

Pregledni prispevek/Review article

PROGNOSTIČNI POMEN SRČNIH BIOMARKERJEV PRI BOLNIKI S PLJUČNO TROMBEMBOLIJO

CARDIAC BIOMARKERS IN PROGNOSTIC STRATIFICATION OF PATIENTS WITH PULMONARY THROMBEMBOLISM

Nina Kmet-Lunaček¹, Andrej Pernat², Hugon Možina¹

¹Klinični oddelek za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

²Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2006-03-29, sprejeto 2006-08-07; ZDRAV VESTN 2006; 75: 567-73

Ključne besede *pljučna embolija; disfunkcija desnega prekata; prognoza; srčni biomarkerji*

Izvleček

Izhodišča *Pljučna trombembolija je spekter kliničnih sindromov, od blage oblike, ki se kaže zgolj s težko sapo, pa vse do masivne trombembolije z znaki šoka ali celo zastoja srca. Večina bolnikov s pljučno trombembolijo je hemodinamsko neprizadeta, vendar se pri delu teh bolnikov stanje navkljub zdravljenju s heparinom lahko poslabša. Zato je zelo pomembno s pomočjo napovednikov poskušati določiti, kateri so ti bolniki.*

Že več let je znano, da napoved izida bolnikov z akutno pljučno trombembolijo korelira s stopnjo odpovedi desnega prekata, ki jo določimo s pomočjo ultrazvočne preiskave. V zadnjih letih pa so se srčni biomarkerji izkazali kot obetajoč napovedni dejavnik pri opredeljevanju prisotnosti disfunkcije desnega prekata in posledično napovedi poteka masivnih in submasivnih pljučnih trombembolij. V prispevku so predstavljene najpomembnejše raziskave, opravljene v zadnjih letih, ki so umestile vlogo srčnih biomarkerjev kot kazalcev prisotnosti disfunkcije desnega prekata. Najpomembnejši so troponini, B-podtip natriuretičnega peptida (BNP) s prohormonskimi oblikami ter mioglobin.

Zaključki *Predvsem povečane vrednosti troponina v kombinaciji z ultrazvočnimi znaki odpovedovanja desnega prekata opredelijo tiste bolnike s pljučno trombembolijo, ki imajo kljub hemodinamski neprizadetosti povečano tveganje za nenadno poslabšanje in smrt. Normalne ali blago povečane vrednosti natriuretičnih peptidov opredelijo predvsem bolnike, ki imajo nezapleten potek.*

Key words *pulmonary embolism; right ventricular dysfunction; prognosis; cardiac biomarkers*

Abstract

Background *Pulmonary thrombembolism represents a spectrum of clinical syndromes ranging from small embolism presenting with dyspnea alone to massive thrombembolism causing shock or cardiac arrest. Majority of patients with pulmonary thrombembolism present with normal blood pressure, however, some may rapidly deteriorate despite therapeutic anticoagulation with heparine. Identification of such patients by risk stratification is of utmost importance for the care of pulmonary thrombembolism.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Doc. dr. Andrej Pernat, dr. med., KO za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana, e-mail: andrej.pernat@mf.uni-lj.si

It has been known for several years that a strong correlation exists between the prognosis of acute pulmonary thrombembolism and the degree of right ventricular dysfunction. Recently, some cardiac biomarkers have shown to be a promising predictive factor in evaluating right ventricular dysfunction and consequently establishing the prognosis of the clinical course in submassive and massive pulmonary thrombembolism. In the article the most important recent studies are represented confirming the important role of cardiac biomarkers in connection with prognosis in acute pulmonary thrombembolism. The most important are troponins, B-type of natriuretic peptide (BNP) with its pro-types and myoglobin.

Conclusions

Elevated levels of troponins, in combination with echocardiographic signs of right ventricular dysfunction, are powerful predictors of adverse events and early mortality in normotensive patients with pulmonary thrombembolism. Normal or only slightly elevated levels of brain natriuretic peptides identify favourable prognosis in patients with pulmonary thrombembolism.

Uvod

Pljučna trombembolija (PE) je sorazmerno pogosta kardiopulmonalna bolezen in jo opredelimo kot vsako delno ali popolno zaporo pljučnih arterij. Strdek se največkrat odtrga iz perifernih ali medeničnih ven, kjer nastane kot posledica venske tromboze. Pljučna embolija je torej zaplet venske tromboze in je klinična oblika iste bolezni. Redkeje so emboli drugačnega izvora, na primer maščoba, zrak, maligne celice, amnijska tekočina, bakterije.

Klinična slika je raznolika; od asimptomatskih oblik, ki jih predstavljajo nepomembne naključne najdbe, pa do dramatičnih potekov, ki se zaradi nenadne odpovedi desnega prekata lahko končajo z nenadno smrtjo (1). Raziskave kažejo, da je napoved bolezni v dobrem sorazmerju s stopnjo odpovedi desnega prekata (2). Do sedaj se je za opredelitev disfunkcije desnega prekata ob akutni trombemboliji najbolj izkazala ehokardiografija (2). V zadnjih letih so se srčni biomarkerji, predvsem troponini, možganska frakcija natriuretičnega peptida (BNP), njegove prohormonske oblike ter mioglobin v raziskavah izkazali kot najbolj obetavni neinvazivni kazalci za napovedovanje izida bolezni in zapletov pri bolnikih s submasivnimi in masivnimi pljučnimi trombembolijami (3-5).

Patofiziologija pljučne trombembolije

Ena od lastnosti pljučnega obtoka je velika popustljivost žilja, kar pomeni, da se ob velikih spremembah pljučnega pretoka srednji pljučni tlak le malo spremeni. Patofiziološki odgovor na zaprtje pljučnih arterij je odvisen od obsega zapore, hitrosti nastanka zapore, sproščanja vazoaktivnih snovi, kot sta serotonin in tromboksan A₂, in pa seveda izhodiščnega stanja pljuč in srca. Posledici sta povečanje pljučnega mrtvega prostora in redistribucija pljučnega krvnega obtoka. Večji porast žilnega upora vodi do pljučne hipertenzije ter akutnega povišanega upora proti črpanju desnega prekata in do povečane napetosti v njegovi steni. Od napetosti v steni desnega prekata

pa je neposredno odvisna potreba srčne mišice desnega prekata po kisiku (6). Desni prekat se razširi, povečana sta končni diastolni in sistolni volumen desnega prekata, končni diastolni tlak desnega prekata, lahko nastane trikuspidalna regurgitacija. Tlačna in volumska preobremenitev desnega prekata povzroči pomik interventrikularnega septuma proti levemu prekatu. Ker je skupna prostornina obeh prekatov omejena s perikardom, se na račun povečanega desnega prekata zmanjša prostornina in raztegljivost levega prekata v diastoli (7).

Zadostna oskrba srčne mišice s kisikom je odvisna od pretoka krvi skozi koronarne arterije. Ta pa je odvisen od koronarnega perfuzijskega tlaka, tj. razlike med srednjim arterijskim tlakom in centralnim venskim tlakom. Pri pomembni PE je srednji arterijski tlak znižan, centralni venski tlak pa zvišan. Posledica je zmanjšan pretok skozi koronarne arterije, s tem hujša hipoksija srčne mišice in poslabšanje delovanja obeh prekatov. Kombinacija slabše sistolne funkcije obeh prekatov ter zmanjšana raztegljivost levega prekata, znižata venski priliv ter minutni in utripni volumen srca. Prav ta začarani krog lahko pripelje do zastoja obtoka. Oslabljen sistolična funkcija desnega prekata je eden od pomembnih kazalcev, s katerim je povezan slab izid in povečana smrtnost zaradi akutne pljučne trombembolije (2, 8, 9).

Ehokardiografija in PE

Ehokardiografija je bila prva metoda, ki je omogočila neinvazivno določitev disfunkcije desnega prekata in na podlagi tega opredelitev napovedi izida (2). Ehokardiografska merila akutne tlačne obremenitve desnega prekata se med večjimi medicinskimi centri razlikujejo, najpogosteje pa veljajo merila iz Razpredelnice 1. V praksi največkrat ocenimo kombinacijo naštetih znakov. Kadar ugotovimo znake disfunkcije desnega prekata z zmanjšano krčljivostjo, povečanim premerom desnega prekata, znake paradoksnega gibanja medprekatnega pretina ter znake pljučne hipertenzije s pomočjo doplerske metode, govorimo o hemodinamsko pomembni pljučni emboliji. Del bolnikov s takšnim ultrazvočnim izvidom ima

tudi klinične znake šoka ali hipotenzijo. Ti so najbolj ogrožena skupina. Del bolnikov pa je navkljub ultrazvočnim znakom disfunkcije desnega prekata klinično neprizadet. Postavlja se vprašanje najprimernejšega načina zdravljenja takšnih bolnikov in morebitne potrebe po dodatnem dejavniku, ki bi natančneje opredelil napoved izida znotraj te skupine bolnikov.

Razpr. 1. *V raziskavah in pregledih najpogosteje uporabljena ehokardiografska merila za opredelitev disfunkcije desnega prekata.*

Table 1. *Overview of echocardiographic criteria defining right ventricular dysfunction in the setting of pulmonary thromboembolism.*

Ehokardiografski kriterij Echocardiographic criterion	Raziskava Study	Vrednost Value
Dilatacija DP (končni diastolni premer) RV dilatation (end-diastolic diameter)	Meyer et al. 2000 (19)	> 30 mm
	Kucher et al. 2003 (28)	srednja vrednost pribl. 40 mm mean value approx. 40 mm
	Konstantinides 2002 (27) Krueger et al. 2004 (31)	> 30 mm
Hipokinezija proste stene DP RV hypokinesis	Kucher et al. 2003 (28)	srednja/huda moderate/ severe
	Krueger et al. 2004 (31)	Da/ne Yes/No
Trikuspidalna regurgitacija in ocena tlaka v DP Tricuspid regurgitation and RV systolic pressure	Kucher et al. 2003 (28)	srednja vrednost pribl. 45 mm Hg mean value approx. 45 mm
	Krueger et al. 2004 (31)	> 2,5 m/s
Abnorm. gibanje IV medprekatnega pretina IV septum paradox movement	Krueger et al. 2004 (31)	Da/ne Yes/No
Razmerje premera DP/LP RV/LV diameter ratio	Konstantinides 2002 (27)	> 1
	Krueger et al. 2004 (31)	> 1

DP - desni prekat, LP - levi prekat, IV - interventrikularni
RV - right ventricle, LV - left ventricle, IV - interventricular

Zakaj potrebujemo dodatne kazalce za napoved izida pri bolnikih s PE?

Incidenca pljučne tromboembolije v ZDA znaša približno 1:1000 prebivalcev letno in se s prirastkom vsakih desetih let življenja podvaja (10). Smrtnost zaradi pljučne embolije ostaja visoka. Glede na rezultate raziskav trimesečna umrljivost znaša med 15 in 17 % (11). Za Slovenijo podatki žal niso na razpolago..

Glede na napoved izida lahko akutne oblike pljučne embolije delimo na masivno pljučno embolijo, submasivno pljučno embolijo in hemodinamsko nepomembno pljučno embolijo. Prva se kaže kot obstruktivni šok oziroma akutno pljučno srce. V skupino običajno prištevajo vse hemodinamsko ogrožene bolnike s sistolnim arterijskim tlakom pod 90 mm Hg in/ali bolnike, ki potrebujejo vazopresor. Predstavljajo 5 do 10 % vseh bolnikov, ki jim postavijo diagnozo PE (11, 12). Ker so sprva mislili, da so v tej skupini bolnikov samo tisti z obsežnim izpadom pljučnega žilja (preko 50 %), se je zdel izraz masivna

pljučna embolija smiselna. Klinična slika pri bolniku s PE pa je odvisna od obsega embolizmov in od prej obstoječih pljučnih in srčnih bolezni. Tako bo stanje prej zdravega bolnika s 50 % zamašenih pljučnih arterij boljše kot pa stanje bolnika, ki ima zamašenih »samo« 30 % pljučnih arterij in prej obstoječo pljučno bolezen ali levostransko srčno popuščanje. Pravzaprav večina prej zdravih bolnikov z anatomsko obsežno PE ni šokiranih. Med šokiranimi bolniki je večina takih s prej obstoječimi boleznimi pljuč in srca in anatomsko nemasivno PE (11-13). Zato bi bil boljši izraz huda ali pomembna pljučna embolija. Umrljivost teh bolnikov je kljub zdravljenju s heparinom prek 30 %. Kljub majhnemu številu raziskav se pri teh bolnikih zato odločamo za bolj agresivno zdravljenje, tj. je trombolitično ali z embolektomijo (12-14).

Pri odločanju o zdravljenju je bolj problematična skupina bolnikov s submasivno pljučno embolijo. To so bolniki, ki so trenutno hemodinamsko stabilni. To pomeni, da je sistemski arterijski tlak še v mejah normalnega, ehokardiografsko pa dokažemo znake motenega delovanja desnega prekata (15). Ta skupina predstavlja 30 do 40 % bolnikov z diagnozo PE (11, 16-18). Kljub zdravljenju s heparinom je njihova umrljivost med 3 % in vse do 17 %, precej večja torej, kot pri bolnikih s PE brez ehokardiografskih znakov motenega delovanja desnega prekata (11, 19, 20, 16). Menili so, da bi zdravljenje s trombolizo lahko rešilo velik del teh bolnikov, vendar zaenkrat raziskava, ki bi jasno potrdila vpliv trombolitičnega zdravljenja na zmanjšano umrljivost, ne obstaja. Ob tem je potrebno upoštevati tudi stranske učinke trombolitičnega zdravljenja, predvsem pogosto smrtne intrakranialne krvavitve, ki se pojavijo pri okoli 3 % bolnikov, pri zdravljenju s heparinom pa v manj kot 1 % primerov (21). Randomizirana, dvojno slepa raziskava na 256 hemodinamsko stabilnih bolnikih z ehokardiografskimi znaki motenega delovanja desnega prekata je primerjala oba načina zdravljenja. Bolnike so zdravili samo s heparinom ali pa s heparinom in trombolizo. Umrljivost je ostala v obeh skupinah nizka in se med skupinama ni razlikovala, bolniki, zdravljeni le s heparinom, pa so večkrat potrebovali bolj intenzivno zdravljenje (24,6 % proti 10,2 %, $p = 0,004$) (20).

V tretji skupini so bolniki s PE, pri katerih sta normalna tako sistemski arterijski tlak kot tudi gibanje desnega prekata (1). Smrtnost v tej skupini je ob zdravljenju s heparini minimalna - blizu nič odstotkov (20). Potrebujemo torej prognošične kazalce, s katerimi bomo lahko iz skupine bolnikov s submasivno pljučno embolijo izločili bolj ogrožene bolnike, pri katerih je razmerje med potencialno koristjo in tveganjem zaradi trombolitičnega zdravljenja ugodnejše. Hkrati bi tudi določili bolnike, pri katerih je indiciran dolgotrajnejši nadzor v intenzivnih enotah. Nedavno opravljene raziskave po svetu kažejo, da nam bo v bodočnosti morda v vsakdanji klinični praksi pri napovedovanju izida in odločanju o načinu in invazivnosti zdravljenja v pomoč določanje srčnih biomarkerjev, predvsem troponinov T in I, mioglobina, BNP in pro NT BNP.

Vloga srčnih biomarkerjev pri opredelitvi prognoze pljučne tromboembolije

Troponin I in T

Troponina I in T (TnI, TnT), ki se med seboj razlikujeta v aminokislinskem zaporedju, sta najbolj občutljiva, specifična in zanesljiva kazalca okvare srčne mišice. Pri vsakodnevem delu se redno uporabljata kot kazalca napovedi izida pri akutnem koronarnem sindromu (AKS) kot tudi pri drugih bolezenskih stanjih, na primer akutnem perikarditisu, akutnih in težjih oblikah srčnega popuščanja, miokarditisu, sepsi, ledvični odpovedi (22). Pri PE troponin poraste pozno, tako da so lahko prve meritve negativne, poraste pa beležimo šele po 6–12 urah (23). Porast je pri PE sorazmerno blag, povišane vrednosti vztrajajo krajši čas kot pri AKS. V 24 urah vrednosti običajno že dosežejo normalno mejo. Pozitivne prazne vrednosti za TnI pri PE se med različnimi laboratoriji najpogosteje gibljejo med 3–5 ng/mL.

Več raziskav je dokazalo, da povišani vrednosti TnI ali TnT korelirata z disfunkcijo desnega prekata (24, 25). Izkazalo se je, da povišana TnI in TnT dajeta možnost prognostične aplikacije in stratifikacije ogroženih bolnikov (26, 27). Dokazali so jasno povezavo med povečanimi vrednostimi TnI in TnT in umrljivostjo bolnikov s PE (28, 29). Tako so v eni izmed raziskav v TnI pozitivni skupini zabeležili smrtnost 33 %, v negativni pa 7 % (28). Podobno povezavo z umrljivostjo so ugotovili tudi La Vecchia in sodelavci, kjer je bila smrtnost med TnI pozitivnimi bolniki 36 %, v TnI negativni skupini pa zgolj 4,8 % (29).

Zelo pomembno je vprašanje, ali določanje troponina kaj doda k napovedni vrednosti ultrazvočne opredelitve funkcije desnega prekata, ki je bilo donedavna temelj opredelitve napovedi. Izkazalo se je, da se napovedna vrednost obeh metod dopolnjuje. V raziskavi na 820 bolnikih z masivno in submasivno PE so ugotovili, da prisotnost disfunkcije desnega prekata poveča tveganje 30-dnevne umrljivosti za 2,2-krat. Pri bolnikih, ki so imeli povečane vrednosti TnI, a normalen ultrazvočni izvid, je bilo tveganje 30-dnevne umrljivosti 4,9-krat večje kot pri tistih z normalnimi vrednostimi. Pri tistih, kjer so bili prisot-

ni tako ultrazvočni znaki disfunkcije desnega prekata in povečane vrednosti TnI hkrati, pa je bilo tveganje za smrt celo 7-krat večje (30).

Najpomembnejša vloga določanja troponinov pa bi bila predvsem pri bolnikih s submasivno PE, torej tistih z normalnim krvnim tlakom in ultrazvočnimi znaki disfunkcije desnega prekata. Kot kaže, lahko znotraj te skupine z določanjem troponina dejansko izluščimo tiste, ki so bolj ogroženi. Tako so v omenjeni raziskavi ugotovili, da je bilo tveganje za smrt pri bolnikih z normalnim tlakom, ki so imeli ob znakih disfunkcije desnega prekata še povečane vrednosti TnI, približno 5-krat večje od tistih brez teh znakov (30). Specifično je na vprašanje o vrednosti troponina pri določitvi izida pri bolnikih s submasivno PE odgovorila nedavna raziskava, ki je vključila 458 bolnikov. Povišane vrednosti TnI so ugotovili približno pri sedmini bolnikov. Povečane vrednosti TnI so pomenile približno 3,5-krat večje tveganje za smrt v prvih treh mesecih (31).

Razprave o tem, kateri troponin, TnI ali TnT, je boljši kazalec za slabši izid, še tečejo in so bolj akademske narave. Več raziskav kaže, da je TnI bolj specifičen napovednik za slabši izid pri pljučni tromboemboliji kot TnT (32). Pri visokih vrednostih TnI je mogoče dokazati več patoloških sprememb ultrazvočno, pri skrajno visokih vrednostih TnI pa je glede na TnT povišana incidenca smrtnih izidov med sprejetimi bol-

Razpr. 2. Pregled dosedanjih raziskav o prognostičnem pomenu troponinov.

Table 2. Overview of the studies that evaluated prognostic role of elevated troponin in acute thromboembolism.

Raziskava	Število vseh bolnikov	Delež troponin pozitivnih bolnikov	Pražna vrednost	Izid raziskave
Study	Number included patients	Percent troponin positive	Cut off value	Main outcomes
Kucher 2003 (28)	91	TnI, 31 %	> 0,06 µg/L	↑ umrljivost, potreba po oživiljanju, potreba po umetni ventilaciji, več ehosprememb ↑ mortality, resuscitation, more mechanical ventilation, RV dysfunction
La Vecchia 2004 (24)	48	TnI, 29 %	> 0,06 µg/L	↑ umrljivost, več ehografskih sprememb ↑ mortality, RV dysfunction
Mehta 2003 (29)	38	TnI, 47 %	> 0,04 µg/L	↑ razvoj kardiogenega šoka, respiratorna odpoved, več UZ sprememb ↑ cardiogenic shock, RV dysfunction
Konstantinides 2002 (27)	106	TnI→41 % TnT→37 %	> 0,07 µg/L > 0,04 µg/L	Za obe skupini: ↑ umrljivost, ↑ potreba po trombolizi, umetnem predihovanju, več UZ sprememb ↑ mortality, mechanical ventilation, RV dysfunction, and need for thrombolysis
Yalamanchili 2004 (23)	147	TnI, 16 %	> 2,0 ng/mL	↑ umrljivost ↑ mortality
Meyer 2000 (19)	36	TnI, 39 %	> 0,15 µg/L	↑ umrljivost, več UZ sprememb ↑ mortality, RV dysfunction
Pruszyk 2003 (21)	64	TnT, 45 %	> 0,01 ng/mL	↑ znotrajbolnišnična umrljivost, več UZ sprememb in hipotenzije ↑ intrahospital mortality, hypotension, RV dysfunction
Scridon 2005 (24)	141	TnI, 52 %	> 0,1 µg/L	↑ 30-dnevna umrljivost ↑ 30 day mortality
Douketis 2005 (25)	458	TnI, 13 %	> 0,5 µg/L	3,5-krat večje tveganje za smrt pri TnI poz. 3.5 fold increased risk for death

Legenda: UZ: ultrazvok. Legend: RV: right ventricle

niki (32, 33). Raziskava iz leta 2003 na 91 bolnikih je pokazala, da pri bolnikih s povišanimi vrednostmi TnI večkrat najdemo disfunkcijo desnega prekata, pogosteje je potrebno tudi zdravljenje s trombolizo, inotropnimi sredstvi in umetnim predihavanjem. V skupini bolnikov s pozitivnimi vrednostmi troponina je umrljivost večja (33, 34). V Razpredelnici 2 so podane doslej največje raziskave o pomenu troponinov za napoved izida.

BNP in NT-proBNP

Atrijski natriuretični peptid (ANP) se že sintetiziran nahaja v obliki granul v steni predvorov, njegovo sproščanje povzroči že minimalno raztezanje stene predvorov. Fiziološko povzročata natriurezo, povečuje diurezo v ledvicah ter vazodilatacijo žilja. Tip B natriuretičnega peptida (B-type brain natriuretic peptid - BNP) se sintetizira v miocitih prekatov iz mRNA po stimulisu za izločanje, kot je volumsko ali tlačno raztezanje prekatov. V plazmi se nahajajo biološko aktivni BNP, prohormon proBNP ter del prohormona NT-proBNP. Fiziološko vse oblike povzročajo natriurezo, povečujejo diurezo ter sistemsko vazodilatacijo žilja, s čimer znižujejo krvni tlak. Razpolovni čas humanega BNP je približno 20 minut - odvisno od ledvične funkcije, razpolovni čas NT-proBNP pa 60-120 minut (35). Znano je dejstvo, da koncentracija BNP v plazmi korelira s stopnjo disfunkcije levega prekata pri kroničnem srčnem popuščanju (36). Nedavne raziskave so pokazale, da so povišane vrednosti BNP prisotne tudi pri disfunkciji desnega prekata v sklopu primarne pljučne hipertenzije, kronične obstruktivne pljučne bolezni in levo-desnega srčnega šanta (37). Pri kronični tlačni obremenitvi desnega prekata je vrednost BNP v pozitivnem sorazmerju s srednjim tlakom v pljučni arteriji in negativnim sorazmerjem z minutnim volumenom ter iztisno frakcijo desnega prekata. Primerjalno se višje vrednosti BNP v krvi pojavljajo pri kronični tlačni obremenitvi kot pa pri kronični volumski obremenitvi (38). Tudi za akutne obremenitve desnega prekata velja, da so vrednosti BNP v krvi višje pri akutnih tlačnih kot pa volumskih obremenitvah (37-40). Glede na te podatke se je kmalu postavilo tudi vprašanje morebitne uporabe natriuretičnih peptidov pri opredelitvi napovedi za pljučne embolizme. O pomenu povišanih vrednosti BNP pri akutnih disfunkcijah desnega prekata, katere vzrok je nedvomno tudi akutna pljučna tromboembolija, so v zadnjih letih v svetu opravili nekaj raziskav. Krugerjeva raziskava je pokazala, da so povišane vrednosti BNP pri akutni PE močan napovedni dejavnik disfunkcije desnega prekata, niso pa dokazali korelacije med visokimi vrednostmi ter zapleti in smrtnostjo (38). V zgodnjih raziskavah so ugotovili povišane vrednosti BNP pri bolnikih s PE, prognostična vrednost povišanega BNP pa je bila nejasna. Dokazali so le, da je napoved izida pri bolnikih z nizkimi vrednostmi BNP dobra, ni pa bilo povsem jasno, ali povišane vrednosti BNP določijo bolnike, ki imajo večjo umrljivost in kakšna je vrednost BNP pri določanju napovedi izida pri bolnikih s submasivno PE (39-41). Na to vprašanje je odgovorila nedavna raziskava, ki je vključila 2213 bolnikov s submasivno PE (42). V tej raziskavi so analizi-

rali, ali bi se lahko na podlagi določitve BNP odločali o trombolitičnem zdravljenju. Ugotovili so, da so imeli bolniki z recidivom PE pomembno večje vrednosti BNP ob sprejemu. Izračunali so prazno vrednost BNP, nad katero je bilo pomembno večje tveganje za recidiv PE, vendar se je izkazalo, da bi z upoštevanjem tega merila za vsakega bolnika, ki bi mu koristilo, 16 bolnikov fibrinolizo prejelo brez potrebe. Zaključili so, da povečane vrednosti BNP sicer lahko nakažejo povečano verjetnost smrtnega zapleta, vendar je občutljivost premajhna, da bi si s tem kazalcem lahko pomagali pri odločanju, kateri izmed bolnikov s submasivno PE naj prejmejo trombolitično zdravljenje.

V nasprotju z BNP pa ima, kot kaže, NT-proBNP večjo vrednost pri napovedovanju izida pri bolnikih s PE. Raziskava Pruszczyka in sodelavcev, ki je vključila 79 bolnikov, je pokazala, da je pri kratkoročni znotrajbolnišnični prognostični evalvaciji bolnikov z akutno PE NT-proBNP boljši kazalec disfunkcije desnega prekata kot BNP (4). NT-proBNP je bil povišan pri 83,5 % bolnikov s pljučno embolijo. Vsi v raziskavi umrli bolniki so imeli povišane vrednosti NT-proBNP, vsi bolniki z negativnimi vrednostmi NT-proBNP pa so imeli nekomplikiran potek bolezni. Bolniki z masivno obliko pljučne embolije so imeli signifikantno višje vrednosti NT-proBNP kot tisti s submasivnimi oblikami. Natančneje pa je pomen NT-proBNP opredelila raziskava iste skupine, ki je vključila 100 bolnikov s submasivno PE (43). Cilj raziskave je bil primerjati pomen ultrazvočnih meril, TnT ter NT-proBNP za določitev prognoze in ugotoviti prazne vrednosti za oba biomarkerja. Z univariatno analizo so ugotovili, da vsak izmed treh parametrov lahko določi bolnike s povečanim tveganjem za smrt. Bolniki, ki so imeli vrednost TnT nad 0,007 µg/l in NT-proBNP nad 7600 ng/l, so imeli 18- oziroma 7-krat večje tveganje smrtnega izida. Nobeden od bolnikov z vrednostjo NT-proBNP pod 600 ng/l ni umrl. Vendar se je v multivariatni analizi kot edini neodvisni napovedni dejavnik tveganja za smrt izkazala le povečana vrednost TnT. Kot kaže, torej določitev troponina najnatančneje opredeli skupino s povečano umrljivostjo med bolniki s submasivno PE. Po drugi strani pa lahko s pomočjo NT-proBNP določimo tiste bolnike, ki imajo zanesljivo ugoden potek brez smrtnega zapleta.

Mioglobin

Mioglobin je molekula podobne zgradbe kot hemoglobin in se nahaja v srčni in skeletnih mišicah. Predstavlja zelo občutljiv kazalec okvare srčne mišice in v krvi poraste še pred troponinom, zato bi lahko imel določeno vlogo pri zgodnji določitvi prognoze pri bolnikih s PE (44). Do sedaj je bila o prognostični vlogi mioglobina pri PE opravljena zgolj ena raziskava, ki je vključila 46 bolnikov z masivno PE (5). Pokazala je, da je mioglobin močan napovedni dejavnik znotrajbolnišnične smrtnosti. Ob sprejemu je imelo povišane vrednosti mioglobina 45 % bolnikov z masivno PE, povišan TnT pa 52 % bolnikov. Pri vseh umrlih so ugotovili približno 10-krat višje vrednosti mioglobina kot med preživelimi. Pri enem od teh bolnikov je bil TnT negativen. Za presoj o tem, ali bi lahko bil mioglo-

bin celo občutljivejši kazalec napovedi izida od troponina, je podatkov premalo. Ravno tako ni podatkov o morebitnem pomenu mioglobina pri določanju napovedi izida in načina zdravljenja za bolnike s submasivno pljučno embolijo.

Zaključki

Raziskave o vlogi srčnih biomarkerjev kažejo na njihov pomen pri opredelitvi napovedi izida PE. Prognoistična opredelitev najbolj prizadetih bolnikov je jasna že iz klinične slike in pri teh določitev biomarkerjev trenutno nimajo večjega pomena pri odločanju o načinu zdravljenja. Največ dvomov glede obravnave in zdravljenja obstaja pri bolnikih, ki so hemodinamsko stabilni, a imajo ultrazvočne znake obremenitve desnega prekata. Za natančnejšo stratifikacijo prognoze teh bolnikov si lahko pomagamo z določanjem biomarkerjev. Povečane vrednosti troponina identificirajo tiste, ki imajo kljub začetni stabilni klinični sliki povečano verjetnost poslabšanja in 3- do 5-krat večjo umrljivost. Pri teh bolnikih je indiciran nadzor v intenzivni enoti in po mnenju nekaterih strokovnjakov tudi zdravljenje s trombolizo (45, 46). Vloga BNP in njegovega prekursorja NT-pro BNP glede na dosedanje izsledke ni tako močna. Predvsem NT-pro BNP lahko določi tiste bolnike, ki imajo zelo dobro napoved izida in ne glede na ultrazvočne znake obremenitve desnega prekata ne potrebujejo trombolitičnega zdravljenja.

Literatura

- Možina H. Pljučna embolija. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina*. Ljubljana: DZS; 2005. p. 276–83.
- Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin Dannfelt A, Johnsson H, Jorefeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–87.
- Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 108: 2191–4.
- Pruszyk P, Kostrubiec, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyrna M, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649–53.
- Pruszyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, Trobicki A, Szulc M, Gruba H, et al. Myoglobin stratifies short-term risk in acute major pulmonary embolism. *Clinica Chimica Acta* 2003; 338: 53–6.
- Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877–905.
- Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Taylor RR, Covell JW, Ross J Jr. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol* 1967; 213: 711–8.
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346–9.
- Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276–80.
- Peternel P. Dejavniki tveganja za nastanek venske tromboze. *Medicinski razgledi* 1998; 39 Suppl 2; 3–8.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–9.
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA* 1970; 214: 2163–72.
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism (MAPPET): results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165–71.
- Jerjes Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227–9.
- Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–36.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1777–81.
- Come PC. Echocardiographic evaluation of pulmonary embolism and its response to therapeutic interventions. *Chest* 1992; 101 Suppl 4: 151S–62S.
- Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 380–4.
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1999; 96: 882–8.
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus Alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 34: 1143–50.
- Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1660–7.
- Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction. *Chest* 2004; 125: 1877–84.
- Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004; 125: 1539–45.
- Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1632–6.
- Giannitis E, Mueller-Baerdorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–7.
- Pruszyk P, Bochowicz A, Trobicki A, Szulc M, Kurzyrna M, Fijalkovska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947–52.
- Dieter RS, Ernst E, Ende DJ, Stein HJ. Diagnostic utility of cardiac troponin I levels in patients with suspected pulmonary embolism. *Angiology* 2002; 53: 583–5.
- Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher GA, Lehrman SG. Prevalence of increased troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2004; 93: 263–4.
- La Vecchia L, Ottani F, Favero L, Sapadaro GL, Rubboli A, Boano C, et al. Increased cardiac troponin I on admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. *Heart* 2004; 90: 633–7.
- Scridon T, Scridon C, Skali H, Alvarez A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2005; 96: 303–5.
- Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Söhne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponin in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 508–13.
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jaekle S, et al. Importance of cardiac Troponins I and T in Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263–8.

33. Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess MO. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2003; 24: 1651–6.
 34. Mehta JN, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821–5.
 35. Gegenhuber A, Mueller T, Firlinger F, Lenz K, Poelz W, Haltmayer M. Time course of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP changes in patients with decompensated heart failure. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 454–6.
 36. Muders F, Kromer EP, Griese DP, Pfeifer M, Hense HW, Riegger GA. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134: 442–9.
 37. Nagaya N, Nishikimi T, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increasing proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–70.
 38. Krueger S, Graf J, Merx M, Koch CK, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147: 60–5.
 39. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545–7.
 40. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Heart* 2001; 86: 27–30.
 41. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, Zwall van der EE, Veldhuisen van JD, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1193–6.
 42. Sohne M, Wolde T, Boomsma M, Reitsma JB, Douketis JD, Buller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 552–6.
 43. Kostrubiec M, Pruszyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005; 26: 166–72.
 44. Ma JO, Cline DM. *Emergency medicine manual*. Boston: McGraw Hill; 2004.
 45. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism. Part II: treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: 42–7.
 46. Konstantinides S. Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 69–74.
-