

### NT-proBNP a rizika léčby nesteroidními antiflogistiky

V červenci 2008 vyšla v *Clinical Chemistry* pilotní studie německých a amerických autorů Kay Brune et al. zabývající se využitím NT-proBNP jako ukazatele kardiovaskulárního rizika při terapii nesteroidními protizánětlivými léčivými [1]. V úvodu stejného čísla *Clinical Chemistry* byl otištěn editoriaal J. L. Januzziho Jr. (Cardiac intensive care unit, Massachusetts General Hospital a Harvard Medical School, Boston, Maryland), který vysvětloval působení některých protizánětlivých léčiv, hodnotil jejich vedlejší účinky a kriticky zvažoval možnosti predikce vedlejších účinků (*Januzzi J. L. Jr.: Use of biomarkers to predict cardiac risk from medications: Getting to the heart of the matter. Clinical Chemistry, 2008, 54, 7, p. 1107–1109*).

První nesteroidní protizánětlivé léčivo (nonsteroidal antiinflammatory drug, NSAID) s vlastnostmi inhibitoru cyklooxygenázy II (COX-II), rofecoxib, schválil americký FDA k terapeutickému použití v květnu r. 1999. Brzy poté následovala další, např. celecoxib. Výhodou inhibitorů COX-II oproti ostatním nesteroidním protizánětlivým prostředkům je snížení počtu gastrointestinálních komplikací.

Zakrátko po uvolnění těchto NSAID však vzbudila zájem lékařské veřejnosti možná kardiovaskulární rizika spojená s jejich použitím. Tím, že neinhibují COX-I, chybí inhibice tromboxanu A<sub>2</sub>, je suprimován prostacyklin a zvyšuje se riziko tvorby trombů. Kromě toho jsou pro tento druh NSAID typické zvyšování krevního tlaku a retence tekutin.

Výsledky studií publikovaných v r. 2005 tyto skutečnosti objektivizovaly a navíc potvrdily závislost míry rizika na dávce. Na jejich základě výrobce stáhl rofecoxib z trhu [2, 3]. Není bez zajímavosti, že podobné, i když mírnější vedlejší účinky byly později popsány také pro neselektivní NSAID, tj. NSAID neinhibující COX-II [4].

Uvedená historie selektivního NSAID není ve farmakoterapii nijak ojedinělá. Nelze se proto divit snahám o nalezení vhodných prostředků a nástrojů predikce vedlejších účinků léčiv a na druhé straně je pochopitelná potřeba specifikovat individuální ohrožení konkrétního pacienta daným typem léčby.

K. Brune et al. [1] ve své práci sledovali hladiny NT-proBNP v krvi pacientů léčených selektivním NSAID. Závěrem uvádějí, že hodnoty nad 100 ng/l identifikují osoby s téměř dvojnásobným rizikem vedlejších kardiovaskulárních příhod. Riziko významně stoupá při nasazení dalšího preparátu NSAID nebo inhibitoru COX-II. Ve shodě s jinými autory vysoce oceňují negativní prediktivní hodnotu NT-proBNP. Výsledky odpovídají předcházejícím studiím nežádoucích účinků NSAID a také aktuálním poznatkům o významu stanovení NT-proBNP pro predikci kardiovaskulárních příhod.

Všechny zajímavé výsledky této práce je přesto třeba akceptovat s rozvahou, protože se jedná o retrospektivní nerandomizovanou studii. Kromě toho je i cílová skupina "kardiovaskulárních rizik" definována příliš široce. Může se jednat o infarkt myokardu, iktus, zhoršení hypertenze, srdeční selhání a mnoho dalších, které se v hodnoceném

souboru mohly projevit náhodně. Zůstává tedy nejasné, které z vedlejších účinků lze pomocí NT-proBNP vlastně předpovídat. Tento mimořádně mnohostranný biochemický marker je bezesporu vhodný k predikci srdečního selhání a iktu, ale není použitelný k predikci infarktu myokardu, jenž představuje největší riziko při léčbě NSAID a inhibitory COX-II [5].

Stanovení biologických (biochemických) markerů dosud bylo pro klinické lékaře zpravidla vodítkem ke změně léčebné strategie. Příkladem mohou být vynechání acetaminofenu při zvýšené AST nebo přerušení terapie ACE inhibitory, jestliže stoupá sérový kreatinin. Naproti tomu využití biomarkerů, jako je NT-proBNP, k předpovědi nežádoucích účinků léčiv představuje zcela odlišnou a do budoucna velmi slibnou koncepci.

Tak kupř. natriuretické peptidy mohou pomoci k identifikaci diabetiků ohrožených oběhovými přetíženími při léčbě thiazolidindiony [6]. Podobně se pro snížení rizika hemoragického stavu při léčbě warfarinem doporučuje využít genetického testování [7]. Tyto příklady, podobně jako studii K. Bruneho et al., lze považovat za první malé krůčky k realizaci personalizované léčebné péče.

#### Literatura

1. Brune, K., Katus, H. A., Moecks, J., Spanuth, E., Jaffe, A. S., Giannitsis, E. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: A pilot study. *Clin. Chem.*, 2008, 54, 7, p. 1149–1157.
2. Bresalier, R. S., Sandler, R. S., Quan, H., Bolognese, J. A., Oxenius, B., Horgan, K. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma prevention trial. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, p. 1092–1102
3. Solomon, S. D., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A., Wittes, J., Fowler, R., Finn, P. et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, p. 1071–180.
4. Farkouh, M. E., Greenberg, J. D., Jeger, R. V., Ramanathan, K., Verheugt, F. W., Chesebro, J. H. et al. Cardiovascular outcomes in high risk patients with osteoarthritis treated with ibuprofen, naproxen or lumiracoxib. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, p. 764–770.
5. Omland, T., Sabatine, M. S., Jablonski, K. A., Rice, M. M., Hsia, J., Wergeland, R. et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: The PEACE trial. *Am. J. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, p. 205–214.
6. Ogawa, S., Takeuchi, K., Ito, S. Plasma BNP levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, p. 3993–3996.
7. Schwartz, U. I., Ritchie, M. D., Bradford, Y., Li, C., Dudek, S. M., Frye-Anderson, A. et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, p. 999–1008.

Petr Schneiderka  
Oddělení klinické biochemie FN Olomouc