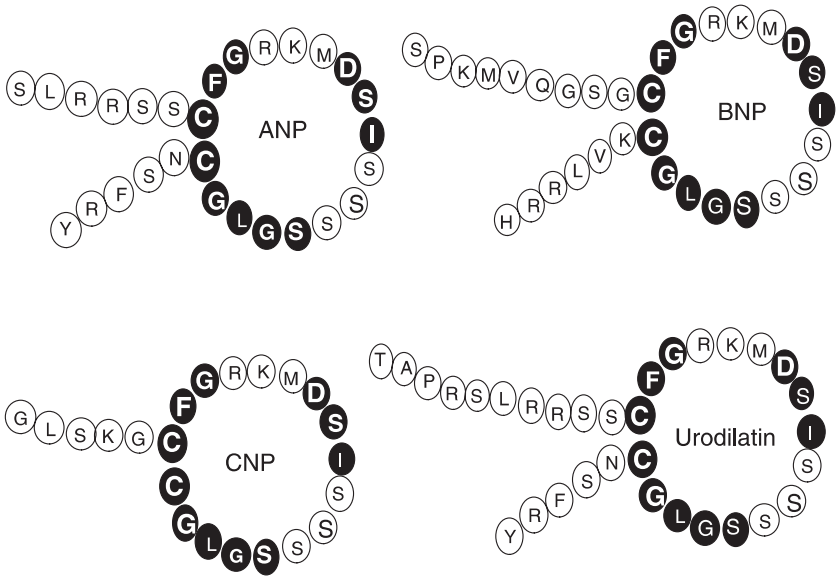
Nedavno je ponovno potvrđena korisnost određivanja srčanih natriuretičkih peptida, posebno B-tipa natriuretičkog peptida (BNP) ili NH_2-terminalnog fragmenta pro-BNP (NT-proBNP) za probiranje bolesti srca, stratifikaciju bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, otkrivanje lijeve ventrikularne sistoličke i/ili dijastoličke disfunkcije i diferencijalnu dijagnostiku dispneje.[9] Prema preporukama već spomenute Radne skupine za dijagnostiku i tretman kroničnog zatajivanja srca Europskog društva za kardiologiju određivanje srčanih natriuretičkih peptida uključeno je u prvi stupanj algoritma za dijagnostiku kroničnog zatajivanja srca zajedno s elektrokardiografijom (EKG) i rendgenskim pregledom pluća.[8] Međutim, smatra se i dalje da ulogu određivanja ovih biljega u identifikaciji i obradi osoba s asimptomatskom disfunkcijom ventrikula još treba pojasniti.

Srčani natriuretički peptidi članovi su porodice koju čine četiri natriuretička peptida sastavljena od 17 aminokiselina.[9–13] Jedanaest aminokiselina je identično postavljeno unutar središnjega prstena koji nastaje stvaranjem disulfidnog mosta između dvije molekule cisteina (slika 1). Porodica natriuretičkih peptida uključuje atrijalni natriuretički peptid (ANP, građen od 28 aminokiselina), moždani natriuretički peptid (BNP, naziv se zadržao iako je danas poznato da su najveće koncentracije u ventrikulu miokarda; građen od 32 aminokiseline) i njihove srodne peptide, strukturno

Tablica – Table 1. *Potencijalni biljezi zatajivanja srca (1) / Potential biomarkers of heart failure (1)*

Biljeg / Marker	Tip molekule / Molecule type	Veličina / Size	Podrijetlo / Origin
Natriuretički peptidi[a] *Natriuretic peptides*			
N-terminalni pro-ANP N-terminal pro-ANP	peptid / peptide	98 aminokiselina / amino acids	srce (atrij) / heart (atrium)
pro-ANP 99-126	peptid / peptide	28 aminokiselina / amino acids	srce (atrij) / heart (atrium)
pro-ANP 80-96	peptid / peptide	17 aminokiselina / amino acids	srce (atrij) / heart (atrium)
pro-ANP 26-55	peptid / peptide	30 aminokiselina / amino acids	srce (atrij) / heart (atrium)
BNP	peptid / peptide	32 aminokiseline / amino acids	srce (ventrikul) / heart (ventricle)
pro-BNP	peptid / peptide	108 aminokiselina / amino acids	srce (ventrikul) / heart (ventricle)
NT-pro-BNP	peptid / peptide	76 aminokiselina / amino acids	srce (ventrikul) / heart (ventricle)
Kardiotonični steroidi[b] *Cardiotonic steroids*			
DLIF	slični steroidima / like steroids	800 g/mol	kora nadbubrežne žlijezde / adrenal cortex
OLF	slični steroidima / like steroids	500 g/mol	kora nadbubrežne žlijezde/hipotalamus / adrenal cortex/hypothalamus
Citokini[c]			
TNFalfa	protein	157 aminokiselina / amino acids	endotelne stanice, makrofazi, miociti / endothelial cells, macrophages, myocytes
IL-6	protein	184 aminokiseline / amino acids	makrofazi, endotelne stanice, T-limfociti, miociti / macrophages, endothelial cells, myocytes, T-lymphocytes

[a] otpuštaju se prilikom rastezanja srčanih stijenki / released on distension of cardiac walls
[b] mijenjaju se u hipervolemiji / change in hypervolemia
[c] otpuštaju se u upali / released in inflammation



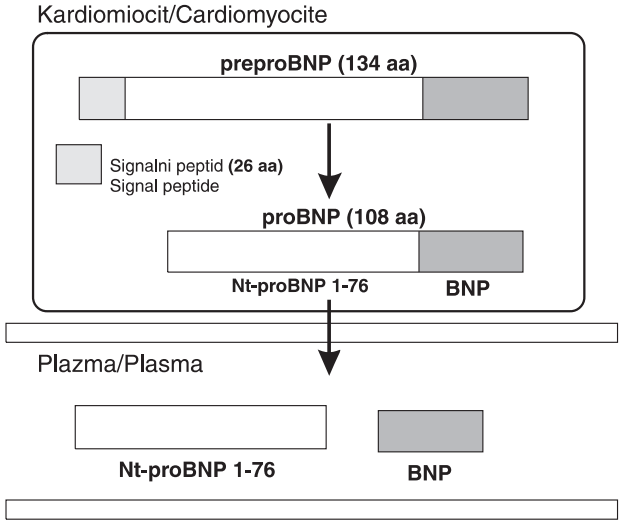
Slika 1. *Strukture natriuretičkih peptida*[1]
Figure 1. *Structures of natriuretic peptides*[1]

srodni natriuretički peptid C-tipa (CNP, građen od 22 aminokiseline) što ga luči vaskularni endotel i urodilatin koji je smješten u bubregu i luči se u mokraću. Urodilatin je parakrini hormon uključen u lokalnu regulaciju volumena tjelesne tekućine i izlučivanje elektrolita. Nedavno je otkriven još jedan peptid, nazvan dendroaspisni natriuretički peptid, sa strukturom i biološkom aktivnošću sličnim onima u srčanih natriuretičkih peptida. Ne zna se, međutim, je li dendroaspis endogeni entitet u čovjeka.[14]

Fiziologija i patofiziologija srčanih natriuretičkih peptida

Srčani natriuretički peptidi potječu od zajedničkih prethodnika prepropeptida (preproANP i preproBNP) koji sadržavaju signalnu sekvencu peptida na N-terminalnom kraju, a čija je sinteza kodirana posebnim genima. Geni za ANP i BNP smješteni su na kromosomu 1, dok je gen za CNP smješten na kromosomu 4. Propeptidi (proANP i proBNP) nastaju cijepanjem signalnog peptida i pohranjuju se u sekrecijskim granulama atrija. Trenutačno se raspravlja kada i gdje se propeptidi cijepaju u duže NH_2-terminalne fragmente (NT-proANP i NT-proBNP) i kraće COO-terminalne fragmente (ANP i BNP). Naime, male količine intaktnog proBNP-a mogu se naći u cirkulaciji, dok se odcijepljeni propeptid može naći u tkivu. Ispitivanja *in vitro* pokazuju da je za cijepanje proBNP-a u BNP i NT-proBNP odgovoran proteolitički enzim korin. Budući da ANP i BNP imaju kraće vrijeme poluživota, njihove koncentracije u plazmi su manje nego NT-proANP-a i NT-proBNP-a. Na slici 2. prikazano je proteolitičko cijepanje visokomolekularnog proBNP-a (sekvenca 1-108) u fragment NT-proBNP (sekvenca 1-76) i biološki aktivan BNP (sekvenca 77-108) te aminokiselinska sekvenca BNP-a. Ispitivanjima odnosa strukture i aktivnosti utvrđena je važnost prstenaste strukture odnosno disulfidnog mosta u peptidnom lancu koji je važan za vezanje sa specifičnim receptorima. Prekid tog prstena dovodi do gubitka biološke aktivnosti. To je razlog zašto su samo ANP i BNP, koji imaju disulfidni most u peptidnom lancu, biološki aktivni hormoni, dok N-terminalni proANP i proBNP te njihovi srodni peptidi nisu.[15] Nekoliko nedavnih ispitivanja, međutim, pokazuje da i N-terminalni propetidi mogu imati biološku aktivnost. Srčani natriuretički peptidi ANP i BNP, kao i CNP u cirkulaciji su ligandi za tri različita receptora natriuretičkih peptida (NPR), označenih slovima A, B i C.[16–18] Predstavljaju transmembranske proteine koji su članovi porodice receptora gvanilat-ciklaza. Sva tri receptora raspoređena su u ciljnim tkivima: bubrezima, vaskularnom endotelu, srcu, nadbubrežnoj žlijezdi i stanicama središnjega živčanog sustava. Najzastupljeniji receptorski tip u adipoznom tkivu, nadbubrežnoj žlijezdi, plućima i aorti je A-tip. B-tip je u visokim koncentracijama u uterusu, ovariju, plućima i mozgu, a C-tip u atriju i tkivu nadbubrežne žlijezde. ANP i BNP se vežu na tip A receptora i izražavaju natriuretičko i vazodilatacijsko djelovanje te inhibicijsko djelovanje na renin putem drugoga glasnika, cGMP.

Premda je razina sinteze i otpuštanja srčanih natriuretičkih peptida glavni regulator njihove koncentracije u plazmi, važna je i razina njihova uklanjanja iz cirkulacije. Klirens srčanih natriuretičkih peptida uključuje dva glavna mehanizma. Jedan je razgradnja djelovanjem neutralne endopeptidaze, nespecifične cink-metaloproteinaze koja je prisutna na membranama endotelnih stanica, kardijalnih miocita i



Slika 2. *Proteolitički fragmenti (a) i struktura (b) BNP-a*[15]
Figure 2. *Proteolytic fragments (a) and structure (b) of BNP*[15]

Tablica 2. *Bolesti u kojima su promijenjene koncentracije srčanih natriuretičkih peptida*[9]
Table 2. *Diseases with altered plasma cardiac natriuretic peptides*[9]

Bolest / Disease	Koncentracija srčanih natriuretičkih peptida / Concentration of cardiac natriuretic peptides
Bolesti srca / Cardiac disease	
zatajivanje srca / heart failure	↑↑↑
AIM (prva 2–5 dana) / AMI (first 2–5 days)	↑↑↑
esencijalna hipertenzija s LVH / essential hypertension with LVH	↑
Bolesti pluća / Pulmonary disease	
akutna dispneja / acute dyspnea	↑
plućna ambolija / pulmonary embolism	↑
opstruktivna bolest pluća / obstructive pulmonary disease	↑
Endokrine i metaboličke bolesti Endocrine and metabolic diseases	
hipertiroidizam / hyperthyroidism	↑
hipotiroidizam / hypothyroidism	↓
Cushingov sindrom / Cushing's syndrome	↑
šećerna bolest / diabetes mellitus	N/↑
Ciroza jetre s ascitesom / Liver cirrhosis with ascites	↑
Insuficijencija bubrega (akutna ili kronična) / Renal insufficiency (acute or chronic)	↑↑↑
Paraneoplastični sindrom / Paraneoplastic syndrome	N/↑
Subarahnoidalna hemoragija / Subarachnoid hemorrhage	↑

LVH – hipertrofija lijevog ventrikla / left ventricular hypertrophy
AIM/AMI – akutni infarkt miokarda / acute myocardial infarction
N – normalno / normal

stanica glatkih mišića te osobito membranama stanica četkastog epitela proksimalnih tubula. Neutralna endopeptidaza cijepa srčane natriuretičke peptide, otvara njihovu prstenastu strukturu i na taj ih način inaktivira. Drugi je mehanizam endocitoza posredovana receptorom, nakon čega slijedi razgradnja u lizosomima.[18] Bubrežni klirens ima manju ulogu, barem za C-terminalne peptide, dok se za NT-proBNP smatra da je to glavni put uklanjanja iz cirkulacije.

Srčani natriuretički peptidi izražavaju različite fiziološke učinke[1,2,4,19,20] od kojih su najvažniji: (a) vazodilatacija i hipotenzivni učinak, (b) poticanje natriureze i diureze, (c) inhibicija simpatičkoga živčanog sustava i aktivnosti nekoliko hormonskih sustava, uključujući renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, endoteline, citokine i vazopresin, (d) inhibicija patofizioloških mehanizama odgovornih za ventrikularnu i vaskularnu hipertrofiju i za remodeliranje te (e) povoljni učinci na disfunkciju endotela u procesu ateroskleroze, uključujući smanjenje stresa i regulaciju koagulacije i fibrinolize, kao i inhibiciju aktivacije trombocita.

Koncentracije srčanih natriuretičkih petida u cirkulaciji su pod utjecajem nekoliko fizioloških čimbenika (dnevni ritam, dob, tjelesni napor, položaj tijela), prehrambenih navika (posebno unosa natrija), kliničkih stanja (primjerice insuficijencije srca i bubrega) i lijekova (npr. glukokortikoida, hormona štitnjače, spolnih steroidnih hormona, ACE-inhibitora, diuretika, adrenergičnih agonista i antagonista). Nekoliko objavljenih radova pokazuje da je ovisnost koncentracija ANP i BNP o dobi i spolu klinički važna, što treba imati na umu pri interpretaciji rezultata. Tako koncentracija BNP-a u plazmi zdravih žena dobne skupine 20–50 godina iznosi 10,1±8,3 ng/L, a u muškaraca istih godina 5,9±6,0 ng/L, dok u dobnoj skupini zdravih žena >50 godina ona iznosi 15,6±11,2 ng/L, a u istoj dobnoj skupini muškaraca 10,1±7,8 ng/L.[13] Ovi se učinci spola i dobi pripisuju stimulirajućem učinku ženskih spolnih steroidnih hormona na sustav ANP/ BNP te modifikaciji kardiovaskularnog sustava i drugih organa uzrokovanima procesom starenja.

Općenito, koncentracije srčanih natriuretičkih peptida u plazmi povećane su u bolestima karakteriziranima ekspanzijom volumena tekućina kao što su zatajivanje bubrega, primarni aldosteronizam i kongestivno zatajivanje srca i stimulacijom stvaranja srčanih natriuretičkih peptida prouzročenom ventrikularnom hipertrofijom ili naprezanjem, bolešću štitnjače, suvišnom koncentracijom kortikosteroida u cirkulaciji ili hipoksijom. Na tablici 2. navedene su bolesti u kojima su dosadašnjim ispitivanjima ustanovljene povećane koncentracije srčanih natriuretičkih peptida.[9]

Zbog razlika u biološkoj aktivnosti između NT-proANP-a i proBNP-a te ANP-a i BNP-a, mnoga su od ovih ispitivanja upozorila i na određene razlike u dijagnostičkoj vrijednosti njihova određivanja kod zatajivanja srca i drugih bolesti. Ustanovljeno je da određivanje koncentracije NT-proANP-a i NT-proBNP-a bolje odgovara definiciji biljega bolesti, dok se određivanje koncentracije ANP-a i BNP-a smatra pouzdanijim pokazateljem aktivacije sustava ANP/BNP. Na tablici 3. navedene su relativne prednosti određivanja koncentracije ANP-a i BNP-a u usporedbi s određivanjem koncentracije NT-proANP-a i NT-proBNP-a.

Postavljanje točnih, osjetljivih i preciznih metoda za određivanje srčanih natriuretičkih peptida otežano je zbog njihovih strukturnih, fizioloških i metaboličkih značajki. Pri razvoju metoda treba imati na umu da je važno određivati biološki aktivne peptide, da su tipovi metabolizma, biološke aktivnosti, stvaranje i lučenje ANP-a i BNP-a različito regulirani premda se vežu na iste receptore, da neki radovi upućuju na to da i NT-proANP i proBNP pokazuju biološku aktivnost te da ove spojeve *in vivo* i *in vitro* razgrađuje nekoliko proteaza. ANP ima vrlo kratko vrijeme poluživota od 3 minute i nestabilan je *in vitro*. Ostali peptidi imaju dulje vrijeme poluživota (BNP 20 minuta, NT-proANP 60 minuta i NT-proBNP 60–120 minuta) i stabilniji su u EDTA-plazmi.[15] Stabilnost BNP-a u EDTA-plazmi na sobnoj temperaturi iznosi do 6 sati, što ga čini pogodnim za rutinsko određivanje. NT-fragmenti su općenito stabilniji i manje podložni promjenama kao što su promjene položaja tijela i povećani tjelesni napor. Danas su na raspolaganju uglavnom imunokemijske kompetitivne[16] i nekompetitivne[16,21,22] (smatraju se općenito preciznijima) metode za određivanje srčanih natriuretičkih peptida. Budući da svi prijeanalitički čimbenici koji su važni za određivanje točne koncentracije srčanih natriuretičkih peptida nisu još definirani, važno je uzo-

Tablica 3. *Relativne prednosti određivanja koncentracije ANP-a i BNP-a u usporedbi s određivanjem NT-proANP-a i NT-proBNP-a*[9]
Table 3. *Relative advantages of ANP/BNP and NT-proANP/NT-proBNP assays*[9]

ANP i BNP
Visoka korelacija između hormonskih i imunoloških aktivnosti / High correlation between hormonal and immunologic activities
Bolja korelacija s fiziološkim i kliničkim stanjima nakon akutnih hemodinamskih promjena / Better correlation with physiological and clinical conditions after acute hemodynamic changes
NT-proANP i NT-proBNP
Veće i stabilnije koncentracije u crikulaciji / Higher and more stable concentrations in circulation
Manja razgradnja *in vivo* i *in vitro* / Lower degradation *in vivo* and *in vitro*

Tablica 4. *Optimalne granične vrijednosti NT-proBNP-a za postavljanje i isključivanje dijagnoze akutnoga kongestivnog zatajivanja srca*[25]
Table 4. *Optimal NT-proBNP cutpoints for ruling in and ruling out acute congestive heart failure*[25]

	Optimalna granična vrijednost Optimal cutpoint (ng/L)	Osjetljivost Sensitivity (%)	Specifičnost Specificity (%)	PV(+) (%)	PV(–) (%)	Točnost Accuracy (%)
Granične vrijednosti za postavljanje dijagnoze / Cutpoints for establishing diagnosis						
Svi bolesnici (n=599) All patinets	900	90	85	76	94	87
<50 godina / years (n=144)	450	93	95	67	99	95
≥50 godina / years (n=455)	900	91	80	77	92	85
Granična vrijednost za isključivanje dijagnoze / Cutpoint for ruling out diagnosis						
Svi bolesnici (n=599) All patients	300	99	68	62	99	83

rak krvi uzimati u standardiziranim uvjetima. Kako ne postoji opći konsenzus o najboljoj metodi za određivanje srčanih natriuretičkih peptida, svaki laboratorij treba izabrati peptid i metodu određivanja prema kliničkim zahtjevima, uzimajući u obzir stabilnost peptida i reagenasa, jednostavnost određivanja i cijenu.

Iako rezultati mnogih radova upućuju na dijagnostičku vrijednost određivanja srčanih natriuretičkih peptida (posebno BNP-a i proBNP-a) u zatajivanju srca, još uvijek treba riješiti ovo: 1. prihvaćanje jedinstvene nomenklature srčanih natriuretičkih peptida i njihovih srodnih peptida; 2. standardizacija metoda određivanja kao i uporaba istih jedinica, referentnih intervala i graničnih vrijednosti; 3. veći broj daljnjih ispitivanja kako bi se odredilo koji peptid ili N-terminalni propeptid treba određivati te koja je njihova dijagnostička točnost; 4. uporaba srčanih natriuretičkih peptida kao rizičnih biljega u bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i identifikacija terapije koja može smanjiti rizik povezan s povećanim koncentracijama srčanih natriuretičkih peptida; 5. klinička važnost određivanja srčanih natriuretičkih peptida u praćenju bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i njihova isplativost u raznim kliničkim stanjima.

Najnovije smjernice o biološkim biljezima u akutnome koronarnom sindromu i zatajivanju srca Američke nacionalne akademije za kliničku biokemiju (Nacional Academy for Clinical Biochemistry) o kojima se raspravljalo na nedavno održanoj Beckmanovoj konferenciji u Bostonu sadržavaju preporuke[23] koje se temelje na relevantnim objavljenim informacijama i čija je snaga znanstvenih podataka okarakterizirana primjenom bodovnih kriterija preuzetih od *American Heart Association/American College of Cardiology:*

1. Određivanje koncentracije BNP-a ili NT-proBNP-a treba provesti kako bi se potvrdila dijagnoza zatajivanja srca u bolesnika sa suspektnom dijagnozom, ali s dvosmislenim znakovima i simptomima ili sa zbunjujućim stanjima bolesti (kao što je kronična opstruktivna bolest pluća). Određivanje može biti korisno, ali nije nužno, za nespecijaliste da potvrde dijagnozu u bolesnika s jasnim znakovima i simptomima zatajivanja srca. Rutinsko određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a u bolesnika s jasnom kliničkom dijagnozom zatajivanja srca nije nužno. U dijagnostici bolesnika sa zatajivanjem srca određivanja BNP-a ili NT-proBNP-a ne treba upotrebljivati u zamjenu za konvencionalnu procjenu stupnja strukturnih ili funkcionalnih abnormalnosti lijevog ventrikula.

2. Rutinsko određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a zasad nije prikladno za probiranje asimptomatske populacije bolesnika na disfunkciju lijevoga ventrikula. Postoji dokaz da određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a može biti korisno za prepoznavanje selekcioniranih bolesnika s disfunkcijom lijevoga ventrikula nakon infarkta miokarda ili u bolesnika s visokim rizikom od razvoja zatajivanja srca (npr. anamneza infarkta miokarda, dijabetes). Međutim, dijagnostički intervali i isplativost takvog određivanja ostaju sporni.

3. BNP i NT-proBNP mogu biti korisna pomoć pri kliničkoj procjeni u određenim situacijama kada je potrebna stratifikacija rizika. Međutim, vrijednost samo jednog određivanja BNP-a ili NT-proBNP-a za tu svrhu treba još odrediti.

4. Iako postoji dokaz da određivanje koncentracije BNP-a ili NT-proBNP-a može biti korisno za vođenje terapije u bolesnika sa slabim do umjerenim zatajivanjem srca, rutinsko određivanje BNP-a ili NT-proBNP-a zasad nije indicirano za terapijske odluke u bolesnika s akutnim ili kroničnim zatajivanjem srca. Nadalje, učestalost određivanja BNP-a ili NT-proBNP-a i njihova korist u praćenju bolesnika sa zatajivanjem srca ostaju nejasni.

Jedno od kliničkih ispitivanja na kojem se temelje ove preporuke je Breathing Not Properly Multinational Study, prospektivno ispitivanje provedeno u 7 centara u koje je bilo uključeno 1586 bolesnika primljenih u hitnu službu[24] s akutnom dispnejom. Za BNP≥100 ng/L dobivena je dijagnostička točnost od 81,2% (osjetljivost 90%, specifičnost 73%, pozitivna prediktivna vrijednost 75%, negativna prediktivna vrijednost 90%) za razliku od dijagnostičke točnosti same kliničke procjene koja je iznosila 74%. Nedavno su objavljeni rezultati sličnoga prospektivnog ispitivanja (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department, PRIDE) u koje je bilo uključeno 599 bolesnika s dispnejom i kojima je određivan NT-proBNP[25] (tablica 4). Rezultati ovih ispitivanja podupiru preporuku Europskog društva za kardiologiju da se određivanje BNP ili NT-proBNP uključi u algoritam za dijagnostiku kroničnog zatajivanja srca zajedno s EKG-om i rendgenskim pregledom pluća.[9]

Ostali biljezi zatajivanja srca

Kardiotonični steroidi sisavaca ili kardenolidi porodica su endogenih spojeva po strukturi i funkciji sličnih biljnom digitalisu i uabainu.[26,27] Faktori slični digoksinu (DLIF) i uabainu (OLF) primjeri su endogenih liganda koji djeluju na transport iona u kardiovaskularnom tkivu te su kao takvi

potencijalni biljezi kardiovaskularne homeostaze. U novijoj literaturi opisuju se kao nova klasa steroidnih hormona, a sintetiziraju ih i luče nadbubrežna žlijezda (DLIF i OLF) i hipotalamus (OLF). U plazmi zdravih osoba nalaze se u pikomolarnim koncentracijama, dok se u plazmi bolesnika sa zatajivanjem srca nalaze do deseterostruko veće koncentracije. Povećane koncentracije DLIF-a i OLF-a zabilježene su i kod insuficijencije bubrega i jetre, hipertenzije, kao i za vrijeme trudnoće, odnosno u stanjima karakterističnima po povećanju volumena tekućine.[28] Važnost se ovih spojeva naglašava zbog dobro poznatog djelovanja digoksina na funkciju srca. Prema ispitivanjima, ovi spojevi reguliraju aktivnost Na-pumpe koja je odgovorna za transport iona u miocitima. Pri tome se mijenja i unutarstanična koncentracija iona kalcija, važna komponenta remodeliranja poremećaja rada srca. Rezultati nekih radova obećavaju da bi ovi spojevi mogli biti dobri biljezi za predviđanje i progresiju zatajivanja srca, ali još su potrebna daljnja klinička ispitivanja.

U patofiziologiji zatajivanja srca spominje se i uloga upalnih citokina TNFα, IL-1β, IL-2 i IL-6, IL-8.[29,30] Primjerice, srčana dekompenzacija, gubitak težine i anoreksija pripisuju se otpuštanju citokina. Uzroci povećanoga stvaranja citokina u zatajivanju srca su višestruki, a uključuju imunološki sustav, periferna tkiva i same poremećaje srca. Čini se da je važan međuodnos između β-adrenergičkoga sustava, koji je kronično aktiviran u ovom sindromu, i stvaranja citokina u upali. Temeljem dosadašnjih objavljenih ispitivanja može se zaključiti da su povećane koncentracije citokina (najviše se ispitivanja odnosi na TNFα i IL-6) povezane sa stupnjem bolesti.[31] Je li povećana koncentracija u zatajivanju srca rezultat ili izravan uzrok pogoršanja bolesti nije poznato, ali je općenito zabilježeno njihovo povećanje u zadnjem stadiju bolesti. Smatra se da je nužno uzeti u obzir njihovu ulogu u patogenezi zatajivanja srca, ali nije još poznato je li njihovo određivanje korisno za predviđanje ili dijagnozu bolesti.

Nadalje, budući da je gvanilat-ciklaza na membranama stanica nužna za hormonsko djelovanje natriuretičkih peptida, rezultat njezine stimulacije je povećana koncentracija cGMP-a u stanici te posljedično i cGMP-a u plazmi. Povećana koncentracija cGMP-a u plazmi upućuje na promjenu cjelokupnoga natriuretičkog (BNP i ANP) i vaskularnog sustava (CNP). U prisutnosti očiglednih simptoma zatajivanja srca ustanovljena je dijagnostička osjetljivost i specifičnost od 90%. Vrijednosti cGMP-a su značajno povećane i u plazmi bolesnika na kontinuiranoj hemodijalizi, a manje u bolesnika s malignim tumorima, bubrežnim bolestima te s cirozom jetre.[32,33]

U znanstveno-stručnoj literaturi kao biljezi zatajivanja srca ispituju se, primjerice, i troponini,[34,35] adrenomedulin,[36] vazodilatirajući protein čija je koncentracija povećana i u eksperimentalnom i kliničkom zatajivanju srca te leptin, karnitin, P-selektin, faktor rasta hepatocita i bradikinin.

Zaključak

Od velikoga broja potencijalnih biljega zatajivanja srca najviše su ispitivani srčani natriuretički peptidi. Unatoč određenim ograničenjima, nekoliko je dobro planiranih ispitivanja pokazalo da je određivanje srčanih natriuretičkih peptida, posebno BNP-a i NT-proBNP-a, klinički korisno u dijagnostici bolesnika sa sumnjom na zatajivanje srca. I Europsko društvo za kardiologiju uključilo je određivanje srčanih natriuretičkih peptida u algoritam za dijagnostiku zatajivanja srca. Nadalje, rezultati nekoliko ispitivanja upozorili su na prognostičku važnost određivanja srčanih natriuretičkih peptida u bolesnika sa zatajivanjem srca i akutnim koronarnim sindromom. Međutim, potrebna su daljnja ispitivanja kojima će se procijeniti dijagnostička točnost i prognostička vrijednost određivanja srčanih natriuretičkih peptida u bolestima srca.

LITERATURA

1. *Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R*. Strategies for developing biomarkers of heart failure. Clin Chem 2004;50(2):265–78.
2. *He J, Ogden LG, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK*. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001;161:996–1002.
3. *Duraković Z, Gamulin S*. Zatajivanje srca. U: Gamulin S, Marušić M, Krvavica S i sur, ur. Patofiziologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 1995:604–9.
4. *Hunt SA, Baker DW, Chin MH i sur*. American College of Cardiology. American Heart Association. ABC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. J Heart Lung Transplant 2002;21:189–203.
5. *Raos V*. Zatajenje srca. U: Kujundžić M, ur. Klinička patofiziologija. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2003:166–76.
6. *Jessup M, Brozena S*. Medical progress heart failure. N Engl J Med 2003;348:2007–18.
7. *Marshall WJ, Bangert SK*. Clinical Chemistry. 4. izd. Edinburgh, London, NewYork, Oxford: Mosby; 2004, str. 273.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001;22:1527–60.
9. *Clerico A, Emdin M*. Diagnostic accurace and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: A review. Clin Chem 2004;50(1):33–50.
10. *Clerico A, Iervasi G, Mariani G*. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans (Review). Horm Metab Res 1999;31:487–98.
11. *Maisel A*. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel »white count« for congestive heart failure (Review). J Cardiac Failure 2001; 7:183–93.
12. *Ruskoaho H*. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure (Review). Endocr Rev 2003;24:341–56.
13. *Clerico A*. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is there assay merely a marker of cardiac disease? Clin Chem Lab Med 2002;40:752–60.
14. *Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls, Cameron AV, Yandle TG*. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? Lancet 2002; 359:5–6.
15. http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003011n.htm
16. *Clerico A, Del Ry S, Giannessi D*. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. Clin Chem 2000; 46:1529–34.
17. *Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rapelli A*. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. J Endocrinol Invest 1996;19:581–5.
18. *Nagase M, Katafuchi T, Hirose S, Fujita T*. Tissue distribution and localisation of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1997;15:1235–43.
19. *Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH*. Clinical Review: ABC of heart failure. Br Med J 2000;320:39–42.
20. *Rich MW*. Heart failure. Cardiol Clin 1999;17:123–35.
21. *Del Ry S, Giannessi D, Clerico A*. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. Clin Chem Lab Med 2001;39:44–50.
22. *Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A*. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the propeptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. Clin Chem Lab Med 2004; 42(1):37–44.
23. Nacional Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Biomarkers of acute coronary syndrome and heart failure. Draft. 2004. http://www.nacb.org
24. *McCullough PA, Nowak RM, McCord J i sur*. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from breathing nor properly (BNP) multinational study. Circulation 2002;106:416–22.
25. *Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S i sur*. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005;95:948–54.

26. *Jortani SA, Valdes R*. Mammalian cardenolides as biomarkers in congestive heart failure. Cardiovasc Toxicol 2001;1:165–70.
27. *Schoner W*. Endogenous cardiotonic steroids. Cell Mol Biol 2001; 47:273–80.
28. *Jortani SA, Valdes R*. Digoxin and related endogenous factors. Crit Rev Clin Lab Sci 1996;34:225–74.
29. *Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT*. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:517–26.
30. *Steele IC, Nugent AM, Maguire S i sur*. Cytokines in chronic cardiac failure. Eur J Clin Invest 1996; 26:1018–22.
31. *Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides T, Deliargyris EN*. Elevated interleukine-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Am Heart J 2001;141:435–8.
32. *Prischendorf B, Mair J*. Cardiac disease. U: Thomas L, ur. Clinical laboratory Diagnostics. Use and Assessment of clinical Laboratory results. 1. izd. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 1998:116–7.
33. *Jakob G, Mair J, Vorderwinkler KP i sur.* The clinical significance of cyclic guanosine monophosphate determination in urine to diagnose heart failure. Clin Chem 1994;40:96–100.
34. *Missov E, Calzolari C, Pau B*. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. Circulation 1997;96:2953–8.
35. *Del Carlo CH, O Connor CM*. Cardiac troponins in congestive heart failure. Am Heart J 1999;138:646–53.
36. *Jongasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM i sur.* Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. J Clin Invest 1996;97:2370–6.

LAPAROSKOPSKA KIRURGIJA KOD AKUTNE OZLJEDE TRBUHA

LAPAROSCOPIC SURGERY IN ACUTE ABDOMINAL TRAUMA

ŽELJKO BUŠIĆ, KREŠIMIR MARTIĆ, IGOR STIPANČIĆ, TONI KOLAK, BOŽO LONČAR, DOMAGOJ LEMAC, VLATKA BUŠIĆ*

Deskriptori: Ozljede trbuha – dijagnostika, kirurgija; Laparoskopija; Slezena – ozljede; Jetra – ozljede

Sažetak. Primjena laparoskopije u akutnoj ozljedi trbuha sve je učestalija u zadnjih nekoliko godina. Ova metoda u rukama iskusnih laparoskopskih kirurga pruža mogućnost izravnog pregleda trbušne šupljine, utvrđivanje točnog mjesta i opsega ozljede i omogućava brzu odluku o potrebnom liječenju. Prema navodima iz literature laparoskopska metoda kod akutne ozljede trbuha pokazala se kao sigurna i točna metoda za utvrđivanje dijagnoze s mogućnošću laparoskopskog liječenja uz izbjegavanje nepotrebne laparotomije. Laparoskopija se kod akutnih ozljeda trbuha uglavnom rabi u dijagnostici, rjeđe kao terapijska metoda. U ovom radu prikazujemo svoja početna iskustva s dijagnostičkom i terapijskom laparoskopijom od 1. 1. 2003. do 31. 3. 2004. god., s naglaskom na mogućnosti terapijske primjene. Ukupno je učinjeno 79 hitnih laparoskopskih zahvata od čega 7 laparoskopskih eksploracija i zahvata zbog akutnih ozljeda abdomena. U 3 ozlijeđenika nakon eksploracije nije bilo potrebe za daljnjim zahvatom, u 1 ozlijeđenika učinjeno je laparoskopsko zaustavljanje krvarenja ozlijeđene slezene, a u preostala 3 ozlijeđenika zbog težih ozljeda jetre ili slezene III–IV stupnja učinjena je konverzija u otvoreni kirurški zahvat. U svojoj grupi nismo imali ozljede drugih trbušnih organa. Prema našim početnim iskustvima laparoskopsko liječenje kod akutnih ozljeda trbuha s ozljedom jetre i slezene ograničeno je na ozljede jetre I–III. stupnja i ozljede slezene I–II. stupnja, dok kod većih ozljeda treba učiniti konverziju u otvoreni zahvat.

Descriptors: Abdominal injuries – diagnosis, surgery; Laparoscopy; Spleen – injuries; Liver – injuries

Summary. In the past few years, laparoscopy has been increasingly used in patients with acute abdominal trauma. This metod in experienced hands enables direct eye visualisation of abdominal cavity, ensures accurate and early diagnosis and leads to prompt decision on the therapy. Reviewing the literature, laparoscopy in acute abdominal trauma is a safe and accurate procedure to yield diagnosis, enable laparoscopic interventions and help avoid unnecessary laparotomy. In acute abdominal trauma, laparoscopy is mostly used as a diagnostic method, not so often as a therapeutic method, but an expanding range of therapeutic interventions is available. We show our early results with diagnostic and therapeutic laparoscopy from January 1st 2003 to March 31st 2004, stressing therapeutic laparoscopy. We performed 79 laparoscopic explorations in patients with diagnosis of acute abdomen. 7 of them were explored because of acute abdominal trauma. In 3 patients there was no need for intervention after laparoscopic exploration, in 1 patient we electrocoagulates smaller bleeding from the spleen and in other 3 patients we made conversion to open surgery procedure, because of III–IV grade liver or spleen injury. In our group we didn't have injuries of any other internal abdominal organs. Laparoscopic treatment of acute abdominal trauma with spleen or liver injury is applicable in I–III grade liver injury and I–II grade spleen injury, while in greater injuries it is necessary to make conversion to laparotomy.

Liječ Vjesn 2006;128:285–287

* **Odjel za abdominalnu kirurgiju II, KB Dubrava, Zagreb** (doc. dr. sc. Željko Bušić, dr. med.; doc. dr. sc. Igor Stipančić, dr. med.; dr. sc. Toni Kolak, dr. med.; mr. sc. Božo Lončar, dr. med.); **Katedra za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (Krešimir Martić, dr. med.), **Klinika za Kirurgiju, KB Dubrava** (Domagoj Lemac, dr.med.); Vlatka Bušić, cand. med.

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ž. Bušić, dr. med., Klinička bolnica Dubrava, Klinika za kirurgiju, Odjel za Abdominalnu kirurgiju II, Avenija Gojka Šuška 6,10 000 Zagreb

Primljeno 29. travnja 2004., prihvaćeno 24. listopada 2005.