

## KALP YETERSİZLİĞİ TANI, TEDAVİ VE PROGNOZUNUN BELİRLENMESİNDE B-TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİDİN YERİ

Doç. Dr. Neşe ÇAM, Dr. Mutlu VURAL

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul

### Özet

*B-tipi natüretik peptid (BNP) diyastol sonu basınç ve hacim artışına yanıt olarak ventriküllerden salgılanan bir kardiyak nörohormondur. Diüretik, natriüretik ve vazodilatör özellikleri ile nörohormonal aktivasyonun olumlu yanını temsil eder. Kronik kalp yetersizliğinde BNP konsantrasyonu artmıştır ve hastalık ciddiyeti ve hastanın fonksiyonel kapasitesi ile ilişkilidir. BNP ölçümü kalp kaynaklı veya kalp dışı nedenlere bağlı akut nefes darlığı ayırımında yararlı olabileceği gibi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet veya diğer vasküler hastalığı bulunan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu yönünden yüksek riskli gruplarda tarama yöntemi olarak da kullanılabilir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda BNP uzun dönem morbidite ve mortalitenin bağımsız öngördürücüsüdür. Diğer taraftan tekrarlanan BNP ölçümleri kalp yetersizliği tedavisinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir. Sentetik bir rekombinant insan BNP olan nesiritid kalp yetersizliği tedavisinde özellikle akut dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda büyük yarar sağlayabilir. Bu derlemede kalp yetersizliği olan hastalarda BNP'nin tanı, prognoz ve tedavideki yerini araştıran çalışmalar gözden geçirilmiştir. (Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:458-65)*

*Anahtar kelimeler: B-tipi natriüretik peptid, kalp yetersizliği, nesiritid*

### Summary

#### Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Role of B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure

*B-type natriuretic peptide (BNP) is a cardiac neurohormone specifically synthesised in and secreted from the ventricles in response to elevations of end-diastolic pressure and volume. It represents a favorable side of neurohormonal activation with its diuretic, natriuretic and vasodilator properties. Concentrations of BNP are increased in chronic heart failure and correlate with the severity and functional capacity of the patient. Measurement of BNP may be useful in distinguishing between cardiac and noncardiac causes of acute dyspnea. It is also suggested as a screening method for left ventricular systolic dysfunction in groups at high risk such as those with coronary heart disease, hypertension, diabetes or other vascular diseases. In patients with congestive heart failure, BNP is an independent predictor of long-term morbidity and mortality. On the other hand, repeated measurements of BNP might be used to evaluate the efficacy of therapy for heart failure. Nesiritide, a recombinant human BNP, may have an important role in the management of heart failure, especially in patients with acute decompensated heart failure.*

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Neşe Çam. Göztepe İstasyon cad. Karanfil sk. No: 8/3 Göztepe, İstanbul

Telefon: (0533) 516 40 48 / Faks: (0216) 330 74 73

e-posta: nesecam@hotmail.com

Alındığı tarih: 18 Şubat, revizyon kabulü: 01 Temmuz 2003

*In this article, we reviewed the studies evaluating the diagnostic, prognostic and thearapeutic role of BNP in patients with heart failure. (Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:458-65 )*

**Key words:** B-type natriuretic peptide, heart failure, nesiritide

Kronik kalp yetersizliği (KKY) Amerika Birleşik Devletlerinde'de (ABD) toplumun yaklaşık %2'sini, Avrupa toplumlarında ise %0.4 ila %2'sini etkilemektedir. ABD'de erişkinlerin hastaneye yatışında kalp yetersizliği dördüncü sıradadır; 65 yaş üzerindeki yatışlarda ise birinci sıraya yükselmektedir<sup>(1)</sup>. Türkiye için kalp yetersizliğinin sıklığı konusunda kesin bir veri olmamakla birlikte koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve obezite gibi kalp yetersizliği ile seyreden hastalıkların prevalansı yüksek olduğundan<sup>(2)</sup> kalp yetersizliği sıklığının da yüksek olduğu sanılmaktadır. Toplumumuzun yaş ortalamasının yükseldiği düşünüldüğünde KKY sorunu günümüze oranla gelecekte daha ciddi bir boyut kazanacaktır.

### **Natriüretik peptid sistemi**

Natriüretik peptidler kalp ve vasküler yapılar tarafından salgılanırlar; diüretik, natriüretik ve vazodilatör özellikleri yetersizliğe giren kalbin yükünü hafifletir. A tipi natriüretik peptid (ANP) atriyumun genişlemesine yanıt olarak özellikle atriyum kasından salgılanır<sup>(3)</sup>. BNP (beyin natriüretik peptidi) diyastol sonu basınç ve hacim artışına bağlı olarak ventrikül kası tarafından sentezlenir<sup>(4)</sup>. C tipi natriüretik peptid ise yeni keşfedilmiş olup endotel hücrelerinin "shear stress" sonucu salgıladıkları bir hormondur<sup>(5)</sup>. BNP tüm natriüretik peptidlere özgün 17 aminoasitlik tek halka içeren ve toplam 32 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir<sup>(6)</sup>. Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan ANP'den farklı olarak BNP'nin ana kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu da onu ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılar<sup>(7)</sup>. ANP granüllerde depolandığından küçük bir uyarıyla bile (örneğin egzersiz yapmak) kana önemli düzeyde peptid salınımı gerçekleşebilir.

BNP'nin ise granüllerde depolanması çok azdır. Ancak BNP genindeki nükleik asit sıralanması TATTTAT dizisini içerir ki mRNA döngüsü hızlı olup, gerçek uyarı varlığında BNP patlayıcı tarzda, kısa sürede yüksek miktarda sentezlenebilir<sup>(8)</sup>.

### **Kalp yetersizliği tanısında BNP'nin yeri**

Kırkbeş yaş üstündeki bireylerin %3'ünde sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyon bozukluğu söz konusudur ve bu olguların yarısının hastalık ile ilişkili yakınması yoktur<sup>(9)</sup>. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında SV sistolik fonksiyon bozukluğu olup yakınmasız seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize hümoral faaliyet artışının olduğu gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. KKY semptomları ortaya çıkmadan, hastalığın gelişim sürecinin başlarında BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin tanısız açıdan duyarlılığını arttırmaktadır. BNP'nin üstün olduğu bir başka durum diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesidir<sup>(11)</sup>.

Günümüzde sol kalp fonksiyon bozukluğu tanısını koymada en sık kullanılan yöntem ekokardiyografidir. Ancak pahalı olması ve toplumun çoğunluğunun erişememesi nedeniyle bu yöntem tarama testi olmaktan uzaktır. Ekokardiyografi ile kan BNP düzeyini karşılaştırmak açısından Kaan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma önemlidir<sup>(12)</sup>. Bu çalışmada SV fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografi istenen olgularda eş zamanlı BNP düzeyine bakılmıştır. KKY olduğu bilinmeyen ve daha önce SV fonksiyon bozukluğu saptanmamış grupta olguların yarısında SV fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu olgularda BNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (328 ±29 pg/ml'ye

karşılık  $30 \pm 3$  pg/ml  $p < 0.001$ ). KKY olduğu bilinen ya da daha önce SV fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmış ve bu grubun BNP düzeyi ( $545 \pm 45$  pg/ml) daha yüksek bulunmuştur.

Sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı KKY olan hastalar yanında diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliği gelişen hastalarda da BNP düzeyi yükselmektedir. Redfield ve ark. normal sistolik fonksiyonu olan 657 olguda yaptıkları çalışmada izole diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların BNP düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir<sup>(13)</sup>. Maisel<sup>(14)</sup> ise restriktif doluş paterninde, bozulmuş relaksasyon tipine göre daha yüksek BNP düzeyi olduğunu bildirmiştir ( $428$  pg/ml ye karşılık  $230$  pg/ml). KKY nedeni hem sistolik, hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu olanlarda ise daha yüksek BNP düzeylerine ulaşılmaktadır<sup>(15)</sup>. Yazarlar BNP'nin yalnız başına diyastolik ya da sistolik fonksiyon bozukluğunu ayıramayacağını ve ekokardiyografide normal sistolik fonksiyonu olup düşük BNP düzeyi olanlarda önemli bir diyastolik fonksiyon bozukluğunun beklenmeyeceğini belirtmişlerdir. Klinik kalp yetersizliği durumunda sistolik fonksiyonlar normal fakat BNP düzeyi yüksek bulunursa bunun diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı kalp yetersizliğini işaret edeceği sonucuna varılabilir.

Maisel<sup>(14)</sup> acile nefes darlığı şikayetiyle gelen 250 hastada yatak başı hızlı BNP düzeyi tayini yapmış ve aynı hastalar alanında uzman iki kardiyolog tarafından kayıtları, tetkik ve tedavileriyle birlikte değerlendirilmiştir. Bu uzmanlar nefes darlığıyla gelen hastaları KKY olanlar ya da olmayanlar diye ayırdıklarında KKY tanısı alanlarda BNP düzeyi  $1076 \pm 138$  pg/ml, KKY olmayanlarda BNP düzeyi  $38 \pm 4$  pg/ml, kalp yetersizliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda BNP düzeyi  $141 \pm 31$  pg/ml, akciğer hastalığı tanısı alanlarda BNP  $86 \pm 39$  pg/ml saptanmıştır. Acilde KKY düşünülen ancak dispne yapan başka hastalıkları bulunan hastalarda ise BNP düzeyi  $46 \pm 13$  pg/ml

bulunmuştur. Bu çalışmada  $80$  pg/ml sınır alındığında KKY tanısını koymada BNP'nin duyarlılığı %98, özgüllüğü %92 bulunmuştur. Tanaka ve ark.<sup>(16)</sup> BNP'nin otokrin ya da parakrin salınımı olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında perikardiyal sıvıda BNP düzeyini ölçmüşler ve bunu plazma BNP düzeyi ile karşılaştırmışlardır. SV fonksiyon bozukluğu olup koroner bypass operasyonu uygulanan hastalarda plazma ve perikard sıvısında BNP düzeyinin belirgin yüksek olduğunu ve perikardiyal sıvısındaki BNP düzeyinin plazma BNP düzeyinden daha hassas ve doğru olarak SV fonksiyon bozukluğuna eşlik ettiğini saptamışlardır. Tanı amaçlı perikardiyal sıvıda BNP düzeyine bakmak pratik olmamakla birlikte BNP'nin perikard sıvısına salınımını gösteren bu çalışma onun olası otokrin ya da parakrin etkileri olabileceğini düşündürmesi yönünden ilgi çekicidir.

BNP, KKY tanısında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Koleji/Derneği'nin (ACC/AHA) ilgili kılavuzlarında yer almakla kıymetli bir tanı aracı olduğunu göstermiştir<sup>(17,18)</sup>. Bununla birlikte KKY tanısını koymada serum BNP düzeyi değerlendirilirken hastanın yaşı, cinsiyeti, böbrek fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar ve doğum kontrol ilaçları kullanımı gibi durumlar gözönünde bulundurulmalıdır<sup>(19,20)</sup>. BNP düzeyini yükselten diğer nedenler tablo 1'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak, kalp yetersizliğinin erken evrelerde tanı ve tedavisinin klinik kalp yetersizliğinin ortaya çıkmasını durdurabileceği ya da geciktirebileceği anlaşıldıkça BNP'nin tanısal açıdan önemi artmaktadır.

### **Kalp yetersizliği prognoz tayininde BNP'nin yeri**

Kalp yetersizliğinden ölümler sadece mekanik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmamaktadır. Ölümlerin yarıya yakını aritmik bir süreç sonunda gerçekleşmektedir. BNP'nin sistemik vasküler direnç (SVR) ve kalp debisi üzerine yararlı etkilerinin yanında katekolamin ve anjiyotensin II salınımını sınırlandırması aritmik ölümleri

**Tablo 1:** BNP düzeyini yükselten diğer nedenler

Nedenler	Mekanizma
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Sağ ventrikül hipertrofisi/hacim ve basınç yüklenmesi
Pulmoner emboli	Sağ ventrikül yüklenmesi
Miyokard infarktüsü	Sol ventrikül hacim ya da basınç yüklenmesi, iskemi
Konjenital kalp hastalıkları	Sağ ya da sol ventrikül hipertrofisi ve yüklenmesi
Kronik böbrek yetersizliği	Hacim yüklenmesi, yıkımında azalma
Kadın cinsiyet/HRT*	Östrojen BNP salınımını arttırması
Yaşlanma	Var olan tekniklerle ölçülemeyen diyastolik fonksiyon bozukluğunun BNP düzeyindeki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir

\*HRT, hormon replasman tedavisi

azaltabileceğini düşündürmektedir. Yararlı ve iyileştirici birçok özelliğine rağmen yüksek kan BNP düzeyinin hastanın fonksiyonel durumunda bozulmayı göstermesi tezat bir durum oluşturmaktadır. KKY'den ölen hastalarda artmış BNP düzeyine karşılık ikincil mesajcı olan cGMP düzeyinin düşük saptanması, BNP aktivitesinde bir bozulma olabileceğini düşündürmüştür. Kalp natriüretik peptid sisteminin kalp yetersizliği üzerindeki olumlu etkilerinde bozulma olması KKY hastalarında artmış mortaliteden sorumlu olabilir. Tsutamoto ve ark.<sup>(21)</sup> SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) <0.45 olan 85 hastayı iki yıl takip etmişler ve yalnızca serum BNP düzeyi ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCWP) bağımsız mortalite belirleyicisi olarak saptamışlardır. Bu çalışmada ölen hastalarda BNP düzeyi hayatta kalan hastalara oranla 5 kat fazla iken cGMP düzeyi iki grup arasında benzer bulunmuştur. Bu durum guanilat siklaz üzerinden çalışan BNP reseptörünün yüksek BNP düzeyine eşit ağırlıkta yanıt vermediğini göstermektedir (reseptör sayısının azalması "down regulation"). KKY gelişiminde devam eden kalp kası hücre hasarının önemli olduğu ve bu hastalarda kalbe özgünlüğü yüksek olan troponinlerin kan düzeyinin arttığı bilinmektedir<sup>(22)</sup>. KKY hastalarında kalp troponin düzeyi ile hastalığın kısa ve uzun dönem sonuçları arasında ilişki mevcuttur<sup>(23)</sup>. Ishii ve ark.<sup>(24)</sup> hastaneye kötüleşen KKY nedeniyle yatırılmış 98 hastayı ortalama 451 gün süreyle olası olumsuz olayları saptamak amacıyla

gözlemlemişlerdir. Başlangıç troponin T (TnT) düzeyi > 0.033 micg/L alındığında 12 aylık kardiyak olayları öngörmeye duyarlılığı %65, özgüllüğü %64 olup BNP > 440 pg/ml alındığında duyarlılığı %74 özgüllüğü %59 bulunmuştur. TnT ve BNP birlikte kullanıldığında hastaların risk sınıflamasında her birinin ayrı kullanılmasından daha üstün sonuç elde edilmiştir. KKY bulunan hastalar TnT 0.033 micg/L ve BNP ≤440pg/ml ise düşük riskli; TnT > 0.033 micg/L veya BNP > 440 pg/ml ise orta riskli; TnT > 0.033 micg/L ve BNP > 440 pg/ml ise yüksek risklidir. Bu sonuçlar BNP'nin tek başına ya da diğer belirteçlerle birlikte KKY'de gelecek olayları öngörmeye kullanılabileceğini göstermektedir. Kalp yetersizliği tedavisini yoğunlaştırmanın serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. Serum BNP düzeyi SV hemodinamik fonksiyon bozukluğu ciddiyetini yansıttığından serum BNP düzeyini düşüren tedavinin SV yükünü hafiflettiği, SV duvar stresi ve kalp kası oksijen gereksinimini azalttığı varsayılır. Bu durum tedrici kalp kası fonksiyon kaybının geriletildiği şeklinde yorumlanmaktadır.

Hastanın kalp yetersizliği etkin şekilde tedavi edildiğinde kan BNP düzeyinin SV hacim yükü ve geriliminin azalmasına paralel olarak düşmesi kalp yetersizliği tedavisinin etkinliğinin BNP düzeyi ile izlenebileceğini düşündürmüştür. Tedavi sonrası BNP düzeyi azalıyor ise tedavi etkin, düzey değişmiyor ya da artıyorsa ventrikül stres altında kalmaya devam ediyor demektir<sup>(25,26)</sup>.

Tsutamoto ve ark. KKY hastalarında 4 aylık spiranolakton tedavisinin SV hacim ve kütlesinde düzelme yanında serum BNP seviyesinde düşüş sağladığını göstermişlerdir<sup>(27)</sup>. Stanek ve ark.<sup>(28)</sup> yüksek doz ACE-İnhibitörü ve betabloker kullanan hastalarda dahi serum BNP düzeyinin mortalite ile bağımsız ilişkili olduğunu ve yüksek BNP düzeyinin ilerleyici kalp yetersizliğini işaret ettiğini göstermişlerdir. Bu çift kör çalışmada 40 mg/gün enalapril alan 91 kalp yetersizliği hastası (SV EF <0.25) atenolol ve plasebo grubu olarak ayrılmış ve 4 yıl takip edilmiştir. Atenolol alan hastalarda 6. ayda serum N-ANP düzeyi anlamlı olarak azalırken; aynı grupta serum N-BNP düzeyinin 6,12 ve 24. aylarda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Plasebo alan grupta ise hormon düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Serum N-ANP düzeyindeki azalma 6. aydan sonra sürmemiş ve eski seviyesine geri dönmüştür. BNP düzeyindeki düşüşün kalıcı olması, KKY hastalarının etkin tedavi edilip edilmediğinin anlaşılması ve gelecek olayların tahmini konusunda BNP'yi üstün kılmıştır. Stanek ve ark.'nın yaptığı bu çalışma, tek bir BNP ölçümünden ziyade ardışık serum BNP ölçümlerinin tedavinin etkinliğini izlemedeki yerini gösteren ilk çalışmadır<sup>(28)</sup>.

Bir başka çalışmada Maeda ve ark.<sup>(29)</sup> 102 ciddi KKY hastasında (NYHA sınıf III-IV) optimal tedavi öncesi ve sonrası 3.ayda nörohormonal belirleyicilere bakmışlardır. Tedaviye rağmen süregelen BNP ve IL-6 yüksekliğinin KKY mortalitesinin bağımsız öngörücüsü olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada SV EF'nunda ve hastanın şikayetlerinde düzelme olsa bile yüksek BNP ve IL-6 düzeyinin kötü prognozu belirtmesi, kalp yetersizliği tedavisinin klinik iyileşme yerine nörohormonal aktivasyon göstergeleri kılavuzluğunda yapılmasının daha yararlı olacağını düşündürmüştür. Troughton ve ark.'nın<sup>(30)</sup> 69 hastayı N-BNP ya da semptom kılavuzluğunda tedavi etmek üzere randomize ettikleri çalışmalarında N-BNP kılavuzluğundaki tedavi grubunda daha düşük N-BNP seviyesine ulaşılmış ve bu grupta kardiyovasküler ölüm, tekrar

hastaneye yatış ve KKY kötüleşmesi ataklarının azaldığı gözlenmiştir.

Avusturalya Yeni Zelanda Kalp Yetersizliği Çalışma Grubu yaptıkları çalışmada 415 iskemik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastaya rastgele karvedilol ya da plasebo başlamışlar; plazma nörohormon düzeylerinin olumsuz olayları ve tedavinin etkinliğini öngörüp öngörmediğini incelemişlerdir<sup>(31)</sup>. Bu çalışmada hastaların karvedilol tedavisinden yarar görüp görmeyeceğini öngörmeye BNP en iyi prognostik belirteç bulunmuştur. Tedavi öncesi düşük plazma norepinefrin aktivitesi olup BNP düzeyi yüksek olanlarda da karvedilol'un ölüm hızını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada tedavi öncesi nörohormonal profilin saptanmasının kalp yetersizliğinde beta bloker başlamaya kılavuzluk edebileceği vurgulanmaktadır.

Johnson ve ark.<sup>(32)</sup> hemodinamik profildeki akut düzelmelerin nörohormonal profil üzerine yansımalarını araştırdıkları çalışmalarında inotrop ilaç kullanmadan doluş basıncı ve SVR azaltmaya yönelik tedavinin nörohormonal aktivasyonda hızlı bir gerileme sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada endotelin ve natriüretik peptid düzeyi hızla düşerken NE düzeyindeki düşüş yavaş olmuştur.

BNP düzeyinin kalp yetersizliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetersizliğinde hemodinamik izlem yerine, ardışık kan BNP düzeyi takibinin kullanılabilineceğini düşündürmektedir. BNP tedavinin etkinliğini göstermede PCWP değişimi ile uyumlu; bunun yanında nörohormonal değişimi de yansıtan bir testtir. Bir pilot çalışmada<sup>(33)</sup> dekompanse KKY ile gelen hastalarda hemodinamik izlem yanında ardışık BNP ölçümleri yapılmış ve tüm hastalarda standard yoğun bakım tedavisi (diüretik, i.v. vazodilatör ve inotropolar) uygulanarak PCWP 20 mmHg'nin altına çekilmeye çalışılmıştır. Tedaviye cevap veren 15 hastada ilk 24 saatte PCWP 33 ±2 mmHg'den 25 ±2 mmHg'ye; BNP 1472 ±156 pg/ml'den, %55'lik azalmayla 670 ±109 pg/ml'ye düşmüştür. Tedaviye cevap vermeyen 5 hastada değişim anlamlı derecede az bulunmuştur

( $p < 0.001$ ). Bu hasta grubunda PCWP  $25 \pm 2$  mmHg'den  $26 \pm 2$ 'ye çıkmış, BNP'de ancak %8 oranında düşüş olmuştur. Bu çalışmada saatlik PCWP düşmesiyle saatlik BNP düşüşü arasında ilişki olduğu saptanmış ve saatlik BNP düşüşü  $33 \text{ pg/ml}$  olarak belirlenmiştir. BNP düzeyinde ilk 24 saatteki hızlı düşüş, BNP'nin kısa yarı ömrünün olması (22 dakika) ve PCWP'deki düşüşün BNP sentezinin uyarılmasını azaltması ile açıklanabilir. Ayrıca kalp yetersizliğinin tedavisi sonucu böbrek kan akımındaki iyileşme nötral endopeptidaz reseptörlerinin etkinliğini arttırmakta ve bu yolla BNP'nin daha hızlı alınıp parçalanmasına katkıda bulunmaktadır<sup>(34)</sup>. Sonuç olarak, BNP bilinen tanısız özellikleri yanında iyi bir nörohormonal prognostik belirteç olup akut kalp yetersizliği tedavisi izleminde ardışık BNP ölçümü Swan-Ganz kateteriyle PCWP ölçümü yerine kullanılabilir ikincil bir yöntem olabilir.

### **Kalp yetersizliği tedavisinde BNP'nin yeri**

BNP'nin kalbin yükünü hafifletmeye yönelik fizyolojik özellikleri, kalp yetersizliğinde bu molekülün tedavi edici özelliğinden yararlanma fikrini doğurmuştur. Sentetik rekombinant B tipi natriüretik peptid olan nesiritid KKY hastalarında hacim yüklenmesi ve kalp dekompanseasyonunun semptom ve bulgularının iyileştirilmesinde kullanılmak üzere A.B.D. resmi kuruluşu FDA tarafından onaylanmıştır .

Nesiritid genellikle  $0.5 \text{ mcg/kg}$  damariçi bolus şeklinde yapıp,  $0.015 \text{ mcg/kg/dk}$  ya da  $0.03 \text{ mcg/kg/dk}$  dozlarında 24 saatlik idame infüzyon şeklinde uygulanır<sup>(35)</sup>. Nesiritid damariçi verildiğinde hücre seviyesinde cGMP düzeyini artırarak düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olur<sup>(36)</sup>. Hemodinamik olarak bu etkiler tolerans olmaksızın dengeli vazodilatasyon yaparak SVR ve santral venöz basıncın düşmesini sağlar. Diğer vazodilatör ajanlarda görüldüğü gibi bu dengeli vazodilatör etki mitral yetersizliğini azaltarak düşük doluş basıncıyla daha iyi ileri kardiyak debinin sağlanmasına katkıda bulunur<sup>(37)</sup> . Ek olarak ventrikül doluş basıncının azaltılması

özellikle tıkaçıcı koroner arter hastalığı olanlarda kalp kasi kanlanmasını düzelterek SV diyastolik ve sistolik fonksiyonlarını iyileştirir. Nesiritid tüm bu olumlu etkileri yaparken kan basıncı, ya da kalp hızını etkilemediğinden kalp kasi oksijen tüketimini arttırmaz.

Hayvanlarda deneysel KKY'de cilt altı kısa dönem BNP uygulamalarında olumlu sonuçlar alınmıştır<sup>(38)</sup>. Cilt altı uygulamada BNP emilimi hızlı olup damariçi uygulamaya benzer yararlı kardiyorenal ve nörohormonal cevaplar alınmıştır. Tekrarlanan cilt altı BNP uygulamasının kalp debisini arttırdığı, SVR ve PCWP'yi düşürdüğü gözlenmiştir. KKY'de uzun dönem cilt altı BNP uygulamasının umut verici olabileceği; hatta cilt altı BNP uygulamasıyla birlikte BNP'nin yıkım enzimi olan endopeptidazın eş zamanlı inhibe edildiği deneysel çalışmalarda BNP'nin etkisinin güçlendirilebileceği vurgulanmaktadır<sup>(39)</sup>. VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) çalışmasında akut dekompanse kalp yetersizliği tanısıyla yatırılan ve standart tedavi uygulanan hastalarda hemodinamik değerlere etkileri yönünden nesiritid ile nitrogliserin ve plasebo karşılaştırılmıştır. Tedavinin 3. saatinde nesiritid pulmoner kapiller uç basıncını diğerlerinden daha etkin düşürmüştür (sırasıyla  $-5.8$ ,  $-3.8$  ve  $-2 \text{ mmHg}$ ). Nesiritid alan grupta 3. saatte dispne anlamlı olarak düzelmiş, nitrogliserin ve plasebo arasında bu açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. VMAC çalışmasında nesiritid ile nitrogliserine göre daha az yan etki görülmesine, daha çok hemodinamik düzelleme ve semptomatik iyileşme sağlanmasına rağmen 6 aylık mortalite açısından aralarında fark bulunamamıştır. Bir başka çalışmada ise nesiritid ile tedaviye daha hızlı yanıt alındığı, hastaneye tekrar yatışlarda ve 6 aylık mortalitede anlamlı azalma sağladığını belirtilmiştir<sup>(40)</sup>.

BNP'nin mortalite üzerine olumlu etkisini destekleyen PREDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor Therapy) çalışmasında ise dobutamin ve nesiritid proaritmik yapmaları yönünden karşılaştırıldığında dobutamin alan grupta ilk 24

saatte daha sık ventriküler taşikardi atağı kaydedilmiş; saatlik ardeşık ventriküler atım sayısı ve ventriküler erken atım miktarı da anlamlı derecede yüksek bulunmuştur<sup>(41)</sup>. Dobutamin kalp hızını artırırken nesiritide tansiyonda daha fazla düşüş yapmasına rağmen kalp hızını etkilememektedir. Bu çalışmada dobutaminin proaritmik ve kronotrop etkisine karşılık nesiritid ventriküler erken atım sayısının azaltmış ya da nötral etki göstermiştir.

Sonuç olarak, BNP akut dekompanse kalp yetersizliğinin tedavisinde umut veren yeni bir tedavi yaklaşımı olup, gelecekte kalp yetersizliğinde kullanım endikasyonlarının artması söz konusu olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Drumholtz HM, Chen Yt, Wan Y, et al: Predictors of readmission among elderly survivors of admission for heart failure. *Am Heart J* 2000;139:72-7
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark: On yıllık TEKHARF Çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:8-19
3. Taemura G, Fujifara H, Horike K, et al: Ventricular expression of atrial natriuretic polypeptide and its relations with the hemodynamics and histology in dilated human hearts. *Circulation* 1989;80:1137-47
4. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M: Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patient with symptomatic heart failure. *Am Heart J* 1998;135:825-32
5. Davidson NC, Barr CS, Struthers AD: C-type natriuretic peptide. *Circulation* 1996;59:1155-9
6. Stein BC, Levine RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23
7. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: Evidence of BNP as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96:1280-7
8. Sudoh T, Maekawa K, Kojimi M, et al: Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159:1427-34
9. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al: Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33
10. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82:1724-9
11. Peacock WF. The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 243-51
12. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al: A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 135:419A
13. Redfield MR, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al: Isolated diastolic dysfunction in the community. *Circulation* 1999;Suppl:I-381
14. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics* 2001;19:557-71
15. Yamamoto K, Bunett JC, Jougasaki M, et al: Superiority of brain natriuretic peptide is related to diastolic dysfunction in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24A: 966-8
16. Tanaka T, Hasegawa K, Fujita M, et al: Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:399-403
17. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60
18. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101 -13
19. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82
20. Sayama H, Nakamura Y, Sato N, Kinoshita M: Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly patients is greater than normal? *Coron Art Dis* 1999;10:537-40
21. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Attenuation of

- compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patient with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16
22. Del Carlo CH, O'connor CM: Cardiac troponins in congestive heart failure. *Am Heart J* 1999;138:646-53
  23. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al: Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608-11
  24. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, et al: Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:691-5
  25. Cheng BS, Kazanagra R, Garcia A, et al: A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patient admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-91
  26. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al: B-type natriuretic peptide predicts future events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8
  27. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Effect of spiranolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1228-33
  28. Stanek B, Frey B, Hülsmann M, et al: Prognostic evaluation of neurohormonal plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-42
  29. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al: High levels of plasma natriuretic peptide and interleukin 6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587-93
  30. Troughton RW, Framton CM, Yandle TG, et al: Treatment of heart failure guided by plasma N-terminal brain natriuretic peptide(N-BNP)concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-30
  31. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al: Neurohumoral predictors of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*1999;99:786-92
  32. Johnson W, Omland T, Hall C, et al: Neurohumoral activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1623-9
  33. Kazanegra R, Van Cheng BS, Garcia A, et al: A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: A pilot study. *J Cardiac Fail* 2001;7:21-9
  34. Yandle TG: Biochemistry of natriuretic peptides. *J Int Med* 1994;235:561-76
  35. Roger MM, Lejemtel TH, Horton DP, et al: Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human B-type natriuretic peptide) in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62
  36. Wong SK, Garbers DL: Receptor guanyl cyclase. *J Clin Invest* 1992;90:299-305
  37. Stevenson LW, Brunken RC, Belil D, et al: Afterload reduction with vasodilators and diuretics decreases mitral regurgitation during upright exercise in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:174-80
  38. Chen HH, Grantham JA, Schirger JA, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC: Subcutaneous administration of brain natriuretic peptide in experimental heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1706-12
  39. Chen HH, Lainchbury JG, Harty GJ, Burnett JC: Maximizing the natriuretic peptide system in experimental heart failure. Subcutaneous brain natriuretic peptide and acute vasopeptidase inhibition. *Circulation* 2002;105: 999-1003
  40. Keating GM, Goa KL. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003;63:47-70
  41. Burger AJ, Horton DP, Lejemtel T, et al: Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J* 2002;144:1102-8