

Peptydy natriuretyczne: coś nowego w kardiologii?

Natriuretic peptides: anything new in cardiology?

Marcin Malinowski¹, Jolanta Biernat², Tomasz Roleder², Anna-Maria Dalecka², Beata Reszka²,
Marek A. Deja¹, Stanisław Woś¹, Krzysztof S. Gołba²

¹II Katedra i Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

²Katedra i Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, Katowice

Streszczenie

25 lat po publikacji informacji o silnym efekcie sodopędnym wyciągu ze szczurzych przedsionków serca peptydy natriuretyczne stały się ważne w codziennej praktyce klinicznej nie tylko kardiologicznej. Przedstawiamy krótko ich rolę w klinice, koncentrując się na perspektywach potencjalnego zastosowania terapeutycznego. Wskazujemy też na ich rolę w skomplikowanych mechanizmach endogennej ochrony mięśnia sercowego i regulacji przerostu – punktu końcowego większości patologii układu krążenia.

Słowa kluczowe: peptydy natriuretyczne, ANP, BNP, terapia

Abstract

Twenty-five years after the first publication of the strong natriuretic effect of rat cardiac atria extract, natriuretic peptides play an important part in everyday, not only cardiological, practice. In the current review the authors briefly describe the role of natriuretic peptides (ANP, BNP, and CNP) in clinical practice, concentrating on the possibilities of their therapeutic use. They also summarize their role in the mechanisms of endogenous cardioprotection and regulation of LVH, which is the endpoint of many cardiovascular pathologies.

Key words: natriuretic peptides, ANP, BNP, therapy

Kardiologia Polska 2006; 64: 10 (supl. 6): 578–585

Badania z lat 60. ubiegłego wieku pozwoliły na stworzenie, współcześnie ugruntowanej, wizji serca jako narządu endokrynnego i narządu o aktywnej auto- i parakrynnnej autoregulacji. Kolejne lata przyniosły powiększenie składu rodziny peptydów natriuretycznych. (tabela 1). Rodzinę stanowi powiązana grupa hormonalnie czynnych czynników regulujących objętość krwi, ciśnienie tętnicze systemowe i płucne, przerost komór serca, metabolizm tłuszczu, a także wzrost kości długich.

Synteza i uwalnianie

Geny dla ludzkiego przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) i peptydu natriuretycznego typu B (BNP) znajdują się w krótkim ramieniu chromosomu 1. Gen dla

peptydu natriuretycznego typu C (CNP) w chromosomie 2. mRNA dla ANP koduje syntezę 152-aminokwasowego prepro-ANP, z którego po odszczepieniu fragmentu aminosygnalowego powstaje 126-aminokwasowy pro-ANP. Obecny w ziarnistościach kardiomiocytów przedsionkowych pro-ANP ulega uwolnieniu pod wpływem bodźców mechanicznych (rozciąganie przedsionka) lub humoralnych. Po uwolnieniu z ziarnistości pro-ANP w obecności swoistej proteazy serynowej odszczepia się właściwy ANP, składający się z 28 aminokwasów. Krążący w krwiobiegu ANP, podobnie jak wszystkie peptydy z tej rodziny, ma strukturę pierścieniową, zawiera dwie reszty cysteiny związane wewnętrznie wiązaniem dwusiarczkowym. Redukcja tego wiązania dezaktywuje hormon.

Adres do korespondencji:

Marcin Malinowski, II Katedra i Klinika Kardiologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Ziołowa 47, 40-635 Katowice,
tel./faks: +48 32 252 60 93, e-mail: mmalinowski@eranet.pl

Tabela 1. Peptydy natriuretyczne – historia odkryć

ANP	1956 (Kisch i wsp.)	Wykrycie w kardiomiocytach przedsionków świnki morskiej ziarnistości endokrynnych
	1956 (Henry i Pearce)	Opisanie zjawiska wzrostu wydzielenia moczu w wyniku poszerzenia lewego przedsionka balonem
	1981 (de Bold i wsp.)	Stwierdzenie wzrostu wydzielenia sodu i objętości moczu u szczura po dotętnicznym wstrzyknięciu homogenatu tkanki przedsionka (rycina 1)
	1984	Odkrycie struktury przedsionkowego czynnika – peptydu natriuretycznego (<i>atrial natriuretic peptide</i> – ANP)
BNP	1988	Wyizolowanie z mózgu świni peptydu będącego odpowiednikiem ANP i nazwanie go mózgowym peptydem natriuretycznym (<i>brain natriuretic peptide</i> – BNP)
CNP	1990	Zidentyfikowanie kolejnego peptydu natriuretycznego, również w mózgu, i nazwanie go CNP – kolejność alfabetyczna po BNP
DNP	1992	Wykrycie czwartego z rodziny peptydów natriuretycznych, DNP – nazwa od pierwszej litery łańciskowej nazwy węża, z jadu którego go wyizolowano (<i>Dendroaspis angusticeps</i> – zielona mamba)
Osteocrin/ Musclin	2003	Opisanie przez dwie odrębne grupy badaczy peptydu o ograniczonym podobieństwie do istniejących peptydów natriuretycznych, jednak interferującego z ich receptorami. W jednej z grup wyizolowano go z tkanki kostnej, w drugiej z mięśni, stąd dwie nazwy: <i>osteocrin</i> i <i>musclin</i> (Nishizawa H, Matsuda M, Yamada Y, et al. <i>Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor.</i> J Biol Chem 2004; 279: 19391-5 Thomas G, Moffatt P, Salois P, et al. <i>Osteocrin, a novel bone-specific secreted protein that modulates the osteoblast phenotype.</i> J Biol Chem. 2003; 278: 50563-71)

Pro-BNP składa się ze 108 aminokwasów, właściwy BNP z 32. Choć peptyd ten wyizolowano z mózgu, największa jego ilość znajduje się w kardiomiocytach komór serca. W osoczu występują zarówno BNP, jak i pro-BNP, a ich stężenia wyraźnie wzrastają, szczególnie w niewydolności serca.

CNP występuje u ludzi w dwóch postaciach – 22- i 53-minokwasowej. Złożony ze 103 aminokwasów pro-CNP zostaje przekształcony przez wewnątrzkomórkową proteazę w CNP złożony z 53 aminokwasów. W niektórych tkankach dochodzi jednak do odszczepienia od tak powstałego CNP formy 22-aminokwasowej. Odpowiedzialny za to wewnątrzkomórkowy enzym nie jest poznany. Obie formy CNP są jednakowo aktywne i mają te same właściwości, różnią się jedynie rozmieszczeniem w tkankach. 53-CNP występuje w największym stężeniu w mózgu, sercu i komórkach śródbłonna; 22-CNP wykrywany jest w głównie w osoczu. Za regulację wydzielenia tego peptydu odpowiadają TNF, TGF, IL-1, stres oraz insulina, której wzrost hamuje jego wydzielenie.

D-peptyd natriuretyczny (DNP), czwarty, najpóźniej odkryty z rodziny peptydów, wykazuje właściwości podobne do ANP.

Receptory i degradacja

Znane są trzy receptory peptydów natriuretycznych: NPR-A/NPR1, NPR-B/NPR2 i NPR-C/NPR3. Dwa pierw-

sze, NPR-A i NPR-B, są biologicznie aktywnymi białkami błonowymi, będącymi błonowymi cyklazami guanylanowymi wytwarzającymi z GTP cykliczny GMP (cGMP). Pozakomórkowy fragment łańcucha peptydowego zawiera domenę wiążącą hormon natriuretyczny, część wewnątrzkomórkowa białka receptorowego zawiera dystalnie centrum aktywne cyklazy guanylanowej oraz proksymalnie domenę wykazującą aktywność kinazy. Kinaza spełnia tu rolę czynnika sprzęgającego zewnątrzkomórkową domenę receptorową z wykazującą aktywność cyklazy guanylanowej domeną wewnątrzkomórkową. Peptydy natriuretyczne uzyskują więc fizjologiczną odpowiedź poprzez syntezę cGMP. Receptory NPR-A wykazują duże powinowactwo zarówno do ANP, jak i do BNP i DNP, nie współdziałając z CNP. NPR-B natomiast są w zasadzie receptorami dla CNP.

Receptor NPR-C (nazwa receptora wywodzi się od pierwszej litery słowa *clearance*) jest receptorem degradującym dla peptydów natriuretycznych. Zewnątrzkomórkowa część receptora jest dość podobna do NPR-A i NPR-B, natomiast część wewnątrzkomórkowa jest znacznie krótsza i nie posiada aktywności cyklazy guanylanowej. Po połączeniu peptydu natriuretycznego z tym receptorem kompleks przemieszcza się do lizosomów, gdzie następuje degradacja hormonu, a uwolniony receptor powraca na powierzchnię błony plazmatycznej komórki. Większe powinowactwo ANP

CURRENT NUMBER 28
JULY 1, 1991

This Week's Citation Classic

de Bold A J, Borenstein H B, Veress A T & Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89-94, 1981. [Depts. Pathol. and Physiol., Univ. Ottawa and Ottawa Heart Inst., Ottawa Civic Hosp., Ontario; and Dept. Physiol., Univ. Toronto, Ontario, Canada]

This paper established that heart atrial extracts, unlike ventricular ones, contain a powerful natriuretic factor that also lowers blood pressure and increases hematocrit values. This finding was deemed related to the existence of secretory-like granules in atrial cardiac muscle cells and was compatible with an endocrine function for the heart. (The SCI® indicates that this paper has been cited in more than 1,525 publications.)

The Discovery of Atrial Natriuretic Factor

A.J. de Bold
Departments of Pathology and Physiology
University of Ottawa Heart Institute
Ottawa Civic Hospital
Ottawa, Ontario K1Y 4E9
Canada

In 1968, shortly after graduating, my wife and I moved from Argentina to Canada. Within our first year at the Department of Pathology at Queen's University, I became strongly attracted to a project aimed at unraveling the function of storage granules present in atrial cardiocytes of mammals, or "specific atrial granules." Morphologically, these granules resemble storage granules found in endocrine cells known to produce polypeptide hormones. This morphological finding was a challenge to the well-established concept that cardiac muscle cells are mostly differentiated for excitation, contraction, and conduction, but not for secretion. In addition, it was thought that cells that produce polypeptide hormones derive from the neural crest—an embryological origin not shared with cardiac muscle cells.

During a 10-year period, our group developed technologies to isolate the atrial granules and to stain them at the light microscopic level. This, in turn, allowed us to perform systematic histochemical, biochemical, and morphometric investigations on the atrial granules. By the late 1970s, our lab's hypothesis was that atrial granules were storage particles containing basic polypeptides with a random coil conformation, high turnover rate, and histochemical properties compatible with the presence of sulfur- and indole-containing amino acids (all later confirmed biochemically). The morphometric method allowed for unbiased measurements of the degree of granularity of the atrial muscle and for testing several experimental procedures reported to alter the number of granules in the rat atrium. We found unequivocal changes with some procedures known to alter water and electrolyte balance.

A target for a secretory product with a role in maintaining water and electrolyte balance was the kidney. Together with H. Sonnenberg, we tested this hypothesis by injecting saline extracts of rat atria muscle into bioassay rats. We observed a very powerful diuretic and natriuretic effect as well as a decrease in blood pressure and in hematocrit values. These results were described in the paper that is the subject of this commentary.

There are at least three primary reasons for this paper's status. First, the concept that the heart has an endocrine function was astonishing. Second, the published experiments were as reproducible as they were dramatic. To be convinced of the diuretic effect, one had only to watch the urine output from test rats go from one or two drops per minute to a steady stream immediately following the injection of the atrial extracts. Third, the discovery of an "atrial natriuretic factor" (ANF)¹ brought a fresh new endocrine parameter to the attention of the basic and clinical scientists interested in blood volume, pressure regulation, high blood pressure, and chronic congestive heart failure. Several groups in these fields were well positioned to try to unravel the physiological and pathophysiological significance of the new hormone.

As investigations progressed, interest escalated because the ANF discovery opened the door to new biological insights.² These included the modulating actions of ANF on the renin-angiotensin-aldosterone system and the finding that many biological actions of ANF are mediated, at the cellular level, by the interaction of ANF with guanylyl cyclase. This provided an unexpected but key function for the sedimentable form of this enzyme that, surprisingly, turned out to be an ANF receptor as well.

The ANF discovery also led to the finding that there are natriuretic peptides and that extracardiac sources of these peptides likely indicate autocrine or paracrine functions related not only to blood volume regulation but to as yet undetermined physiological functions.

1. de Bold A J. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 230:767-70, 1985. (Cited 360 times.)
2. de Bold M J & de Bold A J. Effect of manipulations of Ca²⁺ environment on atrial natriuretic factor release. *Amer. J. Physiol.* 256:H1588-94, 1989.
3. Chinkers M, Garbers D L, Chang M S, Lowe D G, Chin H M, Goeddel D V & Schultz S. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 338:78-81, 1989. (Cited 120 times.)

Received November 19, 1990

©1991 by ISI® CURRENT CONTENTS®

Rycina 1. To już tyle lat. Odbitka strony „Current Contents” z 1991 r.: *This Week's Citation Classic*. Redakcja CC, tak jak w przypadku innych prac o znacznej liczbie cytowań, poprosiła autora o komentarz. Praca: de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94 w tym momencie była cytowana już ponad 1500 razy

niż BNP do NPR-C skutkuje dłuższym okresem półtrwania BNP w osoczu (rycina 2).

Hormony natriuretyczne degradowane są nie tylko przez receptory NPR-C. W wielu tkankach, głównie w układzie naczyniowym, w nerkach i płucach, występuje obojętna endopeptydaza, która również jest odpowiedzialna za proces degradacji ANP i BNP. Wrażliwszy na jej działanie jest ANP, DNP wydaje się odporny. Potencjalnym inhibitorem dla NEP jest fosfamidon, wykorzystywany do blokowania degradacji peptydów.

W codziennym klinicznym paradygmacie kardiologicznym peptydy natriuretyczne reprezentuje BNP jako narzędzie diagnostyczne i czynnik prognostyczny (tabela 2).

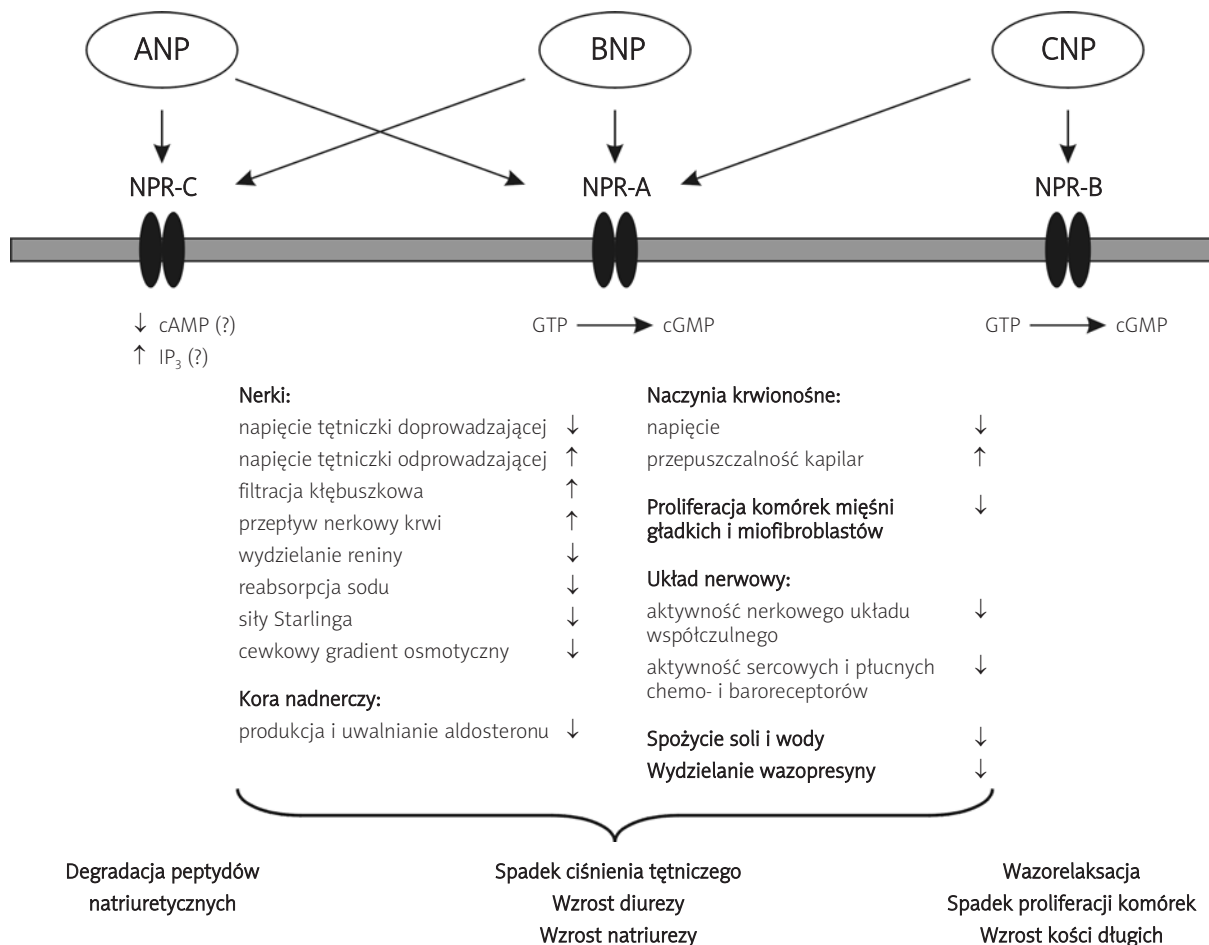
Modulacja przerostu mięśnia sercowego

Wtórny przerost lewej komory odgrywa istotną rolę w znacznej części schorzeń układu krążenia, będąc jednocześnie czynnikiem predykcyjnym chorobowości i śmiertelności. Receptory dla peptydów natriuretycznych znajdują się w mięśniu sercowym w dużej liczbie i nie tylko na kardiomiocytach. Lokalnie produkowane, w przerośniętym sercu w szczególności dużej liczbie, mają potencjalną możliwość parakrynną regulacji wzrostu miocytów. Już wcześniej było wiadomo, że peptydy natriuretyczne hamują w hodowli wzrost zarówno kardiomiocytów, jak i fibroblastów [1, 2]. Co więcej, BNP może w hodowli hamować syntezę i aktywność metaloproteinaz [3]. Niedawno postawiono wręcz tezę, że jedną z podstawowych ról BNP jest lokalna regulacja włóknienia śródmiąższowego. Hipoteza ta opiera się na stwierdzeniu rozsiarych ognisk włóknienia w sercu myszy niesyntezujących w sercu BNP – myszy pozbawionych genu dla BNP (*Nppb*^{-/-}) [4]. U zwierząt tych brakowi BNP w mięśniu sercowym nie towarzyszył wzrost ciśnienia tętniczego, nie stwierdzono także przerostu lewej komory. Z kolei usunięcie genu receptora NPR-A (myszy *Npr1*^{-/-}) powoduje łagodny wzrost ciśnienia tętniczego z nieproporcjonalnym wzrostem masy serca i nasilonym włóknieniem [5]. Ostatnio potwierdzono w zwierzęcym modelu przerostu, że u mysich heterozygot *Nppa*^{+/-} – genu dla pro-ANP – w warunkach wzrostu obciążenia następczego dochodzi do wzrostu wagi serca i zawartości w nim kolagenu. Nie stwierdzono u tych zwierząt przerostu w sytuacji prawidłowego oporu naczyniowego. Przedstawione dane wskazują, że sercowe peptydy natriuretyczne działają jako lokalny inhibitor przerostu mięśnia sercowego. Mechanizm ten zaczyna być aktywny w momencie pojawienia się bodźca wywołującego wzrost obciążenia następczego.

Kardioprotekcja

Poza swoim ogólnoustrojowym działaniem peptydy natriuretyczne biorą udział w procesach ochronny mięśnia sercowego. Składa się na nie modulujący wpływ na uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, włóknienie i przerost mięśnia.

Peptydy natriuretyczne, bezpośrednio wpływając na miocyty poprzez receptor NPR-A, hamują ich ewentualny przerost. Efektem działania kompleksu ANP-NPR-A jest wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego cGMP i dalsza aktywacja kinazy białkowej C, hamującej m.in. wewnątrzkomórkowe sygnały wzrostowe. U transgenicznych myszy pozbawionych receptora natriuretyczne-



Rycina 2. Schemat fizjologicznego działania peptydów natriuretycznych: ANP, BNP i CNP. NPR-A, NPR-B, NPR-C – receptory komórkowe dla peptydów natriuretycznych; IP₃ – trójfosforan inozytolu

go rozmiar miocytów był większy w porównaniu z typem dzikim [6]. Podobny efekt uzyskano, stosując HS-142-1, antagonistę receptora NPR-A [7]. ANP i BNP mogą hamować ekspresję lokalnej syntazy aldosteronu [8]. Osłabiają aktywność lokalnego układu renina-angiotensyna-aldosteron, przyczyniając się do ograniczenia przebudowy mięśnia sercowego.

Peptydy natriuretyczne hamują procesy włóknienia mięśnia sercowego poprzez bezpośrednią modulację aktywności fibroblastów i ograniczenie syntezy kolagenu. ANP, BNP i CNP hamują syntezę DNA stymulowaną przez angiotensynę II, endotelinę-1, czynnik wzrostu fibroblastów i insulinowy czynnik wzrostowy [9]. Spadek aktywności syntazy kolagenu w fibroblastach można wywołać, podając ANP; efekt przeciwny uzyskano za pomocą wspomnianego wyżej HS-142-1 [10]. U transgenicznych myszy w warunkach patologicznego

wzrostu obciążenia następczego mięśnia sercowego brak genu BNP skutkowało większą liczbą ognisk włóknienia w porównaniu ze szczepem dzikim.

W uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym mięśnia sercowego rolę odgrywają zarówno procesy wewnątrzkomórkowe, związane głównie z apoptozą i martwicą miocytu, jak i zewnątrzkomórkowe, będące wynikiem reakcji zapalnej organizmu. Wyrzut ANP i BNP z niedokrwionego mięśnia sercowego chroni śródbłonek, hamując adhezję neutrofilii oraz zmniejszając syntezę rodnika nadtlenkowego, sekrecję lizosomów i metaloproteinazy MMP-9. CNP ograniczając ekspresję śródbłonkowej selectyny-P, powoduje również ograniczenie adhezji śródbłonkowej neutrofilii i spadek aktywności płytek krwi [11]. Efektem wzrostu wewnątrzkomórkowego cGMP jest ograniczenie martwicy i apoptozy niedokrwionego mięśnia sercowego. Obser-

Tabela 2. Peptyd natriuretyczny typu B oraz N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B – zastosowanie diagnostyczne lub prognostyczne

1. Parametr prognostyczny chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca <i>Warto przeczytać:</i> Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. <i>BMJ</i> 2005; 330: 625-7.
2. Diagnostyka różnicowania duszności w warunkach izby przyjęć
3. Monitorowanie efektów leczenia niewydolności serca
4. Marker „szybkiego remodelingu” – złej prognozy po zawale mięśnia sercowego, a także marker złej prognozy po udarze, w cukrzycy i stabilnej dusznicy bolesnej
5. Wskaźnik skąpoobjawowej dysfunkcji lewej komory w badaniach przesiewowych
6. Wspomaganie decyzji o podjęciu leczenia operacyjnego w bezobjawowym lub skąpoobjawowym zwężeniu zastawki aortalnej i nieniedokrwiennej niedomykalności zastawki mitralnej <i>Warto przeczytać:</i> Ray SG. Natriuretic peptides in heart valve disease. <i>Heart</i> 2006; 92: 1194-7.
7. Monitorowanie po przeszczepie serca, jednak nie jako wskaźnik odrzucenia przeszczepu <i>Warto przeczytać:</i> Park MH, Uber PA, Scott RL, Mehra MR. B-type natriuretic peptide in heart transplantation: an important marker of allograft performance. <i>Heart Fail Rev</i> 2003; 8: 359-63.
Lektura dodatkowa: Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. <i>Circulation</i> 2006; 113: 2335-62. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. <i>J Am Coll Cardiol</i> 2006; 48: 1-11.

wowano wzrost antyapoptotycznego białka Bcl-2 w stosunku do proapoptycznej proteiny Bax po podaniu DNP w niedokrwionym miokardium szczura [12]. Odzwierciedleniem wyżej wymienionych mechanizmów na poziomie komórkowym jest ochrona i poprawa parametrów hemodynamicznych oraz ograniczenie strefy zawału mięśnia sercowego. Serce poddane działaniu DNP w okresie reperfuzji wykazywało wyższe ciśnienie późno-rozkurczowe lewej komory w porównaniu z grupą kontrolą [13], natomiast ANP podane 10 min przed niedokrwieniem mięśnia sercowego ograniczało strefę zawału. Najpewniej jednym z końcowych efektów działania peptydów natriuretycznych jest modulacja układu tlenkowo-azotowego i aktywacja mitochondrialnych kanałów potasowych (mK_{ATP}). Dowiedziono, że podanie nieselektywnego inhibitora syntazy tlenu azotu oraz zahamowanie aktywności mK_{ATP} dekaonatem znosiło kardioprotekcyjny efekt zastosowanego ANP [14]. Ważną rolę w niedokrwienno-reperfuzyjnym uszkodzeniu odgrywa po-reperfuzyjny przykurcz miokardium, związany z szybkim wzrostem ATP i wysokim stężeniem wapnia wewnątrzkomórkowego. Wpływ kardioprotekcyjny na tę fazę uszkodzenia uzyskano, stosując płyn kardioplegiczny wzbogacony o ludzki ANP u świń poddawanych 30-minutowemu niedokrwieniu [15], natomiast ograniczenie strefy ogłuszenia uzyskano poprzez podanie ANP w obszar niedokrwionego serca szczura [16].

Zastosowanie terapeutyczne peptydów natriuretycznych

Intensywne badania nad funkcją i właściwościami endogennych peptydów natriuretycznych w ciągu ostatniego ćwierćwiecza pozwoliły na zsyntetyzowanie ich analogów i zastosowanie ich zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i klinicznych. W badaniach na ludziach peptydy natriuretyczne potwierdziły wyniki pierwszych eksperymentów de Bolda, wykazując zdolność obniżania ciśnienia tętniczego, ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej, ciśnienia w prawym przedsionku, hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, a także wzrostu rzutu serca, diurezy oraz wydalania sodu. Właściwości takie wykazują zarówno rekombinowany ANP (carperitide), jak i nesiritide – rekombinowana forma ludzkiego BNP oraz rekombinowana urodilatyna (ularitide). Inne, mniej do tej pory poznane, interesujące fizjologiczne właściwości peptydów natriuretycznych w praktyce klinicznej obejmują: działanie proluzitropowe, hamowanie układu sympatycznego, działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne i przeciwniedokrwienne. W związku z wymienionymi właściwościami największe nadzieje wiązane są z zastosowaniem peptydów natriuretycznych w terapii zastoinowej niewydolności serca (CHF). Carperitide został dopuszczony do użytku klinicznego w leczeniu ostrej zdekompensowanej CHF już w 1995 r. w Japonii. Nesiritide został z kolei zatwierdzony przez FDA do tego samego zastosowania

w 2001 r. Ularitide jest obecnie w III fazie badań klinicznych. Wyniki badań prowadzących do rejestracji ww. leków wykazały znaczną poprawę zarówno parametrów hemodynamicznych, jak i stanu klinicznego pacjentów leczonych peptydami natriuretycznymi z powodu ostrej zdekompensowanej niewydolności serca. W badaniu Suwa i wsp., oceniającym carperitide w leczeniu ostrej postaci CHF (51% pacjentów w klasie III i IV wg Killipa), poprawę parametrów hemodynamicznych wykazano aż u 82% badanych [17]. Korzystne działanie 24-godzinne wlewu ANP wykazali Hayashi i wsp., którzy podając ANP u pacjentów w świeżym zawale ściany przedniej mięśnia sercowego, poddawanych PTCA, pokazali, że zapobiega on przebudowie lewej komory oraz poprawia jej frakcję wyrzutową [18].

Najczęściej badanym egzogennym peptydem natriuretycznym jest jednak nesiritide. Podawany dożylnie, powoduje zależne od dawki rozszerzenie naczyń tętniczych i żylnych w mechanizmie aktywacji receptora NPR-A obecnego na powierzchni mięśni gładkich naczyń. Obniżając w powyższym mechanizmie PCWP i opór obwodowy, powoduje wzrost objętości wyrzutowej oraz indeksu serca [19]. Ponieważ nie posiada ani właściwości inotropowo, ani chronotropowo dodatnich, rozszerzając naczynia epikardialne, powoduje pozytywny wpływ na konsumpcję tlenu przez mięsień sercowy [20]. Nesiritide działa już po 15 min od podania, a czas jego połowicznego rozpadu wynosi zaledwie $T_{1/2}=10$ min. Korzystne działanie neurohormonalne nesiritidu objawia się zdolnością obniżania osoczkowego stężenia aldosteronu i endoteliny-1 przy niezmiennym poziomie reniny. Jego silne działania diuretyczne najwyraźniej zaznacza się u pacjentów z CHF. Stosowany właśnie w tej grupie pacjentów nesiritide wykazał zdolność do redukcji objawów duszności i poprawy parametrów hemodynamicznych w porównaniu z *placebo* już w ciągu 3 godz. od podania [21]. Chociaż efekty hemodynamiczne są porównywalne ze standardową terapią przy użyciu nitrogliceryny, to jednak nesiritide nie powoduje tolerancji na lek. W znacznie mniejszym stopniu w trakcie terapii przy użyciu egzogennej BNP dochodzi do zaburzeń rytmu serca w porównaniu z terapią przy użyciu dobutaminy [22]. Pomimo że wczesne badania kliniczne wykazywały zdolność do poprawy funkcji nerek u pacjentów z ostrą CHF leczonych BNP, ostatnio efekt ten jest kwestionowany. Istnieją wręcz dowody na szkodliwy wpływ nesiritidu na funkcję wydzielniczą nerek u tych pacjentów [23]. Ponadto w świetle ostatniej metaanalizy randomizowanych badań z użyciem nesiritidu w terapii ostrej zdekompensowanej CHF, która wykazała trend w kierunku wzrostu ryzyka zgonu w pierwszym miesiącu terapii u pacjentów leczonych nesiritidem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio

7,2% vs 4%, $p=0,057$) [24], wymagane są dalsze badania o odpowiedniej mocy statystycznej, aby móc precyzyjnie ustalić jego rolę w leczeniu tej postaci CHF. Także Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych uzależnia rejestrację nesiritidu od wyników dalszych badań.

Analiza złożonego punktu końcowego badania FUSION I, oceniającego zastosowanie nesiritidu w ambulatoryjnej terapii przewlekłej zdekompensowanej niewydolności serca, wykazała jego istotną przewagę nad standardową farmakoterapią [25]. Jednak ze względu na projekt badania (głównie ocena bezpieczeństwa) na pytanie o przydatności BNP w przewlekłej zdekompensowanej CHF lepiej odpowie toczące się badanie FUSION II, służące ocenie twardych punktów końcowych.

Peptydy natriuretyczne znajdują także swoje miejsce w leczeniu pacjentów poddawanych operacjom kardiologicznym. Oprócz działania naczyniorozszerzającego (widocznego także w graftach tętniczych i żylnych) potwierdzono wpływ egzogennej BNP na zmniejszenie ciśnienia napętniania komór serca, wzrost przepływu w naczyniach wieńcowych oraz działanie nerkochronne w okresie okotooperacyjnym. I tak, wykazano, że u pacjentów z niewydolnością nerek po zabiegu kardiologicznym wlew ANP poprawia przepływ nerkowy oraz przesączanie kłębuszkowe [22]. Także wstępne wyniki wielośrodkowego badania NAPA (*Nesiritide Administered Peri-Anesthesia in Patients Undergoing Cardiac Surgery*) wykazały zmniejszoną częstość niewydolności nerek po zabiegach kardiologicznych, gdy w okresie przedoperacyjnym zastosowano nesiritide. Dalsze wyniki tego badania wskazują, że korzyści z zastosowania nesiritidu w praktyce kardiologicznej mogą być o wiele większe i przekładać się nawet na zmniejszenie 6-miesięcznej śmiertelności po zabiegu CABG z interwencją na zastawce mitralnej lub bez tej interwencji u pacjentów z frakcją wyrzutową $\leq 40\%$ (odpowiednio 6,7% vs 14,7%, $p=0,046$, nesiritide i *placebo*) [19].

Stwierdzenie wzrostu endogennej produkcji BNP u pacjentów z nadciśnieniem płucnym skłoniło do prób zastosowania nesiritidu także w tej jednostce chorobowej. Pojedyncze doniesienia przedstawiają obiecujące wyniki jego zastosowania w terapii wtórnego nadciśnienia płucnego. Szczególnie dotyczy to postaci zawłósczkowej, w której efekt terapeutyczny jest najbardziej widoczny [26-28]. W tym aspekcie ciekawe jest odkrycie Khush i wsp., którzy wykazali, że wazodylatoryjne działanie nesiritidu może być powodowane wzrostem wydzielania tlenu azotu z łożyska naczyniowego płuc [29]. Brak jednak do tej pory szerzej zakrojonych badań klinicznych w zastosowaniu BNP w terapii nadciśnienia płucnego.

Wśród wielu badanych w klinice działań peptydów natriuretycznych ważną wydaje się także ich zdolność do rozszerzania dróg oddechowych. Działanie to potwierdzono u osób z astmą, u których z powodzeniem stosowano zarówno ANP, BNP [30], jak i urodilatynę [31]. Są to jednak badania na niewielkich grupach pacjentów, wymagające dalszej weryfikacji. W trakcie badań eksperymentalnych jest też zastosowanie peptydów natriuretycznych w leczeniu szybko postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek [32].

Pewną alternatywą dla dożylnych wlewów peptydów natriuretycznych mogą okazać się inhibitory obojętnej endopeptydazy (NEP 24.11), które, stosowane doustnie, zapobiegają degradacji endogennych peptydów, wzmacniając tym ich działanie. Do grupy tej należy m.in. omapatrilat, który okazał się efektywny w terapii nadciśnienia tętniczego. Poważnym ograniczeniem w zastosowaniu może okazać się jednak jego działanie niepożądane (obrzęk naczyniowy) [33]. Inhibitory NEP (omapatrilat, candoxatril) chronią także przed uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym, wzmagają wydalanie sodu oraz hamują działanie aldosteronu [34]. W przyszłości mogą okazać się cennym dodatkiem lub alternatywą dla terapii peptydami natriuretycznymi.

Egzogenne peptydy natriuretyczne powoli wkraczają do codziennej praktyki klinicznej. Wyniki badań oceniających ich nowe możliwości terapeutyczne oraz potencjalny udział w długotrwałej terapii ambulatoryjnej (doustne preparaty BNP) mogą już w niedalekiej przyszłości zmienić podejście do farmakoterapii zarówno niewydolności krążenia, jak i nadciśnienia tętniczego.

25 lat po publikacji informacji o silnym efekcie sodopędnym wyciągu ze szczyrzych przedsionków serca peptydy natriuretyczne stały się ważne w codziennej praktyce klinicznej nie tylko kardiologicznej.

Piśmiennictwo

- Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, et al. Inhibitory regulation of hypertrophy by endogenous atrial natriuretic peptide in cultured cardiac myocytes. *Hypertension* 2000; 35: 19-24.
- Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 2: 227-34.
- Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 2002; 91: 1127-34.
- Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 8: 4239-44.
- Knowles JW, Esposito G, Mao L, et al. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 8: 975-84.
- Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 5: 2703-6.
- Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, et al. Inhibitory regulation of hypertrophy by endogenous atrial natriuretic peptide in cultured cardiac myocytes. *Hypertension* 2000; 35: 19-24.
- Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, et al. Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2003; 6: 807-10.
- Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 2: 227-34.
- Maki T, Horio T, Yoshihara F, et al. Effect of neutral endopeptidase inhibitor on endogenous atrial natriuretic peptide as a paracrine factor in cultured cardiac fibroblasts. *Br J Pharmacol* 2000; 6: 1204-10.
- Scotland RS, Cohen M, Foster P, et al. C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 40: 14452-7.
- D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 5: H1592-600.
- Ha KC, Piao CS, Chae HJ, et al. Dendroaspis natriuretic peptide protects the post-ischemic myocardial injury. *Regul Pept* 2006; 133: 13-9.
- Okawa H, Horimoto H, Mieno S, et al. Preischemic infusion of alpha-human atrial natriuretic peptide elicits myoprotection through a nitric oxide-dependent mechanism. *J Cardiol* 2002; 6: 299-304.
- Wakui S. Experimental study on myocardial protection by adjunct use of carperitide (hANP) in cardiac surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 1: 12-20.
- Moalem J, Davidov T, Katz E, et al. Atrial natriuretic peptide reverses the negative functional effects of stunning in rabbit myocardium. *Regul Pept* 2005; 132: 47-52.
- Suwa M, Seino Y, Nomachi Y, et al. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide for acute heart failure in the 'real world' of therapy. *Circ J* 2005; 3: 283-90.
- Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 7: 1820-6.
- Investigators Report New Renal, Mortality and Safety Data from NAPA Trial of NATRECOR (r) (nesiritide). http://www.scio-sinc.com/scios/pr_1157839904 15.09.2006.
- Okumura K, Yasue H, Fujii H, et al. Effects of brain (B-type) natriuretic peptide on coronary artery diameter and coronary hemodynamic variables in humans: comparison with effects on systemic hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1995; 2: 342-8.
- Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 12: 1531-40.
- Sward K, Valson F, Ricksten SE. Long-term infusion of atrial natriuretic peptide (ANP) improves renal blood flow and glomerular filtration rate in clinical acute renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 5: 536-42.
- Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 12: 1487-91.
- Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensa-

- ted heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 15: 1900-5.
25. Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial). *Am J Cardiol* 2004; 5: 595-601.
 26. Michaels AD, Chatterjee K, De Marco T. Effects of intravenous nesiritide on pulmonary vascular hemodynamics in pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2005; 6: 425-31.
 27. O'Dell KM, Kalus JS, Kucukarslan S, et al. Nesiritide for secondary pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 6: 606-9.
 28. Kurian DC, Wagner IJ, Klapholz M. Nesiritide in pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 1: 302-5.
 29. Khush KK, De Marco T, Vakharia KT, et al. Nesiritide acutely increases pulmonary and systemic levels of nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2006; 7: 507-13.
 30. Akerman MJ, Yaegashi M, Khiangte Z, et al. Bronchodilator effect of infused B-type natriuretic peptide in asthma. *Chest* 2006; 1: 66-72.
 31. Fluge T, Fabel H, Wagner TO, et al. Urodilatin (ularitide, INN): a potent bronchodilator in asthmatic subjects. *Eur J Clin Invest* 1995; 10: 728-36.
 32. Suganami T, Mukoyama M, Sugawara A, et al. Overexpression of brain natriuretic peptide in mice ameliorates immune-mediated renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2652-63.
 33. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 2: 103-11.
 34. Martin FL, Stevens TL, Cataliotti A, et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure. *Kidney Int* 2005; 5: 1723-30.