

Natriuretické peptidy a srdeční selhání – současný pohled

Pudil R.¹, Tichý M.²

¹1. interní klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Hradec Králové

SOUHRN

Natriuretické peptidy mají u nemocných se srdečním selháním významnou roli. Přehled se soustředí na jejich biologii a úlohu v patofyziologii srdečního selhání. Autoři se také zabývají jejich místem v diagnostice srdečního selhání (systolického i diastolického) a užití jejich stanovení při monitorování terapie. Navíc se zmiňují o významu stanovení peptidů u plicní embolizace. Závěrem komentují terapeutické pokusy s využitím natriuretických peptidů v terapii srdečního selhání.

Klíčová slova: natriuretické peptidy, BNP, NT-proBNP, srdeční selhání.

SUMMARY

Pudil R., Tichý M.: Natriuretic peptides in heart failure – current cardiologist view

Natriuretic peptides play an important role in heart failure. The review focuses on biology of natriuretic peptides, their role in pathophysiology of heart failure. The authors comment their use in diagnosis both systolic and diastolic heart failure, and their role in monitoring of the therapy. Furthermore, the authors discuss the significance of natriuretic peptide assessment in pulmonary embolism. The therapeutic experiments using natriuretic peptides and their analogues in patients with heart failure are discussed.

Key words: natriuretic peptides, BNP, NT-proBNP, heart failure.

Úvod

Srdeční selhání je syndrom, který je charakterizován ztrátou kontraktálních funkcí myokardu často spojenou se ztrátou funkčních kardiomyocytů. Během fylogeneze se vyvinula řada mechanismů, které významně ovlivňují jeho průběh. Mezi ně patří aktivace adrenergního systému a systému RAAS, které vedou k retenci solí, vody, dále k periferní vazokonstrikci a ke vzestupu kontraktility myokardu. Tyto mechanismy pomáhají udržet minutový výdej u zdravého myokardu, avšak jejich aktivace u nemocných s poruchou kontraktility danou strukturálním poškozením myokardu a ztrátou myocytů stav naopak zhoršuje. Výsledkem jejich působení je převažující vazokonstrikce, která vede ke zvýšení dalších nároků na poškozený myokard, prohlubuje se nerovnováha mezi množstvím krve, které je srdce schopno přečerpávat, a potřebami tkání. V protiváze jsou kompenzační mechanismy, které minimalizují takto navozenou vazokonstrikci. Patří mezi ně systém natriuretických peptidů a další vazodilatačně působící látky (např. prostaglandin E₂, prostacyklin PGI₂ a další). Nejvýznamnější postavení má systém natriuretických peptidů (NP).

Před více než 25 lety byl objeven síňový (atriální) natriuretický peptid, který byl prvním laboratorním markerem pro srdeční selhání. Později, na základě prací deBolda [1], Kangawy [2] a dalších [3], byly popsány vlastnosti a struktura mozkového natriuretického peptidu, který se vyznačoval silným diuretickým, natriuretickým a vazodilatačním účinkem.

Biologie natriuretických peptidů

Mezi natriuretické peptidy patří několik strukturně podobných peptidů: síňový natriuretický peptid (ANP), urodilatin (je izoformou ANP), mozkový natriuretický peptid (BNP) a natriuretický peptid typu C (CNP). V živočišné říši byly nalezeny další podobné peptidy: DNP (dendroaspis natriuretic peptide, z jedu mamby zelené) či VNP (ventricular natriuretic peptide, pstruh duhový).

Nově byly identifikovány další látky s podobnou strukturou (např. PNP z jedu hadů *Pseudocerastes persicus*). Některé z nich byly uměle syntetizovány pro terapeutické účely (ANP – carperitide, BNP – nesiritide), jiné byly vytvořeny uměle (CD-NP, či VNP – vasonatrin peptide).

Mimoto byla popsána řada dalších peptidů, které mají natriuretické vlastnosti (adrenomedulin, bradykinin, digoxinu podobná imunoreaktivní substance). Mají společné jádro, které tvoří kruh složený ze 17 aminokyselin spojený disulfidickými můstky. Toto jádro je u lidí shodné, avšak mezi jednotlivými živočišnými druhy se liší. Jednotlivé natriuretické peptidy se mezi sebou odlišují svými postranními řetězci.

Atriální natriuretický peptid (ANP) – syntéza probíhá ve svalovině srdečních síní, méně komor (jeho homolog urodilatin je tvořen buňkami tubulů ledvin) a je kódována genem, který se nachází na prvním chromozómu. Nejprve je syntetizován preproANP (151 aminokyselin), během transportu se odštěpuje signální peptid (25 aminokyselin) a vzniká proANP (1-126), který je uložen v gra-

nulích síňových myocytů. Vlivem stimulů, mezi které patří především zvýšení napětí stěny síní, je ještě uvnitř myocytu proANP štěpen serinovou proteázou korinem na biologicky neaktivní N-terminální proANP (NT-proANP, 1-98) a biologicky aktivní ANP (99-126) a oba jsou následně uvolněny do cirkulace. NT-proANP je dále štěpen na biologicky aktivní fragmenty. Za normálních podmínek jsou malá množství ANP detekovatelná v myokardu, mozku, gastrointestinálním traktu, plicích a nadledvinách. Nejsilnějším stimulem pro jeho produkci je napětí stěny síní nejčastěji vzniklé jako důsledek tlakového či objemového přetížení svaloviny síní. ANP byl prvním peptidem, který se v experimentu začal sledovat u nemocných se srdečním selháním. Většímu klinickému rozšíření však brání labilita molekuly, technická obtížnost stanovení a biologický poločas (do 300 sekund).

Mozkový natriuretický peptid (BNP) – je za normálních okolností ve velmi malé míře syntetizován svalovinou síní a komor, avšak za patologických podmínek se jeho produkce zvyšuje, přičemž převažuje tvorba myokardem komor. Nejsilnějším stimulem pro jeho produkci je tlakové či objemové přetížení myokardu, méně pak dochází k jeho produkci během ischemie. Produkci stimuluje také endotelin-1, angiotensin II, a některé cytokiny [4–6]. Nejprve vzniká pre-proBNP (134 aminokyselin), od kterého se odštěpí signální peptid (S1-26) a vzniká hormonálně neaktivní proBNP (1-108). Následně dochází ke štěpení (ještě intracelulárně štěpen endopeptidázou furinem či během transportu transmembránovou proteázou korinem) za vzniku aktivní molekuly BNP (77-108) a neaktivní NT-proBNP (1-76). Obě molekuly se liší poločasem (BNP 21 minut, NT-proBNP 70 minut).

Soudobá pozorování ukázala, že v cirkulaci je vzhledem ke komplikované syntéze a různým mechanismům jejich degradace současně přítomno několik forem mozkového natriuretického peptidu: proBNP (1-108), NT-proBNP (1-76), BNP (1-32), BNP (3-32) a BNP (7-32), které mohou být příčinou rozdílných výsledků při použití různých diagnostických souprav [7]. Biologická aktivita je rozdílná. Zatímco NT-proBNP nemá žádnou biologickou aktivitu, proBNP může vykazovat mírné snížení aktivity cGMP [8]. Naopak BNP (1-32) a BNP (3-32) jsou silně biologicky aktivní [9].

Natriuretický peptid typu C (CNP) – malý peptid, který je složený z 22 aminokyselin, je tvořen buňkami endotelu, centrální nervové soustavy, kardiomyocyty a v ledvinách. Má malý natriuretický účinek, podílí se na regulaci cévního tonu a inhibuje proliferaci fibroblastů.

D-natriuretický peptid (DNP) – byl izolován z jihoamerické mamby zelené (*Dendroaspis angusticeps*). Má nejdelší postranní řetězec a velmi silné diuretické a natriuretické účinky.

Označení V – natriuretický peptid (VNP), se v literatuře užívá pro dva různé natriuretické peptidy: VNP-ventricular natriuretic peptide, který má vlastnosti natriuretických peptidů, byl izolován z myokardu pstruha duhového, druhým je VNP-vasonatrin peptide, který je uměle připravenou molekulou chimerického typu (ANP a CNP). Obsahuje celkem 27 aminokyselin (22 pochází z CNP a 5 z ANP) a byl využit ve zvířecím experimentu.

Receptory pro natriuretické peptidy a jejich eliminace

Receptory pro natriuretické peptidy (NPR) jsou dvojího typu: signální receptory (NPR-A,B) a clearančový receptor (NPR-C). Liší se mezi sebou afinitou k jednotlivým typům NP.

Eliminace natriuretických peptidů z cirkulace probíhá třemi mechanismy: vazbou na receptory (především clearančový receptor – NPR-C), dále jsou molekuly NP štěpeny neutrální endopeptidázou (nejvýznamnější mechanismus, enzym je obsažen v buňkách proximálních tubulů ledvin, dále v buňkách endotelií, tkáni jater a plic). Třetím mechanismem je ledvinná clearance, zde je možné sledovat rozdíly v eliminaci BNP a NT-proBNP.

Fyziologické funkce natriuretických peptidů

Hlavním stimulem pro tvorbu natriuretických peptidů je zvýšení napětí ve stěně myokardu v důsledku tlakového či objemového přetížení. NP jsou proto velmi vhodným markerem pro srdeční selhání, kde mají poměrně vysokou senzitivitu, avšak nižší specifitu. Ke zvýšení produkce NP může dojít také i u stavů, které jsou provázeny objemovým či tlakovým přetížením z jiných příčin (převodnění organismu, hypertenze a další stavy). Jejich zvýšenou produkci dále ovlivňují neurohormony (endotelin, arginin-vazopresin a další).

ANP i BNP mají podobné účinky, jejich zvýšená produkce je přirozenou odpovědí organismu na zvýšenou aktivitu sympatického nervového systému a RAAS v průběhu srdečního selhání. Mezi jejich hlavní účinky významné v patogenezi srdečního selhání patří:

- natriuréza a diuréza,
- inhibice RAAS,
- inhibice aktivity sympatiku,
- relaxace hladké cévní svaloviny,
- antimitogenní a antiproliferativní efekt.

Zvýšení natriurézy a diurézy je dáno přímým vlivem na tubuly, dále dochází k inhibici transportu natria v dalších částech nefronu. Podstatným faktorem je zlepšení perфуze ledvin a zvýšení glomerulární filtrace. NP vedou k poklesu tvorby reninu a aldosteronu. Relaxace hladké svaloviny cévní stěny není omezena jen na systémové, ale také na plicní řečiště. Dochází k poklesu tlaku v systémovém i plicním řečišti. Zlepšuje se žilní návrat, klesají intrakardiální tlaky a stoupá minutový srdeční výdej. Navíc natriuretické peptidy zlepšují koronární průtok. NP svým antiproliferativním a antimitogenním působením příznivě ovlivňují průběh remodelace stěny myokardu i periferních cév. V plicích navozují mírnou bronchodilataci.

Ze současných výzkumů zaměřených na rychlost aktivace tvorby ANP a BNP vyplývá, že oba NP jsou součástí integrovaného systému, kdy ANP představuje velmi rychlou odpověď organismu na změny cirkulace a BNP je jakýmsi záložním hormonem, který přebírá hlavní roli v pozdějších fázích přetížení myokardu.

Mezi další účinky NP zprostředkované působením v centrální nervové soustavě patří suprese aktivity sym-

patického nervového systému, suprese tvorby ACTH a vazopresinu.

Natriuretické peptidy a definice srdečního selhání

Role stanovení NP byla zdůrazněna v evropských doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání [10]. Zatímco předchozí doporučení uznávala pouze negativní prediktivní hodnotu NP ve vztahu k diagnóze srdečního selhání, nová doporučení uznala zvýšení hladiny natriuretických peptidů jako jednoho z průkazů poruchy funkce myokardu (tab. 1 a obr. 1).

Table 1. ESC definition of heart failure

Heart failure is a syndrome in which the patients have the following:
<ul style="list-style-type: none"> • symptoms of heart failure (shortness of breath, tiredness, fatigue) • signs of typical heart failure (tachycardia, tachypnea, pulmonary rales, pleural effusion, increased jugular venous pressure, peripheral oedema, hepatomegaly) • objective evidence of an abnormality of a structure or function of the heart (cardiomegaly, third heart sound, cardiac murmurs, ECG abnormalities or increased natriuretic peptide concentration)

Adopted from ESC guidelines [ESC guidelines. Eur. Heart J., 2008, 29 (19), p. 2388–2442]

Table 2. Conditions that influence natriuretic peptide levels

- Heart muscle disease (left ventricular hypertrophy, cardiomyopathies, inflammatory diseases of myocardium, chemotherapy, amyloidosis, etc)
- Valvular heart diseases (aortic and mitral valve diseases)
- Arrhythmias (atrial fibrillation)
- Anemia
- Critical illness (sepsis, burns, adult respiratory distress syndrome)
- Stroke
- Pulmonary heart disease (pulmonary embolism, pulmonary hypertension, congenital heart diseases)
- Age, female gender, ethnicity (Afro-American)
- Renal dysfunction

Adopted from Januzzi, J. et al. NT-proBNP testing for the diagnosis or exclusion of HF in acutely symptomatic patients. In NT-proBNP as a biomarker in cardiovascular diseases (ed. Bayes-Genis, A., Januzzi, J., Thomson) Reuters: Barcelona 2008, 1st ed., p. 45–55.

a > 900 pg/ml u pacientů starších 50 let byly vysoce senzitivní a dostatečně specifické pro diagnózu akutního srdečního selhání. Hladina NT-proBNP pod 300 pg/ml byla optimální pro vyloučení diagnózy srdečního selhání s negativní prediktivní hodnotou 99% [12]. Význam stanovení NP u pacientů s dušností byl potvrzen i v dalších studiích [13]. Stále ale přetrvává problém tzv.

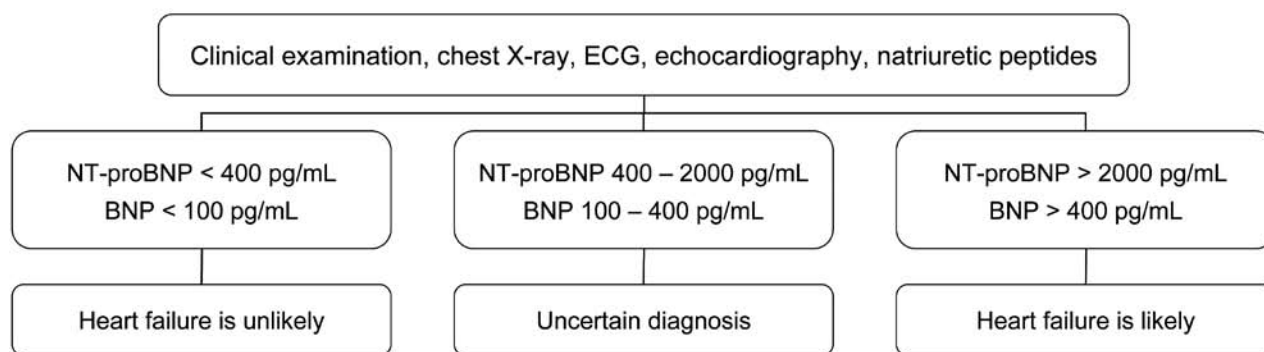


Fig. 1. Plasma natriuretic peptide levels in untreated patients with suspicion of heart failure (Adopted from ESC guidelines. [ESC guidelines. Eur. Heart J., 2008, 29 (19), p. 2388–2442])

Natriuretické peptidy v diagnostice srdečního selhání

Stanovení natriuretických peptidů (v klinické praxi především BNP či NT-proBNP) je důležitou součástí diagnostiky srdečního selhání [11]. Pro diferenciální diagnostiku dušnosti má velký význam normální hodnota hladiny natriuretických peptidů, která vylučuje přítomnost srdečního selhání. V praxi je nutné odlišit ostatní stavy, které jsou rovněž provázeny různě velkým vzestupem hladiny natriuretických peptidů (tab. 2).

Vzhledem k tomu, že u většiny těchto stavů dochází pouze k mírnějšímu vzestupu hladiny natriuretických peptidů, bylo možné určit možnosti stanovení NP u pacientů s podezřením na srdeční selhání. Januzzi et al. analyzovali hladiny NT-proBNP v souboru 600 pacientů vyšetřených pro dušnost. Ukázali, že hladina NT-proBNP > 450 pg/ml u pacientů mladších 50 let

šedé zóny, tj. takových hodnot NP, které ještě nejsou dostatečně specifické a senzitivní pro diagnózu srdečního selhání. V klinické praxi si každý lékař musí uvědomit, že hodnota NP je pouze jednou z mnoha informací o klinickém stavu, které v dané situaci vyhodnocuje, a proto musí k číselným hodnotám NP přistupovat obezřetně.

Ve světle těchto poznatků a omezení jsou součástí doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání i číselně vyjádřené hladiny NP (BNP i NT-proBNP), které s velkou mírou specifity svědčí pro diagnózu srdečního selhání (viz obr. 1).

Natriuretické peptidy a diastolické srdeční selhání

Průkaz diastolického srdečního selhání (srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí) může přinášet někdy obtíže. Je způsobeno nejčastěji změnou poddajnosti stěny levé komory srdeční v důsledku její hypertrofie či dalších strukturálních změn. Bylo prokázáno, že také u těchto pacientů se můžeme setkat s různě vysokými hladinami NP (od mírného zvýšení až po mnohatisícové hodnoty). Tato data byla analyzována a bylo zjištěno,

že hladiny natriuretických peptidů velmi dobře korelují s ostatními klinickými ukazateli srdečního selhání (např. analýzou transmitrálního průtoku). Avšak u pacientů pouze s mírnými symptomy může zůstat hladina NP nízká, proto u těchto pacientů není možné užít výše uvedená kritéria pro diagnostiku diastolického selhání [14].

Prognostický význam vzestupu hladiny NP u pacientů s akutním srdečním selháním

Tato problematika byla řešena v řadě studií. Ukázalo se, že prognostický význam má nejenom vstupní hodnota NP, ale také její pokles v čase. Vstupní hodnoty NP ukazují spíše na tíži srdečního selhání, která se jistě odráží i v mortalitě, její pokles v průběhu hospitalizace odráží nejenom vliv terapie, ale také určitou rezervní kapacitu myokardu, která určuje dlouhodobou mortalitu. Tato fakta ukázal ve své studii O'Brien et al., který prokázal vztah mezi hladinou NP při propuštění a dlouhodobou mortalitou těchto pacientů [15]. Podobně Bettencourt et al. analyzovali rozdíl mezi počáteční a výstupní hladinou NP a ukázali, že nejlepší prognózu mají pacienti, u kterých dosahuje tento pokles alespoň 30% [16]. Vysvětlením těchto poznatků může být hypotéza, že zatímco vstupní hodnoty NP odrážejí především akutní vzestup intravaskulárního objemu a ostatní faktory zde mají menší roli, tak hodnoty na konci terapie reflektují celkový stav organismu (tj. vlastní funkci myokardu včetně jeho rezerv, funkci ledvin apod., zde je počáteční faktor hypovolémie již odstraněn) [17]. Sami jsme v minulosti analyzovali vztah hladiny natriuretických peptidů a prognózu pacientů s akutním srdečním selháním. Prokázali jsme, že vstupní hladina NT-proBNP je významně asociována nejen s krátkodobou, ale také s dlouhodobou prognózou [18].

Natriuretické peptidy a echokardiografické parametry u pacientů se srdečním selháním

Echokardiografie patří k základním vyšetřením u nemocných se srdečním selháním, přináší údaje o změnách velikosti a funkce srdečních oddílů a o etiologii srdečního selhání. Z tohoto pohledu je nezastupitelná. Vzhledem k možnosti měřit velikost (známky objemového přetížení), funkci a orientačně tlaky uvnitř srdečních oddílů (tedy známky tlakového přetížení), vyvstává otázka vzájemného vztahu mezi hladinami natriuretických peptidů a parametry echokardiografického vyšetření.

Prvním parametrem, který byl v této souvislosti testován, byla hodnota ejekční frakce levé komory (ukazatel její systolické funkce). Jedním z prvních byl Groening et al., který prokázal významný vzestup hladiny natriuretických peptidů u nemocných s nízkou ejekční frakcí [19]. Podobné závěry byly doloženy i dalšími studiemi [20]. Podrobná analýza také ukázala, že hladina NP je citlivějším prognostickým parametrem než samotná ejekční frakce [19]. O hladinách natriuretických peptidů u nemocných s diastolickým selháním diskutují autoři výše. Dále se ukázalo, že s hladinou natriuretických peptidů významně koreluje stupeň tloušťky stěny levé komory (tzv. masa levé komory), a to nejenom u pacientů se srdečním selháním [21], ale také v běžné populaci [22], u pacientů se srdečními vadami [23] a arteriální hypertenzí [24]. Podobně byl popsán vztah mezi hladinou NP

a velikostí levé síně, jejíž objem je určen objemovými a tlakovými poměry [25]. Dále byl nalezen vztah mezi hladinou NP a echokardiograficky určenou tíží aortální stenózy [26], jejím transvalvulárním gradientem [27], plochou aortálního ústí [28] a stupněm hypertrofie stěny komory [29]. Podobná korelace byla nalezena také u nemocných s aortální [30] a mitrální regurgitací [31] a s porvatickým postižením myokardu [32].

Natriuretické peptidy v terapii srdečního selhání

Natriuretické peptidy mají potenciálně velmi užitečné vlastnosti u nemocných se srdečním selháním (vazodilatace, natriuréza, diuréza), proto se v posledních 20 letech intenzivně studují možnosti jejich terapeutického využití. Na základě dosud provedených studií (in vitro, in vivo u zvířat či v poslední době ve studiích provedených s pacienty v těžkém srdečním selhání) nebyl doposud prokázán jednoznačný benefit z této terapie. Nejprve to byly studie s podáním ANP či synteticky připravených chimerických molekul VNP (ANP a CNP) u laboratorních zvířat [33], které prokázaly příznivé efekty na cirkulaci.

Carperitid (syntetický analog ANP) byl uveden na trh v Japonsku v roce 1995 a byl zkoumán ve studii COMPASS. Tato studie přinesla příznivé výsledky u nemocných s akutním srdečním selháním, městnáním na plicích a dostatečně vysokým krevním tlakem.

Ve Spojených státech amerických v roce 2010 FDA schválila k použití synteticky připravený BNP (nesiritide, Natrecor) pro terapii akutně zhoršeného chronického srdečního selhání. Ve studii VMAC bylo prokázáno, že během podání této látky dochází ke zlepšení hemodynamiky. Později se ale ukázalo, že nesiritide může zhoršovat renální funkce, a vést tak druhotně ke zvýšení mortality.

Dosavadní studie s použitím rekombinantních NP ukázaly, že tyto látky jsou velmi účinnými vazodilatátory, jsou schopny zvýšit srdeční výdej, mají však některé závažné vedlejší účinky [34]. V tuto chvíli nemáme dostatek přesvědčivých důkazů pro jejich běžné klinické použití.

Závěr

Natriuretické peptidy mají důležitou roli v průběhu srdečního selhávání. Jejich stanovení má velký význam pro diagnostiku srdečního selhání, monitorování terapie a odhad prognózy těchto nemocných. První pokusy s terapeutickým využitím natriuretických peptidů nebo jejich analog nepřinesly zatím jednoznačné důkazy, které by opravňovaly k jejich použití v klinické praxi.

Literatura

1. **de Bold, A. J., Borenstein, H. B., Veress, A. T., Sonnenberg, H.** A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.*, 1981, roč. 5, 28, č. 1, s. 89–94.

2. **Kangawa, K., Matsuo, H.** Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1984, roč. 26, (118), č. 1, s. 131–139.
3. **Saito, Y., Nakao, K., Itoh, H., Yamada, T., Mukoyama, M., Arai, H. et al.** Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, roč. 31 (158), č. 2, s. 360–368.
4. **Charron, F., Paradis, P., Bronchain, O., Nemer, G., Nemer, M.** Cooperative interaction between GATA-4 and GATA-6 regulates myocardial gene expression. *Mol. Cell Biol.*, 1999 roč. 19, č. 6, s. 4355–4365.
5. **LaPointe, M. C.** Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. *Peptides*, 2005, roč. 26, č. 5, s. 944–956.
6. **Mair, J.** Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2008, roč. 11 (46), č. 11, s. 1507–1514.
7. **Collinson, P. O.** NT-proBNP biology: How is it made, what is circulating and what exactly are we measuring. In Januzzi, J., Bayes-Genis, A. NT-proBNP as a biomarker in cardiovascular diseases. Barcelona, *Thomson Reuters* 2008, p. 3–11.
8. **Liang, F., O'Rear, J., Schellenberger, U., Tai, L., La-secki, M. et al.** Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, roč. 13 (49), č. 10, p. 1071–1078.
9. **Heublein, D. M., Huntley, B. K., Boerrigter, G. et al.** Immunoreactivity and guanosine 3',5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. *Hypertension*, 2007, roč. 49, č. 5, s. 1114–1119.
10. **Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G. et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2008, roč. 29, č. 19, s. 2388–442.
11. **Januzzi, J.** NT-proBNP testing for the diagnosis or exclusion of HF in acutely symptomatic patients. In Januzzi, J., Bayes-Genis, A. NT-proBNP as a biomarker in cardiovascular diseases. Barcelona, *Thomson Reuters* 2008, s. 45–55.
12. **Januzzi, J., Camargo, C. A., Anwaruddin, S. et al.** The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am. J. Cardiol.*, 2005, roč. 48 (95), č.8, s. 948-54.
13. **Januzzi, J., van Kimmenade, R., Lainchbury, J., et al.** NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur. Heart J.*, 2006, roč. 27, č. 3, s. 330–337.
14. **Dahlström, U.** Can natriuretic *Peptides* be used for the diagnosis of diastolic heart failure? *Eur. J. Heart. Fail.*, 2004, roč. 6, č. 3, s. 281–287.
15. **O'Brien, R. J., Squire, I. B., Demme, B., Davies, J. E., Ng, L. L.** Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur. J. Heart Fail.*, 2003, roč. 5, č. 4, s. 499–506.
16. **Bettencourt, P., Azevedo, A., Pimenta, J., Friões, F., Ferreira, S., Ferreira, A.** N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*, 2004, roč. 55 (110), č. 15, s. 2168–2174.
17. **Bagish, A.** NT-proBNP testing and prognosis in patients with acutely decompensated heart failure. In Januzzi, J., Bayes-Genis, A. NT-proBNP as a biomarker in cardiovascular diseases. Barcelona, *Thomson Reuters* 2008, p. 65–73.
18. **Pudil, R., Tichý, M., Andrys, C., Bláha, V., Vojáček J.** Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with severe acute decompensated heart failure. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, roč. 16 (37), č. 4, s. 244–247.
19. **Groenning, B. A., Raymond, I., Hildebrandt, P. R., Nilsson, J. C., Baumann, M., Pedersen, F.** 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, roč. 90, č. 3, p. 297–303.
20. **Costello-Boerrigter, L. C., Boerrigter, G., Redfield, M. M. et al.** Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, roč. 47, č. 2, p. 345–353.
21. **Dong, S. J., de las Fuentes, L., Brown, A. L., Waggoner, A. D., Ewald, G. A., Dávila-Román, V.G.** N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels: correlation with echocardiographically determined left ventricular diastolic function in an ambulatory cohort. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2006, roč. 19, č. 8, s. 1017–1025.
22. **Abhayaratna, W. P., Marwick, T. H., Becker, N. G., Jeffery, I. M., McGill, D. A., Smith, W. T.** Population-based detection of systolic and diastolic dysfunction with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am. Heart J.*, 2006, roč. 82 (152), č. 5, p. 941–948.
23. **Weber, M., Arnold, R., Rau, M. et al.** Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.*, 2004, roč. 47 (94), č. 6, p.740–745.
24. **Conen, D., Zeller, A., Pfisterer, M., Martina, B.** Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic Hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 2006, roč. 49 (97), č. 2, p. 249–252.
25. **Lim, T. K., Hayat, S. A., Gaze, D., Celik, E., Collinson, P., Senior, R.** Independent value of echocardiography and N-terminal pro-natriuretic Peptide for the prediction of major outcomes in patients with suspected heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 2007, roč. 50 (100), č. 5, p. 870–875.
26. **Gerber, I. L., Legget, M. E., West, T. M., Richards, A. M., Stewart, R. A.** Usefulness of serial measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels in asymptomatic patients with aortic stenosis to predict symptomatic deterioration. *Am. J. Cardiol.*, 2005, roč. 48 (95), č. 7, p. 898–901.
27. **Talwar, S., Downie, P. F., Squire, I. B., Davies, J. E., Barnett, D. B., Ng, L. L.** Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur. J. Heart Fail.*, 2001, roč. 3, č. 1, p. 15–19.
28. **Weber, M., Hausen, M., Arnold, R. et al.** Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for conservatively and surgically treated patients with aortic valve stenosis. *Heart*, 2006, roč. 92, č. 11, p. 1639–1644.
29. **Qi, W., Mathisen, P., Kjekshus, J., Simonsen, S., Bjørnerheim, R., Endresen, K., Hall, C.** Natriuretic *Peptides* in patients with aortic stenosis. *Am. Heart J.*, 2001, roč. 77 (142), č. 4, p. 725–732.

30. **Gerber, I. L., Stewart, R. A., French, J. K. et al.** Associations between plasma natriuretic peptide levels, symptoms, and left ventricular function in patients with chronic aortic regurgitation. *Am. J. Cardiol.*, 2003, roč. 46 (92), č. 6, p. 755–758.
31. **Iltumur, K., Karabulut, A., Yokus, B., Yavuzkir, M., Taskesen, T., Toprak, N.** N-terminal proBNP plasma levels correlate with severity of mitral stenosis. *J. Heart Valve Dis.*, 2005, roč. 14, č. 6, p. 735–741.
32. **Davutoglu, V., Celik, A., Aksoy, M., Sezen, Y., Soy-dinc, S., Gunay, N.** Plasma NT-proBNP is a potential marker of disease severity and correlates with symptoms in patients with chronic rheumatic valve disease. *Eur. J. Heart Fail.*, 2005, roč. 4, č. 7, p. 532–536.
33. **Wej, C. M., Kim, C. H., Miller, V. M., Burnett, J. C.** Vasopressin peptide: a unique synthetic natriuretic and vasorelaxing peptide. *J. Clin. Invest.*, 1993, roč. 70 (92), č. 4, p. 2048–2052.
34. **Dickey, D. M., Burnett, J. C., Potter, L. R.** Novel bi-functional natriuretic *Peptides* as potential therapeutics. *J. Biol. Chem.*, 2008, roč. 104 (283), č. 50, p. 35003–35009.

Práce byla podpořena výzkumným projektem MZ ČR MZO 00179906.

Do redakce došlo 29. 9. 2010.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Radek Pudíl, Ph.D.
 1. interní klinika LF UK a FN
 Sokolská 581
 500 05 Hradec Králové
 e-mail: pudilradek@fnhk.cz



**21st International Congress of
 Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**

**19th IFCC - EFCC European Congress of
 Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**

**National Congress of the German Society of
 Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**

Berlin, Germany

ICC Berlin - Internationales Congress Centrum

15 - 19 May 2011

www.berlin2011.org