



KLINIČKA UPOTREBA NATRIURETSKIH PEPTIDA U SRČANOJ INSUFICIJENCIJI • REVIJALNI PRIKAZ

**Mugdim BAJRIĆ¹
Fahir BARAKOVIĆ¹
Nusret SINANOVIĆ²
Denis MRŠIĆ¹**

¹Klinika za interne bolesti
Univerzitetski klinički centar
Tuzla, 75000 Tuzla

²Dom zdravlja Kalesija
75266 Kalesija
Bosna i Hercegovina

Primljeno: 12.2.2008.
Prihvaćen: 19.9.2008.

Kontakt adresa:
Mugdim Bajrić
Univerzitetsko klinički centar
Klinika za interne bolesti
Trnovac bb, 75000 Tuzla
Bosna i Hercegovina
Telefon 035 303 304
e-mail: mugdim@inet.ba

APSTRAKT

Među najznačajnijim dešavanjima na području srčane insuficijencije su otkrića natriuretskog peptidnog sistema i njegovog pluripotentnog efekta na srčanu strukturu i funkciju, s posebnim osvrtom na natriuretske i hemodinamske efekte.

Prvi podaci da srce osim uloge pumpe ima i endokrinu funkciju nastali su prije 50 godina. Struktura atrijalnog natriuretskog peptida identificirana je 1984. godine, a četiri godine kasnije otkriven je moždani natriuretski peptid, dobivši ime po identifikaciji u mozgu svinje. Otkriće da je primarna sinteza moždanog natriuretskog peptida lokalizirana u srcu uslijedila je 1991. godine. Natriuretski peptidi su neurohormoni koji preko natriuretskog i diuretskog efekta djeluju na homeostazu tjelesne tečnosti, reguliraju vaskularni tonus smanjujući nivo angiotenzina II, inhibiraju sintezu norepinefrina i povećavaju parasimpatički tonus. Prirodni su antagonisti renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Imaju ulogu u inhibiciji ventrikularne hipertrofije, remodelinga i protektivni efekt u endotelnoj disfunkciji; potenciraju efekt dušičnog oksida, inhibiraju lipidnu insudaciju u vaskularni zid, inhibiraju aktivaciju trombocita, reguliraju koagulacione i fibrinolitičke procese.

Klinička korist je u ranoj evaluaciji srčane insuficijencije, prognostičkoj stratifikaciji, detekciji sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula, diferencijalnoj dijagnozi dispneje, prilagodbi tretmana i titraciji terapije, obezbjeđenju objektivnosti u procjeni prijema i otpusta bolesnika, predviđanju i smanjenju nepovoljnih srčanih događaja.

Ključne riječi: Natriuretski peptidi, srčana insuficijencija, klinička upotreba

UVOD

Među najznačajnijim dešavanjima na području srčane insuficijencije su otkrića natriuretskog peptidnog sistema i njegovog pluripotentnog efekta na srčanu strukturu i funkciju, sa posebnim osvrtom na natriuretske i hemodinamske efekte. Važan patofiziološki mehanizam u kardiovaskularnim bolestima je disbalans između vazokonstriktivnog efekta neuroendokrinih faktora (renin-angiotenzin-aldosteron sistem, vazopresin, endotelin, simpatički nervni sistem) i kontraregulatornog vazodilatatornog natriuretskog odgovora, uglavnom prezentiranog srčanim natriuretskim hormonima. Progresijom srčane insuficijencije dolazi do aktivacije neurohormonalnog sistema čime se pogoršava hemodinamika i pojačava oštećenje miokarda uz stimulaciju produkcije natriuretskih

hormona. Bazirano na ovoj hipotezi povećanje koncentracije srčanih natriuretskih hormona treba smatrati adaptivnim i potencijalno protektivnim mehanizmom.

NATRIURETSKI PEPTIDI

Prvi podaci da srce osim uloge pumpe ima i endokrinu funkciju nastali su prije 50 godina¹. Struktura atrijalnog natriuretskog peptida identificirana je 1984. godine², a četiri godine kasnije otkriven je moždani natriuretski peptid, dobivši ime po identifikaciji u mozgu svinje³. Otkriće da je primarna sinteza moždanog natriuretskog peptida lokalizirana u srcu uslijedilo je 1991. godine⁴. Identifikacija natriuretskih peptida dovodi do ekspanzije u različnim

i kliničkim ispitivanjima, razjašnjavajući njihovu fiziološku i patofiziološku ulogu u srčanoj insuficijenciji i kliničkoj upotrebi. Tako je potvrđeno, da je srčana endokrina funkcija esencijalna komponenta integrisanog sistema organizma sa ogromnom ulogom u hemodinamskoj homeostazi.

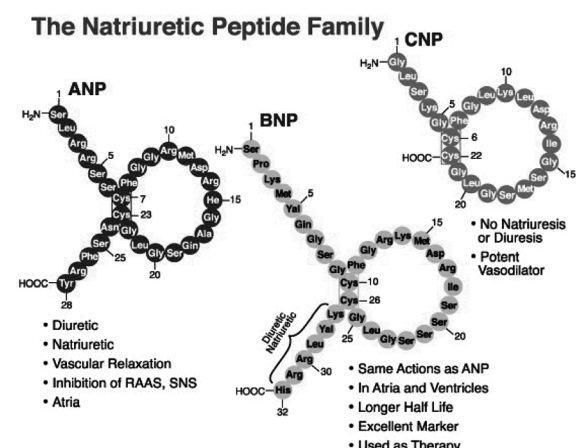
Natriuretski peptidi ispoljavaju multiple efekte na srčano i vaskularno tkivo, prevenirajući nepovoljan strukturalni remodeling i funkcionalne promjene u progresivnoj srčanoj insuficijenciji. Povećavaju kardijalni indeks, podstiču koronarnu vazodilataciju i miokardnu relaksaciju (lusitropni efekt), smanjuju prethodno i naknadno opterećenje srca. Kao neurohormoni preko natriuretskog i diuretskog efekta djeluju na homeostazu tjelesne tečnosti. Reguliraju vaskularni tonus preko smanjenja nivoa angiotenzina II (slično kao inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima) i redukcije djelovanja kateholamina (slično kao beta blokatori)⁵. Kao prirodni antagonisti renin-angiotenzin-aldosteron sistema imaju veliku ulogu u inhibiciji ventrikularne hipertrofije i remodelinga⁶. Protektivni efekat u endotelnoj disfunkciji ispoljavaju i preko potenciranja efekta dušičnog oksida i inhibicije lipidne insudacije u vaskularni zid. Imaju i ulogu u regulaciji koagulacionih i fibrinolitičkih procesa.

BIOSINTEZA NATRIURETSKIH PEPTIDA

Natriuretski hormoni su skupina srodnih peptida, slične peptidne strukture lanaca kao i puteva razgradnje. Ubrajaju atrijski natriuretski peptid (ANP, od engl. Atrial Natriuretic Peptide), moždani natriuretski peptid (BNP, od engl. Brain Natriuretic Peptide) i tri druga strukturalno slična peptida: C tip natriuretskog peptida (predominantno seceniran u centralnom nervnom sistemu i u endotelu), urodilatin (u bubrezima) i dendroaspis (izoliran u otrovu zmije zelene Mambe)⁷. Regulacija BNP je na nivou genske ekspresije, gen za humani BNP je lociran na hromozomu 1. ANP se primarno secenira u atrijskim miocitima kao odgovor na napetost zida. BNP se predominantno producira u ventrikularnim miocitima, prevashodno u lijevom ventrikulu kao odgovor na povećan volumen i transmuralni tlak⁸. Uopšteno, plazmatske koncentracije ovih peptida su povećane u bolestima praćenim ekspanzijom volumena tečnosti, hipertrofijom zidova srčanog mišića, njihovom dilatacijom i hipoksijom. Oba hormona se inicijalno sintetiziraju kao prekurzori proteina koji sadrže signalnu peptidnu sekvencu sa amino-terminalnim krajem (preprohormon-preproB-tip natriuretskog peptida sa 134 aminokiseline), koji se intracelularno (sekretorne granule miocita) modificira prema prohormonu (pro BNP sa 108 aminokiselina). Prohormoni se ci-

jepaju (proteaza Corin) na biološki inaktivne amino-terminalne fragmente (NT-proANP i NT-proBNP 1-76 aminokiseline) i aktivne hormone (ANP i BNP 1-34 aminokiseline) koji ulaze u cirkulaciju. Efekt ispoljavaju preko natriuretskih peptidnih receptora (NPR-A, NPR-B i NPR-C, od engl. Natriuretic Peptide Receptor), a inaktiviraju se preko neutralnih endopeptidaza. Proces eliminacije je većim dijelom nepoznat (djelimično preko renalnog klirensa). Poluvrijeme života BNP-a je 22 minuta, naspram 60-120 minuta za amino-terminalni promoždani natriuretski peptid (NT-proBNP, od engl. Amino-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide)⁸. Na biološke varijacije vrijednosti natriuretskih peptida utiču spol, dob, fizički napor, cikardijalni ritam, tjelesna težina, lijekovi (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, diuretici, adrenergički agonisti, hormoni)⁹. Plazmatski nivo raste u starijoj životnoj dobi, veće su vrijednosti kod žena nego muškaraca (s ili bez srčane disfunkcije), vrijednosti se povećavaju s povećanjem tjelesne težine¹⁰.

Uzevši u obzir navedene činioce, zatim uticaj različitosti imunoeseja u detekciji natriuretskih peptida, a uz kombinaciju optimalne senzitivnosti i specifičnosti, predložene su vrijednosti s kojima se uz veliku tačnost isključuje srčana insuficijencija odnosno disfunkcija lijevog ventrikula. Za BNP predložena je plazmatska vrijednost od 100 pg/ml, za NT-proBNP 100 pg/ml za muškarce i 150 pg/ml za žene, a za preko 75 godina životne dobi 450 pg/ml¹¹. Biološki efekti i struktura natriuretskih peptida prikazana je na slici 1.



Slika 1. Natriuretski peptidi: struktura i funkcija. ANP=A-tip natriuretskog peptida; BNP=B-tip natriuretskog peptida; CNP=C-tip natriuretskog peptida; RAAS=renin-angiotenzin-aldosteron sistem; SNS=simpatički nervni sistem (Preuzeto od Silver i sar. 2004)

Figure 1. The natriuretic peptides: structure and function. ANP=A-type natriuretic peptide; BNP=B-type natriuretic peptide; CNP=C-type natriuretic peptide; RAAS=renin-angiotenzin-aldosteron system; SNS=sympathetic nervous system (From Silver et al. 2004)

KLINIČKA UPOTREBA NATRIURETSKIH PEPTIDA

Razumijevanje uloge i prirode natriuretskog peptidnog sistema u zdravlju i bolesti okupiralo je pažnju podjednako kliničarima i istraživačima. Inicijalni fokus bio je na dijagnozi srčane insuficijencije, zatim u monitoringu terapije, predikciji rizika rehospitalizacija i mortaliteta, kao i uloge u skriningu visokorizičnih pacijenata sa prisutnom srčanom disfunkcijom.

Klinička i epidemiološka ispitivanja pokazuju direktnu vezu između porasta plazmatskih koncentracija natriuretskih peptida i smanjenja srčane funkcije, osobito funkcije lijevog ventrikula^{12,13}. Pouzdanost natriuretskih peptida u identifikaciji i tretmanu pacijenata sa simptomatskom i asimptomatskom disfunkcijom lijevog ventrikula jasno je definirana. Klinička korist je u ranoj dijagnozi srčane insuficijencije^{14,15,16,17}, prognostičkoj stratifikaciji^{18,19,20}, ishemijskoj bolesti srca^{21,22,23}, detekciji sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula^{24,25,26,27}, diferencijalnoj dijagnozi dispneje²⁸, prilagodbi tretmana i titraciji terapije²⁹. Njihovim određivanjem postiže se objektivnost u procjeni prijema i otpusta pacijenata, predviđanju i smanjenju nepovoljnih srčanih ishoda.

Rana detekcija srčane insuficijencije u fazi asimptomatske i oligosimptomatske forme, uz promptni tretman (angitenzin-konvertirajućim enzimskim inhibitorima, beta blokatorima i diureticima) vodi do bolje prognoze i kvaliteta života^{30,31}.

Klinička dijagnoza sindroma hronične srčane insuficijencije u odsustvu potvrđene disfunkcije lijevog ventrikula je nesigurna. Osobito je nepozdana, kada kliničke manifestacije nisu značajno specifične. Upotreba natriuretskih peptida treba reducirati potrebu za drugim kardiološkim ispitivanjima; koja često uzimaju puno vremena, uz visoke troškove, često su invazivna i ponekad potencijalno štetna za pacijenta. Detereminacija srčanih ventrikularnih peptidnih supstanci značajno povećava dijagnostičku tačnost srčane insuficijencije, poboljšavajući sposobnost kliničara da diferencira kliničku sliku prema srčanim i nesrčanim uzrocima simptoma. Poseban problem predstavlja dijagnostika srčane insuficijencije u vanbolničkom okruženju. Dispneja u naporu je najčešća početna klinička manifestacija kongestivne srčane insuficijencije i ima 100% negativnu dijagnostičku prediktivnu vrijednost, uprkos niskoj specifičnosti³². Postavlja se pitanje; šta je alternativa u primarnoj praksi za dijagnozu disfunkcije lijevog ventrikula. Premda, normalan elektrokardiogram (EKG) obično isključuje disfunkciju lijevog ventrikula³³, abnormalan EKG ima nisku prediktivnu vrijednost za sistoličku

disfunkciju lijevog ventrikula. Ehokardiografija je rutinski korištena metoda za potvrdu dijagnoze i oštećenja sistoličke funkcije lijevog ventrikula, ali zahtijeva skupu opremu, obučeni kadar i nije uvijek lako dostupna (osobito u vanbolničkom okruženju). U ispitivanju obavljenom u šest evropskih zemalja dobijeni su podaci o procentu ljekara u primarnoj praksi koji koriste ehokardiografiju; kao primjer za Holandiju 5%, za Veliku Britaniju 37%³⁴. U «Breathing Not Properly» studiji, više od 40% ljekara u urgentnim centrima nisu sigurni u dijagnozu bez analize natriuretskih peptida³⁵. Zapaženo je da plazmatska koncentracija natriuretskih peptida ostaje neovisni predskazatelj opšte smrtnosti, smrtnosti od ishemijske bolesti srca, moždanog udara, te zbivanja povezanih sa srčanom insuficijencijom, čak i nakon postepenog prilagođavanja za poznate markere srčanog rizika, funkciju i remodeliranje lijevog ventrikula, izazvanu ishemiju, funkcionalnu sposobnost i nekrozu miocita^{36,37}. Ova saznanja osporavaju uobičajeni pogled na natriuretske peptide kao obične markere srčane insuficijencije ili disfunkcije lijevog ventrikula. Nezavisna vrijednost koncentracije natriuretskih peptida u predviđanju različitih kardiovaskularnih događaja korisna je u selekciji pacijenata. Predstavlja kliničku strategiju usmjerenu na sprečavanje neželjenih ishoda. Korištenje jednostavnog određivanja koncentracije natriuretskih peptida u krvi može pomoći u procjeni rizika i usmjeravanju napora na sprečavanju neželjenih kardiovaskularnih ishoda. Rezultati opravdavaju postupak u kojem se pacijenti s povećanom plazmatskom koncentracijom natriuretskih peptida uzimaju u obzir za istraživanje specifičnih, dostupnih ili novih zahvata usmjerenih na sprečavanje napredovanja kardiovaskularnih bolesti^{38,39}.

Otkriveno je da osim istezanja miokarda i razni drugi činioci potiču ili pojačavaju lučenje BNP-a; uključujući ishemiju miokarda i parakrine ili endokrine tvari kao što su endotelin A, angiotenzin II i činilac nekroze tumora alfa⁴⁰. Ova zapažanja upućuju, da predviđačke vrijednosti koncentracije natriuretskih peptida u plazmi, osobito u klinički stabilnoj srčanoj insuficijenciji, nisu posljedica samo povezanosti sa akutnim istezanjem miokarda nego i međuovisnosti s lokalnim i cirkulirajućim činiocima koji upravljaju upalom, fibrozom i hipertrofijom u cijelom kardiovaskularnom sistemu⁴¹. Vrijednost natriuretskih peptida u predviđanju moždanog udara može se povezati s njihovom ulogom markera dilatacije srca i sklonosti nastanka fibrilacije atrijske. Međutim, predskazateljska vrijednost za moždani udar i nakon korekcije brojnih kovarijacija (uključujući ehokardiografske parametre funkcije lijevog ventrikula) pokazuje

povezanost plazmatske koncentracije natriuretskih peptida i cerebrovaskularnih zbivanja. U pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom cirkulirajuća koncentracija natriuretskih peptida pozitivno korelira sa težinom i oblikom hipertrofije lijevog ventrikula. Veća koncentracija označava teži hemodinamski poremećaj. Poznato je da promjene na krvnim sudovima i hipertrofija lijevog ventrikula dijelom proizlaze iz zajedničkih uzroka. Zbog toga bi vaskularne bolesti trebale imati veću učestalost neželjenih ishoda među pacijentima s povećanom koncentracijom natriuretskih peptida. Međutim, u populaciji pacijenata sa stabilnom ishemijskom bolešću srca, bez očite srčane insuficijencije, umjereni porast koncentracije može već upućivati na povećani rizik posljedičnih kardiovaskularnih dešavanja putem povezanosti hipertrofije miokarda i fibroze, kao i većeg opterećenja aterosklerozom i hipertenzijom izmijenjenih krvnih sudova⁴³.

Upotreba bioloških markera za donošenje odluke o početku ili vođenju liječenja, zahtijeva više od prikazivanja njihove korelacije s lošim kliničkim ishodima. Krvni tlak i kolesterol predstavljaju markere koji su neposredno povezani s patologijom odgovornom za neželjene ishode. Kliničkim ispitivanjima dokazani terapijski uticaj na bilo koji od ovih markera dosljedno je povezan s poboljšanjem kardiovaskularnih ishoda. Isto su tako potrebna klinička istraživanja koja će dokazati da usklađivanje strategije liječenja prema povišenim vrijednostima natriuretskih peptida poboljšava kliničke ishode. Za razliku od povišenog holesterola i krvnog tlaka, povišeni natriuretski peptidi ublažavaju bolest. Farmakoterapijski vodič prema vrijednostima natriuretskih peptida u plazmi pokazuje dobre rezultate u smanjenju nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda (smrtnost, hospitalizacije). U "BATTLESCARRED" studiji potvrđeno je, da testovi za određivanje natriuretskih peptida mogu pomoći pri donošenju odluke o početku i vođenju liječenja⁴⁴. Troughton i saradnici (2000) koristili su vrijednosti NT-proBNP od 200 pmol/l, kao ciljne vrijednosti efekta terapije⁴⁵. Randomizirani su pacijenti sa oštećenom sistoličkom funkcijom (ejekciona frakcija manja od 40%) i simptomatskom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa II-IV). Polovina pacijenata primala je terapiju prema vrijednosti NT-proBNP-a (NT-proBNP skupina), a polovina prema standardnom kliničkom monitoringu (klinička skupina), koji uključuje skor od 10 simptoma i znakova prema Framingamskim kriterijima. U toku desetomjesečnog praćenja, bilo je manje kardiovaskularnih dešavanja (smrtnost, rehospitalizacije, dekompenzacije) u NT-proBNP skupini nego u kliničkoj skupini (19 : 54, P=0,02). Autori zaključuju da

NT-proBNP-vodič tretmana srčane insuficijencije reducira nepovoljne kardiovaskularne ishode i odlaže vrijeme pojavljivanja prvog događaja, komparirano sa kliničkim vodičem u tretmanu.

ZAKLJUČCI

Klinička upotreba natriuretskih peptida je u ranoj dijagnozi srčane insuficijencije, prognostičkoj stratifikaciji, detekciji sistoličke i dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula, a naročito u ishemijskoj bolesti srca. Primjenjuje se u diferencijalnoj dijagnozi dispneje, prilagodbi tretmana i titraciji terapije u srčanoj insuficijenciji. Određivanje natriuretskih peptida daje dodatnu objektivnost u procjeni primjene i otpusta pacijenata. Služi za procjenu predviđanja nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda i njihovom preventivnom smanjenju sa terapijskim postupcima. Evropsko udruženje za srce uvrstilo je natriuretske peptide u smjernice za dijagnozu srčane insuficijencije. Istraživanja na području određivanja koncentracije natriuretskih peptida odredit će njihovu dodatnu vrijednost u praćenju kardiovaskularnih bolesti. Objektivna je procjena, uvođenje u rutinsku kliničku upotrebu određivanje natriuretskih peptida u kardiovaskularnim bolestima.

LITERATURA

1. Henry J, Pearce J. The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956; 131: 572-594.
2. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N et al. Purification and complete amino acid sequence of beat-rat atrial natriuretic polypeptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 119: 933-940.
3. Sudoch T, Minamino N, Kangawa K et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
4. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: Production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17: 1152-1155.
5. Hunt PJ, Richards AM, Nicolls MG et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287-296.
6. Clerico A, Lervasi G, Mariani G et al. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31: 487-498.
7. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of natriuretic peptide. *Clin Hem* 2004; 50: 33-50.
8. Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-1564.
9. Alhagen U, Lindstedt G, Eriksson H et al. Utility of amino-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide in plasma for the evaluation of cardiac dysfunction in elderly patients in primary health care. *Clin Chem* 2003; 49 (8):1337-1346.

10. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
11. Anonymous. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ASICM). *Eur J Heart* 2005; 26: 384-417.
12. De Suter J, De Bacquer D et al. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide concentration predicts coronary events in men at work: a report from the BELSTRESS study. *Eur J Heart* 2005; 26: 2644-2649.
13. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-1128.
14. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes A Fragmin and fast Revascularisation during Instability in coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (4): 533-541.
15. Gustafsson F, Badskaer J, Hansen F et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. *Heart Drug* 2003; 3: 141-146.
16. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91: 606-612.
17. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clin Chim Acta* 2004; 341: 41-48.
18. Bettencourt P, Frieoes F, Azevedo A, et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 93 (1): 45-48.
19. Bettencourt P, Azavedo A, Pimenta J et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168-2174.
20. Januzzi JL, Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilised heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur J Heart* 2005; 27: 330-337.
21. Schnabel R, Rupprecht H, Lackner K et al. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from AtheroGene study. *Eur J Heart* 2004; 26: 241-249.
22. De Winter RJ, Stroobants A, Koch KT et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for prediction of death or nonfatal myocardial infarction following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1481-1485.
23. James SK, Lindahl B, Siegbahn A 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: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-281.
24. Bay M, Kirk V, Parner J et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89: 150-154.
25. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur J Heart* 2005; 26: 2277-2284.
26. Rhidian JS, Andrew LC, Kevin G et al. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur J Heart* 2006; 27: 2353-2361.
27. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK et al. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart* 2004; 90 (8): 866-870.
28. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293: 1609-1616.
29. Richards A, Doughty R, Nicholls M et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1781-1787.
30. Groenning B, Raymond I, Hildebrandt P et al. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 2004; 90:297-303.
31. Hammerer-Lercher A, Ludwig W, Falkensammer G et al. Natriuretic peptides as markers of mild forms of left ventricular dysfunction: effects of assays on diagnostic performance of markers. *Clin Chem Lab Med* 2004; 50: 1174-1183.
32. O'Donoghue M, Chen A, Baggish A et al. NT-pro BNP is superior for the evaluation of patients with dyspnea and non-systolic congestive heart failure: A proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *J Am Coll Cardiol* 45 (suppl A): 139A.42.
33. Struthers AD (2000) The diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 84: 334-338.
34. Davie AP, Francis CM, Love MP et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996; 312: 222-227.
35. Hobbs F, Wilson S, Jones MI et al. European survey (EuroHF) of primary care physicians' perceptions and practice in heart failure diagnosis and management. *Eur J Heart* 2000; 21: 1877-1887.
36. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. The Breathing Not Properly Multinational Study Investigators: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
37. Troughton R, Frampton C, Yandle T et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
38. Kragelund C, Gronning B, Kober L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 666-675.
39. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. [Review] [153 refs]. *Congest Heart Fail* 2004; 10 (5 Suppl 3): 1-30.
40. Hartmann F, Packer M, Coats A et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110: 1780-1786.

40. Clerico A, Prontera C, Emdin M et al. Analytical Performance and Diagnostic Accuracy for the Measurement of Plasma B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 445-447.
41. Van Beneden R, Gurne O, Selvais PL. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Fail* 2004; 10: 490-495.
42. Wang TJ, Larson MG, Levy D. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.
43. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B. N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *JAMA* 2007; 297:169- 176.
44. Lainchbury JG, Troughton RW, Frampton CM, et al. NTproBNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the «BATTLESCARRED» trial. *Eur J Heart* 2006; 18: 532-538.
45. Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2002; 95: 948-954.

CLINICAL USE OF NATRIURETIC PEPTIDES IN HEART FAILURE. A REVIEW

Mugdim BAJRIĆ, Fahir BARAKOVIĆ, Nusret SINANOVIĆ, Denis MRŠIĆ

ABSTRACT

The most significant discoveries in the area of heart failure are the recognition of natriuretic peptide system and its multiple effects on cardiac structure and function with special effect on its natriuretic and hemodynamic processes.

First information's that heart, beside its function as a mechanical pump also has an important endocrine functions, exists for over 50 years. Chemical structure of atrial natriuretic peptide has been identified in 1984. and four years later a brain natriuretic peptide has been discovered owning its name because it has been identified in pig brain. Primary site of brain natriuretic peptide synthesis in heart has been identified in 1991. Natriuretic peptides are neither neurohormones that influence body fluid homeostasis through natriuretic and diuretic effect; regulate vascular tone by decreasing angiotensine II level and they inhibit nor epinephrine synthesis and increase parasympathetic tone. They are natural antagonists of renin-angiotensine-aldosterone system, and they have a great role in inhibition of ventricular hypertrophy and remodeling, protective effects in endothelial dysfunction are important; they increase effects of nitrite oxide, inhibit lipid deposition in vascular wall and inhibit thrombocyte activation, regulate coagulation and fibrinolytic processes as well.

Natriuretic peptides clinical use is in early evaluation of heart failure, prognostic stratification and detection of systolic and diastolic dysfunction of left ventricle, assessment of prognosis during patient monitoring period, differential diagnosis of dyspnea, treatment adjustment and dosage titration, assessment during hospital admittance and discharge and forecast and reduction of coronary events.

Key Words: Natriuretic peptides, heart failure, clinical uses

Received: 12.2.2008.

Accepted: 19.9.2008.