

# Kopeptín ako nový, významný marker pri diagnostike a odhade prognózy akútnych kardiovaskulárnych ochorení, šokových stavov a hyponatriémií

Hrnčiar J

*Interná klinika FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika*

Hrnčiar J. **Copeptin as a novel and significant marker in the diagnostics and prognosis of acute cardiovascular diseases and hyponatremias.** Cardiology Lett. 2011;20(4):311–317

**Abstract.** In contemporary clinical praxis copeptin, a C-terminal polypeptide of the prohormone molecule of arginine vasopressin (AVP) or the antidiuretic hormone (ADH), has proved to be (given the stability of its molecule) a timely and sensitive marker of acute myocardial infarction (AMI), congestive heart failure and cerebrovascular accident (CVA) where the V1 AVP receptors are pathogenetically more involved. The levels of copeptin and levels of troponin T in AMI even enable mortality prognosis of the disease. Normal levels of copeptin and troponin 4-6 hours after first symptoms appear rule out AMI and have a 99 percent negative predictive value. Copeptin is a less specific and sensitive marker in the differentiation of hyponatremia and SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion), in which mainly V2 receptors are pathogenetically involved, than in cardiovascular diseases. Low levels of copeptin were detected only in cases of hyponatremia in primary polydipsia. Although the highest levels were present in hypovolemic hyponatremia, they overlapped in hypovolemic and dilution hyponatremia in individual patients, which made it difficult to differentiate these on the basis of copeptin levels. AVP and copeptin are the answer of the organism to any form of intensive stress. Tab. 4, Ref. 36, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Key words:** copeptin – marker of acute CVD – marker of intensity of stress and hyponatremias

Hrnčiar J. **Kopeptín ako nový, významný marker pri diagnostike a odhade prognózy akútnych kardiovaskulárnych ochorení, šokových stavov a hyponatriémií.** Cardiology Lett. 2011;20(4):311–317

**Abstrakt.** C-terminálny polypeptid prohormonálnej molekuly arginínvazopresínu (AVP), či antidiuretického hormónu (ADH), akým je kopeptín, sa v klinickej praxi v súčasnosti ukázal pri stabilite jeho molekuly vhodným, včasným a senzitívnym markerom prítomnosti akútneho infarktu myokardu (AIM), kongestívneho srdcového zlyhania a náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP), kde sú patogeneticky viac zaangažované V1-receptory AVP. Výška hladín kopeptínu pri AIM spolu s troponínom T (TnT) boli vhodnými markermi aj prognózy ochorenia vzhľadom na mortalitu. Normálne hladiny kopeptínu a TnT v čase do 4 – 6 hodín od vzniku príznakov vylučovali prítomnosť AIM a mali až 99% negatívnu prediktívnu hodnotu. Pri diferenciácii hyponatriémií a syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), kde sú patogeneticky zainteresované najmä V2-receptory, kopeptín vykazoval ako marker nižšiu senzitivitu ako pri kardiovaskulárnych ochoreniach. Nízke hladiny kopeptínu sa našli len pri hyponatriémiách pri primárnej polydipsii. Najvyššie sice boli pri deplečných hyponatriémiách, ale u jednotlivých pacientov sa pri deplečných a dilučných hyponatriémiách vzájomne prekrývali, takže jednotlivých pacientov bolo pomocou hladín kopeptínu len ťažko oddiferencovať. AVP a kopeptín je vlastne súčasťou neurohormonálnej odpovede organizmu na intenzitu akéhokoľvek závažného stresu. Tab. 4, Lit. 36, Online full text (Free, PDF) [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk)

**Kľúčové slová:** kopeptín – marker akútnych KVO – marker intenzity stresu a hyponatriémií

Kopeptín je 39 aminokyselinový C-terminálny fragment prohormonálnej molekuly arginínvazopresínu (AVP), či antidiuretického hormónu (ADH), ktorý reguluje bilanciu vody a sodíka (Na) a tým aj funkciu obličiek a kardiovaskulárneho systému. Kopeptín sa ukazuje ako nový perspektívny marker pri diagnostike a pri odhadovaní prognózy viacerých kardiovaskulárnych ochorení, ako je akútny infarkt myokardu (AIM), kongestívne srdcové zlyhávajú, náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) a podobne. Uplatňuje sa však aj v diferenciálnej diagnostike hyponatriémií a syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Nesprávne rozpoznanie a neprimerané liečenie hyponatriémií ohrozuje pacienta poškodením mozgu osmotickou pontinnou myelinolýzou s následnou až 50 % mortalitou. Napriek tomu stanovenie hladín ADH, či AVP sa v klinickej praxi doposiaľ neosvedčilo ako priamy marker na diferenciálnu diagnostiku príčin a typov hyponatriémií a porúch funkcie obličiek, ani ako marker prítomnosti a prognózy najčastejších závažných kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Príčinou toho sú nízke hodnoty AVP v plazme, jeho krátky biologický polčas, nestabilita jeho molekuly a väzba na trombocyty i ďalšie predmetodické a metodické problémy pri jeho stanovení. V súčasnosti tieto problémy, zdá sa, vyriešil kopeptín, ako stabilný, ekvimolárny fragment prohormonálnej molekuly AVP, ktorý by sa mohol stať vhodným markerom zlyhávania srdca, AIM i NCMP, ako aj markerom SIADH a hyponatriémií i iných ochorení ako všeobecný marker závažnosti stresu (1).

Kopeptín popísal ako prvý roku 1972 Holwerda (2) ako fragment stabilnej prohormonálnej molekuly ADH, či AVP s doteraz málo objasnenou funkciou a významom. Z hľadiska klinickej praxe je to podobný marker ako C-peptid pri klasifikácii diabetu na inzulín deficitný (DM 1. typu) a inzulín rezistentný (DM 2. typu), kde hypersekreciou inzulínu sa kompenzuje inzulínová rezistencia, ktorá stojí v pozadí etiopatogenézy početných ochorení, zahrnutých do syndrómu inzulínovej rezistencie, respektíve metabolického syndrómu. AVP pôsobí väzbou na svoje V1, V2 a V3 receptory (respektíve nazývané aj V1b receptory) cez G-protein-coupled receptory (GPCR) (3). Väzba na V1 receptory spôsobuje vazokonstrikciu zvýšením vstupu  $Ca^{++}$  do buniek cievnej steny prostredníctvom G-proteínom indukovaného nitroinozitolfosfátu a diacylglycerolu (odtiaľ názov vazopresín), kým väzba na V2 receptory, ktoré sú lokalizované najmä v renálnych zberných kanálikoch, zvyšuje intracelulárny cAMP prostredníctvom Gs signálnej cesty. Vzostup cAMP má potom dva následné efekty na homeostázu Na a vody: 1. Stimuluje syntézu mRNK akvaporínu a 2. Pohyb vezikul k apikálnej plazmatickej membráne zberných kanálikov, kde akvaporín umožňuje resorpciu vody, prítomnej v moči a tým aj následný vzostup jej objemu v organizme. Odtiaľ pochádza aj názov ADH pre tú istú molekulu. V3 receptory sa nachádzajú v adenohipofýze, kde ich aktiváciou sa stimuluje sekrécia ACTH (4), čo poukazuje na väzbu AVP k stresu. AVP sa viaže aj na

oxytocínové receptory endotelu cievnej steny, kde prostredníctvom NO podmieňuje vazodilatáciu (5). Predpokladá sa, že touto cestou stimuluje aj výdaj átriového nátriumrického peptidu (ANP) (6), kým väzbou na V2 receptory podmieňuje vazodilatáciu a negatívnu inotropiu myokardu (7). Ďalej sa pokúsime analyzovať, ako sa kopeptín v súčasnosti osvedčuje v klinickej praxi ako stresový hormón pri diagnostike a odhadovaní prognózy závažných KVO, ako aj pri diferenciálnej diagnostike a terapii hyponatriémií a SIADH.

### Kopeptín a AVP počas experimentálneho kardiovaskulárneho posthemoragického šoku

Vysoké hladiny AVP pri kardiovaskulárnom šoku sú už dávnejšie známe z viacerých štúdií a aplikácia AVP sa aj v klinickej praxi užíva pri zástave srdca a pri liečbe šokových stavov (8, 9). Uplatňuje sa tu aktivácia najmä V1 receptorov. Podobne ako AVP aj kopeptín pri experimentálnom hemoragickom šoku stúpa už po dvoch hodinách u zvierat z priemerných 7,5 pmol/l až na 225 pmol/l a dosahuje vrchol po troch hodinách (269 pmol/l). Po opätovnom začatí reperfúzie za hodinu, naopak, kopeptín následne klesá na 123 pmol/l a potom ďalej až k 24 pmol/l ku koncu experimentu (10). Kopeptín pri tom tesne kopíruje pohyb hladiny AVP, čo potvrdzuje jeho funkciu dobrého markera aj pri posthemoragickom šoku a ďalších závažných ochoreniach, ako je septický šok a podobne (11).

### Kopeptín ako marker akútneho infarktu myokardu a závažnosti stresu

Prvé údaje o tom, že by kopeptín mohol byť vhodným markerom v diagnostike a odhadovaní prognózy aj u AIM, pochádzajú od Kahna a spol. (12) zo štúdie súboru 980 pacientov. Kopeptín bol najvyšší prvý deň od vzniku AIM, potom sa síce znižoval, ale stabilne ostával naďalej zvýšený počas ďalších dvoch až piatich dní. Bol vyšší u tých pacientov, ktorý neskôr zomreli alebo museli byť rehospitalizovaní pre náhle zlyhanie srdca. Aj Rechlin a Muler (13) študovali správanie sa kopeptínu u 487 pacientov na urgentnom príjmovom oddelení. Zistili, že kopeptín bol zvýšený u AIM už za 4 hodiny od nástupu príznakov, t. j. ešte v období kedy troponín T (TnT), ako špecifický marker lézie myokardu ešte nebol zvýšený. Keď TnT po 4 – 6 hodinách začal stúpať, kopeptín už naopak začal klesať. Ak kopeptín pri prijatí pacienta bol normálny a súčasne bol normálny aj TnT, malo to až 99 % vylučovaciu hodnotu pre možnú prítomnosť AIM už v prvých hodinách hospitalizácie, čo je dôležité aj pre rozhodovanie sa pre indikáciu napríklad včasnej koronárnej intervencie. Príčinou zvýšenia kopeptínu, či AVP pri AIM je zjavne prítomný stres, ako o tom svedčí súčasný vzostup aj

CRH a kortizolu, kým ACTH môže byť po dvoch hodinách aj zvýšením kortizolu už potlačený, ale napríklad pri experimentálnej embólii ACTH a AVP stúpali súčasne už počas prvých 40 minút (14, 15). Kombinácia súčasného stanovenia kopeptínu a TnT do štyroch hodín spresňuje teda vylučovanie prítomnosti AIM, ak ich hodnoty ostávajú v normálnom rozmedzí. Ak sú hodnoty kopeptínu a TnT zvýšené, potvrdzuje to naopak prítomnosť AIM, hoci menšou prediktívnou silou dôkazov. Dokumentuje to aj **tabuľka 1**.

Vyššia pozitívna prediktívna hodnota kombinácie kopeptínu a TnT pravdepodobne súvisí aj s tým, že hladiny kopeptínu a AVP môžu zvyšovať nielen intenzita stresu, ale aj používané lieky a asociované ďalšie nekarđiovaskulárne ochorenia u polymorbidného pacienta.

### Kopeptín a AVP ako markery srdcového zlyhávania

Zahrnutie AVP do patogenézy kongestívneho srdcového zlyhávania sa v literatúre uvádzalo už opakovan. Pri chronickom kongestívnom srdcovom zlyhavaní AVP prostredníctvom svojich V1 receptorov sprostredkuje svoj efekt na zhoršenie systolickej funkcie srdca a stimulácie ventrikulárnej hypertrofie i remodelácie myokardu (16), takže použitie blokátorov V-receptorov by mohlo byť novou perspektívnou liečbou aj CHSZ. Pacienti s potvrdeným zvýšením hladín AVP pri AIM na viac ako 12 dní mali horšiu prognózu (17, 18), čo rovnako potvrdzovali aj hladiny kopeptínu. Kombinácia kopeptínu a BNP ešte viac spresnila túto predikčnú hodnotu smrti pri chronickom srdcovom zlyhavaní (CHSZ) do 60 dní (19, 20). Aj tu teda prichádza možnosť výberu týchto pacientov na liečbu vaptanmi ako blokátormi V2 receptorov. Hodnoty kopeptínu korelovali podľa výšky v jednotlivých kvartiloch s mortalitou pacientov. Pacienti s hodnotami kopeptínu pod 5,75 pmol/l mali najnižšiu mortalitu (pod 12 %) v nasledujúcich 24 mesiacoch, kým pacienti v najvyššom kvartile s hodnotami kopeptínu nad 21,7 pmol/l mali mortalitu nad 50 %. Kopeptín tu mal lepšiu prediktívnu hodnotu dokonca ako známe markery srdcového zlyhania, akým je átriový nátriumurický peptid (ANP), či mozgový nátriumurický peptid (BNP), respektíve jeho prekursor NT-proBNP.

### Kopeptín ako marker stresu pri náhlej cievnej mozgovej príhode

Kopeptín sa našiel zvýšený aj pri náhlej cievnej mozgovej príhode (NCMP) (21) a bol rovnako asociovaný aj s prognózou pacienta. Pacienti s hodnotami kopeptínu pod 8,2 pmol/l mali najnižšiu mortalitu, kým u tých so zlou prognózou bola hodnota kopeptínu nad 19,4 pmol/l. Platilo to aj pre prognózu 90-dňovej mortality. U prežívajúcich bol kopeptín pod 9,5 pmol/l, kým u tých, čo exitovali, nad 17,8 pmol/l, t. j. viac ako 25 % pacientov s NCMP zomrelo v najvyššej tertile hodnôt kopeptínu nad 17,8 pmol/l, kým v 2. a 3. tertile bola mortalita len 5 %. Treba však poznamenať, že u NCMP, traumách mozgu i subarachnoidálnom krvácaní sa často indukuje aj vznik SIADH, ktorý sa pozoruje aj u početných ďalších pridružených chorôb a po používaní rôznych liekov (**tabuľky 2 a 3**).

### Kopeptín ako marker v diagnostike hyponatriémií a SIADH

Fenske a spol. (22) v roku 2009 v diferenciálnej diagnostike hyponatriémií ako vhodného markera sekrécie ADH, či vazopresínu, použili kopeptín. Zo štúdie vyplynulo, že nízke hladiny kopeptínu pod 3 pmol/l spoľahlivo identifikovali len dilučnú hyponatrémiu pri primárnej polydipsii (napríklad u potátorov piva), ale pri iných formách dilučnej hyponatriémie, ako aj pri SIADH a edémových stavoch a rôznych typoch aj deplečnej hyponatriémie sa vo svojich zvýšených hladinách hodnoty vzájomne prekrývali, takže jednotlivých pacientov len pomocou kopeptínu nebolo možné spoľahlivo oddiferencovať, hoci pri deplečnej hyponatriémie boli hladiny kopeptínu štatisticky významne vyššie, takže doterajšie dilemy diferenciálnej diagnostiky pacientov so stratovými, hemodilučnými hyponatrémiami a SIADH pretrvávajú a použitie kopeptínu tu neprineslo toľko pozitív ako pri diagnostike a odhadovaní prognózy viacerých akútnych kardiovaskulárnych ochorení. Výsledky z početných štúdií naznačujú, že kopeptín sa javí ako veľmi senzitívny, ale menej špecifický marker stresu rôznych ochorení. Vykazuje väzbu k akémukoľvek závažnému stresu a potom aj väzbu napríklad k inzulínovej rezistencii, hyper-

**Tabuľka 1** Hodnoty kopeptínu

*Table 1 Levels of copeptin*

| Hodnota kopeptínu<br>(Level of copeptin) | Senzitivita (%)<br>(Sensitivity) | Špecifita (%)<br>(Specificity) | Pozitívna prediktívna hodnota<br>(Positive predictive value) | Negatívna prediktívna hodnota<br>(Negative predictive value) |
|------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 9 pmol/l                                 | 98,5 %                           | 63,7 %                         | 36,2 %                                                       | 99,5 %                                                       |
| 14 pmol/l                                | 97,7 %                           | 76,3 %                         | 46,4 %                                                       | 99,4 %                                                       |
| 18 pmol/l                                | 97,0 %                           | 81,6 %                         | 52,5 %                                                       | 99,2 %                                                       |
| 24 pmol/l                                | 96,2 %                           | 85,3 %                         | 57,5 %                                                       | 99,1 %                                                       |

**Tabuľka 2** Lieky a faktory, ktoré ovplyvňujú sekréciu alebo účinok ADH a aj hladiny kopeptínu**Table 2** Medicaments and factors influencing secretion or effect of ADH and the levels of copeptin

| Faktory stimulujúce sekréciu ADH<br>(Factors stimulating secretion of ADH)                    |                                                                                           | Faktory inhibujúce sekréciu alebo účinok ADH<br>(Factors inhibiting secretion of ADH)                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prostaglandín E ( <i>Prostaglandin E</i> )                                                    | Vinkristín ( <i>Vincristine</i> )                                                         | Fenytoín ( <i>Fenytoine</i> )                                                                        |
| Morfin a jeho analógy<br>( <i>Morphine and analogues</i> )                                    | Cyklofosfamid ( <i>Cyclophosphamide</i> )                                                 | Alkohol ( <i>Ethanol</i> )                                                                           |
| Nikotín ( <i>Nicotine</i> )                                                                   | Klofibrát ( <i>Clofibrate</i> )                                                           | Alfa-adrenergé lieky a látky ( <i>Alfa-adrenergic medicaments</i> )                                  |
| Beta-adrenergé látky<br>( <i>Beta-adrenergic substances</i> )                                 | Karbamazepín ( <i>Carbamazepine</i> )                                                     | Nátriumurické peptidy ( <i>Natrium uretic peptides</i> )                                             |
| Anestetiká ( <i>Anaesthetics</i> )                                                            | Barbituráty ( <i>Barbiturates</i> )                                                       | Demeklocyklín (nefrotoxická) [ <i>Demeclocycline (nephrotoxicity)</i> ]                              |
| Hypoxia                                                                                       | Acetylcholín ( <i>Acetylcholine</i> )                                                     | Litiumcarbonicum (nefrotoxická) ( <i>nephrotoxicity</i> )                                            |
| Hyperkapnia ( <i>Hypercapnia</i> )                                                            | Histamín ( <i>Histamine</i> )                                                             | Antagonisty V2 receptorov (tzv. vaptany) [ <i>V2 receptor antagonist (Vaptanes)</i> ]                |
| Angiotenzín II ( <i>Angiotensine II</i> )                                                     | Metoklopramid ( <i>Metoclopramide</i> )                                                   | Cerivaptan – blokátor V1 + V2 receptorov ( <i>Cerivaptane – V1 + V2 receptors blocker</i> )          |
| Tiazidy – diuretiká<br>( <i>Thiazide – diuretics</i> )                                        | Antidepresíva typu SSRI<br>( <i>Antidepressives type SSRI</i> )                           | Satavaptan – selektívny blokátor V2 receptorov ( <i>Satavaptan – selective V2 receptor blocker</i> ) |
| Sartany (blokátory angiotenzínu II rr)<br>( <i>Sartans – blockers of angiotensine II rr</i> ) | Neuroleptiká a početné ďalšie lieky<br>( <i>Neuroleptics and many other medicaments</i> ) | Tolvaptan – selektívny blokátor V2 receptorov ( <i>Tolvaptan – selective V2 receptor blocker</i> )   |

ADH – antidiuretický hormón (*anti diuretic hormone*)

tenzii, DM 2. typu, mikrolalbuminúrii a iným fenoménom syndrómu inzulínovej rezistencie (SIR).

Hyponatriémia 130 mmol/l a nižšia sa pri tom zistí asi u 15 – 30 % hospitalizovaných pacientov, najmä u starších ľudí, na JIS, po rôznych operačných zákrokoch v celkovej anestéze, na psychiatrických oddeleniach po aplikácii rôznych psychofarmák (antidepresíva typu SSRI). Asi 11 – 25 % hyponatriémií tvorí hemodilučná hyponatriémia, podmienená zriedkavo primárnou polydipsiou, častejšie neprimeranou sekréciou antidiuretického hormónu (SIADH) alebo prítomnosťou edémových stavov, kde sú patogeneticky viac zaangažované V2 receptory. SIADH opísali ako prví v roku 1957 Schwartz a Bartter ako paraneoplastický endokrinný fenomén pri malobunkovom karcinóme pľúc, kde tumor ektopicky a autonómne produkoval ADH. Dnes vieme, že paraneoplastická ektopická produkcia ADH sa vyskytuje aj pri iných maligných nádoroch, ale aj pri viacerých nenádorových ochoreniach pľúc a následkom pôsobenia početných liekov i drog (extáza, morfin a jeho deriváty, antidepresíva a podobne). Niektorí pacienti pri hyponatriémii môžu byť asymptomatickí, kým iní majú gastrointestinálne príznaky (nauzea, vracanie, hnačky) svalové kŕče a neurologické ťažkosti, pripomínajúce NCMP a sú neraz ohrození na živote možným poškodením mozgu osmotickou myelinolýzou. Mortalita SIADH, ak sa ochorenie nerozpozna alebo správne nelieči, dosahuje až 50 %. Je to spôsobené práve následkom vzniku pontinnej osmotickej myelinolýzy pri neadekvátne rýchlych zmenách osmolarity séra, ktorú v 95 % vytvárajú hladiny Na. Deje sa to neraz aj vplyvom terapeutickú snahu čím prv normalizovať zistenú hyponatriémiu nielen podávaním početných izosmotických infúzií (napríklad fyziologického roztoku, ale nesprávne aj 5 % glukózy), ale najmä hypertonického NaCl, čím dochádza k prí rýchlemu zvýšeniu hladín Na nad 120 mmol/l a tým

k možnému poškodeniu CNS osmotickou myelinolýzou. Neodporúča sa preto hladiny Na rýchlejšie zvyšovať ako o 1 miliosmol/kg za hodinu, a aj to len do dosiahnutia hladiny Na 120 mmol/l alebo do vymiznutia vyššie popísaných príznakov. Hyponatriémia pri SIADH sa pritom v klinickej praxi neraz nesprávne hodnotí nie ako dilučná, ale ako stratová, pretože pacienti v anamnéze udávajú často nielen svalové kŕče, cefaleu a psycho-neurologické poruchy, ale aj nauzeu, vracanie, hnačky, ktorými sa organizmus snaží zbaviť nadbytočnej vody. Dilučná hyponatriémia sa však vyskytuje nielen pri SIADH, ale často aj pri primárnej polydipsii (napríklad u potátorov piva) a najmä pri rôznych edematózných stavoch (kardiálny edém, ascitická cirhóza, nefrotický edém). Rozdiel je však v tom, že pri SIADH je koncentrácia Na a osmolarita moča pôsobením hypersekrécie ADH zvýšená a spojená so zvýšenou natriurézou. Podmieňuje to aj reaktívne vyvolaná hypersekrécia nátriumuretických peptidov, ako sú ANP, BNP, ktoré dnes používame ako citlivé markery (najmä NT-proBNP) expanzie ECT pri srdcovom zlyhávaní. Hoci problematike hyponatriémií a SIADH sa aj u nás v ostatnom čase v literatúre venovalo pomerne veľa publikácií (23 – 29), v klinickej praxi pretrvávajú diferenciálno-diagnostické a terapeutické dilemy.

Vznik SIADH sa pozoroval aj pri netumorných pľúcnych ochoreniach, ako sú pneumónia, chronická astmoidná bronchitída, pri empyéme, či atelektáze pľúcnych lalokov a pri niektorých neurologických ochoreniach (trauma CNS, operácie a úrazy mozgu, hemorágie do CNS, vrátane subarachnoidálneho krvácania), pri atrofií mozgu a podobne (**tabuľky 2 a 3**). SIADH môžu vyvolať alebo zhoršiť aj rôzne operačné zákroky v celkovej anestéze a najmä početné súčasne aplikované lieky, ktoré len čiastočne zhŕňa **tabuľka 2**, pretože ich počet neustále narastá. So SIADH sa potom často stretávame

**Tabuľka 3** Prehľad chorôb spojených s možným vznikom SIADH a s odozvou na hladiny kopeptínu*Table 3* List of diseases associated with possible origin of SIADH and with reaction on the levels of copeptin

| Neoplázie (Neoplasias)                     | Choroby CNS (Diseases of CNS)                                              | Pľúcne choroby (Pulmonary diseases)                                       |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pľúcne (Pulmonary):</b>                 | Akútna psychóza (Psychosis acuta)                                          | Akútna bronchitída (Bronchitis acuta)                                     |
| Adenokarcinómy (Adeno carcinoma)           | Akútna intermitentná porfýria (Acute intermittent porphyria)               | Akútne respiračné zlyhanie (Acute respiratory failure)                    |
| Epidermálny karcinóm (Epidermal carcinoma) | Absces mozgu (Absces cerebri)                                              | Aspergillóza (Aspergillosis)                                              |
| Mezotelióm (Mesothelioma)                  | Tumory mozgu (Tumors of CNS)                                               | Astma bronchiale (Bronchial asthma)                                       |
| Oat-cell karcinóm (Oat-cell carcinoma)     | Trombóza sinus cavernosus (Thrombosis of sinus cavernosus)                 | Atektáza pľúcnych lalokov (Atelectasis of pulmonary lobes)                |
| <b>GIT:</b>                                | Cerebrálne a mozgové atrofie (Cerebral and cerebral atrophy)               | Pneumónie (bakteriálne a vírusové) (Pneumonia – bacterial and viral)      |
| Ca duodena (Ca duodeni)                    | Cerebrovaskulárne príhody (Cerebrovascular stroke)                         | Chronická obštrukčná choroba pľúc (Chronic obstructive pulmonary disease) |
| Ca pankreasu (Ca pancreatis)               | Lupus CNS                                                                  | Cystická fibróza (Cystic fibrosis)                                        |
| Ca hrubého čreva (Ca colonis)              | Encefalitidy (bakteriálne a vírusové) (Encephalitis – bacterial and viral) | Pľúcny emfyzém (Pulmonary emphysema)                                      |
| <b>Genito-urinárne (Genito-urinary):</b>   | Epilepsia (Epilepsy)                                                       | Pneumothorax                                                              |
| Adrenokortikálny Ca (Adenocortical Ca)     | Guillan-Barre syndróm (syndrome) (Guillan-Barre syndrome)                  | Pretlaková ventilácia (Hyperbaric ventilation)                            |
| Ca uteru (Ca uteri)                        | Trauma lebky (Trauma cerebri)                                              | Pľúcny absces (Pulmonary abscess)                                         |
| Ca močového mechúra (Ca vesicae urinae)    | Hydrocefalus (Hydrocephalus)                                               | Pľúcna fibróza (Pulmonary fibrosis)                                       |
| Ca prostaty (Ca prostatae)                 | Hypoxicko-ischemická encefalopatia (Hypoxi-ischemic encephalopathy)        | Pľúcna TBC ap. (Pulmonary TBC and other pulmonary diseases)               |
| <b>Iné karcinómy (Other carcinoma):</b>    | Meningitidy (Meningitis)                                                   |                                                                           |
| Karcinoidné tumory (Carcinoid tumors)      | Sclerosis multiplex                                                        |                                                                           |
| Ewingov sarkóm (Ewing's sarcoma)           | Perinatálne hypoxie (Perinatal hypoxia)                                    |                                                                           |
| Hodgkinova choroba (Hodgkin's disease)     | Schizofrénia (Schizophrenia)                                               |                                                                           |
| Leukémie (Leukaemia)                       | Subarachnoidálne krvácanie (Subarachnoidal haemorrhage)                    |                                                                           |
| Lymfóm, tymóm (Lymphoma, thymoma)          | Wernickerova encefalitída (Wernicker's encephalitis)                       |                                                                           |
| Nasofaryngeálne Ca (Nasopharyngeal Ca)     | Neuroblastómy (Neuroblastoma)                                              |                                                                           |

SIADH – syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion), Ca – karcinóm (carcinoma)

na psychiatrických oddeleniach (liečba antidepresívami typu SSRI), geriatrickej, neurologickej a chirurgickej oddeleniach po operáciách v celkovej anestéze, ale najmä na JIS, kde môže SIADH tvoriť asi 11 % pacientov s mortalitou až 50 %, najmä ak sa SIADH nerozpozna alebo neprimerane lieči. V **tabuľkách 2 a 3** je prehľad možných príčin vzniku SIADH.

Na diferenciálnu diagnostiku zistenej hyponatrémie je preto potrebná veľmi starostlivá klinická a lieková anamnéza. Okrem periodického vyšetřovania hladín Na v krvi a stanovenia osmolarity je potrebné vyšetriť aj ostatné ióny a Na stanoviť aj v moči a opakovane sledovať jeho močový odpad, pretože pre SIADH je charakteristická práve zvýšená natriuréza, ktorý je potom účinkom nadbytku ADH paradoxne hyperosmotický pri hyponatriémii a hypoosmolarite séra. Podmienené je to skutočnosťou, že expanzia ECT, ako sme už uviedli, stimuluje vylučovanie aj nátriurických peptidov zo srdcových predsiení a CNS (ANP a BNP), podobne ako pri vzostupe ECT pri zlyhavaní srdca, ktoré potom stimuluje zvýšenie natriurézy. Pri deplečnej hyponatriémii je odpad Na v moči naopak znížený. Rovnako potrebné je u pacientov s hyponatriémiou vylúčiť aj prítomnosť hypotyreózy sta-

novením TSH-IMA a FT4 a primárny hypokortizmus, či hypopituitarizmus dynamickým stanovením kortizolu bazálne a po stimulácii ACTH, ako aj plazmatickú renínovú aktivitu a aldosterón v krvi.

### Indikácia vaptanov pri liečbe kardiovaskulárnych ochorení a hyponatriémií?

Vaptany – blokátory najmä V2 receptorov vazopresínu, či ADH – sú nové, moderné lieky, ktoré by sa mohli uplatniť nielen pri liečbe SIADH, ale aj kardiovaskulárnych ochorení. Všeobecne zvyšujú hladiny Na v sére. Vaptany boli vyvíjané s veľkou nádejou najmä na liečbu SIADH, ale aj iných typov hyponatriémií. Skúsenosti však ukázali, že by sme ich nemali použiť pri závažnej hyponatriémii pod 120 mmol/l, kde by sme skôr mali dať prednosť najprv aplikácii hypertonickej NaCl aspoň po pozvoľné dosiahnutie hladiny Na v krvi 120 mmol/l a vymiznutie klinických príznakov. Pri hypovolemicknej deplečnej hyponatriémii sú vaptany naopak kontraindikované, osobitne cerivaptan, ktorý okrem V2 receptorov blokuje aj V1

**Tabuľka 4** Prehľad v súčasnosti dostupných vaptanov

Table 4 Review of available vaptans

| Názov vaptanu<br>(Name of vaptan) | Blokáda<br>receptorov<br>(Receptors blocker) | Cesta aplikácie<br>(Application method) | Objem moča<br>(Urine volume) | Osmolarita moča<br>(Urine osmolarity) | V štúdiách skúšané indikácie<br>(In studies examined indications) |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Cerivaptan                        | V1+V2                                        | I.v., per os                            | Stúpa (increase)             | Klesá (decrease)                      | SIADH, CHSZ (HF)                                                  |
| Lixivaptan                        | V2                                           | per os                                  | Stúpa (increase)             | Klesá (decrease)                      | SIADH, CHSZ (HF) + cirhóza pečene<br>(cirrhosis hepatis)          |
| Mozavaptan                        | V2                                           | per os                                  | Stúpa (increase)             | Klesá (decrease)                      | SIADH, cirhóza pečene (cirrhosis hepatis),<br>CHSZ (HF)           |
| Satavaptan                        | V2                                           | per os                                  | Stúpa (increase)             | Klesá (decrease)                      | SIADH, cirhóza pečene (cirrhosis hepatis)                         |
| Talvaptan                         | V2                                           | per os                                  | Stúpa (increase)             | Klesá (decrease)                      | SIADH, CHSZ (HF), cirhóza pečene (cirrhosis<br>hepatis)           |

SIADH – syndróm neprimarenej sekrécie antidiuretického hormónu (syndrome of in appropriate antidiuretic hormone hypersecretion), CHSZ – chronické srdcové zlyhanie (HF – heart failure)

receptory, takže pri oligémii môže podmieniť vznik závažnej hypotenzie (30 – 32). Vhodné je tu preto najprv expandovať objem ECT aplikáciou 0,9 % NaCl. Nevhodné je vaptany aplikovať u pacientov, kde hyponatriémia vznikla po aplikácii tiazidových diuretik alebo iných liekov uvedených v **tabuľke 2**. Tu by malo mať prednosť vynechanie tiazidov a tých užívaných liekov, ktoré podporujú vznik hyponatriémie a SIADH (33 – 35). Pre vaptany mal byť hlavnou indikáciou SIADH. Pozorovalo sa po nich zvyšovanie hladiny Na (štúdia Salt 1 a 2). Účinnosť bola dobrá, len stúpala po vaptanoch súčasne aj pocit smädu a pocit suchých úst. Hladina Na a subjektívny pocit smädu sa po nich potom nie vždy normalizovali.

**Tabuľka 4** zhŕňa rôzne typy vaptanov, ktoré boli použité na korekciu hyponatriémie, liečbu SIADH a KVO v rôznych klinických štúdiách.

Štúdie s vaptanmi sa snažili pacientov rozdeliť na hypo-, izo- a hypervolemických a okrem SIADH sa sem preto zaraďovali aj pacienti s hyponatriémiou a chronickým srdcovým zlyháváním a ascitickou cirhózou pečene. SIADH zahrňoval len 40 % zo skúšaných pacientov. U pacientov so symptomatickou hyponatriémiou sa klinicky zdá, ako sme to už zdôraznili, že je potrebné túto hyponatriémiu najprv upraviť aplikáciou hypertonického, či izotonického NaCl, ale len kým sa nedosiahnu hladiny Na 120 mmol/l alebo do vymiznutia klinických príznakov. Už zvýšenie Na o –4 mmo/l obyčajne vyvolá ústup príznakov z GIT (nausea, hnačky, vracanie) a CNS, ktoré sa často zamieňajú za vznikajúcu NCMP. Chýbajú však cielené štúdie, ktoré by dokazovali, či je na túto korekciu vhodnejšie používať už iniciálne vaptany, alebo tradičný izotonický, či hypertonický NaCl. Rovnako chýbajú relevantné štúdie pri tých kardiovaskulárnych ochoreniach, kde sa v patogenéze významne účastní AVP a kopeptín sa ukázal ako vhodný marker pri ich diagnostike a odhadovaní prognózy. Zostávajú preto pre klinickú prax stále početné dilemy, kde a kedy kopeptín možno použiť ako vhodný marker a vaptany ako perspektívne nové lieky KVO a SIADH, či iných hyponatriémií.

## Záver

C-terminálny polypeptid prohormonálnej molekuly AVP či ADH akým je kopeptín sa v klinickej praxi v súčasnosti ukázal pri stabilite jeho molekuly vhodným včasným a senzitivným markerom prítomnosti AIM, kongestívneho srdcového zlyhania, NCMP a hemoragického šoku, kde sú patogeneticky viac zaangažované V1 receptory. Výška hladín kopeptínu pri AIM spolu s TnT boli vhodnými markermi aj prognózy ochorenia vzhľadom na mortalitu. Normálne hladiny kopeptínu a TnT naopak včasne (do 4 – 6 hodín) vylučovali prítomnosť AIM a mali až 99 % negatívnu prediktívnu hodnotu. Naopak, pozitívna prediktívna hodnota zvýšených hladín oboch markerov bola nižšia, pretože hyponatriémie a neprimeranú sekréciu ADH, t. j. SIADH sú schopné indukovať u polymorbidného pacienta aj početné nekardiovaskulárne ochorenia, ako aj mnohé lieky. Pri diferenciácii hyponatriémií a SIADH, kde sú patogeneticky zapojené najmä V2 receptory, kopeptín vykazoval ako marker stresu tiež dobrú senzitivitu pri KVO, ale nízku špecifitu pri triedení hyponatriémií. Nízke hladiny kopeptínu sa našli len pri hyponatriémach pri primárnej polydipsii, kde je utlmená sekrécia ADH. Najvyššie síce boli pri deplečných hyponatriémach, ale u jednotlivých pacientov sa pri deplečnej a dilučnej hyponatriémii vzájomne prekrývali, takže jednotlivých pacientov bolo pomocou hladín kopeptínu ťažké jednoznačne odlíšiť. Aplikácia vaptanov ako bokátorov V2 receptorov je vhodnejšia pri SIADH a študuje sa aj pri liečbe KVO a rôznych iných typoch hyponatriémií. Vzostup AVP a kopeptínu pri rôznych ochoreniach je vlastne odpoveďou organizmu na závažnosť stresu (36).

## Literatúra

1. Morgenthaler NG. Copetin: a marker of cardiovascular and renal function. Cong Heart Fail 2010;16(Suppl 1):337–344.

2. Holwerda DA. A glycopeptid from the posterior lobe of pig pituitaries I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem* 1972;28:334–339.
3. Bimbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:406–410.
4. Holmes CL, Landry DW, Granton JT, et al. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part I a II. *Crit Care* 2003;7:427–434 and 8:15–23.
5. Thibonnier M, Preston JA, Dulin N, et al. The human V3 pituitary vasopressin receptor: ligand binding profile and density-dependent signaling pathways. *Endocrinology* 1997;138:4109–4122.
6. Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, et al. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Nati Acad Sci USA* 1997;94:11704–11709.
7. Zenteno-Savin T, Sada-Ovaile I, Geballos G, et al. Effect arginin-vasopressin in the heart are mediated by specific intravascular endothelial receptors *Eur J Pharmacol* 2000;410:15–23.
8. Krismer AC, Wenzel V, Stadtbaue KHR, et al. Vasopressin during cardiopulmonary resuscitation: a progress report. *Crit Care Med* 2004;32:S432–S435.
9. Dunser MV, Mayer AJ, Ulmer H, et al. Arginin vasopressin in advanced vasodilatory shock a prospective, randomised controlled study. *Circulation* 2003;107:2313–2319.
10. Morgenthaller NG, Muller B, Struck J, et al. Copeptin, a stable peptide of the arginin vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28(6):644–649.
11. Aurnold E, Czernichow P, Fournoux F, et al. The effect of hypotension on the liberation of vasopressin during hemorrhage in the unanaesthetised monkey (*Macaca mulata*) *Pflugers Arch* 1977;371:193–200.
12. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel prognostic marker in acute myocardial infarction Leicester Acute Myocardial infarction, Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115:2103–2110.
13. Reichlin T, Hochholzer W, Steizig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid route out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.
14. Struck J, Morgenthaller NG, Bergman A, et al. Copeptin a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;26:2500–2504.
15. Morgenthaller NG, Struck J, Jochberger S, et al. Copeptin. Clinical use of new biomarker. *Trend Endocrinol Metab* 2006;19:43–49.
16. Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Walette G, et al. Neuropeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V1a, V2 and V1b receptor ligands. *Prog Brain Res* 2002;139:197–210.
17. Rouleau JL, DeChamplain J, Klein M, et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:390–398.
18. Rouleau JL, DeChamplain J, Klein J, et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:390–398.
19. Stoiser B, Morti D, Hulsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eu J Clin Invest* 2006;36:771–778.
20. Gegenhuber A, Stuck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mild-regional proadrenomedullin, and copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007;13:42–49.
21. Katan M, Fluri F, Morgenthaller NG, et al. Copeptin: a novel-independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009;66:799–808.
22. Fenske W, Stork S, Blerchschmidt A, et al. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:122–129.
23. Trejbalová L, Podoba J. Syndróm inadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu. *Interná Med* 2005;5:9–12.
24. Hrnčiar J. Endokrinné choroby. In: Džurík R, Trnovec T. Štandardné terapeutické postupy. II. vydanie. Martin: Osveta; 2001:265–302.
25. Hrnčiar J a spol. Endokrinné a hormonálne-metabolické choroby, ich racionálna diagnostika a liečba. Banská Bystrica: Centro-Median; 2000:169.
26. Hrnčiar J, Hrnčiarová M, Kiková V. Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu – jeho diagnostické a terapeutické riziká v klinickej praxi. *Interná Med* 2008;8:335–339.
27. Lazúrová I. Hypotonické stavy. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, et al. Všeobecná a klinická endokrinológia. Bratislava: AEP; 2004:178–180.
28. Pontuch P. Poruchy metabolizmu vody a nátrvia. *Interná Med* 2008;8:239–241.
29. Zeitse R, von der Lube N, Hoorn EJ. Current and future treatment options in SIADH. *Oxph J* 2 (Suppl 3):12–19.
30. Liamis G, Christidis D, Alexandriadis G, et al. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic induced hyponatremia. *J Invest Med* 2007;55:36–44.
31. Peters HP, Roben JH, PM Deen PM, et al. Water in health and disease new aspect of disturbance in water metabolism. *Neth J Med* 2007;65:325–332.
32. Soupart A, Gross P, Legros J, et al. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463 B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1154–1160.
33. Bes DE, Mandiharzu H, RG Femwik RG, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *Hepatology* 2007;45:1080–1081.
34. Rottman CS. SSRIs and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Amer J Nurs* 2007;107:51–57.
35. Twardowsky CA, Bertoulucci Gi, Gracia M, et al. Sever hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with fluoxetine: case report. *Ar Neuropsychiatr* 2006;64:124–145.
36. Katana M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13101.