Značaj i uloga natriuretičkih peptida u kardiovaskularnim bolestima

Klobučar, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:435663

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Klobučar

Značaj i uloga natriuretičkih peptida u kardiovaskularnim bolestima

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru
Sestre milosrdnice u Jedinici intenzivne skrbi Klinike za unutarnje bolesti,
pod vodstvom prof. dr. sc. Vesne Degoricije i
predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. FIZIOLOGIJA NATRIURETIČKIH PEPTIDA 1
2.1. Struktura natriuretičkih peptida 1
2.2. Vezanje natriuretičkih peptida na ciljne receptore i razgradnja natriuretičkih peptida 2
2.3. Fiziološki učinci natriuretičkih peptida 3
3. NATRIURETIČKI PEPTIDI U PATOFIZIOLOGIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI 5
3.1. Natriuretički peptidi u zatajenju srca 5
3.2. Natriuretički peptidi u infarktu miokarda 6
3.3. Natriuretički peptidi u bolestima srčanih zalistaka 6
3.4. Natriuretički peptidi u bolestima drugih organa 6
4. KLINIČKI ZNAČAJ ODREĐIVANJA KONCENTRACIJE NATRIURETIČKIH PEPTIDA 7
4.1. Natriuretički peptidi u zatajenju srca 7
4.1.1. Dijagnostička uloga natriuretičkih peptida u zatajenju srca 7
4.1.2. Prognostička uloga natriuretičkih peptida u zatajenju srca 9
4.1.3. Liječenje zatajenja srca prema koncentraciji natriuretičkih peptida 10
4.2. Natriuretički peptidi u infarktu miokarda 11
4.2.1. Dijagnostička uloga natriuretičkih peptida u infarktu miokarda 11
4.2.2. Prognostička uloga natriuretičkih peptida u infarktu miokarda 12
4.3. Natriuretički peptidi u drugim kardiovaskularnim bolestima 13
5. ZNAČAJ NATRIURETIČKIH PEPTIDA U OPĆOJ POPULACIJI 13
5.1. Značaj određivanja koncentracije natriuretičkih peptida u općoj populaciji 13
5.2. Značaj varijacija gena za natriuretičke peptide u populaciji za razvoj kardiovaskularnih bolesti 15
6. NATRIURETIČKI PEPTIDI U LIJEČENJU BOLESTI KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA 15
6.1. Rekombinantni natriuretički peptidi 15
6.2. Lijekovi koji inhibiraju neutralnu endopeptidazu 17
7. ZAKLJUČAK 19
8. SAŽETAK 20
9. SUMMARY 21
10. LITERATURA 22
11. PRILOZI 25
11.1. Popis kratica 25

11.2. Popis slika 26
12. ZAHVALA..... 27
13. ŽIVOTOPIS..... 28

1. UVOD

Sredinom 20. stoljeća otkriven je, prvo kod životinja, a kasnije i u čovjeka, prvi član obitelji natriuretičkih peptida i predstavljen kao srčani hormon koji potiče izlučivanje natrija urinom te povećava volumen urina. Od tada je otkriven cijeli niz hormona takvog djelovanja, koji se, osim iz srčanih stanica, izlučuju u krv u manjim koncentracijama i iz drugih primarno neendokrinih organa. Atrijski natriuretički peptid (ANP) izlučuje se najvećim dijelom iz kardiomiocita atrija, B-tip natriuretički peptid (BNP) iz kardiomiocita ventrikula, dok C-tip natriuretički peptid (CNP) izlučuju endotelne stanice krvnih žila. BNP i CNP pronađeni su i u mozgu.[1] Nedavno je otkriven i D-tip natriuretički peptid (engl. dendroaspis natriuretic peptide - DNP), koji izlučuju stanice atrija i ventrikula srca.[2] Urodilatin proizvode stanice distalnog tubula i sabirnog kanalića bubrega te svoju zadaću obavlja u bubregu, uopće ne ulazeći u sustavnu cirkulaciju. Urogvanilin i gvanilin se izlučuju iz neuroendokrinih stanica crijeva.[3]

I danas su natriuretički peptidi, posebno ANP i BNP, cilj intenzivnog istraživanja zbog svog sudjelovanja u regulaciji količine izlučenog urina, a time i u regulaciji krvnog tlaka. Predstavljaju obećavajuće laboratorijske parametre u dijagnostici i procjeni ishoda najčešćih kardiovaskularnih bolesti, poput zatajenja srca i srčanog infarkta. Praćenje razine natriuretičkih peptida u krvi bolesnika sa zatajenjem srca moglo bi usmjeravati i način terapijskog djelovanja. Posljednjih se godina natriuretički peptidi i druge molekule koje mijenjaju njihovu koncentraciju istražuju i kao lijekovi za liječenje zatajenja srca.[4]

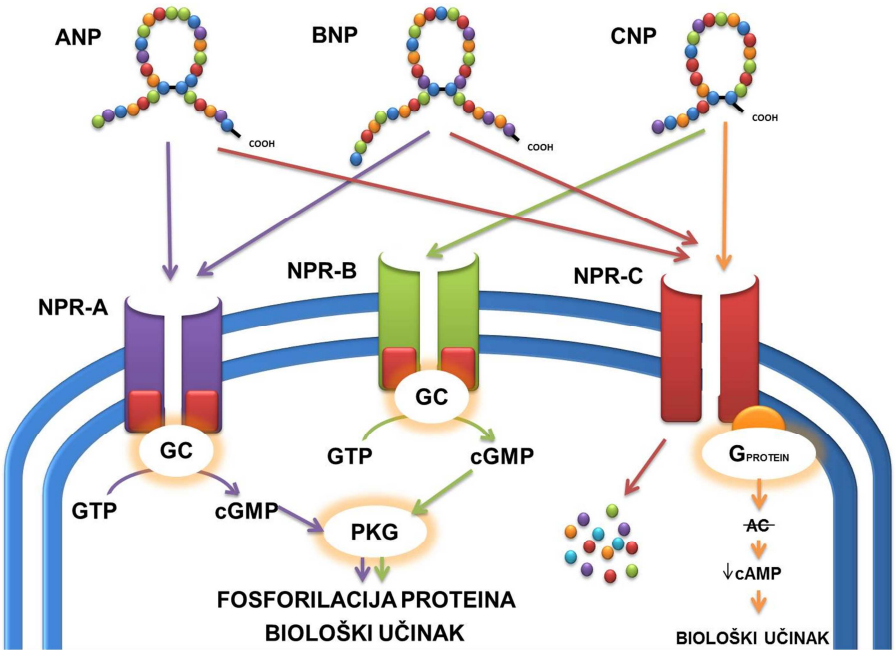
2. FIZIOLOGIJA NATRIURETIČKIH PEPTIDA

2.1. Struktura natriuretičkih peptida

Svi natriuretički peptidi, neovisno o vrsti stanica u kojima se sintetiziraju, slične su strukture. Nastaju kao prohormoni te cijepanjem staničnim enzimima furinom i korinom poprimaju konačni oblik. Djelatna molekula ANP-a sastoji se od 28 aminokiselina, BNP-a od 32 aminokiseline, dok CNP ima 2 biološki aktivna oblika od 22 i 53 aminokiseline. Cijepanjem velikih prohormona nastaju i biološki neaktivni ostatci s amino-kraja molekule (engl. N-terminal proANP - NT-proANP; engl. N-terminal proBNP - NT-proBNP).[4] Iako nastaju u jednakim količinama kao i djelatni ANP i BNP, budući da imaju dulji poluživot u plazmi ($t_{1/2}$(BNP) = 20 min, $t_{1/2}$(NT-proBNP) = 120 min), postižu oko 6 puta veću koncentraciju, pa su pogodni za laboratorijsko praćenje kardiovaskularnih bolesti.[5]

2.2. Vezanje natriuretičkih peptida na ciljne receptore i razgradnja natriuretičkih peptida

Natriuretički peptidi svoj biološki učinak postižu vežući se za receptore na površini ciljnih stanica. Vezanje natriuretičkog peptida na ekstracelularnu domenu transmembranskog receptora uzrokuje dimerizaciju receptora i aktivaciju enzima gvanilil ciklaze (GC). Taj enzim pretvara gvanozin-trifosfat (GTP) u ciklički gvanozin-monofosfat (cGMP). cGMP je stanični glasnik koji aktivira protein kinazu ovisnu o cGMP-u (PKG). PKG fosforilira ciljne proteine u stanici.[6] U stanicama bubrežnih kanalića ciljni protein je regulatorna jedinica natrijskog kanala.[7] ANP i BNP se vežu na receptor za natriuretičke peptide A (engl. natriuretic peptide receptor A - NPR-A). NPR-A nalazimo u najvećem broju na stanicama bubrega, nadbubrežne žlijezde i krvnih žila, iako oni postoje i na stanicama ovarija, crijeva, gušterače, oka te mozga. CNP pokazuje afinitet za vezanje na receptor za natriuretičke peptide B (engl. natriuretic peptide receptor B - NPR-B), a biološki učinak postiže i preko receptora za natriuretičke peptide C (engl. natriuretic peptide receptor C - NPR-C). NPR-C udružen je s inhibicijskim G-proteinom, koji inaktivira adenilat ciklazu (AC) te tako smanjuje koncentraciju cikličkog adenozin-monofosfata (cAMP) u stanici. Proteini koji reguliraju stanični ciklus su ovisni o koncentraciji cAMP-a, što kao posljedicu ima antiproliferativni i proapoptotički učinak CNP-a na stanice krvnih žila.[4,8] (Slika 2.2.-1.)



Slika 2.2.-1. Vezanje natriuretičkih peptida na ciljne receptore i unutarstanična signalna kaskada koja omogućuje njihovo djelovanje. Razgradnja natriuretičkih peptida.

NPR-C receptor, osim spomenutog učinka, ima i ulogu u razgradnji natriuretičkih peptida. ANP se na taj receptor veže većim afinitetom nego BNP, što je razlog kraćem vremenu poluživota ANP-a u organizmu u usporedbi s BNP-om ($t_{1/2}$(ANP) = 3 min, $t_{1/2}$(BNP) = 20 min). (Slika 2.2.-1.) Osim tog mehanizma, natriuretički peptidi uklanjaju se i pomoću enzima neutralne endopeptidaze, neprilizina, koji se nalazi na površini endotelnih stanica krvnih žila, epitelnih stanica tubula u bubregu te srčanih miocita.[1,8]

2.3. Fiziološki učinci natriuretičkih peptida

Poticaj za izlučivanje natriuretičkih peptida iz miocita srca je istezanje stijenke atrija, odnosno ventrikula srca. Istezanje stijenke atrija zdravog čovjeka može biti uzrokovano povećanim ukupnim volumenom krvi nakon infuzije fiziološke otopine ili unosa povećane količine soli hranom. Povećan venski priljev, uzrokovan testom pretklona ili uranjanjem tijela do vrata u vodu, također ima za posljedicu istezanje stijenke atrija. U tim situacijama povećava se koncentracija ANP-a pa ga možemo smatrati natriuretičkim peptidom koji se izlučuje u fiziološkim uvjetima.[7]

ANP preko svojih receptora djeluje na cijeli niz organa, a sve s ciljem smanjenja tlaka u atrijima.[8] (Slika 2.3.-1.)

Djelovanje ANP-a na bubreg odvija se na nekoliko razina. ANP dilatira aferentnu arteriolu, a stišće eferentnu arteriolu. Tako se povećava filtracijski tlak u glomerularnim kapilarama, a time i iznos glomerularne filtracije, što znači da se više vode i natrija izlučuje u primarni urin. ANP inhibira i izlučivanje renina iz jukstaglomerularnih stanica povećanjem unutarstanične koncentracije cGMP-a. Smanjena koncentracija renina uzrokovat će smanjenu koncentraciju angiotenzina II i aldosterona. S obzirom da angiotenzin II potiče reapsorpciju natrija duž cijelog kanalikularnog dijela nefrona, a aldosteron od Henleove petlje do sabirnog kanalića, pri njihovoj smanjenoj koncentraciji zamjetna količina natrija će ostati nereapsorbirana. U sabirnom kanaliću ANP direktnim djelovanjem smanjuje reapsorpciju natrija. ANP povećava unutarstaničnu koncentraciju cGMP-a, koji potakne signalnu kaskadu koja završava djelovanjem na regulacijsku podjedinicu kanala za natrij na apikalnoj membrani epitelne stanice sabirnog kanalića. U sabirnom kanaliću ANP smanjuje i reapsorpciju vode inhibirajući djelovanje antidiuretskog hormona (ADH). Sumarni učinak ANP-a djelovanjem na bubreg je povećanje natriureze i diureze.[3,7,9,10]

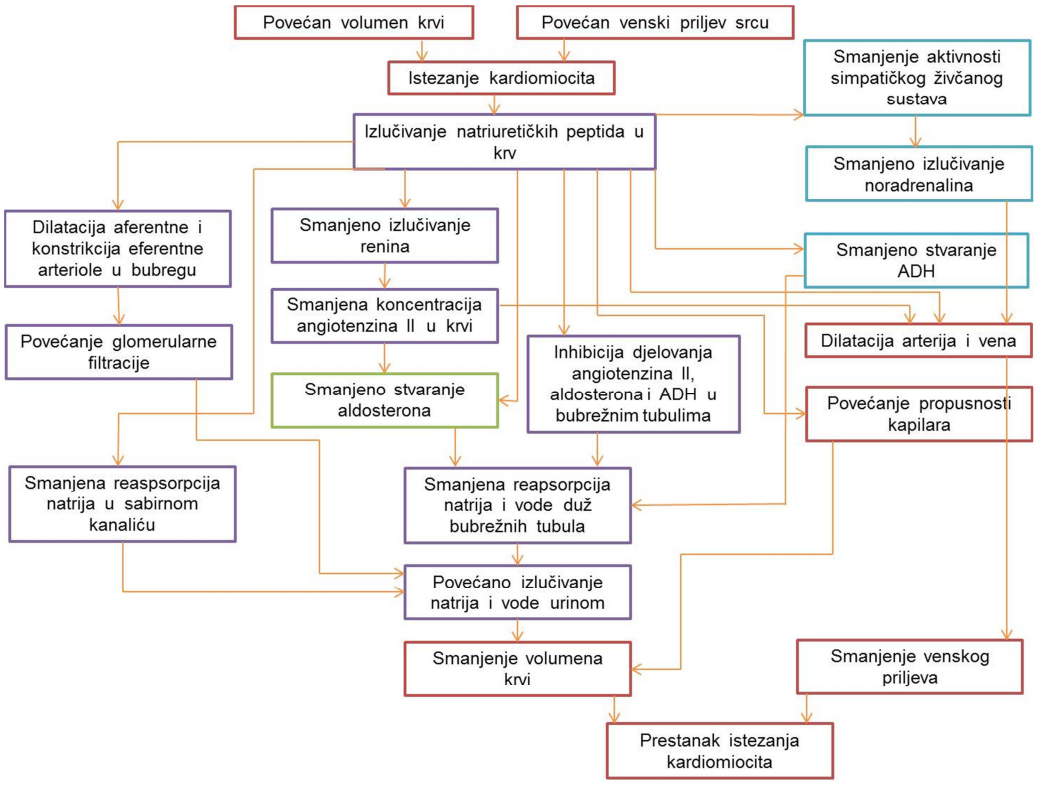
ANP djeluje i izravno na nadbubrežnu žlijezdu, gdje inhibira sekreciju aldosterona iz zone glomeruloze. Taj se učinak nadopunjuje s učinkom smanjene koncentracije renina u krvi.[9]

Učinak ANP-a na krvne žile podrazumijeva vazodilataciju arteriola i vena, što smanjuje venski priljev i tlak u atrijima. Uzrokuje i vazodilataciju koronarnih i plućnih krvnih žila.[8] Inhibirajući izlučivanje angiotenzina II, koji djeluje vazokonstriktivno, direktni učinak se pojačava. Smanjenje cirkulirajućeg volumena postiže i povećanjem propusnosti kapilara, čime tekućina iz krvožilnog sustava prelazi u intersticij.[7]

U središnjem živčanom sustavu, ANP smanjuje sekreciju ADH i osjećaj žeđi.[11] Smanjuje i aktivnost simpatičkog živčanog sustava potiskujući baroreceptorske reflekse. Baroreceptorski refleksi inače potiču izlučivanje noradrenalina.[8]

Ukupni učinci ANP-a na organizam u cjelini su smanjenje cirkulirajućeg volumena natriurezom i diurezom te smanjenje venskog priljeva srca vazodilatacijom, što za posljedicu ima željeno smanjenje tlaka u atrijima.[3,7,8,9,10]

CNP izlučuju endotelne stanice krvnih žila. Nema sustavno natriuretičko i diuretičko djelovanje, nego lokalno uzrokuje vazodilataciju. Ima antiproliferativno i proapoptotičko djelovanje na stanice krvnih žila. Pretpostavlja se da time ima ulogu u sprječavanju nastanka ateroskleroze.[1,4,7]



Slika 2.3.-1. Fiziološki učinci natriuretičkih peptida.
Učinci na bubreg uokvireni su ljubičastom bojom, na nadbubrežnu žlijezdu zelenom, na krvožilni sustav smeđom te na živčani sustav plavom bojom.

3. NATRIURETIČKI PEPTIDI U PATOFIZIOLOGIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

3.1. Natriuretički peptidi u zatajenju srca[12,13]

Zatajenje srca je stanje u kojem srce nije sposobno u cirkulaciju izbacivati onoliko krvi koliko je potrebno organizmu. U tom se slučaju događa cijeli niz patofizioloških promjena koje pod svaku cijenu pokušavaju srčani minutni volumen vratiti na organizmu prihvatljivu razinu.

U prvih nekoliko sekundi nakon smanjenja srčanog minutnog volumena, povrat venske krvi je očuvan pa nastaje istezanje atrija. Zbog smanjenja arterijskog tlaka, aktivira se baroreceptorski refleks koji potiče rad simpatičkog živčanog sustava. Noradrenalin preko svojih receptora na krvnim žilama povećava njihov tonus, što je posebno izraženo na venama. Time se povećava venski priljev u srce. Simpatikus povećava i frekvenciju rada srca, ubrzava provođenje impulsa u srcu i povećava snagu kontrakcije. Time se srčani minutni volumen normalizira, no uz povećani tlak u desnom atriju.

Tijekom sljedećih sati i dana aktiviraju se i bubrežni kompenzacijski mehanizmi. Smanjenje srčanog minutnog volumena i arterijskog tlaka smanjuje dotok krvi u bubrege. Bubrezi u toj situaciji izlučuju renin, koji stimulira nastanak angiotenzina II i aldosterona. Angiotenzin II ima izravno vazokonstriktivno djelovanje te zajedno s aldosteronom u bubregu povećava reapsorpciju natrija i vode. Tako se povećava volumen krvi koji, zajedno s vazokonstrikcijom, povećava venski priljev srcu. Povećani venski priljev u početku, uz cijenu povećanja tlaka u desnom atriju, poboljšava funkciju srca kao pumpe. Istezanje miocita atrija uzrokuje oslobađanje ANP-a u cirkulaciju. ANP u bubrezima povećava izlučivanje natrija i vode, čime sprječava prekomjerno nakupljanje tekućine i održava organizam u kompenziranom stanju.[14] S vremenom funkcija srčanog mišića i dalje slabi. Smanjuje se arterijski tlak i dotok krvi u bubrege, a bubrezi zadržavaju sve veću količinu tekućine, sve više povećavaju volumen krvi i tlak u desnom atriju. Izlučivanje ANP-a raste, ali postoje pretpostavke da u tim uvjetima postoji i rezistencija na njegovo djelovanje. Istezanjem ventrikula srca, u cirkulaciju se oslobađa i BNP, ali svojim učinkom ne može vratiti fiziološko stanje cirkulacije.[15] U krajnjem stadiju bolesti daljnje povećanje volumena krvi postaje štetno za srčani mišić, srčani minutni volumen i arterijski tlak se smanjuju, a tekućina prelijeva u intersticij te nastaje edem. Plućni edem izaziva dispneju, jedan od glavnih kliničkih znakova kojim se prezentiraju bolesnici u dekompenziranoj fazi zatajenja srca.

Tijekom cijelog procesa zatajenja srca postupno raste tlak u atrijima, a kasnije i u ventrikulima, što postupno povećava koncentraciju ANP-a i BNP-a u krvi te im daje dijagnostički i prognostički značaj.[1,4]

3.2. Natriuretički peptidi u infarktu miokarda[16]

Pri prestanku dotoka krvi u određeni dio srčanog mišića, dolazi do odumiranja kardiomiocita. U stanicama srčanog mišića postoji pohranjena količina natriuretičkih peptida u sekretornim granulama, gdje čekaju impuls za izlučivanje u cirkulaciju. Posebno se to odnosi na ANP, jer se regulacija koncentracije BNP-a u cirkulaciji više događa na razini genske ekspresije, a ne na razini izlučivanja već proizvedenog i pohranjenog hormona unutar sekretornih granula kao kod ANP-a.[1] Raspadanjem odumrlih miocita srca, ti pohranjeni natriuretički peptidi dospijevaju u cirkulaciju te u prvih nekoliko sati nakon infarkta miokarda upravo te molekule nalazimo u krvi.

Sljedećih dana nakon infarkta miokarda, koncentracija natriuretičkih peptida, poglavito BNP-a, raste zbog sistoličke i dijastoličke disfunkcije miokarda. Ozlijeđeni dio stijenke ne sudjeluje u kontrakciji, a ukoliko dođe do ožiljkavanja, ni rastezanju srca u dijastoli, pa se učinkovitost srčanog mišića smanjuje. Dugoročno, to može dovesti do patofiziološkog procesa opisanog kod zatajenja srca, gdje također značajnu ulogu imaju natriuretički peptidi koji se oslobađaju iz kardiomiocita.

3.3. Natriuretički peptidi u bolestima srčanih zalistaka

U insuficijenciji ili stenozi srčanih zalistaka, ovisno o smještaju zahvaćenog zaliska, nastaje volumno preopterećenje atrija ili ventrikula, njihova stijenka se rasteže te se u krvotok oslobađaju natriuretički peptidi.[4] S obzirom da se ne radi o sustavnom volumnom preopterećenju, natriuretički peptidi nemaju značajnu ulogu u sprječavanju pogoršanja hemodinamike. U kasnijim stadijima bolesti, kada može nastupiti i zatajenje srca, natriuretički peptidi izvršavaju svoju već opisanu zadaću u održavanju kompenziranog stanja.[12,13,14]

3.4. Natriuretički peptidi u bolestima drugih organa

Teži oblici plućne embolije mogu uzrokovati disfunkciju desnog ventrikula srca, rastezanje njegove stijenke i oslobađanje BNP-a u cirkulaciju.[17] Bolesti koje zahvaćaju stijenku krvnih žila u plućima i plućni

parenhim, poput primarne plućne hipertenzije i sklerodermije, također uzrokuju preopterećenje desnog ventrikula i porast BNP-a u krvi.[18] No, s obzirom da je mišićna masa desnog ventrikula manja od mase lijevog ventrikula, i oslobođena količina BNP-a bit će manja nego u disfunkciji lijeve strane ili cijeloga srca.[1,19]

Bolesti drugih organa koje uzrokuju volumno preopterećenje, poput kroničnog zatajenja bubrega, opstrukcije urinarnog trakta, primarnog aldosteronizma i sindroma neprimjerenog lučenja ADH, također su praćene povećanom koncentracijom natriuretičkih peptida u cirkulaciji.[8] U bolesnika s cirozom jetre i ascitesom razina ANP-a u cirkulaciji jednako je tako povećana.[7]

Mehanizmom neovisnim o njihovim hemodinamičkim učincima, koncentraciju natriuretičkih peptida u krvi povećavaju i glukokortikoidi, tiroidni hormon, endotelin I i angiotenzin II.[1,19]

U starijih žena bez bolesti srca i drugih organa, mogu se pronaći povišene koncentracije natriuretičkih peptida u krvi, vjerojatno uzrokovane krutošću miokarda uslijed starenja.[20]

4. KLINIČKI ZNAČAJ ODREĐIVANJA KONCENTRACIJE NATRIURETIČKIH PEPTIDA

4.1. Natriuretički peptidi u zatajenju srca

4.1.1. Dijagnostička uloga natriuretičkih peptida u zatajenju srca

Bolesnik s akutnim zatajenjem srca ili akutnom egzacerbacijom kroničnog zatajenja srca ima dispneju, kao najčešći i najuočljiviji znak bolesti. No, dispneja nije dovoljno osjetljiv znak za postavljanje dijagnoze zatajenja srca. Dispneju može uzrokovati i akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB), astma, akutni koronarni sindrom (engl. acute coronary syndrome - ACS), pneumonija i plućna embolija.[5] Važno je postaviti točnu dijagnozu jer je akutno zatajenje srca ili akutna egzacerbacija kroničnog zatajenja životno ugrožavajuća situacija, a isto bi tako i terapija namijenjena liječenju bolesnika sa zatajenjem srca mogla ugroziti one koji boluju od drugih bolesti, npr. akutne egzacerbacije KOPB-a.[21] Dijagnozu je često teško postaviti samo iz anamneze i kliničkog pregleda jer se često radi o starijim osobama s komorbiditetom.[1] Zlatni standard za postavljanje dijagnoze zatajenja srca je ehokardiografija, no ona ponekad nije brzo dostupna, bolesnici s dispnejom često ne mogu biti mirni za vrijeme izvođenja pretrage, a otežavajući čimbenici su i pretilost bolesnika te pridružene plućne bolesti.[21]

Plazmatska koncentracija BNP-a ukazuje na istezanje ventrikula srca, pa se određivanje njegove koncentracije može koristiti za postavljanje dijagnoze zatajenja srca.[19] Pozitivna karakteristika BNP-a je to što se sintetizira isključivo na podražaj te što ima kratak poluvijek života u plazmi. Stoga je njegova koncentracija u krvi proporcionalna stupnju istezanja ventrikula te volumnom preopterećenju. Ostali natriuretički peptidi manje su osjetljivi i specifični, primjerice ANP, jer se ne oslobađaju primarno iz ventrikula.[21]

Maisel i sur.[21] napravili su tijekom 1999. i 2000. godine multinacionalnu studiju na 1586 pacijenata u hitnom prijemu, kojima je najuočljiviji znak bolesti bila dispneja. Istraživanje je provedeno s ciljem određivanja važnosti mjerenja BNP-a u postavljanju prave dijagnoze dispnoičnim bolesnicima, uspoređivanjem osjetljivosti i specifičnosti koncentracije BNP-a s pojedinim kliničkim nalazima. Nakon orijentacijskog fizikalnog pregleda pri kojem je utvrđena dispneja, određena je koncentracija BNP-a u uzorcima krvi. Bolesnike su pregledala dva kardiologa, kojima su bili dostupni svi zapisi o bolesniku i nalazi pretraga provedenih nakon prijema, osim koncentracije BNP-a u krvi. Dijagnoza je potvrđena rendgenogramom, ehokardiografijom, radionuklidnim određivanjem ejekcijske frakcije, kateterizacijom srca ili odgovorom na liječenje. Kardiolozi su bolesnicima odredili stupanj bolesti prema New York Heart Association (NYHA) klasifikaciji. Rezultati su pokazali da je 47% pacijenata imalo kongestivno zatajenje srca, 5% ih je bilo dispnoično iz nekardijalnih razloga uz disfunkciju lijevog ventrikula u anamnezi, dok je 49% primljenih pacijenata bilo dispnoično iz nekardijalnog razloga bez prethodne bolesti srca. Srednje vrijednosti koncentracija BNP-a po skupinama bile su: 675±450 pg/ml kod akutnog zatajenja srca, 346±390 pg/ml kod nekardijalne dispneje i disfunkcije lijevog ventrikula u anamnezi te 110±225 pg/ml u odsutnosti bolesti srca. Koncentracije BNP-a značajno su se razlikovale i u ovisnosti o stupnju bolesti prema NYHA klasifikaciji. Bolesnici sa stupnjem I zatajenja srca imali su srednju koncentraciju BNP-a 244±286 pg/ml, sa stupnjem II 389±374 pg/ml, sa stupnjem III 640±447 pg/ml i sa stupnjem IV 817±435 pg/ml. Granična vrijednost koncentracije BNP-a od 100 pg/ml imala je osjetljivost 90%, specifičnost 76% i točnost 83% pri razlučivanju kongestivnog zatajenja srca od ostalih uzroka dispneje. Koncentracija BNP-a manja od 50 pg/ml imala je negativnu prediktivnu vrijednost 96%. Povećana sjena srca na rendgenogramu bila je najbolji klinički pokazatelj s točnošću od 81%, a hropci najbolji pokazatelj pri fizikalnom pregledu s točnošću od 69%. Framingham kriteriji, kao jedni od najčešće korištenih za postavljanje dijagnoze kongestivnog zatajenja srca, imaju točnost od 73%. Zaključuje se da je koncentracija BNP-a najtočniji pokazatelj postojanja ili odsutnosti kongestivnog zatajenja srca.

Postavljanje dijagnoze prema koncentraciji BNP-a u krvi ima i ograničenja. Visoka koncentracija BNP-a ne isključuje, uz dijagnozu kongestivnog zatajenja srca, istovremeno postojanje i neke druge bolesti, poput pneumonije.[1]

4.1.2. Prognostička uloga natriuretičkih peptida u zatajenju srca

Brojnim je istraživanjima dokazana važnost natriuretičkih peptida (ANP-a, BNP-a i NT-proBNP-a) u određivanju prognoze bolesnika s akutnim i kroničnim zatajenjem srca.[4] Redovitim praćenjem koncentracija BNP-a u krvi bolesnika s kroničnim zatajenjem, dokazano je da su više koncentracije BNP-a povezane s češćom pojavom malignih aritmija, potrebom za hospitalizacijom, potrebom za transplantacijom srca i smrću. Te su vjerojatnosti neovisne o dobi bolesnika, stupnju bolesti prema NYHA klasifikaciji te ejekcijskoj frakciji (EF) lijevog ventrikula.[1,19]

Van Veldhuisen i sur.[22] su proveli istraživanje na 615 pacijenata s blagim do umjerenim zatajenjem srca, s ciljem određivanja prognostičke vrijednosti koncentracije BNP-a u ovisnosti o ejekcijskoj frakciji lijevog ventrikula. Budući da je povezanost povećane koncentracije BNP-a pri sniženoj EF s negativnim ishodima već otprije poznata, naglasak je stavljen na prognozu bolesnika sa zatajenjem srca s očuvanom EF. U trenutku postavljanja dijagnoze bolesnicima je određena koncentracija BNP-a u krvi te EF. Svrstani su u skupine prema vrijednostima tih parametara. EF≤20% imala su 132 pacijenta, 21%<EF<30% imalo je 199 pacijenata, 31%<EF<40% 129 pacijenata, 41%<EF<50% 81 pacijent i EF>50% imala su 74 pacijenta. Klasificirajući prema koncentraciji BNP-a: 180 bolesnika bilo je u skupini 0 - 250 pg/ml, 238 pacijenata u skupini 251 - 750 pg/ml te je 197 pacijenata imalo koncentraciju BNP-a >750 pg/ml. Bolesnici su praćeni 1, 3, 6, 12 i 18 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze. Tijekom praćenja 42% pacijenata je bilo hospitalizirano zbog promatrane bolesti, a 28% ih je umrlo. U skupinama s različitim vrijednostima EF nije bilo značajne razlike u broju hospitaliziranih ili umrlih, što znači da se to događalo neovisno o EF srca. Viša je vrijednost BNP-a, za razliku od EF, bila snažno povezana s hospitalizacijom i smrću bolesnika. Iako je u skupini s nižom EF udio bolesnika s višim vrijednostima BNP-a bio veći i obrnuto, primijećeno je da je vjerojatnost nepovoljnog ishoda pri jednakoj koncentraciji BNP-a jednaka u skupini bolesnika s niskom EF, kao i u onih s očuvanom EF. Zaključeno je da bi se, nakon postavljanja dijagnoze zatajenja srca, BNP kao prognostički faktor trebao promatrati neovisno o vrijednosti EF. Stoga pacijent sa zatajenjem srca s očuvanom EF i visokim vrijednostima BNP-a ima jednako lošu prognozu kao i pacijent sa sniženom EF lijevog ventrikula. Autori predlažu i provjeru postavljene

dijagnoze zatajenja srca s očuvanom ejekcijskom frakcijom u pacijenata s normalnim ili niskim vrijednostima BNP-a. U toj je skupini u istraživanju nađena povećana učestalost bolesnika s pretilošću i KOPB-om kao pridruženim bolestima, što bi moglo upućivati na pogrešne dijagnoze, s obzirom da akutizacije tih bolesti sliče akutnom zatajenju ili egzacerbaciji kroničnog zatajenja srca.

4.1.3. Liječenje zatajenja srca prema koncentraciji natriuretičkih peptida

Liječenje akutnog i kroničnog zatajenja srca diureticima, vazodilatatorima, inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. angiotensin-converting enzyme inhibitors - ACEi), antagonistima AT_1 receptora za angiotenzin II (engl. AT_1 receptor blockers - ARBs), spironolaktonom i antagonistima β-adrenergičkih receptora dokazano smanjuje koncentraciju BNP-a u krvi bolesnika. Doze nabrojenih lijekova propisane su smjernicama koje definiraju osnovnu dozu i preporučuju titraciju u ovisnosti o kliničkim znakovima i simptomima. Budući da se koncentracija BNP-a u krvi smanjuje takvim liječenjem, proizlazi zaključak da bi ono bilo još učinkovitije kada bi se doze lijekova titrirale ovisno o trenutnoj koncentraciji BNP-a u krvi bolesnika.[1] S obzirom da su mišljenja podijeljena te postoje izvori koji takvo liječenje podržavaju,[19,23] ali i oni koji ga ne preporučuju,[13,24] liječenje bolesnika provodi se i dalje u ovisnosti o kliničkim znakovima i simptomima.[4]

S ciljem dokazivanja vrijednosti koncentracijom BNP-a vođenog liječenja u odnosu prema klinički vođenom liječenju kroničnog zatajenja srca, Troughton i sur.[25] su 2014. godine napravili meta-analizu 9 manjih dotadašnjih (2000. - 2012. godine) randomiziranih kliničkih studija koje su se bavile tim problemom. Autori su analizirali podatke pojedinog pacijenta iz svake studije. Podatci koje su prikupljali su: dob pacijenta, spol, koncentracija BNP-a ili NT-proBNP-a na početku liječenja, EF na početku liječenja, vrsta liječenja (vođeno koncentracijom BNP-a ili klinički), datum eventualne hospitalizacije i/ili smrti. Između analiziranih studija postojale su razlike u izvođenju, ali sve su imale cilj usporediti suprotstavljene načine liječenja. Od ukupno 2000 pacijenata, 994 liječeno je prema kliničkim znakovima, a 1006 prema koncentraciji BNP-a ili NT-proBNP-a. Analiza provedena na kraju istraživanja pokazala je da su pacijenti iz klinički vođene skupine bili liječeni manjim dozama ACEi, ARBs i spironolaktona od skupine vođene koncentracijom BNP-a, dok su doze diuretika Henleove petlje bile jednake u obje skupine. Doze antagonista β-adrenergičkih receptora povećale su se u obje skupine. Liječenje većim dozama lijekova u skupini vođenoj koncentracijom BNP-a nije uzrokovalo poremećaj bubrežne funkcije. Tijekom liječenja umrlo je 207 pacijenata iz klinički

vođene skupine i 172 pacijenta liječena prema koncentraciji BNP-a. Iz klinički vođene skupine zbog zatajenja srca hospitalizirana su 294 pacijenta, prema 247 liječenih prema koncentraciji BNP-a, što predstavlja značajne razlike. Primijećeno je da su razlike u skupinama napravili pacijenti mlađi od 75 godina, dok su oni stariji podjednako reagirali na oba tretmana. Pretpostavlja se da je u skupini starijih od 75 godina komorbiditet uzrok takvim rezultatima. Zaključak meta-analize je da bolesnici mlađi od 75 godina, liječeni višim dozama lijekova titriranim prema koncentraciji BNP-a u krvi, imaju manju potrebu za hospitalizacijom zbog zatajenja srca i manju stopu smrtnosti, u usporedbi s bolesnicima liječenim dozama istih lijekova titriranim prema kliničkim znakovima.

Osim izbora najbolje doze lijekova za liječenje zatajenja srca, koncentracija BNP-a bi mogla imati i ulogu u pravilnom izboru pacijenata za ugradnju potpornog ventrikulskog uređaja (engl. ventricular assist device - VAD) i transplantaciju srca.[1]

Natriuretički peptidi, posebno BNP i NT-proBNP, imaju esencijalnu ulogu u postavljanju dijagnoze i prognoze zatajenja srca, kao i u vođenju terapije. Iz uzorka krvi bolesnika metodom radioimunoeseja moguće je brzo i pouzdano odrediti njihovu koncentraciju, što ih čini idealnima za potrebe hitne službe, bolničkih odjela te primarne zdravstvene zaštite. Cilj je uvesti tu metodu u široku kliničku praksu.[23]

4.2. Natriuretički peptidi u infarktu miokarda

4.2.1. Dijagnostička uloga natriuretičkih peptida u infarktu miokarda

Poznato je da pri ishemičnoj ozljedi miocita srca dolazi do oslobađanja pohranjenih natriuretičkih peptida iz oštećenih stanica u krv. To potvrđuje i proporcionalni odnos između koncentracije BNP-a u krvi i veličine zahvaćenog miokarda, utvrđene magnetskom rezonancijom ili ehokardiografijom.[16] Zaključak je da bi se koncentracija BNP-a kod bolesnika s boli u prsima i sumnjom na infarkt miokarda mogla koristiti kao dijagnostički parametar. No, s obzirom na nisku osjetljivost tog parametra za dijagnozu infarkta miokarda, on nema prednost pred standardnim i široko korištenim određivanjem troponina I i T, kreatin kinaze (engl. creatin kinase - CK) i izoenzima kreatin kinaze MB (engl. creatin kinase MB - CKMB) u dijagnostici te bolesti.[26]

4.2.2. Prognostička uloga natriuretičkih peptida u infarktu miokarda

Koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a u bolesnika s infarktom miokarda s elevacijom ST segmenta (engl. ST segment elevation myocardial infarction - STEMI), kao i s infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (engl. non-ST segment elevation myocardial infarction - NSTEMI), ima prognostičku važnost.[5] Povišena koncentracija tih natriuretičkih peptida ukazuje na veću vjerojatnost nastanka disfunkcije lijevog ventrikula, zatajenja srca i smrti kod bolesnika s preboljelim infarktom miokarda.[1] Koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a mjerena nekoliko dana nakon akutnog događaja prognostički je značajnija od ranije izmjerenih koncentracija, jer je oslobađanje BNP-a tada uzrokovano naprezanjem stijenke srca, a ne odumiranjem miocita srca.[16,27]

Manola i sur.[16] proveli su istraživanje na 47 pacijenata sa STEMI, uspješno liječenih perkutanom koronarnom intervencijom (engl. percutaneous coronary intervention - PCI), s ciljem procjene koncentracije BNP-a koja bi služila kao prediktor nastanka sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula i zatajenja srca u takvih bolesnika. U studiju su uključeni pacijenti koji su zadovoljavali sljedeće kriterije: STEMI, hitni prijem unutar 12 sati od početka simptoma, zahvaćena jedna koronarna arterija, normalna ili blago smanjena EF, uspješno provedena revaskularizacija metodom PCI. Koncentracija BNP-a u krvi mjerena je u trenutku prijema, 24 sata nakon PCI te 7 dana poslije PCI. EF mjerena je prije PCI, 2 do 4 dana poslije PCI te 12 mjeseci nakon liječenja. Nakon PCI te kroz cijelo vrijeme praćenja bolesnici su uzimali 100 mg aspirina, 75 mg klopidogrela, ACEi, antagonist β-adrenergičkih receptora te statin. Rezultati su pokazali da je koncentracija BNP-a ≥80 pg/ml mjerena 7 dana nakon PCI ukazivala na 21 puta veću vjerojatnost nastanka sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula s EF<50% nakon 12 mjeseci, u odnosu na koncentraciju BNP-a <80 pg/ml. Među skupinama pacijenata s koncentracijama BNP-a <80 pg/ml i ≥80 pg/ml mjerenim u trenutku prijema i 24 sata nakon PCI, nije bilo značajne razlike u učestalosti nastanka sistoličke disfunkcije lijevog ventrikula nakon 12 mjeseci. Autori zaključuju da koncentracija BNP-a ≥80 pg/ml izmjerena 7 dana nakon PCI, u bolesnika sa STEMI, jednom zahvaćenom koronarnom arterijom te uspješno izliječenih PCI, može služiti kao prediktor razvitka disfunkcije lijevog ventrikula nakon 12 mjeseci. To bi omogućilo ranije otkrivanje bolesnika s rizikom za razvitak zatajenja srca te njihovo pažljivije praćenje.

4.3. Natriuretički peptidi u drugim kardiovaskularnim bolestima

U bolestima srčanih zalistaka koncentracija natriuretičkih peptida u krvi proporcionalna je težini bolesti te ima prognostičku vrijednost. Najveću vrijednost imaju koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a u procjeni stenoze aortne valvule.[5] Provođenje detaljnijih istraživanja na tom polju moglo bi uvrstiti određenu koncentraciju BNP-a ili NT-proBNP-a u kriterije za procjenu optimalnog vremena za operaciju aortne stenoze. Budući da koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a pada nakon povratka normalne hemodinamike, koncentracije tih natriuretičkih peptida mogu služiti i za procjenu uspješnosti operacije.[4]

Natriuretički peptidi važan su klinički pokazatelj uznapredovalosti ateroskleroze koronarnih arterija. Oslobađaju se u krv uslijed disfunkcije lijevog ventrikula uzrokovane ishemijom, ali i zbog uloge natriuretičkih peptida u patogenezi aterosklerotskog plaka. Studije pokazuju da bolesnici s vrijednostima NT-proBNP-a unutar najviše kvartile među oboljelima od koronarne bolesti značajno češće doživljavaju infarkt miokarda te češće umiru zbog kardiovaskularnih bolesti, ali i drugih uzroka.[4,5]

Prognostička uloga natriuretičkih peptida dokazana je i u bolestima koje uzrokuju disfunkciju desnog ventrikula.[1] U plućnoj emboliji, iako nema dijagnostičku važnost, povišena koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a ukazuje na veću učestalost smrti.[17] Istraživanje je pokazalo da među bolesnicima s plućnom embolijom i povišenom koncentracijom BNP-a i NT-proBNP-a umire 13,3%, dok u skupini s plućnom embolijom i normalnim vrijednostima BNP-a i NT-proBNP-a umire 1,2% bolesnika.[5] Nepovoljna prognoza bolesnika s primarnom plućnom hipertenzijom također je povezana s povišenom koncentracijom natriuretičkih peptida u krvi.[1] U sklerodermiji praćenoj plućnom hipertenzijom povišena koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a ukazuje na progresiju bolesti, čemu može pridonijeti i zahvaćanje srca primarnim patološkim procesom. Redovitim praćenjem koncentracije natriuretičkih peptida može se procijeniti i učinkovitost liječenja sklerodermije.[18]

5. ZNAČAJ NATRIURETIČKIH PEPTIDA U OPĆOJ POPULACIJI

5.1. Značaj određivanja koncentracije natriuretičkih peptida u općoj populaciji

Danas je veliki broj istraživanja posvećen utvrđivanju važnosti koncentracije natriuretičkih peptida u općoj populaciji za procjenu kardiovaskularnog rizika te otkrivanje kardiovaskularnih bolesti u supkliničkom stadiju.[4] Dosadašnja istraživanja ukazuju na proporcionalan

odnos rastućih koncentracija natriuretičkih peptida i smrtnosti, kako u asimptomatskih, tako i u ljudi s kardiovaskularnim bolestima.[1]

Wang i sur.[28] proveli su istraživanje na 3346 ljudi bez zatajenja srca iz opće populacije s ciljem određivanja povezanosti između koncentracije natriuretičkih peptida i incidencije smrti zbog bilo kojeg uzroka, infarkta miokarda, zatajenja srca, atrijske fibrilacije, cerebrovaskularnog inzulta (CVI) ili tranzitorne ishemijske atake (TIA). Na početku istraživanja svi su ispitanici prošli kliničku i laboratorijsku evaluaciju (uključujući određivanje koncentracija BNP-a i NT-proANP-a) te im je učinjena ehokardiografija. Ispitanici su redovito praćeni tijekom 5,2 godine. Sve potencijalne i stvarne kardiovaskularne događaje proučila su 3 ispitivača, kojima nisu bili dostupni rezultati mjerenja koncentracije natriuretičkih peptida. Medijan i 80. percentila koncentracije natriuretičkih peptida bili su viši kod žena (medijan: 10,0 pg/ml; 80. percentila: 23,3 pg/ml) nego kod muškaraca (medijan: 6,2 pg/ml; 80. percentila: 20,0 pg/ml). 1,5% žena i 2,2% muškaraca imalo je koncentraciju BNP-a >80 pg/ml. Tijekom praćenja umrlo je 119 ispitanika, 79 je doživjelo infarkt miokarda, 41 zatajenje srca, 68 atrijsku fibrilaciju, a 53 CVI ili TIA. Proučavanje koncentracija BNP-a i NT-proANP-a u tih ljudi pokazalo je da se porastom koncentracije natriuretičkih peptida u plazmi, iako ne preko granica koje se smatraju normalnima (80 pg/ml za BNP), značajno povećava i incidencija navedenih bolesti i smrti. Povezanost je neovisna o dobi, spolu, indeksu tjelesne mase (engl. body-mass index - BMI), povećanoj masi lijeve klijetke, promjeru lijevog atrija, sistoličkoj disfunkciji lijeve klijetke ili postojanju hipertenzije. Pri tome je NT-proANP bio bolji pokazatelj od BNP-a za sve ishode osim smrti. Ovo se istraživanje smatra značajnim jer je dokazano da koncentracije natriuretičkih peptida unutar raspona koji se smatraju normalnima mogu biti povezane s povećanim rizikom kardiovaskularnih bolesti i smrti u općoj populaciji. To znači da bi jednokratnim mjerenjem koncentracije BNP-a ili NT-proANP-a u općoj populaciji bilo moguće probirati osobe s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti ili kardiovaskularnim bolestima u supkliničkom stadiju. U probiru ne treba zanemariti ni tradicionalne, provjerene čimbenike rizika. Na te bi osobe valjalo usmjeriti preventivne mjere te liječenje prije razvitka manifestne bolesti. Prije uvođenja u praksu potrebno je nalaze ove studije potvrditi daljnjim istraživanjima.

Mogućnosti prevencije kardiovaskularnih bolesti snižavanjem koncentracije natriuretičkih peptida, iako se nalaze u rasponu normalnih vrijednosti, nisu dovoljno istražene.[4]

5.2. Značaj varijacija gena za natriuretičke peptide u populaciji za razvoj kardiovaskularnih bolesti

U populaciji postoje varijacije gena zaduženih za proizvodnju natriuretičkih peptida te varijacije promotora tih gena, koje uzrokuju varijacije u molekulama natriuretičkih peptida te njihovoj količini. To je vjerojatno jedno od objašnjenja „urođene sklonosti“ kardiovaskularnim bolestima kod pojedinih ljudi. Daljnja istraživanja na tom području dat će novi pogled na patogenezu kardiovaskularnih bolesti, a možda i mogućnosti za njihovu prevenciju.[4]

6. NATRIURETIČKI PEPTIDI U LIJEČENJU BOLESTI KARDIOVASKULARNOG SUSTAVA

Biološki učinci natriuretičkih peptida su povećanje natriureze i diureze, dilatacija arterija i vena, inhibicija sustava renin-angiotenzin-aldosteron te simpatičkog živčanog sustava.[3,7,8,9,10] U kardiovaskularnim bolestima, poput zatajenja srca i hipertenzije, sve su to poželjni učinci. Iz toga proizlazi da bi farmakološko pojačanje učinka natriuretičkih peptida moglo imati povoljno djelovanje u liječenju bolesti srca i krvnih žila. Na dva je načina moguće povećati koncentraciju željene tvari u organizmu - unošenjem te tvari u organizam ili inhibicijom njezine razgradnje u organizmu. To su principi na kojima se temelji i razvoj lijekova koji pojačavaju djelovanje natriuretičkih peptida.[1]

Potencijalne nove lijekove treba usporediti s djelovanjem već postojećih lijekova. Diuretici, vazodilatatori, ACEi, ARBs, spironolakton i antagonisti β-adrenergičkih receptora učinkovite su tvari provjerenog djelovanja u liječenju kardiovaskularnih bolesti, poglavito zatajenja srca i hipertenzije. No, s obzirom da su kardiovaskularne bolesti još uvijek najveći uzrok smrtnosti u razvijenom svijetu, cilj je razviti nove djelotvorne lijekove, kao i kombinirati njihovo djelovanje s dosadašnjom terapijom.[4]

6.1. Rekombinantni natriuretički peptidi

Carperitide je rekombinantni humani ANP. Njegovi učinci u organizmu odgovaraju učincima endogenog ANP-a. Lijek je u nekim zemljama registriran za liječenje akutnog zatajenja srca.[4]

Nesiritide je rekombinantni humani BNP. Djelovanje mu je istovjetno endogenom BNP-u.[1,4]

Colucci i sur.[29] proveli su istraživanje na 432 bolesnika s dekompenziranim zatajenjem srca, dispnejom i umorom, s ciljem procjene učinkovitosti nesiritidea u usporedbi s placebom i standardnom terapijom. Uključeni bolesnici nisu bolovali od drugih kardiovaskularnih bolesti. 127 bolesnika sudjelovalo je u studiji učinkovitosti, gdje se kratkotrajni učinak nesiritidea tijekom 6 sati uspoređivao s placebom. 42 bolesnika primila su placebo (5%-tna dekstroza u vodi), 43 bolesnika nesiritide u dozi od 0,3 μg u bolusu praćeno infuzijom od 0,015 μg/kg/min i 42 bolesnika nesiritide u dozi od 0,6 μg u bolusu praćeno infuzijom od 0,030 μg/kg/min. 305 bolesnika sudjelovalo je u komparativnoj studiji, gdje se učinak nesiritidea tijekom 7 dana uspoređivao sa standardnom terapijom i pratile se nuspojave. 102 bolesnika primila su jedan od sljedećih lijekova - dobutamin, milrinon, nitroglicerin ili natrijev nitroprusid. 103 bolesnika primila su nesiritide u dozi od 0,3 μg u bolusu praćeno infuzijom od 0,015 μg/kg/min. 100 bolesnika primilo je nesiritide u dozi od 0,6 μg u bolusu praćeno infuzijom od 0,030 μg/kg/min. U studiji učinkovitosti, nakon 6 sati, zabilježeno je sniženje plućnog kapilarnog tlaka i sistoličkog arterijskog tlaka kod bolesnika koji su primali nesiritide, kao i povećanje srčanog indeksa bez povećanja frekvencije srca. Ti učinci nisu pronađeni kod pacijenata koji su primali placebo. U skupini koja je liječena nesiritideom, za razliku od placeba, značajno je veći broj liječnika i bolesnika svoje globalno kliničko stanje opisao boljim te prijavio smanjenje zaduhe i umora, a zabilježen je i povećani volumen urina bez korištenja diuretika. U jednog bolesnika koji je primao nesiritide zabilježeno je pogoršanje simptoma zatajenja srca te kod jednoga simptomatska hipotenzija i mučnina. U komparativnoj studiji zabilježeno je poboljšanje kliničkog statusa svih bolesnika nakon 6 sati, 24 sata i 7 dana. Dispneja i umor smanjili su se u sve tri skupine, neovisno o lijeku koji su bolesnici primali. Kod pacijenata koji su liječeni nesiritideom zabilježeno je manje korištenje diuretika, s podjednakom diurezom u svim skupinama. Najčešća nuspojava liječenja bila je simptomatska hipotenzija, i to u 4% bolesnika na standardnoj terapiji, u 11% bolesnika liječenih nižom dozom nesiritidea te 17% bolesnika liječenih višom dozom nesiritidea. Bradikardija je kao nuspojava bila također češća u grupi bolesnika liječenih nesiritideom. Stopa smrtnosti u sve 3 skupine bila je jednaka i niti jedna smrt nije bila povezana s primijenjenim lijekovima. Zaključak studije je da je nesiritide djelotvoran u liječenju dekompenziranog zatajenja srca. Pokazuje značajno bolji učinak od placeba, a jednako je dobar kao i standardna terapija. Budući da i standardna terapija ima svoje nepoželjne učinke, autori predlažu nesiritide kao vrijedan dodatak početnoj terapiji dekompenziranog zatajenja srca.

Podatci o dugoročnom utjecaju nesiritidea na učestalost nepoželjnih kliničkih ishoda nisu potpuni. Visoka cijena nesiritidea također je čimbenik

koji prednost daje standardnoj terapiji u liječenju dekompenziranog zatajenja srca.[1]

6.2. Lijekovi koji inhibiraju neutralnu endopeptidazu

Drugi način postizanja veće koncentracije natriuretičkih peptida u krvi je smanjenje njihove razgradnje. Enzim koji razgrađuje natriuretičke peptide je neutralna endopeptidaza ili neprilizin. Inhibicijom tog enzima smanjuje se razgradnja natriuretičkih peptida i povećava njihova koncentracija u krvi. No, isti enzim razgrađuje vazodilatatore bradikinin i adrenomedulin te vazokonstriktore endotelin I i angiotenzin II. Pri inhibiciji enzima, zbog povećanja koncentracije vazokonstriktora, unatoč povišenim koncentracijama natriuretičkih peptida, nema adekvatne vazodilatacije.[1]

Problem povećane koncentracije vazokonstriktora u krvi riješen je pojavom nove generacije lijekova - inhibitora vazopeptidaze. Predstavnik skupine je omapatrilat. Taj lijek inhibira neutralnu endopeptidazu zajedno s djelovanjem ACEi. Kako ACEi smanjuju stvaranje angiotenzina II, inhibicija neutralne endopeptidaze nema značajni učinak na povećanje njegove koncentracije u krvi. To eliminira vazokonstrikciju pa natriuretički peptidi, čija se koncentracija povećava, mogu ostvariti vazodilatacijski učinak. Značajne nuspojave, u obliku angioedema, može uzrokovati povećana koncentracija bradikinina u krvi pri uzimanju lijeka. Bradikinin se fiziološki razgrađuje i pomoću angiotenzin-konvertirajućeg enzima i pomoću neutralne endopeptidaze. Inhibicija oba enzima značajno povećava koncentraciju bradikinina. Bradikinin, osim vazodilatacijskog učinka, povećava propusnost stijenke krvnih žila, što rezultira nastankom angioedema u 2,2% osoba koje uzmu lijek. Iako omapatrilat ima bolji antihipertenzivni učinak od većine lijekova koji se koriste u tu svrhu, ozbiljne nuspojave sprječavaju njegovu primjenu.[1,4]

U posljednje se vrijeme intenzivno istražuje novi lijek LCZ696, koji ujedinjuje djelovanje valsartana, iz skupine ARBs, s inhibicijom neutralne endopeptidaze pomoću tvari nazvane sacubitril.[4,30] ARBs sprječavaju djelovanje angiotenzina II na razini receptora, bez obzira na njegovu povećanu koncentraciju u krvi zbog rada neutralne endopeptidaze. Time je vazokonstrikcijski učinak angiotenzina II spriječen. Angiotenzin-konvertirajući enzim pri tome je funkcionalan i razgrađuje bradikinin, što sprječava razvoj angioedema. Iako svojstva ovog lijeka izgledaju obećavajuće, potrebno je provesti još niz istraživanja.[4]

McMurray i sur.[30] istražili su na 8442 pacijenta sa zatajenjem srca djelovanje lijeka LCZ696 u usporedbi s enalaprilom, lijekom iz skupine ACEi. Svi su uključeni bolesnici imali zatajenje srca II., III. ili IV. stupnja

prema NYHA klasifikaciji, ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula <40%, koncentraciju BNP-a u krvi ≥150 pg/ml te koncentraciju NT-proBNP-a ≥600 pg/ml. Isključni kriteriji bili su hipotenzija s krvnim tlakom <95 mmHg, angioedem u povijesti bolesti te značajne nuspojave pri uzimanju lijekova iz skupine ACEi i ARBs. 2 su tjedna svi bolesnici, uz ostale lijekove za liječenje zatajenja srca, umjesto svog dotadašnjeg ACEi ili ARBs primali enalapril u dozi od 10 mg 2 puta dnevno. Sljedećih su 6 tjedana svi primali LCZ696 umjesto enalaprila. Početna doza od 100 mg 2 puta dnevno, povećana je na 200 mg 2 puta dnevno. U daljnji je dio istraživanja ušlo 8399 bolesnika, koji su nasumično raspoređeni u 2 skupine. 4187 bolesnika liječeno je lijekom LCZ696 u dozi od 200 mg 2 puta dnevno, a 4212 liječeno je enalaprilom u dozi od 10 mg 2 puta dnevno. Liječenje je provedeno dvostruko-slijepom metodom. Neovisno o pripadnosti skupini, bolesnici su primali sve ostale propisane lijekove za liječenje zatajenja srca, osim ACEi i ARBs. Bolesnici su praćeni svakih 2 do 8 tjedana tijekom prva 4 mjeseca, kasnije jednom svaka 4 mjeseca. Nakon praćenja bolesnika tijekom 27 mjeseci, istraživanje je završeno jer je LCZ696 dostigao unaprijed zadanu granicu prednosti nad enalaprilom. Tijekom studije umrlo je 558 bolesnika (13,3%) liječenih LCZ696 te 693 bolesnika (16,5%) liječenih enalaprilom, što predstavlja statistički značajnu razliku. Zbog zatajenja srca hospitalizirano je 537 bolesnika (12,8%) liječenih LCZ696 i 658 bolesnika (15,6%) liječenih enalaprilom, što je također statistički značajna razlika. Razlike u broju bolesnika u skupinama koji su tijekom liječenja dobili fibrilaciju atrija ili zatajenje bubrežne funkcije nisu bile statistički značajne. Hipotenzija se javljala češće u skupini liječenoj lijekom LCZ696, no nije zahtijevala prekid terapije. U skupini bolesnika liječenih enalaprilom značajno su se češće javljali kašalj i hiperkalijemija. Također je značajno manji broj bolesnika u skupini liječenoj LCZ696 prekinuo liječenje zbog nuspojava. Angioedem se javio u 19 bolesnika liječenih lijekom LCZ696, u usporedbi s 10 bolesnika liječenih enalaprilom, što ne predstavlja statistički značajnu razliku. Istraživanje je pokazalo da je LCZ696, u usporedbi s enalaprilom, značajno smanjio učestalost hospitalizacije i smrti u bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, i to bez značajne razlike u nuspojavama između lijekova. Korist od ovog istraživanja u praksi bi bila postignuta kod bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, koji bi, uz ostalu standardnu terapiju, ACEi ili ARBs zamijenili lijekom LCZ696.

7. ZAKLJUČAK

Kroz samo nekoliko desetljeća natriuretički peptidi postali su, od potpuno nepoznatih molekula, predmet zanimanja u svim poljima biomedicinskih znanosti. Molekularna biologija te biokemija proučavaju strukture molekula natriuretičkih peptida i njihovih receptora, unutarstanične signalne kaskade aktivirane vezanjem natriuretičkih peptida na receptore te promjene u biologiji stanice koje se pri tome javljaju. Bazične medicinske grane bave se učinkom natriuretičkih peptida na pojedine organske sustave te organizam u cjelini, u zdravlju i bolesti. Klinička medicina koristi natriuretičke peptide za dijagnostiku bolesti i hitnih stanja, za praćenje i utvrđivanje prognoze bolesti, kao i za prilagodbu terapije pojedinom bolesniku. Farmaceutska industrija u natriuretičkim peptidima i molekulama koje reguliraju njihovu koncentraciju vidi nove, djelotvornije lijekove za liječenje kardiovaskularnih bolesti. Genetika proučava varijacije gena koji kodiraju natriuretičke peptide, s ciljem razjašnjavanja sklonosti nekih ljudi obolijevanju od kardiovaskularnih bolesti.

S obzirom da su kardiovaskularne bolesti vodeći uzrok obolijevanja i smrti u razvijenom svijetu,[4] istraživanje novih metoda prevencije, otkrivanja i liječenja tih bolesti se nastavlja i proširuje. Daljnje istraživanje natriuretičkih peptida sigurno nudi nove odgovore.

8. SAŽETAK

Značaj i uloga natriuretičkih peptida u kardiovaskularnim bolestima, Iva Klobučar

U obitelj natriuretičkih peptida pripadaju atrijski natriuretički peptid (ANP), B-tip natriuretički peptid (BNP), C-tip natriuretički peptid (CNP), „dendroaspis“ natriuretički peptid (DNP), urodilatin, urogvanilin i gvanilin. U ovom radu pozornost je usmjerena na ANP i BNP.

Natriuretičke peptide ANP i BNP izlučuju miociti srca, a u manjoj se količini izlučuju i u drugim organima. Podražaj koji izaziva izlučivanje natriuretičkih peptida je istezanje miocita srca povećanim volumenom krvi u atrijima i ventrikulima. Natriuretički peptidi djeluju na bubreg, gdje povećavaju izlučivanje natrija i vode. Imaju dilatacijski učinak na arterije i vene. Također inhibitorno djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i simpatički živčani sustav. Ukupni cilj njihovog djelovanja je smanjiti volumen cirkulirajuće krvi i perifernu vaskularnu rezistenciju, što smanjuje i istezanje miocita srca.

Koncentracija natriuretičkih peptida u krvi povećana je u kardiovaskularnim bolestima. Mjerenje koncentracije natriuretičkih peptida ima dijagnostičku važnost u razlučivanju dispneje kardijalnog uzroka od drugih oblika dispneje. Koncentracija natriuretičkih peptida u krvi povezana je s napredovanjem i prognozom zatajenja srca, valvularnih bolesti srca, kao i prognozom bolesnika nakon infarkta miokarda. Predlaže se i prilagodba terapije zatajenja srca prema razini natriuretičkih peptida. Novija istraživanja dokazuju vrijednost mjerenja natriuretičkih peptida u općoj populaciji jer su njihove više, ali još uvijek normalne vrijednosti, povezane s povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Na isti se način mogu probirati i ljudi koji već boluju od bolesti srca i krvnih žila, ali nemaju simptome.

Natriuretički peptidi imaju ulogu i u liječenju zatajenja srca i hipertenzije. Rekombinantne molekule humanih natriuretičkih peptida u nekim su zemljama odobrene za primjenu. Lijekovi koji inhibiraju neutralnu endopeptidazu, enzim koji razgrađuje natriuretičke peptide, u kombinaciji s inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima ili antagonistima AT_1 receptora za angiotenzin II (engl. AT_1 receptor blockers - ARBs) proučavaju se u studijama i uspoređuju sa standardnom terapijom zatajenja srca i hipertenzije. U tijeku su istraživanja lijeka LCZ696, kombiniranog inhibitora neutralne endopeptidaze i ARBs, koji uz odličan antihipertenzivni učinak ne pokazuje izražene nuspojave svojih prethodnika.

Ključne riječi: natriuretički peptidi, BNP, kardiovaskularne bolesti, zatajenje srca, inhibitori neutralne endopeptidaze

9. SUMMARY

Importance and role of natriuretic peptides in cardiovascular diseases, Iva Klobučar

Members of the natriuretic peptide family are atrial natriuretic peptide (ANP), B-type natriuretic peptide (BNP), C-type natriuretic peptide (CNP), dendroaspis natriuretic peptide (DNP), urodilatin, uroguanylin and guanylin. The main subjects of this paper are ANP and BNP.

ANP and BNP are released from cardiomyocytes, and also in smaller amounts from other organs. Myocardial stretching, caused by increased blood volume in heart chambers, is the main stimulus for natriuretic peptide release. Natriuretic peptides increase renal sodium and water excretion. They also dilate arteries and veins. Natriuretic peptides antagonize renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nervous system. Their main goal is to decrease blood volume and peripheral vascular resistance, what helps to reduce myocardial stretching.

In cardiovascular diseases there is a high concentration of natriuretic peptides in blood. Measurement of natriuretic peptide concentration in blood helps physicians to distinguish cardiac and noncardiac dyspnea and to make the right diagnosis. Natriuretic peptide concentration in blood is related to the progression and prognosis of heart failure, valvular heart disease and also to the prognosis after myocardial infarction. Some authors recommend natriuretic peptide-guided treatment of heart failure. The latest studies show the value of the natriuretic peptide concentration measurement in general population. Higher concentrations, but still under the threshold, are connected to the increased cardiovascular risk. This test would also be useful to find those who already have cardiovascular disease, but are still asymptomatic.

Natiuretic peptides also have a role in treatment of heart failure and hypertension. Recombinant human natriuretic peptides have already been approved for use in some countries. Drugs which inhibit neutral endopeptidase, the natriuretic peptide-degrading enzyme, combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or AT_1 receptor blockers (ARBs), are studied and compared to standard heart failure and hypertension treatment. Research about new drug LCZ696, the combined inhibitor of neutral endopeptidase and ARBs, is in progress. LCZ696 has great antihypertensive effect without side effects related to the use of other neutral endopeptidase inhibitors.

Keywords: natriuretic peptides, BNP, cardiovascular diseases, heart failure, neutral endopeptidase inhibitors

10. LITERATURA

1. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003;362:316-22.

2. Lisy O, Lainchbury JG, Leskinen H, Burnett JC Jr. Therapeutic actions of a new synthetic vasoactive and natriuretic peptide, dendroaspis natriuretic peptide, in experimental severe congestive heart failure. Hypertension 2001;37:1089-94.

3. Stanton BA, Koeppen BM. Solute and water transport along the nephron: tubular function. U: Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology. 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008. str. 582-93.

4. Volpe M, Rubattu S, Burnett J Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. Eur Heart J 2014;35:419-25.

5. Nayer J, Aggarwal P, Galwankar S. Utility of point-of-care testing of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide) in the emergency department. Int J Crit Illn Inj Sci 2014;4:209-15.

6. Koeppen BM, Stanton BA. Signal transduction, membrane receptors, second messengers, and regulation of gene expression. U: Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology. 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008. str. 37-47.

7. Degoricija V. Uloga sekundarnog hiperaldosteronizma i atrijskog natriuretskog peptida u održavanju ravnoteže soli i ishodu bolesti u cirozi jetre (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet; 2004. str. 1-183.

8. Vrbanec D. Endogeni bioaktivni spojevi u patofiziološkim procesima. Natriuretički peptidi tipa A, B i C. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 424-5.

9. Stanton BA, Koeppen BM. Control of body fluid osmolality and volume. U: Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology. 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008. str. 609-18.

10. Hall JE. Stvaranje mokraće u bubrezima: II. Reapsorpcija i sekrecija u bubrežnim kanalićima. U: Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 338-9.

11. Silbernagl S, Despopoulos A. Kidneys, salt and water balance. U: Silbernagl S, Despopoulos A. Color atlas of physiology. 6. izdanje. New York: Thieme; 2009. str. 152-72.

12. Hall JE. Zatajivanje srca. U: Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 12. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 255-64.

13. Mann DL, Chakinala M. Heart failure and cor pulmonale. U: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison`s principles of internal medicine.18. izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. str. 1901-15.

14. Pappano AJ. Regulation of the heart and vasculature. U: Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy Physiology. 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2008. str. 373.

15. Braunwald E, Loscalzo J. Edema. U: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison`s principles of internal medicine.18. izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. str. 290-4.

16. Manola Š, Pavlović N, Radeljić V, Delić Brkljačić D, Pintarić H, Štambuk K i sur. B-type natriuretic peptide as predictor of heart failure in patients with acute ST elevation myocardial infarction, single-vessel disease, and complete revascularization: follow-up study. Croat Med J 2009;50:449-54.

17. Weitz JI. Pulmonary embolism. U: Goldman L, Schafer AI i sur. Goldman´s Cecil medicine. 24. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. str. 599-600.

18. Varga J. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders. U: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison`s principles of internal medicine.18. izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. str. 2757-69.

19. Longmore M, Wilkinson IB, Davidson EH, Foulkes A, Mafi AR. Cardiovascular medicine. U: Longmore M, Wilkinson IB, Davidson EH, Foulkes A, Mafi AR. Oxford handbook of clinical medicine. 8. izdanje. Oxford: Oxford University Press; 2012. str. 128-31.

20. Massie BM. Heart failure: Pathophysiology and diagnosis. U: Goldman L, Schafer AI i sur. Goldman´s Cecil medicine. 24. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. str. 302.

21. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P i sur. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161-7.

22. Van Veldhuisen DJ, Linssen GCM, Jaarsma T, Van Gilst WH, Hoes AW, Tijssen JGP i sur. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2013;61:1498-506.

23. Miličić D. Zatajivanje srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2008. str. 459-69.

24. McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure: Management and prognosis. U: Goldman L, Schafer AI i sur. Goldman´s Cecil medicine. 24. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. str. 313-7.

25. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LWM, Erntell H i sur. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. Eur Heart J 2014;35:1559-67.

26. Lee TH. Chest Discomfort. U: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison`s principles of internal medicine.18. izdanje. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011. str. 102-7.

27. Lange RA, Hillis LD. Acute coronary syndrome: Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. U: Goldman L, Schafer AI i sur. Goldman´s Cecil medicine. 24. izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2012. str. 433.

28. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T i sur. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med 2004;350:655-63.

29. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, Abraham WT, Bourge RC, Johnson AD i sur. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. N Engl J Med 2000;343:246-53.

30. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR i sur. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014;371:993-1004.

11. PRILOZI

11.1. Popis kratica

AC		adenilat ciklaza
ACEi	angiotensin-converting enzyme inhibitors	inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima
ACS	acute coronary syndrome	akutni koronarni sindrom
ADH		antidiuretski hormon
ANP	atrial natriuretic peptide	atrijski natriuretički peptid
ARBs	AT_1 receptor blockers	antagonisti AT_1 receptora za angiotenzin II
BMI	body-mass index	indeks tjelesne mase
BNP	B-type natriuretic peptide	B-tip natriuretički peptid
cAMP		ciklički adenozin-monofosfat
cGMP		ciklički gvanozin-monofosfat
CK	creatin kinase	kreatin kinaza
CKMB	creatin kinase MB	izoenzim kreatin kinaze MB
CNP	C-type natriuretic peptide	C-tip natriuretički peptid
CVI		cerebrovaskularni inzult
DNP	dendroaspis natriuretic peptide	
EF		ejekcijska frakcija
GC		gvanilil ciklaza
GTP		gvanozin-trifosfat
KOPB		kronična opstruktivna plućna bolest
mg		miligram
µg		mikrogram
µg/kg/min		mikrogram po kilogramu u minuti
min		minuta
mmHg		milimetar žive
NPR-A	natriuretic peptide receptor A	A receptor za natriuretičke peptide
NPR-B	natriuretic peptide receptor B	B receptor za natriuretičke peptide
NPR-C	natriuretic peptide receptor C	C receptor za natriuretičke peptide
NSTEMI	non-ST segment elevation myocardial infarction	infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta
NT-proANP	N-terminal proANP	amino-kraj proANP-a
NT-proBNP	N-terminal proBNP	amino-kraj proBNP-a
NYHA	New York Heart Association	
PCI	percutaneous coronary intervention	perkutana koronarna intervencija
pg/ml		pikogram po mililitru
PKG		protein kinaza ovisna o cGMP-u
STEMI	ST segment elevation myocardial infarction	infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta
TIA		tranzitorna ishemijska ataka
VAD	ventricular assist device	potporni ventrikulski uređaj

11.2. Popis slika

Slika 2.2.-1. Vezanje natriuretičkih peptida na ciljne receptore i unutarstanična signalna kaskada koja omogućuje njihovo djelovanje. Razgradnja natriuretičkih peptida. ……2

Slika 2.3.-1. Fiziološki učinci natriuretičkih peptida. ……....4

12. ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Vesni Degoriciji, na početnom usmjeravanju, korisnim savjetima i pomoći tijekom pisanja diplomskog rada.

13. ŽIVOTOPIS

Iva Klobučar rođena je 1990. godine u Osijeku. Završila je Opću gimnaziju Srednje škole Valpovo 2009. godine. Na državnom natjecanju iz biologije za učenike 4. razreda gimnazije osvojila je 2. mjesto.

Godine 2009. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu osvojivši 1. mjesto na prijemnom ispitu. Nagrađena je Dekanovom nagradom za najbolju studenticu 1. godine studija. Trenutno je studentica 6. godine, s prosjekom ocjena 4,90. 2014. godine odradila je stručnu praksu u trajanju od mjesec dana u Sveučilišnoj klinici Hamburg - Eppendorf na odjelu Opće i intervencijske kardiologije, u organizaciji Ureda za međunarodnu suradnju Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Hamburgu. Tijekom 3 godine radila je kao demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku. Članica je Studentske sekcije za neuroznanost. Od 1. godine studija prima državnu stipendiju za osobito darovite studente.