

Rola peptydów natriuretycznych w migotaniu przedsionków – aktualny stan wiedzy

Clinical significance of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation – current state of knowledge

Julita Dudzińska-Gehrmann¹, Ewa Lewicka², Alicja Dąbrowska-Kugacka², Sebastian Tybura¹, Danuta Abdulaziz¹

¹ Oddział Kardiologii Szpital MSW w Gdańsku

² Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Peptydy natriuretyczne odgrywają istotną rolę diagnostyczną i prognostyczną u pacjentów z różnymi schorzeniami kardiologicznymi, zwłaszcza u chorych z niewydolnością serca i ostrym zawałem serca. Od kilkunastu lat badacze próbują ustalić przydatność oznaczania stężenia tych peptydów u osób z migotaniem przedsionków (AF). W prezentowanym artykule przedstawiamy aktualny stan wiedzy na temat peptydów natriuretycznych u pacjentów z AF, zarówno izolowanym, jak i towarzyszącym chorobom układu krążenia, a także u chorych poddawanych kardiowersji z powodu AF. Omówiona została przydatność tych peptydów w przewidywaniu nawrotu AF, a także ich rola jako markerów niemego klinicznie AF u pacjentów z udarem niedokrwiennym o niejasnej etiologii. *Geriatrics 2015; 9: 130-138.*

Słowa kluczowe: migotanie przedsionków, peptydy natriuretyczne, ANP, BNP

Abstract

Natriuretic peptides play an important diagnostic and prognostic role in patients with cardiologic diseases, especially those with heart failure or acute myocardial infarction. For several years, researches have been trying to determine their usefulness in patients with atrial fibrillation (AF). In this review we present the current state of knowledge on natriuretic peptides in patients with AF, both lone AF and AF accompanying cardiac diseases, and in patients referred for AF cardioversion. It was discussed the role of natriuretic peptides in prediction of AF recurrence, and their significance as markers of clinically silent AF in patient with ischemic stroke of unknown etiology. *Geriatrics 2015; 9: 130-138.*

Keywords: atrial fibrillation, natriuretic peptides, ANP, BNP

Wstęp

Migotanie przedsionków (*atrial fibrillation*, AF) jest najczęstszą arytmią spotykaną w praktyce klinicznej. Częstość jego występowania wynosi 1-2% w populacji ogólnej i zwiększa się z wiekiem: od <0,5% wśród osób w wieku 40-50 lat do 5-15% w grupie pacjentów 80-letnich. W związku ze starzeniem się populacji europejskiej częstość występowania AF zwiększyła się dwukrotnie na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat.

Migotanie przedsionków zwiększa pięciokrotnie ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu oraz jest jedną z przyczyn przedwczesnych zgonów. Arytmia ta towarzyszy często niewydolności serca, wadom zastawkowym, chorobie wieńcowej oraz nadciśnieniu tętniczemu. Wiadomo, że AF może być zarówno konsekwencją, jak i przyczyną zaostrzenia choroby układu krążenia. Wystąpienie AF pogarsza rokowanie i rozszerza terapię (konieczność stosowania leczenia przeciwkrzepliwego i związane z tym ryzyko

powikłań krwotocznych, zwłaszcza u osób w podszym wieku).

W poszukiwaniu czynników ryzyka wystąpienia pierwszego i kolejnego epizodu AF zwrócono uwagę na peptydy natriuretyczne, takie jak przedsionkowy (*atrial natriuretic peptide*, ANP) i mózgowy peptyd natriuretyczny (*brain natriuretic peptide*, BNP), które mają już ugruntowaną pozycję w kardiologii. Badanie stężenia BNP wykonywane jest w celu potwierdzenia rozpoznania, oceny rokowania oraz monitorowania skuteczności leczenia niewydolności serca. W ostrych zespołach wieńcowych stężenie BNP jest pomocne w ocenie stopnia dysfunkcji lewej komory (*left ventricle*, LV). Wysokie poziomy BNP u tych pacjentów wiążą się z gorszym rokowaniem [1].

W prezentowanym artykule omówiono rolę peptydów natriuretycznych u pacjentów z AF z uwzględnieniem etiologii AF, chorób towarzyszących i przywracania rytmu zatokowego.

Charakterystyka peptydów natriuretycznych

Zarówno ANP, jaki i BNP należą do neurohormonów oligopeptydowych. Ich działanie biologiczne zachodzi poprzez system receptorów związanych z błonami komórkowymi, tzw. receptory NP (NPR-A, NPR-B i NPR-C), a główny efekt hemodynamiczny to obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego komór. Peptydy natriuretyczne zmniejszają aktywność układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron, powodują zwiększenie natriurezy i diurezy oraz rozkurcz komórek mięśni gładkich ścian naczyń. Wywierają kardioprotekcyjny wpływ na przebudowę (*remodeling*) serca i naczyń, hamują włóknienie oraz przerost w wyniku zmniejszenia aktywności fibroblastów i ograniczanie syntezy kolagenu w sercu. Tym samym peptydy natriuretyczne pełnią funkcję ochronną w stosunku do układu krążenia [2].

Synteza ANP odbywa się poprzez syntezę 152-aminokwasowego pre-proANP, z którego powstaje prohormon składający się z 126 aminokwasów (proANP), magazynowany następnie w ziarnistościach miocytów przedsionka. Po zadziałaniu bodźca mechanicznego, np. rozciągnięciu przedsionka, prohormon jest uwalniany z ziarnistości, a następnie pod wpływem proteazy serynowej odszczepiana jest aktywna postać ANP, składająca się z 28 aminokwasów. Czas półtrwania

aktywnego ANP jest krótki (2-4 min), a jego stężenie w krwi podlega dynamicznym wahaniom [3-4].

Prohormon mózgowego peptydu natriuretycznego proBNP powstaje z 134 aminokwasowego prekursora propeptydu: pre-proBNP, a jego obecność, poza ziarnistościami kardiomiocytów komór, stwierdzono także w ziarnistościach miocytów przedsionka [4-5]. Z tych ziarnistości uwalniany jest aktywny BNP, złożony z 32 aminokwasów oraz N-końcowy fragment BNP składający się z 76 aminokwasów, czyli NT-proBNP. Powszechnie oznacza się stężenie N-końcowego fragmentu BNP, który nie posiada wprawdzie aktywności biologicznej, ale odznacza się większą stabilnością i dłuższym okresem półtrwania w osoczu (120 min). Oznaczanie stężeń BNP i NT-proBNP ma taką samą wartość kliniczną i zastosowanie [6], natomiast pewne różnice wynikają z ich odmiennych właściwości farmakokinetycznych (np. spadek stężenia NT-proBNP po kardiowersji elektrycznej u pacjentów z AF obserwuje się nawet kilka dni później, w porównaniu do BNP [7]). Przeważają opinie, że BNP jest wytwarzany przez kardiomiocyty komór oraz, w mniejszej ilości, przez miocyty przedsionków [5]. W przeciwieństwie do ANP, BNP może być magazynowany jedynie w niewielkich ilościach w kardiomiocytach i wzrost jego stężenia we krwi jest wynikiem przede wszystkim zwiększonej *de novo* syntezy tego hormonu po zadziałaniu bodźca. W porównaniu do ANP, zwiększone stężenie BNP utrzymuje się dłużej we krwi (20 min).

Przy zachowanej funkcji komór ANP i BNP są uwalniane z kardiomiocytów przedsionków pod wpływem bodźców mechanicznych, takich jak rozciągnięcie przedsionka czy zwiększone napięcie jego ścian. Wykazano również, że czynnikiem wpływającym na uwalnianie ANP może być zwiększona częstość rytmu serca, niezależnie od napięcia ścian przedsionków [6]. Uwolnienie peptydów natriuretycznych z miocytów przedsionka może być również wywoływane przez bodźce humoralne, niemniej jednak ich znaczenie w warunkach prawidłowych jest marginalne.

Bodźcem powodującym szybki wzrost stężenia BNP w surowicy krwi w wyniku uwolnienia ich z magazynów tzw. puli szybkiej jest zwiększone napięcie ścian serca i rozciągnięcie kardiomiocytów. Przedłużające się przeciążenie objętościowe serca powoduje dodatkowo zwiększenie syntezy BNP *de novo*, głównie za pośrednictwem bodźców humoralnych: noradrenaliny, angiotensyny II i endoteliny-1.

W przypadku uszkodzenia lewej komory obserwuje się zwiększenie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę peptydów natriuretycznych oraz wzrost stężenia nie tylko BNP, ale i ANP oraz ich prekursorów w surowicy krwi. Powszechne wiązanie ANP wyłącznie z patologią przedsionka wydaje się dużym uproszczeniem, bowiem zarówno ANP, jak i BNP są uwalniane w odpowiedzi na te same bodźce. Zmiany ich stężeń odbywają się niemal synchronicznie, a sytuacje, w których obserwuje się wzrost tylko jednego z nich są rzadkie. Co więcej, efekt biologiczny ANP i BNP następuje w wyniku pobudzenia tych samych receptorów typu A (NPR A) [8].

Peptydy natriuretyczne u pacjentów z migotaniem przedsionków

W większości badań oceniających peptydy natriuretyczne lub ich prekursory u pacjentów z AF obserwowano istotnie wyższe ich stężenia w porównaniu do osób bez arytmii. Jednym z pierwszych większych badań na temat ANP i BNP u pacjentów z AF była praca Rossiego i wsp. [9]. Autorzy stwierdzili, że stężenie ANP było znamienne wyższe u pacjentów z AF w porównaniu do osób z rytmem zatokowym niezależnie od objawów klinicznych, parametrów echokardiograficznych oraz funkcji LV. Poziom BNP w tym badaniu nie różnił się istotnie, co wiązano z porównywanym obniżeniem frakcji wyrzutowej LV w obu grupach pacjentów.

Kolejne badania potwierdziły jednak wpływ AF także na poziom BNP [10-12] lub jego prekursorów [13-14], przy tym powrót rytmu zatokowego wiązał się z istotnym spadkiem jego stężenia. Podobne zmiany stężeń stwierdzono w odniesieniu do ANP [15] oraz wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniami ANP i BNP w warunkach podstawowych [16].

Biorąc pod uwagę etiologię AF zauważono, że stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca, a zwłaszcza z upośledzoną funkcją skurczową LV, były wyższe niż u osób z zachowaną frakcją wyrzutową LV lub u pacjentów z tzw. izolowanym AF [17]. Dlatego, w celu wykluczenia wpływu choroby strukturalnej serca na poziom ANP i BNP kolejne badania dotyczyły pacjentów z zachowaną funkcją skurczową LV i bez istotnej wady zastawkowej. Warto tu podkreślić wkład polskich badaczy w ustalaniu rzeczywistego związku AF z podwyższonymi stężeniami ANP i BNP. W badaniach Wożakowskiej-Kapłon i wsp. [18] wykazano, że

stężenia ANP i BNP u pacjentów z AF i zachowaną funkcją skurczową LV są podwyższone w porównaniu do osób z rytmem zatokowym u pacjentów z AF. Autorzy wskazywali na wprost proporcjonalną zależność pomiędzy stężeniem ANP i objętością lewego przedsionka, klasą czynnościową według NYHA oraz częstością rytmu serca i potwierdzili wzajemną dodatnią korelację pomiędzy stężeniami ANP i BNP [16]. Natomiast dotychczasowe badania nie pozwalają na rozróżnienie poszczególnych typów AF (napadowe, przetrwałe, izolowane) na podstawie oceny stężenia ANP lub BNP.

Peptydy natriuretyczne u pacjentów z migotaniem przedsionków i niewydolnością serca

Ocena roli peptydów natriuretycznych u pacjentów z AF i współistniejącą niewydolnością serca stanowi szczególnie trudne zadanie, ponieważ nie jest łatwo ustalić, jaki udział w zmianie stężenia ANP i BNP ma sama arytmia, a jaki obecność dysfunkcji komór. Są przy tym pojedyncze badania wskazujące, że wystąpienie AF nie musi powodować dodatkowego istotnego wzrostu stężenia BNP u pacjentów z niewydolnością serca [19]. Jednak większość badaczy wykazuje, że AF powoduje istotny wzrost stężenia peptydów natriuretycznych u chorych z niewydolnością serca, zwłaszcza u pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową [20].

Migotanie przedsionków towarzyszy niewydolności serca nawet u 40% chorych i oceniając poziom peptydów natriuretycznych, a zwłaszcza BNP w celach diagnostycznych czy prognostycznych należy uwzględnić potencjalny wpływ AF na wzrost ich stężenia. W przeciwnym razie może dochodzić do zbyt częstego rozpoznawania niewydolności serca u osób z AF i nieznacznie podwyższonym stężeniem BNP. Na podstawie analizy wyników dużego badania, w którym oceniano przydatność BNP w diagnostyce pacjentów z dusznością [21] wykazano, że przyjmowane jako poziom odcięcia w diagnostyce niewydolności serca stężenie BNP powyżej 100 pg/ml cechuje istotnie niższą specyficzność w przypadku pacjentów z AF. Autorzy wnioskują, aby u osób z AF stosować jako punkt odcięcia stężenie BNP powyżej 200 pg/ml (co wiąże się z istotnie wyższą specyficznością, przy jedynie nieznacznie gorszej czułości).

Interesujące są obserwacje Goetze i wsp. [5], którzy zasugerowali, że to krążące we krwi peptydy prekursorowe dla ANP i BNP mogą świadczyć o faktycznym

udziale dysfunkcji komórek we wzroście stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z AF. Wzrost stężenia propeptydów natriuretycznych pochodzących prawdopodobnie głównie z kardiomiocytów komórek może być markerem ich uszkodzenia, na co wskazują wyniki badań doświadczalnych [22].

Pacjenci z niewydolnością serca i AF są grupą heterogenną, a poziomy peptydów natriuretycznych i ich prekursorów nie zawsze odzwierciedlają stopień uszkodzenia LV, oceniany przy tym różnymi metodami. Stwierdzono, że stężenia ANP i BNP u pacjentów z AF i podobną frakcją wyrzutową LV mogą różnić się znacznie między sobą [23]. Może to wynikać z przebudowy strukturalnej, której ulegają przedsionki w trakcie długo trwającej arytmii i nie zależą od przyczyny czy stopnia upośledzenia funkcji LV. Wożakowska-Kapłon i wsp. [24] analizowała zależność pomiędzy poziomem ANP a czasem trwania AF u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca (w III-IV klasie wg NYHA). U tych pacjentów stwierdzono ujemną korelację pomiędzy poziomem ANP a czasem trwania arytmii: im dłużej trwało AF tym niższe było stężenie ANP. Autorzy wysunuli hipotezę, że długi czas AF i wtórnej do arytmii aktywacji układu peptydów natriuretycznych może prowadzić w warunkach zaawansowanej dysfunkcji komórek do szybszego wyczerpywania możliwości regulacyjnych tych peptydów. Paradoksalnie, do upośledzonej syntezy tych peptydów dochodzi więc w sytuacji, kiedy ich działanie ochronne dla układu krążenia jest najbardziej potrzebne. Poparciem dla tej hipotezy są wyniki badań van den Berga i wsp. [25], w których oceniano stężenia ANP i NT-proBNP u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) < 35% i długim AF. Pacjenci z LVEF < 25% mieli tym niższe stężenie ANP im dłużej występowało u nich AF. Obserwowano również podobny trend w odniesieniu do stężenia NT-proBNP. Natomiast u chorych z mniejszym uszkodzeniem lewej komory (LVEF > 25%) zależność pomiędzy poziomami ANP lub NT-proBNP i czasem trwania AF była odwrotna.

W zaawansowanej niewydolności serca często mamy do czynienia z upośledzeniem zarówno funkcji skurczowej, jak i rozkurczowej LV, co dodatkowo komplikuje sytuację w odniesieniu do analizy stężeń peptydów natriuretycznych. Stwierdzono bowiem, że dysfunkcja rozkurczowa również powoduje wzrost stężeń peptydów natriuretycznych, głównie BNP, co obserwowano u pacjentów z prawidłową funkcją

skurczową LV [26]. U osób z dysfunkcją rozkurczową LV potwierdzoną na podstawie badania echokardiograficznego stwierdza się wyższe poziomy ANP i BNP, niż by to wynikało z obecności AF. W badaniu Bakowskiego i Wożakowskiej-Kapłon [27] stężenie BNP > 74,7 pg/ml wskazywało na występowanie dysfunkcji rozkurczowej LV u chorych z AF (z czułością 95% i specyficznością 100%). Wskazuje to na przydatność badania peptydów natriuretycznych jako markerów dysfunkcji rozkurczowej LV.

Peptydy natriuretyczne u pacjentów z izolowanym migotaniem przedsionków

Izolowane AF (ang. *lone AF*) rozpoznawane jest wówczas, gdy przyczyna arytmii jest nieznana i nieobecne są żadne czynniki mogące powodować jej występowanie. Pacjenci z izolowanym AF mogą stanowić nawet 20-30 % całej populacji chorych z AF [28]. Wydaje się, że na tle całej populacji pacjentów z AF osoby z izolowanym AF stanowią względnie jednorodną grupę, która jest tym samym interesująca w aspekcie badania peptydów natriuretycznych. W cytowanym już badaniu przeprowadzonym w dużej grupie pacjentów z AF, Rossi i wsp. [9] stwierdzili, że stężenie ANP u osób z izolowanym AF nie różniło się istotnie w porównaniu do pacjentów ze współistniejącą chorobą serca. Natomiast stężenie BNP w tej drugiej grupie było znamienne wyższe, co potwierdza wpływ zmian strukturalnych w sercu na wzrost poziomu BNP. W innym badaniu, w grupie osób z izolowanym AF stwierdzono podwyższony poziom BNP, co korelowało z wiekiem pacjentów, czasem wywiadu arytmii oraz wymiarem lewego przedsionka [29].

Ważnym badaniem dotyczącym osób z izolowanym AF jest badanie Ellinor i wsp. [30]. Autorzy stwierdzili u tych pacjentów istotnie podwyższone stężenie NT-pro-BNP bez towarzyszącego wzrostu poziomu pro-ANP, w porównaniu do grupy kontrolnej. Taka konfiguracja stężeń ANP i BNP zwraca uwagę, ponieważ w większości sytuacji klinicznych zmiany poziomu ANP i BNP przebiegają równolegle, indukowane przez te same bodźce, przy tym ANP i BNP aktywują te same receptory, a ich efekty biologiczne pokrywają się. W badaniach eksperymentalnych Ma i wsp. [31] stwierdzono, że do izolowanego wzrostu stężeń BNP, bez wzrostu poziomu ANP, dochodzić może pod wpływem cytokin prozapalnych. Być może zatem w etiologii izolowanego AF pewną rolę odgrywają lokalne procesy zapalne. Natomiast w innych

badaniach wskazywano, że za niejednorodną reakcją układu peptydów natriuretycznych, tj. wzrostu stężenia BNP bez towarzyszącego wzrostu poziomu ANP, odpowiadać może niejednorodna dystrybucja ANP i BNP w tkankach oraz nie do końca poznany modulujący wpływ innych czynników neuro-, auto- i parakrynych [32].

Peptydy natriuretyczne i kardiowersja elektryczna migotania przedsionków

Zmiany stężenia peptydów natriuretycznych u pacjentów z AF poddawanych kardiowersji były oceniane w wielu badaniach od ponad 20 lat [6,33-34]. Niemal we wszystkich badaniach dotyczących pacjentów z zachowaną funkcją skurczową LV stwierdzono, że kardiowersja elektryczna lub farmakologiczna prowadzi do spadku stężenia ANP i BNP w porównaniu do wartości przed kardiowersją. W tych badaniach stężenia ANP, BNP lub ich prekursorów były oceniane w różnym czasie po kardiowersji, zależnie od przyjętego protokołu: 15 min, 30 min, a nawet do 180 dni po kardiowersji. Mimo to w większości badań wyniki były podobne. Po skutecznym przywróceniu rytmu zatokowego stwierdzano spadek poziomu peptydów natriuretycznych w stosunku do wartości wyjściowych. Natomiast u pacjentów, u których kardiowersja była nieskuteczna lub AF szybko nawróciło nie obserwowano obniżenia stężenia tych peptydów.

W badaniach wskazywano, że do istotnego spadku stężenia peptydów natriuretycznych dochodzi już w czasie pierwszych 24 godzin po kardiowersji elektrycznej AF i dotyczy to zarówno ANP, jak i BNP [6,10,16,34]. Przy tym spadek stężenia BNP jest mniej wyraźny u pacjentów z upośledzoną funkcją skurczową lub rozkurczową LV [27]. Zmiany stężenia NT-proBNP cechuje zupełnie inna dynamika. Spadek poziomu NT-proBNP następuje później niż ANP czy BNP, nawet kilka dni po kardiowersji, co wynika z dłuższego czasu półtrwania tego propeptydu [6]. Do największego obniżenia stężenia NT-proBNP dochodzi dopiero 3-4 tygodnie po kardiowersji elektrycznej [35]. Dla porównania: istotny spadek NT-proBNP obserwuje się 3 miesiące po zabiegu izolacji żył płucnych [36] oraz 12 miesięcy po wykonaniu zabiegu korytarzowania (Maze) przedsionków z powodu AF [37].

Interesujące są badania Wożakowskiej-Kapłon i wsp. [15,38] na temat zmian stężenia ANP u pacjentów z AF po kardiowersji elektrycznej. Stwierdzono, że po 30 dniach u pacjentów, którzy utrzymali rytm zato-

kowy poziom ANP był istotnie niższy niż przed kardiowersją i korelował z poprawą wydolności fizycznej [15]. W innej pracy tej samej autorki zauważono, że stężenie ANP wprawdzie obniża się istotnie po kardiowersji, ale w okresie kolejnych 30 dni może dochodzić ponownie do jego niewielkiego wzrostu. Zaobserwowano, że w tym okresie następuje zmniejszenie objętości lewego przedsionka i poprawa jego kurczliwości (wzrost prędkości fali A napływu mitralnego) [38]. Autorzy wysunuli hipotezę, że ten powrotny niewielki wzrost stężenia ANP może świadczyć o zachowanej rezerwie sekrecyjnej układu peptydów natriuretycznych, co sprzyja powrotowi prawidłowej funkcji mechanicznej przedsionków wraz z ustępowaniem tzw. ogłuszenia (*stunning*) przedsionków po kardiowersji elektrycznej. Inni badacze również obserwowali stopniowy wzrost stężenia ANP w okresie 30 dni po przywróceniu rytmu zatokowego i uznawali to za efekt powrotu funkcji skurczowej przedsionków oraz zachowania ich rezerwy sekrecyjnej [39].

Czynność mechaniczna przedsionków może być oceniana na podstawie różnych parametrów w badaniu echokardiograficznym. Powrót czynności mechanicznej przedsionków następuje zazwyczaj w ciągu kilku dni po przywróceniu rytmu zatokowego. W niektórych pracach opisywano jednak znacznie dłuższe utrzymywanie się po kardiowersji echokardiograficznych cech upośledzonej funkcji skurczowej przedsionków (brak fali A lub jej niska prędkość), czemu towarzyszyło podwyższone stężenie ANP i BNP. W badaniach Bernard-Brunet i wsp. [40] podwyższony poziom pro-ANP stwierdzano miesiąc po kardiowersji elektrycznej. Korelował on z obserwowanymi zaburzeniami funkcji mechanicznej przedsionków, którą oceniano przy wykorzystaniu nowoczesnych metod echokardiograficznych, w tym techniką doplera tkankowego. W badaniach innych autorów podwyższone stężenia peptydów natriuretycznych stwierdzano nawet 180 dni po kardiowersji elektrycznej AF, a zmiany ich stężeń korelowały ze zmianami parametrów echokardiograficznych, w tym objętością lewego i prawego przedsionka [34].

Wyniki dotychczasowych badań rzucają nowe światło i wskazują na rolę peptydów natriuretycznych, a zwłaszcza ANP jako markera powrotu funkcji mechanicznej przedsionków po kardiowersji AF. Brak prawidłowej funkcji skurczowej przedsionków jest uznawany za główną przyczynę powstawania w nich skrzeplin (głównie w uszku lewego przedsionka) oraz

czynnik ryzyka powikłań zatorowych u pacjentów z AF. Można więc wysnuć hipotezę, że utrzymujące się podwyższone wartości ANP po kardiowersji elektrycznej AF mogą wskazywać na konieczność przedłużenia terapii przeciwkrzepliwej, ale zagadnienie to wymaga jeszcze dalszych badań.

Peptydy natriuretyczne jako predyktory nawrotu migotania przedsionków

Nawrót AF w ciągu miesiąca po kardiowersji elektrycznej stwierdza się nawet u 40% pacjentów [41]. Czynniki sprzyjające wystąpieniu arytmii jest starszy wiek, dłuższy czas trwania AF przed kardiowersją, częste epizody arytmii w przeszłości, powiększony wymiar lewego przedsionka, występowanie choroby wieńcowej i wady zastawkowej [42]. Wskazuje się ponadto na znaczenie przebudowy strukturalnej przedsionków, zwłaszcza u osób bez istotnej organicznej choroby serca [43].

Peptydy natriuretyczne, z racji dostępności ich oznaczeń mogłyby być pomocne w ocenie skuteczności planowanej kardiowersji AF, jak i utrzymania rytmu zatokowego w dalszej obserwacji. Wyniki dotychczasowych badań na ten temat są jednak niejednoznaczne. Bez wątplenia ma na to wpływ różna metodologia tych badań, różne liczebności ocenianych grup chorych oraz ich różna charakterystyka kliniczna. W piśmiennictwie jest szereg prac, w których nie potwierdzono przydatności ANP, BNP czy NT-proBNP w przewidywaniu ryzyka wystąpienia AF po kardiowersji elektrycznej [6,13]. Z drugiej strony są doniesienia, że wysokie stężenie BNP przed kardiowersją AF może wskazywać na zwiększone ryzyko nawrotu AF w dalszej obserwacji [44,45]. Również w badaniach własnych, przeprowadzonych w grupie pacjentów z przetrwałym AF, prawidłową funkcją skurczową LV i implantowanym dwujamowym stymulatorem serca obserwowaliśmy istotnie podwyższone stężenie BNP przed kardiowersją elektryczną w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu AF w czasie 12-miesięcznej obserwacji było stężenie BNP > 7 00 fmol/ml oceniane tydzień po kardiowersji [46]. Z kolei w badaniach Mollmann i wsp. [47] wykazano, że wyjściowe NT-proBNP < 900 pg/ml wiązało się z większą skutecznością kardiowersji oraz utrzymaniem rytmu zatokowego w czasie 4-tygodniowej obserwacji.

Wydaje się, że znaczenie ma nie tylko wyjściowe stężenie BNP, ale również tempo jego zmian po

kardiowersji AF. W jednym z badań stwierdzono, że znaczny względny spadek poziomu BNP krótko po kardiowersji (po 30 min) może charakteryzować pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia AF w czasie 6-miesięcznej obserwacji [48]. Z kolei Mabuchi i wsp. [45] obserwowali, że w przewidywaniu nawrotu AF odgrywa rolę także zależność pomiędzy stężeniami BNP i ANP przed kardiowersją elektryczną. Względnie niski poziom ANP i wysokie stężenie BNP (stosunek stężenia ANP/BNP < 0,44) wskazywały, zdaniem autorów, na większe ryzyko nawrotu AF. Obserwacje te potwierdzali także inni badacze [49].

Interesujące są badania dotyczące zmian stężenia peptydów natriuretycznych pod wpływem wysiłku, które wykazują, że odpowiedź neurohormonalna na wysiłek jest inna u pacjentów z AF w porównaniu do osób z rytmem zatokowym. U osób zdrowych w czasie wysiłku dochodzi do istotnego wzrostu poziomu ANP oraz niewielkiego wzrostu stężenia BNP, co świadczy o prawidłowej adaptacji serca do zmienionych warunków hemodynamicznych w czasie obciążenia wysiłkiem [50]. Wzrost stężenia ANP jest wynikiem fizjologicznego przeciążenia przedsionków wskutek przyspieszenia akcji serca, przy zachowanej rezerwie sekrecyjnej miocytów przedsionków. Natomiast u pacjentów z AF, zarówno przetrwałym, jak i utrwalonym stwierdza się odwrotne zmiany stężenia peptydów natriuretycznych w odpowiedzi na wysiłek [51-52]. Obserwuje się u nich dużo większy wzrost, zarówno względny, jaki i bezwzględny, poziomu BNP w porównaniu do osób z rytmem zatokowym. Poza sekrecją przedsionkową, za ten wzrost odpowiada zwiększone uwalnianie BNP przez kardiomiocyty komór, wynikające z pierwotnego lub wtórnego do arytmii uszkodzenia LV u tych pacjentów. Natomiast stężenie ANP u pacjentów z zarówno przetrwałym, jak i utrwalonym AF wzrasta w znacznie mniejszym stopniu niż u osób z rytmem zatokowym. Wskazuje to na zmniejszenie możliwości sekrecyjnych układu peptydów natriuretycznych w odniesieniu do ANP u chorych z dłużej trującym AF.

W badaniach Theodorakisa i wsp. [53] oraz Wożakowskiej-Kapłon i wsp. [54] wykazano, że znaczny wzrost stężenia ANP po wysiłku u pacjentów z AF wskazywał na większą skuteczność kardiowersji elektrycznej oraz większą szansą na utrzymanie rytmu zatokowego w dalszej obserwacji. Wyniki te potwierdzają, że zmiany stężenia peptydów natriuretycznych, w tym głównie ANP, indukowane wysiłkiem mogą świadczyć o funkcjonalnej i strukturalnej przebudowie

przedsionków u pacjentów z AF. Ocena powysiłkowych zmian stężenia peptydów natriuretycznych w przewidywaniu skuteczności kardiowersji elektrycznej i wyborze strategii terapeutycznych u pacjentów z AF wydaje się obiecująca i zachęca do dalszych badań.

Peptydy natriuretyczne jako markery niemego klinicznie migotania przedsionków i udaru kardiogenego

Ustalenie przyczyny udaru mózgu stanowi nie- rzadko istotny problem dla klinicysty, odgrywając ważną rolę w terapii i mając wpływ na dalsze losy pacjenta [55]. Wobec stwierdzonego w wielu badaniach podwyższonego stężenia BNP u pacjentów z AF nasuwa się pytanie o możliwość wykorzystania tej zależności w diagnostyce u pacjentów z incydentami zatorowości obwodowej, w tym przede wszystkim do centralnego układu nerwowego. W badaniu Find-AF oceniano BNP u pacjentów z kryptogennymi udarami mózgu i stwierdzono znamienne wyższe stężenia BNP u chorych, u których w wykonanym w późniejszym czasie 24-godz. badaniu EKG metodą Holtera rejestrowano epizody AF [56]. Niektórzy badacze próbowali nawet wyznaczyć punkt odcięcia stężenia BNP przydatnego w rozpoznaniu kardiogenego udaru mózgu. W badaniach Sakai i wsp. [57] wykazano, że BNP >140 pg/ml wskazywał (z czułością 77,6% i specyficznością 84,8%) na rozpoznanie tła kardiogenego w grupie pacjentów przyjmowanych do szpitala z objawami udaru niedokrwiennego mózgu. Rolę diagnostyczną peptydów natriuretycznych w ustaleniu przyczyny udaru mózgu potwierdziło również inne badanie, w którym w 3. dobie po przyjęciu do szpitala oznaczano stężenie NT-proBNP [58]. Stwierdzono, że poziom NT-proBNP > 265 pg/ml wskazywał na wystąpienia AF w trakcie dalszej obserwacji (czułość 100%, specyficzność 70,5%). Dotychczasowe dane wskazują zatem, że ocena pepty-

dów natriuretycznych u pacjentów hospitalizowanych z powodu udaru niedokrwiennego może być przydatna w ustaleniu jego etiologii i dalszego leczenia.

Podsumowanie

Wystąpienie AF prowadzi do wzrostu stężenia ANP i BNP, niezależnie od funkcji LV, a po przywróceniu rytmu zatokowego ich poziom ulega obniżeniu. Wyniki dotychczasowych badań nad rolą peptydów natriuretycznych w przewidywaniu wystąpienia AF lub jego nawrotów są niejednoznaczne. Podstawowym ograniczeniem większości tych badań była różna metodologia oraz niejednorodność badanych populacji pacjentów z AF. Niewątpliwie powinny być one kontynuowane w grupie chorych z udarem niedokrwiennym o niejasnej etiologii. Interesujące są wyniki oceny rezerwy sekrecyjnej przedsionków w odniesieniu do ANP w czasie testu wysiłkowego. Wiele wskazuje bowiem na to, że właśnie zachowana funkcja wydzielnicza przedsionków, poza brakiem istotnego uszkodzenia strukturalnego serca, determinuje możliwość skutecznego przywrócenia i utrzymania rytmu zatokowego.

Zagadnienie znaczenia peptydów natriuretycznych, jako narzędzia diagnostycznego i prognostycznego w różnych populacjach pacjentów z AF wymaga zatem dalszych badań.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Julita Dudzińska-Gehrmann
SP ZOZ MSW w Gdańsku
ul. Kartuska 4/6; 80-104 Gdańsk
☎ (+48 502) 745 009
✉ pocztadojulity@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Wang TJ, Larson MG, Levy D i wsp. Plasma natriuretic peptide levels at risk of cardiovascular events and death. *N Engl Med* 2004;350:655-63.
2. Pidgeon GB, Richards AM, Nicholls MG i wsp. Differing metabolism and bioactivity of atrial and brain natriuretic peptides is essential hypertension. *Hypertension* 1996;27:906-13.
3. Boomama F, Van der Meiracker AH. Plasma A- and B- type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442-9.
4. Zogfaros TA, Katritsis DG. Natriuretic peptides as predictors of atrial fibrillation recurrences following electrical cardioversion. *Arrhythmia Electrophysiology Rev* Vol.2 Issue 2.

5. Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004;50:1503-10.
6. Woźakowska-Kapłon B, Bartkowiak R, Grabowska U i wsp. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation – clinical significance *Kardiol Pol* 2010;68:7781-6.
7. Shin DI, Jaekel K, Schley P. Plasma levels of NT – proBNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Kardiol* 2005;103:280-5.
8. Dietz JR. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium. *Cardiovasc Res* 2005;68:7-18.
9. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC Jr i wsp. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *JACC* 2000;35:1256-62.
10. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H i wsp. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001;17:414-20.
11. Tsuchida K, Tanabe K: Influence of atrial paroxysmal atrial fibrillation attack on brain natriuretic peptide secretion. *J Cardiol* 2004;44:1-11.
12. Ari H, Binici S, Akkaya M, Bozat T i wsp. The predictive value of plasma brain natriuretic peptide for the recurrence of atrial fibrillation six months after external cardioversion. *Turk Kardiyol Dem Ars* 2008; 36(7):456-60.
13. Danicek V, Theodorovich N, Bar-Chaim S i wsp. Sinus rhythm restoration after atrial fibrillation: the clinical value of N- terminal pro –BNP measurements. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(8): 955-60.
14. Mei B, Jiefu Y, Yingying L. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide level and its clinical implications in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2009;32(12):E1-5. doi: 10.1002/cic.20478.
15. Woźakowska-Kapłon B, Opolski G. Effects of sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation: a clinical, echocardiographic and hormonal study. *Int J Cardiol* 2004;96(2):171-6. Woźakowska-Kapłon B, Opolski G, Herman Z i wsp. Peptydy natriuretyczne u pacjentów z migotaniem przedsionków. *Folia Cardiologica Excerpta* 2009;4(3):167-72.
16. Ohta Y, Shimada T, Yoshitomi H i wsp. Drop in plasma brain natriuretic peptide levels after successful direct current cardioversion in chronic atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2001;17:414-20.
17. Woźakowska-Kapłon B. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004;93(12):1555-58.
18. McCulloough PA, Nowak RM, McCord J i wsp. The independent contribution to elevations in B- type natriuretic peptide from atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39 (suppl.A):5.
19. Tuinenburg AE, Van Veldhuisen DJ, Boomssma F i wsp. Comparison of plasma neurohormones in congestive heart failure patients with atrial fibrillation versus patients with sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1998;81:1207-10.
20. Wold Knudsen C, Omland T, Clopton P i wsp. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B- type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients. An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *JACC* 2005;5:838-44.
21. Christoffersen C, Goetze JP, Bartels ED i wsp. Chamber-dependent expression of brain natriuretic peptide and its mRNA in normal and diabetic pig heart. *Hypertension* 2002;40:54-60.
22. Goetze JP, Friis-Hansen L, Rehfeld JF i wsp. Atrial secretion of B- type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2006;27:1648-50.
23. Woźakowska-Kapłon B, Opolski G, Janion M i wsp. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide is related to the duration of atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. *Kardiol Pol* 2004;61:513-17.
24. Van den Berg MP, Tjeerdsma G, Jan de Kam P i wsp. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4(3):255-62.
25. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P i wsp. Utility of brain natriuretic in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-01.
26. Bakowski D, Woźakowska-Kapłon B, Opolski G. The influence of left ventricle diastolic function on natriuretic peptides levels in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(6):745-52.
27. Kopecky SL, Gersh BJ, McCoon MD i wsp. The natural history of lone atrial fibrillation : a population- based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669-74.
28. Li J and Wang L. B- type natriuretic peptide levels in Patients with paroxysmal lone atrial fibrillation. *Heart and Vessels* 2006;21:137-40.
29. Ellinor PT, Low AF, Patton KK i wsp. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *JACC* 2005;45:82-6.
30. Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro- inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:505-13.
31. Kim BJ, Young-Xu Y, Sung KC i wsp. Assessment of factors affecting plasma BNP levels in patients with chronic atrial fibrillation and preserved ventricular systolic function. *Int J Cardiol* 2007;118:145-50.
32. Petersen P, Kastrup J, Vilhemsens R i wsp. Atrial natriuretic peptide in atrial fibrillation before and after electrical cardioversion therapy. *Eur Heart J* 1988;9(6):639-41.
33. Therkelsen SK, Groenning BA, Kjaer A i wsp. ANP and BNP in atrial fibrillation before and after cardioversion and their relationship to cardiac volume and function. *Int J Cardiol* 2008;127(3):396-99.
34. Shin DI, Jaekel K, Schiley P i wsp. Plasma levels of NT-pro BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2005;94:795-800.

35. Date T, Yamane T, Inada K, Matsuo S i wsp. Plasma brain natriuretic concentrations in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Heart (Br Cardiac Soc)* 2006;92:1623-27.
36. Watanabe M, Murakami M, Furukawa H. Decreased plasma brain natriuretic peptide levels after radiofrequency catheter ablation in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2006;97:1741-44.
37. Woźakowska-Kapłon B, Opolski G. Concomitant recovery of atrial mechanical and endocrine function after cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *JACC* 2003;41(10):1716-20.
38. Kalra PR, Stuthers AD, Thomas MD i wsp. Atrial stunning post DC cardioversion: the concomitant recovery of mechanical and endocrine function (abstr). *Eur Heart J* 2001;22:Suppl:605.
39. Bernard-Brunet A, Saint Etienne C, Piver E i wsp. Incomplete recovery of mechanical and endocrine left arterial functions one month after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation: a pilot study. *J Translat Med* 2014;12:51.
40. Gall NP, Murgatroyd FD. Electrical cardioversion for the AF- the state of the art. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:554-67.
41. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY i wsp. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation of The European Society of Cardiology (ESC) *Europace* 2010;12:1360-420.
42. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate : towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2731-38.
43. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M i wsp. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004;20:1245-48.
44. Mabuchi N, Tsutamoto T, Maeda K, Kinoshita M. Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical markers of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure. *Jpn Circ J* 2000;64:765-71.
45. Lewicka E, Gehrman-Dudzińska J, Dąbrowska-Kugacka i wsp. Neurohumoral factors as markers of recurrence of atrial fibrillation examined in patients with dual-chamber pacemaker. *Int J Cardiol* 2014;175:213-14.
46. Mollmann H, Weber M, Elsasser A i wsp. NT - pro BNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. *Circ J* 2008;2008:921-25.
47. Ari H, Binici S, Ari S, Akkaya M i wsp. The predictive value of plasma brain natriuretic peptide for the recurrence of atrial fibrillation six months after external cardioversion. *Turk Kardiyol Dem Ars* 2008;36(7):456-60.
48. Zeng Q-X, Wei M-F, Zhang W i wsp. Level of natriuretic peptide determines outcome in atrial fibrillation. *J Atrial Fibrill* 2010;2(4).
49. Kjaer A, Appel J, Hildebrandt P i wsp. Basal and exercise - induced neuroendocrine activation in patients with heart failure and in normal subjects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:29-39.
50. Engelmamm MD, Niemann L, Kanstrup IL i wsp. Natriuretic response to dynamic exercise in patients with atrial fibrillation. *Int Cardiol* 2005;105:31-9.
51. Woźakowska-Kapłon B, Opolski G. Effects of exercise testing on natriuretic peptide secretion in patients with atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2009;67:254-61.
52. Theodorakis GN, Markainos M, Kouroubet CK i wsp. Clinical adrenergic and heart endocrine measures in chronic atrial fibrillation as predictors of conversion and maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion. *Eur Heart* 1996;17:550-6.
53. Woźakowska-Kapłon B, Opolski G, Kosior D i wsp. An increase in plasma atrial natriuretic peptide concentration during exercise predicts a successful cardioversion and maintenance of sinus rhythm after direct current cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1876-9.
54. Hijazi Z, Oldgren J, Anderson U i wsp. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long - term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012 ;125:1605-16.
55. Wachter R, Lahno R, Haase B i wsp. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia- the find-AF-study. *PLoS ONE* 2012;7.
56. Sakai K, Shibasaki K, Kimura K i wsp. Brain natriuretic peptide as predictor of cardioembolism in acute ischemic stroke patients: brain natriuretic peptide stroke prospective study. *Eur Neurology* 2013;69:246-51.
57. Fonesca AC, Brito D, Pinho T, Melo E i wsp. N- terminal pro- brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Int J Stroke* 2014;9:419-25.