

### Natriuretické peptidy a sepse

Výsledky stanovení natriuretických peptidů u septických pacientů naznačily, že se může jednat o další oblast laboratorní diagnostiky s potenciálním významem pro posouzení prognózy těchto nemocných. Natriuretické peptidy (NP) jsou příkladem skupiny analytů, kde mají význam jak referenční meze, tak cut-off hodnoty lišící se podle diagnostického záměru a podle typu onemocnění nebo klinické situace. Obecně můžeme koncentrace natriuretických peptidů rozdělit do 4 pásem:

- pásmo značně zvýšených až extrémních koncentrací,
- pásmo středně zvýšených hodnot (někdy nesprávně označovaných jako "šedá zóna"),
- pásmo mezi horní referenční mezí a standardním cut-off pro vyloučení kardiální příčiny dušnosti (u pacientů bez renálního selhání, bez závažného plicního onemocnění nebo sepse),
- referenční interval.

Pokud bychom se zaměřili na některé možné příčiny v uvedených kategoriích s odvoláním na práci Phua [8], lze uvést následující přehled hlavních možností zvýšení natriuretických peptidů. Přepočty jednotek ani ohrazení pásem není přitom uvedeno s důrazem na exaktnost, ale praktické využití.

#### Značně zvýšené koncentrace (BNP nad 150 pmol/l, tj. nad 500 ng/l, NT-proBNP nad 120 pmol/l, tj. nad 1000 ng/l)

- Dekompensované srdeční selhání (stav na úrovni NYHA III a IV, diagnosticky méně významná role NP, stav pacienta je klinicky zřejmý).
- Sepse a septický šok (jsou nutné specifické cut-off hodnoty).
- Plicní hypertenze, akutní plicní embolizace (často výraznější zvýšení NT-proBNP).
- Renální selhání (nutné specifické cut-off na úrovni dvoj- až trojnásobku standardních cut-off, zvýšení u všech NP, více u NT-proBNP, ale s diagnostickým a prognostickým významem).
- Další klinické situace.

#### "Šedá zóna" (BNP 30- 50 pmol/l, tj. 100-500 ng/l, NT-proBNP 30-120 pmol/l, tj. 250-1000 ng/l)

- Komorová dysfunkce, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris (stav na úrovni NYHA I a II, koncentrace NP mají prognostický význam, u akutního koronárního syndromu je zvýšená vstupní hodnota pacientů spojena s vysokou pravděpodobností úmrtí; jak BNP, tak NT-proBNP mají vysoký stupeň diagnostické spolehlivosti pro akutní a chronické srdeční selhání, recentní systematický přehled uvádí Clerico [2]).
- Plicní hypertenze, ARDS, akutní plicní embolizace, chronická obstrukční plicní nemoc s cor pulmonale (rutinní použití NP u plicních onemocnění zatím není běžné).

- Renální selhání (zvýšení již od středních poruch renálních funkcí).
- Subarachnoidální krvácení (zřejmě v rámci rozvoje CSWS).
- Další stavy (cirhóza, hypertyreóza a jiné situace).

#### Hraniční a mírné zvýšení (BNP pod 30 pmol/l, tj. pod 100 ng/l, NT-proBNP pod 30 pmol/l, tj. 250 ng/l)

- Srdeční fibróza, aktivace srdečních fibroblastů na buňky produkující kolagen (fibroblasty mohou být místem sekrece BNP).
- Fibrilace síní (a pravděpodobně další arytmie, normalizace NP po navození sinusového rytmu).
- Hypoxie myokardu (BNP se zvyšuje jako důsledek parakrinní regulace vaskulárního tonu, vazodilatace jako ochrana proti další ischemizaci).
- Dysfunkce endotelu (humorální faktory pro zvýšení sekrece NP zahrnují endotelin, TNF alfa, TGF beta).
- Další stavy (stabilní angina pectoris, zvýšený objem síní a tenké atriální stěny a jiné).

Pokud se vrátíme k septickým pacientům, můžeme je označit za skupinu nemocných charakterizovaných značně vysokými koncentracemi NP. Současně existují literární doklady ukazující na možný vztah mezi koncentrací natriuretických peptidů a prognózou pacientů v sepsi. Článek Průchy et al. v tomto čísle časopisu reprezentuje velmi pečlivě zpracovanou klinickou práci (lze snad vytknout jen některé detaily při statistickém zpracování), která vztah mezi natriuretickými peptidy a prognózou sice neprokázala, ale na druhé straně možnou asociaci mezi peptidy a osudem septických pacientů nevyločila. Velmi vysoké koncentrace Mid-regional proANP (MR-proANP) jsou v souladu s výsledky jiných studií.

Zmíněná práce [9] se nezabývala vztahem mezi MR-proANP a dalšími typy natriuretických peptidů, ale z našich vlastních dat můžeme vztah mezi MR-proANP (Seristra, B.R.A.H.M.S.) a BNP (Abbott, Architect) hodnotit jako významný (u skupiny pacientů s hyponatrémií,  $n = 59$ ,  $r = 0,812$ ). Podobně jako ve zmíněné práci [9] se i jiní autoři kloní k názoru, že přínos měření natriuretických peptidů se zvyšuje s časem od stanovení diagnózy sepse. Koncentrace NP se v průběhu sepse mají monitorovat v denních nebo dvou-denních intervalech a možnost identifikace pacientů se špatnou prognózou se s časem od stanovení diagnózy zvyšuje, takže v ROC analýze lze mezi 5.–7. dnem sepse najít AUC nad 0,90, zatímco do 3 dnů od přijetí jsou hodnoty AUC pod 0,85. Nepochybně může být vy-povídací schopnost odlišná pro různé molekuly natriuretických peptidů. Přestože Morgenthaler [7] zjistil u septických pacientů prediktivní účinnost MR-proANP srovnatelnou dokonce se skórovacím systémem APACHE II, považuje své výsledky za deskriptivní a doporučuje provedení dalších prospektivních studií pro validování těchto výsledků. Zajímavé také v této práci

bylo, že ostatní ukazatele (prokalcitonin, CRP a IL-6) se mezi zemřelými a přežívajícími pacienty nelišily.

Podstatně skeptičtěji naopak vyzněla zcela recentní práce McLeana [6], který u 40 pacientů se závažnou sepsí a septickým šokem nenalezl žádnou výhodu sledování BNP (Triage) z hlediska prognózy a mortality nebo délky pobytu na jednotce intenzivní péče. Koncentrace byly zvýšeny u pacientů přijatých s chronickou dysfunkcí myokardu, ale hodnoty při přijetí ani časový vývoj koncentrací BNP nepřispěly k identifikaci pacientů s reverzibilní srdeční dysfunkcí. Autoři tedy značné zvýšení BNP u všech pacientů se závažnou sepsí a septickým šokem neuměli ve všech případech vysvětlit a vzestup nemohli přisoudit změnám funkce myokardu. Zajímavé bylo, že mezi zemřelými a přežívajícími pacienty žádný z izolovaně hodnocených ukazatelů (věk, APACHE II, funkční kardiální markery – ejekční frakce, srdeční výdej a další, délka hospitalizace, ukazatele ventilace, BNP) nevykázal rozdíl mezi těmito skupinami. Také z tohoto hlediska autoři preferovali použití více ukazatelů pro hodnocení prognózy a k využívání samostatného BNP pro tyto účely považují za nedostatečné. Vazbu mezi BNP a funkcí myokardu v žádném případě nepopírají a doporučují další studium této problematiky. Práce Průchy et al. v tomto časopise podobné závěry podporuje.

Bylo by tedy velmi vhodné ve sledování natriuretických peptidů u pacientů se sepsí pokračovat, věnovat se posouzení specifické role jednotlivých typů natriuretických peptidů nebo dalších analytů, které by k odhadu prognózy přispěly. Podobně se před časem hodnotil prokalcitonin (i když diskuse trvá, jak ukazují postery EUROMEDLAB 2007), proto je možné, že se i role natriuretických peptidů v intenzivní péči přehodnotí. Zůstane však zřejmě v platnosti to, co bylo naznačeno na počátku tohoto příspěvku: nemohou být stanoveny univerzální cut-off hodnoty, je potřebné definovat a používat rozhodovací meze s ohledem na diagnostický záměr a klinickou situaci. Sepse a septický šok takovou oblastí nepochoybně jsou.

## Literatura

1. **Burnett, J. C., Jr.** A pilot study of Dendroaspis natriuretic peptide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2004, 55, 1, p. 69–76.
2. **Clerico, A., Fontana, M., Zywn, L., Passino, C., Emdin, M.** Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: A systematic review. *Clin. Chem.*, 2007, 53, 5, p. 813–822.
3. **Leuchte, H. H., Holzapfel, M., Baumgartner, R. A., Neurohr, C., Vogeser, M., Behr, J.** Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary hypertension. *Chest*, 2005, 128, 4, p. 2368–2374.
4. **McGirt, M. J., Blessing, R., Nimjee, S. M., Friedman, A. H., Alexander, M. J., Laskowitz, D. T., Lynch, J. R.** Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 2004, 54, 6, p. 1369–1374.
5. **McKie, P. M., Burnett, J. C., Jr.** B-type natriuretic peptide as a biomarker beyond heart failure: Speculations and opportunities. *Mayo Clin. Proc.*, 2005, 80, 8, p. 1029–1036.
6. **McLean, A. S., Huang, S. J., Hyams, S., Poh, G., Nalos, M., Pandit, R., Balik, M., Tang, B., Seppelt, I.** Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, 4, p. 1019–1026.
7. **Morgenthaler, N. G., Struck, J., Christ-Crain, M., Bergmann, A., Muller, B.** Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit. Care*, 2005, 9, 1, p. R37–45.
8. **Phua, J., Lim, T. K., Lee, K. H.** B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 9, p. 2094–2103.
9. **Průcha, M., Zazula, R., Dubská, L., Sedláčková, L., Kavka, B.** Pro-atriální natriuretický peptid u pacientů v sepsi, těžké sepsi a septickém šoku. *Klin. Biochem. Metab.*, 2007, 15, 36, č. 3, s. 127–131.
10. **Vesely, D. L.** Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2003, 285, p. F167–F177.
11. **Vesely, D. L., San Miguel, G. I., Hassan, I., Gower, W. R., Jr., Schocken, D. D.** Atrial natriuretic hormone, vessel dilator, long-acting natriuretic hormone, and kaliuretic hormone decrease the circulating concentrations of total and free T4 and free T3 with reciprocal increase in TSH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 11, p. 5438–5442.

Prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.