
Ze světa natriuretických peptidů

Olga Bálková
Roche s.r.o., Diagnostics Division



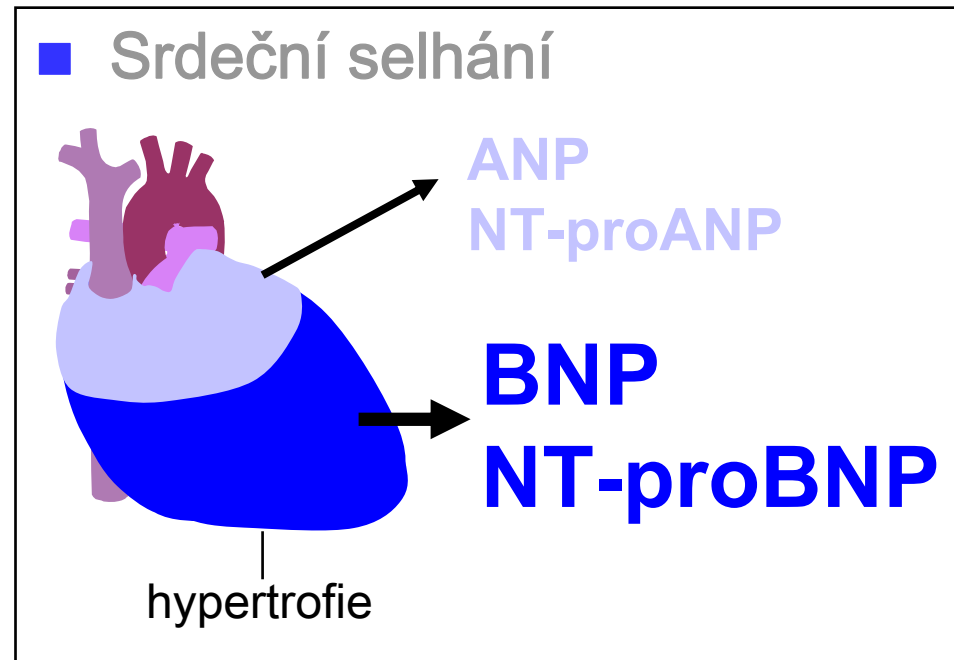
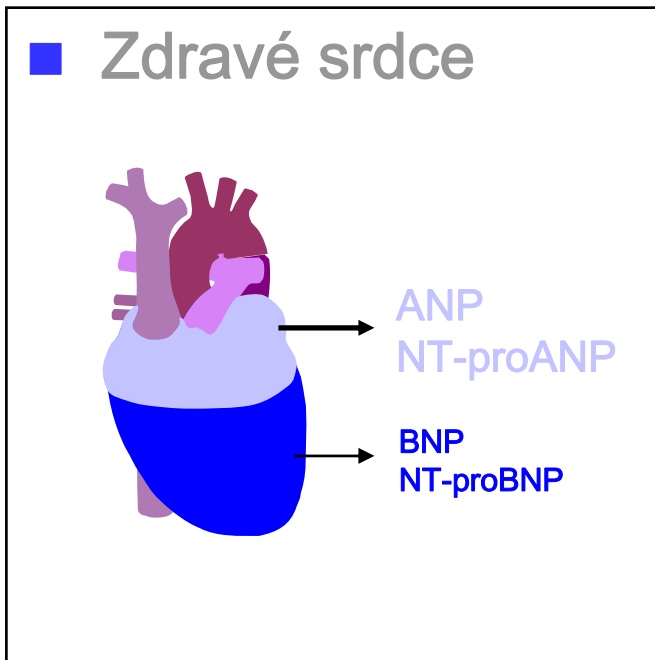
Natriuretické peptidy

	ANP	BNP	CNP	Urodilatin
• Počet AMK	28	32	53	32
• Hlavní zdroj	srdeční síně	srdeční komory	endotel	ledviny
• Působení	endokrinní	endokrinní	autokrinní parakrinní	parakrinní
	 <p>specifické pro myokard</p>			
• Hlavní funkce	regulace homeostázy solí a vody, udržení TK (natriuréza, vazodilatace, inhibice RAAS)		regulace cévního tonu	regulace reabsorbce vody a sodíku ve sběrných kanálcích ledvin

TK = tlak krve

RAAS = systém renin-angiotenzin-aldosteron

Natriuretické peptidy: vyučování z myokardu

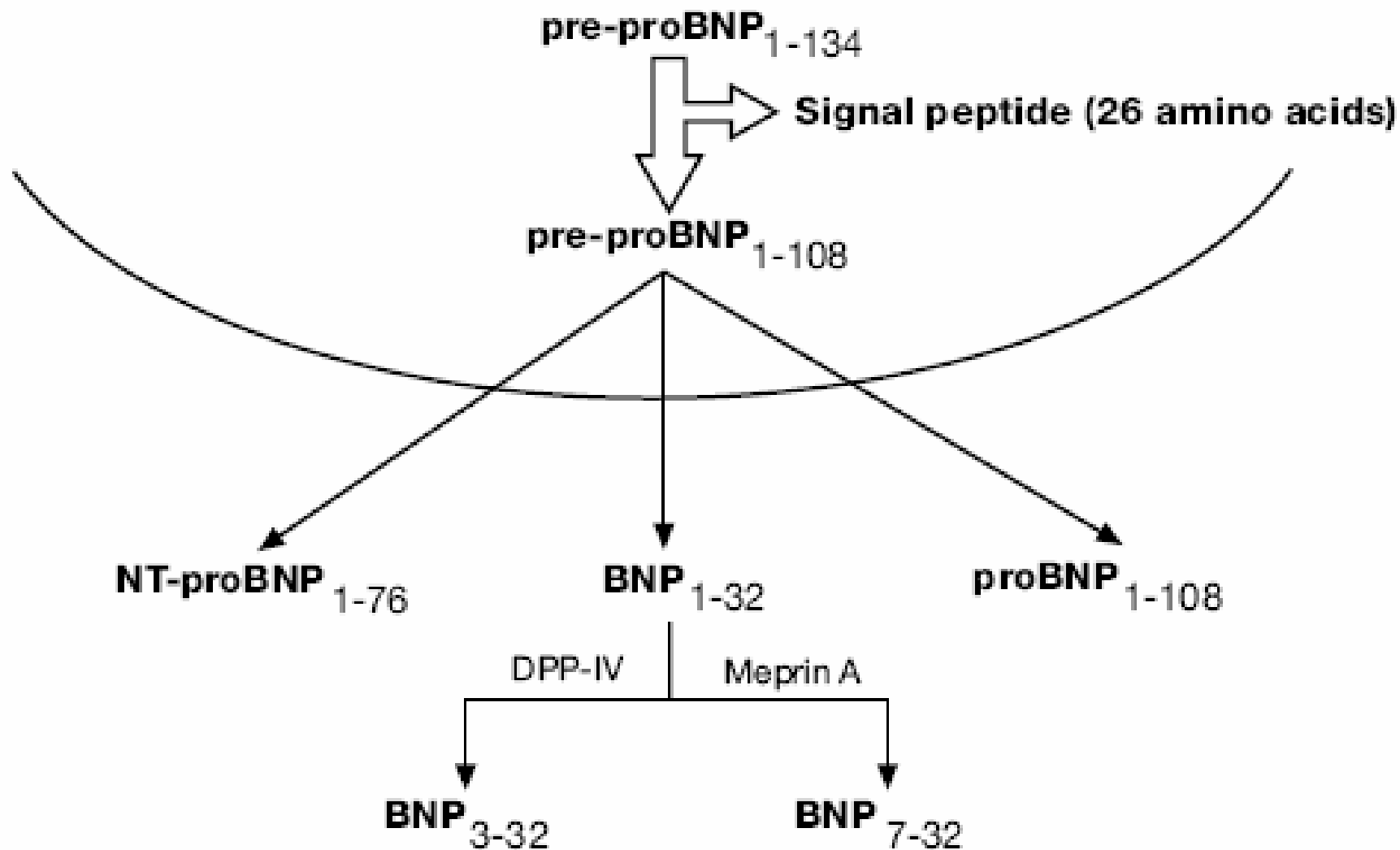


Zdravé srdce vylučuje (NT-pro) ANP a v malém množství také (NT-pro)BNP.

Pozn.: To je jeden z důvodů, proč (NT-pro)BNP je detekovatelný v krvi zdravých jedinců.

Při srdečním selhání je (NT-pro)ANP a - v mnohem větším rozsahu - (NT-pro)BNP vylučováno z myokardu, což vede k výraznému zvýšení koncentrací těchto látek v krvi.

(NT-pro)BNP má podstatně vyšší klinickou senzitivitu, než (NT-pro)ANP.



NT-proBNP vs BNP

Biol. poločas: 60 - 120 min.

- ☺ Vysoká stabilita analytu. Lze užít sérum, heparinizovanou i EDTA plazmu. Skleněné i plastové zkumavky.
- ☺ Neinterferuje s léky podávanými při srdečním selhání.
- ☺ Klinicky výhodnější pro odhalení časných stádií chronického srdečního selhání.
- ☺ „ONE NT-proBNP WORLD“.

Biol. poločas cca 20 min.

- ☹ Méně stabilní analyt – nutná rychlá analýza vzorku. K odběru lze využít jen EDTA plazmu do plastových zkumavek.
- ☹ Interference s léčbou nesiritidem (Natrekor®) nebo inhibitory endopeptidáz.
- ☹ Falešně negativní hodnoty u NYHA I.
- ☹ Neexistuje standardizace metod stanovení BNP.

Stanovení NT-proBNP

- Stabilní analyt, vhodný pro rutinní práci laboratoře
- Umělohmotné i skleněné zkumavky
- Sérum, heparinizovaná plazma
- EDTA plazma: hodnoty o cca 10 – 13 % ↓
- POCT: plná heparinizovaná krev
- Citrátová + oxalátová plazma: NE
- (BNP: jen EDTA plazma, ne skleněné zkumavky)
- Odběr po 10 – 15min. klidu, vsedě nebo vleže
- Denní kolísání hladiny až 20 - 30 %

**Stanovení BNP
různými výrobci
ve stejném vzorku
se v absolutních hodnotách
liší o více než 40 %!**

**Zásadní výhodou
NT-proBNP oproti BNP
je stabilita NT-proBNP
při různých teplotách.**

Podmínky skladování (NT-pro)BNP

	Pokožová teplota	+ 4°C	- 20°C
NT-proBNP	7 dní	10 dní	měsíce
BNP	max. 4 hodiny	max. 24 hodin	48 hodin

Ani pětinasobné zmrazení a opětovné rozmrazení nevede k významným změnám koncentrací NT-proBNP v séru a plazmě.

Současné využití NT-proBNP v klinické praxi

- ① Diferenciální dg. pacientů s akutní symptomatologií (dušnost, stenokardie):
 - kardiální vs. nekardiální příčinyDiagnostika akutního srdečního selhání
nebo akutní dekompenzace chronického srdečního selhání
- ② Součást diagnostiky chronického srdečního selhání
- ③ Stanovení proBNP u pacientů se (ne)stabilním onemocněním koronárních cév
- ④ Optimalizace/individualizace léčby akutního srdečního selhání
- ⑤ Screeningové programy
- ⑥ Stanovení proBNP u dětí

Klinické využití NT-proBNP:

1. Diferenciální dg. dušnosti

- Pacient vyšetřený na příjmovém odd. nemocnice pro akutní dušnost



“Rule out”

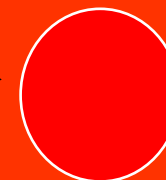


- AHF nepravděpodobné!
- NT-proBNP < 300 pg/ml



- Možné AHF
- NT-proBNP > 300 < 1800 pg/ml → nutné další vyšetření

“Rule in”



- Potvrzené AHF
- NT-proBNP > 1800 pg/ml

**Zásadní význam stanovení
natriuretických peptidů
spočívá v jejich vysoké
negativní prediktivní hodnotě.**

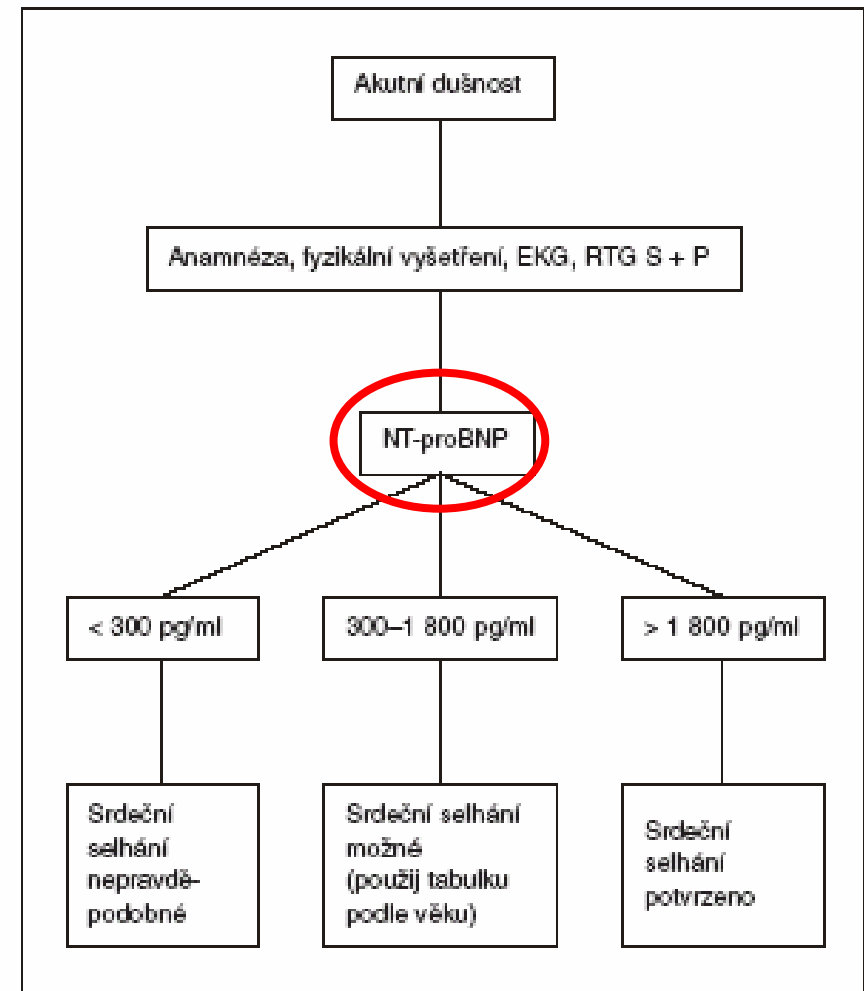
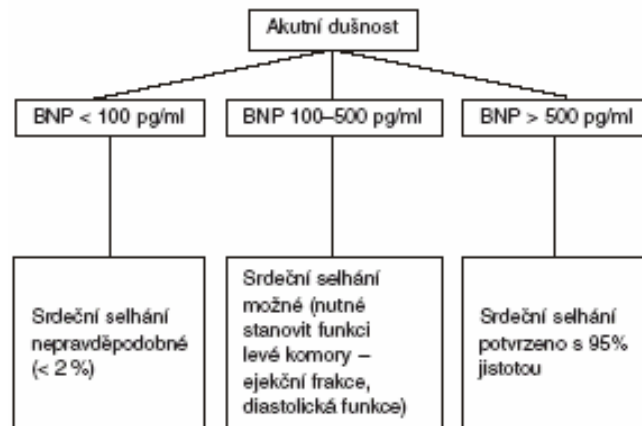
Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání

4.4. Laboratorní vyšetření

Tabulka VIII
Diagnostické normy pro NT-proBNP

Věk nemocného (roky)	NT-proBNP (pg/ml)		
< 50	< 300	300–450	> 450
50–75	< 300	300–900	> 900
> 75	< 300	300–1 800	> 1 800
Interpretace	Akutní srdeční selhání vyloučené	Akutní srdeční selhání nepravděpodobné	Akutní srdeční selhání vysoce pravděpodobné

(Doporučení I, úroveň znalostí B)

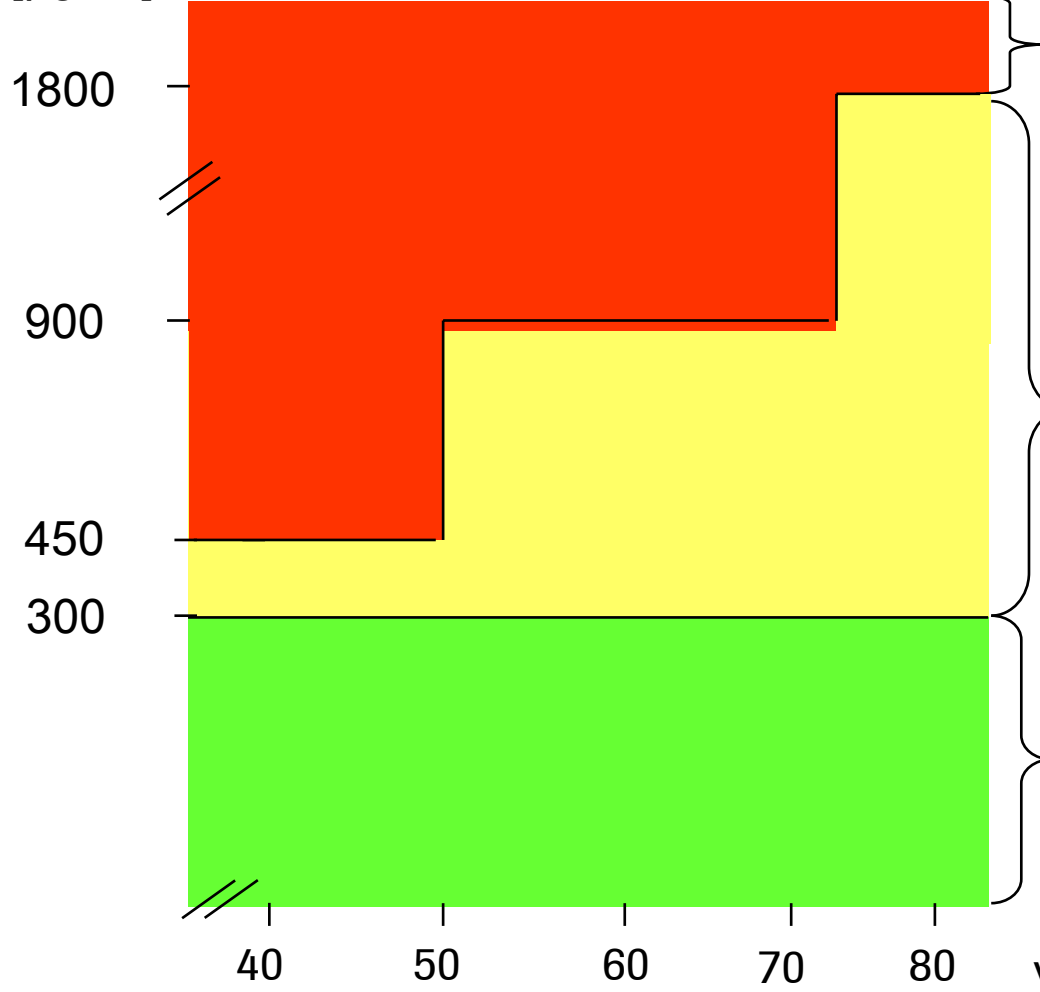


Obr. 5 Diferencovaná diagnóza akutního srdečního selhání pomocí hodnot NT-proBNP

Cut-off hodnoty NT-proBNP pro vyloučení nebo potvrzení AHF



NT-proBNP
[pg/ml]



Potvrzení AHF

pg/ml (věk)	Senz. (%)	Spec. (%)	PPV (%)	NPV (%)
450 (<50 let)	97	93	76	99
900 (50-75 let)	90	82	82	88
1800 (>75 let)	85	72	92	55

AHF málo

pravděpodobné,
posoudit hodnoty podle věku

pg/ml	Senz. (%)	Spec. (%)	PPV (%)	NPV (%)
300	99	60	77	98

AHF vyloučené

Interpretace „šedých zón“

- Akutní symptomatologie:
cca 20 % pacientů akutně vyšetřovaných má hladiny NT-proBNP v oblasti tzv. šedé zóny.
- **Doporučení:**
hladiny v této oblasti nepodceňovat (neignorovat), jsou spojené s *horším* klinickým vývojem pacientů.

Prognostický význam NT-proBNP u pacientů s akutní dušností

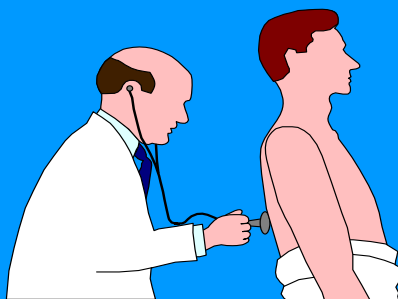
- **Krátkodobá prognóza:**
NT-proBNP >5000 pg/ml při přijetí ➡ vyšší riziko úmrtí v následujících 76 dnech
- **Dlouhodobá prognóza:**
NT-proBNP >1000 pg/ml při přijetí ➡ vyšší riziko úmrtí v následujícím roce
- **Plicní embolie:**
NT-proBNP <500 pg/ml ➡ vysoká NPV (97%) pro vyloučení špatného klinického vývoje
- **Doporučení:**
„Multimarker Approach“
(renální funkce, Hb, troponin, CRP, ...)

Klinické využití NT-proBNP:

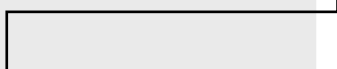
2. Diagnóza chronického srdečního selhání

- Pacient vyšetřený praktickým lékařem

- dušnost
- otoky
- intolerance zátěže

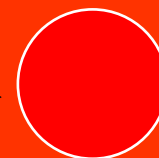


“Rule out”



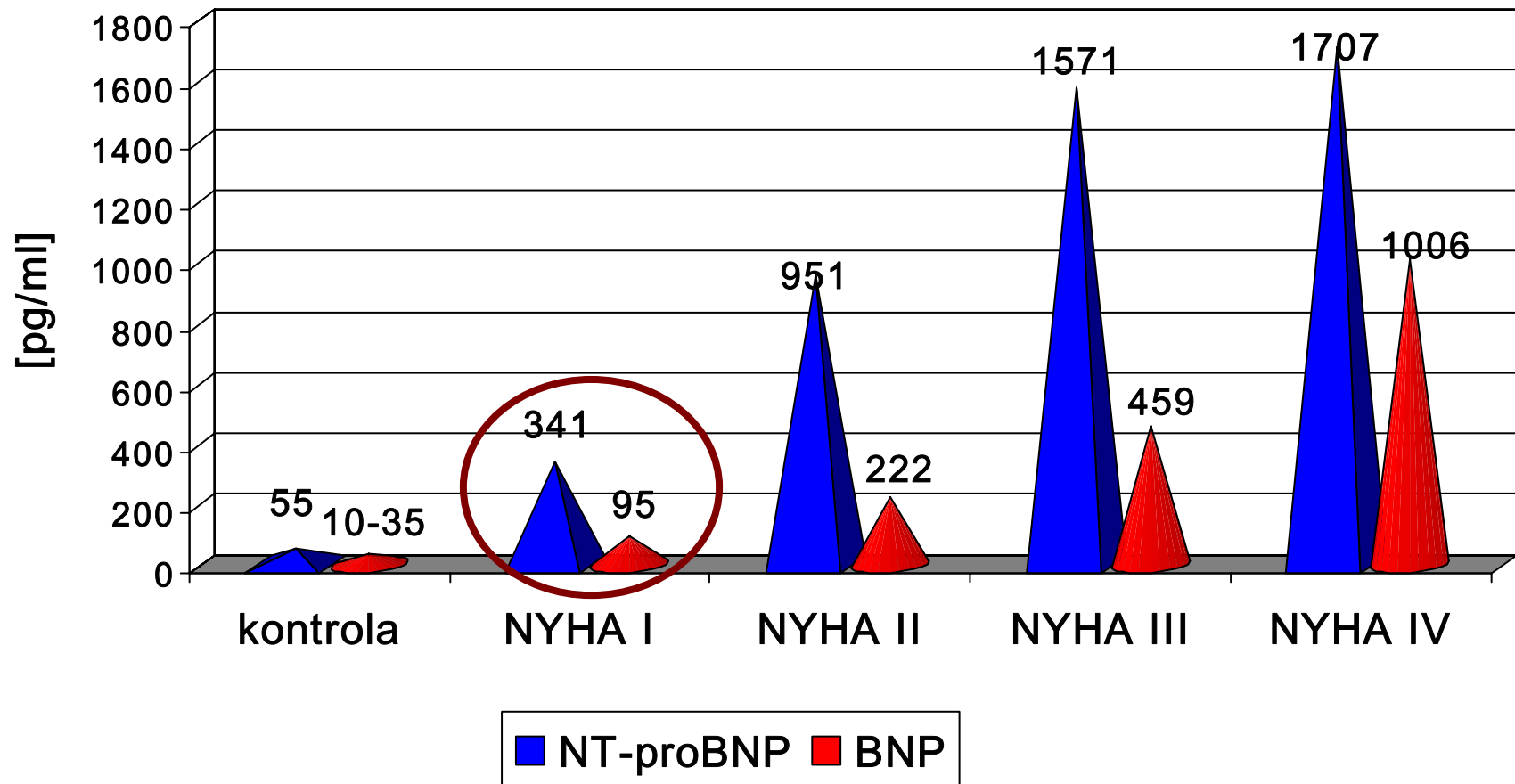
- Vyloučení CHF!
- NT-proBNP < 125 pg/ml bez ohledu na věk a pohlaví
- muži < 100 pg/ml
- ženy < 150 pg/ml

ostatní



- Vyšetření specialistou

Natriuretické peptidy a NYHA



Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006

5.2. Laboratorní vyšetření

Stanovení plazmatických koncentrací natriuretických peptidů či jejich fragmentů, zejména BNP a NT-proBNP, může být přínosem pro diagnostiku.⁽⁷⁴⁾ Za

hranici normy pro chronické srdeční selhání je považováno BNP > 100 pg/ml, NT-proBNP > 125 pg/ml. Jejich normální koncentrace u neléčeného pacienta dělá diagnózu srdečního selhání, jako příčinu symptomů nepravděpodobnou. U nemocných, kteří již jsou léčeni, nevyklučuje normální koncentrace BNP či NT-proBNP srdeční selhání.

U akutního srdečního selhání (včetně dekompenzace chronického srdečního selhání) je jasně patologická hodnota BNP > 500 pg/ml, NT-proBNP > 1 800 pg/ml.^(112,115)

BNP a NT-pro BNP jsou prognostickými markery chronického srdečního selhání a jsou užitečné také pro monitorování léčby. Stanovení natriuretických peptidů je využíváno hlavně u pacientů se systolicou dysfunkcí. Bylo však prokázáno, že jejich hodnoty jsou zvýšené i u pacientů s diastolicou dysfunkcí. V méně častých případech může být za zvýšenou koncentrací natriuretických peptidů ledvinné onemocnění. Vyšší hodnoty jsou rovněž přítomné u starších pacientů a u žen.

Pro klinickou praxi je důležité stanovení natriuretických peptidů k vyloučení srdečního selhání u neléčených nemocných. (Například u konstriktivní perikarditidy, mitrální stenózy nebo u kompenzovaných i jiných chlopenních vad, je BNP často normální a nevyklučí závažné organické onemocnění srdce.) Stanovení BNP a NT-proBNP by mělo snížit užití echokardiografie a dalších speciálních vyšetřovacích metod.

Podezření na chronické srdeční selhání (příznaky a symptomy)

Provést: EKG + RTG

Poznámka: bez ECHA či NT-proBNP nedostačuje k vyloučení

Zdroj: Cor et Vasa 2007;49(1):K5-K34

Fyziologický nále z = srdeční selhání nepravděpodobné

Patologický nále z

Provést echokardiografické
vyšetření, BNP či NT-proBNP
(možné i izotopové vyšetření či MRI)

Fyziologický nále z = srdeční selhání nepravděpodobné

Patologický nále z

Opakované/sériové měření NT-proBNP při ambulantním sledování nemocných

Stanovení etiologie a závažnosti srdeční dysfunkce

Pomocná vyšetření podle stavu (angiografie,
zátěžové vyšetření a další)

Výběr léčby

Individualizace léčby CHF pomocí proBNP

- Zatím neexistují jasná doporučení pro:
 - frekvenci vyšetření
 - optimální hladinu proBNP
 - terapeutické zásahy
- Snížení hladiny proBNP = účinná léčba
(CAVE: krátkodobé zvýšení proBNP na začátku léčby beta-blokátory)
- Při dlouhodobém sledování ambulantních pacientů s CHF nutné počítat s „přirozenou“ fyziologickou variabilitou NT-proBNP ve výši 30 %.

Klinické využití NT-proBNP:

3. (Ne)stabilní onemocnění věnčitých cév

- NT-proBNP – silný prognostický ukazatel srdečního selhání a smrti
- Doporučeno stanovit NT-proBNP u pacientů s akutními koronárními sy (ACS):
 - při přijetí
 - po 24-72 hod.
 - po 3-6 měsících od příhody
- NT-proBNP >250 pg/ml ➡ horší klinický výsledek u pacientů s ACS
- Pacienti se stabilním onemocněním koronárních tepen:
NT-proBNP měřit po 6-18 měsících

Prognostický význam NT-proBNP

- U pacientů po **AIM**: vysoké hodnoty NT-proBNP jsou spojené s poruchou funkce levé komory srdeční a korelují s velikostí infarktového ložiska.
- Prognostický význam má měření NT-proBNP u *diabetiků* po AIM.

N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease

Klinické využití NT-proBNP:

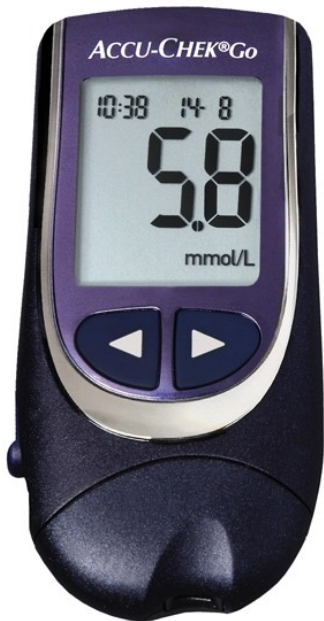
4. Individualizace léčby akutní destabilizace HF

- Prognostický význam NT-proBNP u akutní destabilizace HF
- Pokles NT-proBNP u pacientů s účinnou léčbou
 - pokles by měl být alespoň o 30 % během hospitalizace (Δ NT-proBNP přijetí vs propuštění)
 - pokud není známa vstupní hodnota NT-proBNP, hladina by měla poklesnout alespoň pod 4000 pg/ml

Klinické využití NT-proBNP:

5. Screeningové programy

diabetici



hypertonici



primární péče (???)

NT-proBNP u diabetiků a hypertoniků

- Rizikovní jedinci z pohledu KV nemocí
- Doporučení měření NT-proBNP, ale vliv naměřených hladin na vedení léčby těchto pacientů stále nejasný.
- Screening systolické dysfunkce levé komory (asymptomatické pacienti)
- Prognostický význam NT-proBNP

Klinické využití NT-proBNP:

6. Stanovení proBNP u dětí

- Porod ➔ výrazná elevace proBNP v krvi novorozence
Pokles během prvního týdne života
- Sledování proBNP:
 - děti s vrozenými srdeč. vadami
 - onkologičtí pacienti na chemoth
 - dif. dg. akutní dyspnoe
- Obecné doporučení cut-off:
 - vyloučení HF (<300 pg/ml)
 - potvrzení HF (>450 pg/ml)

V pediatrickém segmentu ve věku mezi 1 až 18 let byly použitím stanovení Elecsys proBNP II získané následující hodnoty NT-proBNP:²⁸

Věk (roky)	N	NT-proBNP (ng/L)	
		75tý percentil	97,5tý percentil
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145
10	11	73	112
11	69	93	317
12	21	95	186
13	23	114	370
14	18	68	363
15	24	74	217
16	24	85	206
17	24	71	135
18	12	53	115

The Differential Diagnosis of an Elevated Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level

Zdroj: Am J Cardiol 2008;101 (suppl): 43A-48A

- kardiomyopatie při renálním selhání
- cirhotická kardiomyopatie
- fibrilace síní
- plicní hypertenze
- kardiotoxické působení léků a jedů
- sepse
- zánětlivá postižení srdce
- ARDS
- CHOPN s cor pulmonale
- subarachnoidální krvácení
- srdeční fibróza
- endokrinní nemoci, ...

Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis

Martina Brueckmann, MD*; Guenter Huhle, MD*; Siegfried Lang, PhD; Karl K. Haase, MD;
Thomas Bertsch, MD; Christel Weiß, PhD; Jens J. Kaden, MD; Christian Putensen, MD;
Martin Borggrefe, MD; Ursula Hoffmann, MD

(Circulation. 2005;112:527-534.)

National Academy of Clinical Biochemistry
Laboratory Medicine Practice Guidelines: Use of
Cardiac Troponin and B-Type Natriuretic Peptide
or N-Terminal proB-Type Natriuretic Peptide for
Etiologies Other than Acute Coronary Syndromes
and Heart Failure

Clinical Chemistry 53:12
2086–2096 (2007)

N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide after High-Dose Chemotherapy: A Marker Predictive of Cardiac Dysfunction?

MARIA T. SANDRI,^{1*} MICHELA SALVATICI,¹ DANIELA CARDINALE,² LAURA ZORZINO,¹
RITA PASSERINI,¹ PAOLA LENTATI,¹ MARIA LEON,³ MAURIZIO CIVELLI,²
GIOVANNI MARTINELLI,⁴ and CARLO M. CIPOLLA²

52 pacientů s malignitami na chemoterapii, 62 cyklů chemoterapie

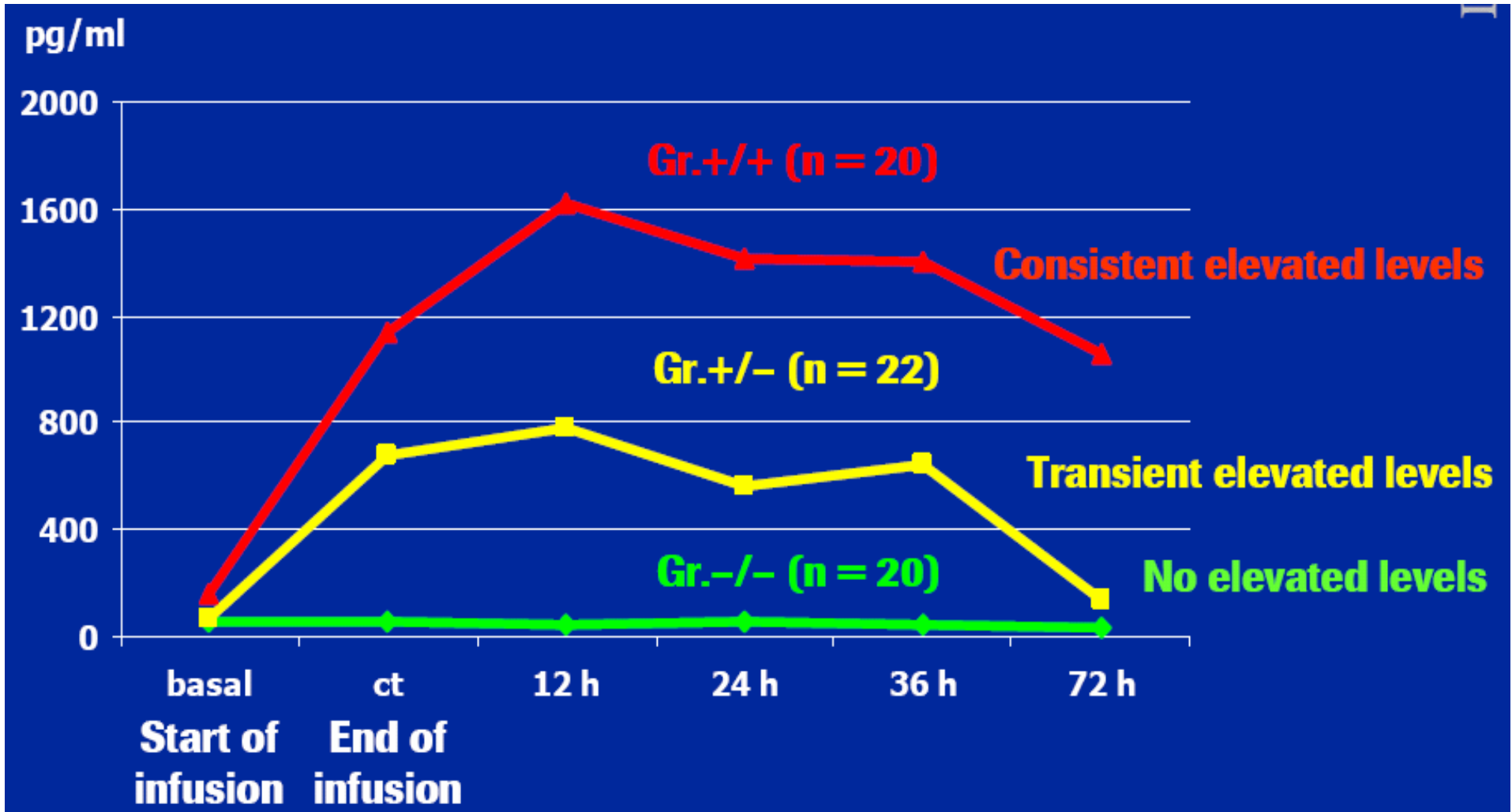
Odběry krve na stanovení NT-proBNP:

- před zahájením infuze cytostatik
- po ukončení infuze
- za 12, 24, 36 a 72 hod. po ukončení infuze

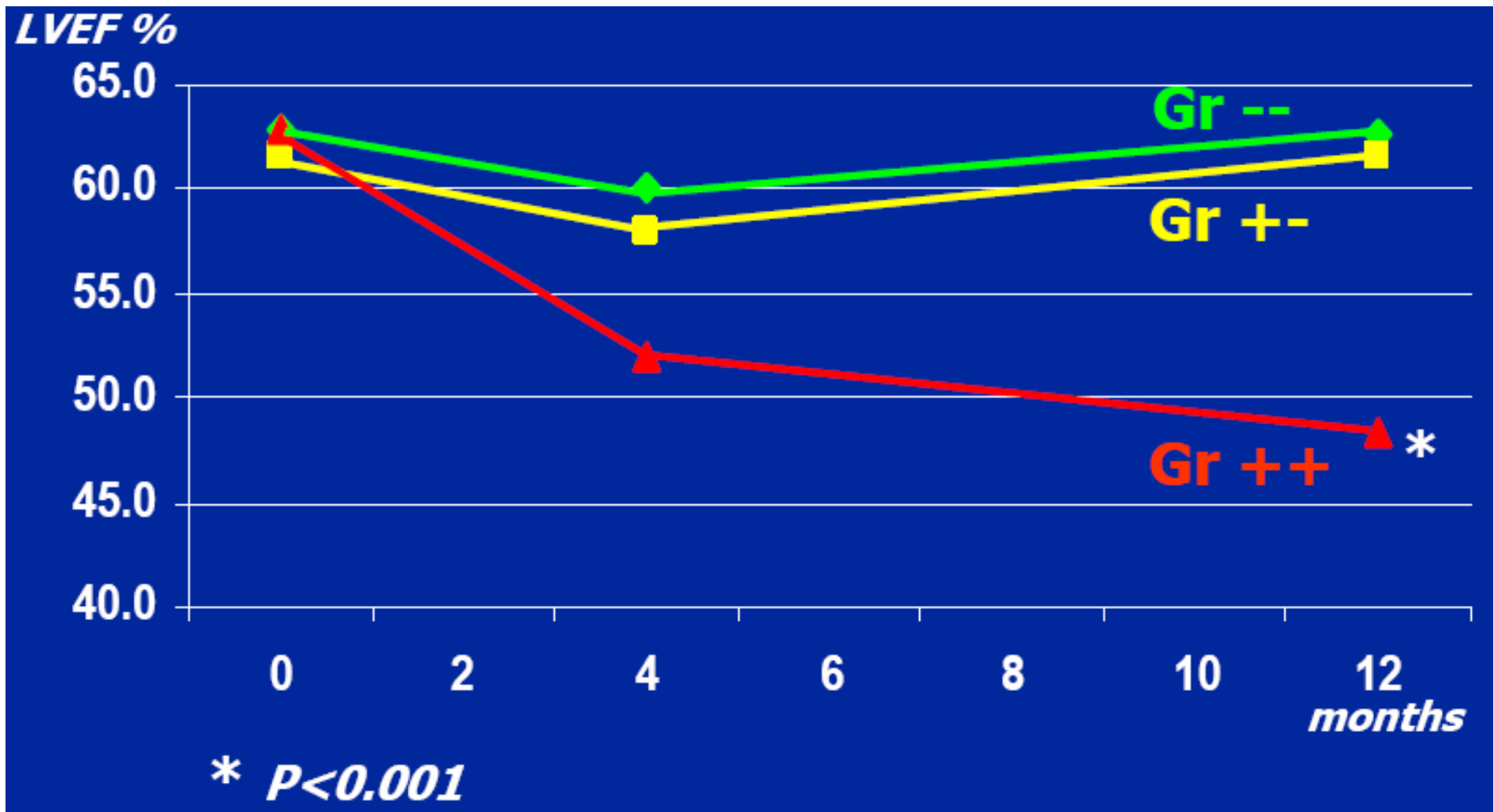
Pacienti sledováni echokardiograficky po dobu 1 roku.

Sledování kardiotoxicity cytostatik

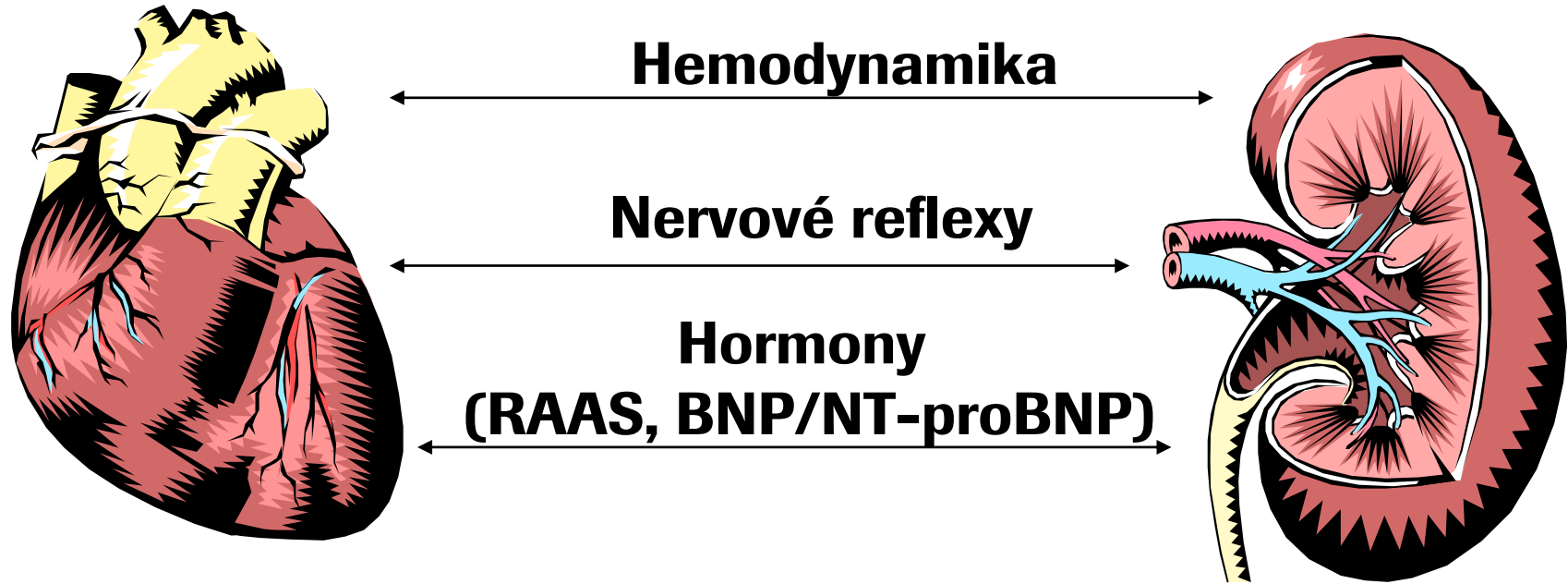
NT-proBNP



Sledování kardiotoxicity cytostatik



Srdce a ledviny



- 83 % pac. se srdečním selháním má poruchu funkce ledvin
- 84 % pac. v konečném stádiu selhání ledvin má abnormity myokardu
- Ledvinná extrakce NT-proBNP je 19 %, BNP cca 18 %.

Shrnutí

- NP mají i nadále diagnostický a zejména **prognostický** význam.
- Zůstávají nespecifickým markerem postižení srdce a novým markerem kardiovaskulárního **rizika**.
- Objevují se **nové oblasti** s mírným nebo středním zvýšením koncentrací NP.
- Neplatí univerzální **cut-off** hodnoty, jsou závislé na položené klinické otázce (prognostický ukazatel, diagnostický ukazatel, negativní prediktivní hodnota, ovlivní výsledek péči o pacienta?, ...).
- Vyšetření je natolik přínosné, že je nutné NP prosazovat bez ohledu na ekonomické obtíže.

Elecsys® proBNP II



- **Detekční systém:** monoklonální protilátky proti NT-proBNP
- **Princip stanovení:** elektrochemiluminescence
- **Rozmezí:** 5 – 35 000 pg/ml (0.6 – 4130 pmol/l)
- **TAT:** 18 min.
- **Biol. materiál:** sérum, plazma (heparin, EDTA)
- **Potřebné množství:** 20 µl
- **Zkumavky:** skleněné i plastové
- **Úhrada ZP:** od 1. ledna 2006

81731 STANOVENÍ NATRIURETICKÝCH PEPTIDŮ V SÉRU A V PLAZMĚ

Imunoanalytické stanovení natriuretického peptidu v diagnostice srdečního selhávání z indikace **kardiologa** na odpovídajícím detekčním zařízení.

Kategorie: P – hrazen plně

OF: 2/1 rok

OM: S – pouze na specializovaném pracovišti

čas výkonu: 10

body: 816

Nositel	INDX	Čas
J1	4	2

ZUM: ne

ZULP: ne