

# Budowa, mechanizm działania i znaczenie peptydów natriuretycznych w diagnozowaniu chorób serca u psów

Anna Kołodziejska<sup>1</sup>, Małgorzata Kander<sup>1</sup>, Andrzej Depta<sup>1</sup>, Magdalena Szweda<sup>2</sup>

z Katedry Diagnostyki Klinicznej<sup>1</sup> oraz z Katedry Patofizjologii, Weterynarii Sądowej i Administracji<sup>2</sup> Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie

Badania z lat 60. ubiegłego wieku pozwoliły na stworzenie obrazu serca jako narządu endokrynnego oraz narządu o aktywnej autokrynnnej i parakrynnnej regulacji. Kolejne lata przyniosły odkrycie i powiększenie składu rodziny peptydów natriuretycznych. Rodzinę stanowi powiązana grupa hormonalnie czynnych czynników regulujących objętość krwi, ciśnienie tętnicze układu i płucne, przerost komór serca, metabolizm tłuszczu oraz wzrost kości długich (1). Odkrycie to stanowiło podstawę do badań klinicznych, określających przydatność tych nowych biomarkerów w fizjologii i patologii serca (**tab. 1**). W skład rodziny peptydów natriuretycznych wchodzi przedsionkowy peptyd natriuretyczny (atrial natriuretic peptide – ANP), mózgowy peptyd natriuretyczny

(brain natriuretic peptide – BNP), peptyd natriuretyczny typu C (CNP) oraz peptyd natriuretyczny typu D (DNP).

## Przedsionkowy peptyd natriuretyczny

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany, magazynowany i uwalniany przede wszystkim w warstwie podwsierdziowej miocytów przedsionków serca, w mniejszym stężeniu w komorach serca i mózgu (2, 3, 4).

Wszystkie peptydy z rodziny ANP mają wspólnego prekursora, którym jest 151-aminokwasowy polipeptyd pre-pro-ANP (1, 3). U ludzi w komórkach mięśniowych przedsionków serca od N-końca pre-pro-ANP ulega odszczepieniu peptyd sygnałowy i powstaje pro-ANP, który zawiera

126 aminokwasów (1). Ta aminokwasowa forma spichlerzowa pro-ANP występuje w otoczonych płaszczem białkowym pęcherzykach transportujących, które, reagując na odpowiednie bodźce, wędrują na powierzchnię komórek, rozpadając się na C-ANP i niezablokowaną grupę aminową, a następnie przedostają się do krwi (3). Bodźcami, które powodują przekształcanie się nieaktywnych prekursorów pro-ANP w formy aktywne, są zwiększone rozszerzenie przedsionka, spowodowane nadciśnieniem tętniczym lub przewodnieniem oraz niewydolność serca i podwyższone tętno (1, 3). C-ANP jest hormonem peptydowym składającym się u psów z 28 aminokwasów (3). Krążący w krwiobiegu C-ANP ma strukturę pierścieniową, zawierającą dwie reszty cysteinowe spięte wewnętrznym wiązaniem dwusiarczkowym. Redukcja tego wiązania dezaktywuje hormon (1, 2).

Działanie peptydów natriuretycznych następuje za pośrednictwem receptorów błonowych NPR (natriuretic peptide receptors). Rozróżnia się 3 rodzaje receptorów: NPR-A, NPR-B, NPR-C (1, 2, 5). Receptory typu A i B (natriuretic peptide receptor A – NPR-A, natriuretic peptide receptor B – NPR-B) są strukturalnie podobne (5, 6), aktywacja ich jest związana z cyklastą guanilową i kaskadą wtórnych przekazników (5, 7). Pozakomórkowy fragment łańcucha

## The structure, mechanism of action and function of natriuretic peptides in heart failure diagnostic in dogs

Kołodziejska A.<sup>1</sup>, Kander M.<sup>1</sup>, Depta A.<sup>1</sup>, Szweda M.<sup>2</sup>, Department of Clinical Diagnostics<sup>1</sup>, Department of Pathophysiology, Forensic Veterinary Medicine and Veterinary Administration<sup>2</sup>, Faculty of Veterinary Medicine, University of Warmia & Mazury, Olsztyn

This article presents the structure, function, mechanism of action and use of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) in human and veterinary medicine. ANP is secreted by myocytes in cardiac atrium. The primary cardiac source of synthesis and secretion of BNP in humans is the ventricle. In dogs however, it is the atrium. The action of natriuretic peptides is mediated by three types of natriuretic peptide receptors (NPR): NPR-A, NPR-B and NPR-C. The activity of type A and B receptors is mediated by guanyl cyclase and cascade of secondary transmitters, while the activity of type C receptor is associated with phosphoinositol. Elimination of peptides from extracellular space is achieved by binding the NPR-C receptors or by the breakdown of BNP and ANP rings by neutral endopeptidase (NEP). The major effects of atrial and brain natriuretic peptides include natriuresis, diuresis induced by increased glomerular filtration and inhibition of sodium reabsorption, inhibition of renin-angiotensin-aldosterone (RAA) axis, blood vessel dilatation, hypotension and antiproliferative activity. Natriuretic peptides are used in veterinary medicine to differentiate between the primary respiratory causes of dyspnea and cardiogenic dyspnea resulting from congestive circulatory failure, as well as in diagnostic of latent, dilated cardiomyopathy. Cardiovascular diseases are unlikely if NT-proBNP level is below 566 pmol/L.

**Keywords:** natriuretic peptides, ANP, BNP, dogs.

peptydowego zawiera domenę wiążącą hormon natriuretyczny, część wewnątrzkomórkowa białka receptorowego zawiera dystalnie centrum aktywne cykazy guanylanowej oraz proksymalnie domenę wykazującą aktywność kinazy. Kinaza spełnia rolę czynnika sprzęgającego zewnątrzkomórkową domenę receptorową z wykazującą aktywność cykazy guanylanowej domeną wewnątrzkomórkową (1). Receptor typu C (natriuretic peptide receptor C – NPR-C) jest wiązany z fosfoinozytolem (5); jego zadaniem jest biodegradacja i usuwanie z krwiobiegu peptydu natriuretycznego dostosowując jego ilość do aktualnych potrzeb organizmu (1, 2, 8, 9, 10). Typ receptora A wiąże zarówno ANP, jak i BNP (2, 5). ANP wiąże się z receptorem, powoduje wzrost aktywności cykazy guanylanowej związanej z błoną komórkową. Prowadzi to do wzrostu zawartości cGMP w komórkach i aktywacji kinaz białkowych zależnych od cGMP (11). Najwięcej receptorów typu A odkryto w kłębuszkach nerkowych, dystalnych kanalikach krętych, korowych kanalikach zbiorczych, warstwie kłębkowej nadnerczy, przysadce, jelitach cienkim i grubym, w śródbłonku wsierdza prawego i lewego przedsionka oraz komorach serca (12, 13). W związku z dużą ilością receptorów dla ANP w nerkach peptyd ten działa przede wszystkim na hemodynamikę nerkową (14). Typ receptora B, który wiąże peptyd natriuretyczny typu C, występuje w mózgu (5). Typ receptora C zlokalizowany jest w komórkach śródbłonka serca i podocytach torbki kłębków nerkowych (2).

ANP, działając naczynioruchowo i sodopędnie, powoduje spadek wydzielania reniny, syntezę aldosteronu, dystrybucję argininowazopresyny aż do wydzielenia sodu oraz wody, i tym samym do spadku ciśnienia krwi, a co za tym idzie odciążenia serca

(2, 3, 4, 15). Peptyd ten powoduje rozszerzenie tętniczek doprowadzających i zwężenie tętniczek odprowadzających kłębuszków nerkowych wywołując wzrost ciśnienia w kapilarach kłębków. Pod wpływem ANP zwiększa się lub pozostaje bez zmian filtracja kłębkowa (tab. 2).

### Mózgowy peptyd natriuretyczny

Mózgowy peptyd natriuretyczny (brain natriuretic peptide – BNP) był początkowo izolowany z mózgu świń (3, 5, 6, 16, 17). Następne badania *in vitro* wykazały, że głównym źródłem syntezy i wydzielania BNP pochodzenia sercowego jest u ludzi komora, a u psów przedsionek serca (1, 3, 4, 5, 16, 18, 19). Pewne komórki mioendokrynne przedsionka serca syntetyzują jednocześnie ANP i BNP. W przeciwieństwie do ANP, BNP nie jest magazynowany, lecz wydzielany zaraz po wytworzeniu (3). Fizjologicznym bodźcem powodującym syntezę oraz wydzielanie jest zwiększone napięcie ścian miocytów przy wzroście obciążenia wstępnego lub następczego (1, 2, 3, 5). W związku z tym poziom BNP może się zwiększać w wyniku (tab. 3): tachykardii nadkomorowej (5, 20), oddziaływania hormonów tarczycy (5), glikokortykosteroidów (5, 19) oraz peptydów wazoaktywnych: endoteliny 1 (ET-1; 5, 21) i angiotensyny II (5).

Mózgowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany w postaci propeptydu (pro-BNP), który z kolei ulega rozszczepieniu na aktywny biologicznie, 32-aminokwasowy odcinek C-końcowy (BNP) i nieaktywny biologicznie 76-aminokwasowy odcinek N-końcowy BNP (N-terminal BNP, NT-proBNP) (1, 4, 5, 7, 16). Oba fragmenty krążą we krwi, a ich koncentracja rośnie u pacjentów z przerostem komórki lub niewydolnością mięśnia sercowego (5, 7, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29).

Eliminacja BNP z przestrzeni pozakomórkowej następuje przez połączenie go z receptorami NPR typu C (NPR-C), jego endocytozę i wewnątrzkomórkową degradację (16). NPR-C jest nazywany receptorem klirensowym (to znaczy „czyszczącym”) dla ANP i BNP (1, 2, 5, 7, 8, 10, 27). Zewnątrzkomórkowa część receptora jest podobna do NPR-A i NPR-B, natomiast część wewnątrzkomórkowa jest znacznie krótsza i nie ma aktywności cykazy guanylanowej (1). Receptor ten jest zlokalizowany na komórkach śródbłonkowych serca i w kanalikach nerkowych. Zwiększone stężenie BNP we krwi, którego okres półtrwania wynosi około 20 minut, utrzymuje się dłużej niż ANP, ponieważ receptor NPR-C ma mniejsze powinowactwo do BNP (5). Inną możliwością degradacji peptydów jest rozkład pierścienia BNP i ANP przez obojętną endopeptydazę (neutral endopeptidase – NEP; 1,

Tabela 1. Peptydy natriuretyczne – historia odkryć (wg 1)

ANP	1956 (Kisch i wsp.)	wykrycie w kardiomiocytach przedsionków świnki morskiej ziarnistości endokrynnych
	1956 (Henry i Pearce)	opisanie zjawiska wzrostu wydzielania moczu w wyniku poszerzenia lewego przedsionka balonikiem
	1981 (de Bold i wsp.)	stwierdzenie wzrostu wydzielania sodu i objętości moczu u szczura po dotętnicznym wstrzyknięciu homogenatu tkanki przedsionka
	1984	opisanie struktury przedsionkowego czynnika – peptydu natriuretycznego (atrial natriuretic peptide – ANP)
BNP	1988	wyzolowanie z mózgu świń peptydu będącego odpowiednikiem ANP i nazwanie go mózgowym peptydem natriuretycznym (brain natriuretic peptide – 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 łacińskiej litery 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: osteocrin i musclin

Tabela 2. Fizjologiczne właściwości peptydów natriuretycznych (35)

Serce i naczynia	Nerki	Przysadka i mózg
Rozszerzenie naczyń	zmniejszenie wydzielania reniny	zmniejszenie wydzielania wazopresyny
Spadek oporu płucnego	zmniejszenie wydzielania aldosteronu	zmniejszenie wydzielania ACTH
Rozszerzenie oskrzeli	zmniejszenie zwrotnego wchłaniania sodu	spadek napięcia współczulnego
Spadek oporu systemowego	rozszerzenie tętniczki doprowadzającej	
Spadek obciążenia wstępnego i wzrost obciążenia następczego	zweżenie tętniczki odprowadzającej	
Zwiększenie rzutu serca	wzrost filtracji kłębuszkowej (GFR)	
Spadek zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen	efekt diuretyczny	

5, 16). Ta cynkozależna metaloproteinaza jest obecna w komórkach śródbłonna, komórkach mięśni gładkich, miocytach serca, nabłonku nerkowym i fibroblastach (5, 7). Potencjalnym inhibitorem dla NEP jest fosfaramidon, wykorzystywany do blokowania degradacji peptydów (1). Nerki są głównym miejscem, gdzie zachodzi enzymatyczna proteoliza hormonów natriuretycznych. Proces ten ma miejsce w kłębuszkach nerkowych, w rąbku szczoteczki kanalików proksymalnych, gdzie zlokalizowane są wyżej wymienione endopeptydazy NEP, będące proteinami błonowymi o aktywności skierowanej do światła cewek (2).

Podstawowymi efektami działania mózgowego peptydu natriuretycznego są natriureza, diureza wywołana wzrostem filtracji kłębuszkowej i zahamowaniem reabsorpcji zwrotnej sodu, rozszerzenie naczyń krwionośnych osiągane przez zmniejszenie napięcia mięśniówki gładkiej naczyń, co obniża ciśnienie tętnicze oraz zmniejsza obciążenie wstępne komór oraz działanie antyproliferacyjne (4, 5, 8, 16). Dodatkowe efekty działania BNP to (tab. 2): hamowanie układu współczulnego, hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz procesów włóknienia w sercu i w naczyniach krwionośnych – funkcja antyfibrynolityczna (4, 5, 16).

### Peptydy natriuretyczne w diagnozowaniu chorób serca

Przedśionkowy peptyd natriuretyczny jest markerem, którego koncentracja we krwi pozwala na określenie fizjologicznie i patologicznie zmienionych relacji ciśnienia w przedsionkach. Podwyższone stężenie ANP w osoczu występuje przy niewydolności serca spowodowanej nieprawidłowym przepływem krwi, niedomykalnością zastawki dwudzielnej, niewydolnością nerek i dirofilariozie (3). W medycynie ludzi uznawany jest za wskaźnik niewydolności lewokomorowej (1). Stężenie ANP w osoczu koreluje bezpośrednio z niewydolnością serca. U psów z niewydolnością serca spowodowaną nieprawidłowym przepływem krwi wartości zwiększone są do sześciu razy (tab. 4).

Tabela 3. Czynniki zwiększające sekrecję peptydów natriuretycznych (35)

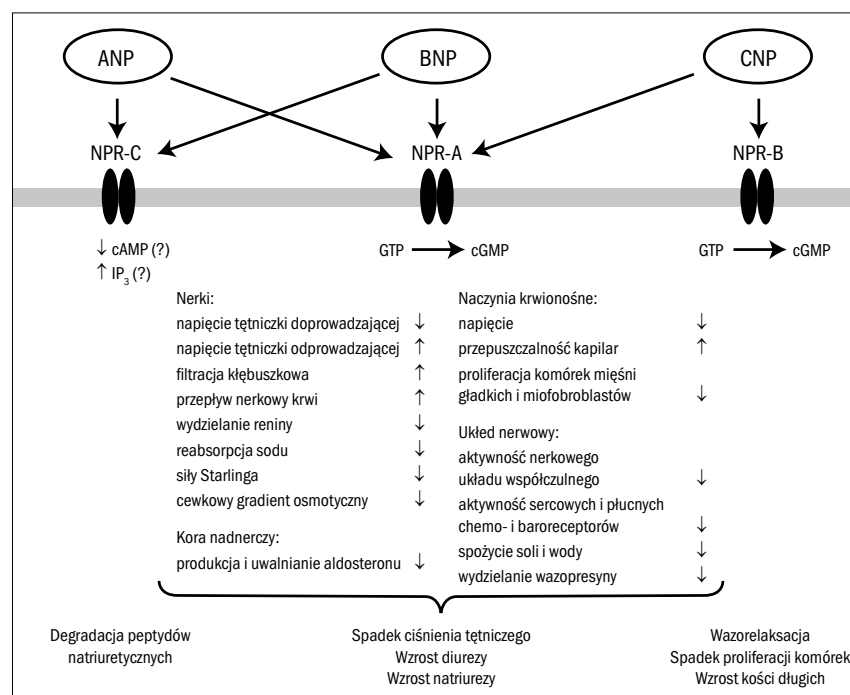
<b>Hemodynamiczne</b>	zwiększone napięcie ścian lewej komory zwiększenie sił ścinających (shear forces)
<b>Mediatory</b>	endotelina angiotensyna II wazopresyna adrenalina Cytokiny prozapalne
<b>Inne</b>	niedokrwienie niedotlenienie

ANP wskazuje już delikatnie zmienione stany ciśnienia w sercu i dzięki temu może być markerem służącym do wczesnego wykrywania niewydolności serca (3).

Mózgowy peptyd natriuretyczny jest markerem, którego zwiększone stężenie w osoczu może wskazywać na zawał serca, tachykardię nadkomorową, nadciśnienie tętnicze, zbyt dużą objętość komór i kardiomiopatię przerostową. W przypadku kardiomiopatii przerostowej wydzielanie BNP jest zwiększone w stosunku do wydzielania ANP (BNP/ANP > 2:1), również,

gdy ciśnienie wewnątrz komór nie jest podwyższone i komory nie wykazują zbyt dużej objętości. Stężenie BNP wzrasta również przy marskości wątroby, istnieje związek między tym peptydem a markerami funkcji wątroby – gamma-glutamylotransferazą (GGTP), dehydrogenazą mleczanową (LDH) i bilirubiną całkowitą (3).

W najnowszych doniesieniach dotyczących ludzi peptyd natriuretyczny typu B oraz N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) są wykorzystywane do diagnostyki różnicowania pierwotnej



Ryc. 1. Schemat działania peptydów natriuretycznych: ANP, BNP i CNP (1). Objasnienie: NPR-A, NPR-B, NPR-C – receptory komórkowe dla peptydów natriuretycznych; IP<sub>3</sub> – trifosforan inozytolu

oddechowej przyczyny duszności i duszności kardiogennej wynikającej z zastoinowej niewydolności krążenia, monitorowania efektów leczenia niewydolności serca oraz po przeszczepie serca, jako marker „szybkiego remodelingu” – złej prognozy po zawale mięśnia sercowego, po udarze, w cukrzycy i stabilnej dusznicy bolesnej. Służą jako wskaźnik ubogobjawowej dysfunkcji lewej komory w badaniach przesiewowych, wspomagają decyzje o podjęciu leczenia operacyjnego w bezobjawowym zwężeniu zastawki aortalnej i niedomykalności zastawki mitralnej (1).

W badaniach poziomu tych peptydów u psów stwierdzono znaczące różnice między psami z chorobami serca, niewydolnością krążenia i pierwotnymi chorobami układu oddechowego. W oparciu o limit 210 pmol/l NT-proBNP, pozytywna wartość predykcyjna wynosiła 94%, a negatywna wartość predykcyjna – 77% u psów z chorobami serca lub niewydolnością krążenia. Oznacza to, że psy z pozytywnymi wynikami badania miały 94% szans na wystąpienie u nich niewydolności krążenia lub choroby serca, podczas gdy psy z wynikami negatywnymi miały 77% szans na to, że nie mają ani choroby serca, ani niewydolności krążenia (4, 15).

W innym badaniu przeprowadzonym na 119 psach z chorobą zastawkową serca, 18 psach z kardiomiopatią rozstrzeniową oraz 40 zdrowych psach z grupy kontrolnej pomiar stężenia w surowicy NT-proBNP różnicował psy z chorobami serca od psów zdrowych z 97% pozytywną wartością predykcyjną i 61% negatywną wartością predykcyjną, gdy zastosowanym limitem było stężenie 445 pmol/l. Dodatkowo stwierdzono, że NT-proBNP było skorelowane z częstością rytmu serca, częstością oddychania, wielkością serca w badaniach echokardiograficznych oraz z funkcjonowaniem nerek (4, 30). NT-proBNP może być wykorzystane do określenia, które psy miały klinicznie istotne powiększenie serca w badaniach radiograficznych w stosunku do tych, które nie miały powiększenia serca przy limicie 680 pmol/l (wartość predykcyjna dodatnia 81%, wartość predykcyjna negatywna 86%). Wyniki tych badań wskazują, że pomiar NT-proBNP może być wykorzystany w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi (badania kliniczne, radiologiczne i echokardiograficzne)

jako pomoc w rozpoznawaniu chorób serca u psów (4). Laboratoria wykonujące badania NT-proBNP utrzymują, że choroba serca nie występuje u pacjenta ze stężeniem NT-proBNP w surowicy lub osoczu poniżej 566 pmol/l. Obecnie prowadzone badania mają na celu określenie, kiedy NT-proBNP może być użyte do cyklicznego monitorowania psów z bezobjawową chorobą zastawek serca i określenie ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności krążenia na tle tego zaburzenia (4).

Uznany i ceniony zastosowaniem pomiarów BNP jest różnicowanie przyczyn duszności. W duszności spowodowanej niewydolnością serca stężenia BNP są wielokrotnie wyższe niż w duszności występującej w chorobach układu oddechowego. W medycynie oznaczenie BNP jest wysoce pomocne w różnicowaniu duszności spowodowanej rozkurczową niewydolnością serca z dusznością w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) u chorych bez powiększenia lewej komory. Podobne wyniki uzyskano w przypadku zwierząt. Przeprowadzono badania 46 psów z objawami kaszlu oraz niewydolności oddechowej, stwierdzono, że psy z zastoinową niewydolnością krążenia miały wyższe średnie stężenia NT-proBNP niż psy z chorobami układu oddechowego (niewydolność krążenia – średnia wartość 2554 pmol/l, układ oddechowy – średnia wartość 357 pmol/l). Wyniki te wskazują na przydatność oceny stężenia NT-proBNP w określeniu przyczyny objawów ze strony układu oddechowego u psów (4, 31). W badaniu 116 psów skierowanych na konsultację z powodu umiarkowanych do poważnych objawów ze strony układu oddechowego (takich jak kaszel, świsty, duszność), stężenie w surowicy NT-proBNP > 1200 pmol/l miało pozytywną predykcyjną wartość 85,5% oraz negatywną predykcyjną wartość 81,6% do rozróżniania psów z zastoinową niewydolnością krążenia od pacjentów z objawami spowodowanymi pierwotną chorobą układu oddechowego (4, 32). Wyniki te wskazują na dużą czułość diagnostyczną w rozpoznawaniu zastoinowej niewydolności krążenia u psów z chorobami układu oddechowego (4, 31, 32, 33).

Diagnostyka fazy utajonej kardiomiopatii rozstrzeniowej u psów wymaga badania echokardiograficznego oraz monitorowania

holterowskiego, które są metodami kosztownymi, trudno dostępnymi i niewygodnymi (pies musi nosić aparat holterowski przez 24 godziny). W badaniu 118 dobermanów, bokserów oraz dogów niemieckich wyniki NT-proANP, BNP oraz troponin sercowych były znacząco różne między 21 psami z rozpoznaną kardiomiopatią rozstrzeniową w fazie utajonej oraz psami zdrowymi. Z tych trzech biomarkerów sercowych mózgowy peptyd natriuretyczny miał najlepszą czułość oraz specyficzność (odpowiednio 95,2 oraz 61,9%) w wykrywaniu utajonej postaci choroby (4, 34).

Obecnie prowadzone są badania kliniczne z większą grupą pacjentów oceniające przydatność NT-proBNP i NT-proANP jako testów przesiewowych w kierunku postaci utajonej kardiomiopatii rozstrzeniowej. Biomarker sercowy, który wykrywa wczesne stadium kardiomiopatii u pacjentów asymptomatycznych będzie mieć większą przydatność kliniczną. W oparciu o te badania, wartości odcinające, czułość, specyficzność oraz wartości predykcyjne negatywne i pozytywne pozwolą określić możliwości wykorzystania tego typu testów w praktyce klinicznej u przedysponowanych ras psów, takich jak doberman, bokser oraz dogi niemieckie (4).

Trwają także badania nad wykorzystaniem peptydów natriuretycznych do kardioprotekcji mięśnia sercowego (1). Termin kardioprotekcja oznacza ograniczenie lub zapobieganie uszkodzeniu mięśnia sercowego i naczyń wieńcowych poprzez mechanizmy endogenne lub przez działanie leków. Należy do niej zaliczyć pierwotną i wtórną prewencję choroby wieńcowej, zabiegi kardiologiczne i leczenie trombolityczne w świeżym zawale serca. W ten sposób jako kardioprotekcyjne powinny być klasyfikowane wszystkie mechanizmy adaptacyjne i wyrównawcze, które pośrednio i bezpośrednio przyczyniają się do ochrony mięśnia sercowego. Dlatego też stosowanie tego terminu ograniczono do ochrony w okresie niedokrwienia i reperfuzyjii. Peptydy natriuretyczne, poza swoim ogólnoustrojowym działaniem, biorą udział w procesach ochronnych mięśnia sercowego (1). Składa się na nie modulujący wpływ na uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, włóknienie i przerost mięśnia

**Tabela 4.** Przedśionkowy peptyd natriuretyczny ANP – interpretacja wyników oznaczeń u psów

Materiał do badań	osocze wersenianowe, surowica	
Wartości referencyjne	psy – poniżej 1350 fmol/ ml	
Interpretacja wyników		
< 1350 fmol/ml	1350–1700 fmol/ml	> 1700 fmol/ml
Niewydolność serca mało prawdopodobna, jako przyczynę dolegliwości należy uwzględnić: – obrzęk płuc – ostrą niewydolność mitralną – otyłość	niewydolność serca jest możliwa, ale konieczne wykluczenie innych przyczyn, np. niewydolność nerek	niewydolność serca bardzo prawdopodobna – konieczne rozpoczęcie leczenia

sercowego. Peptydy wpływają bezpośrednio na miocyty przez receptor NPR-A, hamują ich przerost. ANP i BNP mogą hamować ekspresję lokalnej syntezy aldosteronu. Osłabiają aktywność lokalnego układu renina-angiotensyna-aldosteron, przyczyniając się do ograniczenia przebudowy mięśnia sercowego. Hamują procesy włóknienia mięśnia sercowego przez bezpośrednią modulację aktywności fibroblastów i ograniczenie syntezy kolagenu. W uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnym mięśnia sercowego rolę odgrywają procesy wewnątrzkomórkowe związane z apoptozą i martwicą miocytów oraz zewnątrzkomórkowe, będące wynikiem reakcji zapalnej organizmu. Wyrzut ANP i BNP z niedokrwionego mięśnia sercowego chroni śródbłonek, hamując adhezję neutrofilii oraz zmniejszając syntezę anionu rodnika ponadtlenkowego, sekrecję lizosomów i metaloproteinazy MMP-9 (1).

Podsumowując, można stwierdzić, że peptydy natriuretyczne mogą być wykorzystywane w połączeniu z innymi metodami diagnostycznymi, w tym z badaniem klinicznym, radiograficznym oraz echokardiograficznym, do diagnostyki chorób układu krążenia oraz określenia przyczyn niewydolności oddechowej u psów. Próby NT-proBNP mogą być również przydatne w wykrywaniu utajonej fazy kardiomiopatii rozstrzeniowej u psów bez objawów klinicznych. Według obecnych poglądów choroby układu krążenia są mało prawdopodobne, jeżeli stężenie NT-proBNP wynosi poniżej 566 pmol/l. U pacjentów z objawami zaburzeń oddechowych stężenie NT-proBNP powyżej 1200 pmol/l jest często związane z zastoinową niewydolnością krążenia. Większość z obecnie dostępnego piśmiennictwa dotyczy testów z wykorzystaniem NT-proBNP, natomiast kliniczne zastosowanie NT-proANP jest mniej znane.

## Piśmiennictwo

- Malinowski M., Biernat J., Roleder T., Dalecka A.M., Reszka B., Deja M. A., Woś S., Golba K. S.: Peptydy natriuretyczne: coś nowego w kardiologii? *Kardiologia Pol.* 2006, **64**, 578-585.
- Dratwa A.: Przedśionkowy peptyd natriuretyczny – ANP. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 108-111.
- Müller E.: Diagnostyka laboratoryjna w chorobach serca. *Weterynaria w Praktyce* 2006, **6**, 77-79.
- Oyama M., Reynolds C.: Biomarkery w diagnozowaniu chorób serca u psów. *Veterinary Focus* 2008, **18**, 2-6.
- Pasławska U., Noszczyk-Nowak A., Nicpoń J.: Wpływ mózgowego peptydu natriuretycznego na układ sercowo-naczyniowy i jego rola w diagnostyce duszności u psów i ludzi. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 369-372.
- Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988, **332**, 78-81.
- Cheung B. Y., Kumana C. R.: Natriuretic peptides – relevance in cardiovascular disease. *J. Am. Med. Assoc.* 1998, **280**, 1983-1984.
- Charles C. J., Espiner E. A., Nicholls M. G., Richards A. M., Yandle T. G., Protter A., Kosoglou T.: Clearance receptor and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am. J. Physiol.* 1996, **271**, 373-380.
- Matsukawa N., Grzesik W. J., Takahashi N., Pandey K. N., Pang S., Yamauchi M., Smithies O.: The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, **96**, 7403-7408.
- Seymour A. A., Norman J. A., Asaad M. M., Fennell S. A., Abboa-Offei B., Little D. K., Kratunis V. J., Delaney N. G., Hunt J. T., Di Donato G.: Possible regulation of atrial natriuretic factor by neutral endopeptidase 24.11 and clearance receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991, **256**, 1002-1009.
- Kishimoto I., Dubois S. K., Garbers D. L.: The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volume expansion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996, **93**, 6215-6219.
- Lynch D. R., Braas K. M., Snyder S. H.: Atrial natriuretic factor receptors in rat kidney, adrenal gland, and brain: autoradiographic localization and fluid balance dependent changes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986, **83**, 3357-3361.
- Takeda S., Kusano E., Murayama N., Asano Y., Hosoda S., Sokabe H., Kawashima H.: Atrial natriuretic peptide elevates cGMP contents in glomeruli and in distal tubules of rat kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986, **136**, 947-954.
- Rutherford R. A., Matsuda Y., Wilkins M. R., Polak J. M., Wharton J.: Identification of renal natriuretic peptide receptor subpopulations by use of the non-peptide antagonist, HS-142-1. *Br. J. Pharmacol.* 1994, **113**, 931-939.
- Boswood A., Dukes-McEwan J., Loureiro J. i wsp.: The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *J. Small Anim. Pract.* 2008, **49**, 26-32.
- Bogdan M., Sielski S., Grzešek G., Sinkiewicz W., Kubica J.: Mózgowy peptyd natriuretyczny w niewydolności serca. *Forum Kardiologów.* 2004, **9**, 1-7.
- Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V., Caidahl K., Terje R., Nilsen D., Sundsfjord J., Dickstein K.: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996, **93**, 1963-1969.
- Doyama K., Fukumoto M., Takemura G.: Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998, **32**, 1832-1838.
- Nishimori T., Tsujino M., Sato K., Imai T., Marumo F., Hirata Y.: Dexamethasone-induced up-regulation of adrenomedullin and atrial natriuretic peptide genes in cultured rat ventricular myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997, **29**, 2125-2130.
- Hägglström J., Hansson K., Karlberg B. E., Kwart C., Olsson K.: Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *J. Am. Vet. Res.* 1994, **55**, 698-703.
- Bruneau B. G., Piazza L. A., de Bold A. J.: BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am. J. Physiol.* 1997, **273**, 2678-2686.
- Berger R., Huelsman M., Strecker K., Bojic A., Moser P., Stanek B., Pacher R.: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002, **105**, 2392-2397.
- Cowie M. R., Struthers A. D., Wood D. A., Coats J. S., Thompson S. G., Poole-Wilson P. A., Sutton G. C.: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997, **350**, 1349-1353.
- Davidson N., Naas A., Hanson J., Kennedy N., Coutie W., Struthers A.: Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 1996, **77**, 828-831.
- Davis M., Espiner E., Richards G., Billings J., Town I., Neill A., Drennan C., Richards M., Turner J., Yandle T.: Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994, **343**, 440-444.
- Mabuchi N., Tsutamoto T., Maeda K., Kinoshita M.: Plasma cardiac natriuretic peptides as biochemical marker of recurrence of atrial fibrillation in patients with mild congestive heart failure. *Jpn. Circ. J.* 2000, **64**, 765-771.
- Maisel A., Krinshnaswamy P., Nowak R., McCord J., Hollander J., Duc P., Omland T., Storrow A., Abraham W., Wu A., Clopton P., Steg P., Westheim A., Knudsen C., Perez A., Kazangra R., Herrmann H., McCullough P.: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New Engl. J. Med.* 2002, **374**, 161-167.
- McDonagh T., Robb S., Murdoch D., Morton J., Ford I., Morrison C., Tunstall-Pedoe H., McMurray J., Dargie H.: Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998, **351**, 9-13.
- Mueller C., Buser P.: B-type natriuretic peptide (BNP): can it improve our management of in patients with congestive heart failure? *Swiss Med. Wkly.* 2002, **132**, 618-622.
- Oyama M., Fox P., Rush J.: Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 1496-1502.
- Fine D., Declue A., Reiner C.: Brain natriuretic peptide for discrimination of respiratory distress due to congestive heart failure or primary respiratory disease. *Abstr. Proc. 25<sup>th</sup> Ann. Forum Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2007.
- Oyama M., Rush J., Rozanski E.: NT-pro-BNP assay distinguishes cardiac vs primary respiratory causes of respiratory signs in dogs. *Abstr. Proc. 26<sup>th</sup> Ann. Forum Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2008.
- Wess G., Timper N., Hirschberger J.: The utility of NT-pro-BNP to differentiate cardiac and respiratory causes of coughing or dyspnea in dogs. *Abstr. Proc. 25<sup>th</sup> Ann. Forum Am. Coll. Vet. Intern. Med.* 2007.
- Oyama M., Sisson D., Solter P.: Prospective screening for occult cardiomyopathy in dogs by measurement of plasma atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and cardiac troponin-I concentrations. *Am. J. Vet. Res.* 2007, **68**, 42-47.
- Marchel M., Bobiewicz D., Iwanowska M., Opolski G.: Peptydy natriuretyczne we wczesnym wykrywaniu dysfunkcji skurczowej lewej komory. *Abbott Voice.* 2008, **1**, 3-7.

Lek. wet. Anna Kołodziejka, Katedra Diagnostyki Klinicznej, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego, ul. Oczapowskiego 14, 10-719 Olsztyn, e-mail: a.kolodziejka4@wp.pl