

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-ProBNP) ως βιοχημικός δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με Σκληροδερμία και Πνευμονική Υπέρταση

Θ. ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ¹
Τ. ΣΦΕΤΣΙΟΣ¹
Χ. ΚΑΡΒΟΥΝΗΣ²
Γ. ΚΟΛΙΑΚΟΣ³
Χ. ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ²
Ε. ΔΑΜΒΟΠΟΥΛΟΥ²
Λ. ΣΕΤΤΑΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η συστηματική σκληροδερμία είναι μία νόσος του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται κυρίως από γενικευμένη διαταραχή της αγγειακής μικροκυκλοφορίας και συχνά οδηγεί σε πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ). Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθελίνης-1 (bosentan) αποτελούν τη νεότερη θεραπευτική επιλογή για την ΠΑΥ, και χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Το αμινοτελικό άκρο του προ-πεπτιδίου του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-ProBNP) αποτελεί χρήσιμο βιοχημικό δείκτη για τη διάγνωση και την παρακολούθηση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αυξάνεται σε καταστάσεις υπερφόρτωσης της δεξιάς κοιλίας. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η κλινική σημασία της συγκέντρωσης του NT-ProBNP σε ασθενείς με σκληροδερμία και ΠΑΥ καθώς και η επίδραση της θεραπείας με την συγκέντρωσή του, στο πλάσμα των ασθενών.

Μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχαν 10 ασθενείς με σκληροδερμία και ΠΑΥ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων, εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης (SMWT) και μέτρηση των επιπέδων του NT-ProBNP στον ορό. Οι ασθενείς τέθηκαν σε αγωγή με bosentan και επανεκτιμήθηκαν μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας.

Αποτελέσματα: Η θεραπεία με το bosentan είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της μέσης τιμής των επιπέδων του NT-ProBNP στο πλάσμα των ασθενών (από $578,7 \pm 391,6$ fmol/ml σε $247,3 \pm 49,7$ fmol/ml ($p = 0.02$)) και την αύξηση – ωστόσο, μη στατιστικά σημαντική – των μέτρων που διένυσε ο ασθενής (SMWTD) κατά την εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης (+12.9m).

Συμπέρασμα: Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι η μέτρηση του NT-ProBNP, καθώς και άλλων μη επεμβατικών δεικτών όπως η SMWT, μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση και αξιολόγηση της θεραπείας με bosentan στους ασθενείς με

¹Ρευματολογικό Τμήμα της Α΄ Παθολογικής Κλινικής,
²Α΄ Καρδιολογική Κλινική Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
³Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ και Εργαστήριο Βιοχημείας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.
Διεύθυνση αλληλογραφίας:
e-mail: dimitroul@hotmail.com

σκληροδερμία και πνευμονική υπέρταση.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(4): 342-349

Όροι ευρετηρίου: σκληροδερμία, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο, εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, bosentan.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σκληροδερμία αποτελεί μία πολυσυστηματική νόσο που χαρακτηρίζεται από λειτουργικές και δομικές δυσλειτουργίες των μικρών αιμοφόρων αγγείων, ίνωση του δέρματος και εσωτερικών οργάνων, ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και αυτοάνοσες διαταραχές.

Η πνευμονική υπέρταση αποτελεί μία από τις σημαντικότερες και απειλητικότερες για τη ζωή του ασθενούς, επιπλοκές της σκληροδερμίας, η οποία δεν επιδρά μόνο στην υγεία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών αλλά αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα της νόσου¹. Οι νεότερες θεραπευτικές στρατηγικές που στηρίζονται στα ανάλογα των προστανοειδών και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθληνίνης-1 (ET-1), έχουν βελτιώσει την ποιότητα ζωής και την επιβίωση των ασθενών με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ)^{2,3}. Το bosentan ανήκει στη δεύτερη κατηγορία και αποτελεί το πρώτο σκεύασμα σε μορφή δισκίου για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης. Διπλές τυφλές μελέτες που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΙΠΑΥ) και ασθενείς με πνευμονική υπέρταση σχετιζόμενη με σκληροδερμία, έδειξαν βελτίωση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους (μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση-mPAP, πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις-PVR) και στην ανοχή στην άσκηση (αύξηση της απόστασης-μέτρων που διανύουν οι ασθενείς κατά την εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης, SMWTD)^{4,5}. Η ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης της πνευμονικής υπέρτασης, και κυρίως η δυνατότητα παρακολούθησης και πρόγνωσης των ασθενών αυτών, έχει δημιουργήσει την ανάγκη εύρεσης και χρησιμοποίησης βιοχημικών δεικτών, που μπορούν να παρέχουν πληροφορίες για την εξέ-

λιξη της νόσου.

Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν μία οικογένεια πεπτιδίων με διουρητικές και αγγειοσυσταλτικές δράσεις και έχουν σχετισθεί με σημαντικές παραμέτρους της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας⁶. Ιδιαίτερα το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP), που αυξάνεται σε καταστάσεις καρδιακής ανεπάρκειας, χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως ως βιοχημικός δείκτης της νόσου⁷. Η πρόδρομη μορφή του BNP, το NT-ProBNP, σχετίζεται με τις κλινικές μεταβλητές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, και το μόριό του παραμένει σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου για 72 ώρες και μπορεί να διατηρηθεί για 5 ημέρες στο ψυγείο σε θερμοκρασία 4-8°C⁸.

Κλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι σε σκληροδερμικούς ασθενείς τα επίπεδα του NT-ProBNP στο πλάσμα είναι αυξημένα σε αυτούς που εμφανίζουν πνευμονική υπέρταση και συσχετίζονται με αιμοδυναμικές παραμέτρους (mPAP, τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας-RVEDP)^{9,10}. Τα επίπεδα του πεπτιδίου έχουν επίσης συσχετισθεί στους ασθενείς αυτούς με τη SMWTD^{11,12}. Το SMWT αποτελεί μία τεχνικά εύκολη και ασφαλή μέθοδο εκτίμησης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών με πνευμονική υπέρταση¹³ με σημαντικά πλεονεκτήματα, γιατί είναι εύκολο στη διενέργειά του, γίνεται καλά ανεκτό και αντανακλά με μεγάλη ακρίβεια τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής¹⁴. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας και νοσηρότητας¹⁵. Με βάση τα δεδομένα στη σκληροδερμία και στην πνευμονική υπέρταση πραγματοποιήσαμε μία ανάλογη μελέτη σε ασθενείς με σκληροδερμία που παρακολουθούνται στο κέντρο μας.

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της θεραπείας με bosentan σε δύο απλούς, μη επεμβατικούς δείκτες παρακολούθησης των ασθενών με πνευμονική υπέρταση, στα επίπεδα του NT-ProBNP στο πλάσμα και στη SMWTD.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη συμμετείχαν 10 ασθενείς με σκληροδερμία και πνευμονική υπέρταση (SScPAH) που

**ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ (N=10)
ΗΛΙΚΙΑ	51 ± 9,8
ΦΥΛΟ (Γ/Α)	9/1
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ (ΕΤΗ)	10 ± 7
ΜΟΡΦΗ (ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ/ΔΙΑΧΥΤΗ)	6/4
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	6
FVC (% predicted)	88 ± 23
FEV (% predicted)	88,7 ± 17
DLCO (% predicted)	55 ± 8,3
EF (%)	67 ± 8,3
sPAP (mmHg)	45 ± 3,2
CRE (mg/dl)	0,71 ± 0,63
TKE	34 ± 13
CRP (mg/ml)	0,91 ± 0,32
SMWTD	315.3 ± 45.2m
NT-pro BNP (fmoles/ml)	578.7 ± 391.6

FVC: ολική ζωτική χωρητικότητα, FEV: μέγιστος εκπνεόμενος όγκος σε 1 λεπτό, DLCO: διάχυση μονοξειδίου του άνθρακα, EF: κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, sPAP: συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας, CRE: κρεατινίνη ορού, TKE: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, SMWTD: απόσταση σε μέτρα που διένυσε ο ασθενής κατά την εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης, NT-proBNP: Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο

παρακολουθούνται στο Ρευματολογικό Τμήμα της Α΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ, και οι οποίοι προσέρχονταν για περιοδικό έλεγχο. Η διάγνωση της νόσου έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του ACR¹⁶ και η μελέτη διήρκεσε από το Σεπτέμβριο του 2005 έως το Σεπτέμβριο του 2006. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, σε Doppler ηχοκαρδιογράφημα, σε λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνευστικής λειτουργίας, σε εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης (SMWT), ενώ καταγράφηκαν το ιστορικό, και η λειτουργική κατάσταση κατά ΝΥΗΑ. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα στοιχεία

που αφορούν την καρδιακή, πνευμονική και νεφρική λειτουργία των δύο ομάδων των ασθενών αναφέρονται στον Πίνακα Ι. **Οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία** (κρεατινίνη >1,5mg/dl), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <55%), ηπατική νόσο, κακοήθεια, λοίμωξη και εμπύρετο αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επίσης δεν συμμετείχαν στη μελέτη ασθενείς που λάμβαναν πρεδνιζολόνη ή ισοδύναμα αυτής, σε δοσολογία μεγαλύτερη των 10 mg ημερησίως.

Οι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή για την πνευμονική υπέρταση και τέθηκαν σε bosen-

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΜΕ BOSENTAN ΣΤΟ NT-PROBNP ΚΑΙ ΣΤΗ SMWTD

	Έναρξη θεραπείας	Εβδομάδα 20	
SMWTD (metres)	315.3 ± 45.2	323.1±95.2	ns
(NT-Pro BNP) (fmol/ml)	578.7 ± 391.6	247.3±49.7	p = 0.02

SMWTD: απόσταση σε μέτρα που διένυσε ο ασθενής κατά την εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης, NT-ProBNP: Εγκεφαλικό Νατριουρητικό Πεπτιδίδιο

tan 125 mg ημερησίως για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια η ημερήσια δοσολογία αυξήθηκε σε 350mg. Οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν μετά από πάροδο 20 εβδομάδων, όταν και επαναλήφθηκε το SMWT και έγινε εκ νέου προσδιορισμός του NT-ProBNP στο πλάσμα. Κατά τη διάρκεια των 20 εβδομάδων η αγωγή ήταν καλώς ανεκτή από τους ασθενείς. Εμφανίσθηκαν ήπια γαστρεντερικά ενοχλήματα σε έναν ασθενή, ενώ κάποιος άλλος παρουσίασε επιδείνωση της υποκείμενης λόγω της σκληροδερμίας αρθρίτιδας των άκρων χειρών. Οι παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και δεν οδήγησαν σε μείωση της δοσολογίας του φαρμάκου. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενημερώθηκαν για το σκοπό αυτής και έδωσαν την συγκατάθεσή τους.

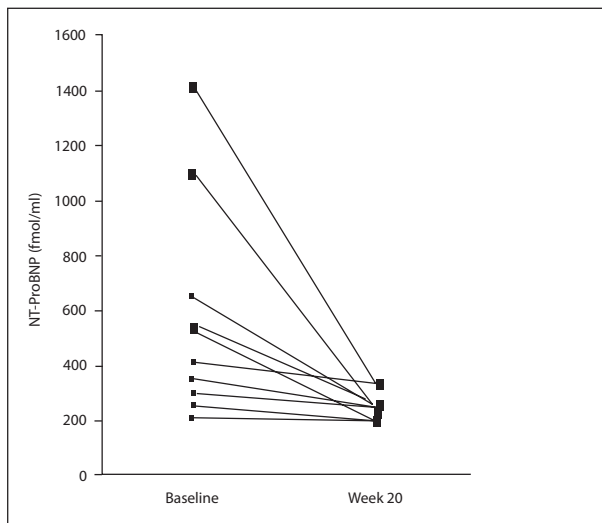
Η μελέτη της δεξιάς καρδιακής λειτουργίας εκτιμήθηκε με Doppler ηχοκαρδιογράφημα με συσκευή Vivid 7 (Vingmed, GE, Norway) με τους ασθενείς κατακεκλιμένους στην αριστερή πλάγια θέση (παραστερνικές και κορυφαίες απεικονίσεις). Οι ηχοκαρδιογραφικές μελέτες καταγράφηκαν σε βιντεοταινία και οι υπολογισμοί έγιναν σε δεύτερο χρόνο με τη χρήση του ενσωματωμένου λογισμικού ανάλυσης της συσκευής. Από την κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων ή από το βραχύ άξονα στο επίπεδο των μεγάλων αγγείων, με το δείκτη του συνεχούς Doppler να διέρχεται μέσω των γλωχίνων της τριγλώχινας βαλβίδας, υπολογίστηκε η μέγιστη ταχύτητα της ανεπαρκούς ροής (TR) διαμέσου της τριγλώχινας. Με τη χρήση της εξίσωσης του

Bernoulli ($\Delta p = 4V^2$), υπολογίστηκε η κλίση πίεσης στις δύο μεριές της βαλβίδας. Η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας (sPAP) υπολογίστηκε με τον τύπο $sPAP = 4TR \text{ peak velocity} + \text{πίεση του δεξιού κόλπου}$ ¹⁷, ενώ η πίεση του δεξιού κόλπου υπολογίστηκε με βάση την αλλαγή της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας κατά την εισπνοή. Ως αρτηριακή πνευμονική υπέρταση καθορίστηκε η sPAP >35 mmHg¹⁸.

Η εξάλεπτη δοκιμασία κόπωσης (SMWT) πραγματοποιήθηκε στο νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Thoracic Society¹⁵. Οι ασθενείς περπατούσαν σε διάδρομο 30 μέτρων, αφού είχε προηγηθεί ανάπαυση διάρκειας 30 λεπτών. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη δοκιμασία πριν την ολοκλήρωση των έξι λεπτών.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας (μεγάλη σπιρομέτρηση και δοκιμασία διάχυσης CO) στο εργαστήριο της Πνευμονολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του ΑΠΘ και προσδιορίστηκαν οι τιμές της ολικής ζωτικής χωρητικότητας (FVC), του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου σε 1 λεπτό (FEV), και της διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO).

Σε όλους τους ασθενείς έγινε αιμοληψία από περιφερική φλέβα μετά από ανάπαυση τουλάχιστον 30 λεπτών για τον προσδιορισμό των επιπέδων του NT-proBNP στο πλάσμα. Τα δείγματα τοποθετούνταν σε σωληνάρια που περιείχαν EDTA και φυγοκεντρήθηκαν αμέσως μετά την αιμοληψία. Το πλάσμα συλλέχθηκε και αποθηκεύτηκε στους -80°C, μέχρι τον προσδιορισμό του πεπτιδίου. Η



Διάγραμμα. Μεταβολή στη συγκέντρωση του NT-ProBNP μετά από τη θεραπεία με bosentan.

συγκέντρωση του NT-ProBNP στο πλάσμα μετρήθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA) σε εμπορικό kit αντιδραστηρίων (Biomedica GmbH, Wien) που μετράει το αμινοτελικό τμήμα (1-76) του proBNP. Η μέτρηση αυτή επιτυγχάνεται με τη χρήση κεκαθαμένου πολυκλωνικού αντισώματος ειδικού προς το proBNP (8-29). Η μικρότερη ανιχνευόμενη συγκέντρωση ήταν 5 fmol/ml. Η μεταβλητότητα που οφείλεται στη συγκεκριμένη μέθοδο (intra-assay variability) για την συγκέντρωση των 100 fmol/ml ήταν 7,5%.

Η στατιστική ανάλυση και η σύγκριση των μέσων τιμών του NT-ProBNP και της SMWTD, πριν και μετά τη θεραπεία με bosentan, (Πίνακας II) έγινε με το Student's t-test. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα GraphPad Prism έκδοση 4.01 για Windows. Το κριτήριο της στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε στο 5% ($p < 0,05$). Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών εκφράστηκαν ως μέσες τιμές \pm τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (standard error mean, SEM).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στους ασθενείς που χορηγήθηκε bosentan παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των μέσων επιπέδων του NT-ProBNP μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας, από $578,7 \pm 391,6$ fmol/ml σε $247,3$

$\pm 49,7$ fmol/ml ($p=0.02$) (Διάγραμμα). Επίσης αυξήθηκε η μέση τιμή της SMWTD από $315,3 \pm 45,2$ m σε $328,1 \pm 95,2$ m (+12,9m), χωρίς όμως η αύξηση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Αντίθετα οι τιμές του NT-proBNP δε συσχετίστηκαν με τις παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας και τις τιμές των πρωτεϊνών οξεία φάσης (ΤΚΕ, CRP). Μεταξύ των δύο υποομάδων των ασθενών με και χωρίς διάμεση πνευμονική ίνωση δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις τιμές του NT-ProBNP και της SMWTD πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη αυτή έγινε προσπάθεια να διερευνηθεί ο ρόλος του NT-ProBNP ως ενός απλού, βιοχημικού, μη επεμβατικού δείκτη για την παρακολούθηση των ασθενών με σκληροδερμία και δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση που λαμβάνουν θεραπεία με bosentan. Οι πνευμονικές επιπλοκές της συστηματικής σκληροδερμίας και κυρίως η πνευμονική υπέρταση, ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων των ασθενών αυτών¹⁹. Η συχνότητα εμφάνισής της κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 10-35%²⁰.

Τα αποτελέσματα της παρούσας κλινικής μελέτης, αναδεικνύουν την προοπτική της χρησιμοποίησης των νατριουρητικών πεπτιδίων στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής στους ασθενείς με πνευμονική υπέρταση. Η χορήγηση του bosentan – ανταγωνιστή των υποδοχέων της ET^A και ET^B της ET-1 – οδήγησε στην αύξηση της SMWTD (+12,9m) και τη στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του NT-ProBNP στο πλάσμα των ασθενών με σκληροδερμία και ΠΑΥ, συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές πριν από την έναρξη της θεραπείας. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της πρόσφατης μελέτης των Souza και συν.²¹ σε 15 ασθενείς με ΙΠΑΥ, ενώ δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για ασθενείς με σκληροδερμία και ΠΑΥ.

Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν τον καθοριστικό ρόλο που διαδραματίζει η ET-1 στην παθογένεια της ΠΑΥ μέσω της αγγειοσύσπασης

και της υπερτροφίας των λείων μυϊκών ινών που προάγει²². Με τον τρόπο αυτό συνεισφέρει στην αύξηση του τόνου των λείων μυϊκών ινών και των πνευμονικών αντιστάσεων, που χαρακτηρίζει την ΠΑΥ. Από την άλλη πλευρά η ET-1 συμμετέχει ενεργά στην παθογένεια της συστηματικής σκληροδερμίας. Αυξημένα επίπεδα ET-1 στον ορό και αυξημένη έκφραση των υποδοχέων της στα κύτταρα των οργάνων-στόχων, είναι χαρακτηριστικά της νόσου²³. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ET-1 και του BNP στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς αποτελεί έναν από τους παράγοντες που διεγείρουν την παραγωγή και έκκρισή του από τα κύτταρα του μυοκαρδίου αυξάνοντας την έκφραση του BNP-mRNA²⁴. Επιπλέον η ET-1 ανταγωνίζεται την αντιμιτωτική δράση του BNP στο μυοκάρδιο²⁵. Κατά συνέπεια ο αποκλεισμός των υποδοχέων της ET-1 από το bosentan, εξηγεί μερικώς την πτώση της συγκέντρωσης του NT-proBNP στο πλάσμα των ασθενών και τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, όπως αυτή αντανάκλαται στην αύξηση της απόστασης που διανύουν οι ασθενείς κατά το SMWT. Η αύξηση αυτή, αν και κλινικά σημαντική, δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Σε προηγούμενη διπλή τυφλή μελέτη με 45 σκληροδερμικούς ασθενείς με ΠΑΥ, η θεραπεία με bosentan, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της απόστασης κατά 4 μέτρα, τη στιγμή που οι ασθενείς που λάμβαναν placebo παρουσίασαν μείωση της απόστασης κατά 40 μέτρα⁴. Η θεραπευτική αγωγή κατά κάποιο τρόπο περισσότερο απέτρεψε την επιδείνωση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών, παρά οδήγησε στη βελτίωσή της. Στη δική μας μελέτη η απουσία στατιστικής σημαντικότητας στην παράμετρο της λειτουργικής ικανότητας, πιθανόν να οφείλεται στο μικρό αριθμό ασθενών και την απουσία ομάδας ελέγχου.

Στη παρούσα μελέτη υπάρχουν και κάποιοι περιορισμοί. Ο αριθμός των ασθενών ήταν σχετικά μικρός, ενώ η εκτίμηση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας πραγματοποιήθηκε με ηχοκαρδιογράφημα και όχι με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Το διαθωρακικό ηχοκαρδιογράφημα καρδιάς είναι η πιο αξιόπιστη, μη επεμβατική μέθοδος ελέγχου

των ασθενών με υποψία πνευμονικής υπέρτασης και προτιμήθηκε από το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό²⁶. Παρά το γεγονός ότι ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης και παρακολούθησης των ασθενών με πνευμονική υπέρταση, είναι μία επεμβατική και αιματηρή μέθοδος, που απαιτεί έμπειρο προσωπικό, ειδικό εξοπλισμό, εισαγωγή και νοσηλεία στο νοσοκομείο, ενώ πάντα υπάρχει ο κίνδυνος της εμφάνισης επιπλοκών.

Οι παρατηρήσεις αυτές ανοίγουν νέες προοπτικές στην έρευνα για τη διερεύνηση του ρόλου του NT-ProBNP. Από τη στιγμή που οι τιμές του αυξάνουν ανάλογα με το βαθμό και την έκταση της δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, το NT-ProBNP καθίσταται ένας χρήσιμος βιοχημικός δείκτης αξιολόγησης της αγγειοδιασταλτικής θεραπείας. Πρόσφατη μελέτη σε 30 ασθενείς με ΠΑΥ έδειξε ότι η συγκέντρωση του BNP μεταβάλλεται με ανάλογο τρόπο με τις αιμοδυναμικές και λειτουργικές παραμέτρους²⁷. Ιδιαίτερη σημασία δίνεται στη διαφορά της τιμής του πεπτιδίου μεταξύ δύο διαδοχικών μετρήσεων, και κυρίως πριν και μετά την έναρξη της θεραπείας (ΔNT-ProBNP).

Συμπερασματικά τα παραπάνω αποτελέσματα δείχνουν τη σημασία του NT-ProBNP, καθώς και άλλων μη επεμβατικών δεικτών όπως το SMWT, στην εκτίμηση και στην αξιολόγηση της θεραπείας με bosentan στους ασθενείς με σκληροδερμία και πνευμονική υπέρταση. Η διενέργεια ανάλογων, μακροχρόνιων, προοπτικών μελετών σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες και άλλους ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθελίνης (sitaxentan, ambisentan) μπορεί να βοηθήσει στη διερεύνηση της σημασίας του NT-ProBNP ή άλλων βιοχημικών δεικτών (ουρικό οξύ, τροπονίνη-T κτλ) στο χειρισμό των ασθενών με ΠΑΥ.

ABSTRACT

N-Terminal ProBrain natriuretic peptide as a biochemical marker in the evaluation of bosentan treatment in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension

Th. Dimitroulas, T. Sfetsios, Ch. Karvounis, G. Koliakos, Ch. Dimitroula, E. Davbopoulou L. Settas

Objectives: Systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension (SScPAH) is a severe complication of scleroderma, which leads to substantial morbidity and mortality. Bosentan, an oral dual endothelin (ET_A/ET_B) receptor antagonist, has been shown to improve outcomes in SScPAH. The aim of our study was to investigate the effect of bosentan treatment on surrogate markers in patients with SScPAH.

Methods: We studied 10 SScPAH patients (9 female, mean age 57.1±9.8 years, duration of disease 10±7 years). Six-minute walk test (SMWT) and plasma N-Terminal ProBrain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were recorded from patients at baseline and after 20 weeks under bosentan treatment. Student's t-test for paired data was applied in order to compare NT-ProBNP levels and SMWT at baseline and week 20.

Results: At week 20, NT-proBNP levels were decreased from a mean of 578.7±391.6 fmol/ml at baseline, to 247.3±49.7 fmol/ml (p=0.02). Mean SMWT distance increased from a baseline value of 315.3±45.2m to 323.1±95.2m, representing an increase of +8.2m (p=NS).

Conclusion: Our results suggest that NT-ProBNP is a biochemical, short term marker, which can be used, in combination with other surrogate markers such as SMWT, to evaluate the effects of bosentan or other vasodilation therapy in SScPAH.

Hellenic Rheumatology 2007, 18(4): 342-349

Key words: systemic sclerosis, pulmonary arterial hypertension, probrain natriuretic peptide, six-minute walk test, bosentan.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol.* 1996;35(10):989-93.
2. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800-4.
3. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest.* 2002;121(6):1860-8.
4. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903. Erratum in: *N Engl J Med* 2002;346(16):1258.
5. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001;358(9288):1119-23.
6. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-923.
7. Shimizu H, Murakami Y, Inoue S. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2002;33:1005-10.
8. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22(17):1527-60.
9. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003;97(11):1230-6.
10. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):350.
11. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide in scleroderma associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.*

- 2006;27:1485-94.
12. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Sfetsios T, Koliakos G, Parcharidis G, et al. Neurohormonal activation in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007;121:135-7
 13. Peacock A, Naeije R, Galie N, Reeves JT. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J*. 2004;23(6):947-53.
 14. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001;119(1):256-70.
 15. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
 16. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of the systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
 17. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70(4):657-61
 18. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Task Force Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78.
 19. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4.
 20. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004 Jul;126(1 Suppl):14S-34S
 21. Souza R, Jardim C, Martins B, Cortopassi F, Yaksic M, Rabelo R, et al. Effect of bosentan treatment on surrogate markers in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opin* 2005;21:907-11.
 22. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328(24):1732-9.
 23. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol* 1997;151(3):831-41
 24. Han B, Lenggono IW, Choi M, Okuyama K. Cardiovascular effects of natriuretic peptides and their interrelation with endothelin-1. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(1):41-52.
 25. Suenobu N, Shichiri M, Iwashina M, Marumo F, Hirata Y. Natriuretic peptides and nitric oxide induce endothelial apoptosis via a cGMP-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(1):140-6.
 26. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998; Evian, France, September 6-10, 1998, cosponsored by the World Health Organization
 27. Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2368-74.