

# Mezinárodní panel expertů:

## *stanovení NT-proBNP v klinické praxi*

Únorové supplementum renomovaného časopisu *American Journal of Cardiology* přineslo zásadní sdělení k využití NT-proBNP v klinické praxi. Stanovisko Mezinárodního panelu expertů z řad klinických biochemiků a kardiologů shrnuje nejnovější poznatky o tomto kardiálním markeru.

### Úvod

Stanovení natriuretických peptidů (NP) se stalo pevnou a nedílnou součástí diagnostiky řady nemocí kardiovaskulární soustavy. Přestože se jako první v praxi uplatnilo stanovení BNP (brain natriuretic peptide), testování NT-proBNP (N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide) se velmi rychle rozšířilo a stalo komerčně úspěšným.

Nárůst poznatků o biologii, analytice a klinickém významu NT-proBNP si vynutil vydání jasného stanoviska k jeho klinickému využití.

### Biologie natriuretických peptidů

Natriuretické peptidy jsou fylogeneticky staré a konzervativní molekuly, které brání kardiovaskulární systém proti tlakovému a objemovému přetížení. Novější data ukazují, že kromě známých účinků (vylučování sodíku, vody, vazodilatační působení, inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron, potlačení aktivity sympatiku) mají i regulační působení na strukturu a funkci srdce (autokrinní a parakrinní účinky).

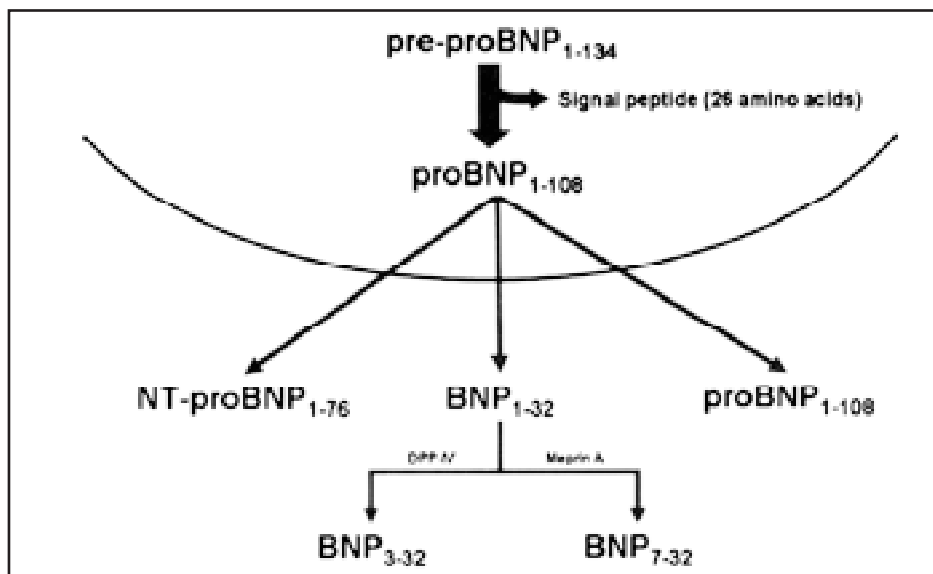
V živočišné říši jsou popsány tyto natriuretické peptidy: ANP (atriální natriuretický peptid), BNP, CNP, DNP, VNP, urodilatin. Struktura CNP je velmi stálá a podobná mezi různými živočišnými druhy. BNP se strukturálně odlišuje mezi různými savci (Mammalia).

ANP, BNP, DNP a VNP jsou vylučovány hlavně v srdci, CNP buňkami vnitřní výstelky cév (působí hlavně na cévy a mozek). Byly prokázány tři receptory pro natriuretické peptidy: NPR-A, NPR-B pro zajištění funkce natriuretických peptidů a NPR-C pro vychytávání NP z krve.

Geny pro syntézu ANP a BNP jsou lokalizovány na **1. chromosomu**. Zdrojem většiny BNP jsou srdeční komory, dalším zdrojem jsou srdeční síně, mozek, plíce, ledviny, aorta, nadledviny. Regulace syntézy BNP je dána především regulací exprese genu, která je aktivována při tlakovém a objemovém přetížení kardiovaskulárního systému. Prvním produktem genové exprese je pre-proBNP o 134 aminokyselinách (AMK). Ten je rychle štěpen na

signální peptid (26 AMK) a proBNP (108 AMK). proBNP se proteolyticky rozštěpí na NT-proBNP (76 AMK, biologicky neaktivní molekula) a BNP (32 AMK, biologicky aktivní látka).

Jednoduchá představa, že BNP a NT-proBNP jsou vylučovány v poměru 1:1 (ekvimolárně) se dnes opouští, protože se ukazuje, že z buňky srdečního svalu je do krve uvolňována směs neštěpených a štěpených natriuretických peptidů (proBNP, NT-proBNP, BNP o nízké molekulové hmotnosti a BNP o vysoké mol.hm.). Exaktní studie posledních let prokázaly, že BNP o 32 AMK je ve skutečnosti velmi rychle po uvolnění ze srdce přeměněn na směs svých fragmentů. Tyto fragmenty mají rozdílnou biologickou účinnost u pa-



Obr. 1: Syntéza a uvolňování BNP a NT-proBNP (DPP-IV = dipeptidyl peptidáza IV, meprin A = peptidáza, zvl. aktivní v ledvinách)

cientů se srdečním selháním. NT-proBNP také podléhá proteolytickému štěpení a kromě celé molekuly se v krvi vyskytují i její fragmenty. Komerční soupravy pro měření BNP a NT-proBNP stanovují směs neštěpených a rozštěpených natriuretických peptidů a různá množství degradovaného BNP. (Obr. 1.)

Vylučování BNP a NT-proBNP z lidského těla se liší: BNP je aktivně metabolizován (vychytáván z krve NPR-C a štěpen neutrálními endopeptidázami) a pasivně odstraňován (regionální aktivita neutrálních endopeptidáz, vč. vylučování ledvinami), NT-proBNP je prakticky vylučován jen pasivně, a to orgány s vysokým krevním průtokem (svaly, játra, ledviny). **Renální extrakce BNP i NT-proBNP se pohybuje kolem 15-20 %.**

## Analytické poznámky

Stanovení NT-proBNP je velmi vhodné pro rutinní práci laboratoře. Jde o analyt velmi stabilní při různých teplotách, s možností stanovení v séru, heparinizované i EDTA plazmě. Krev je možné odebírat do umělohmotných i skleněných zkumavek. Stanovení na analytických systémech různých výrobců je vzájemně srovnatelné (vč. metod POCT, point of care testing). Testy pro stanovení NT-proBNP mají výbornou analytickou přesnost (nepřesnost < 6,5 %). Referenční hodnoty zdravé populace jsou nižší než u nemocných se srdeční dysfunkcí (nutno např. použít jiné cut-off hodnoty pro nemocné s akutně vzniklou dušností).

Panel expertů doporučuje stanovení **NT-proBNP v séru a heparinizované plazmě**, která poskytují vzájemně srovnatelné výsledky. Stanovení NT-proBNP v EDTA plazmě dává hodnoty o 10 - 13 % nižší ve srovnání se sérem a heparinizovanou plazmou. Intenzivnější fragmentace NT-proBNP byla popsána v séru ve srovnání s EDTA plazmou. Citrátová nebo oxalátová plazma není pro stanovení NT-proBNP doporučena. Měření NT-proBNP na systémech POCT využívá heparinizovanou plnou krev.

BNP je možné stanovit jen v EDTA plazmě. Krev na stanovení BNP se nesmí odebírat do skleněných zkumavek, protože kontakt se sklem aktivuje krevní kalli-kreiny, které rychle degradují přítomný

BNP, a tím dojde ke znehodnocení vyšetření.

Fyzická aktivita a cvičení před odběrem mohou vést ke zvýšení hladin BNP i NT-proBNP u zdravých jedinců i pacientů se srdečním selháním.

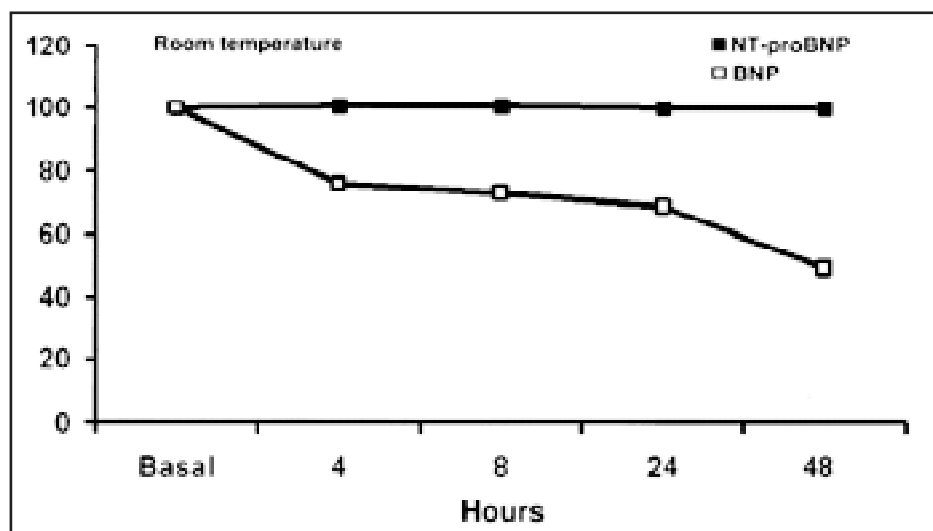
Poloha těla při odběru krve (vstojе vs vleže vs vsedě) hodnoty NT-proBNP neovlivňuje. Přesto Mezinárodní panel doporučuje **odběr krve po 10-15 min. klidu vleže nebo vsedě**. U BNP bylo popsáno, že hladiny po více než 30minutové chůzi nebo poloze vstojе jsou o 15 % vyšší, než je tomu v klidu.

Denní kolísání hladiny NT-proBNP může být až 20 %, ale klinický dopad není vyjasněný. U pacientů se srdečním selháním bylo popsáno denní významné kolísání hladin BNP.

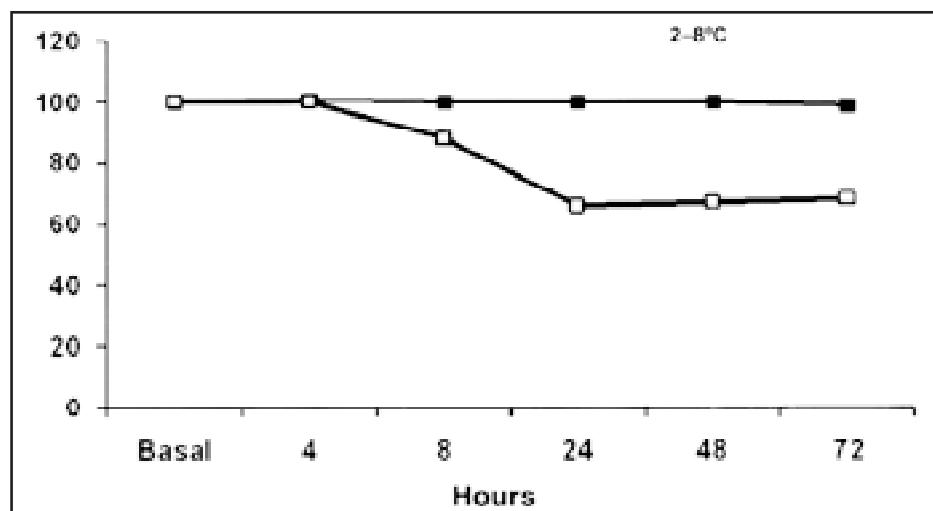
© **Zásadní výhodou stanovení NT-proBNP oproti BNP je stabilita NT-proBNP při různých teplotách.**

NT-proBNP je v krvi stabilní po dobu 7 dní při pokojové teplotě a 10 dní při uskladnění vzorků v chladničce. Několikaměsíční stabilita byla dokumentována při zmrazení vzorků pod -20°C. Ani pětinašobné zmrazení a opětné rozmrazení vzorků nevedlo k podstatným změnám v koncentracích NT-proBNP v séru a plazmě. BNP je nestabilní při pokojové teplotě (nutná rychlá analýza vzorku) a opakovaní cyklu zmrazení-rozmrazení vzorků vede ke znehodnocení stanovení BNP. (Obr. 2-4.)

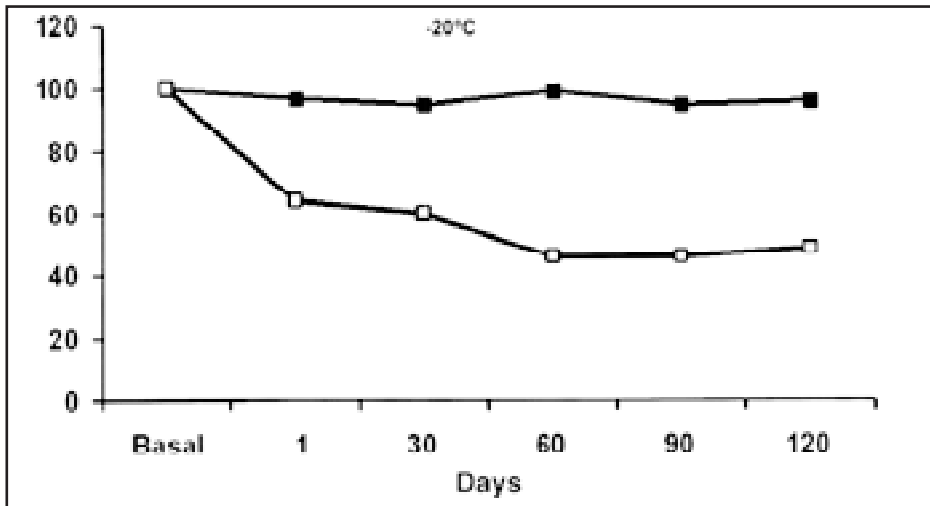
BNP a NT-proBNP lze stanovit též v moči (využití se hledalo např. pro populační screening). Korelace hladin BNP v plazmě a moči je slabá u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční a nesignifikantní u nemocných bez systolického selhání. Co se týče močového stanovení NT-proBNP, studie prokázaly vyšší senzitivitu stanovení pro záchyt nemocných s levokomorovým systolickým se-



Obr. 2: Stabilita NT-proBNP a BNP při pokojové teplotě (údaje vyjádřeny v procentech bazálních hodnot)



Obr. 3: Stabilita NT-proBNP a BNP při uchování krevního vzorku v chladničce (údaje vyjádřeny v procentech bazálních hodnot)



Obr. 4: Stabilita NT-proBNP a BNP při zmrazení krevního vzorku (údaje vyjádřeny v procentech bazálních hodnot)

hláním při populačním screeningu ve srovnání se stanovením v plazmě. Tato data je však nutné interpretovat velmi opatrně s ohledem na možný „matrix effect“.

Zatímco měření NT-proBNP v praxi je v rutinních laboratorických prováděno metodologií Roche Diagnostics (využití stejných protilátek, stejných epitopů, stejných kalibrátorů), u BNP je situace dramaticky jiná. **Výrobci analytických systémů pro stanovení BNP využívají různých protilátek zaměřených na různé epitopy stejné molekuly a různých kalibrátorů.**

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

Dostupné metody stanovení NT-proBNP splňují přísná mezinárodní kritéria pro přesnost měření.

Stanovení BNP a NT-proBNP nelze vzájemně zaměňovat, protože biologický poločas BNP je podstatně kratší než NT-proBNP.

Referenční hodnoty natriuretických peptidů se liší u zdravých a nemocných jedinců a též mezi pohlavími a různými věkovými skupinami. Např. zdravé dospělé ženy mají fyziologické hodnoty NT-proBNP cca 1,4x vyšší, než je tomu u zdravých dospělých mužů. Zatímco dříve se tento efekt vysvětloval účinkem estrogenů, dnes se odborníci přiklání k tomu, že jsou to **androgeny, které mají vliv na hodnoty natriuretických peptidů** (byla popsána inverzní korelace mezi hladinou androgenů a NT-proBNP). Pravděpodobně androgeny způsobují vyšší body mass index (BMI) a nižší hladiny NT-proBNP

a BNP.

Medián hodnot NT-proBNP u zdravých mužů a žen ve věku >65 let je 1,5násobně vyšší než u jedinců <65 let. Při hodnocení hladin NT-proBNP u pacientů s akutní dušností je třeba hledisko věku také brát v úvahu.

U pacientů s podezřením na akutní koronární syndrom byly popsány lehce vyšší hodnoty NT-proBNP u jedinců bílé rasy ve srovnání s příslušníky černé rasy. Podobná souvislost s rasou byla popsána u lidí s akutní dušností.

Opakované měření biochemického markeru a hodnocení dynamiky změn se často používá při sledování nemocných. V takových případech je nutné při klinické interpretaci dat vzít v úvahu biologickou variabilitu markeru. Dlouholetá sledování a statistická hodnocení u pacientů se stabilním srdečním selháním prokázala, že va-

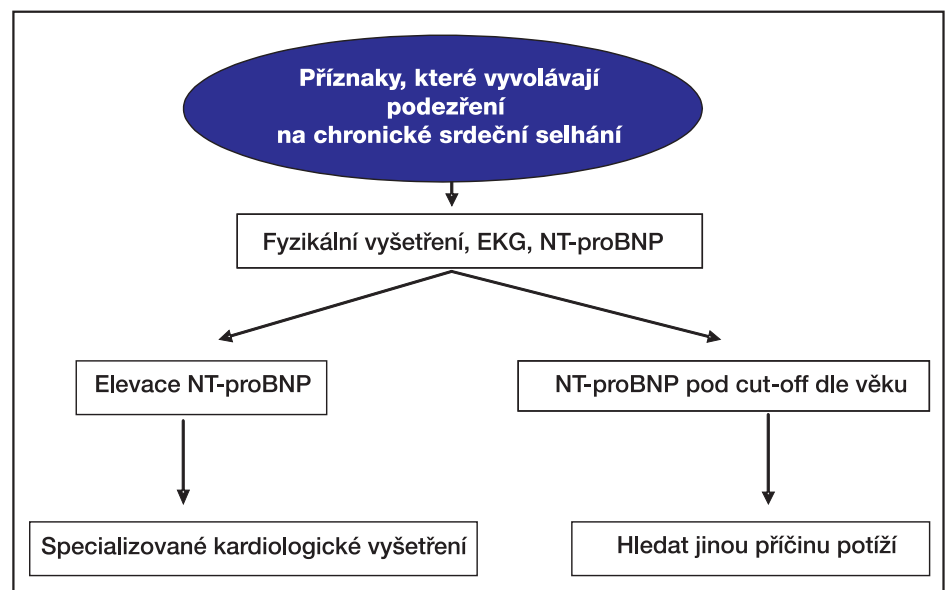
riabilita NT-proBNP se pohybuje kolem 23 % a BNP kolem 43 procent.

## NT-proBNP: testování běžné populace

Stanovení NT-proBNP ve screeningu běžné populace by mohlo vést k včasnému zachytu jedinců s dosud nerozpoznaným srdečním onemocněním. Stále však není jednoznačně zodpovězena zásadní otázka, jaká skupina jedinců by měla z takového screeningu největší užitek - z pohledu věku, pohlaví, pracovní zátěže, přídatných onemocnění (cukrovka, hypertenze), atd. V této souvislosti je třeba také objasnit možné ne-kardiální zdroje NT-proBNP u „na první pohled“ zdravých lidí. Při interpretaci hodnot natriuretických peptidů v běžné populaci je třeba brát v úvahu věk testovaných jedinců, jejich pohlaví, BMI i stav renálních funkcí. Při středně zhoršených ledvinných funkcích už dochází ke zvýšení hladin NT-proBNP i BNP, které odrážejí poškození funkce srdce (nejde o falešnou pozitivitu).

## NT-proBNP u pacientů s cukrovkou a hypertenzí

Užitečnost stanovení natriuretických peptidů u lidí s rizikovými faktory rozvoje nemocí srdce, ke kterým patří cukrovka a vysoký krevní tlak, byla opakovaně prokázána. Pro takové pacienty má NT-proBNP vysokou prognostickou hodnotu a bylo prokázáno, že zvýšená hladina NT-proBNP



Obr. 5: Schéma vyšetření symptomatických pacientů v ordinaci praktického lékaře dle doporučení Mezinárodního panelu expertů

znamená tyto jedince vysoce rizikový nálezy. Není však zatím jasné, jak individualizovat léčbu a přístup k pacientům, u kterých byla zvýšená hladina NT-proBNP zjištěna.

### NT-proBNP: součást diagnostiky srdečního selhání v primární péči

U symptomatických pacientů v péči praktických lékařů je stanovení NT-proBNP vysoce senzitivní diagnostická metoda s vysokou negativní prediktivní hodnotou pro nákladově efektivní vyloučení srdečního selhání. U pacientů s potížemi, které by mohly být vyvolány selháváním srdce, v péči praktických lékařů jsou obvykle naměřené hodnoty NT-proBNP nižší, než je tomu u pacientů s akutně vzniklou dušností. U pacientů s hodnotami NT-proBNP pod cut-off dle věku, kteří si u praktika stěžují na dušnost, je zdrojem jejich potíží jiné než srdeční onemocnění. Na druhé straně, nález hladiny NT-proBNP nad cut-off odpovídající věku ještě neznamená, že jde o srdeční selhání a v takovém případě odborníci doporučují specializované vyšetření. (Obr. 5.)

Jednotná cut-off hodnota NT-proBNP ve výši 125 ng/l má vysokou negativní prediktivní hodnotu (NPV) pro vyloučení srdečního selhání u symptomatických pacientů. Ukazuje se však, že je dobré posuzovat naměřené hodnoty podle věku. U lidí mladších 50 let by měla být hodnota cut-off 50 ng/l. Pro lidi ve věku 50-75 let má vyšší NPV 75-100 ng/l (ve srovnání se 125 ng/l). Průměrná hodnota NT-proBNP u zdravých jedinců starších 80 let je 150 ng/l. Podle posledních zjištění cut-off ve výši 450 ng/l, doporučená americkou FDA (Food and Drug Administration) pro jedince starší 75 let, však nemá tak dobrou výpovědní hodnotu jako 250-300 ng/l. Odborníci doporučují další zpřesnění cut-off hodnot NT-proBNP vzhledem k věku.

I když hodnoty NT-proBNP jsou ovlivněny i pohlavím, velikost tohoto rozdílu není klinicky významná a mohou se používat stejné cut-off hodnoty pro muže i ženy.

Uzavřená není ani otázka nastavení cut-off při měření BNP. Většinou výrobců doporučovaná hladina 100 ng/l má nízkou senzitivitu pro screeningový test. Nastavení cut-off BNP na 30 ng/l má stejnou

specifičnost ale nižší senzitivitu ve srovnání s NT-proBNP.

### NT-proBNP: potvrzení nebo vyloučení srdečního selhání u nemocných s akutními příznaky

Vyšetření NT-proBNP u pacientů na příjmových odděleních nemocnic, kteří trpí akutními příznaky, je vysoce senzitivní a specifické pro potvrzení nebo vyloučení akutní destabilizace srdečního selhání. Z pohledu diagnostického má stanovení NT-proBNP vyšší informační hodnotu ve srovnání se samotným klinickým vyšetřením nemocných. Optimální je zhodnocení naměřené hladiny NT-proBNP vždy v kontextu s anamnézou, fyzikálním vyšetřením a paraklinickým vyšetřením, při znalosti diferenciální diagnostiky zvýšených hodnot NT-proBNP. (Obr. 6.)

Negativní prediktivní hodnota NT-proBNP při cut-off **300 ng/l** je 98 % (rule-out). Pro potvrzení (rule-in) akutního srdečního selhání u pacientů s dušností je doporučená hodnota NT-proBNP >900 ng/l bez ohledu na věk, která má stejnou výpovědní hodnotu jako 100 ng/l BNP.

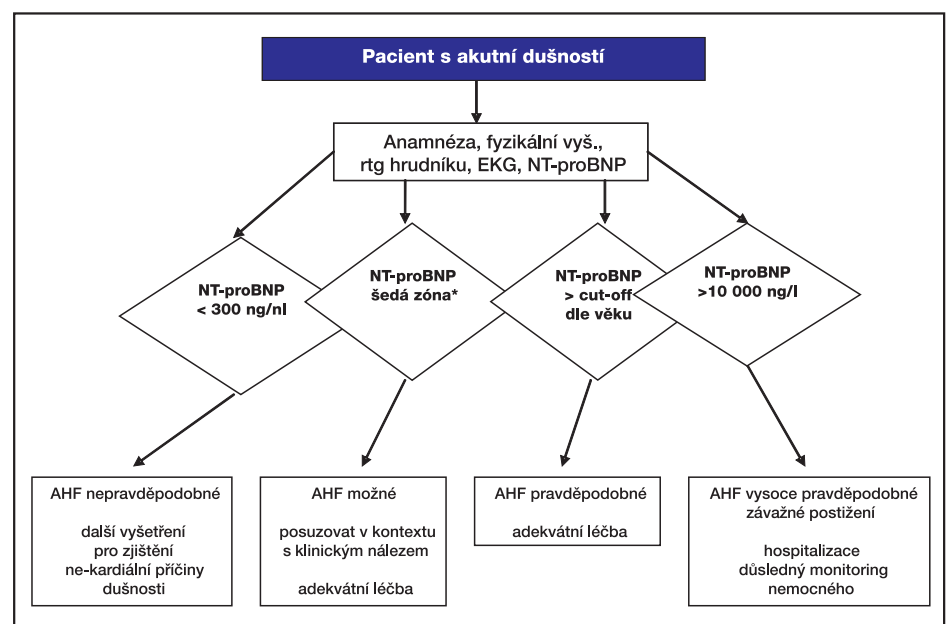
**Věková stratifikace cut-off hodnot NT-proBNP** snižuje riziko falešně negativních hodnot u mladších jedinců a falešně pozitivních hodnot u starších lidí. Za cut-off pro lidi do 50 let věku je doporuče-

ná hodnota NT-proBNP 450 ng/l, u lidí ve věku 50-75 let 900 ng/l a u lidí starších 75 let 1800 ng/l. Takové rozdělení také zlepšuje pozitivní prediktivní hodnotu markeru bez změn jeho senzitivity a specifčnosti.

Četné patologické stavy vedou k elevaci hladin NT-proBNP i bez přítomného akutního srdečního selhání - hypertrofická kardiomyopatie, infiltrativní onemocnění myokardu, akutní kardiomyopatie, záněty myokardu, poškození myokardu chemoterapií, získané srdeční vady, srdeční dysrytmie, anémie, bakteriální seps, popáleniny, ARDS (akutní dechová tíseň), cévní mozková příhoda, spánková apnoe, plicní embolie, plicní hypertenze, vrozené srdeční vady. Znalost těchto stavů je součástí diferenciální diagnostiky zvýšených hladin NT-proBNP (viz dále).

Léčebné rozpaky může vyvolat nález NT-proBNP v oblasti tzv. šedé zóny, tedy koncentrace mezi 300 ng/l a hodnotou cut-off doporučenou dle věku. V takových případech je nutné pečlivě posoudit klinický stav nemocného a výsledky ostatních vyšetření.

Nákladová analýza z konce r. 2006 prokázala ekonomický přínos vyšetření NT-proBNP na příjmových odděleních nemocnic, které urychluje diagnózu a šetří náklady na specializovaná vyšetření a hospitalizace.



Obr. 6: Doporučený postup při vyšetření NT-proBNP u pacientů s akutní dušností

\* šedá zóna = hodnota mezi 300 ng/l a cut-off dle věku

AHF = akutní srdeční selhání

## Interpretace hodnot NT-proBNP v oblasti tzv. šedé zóny

Za oblast šedé zóny je u pacientů s akutní dušností považována koncentrace NT-proBNP vyšší než 300 ng/l (cut-off pro vyloučení, rule-out, akutního srdečního selhání) a nižší než věkově doporučená cut-off pro potvrzení, rule-in, diagnózy akutního srdečního selhání (akutní destabilizace chronického srdečního selhání). Pro věk do 50 let jde tedy o oblast 300 - 450 ng/l, pro věk 50-75 let 300 - 900 ng/l a pro věk nad 75 let 300 - 1800 ng/l.

Hodnoty v této oblasti má, dle statistických hodnocení, asi 20 % pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro akutní potíže na příjmových odděleních nemocnic.

Znalost diferenciální diagnostiky zvýšených hodnot NT-proBNP je důležitým prostředkem správné interpretace naměřených hodnot (viz též předchozí odstavec).

Je však podstatné, že **nález v oblasti šedé zóny je třeba nepodceňovat, protože tyto hladiny nejsou spojené s benigním průběhem onemocnění.**

Pacienti s hodnotami NT-proBNP v oblasti šedé zóny představují rizikovou skupinu nemocných ve srovnání s nemocnými s NT-proBNP pod 300 ng/l.

## Diferenciální diagnostika zvýšených hodnot NT-proBNP

K elevaci hladin NT-proBNP dochází kromě srdečního selhání i u řady nemocí srdce a plic. (Tab. 1.) Znalost těchto stavů je důležitým vodítkem správné interpretace naměřených hodnot.

Doporučení odborníků říká, že přítomnost zvýšených hodnot NT-proBNP bez přítomnosti srdečního selhání je nutně NEPODCEŇOVAT, protože jsou spojené s rizikem negativního klinického průběhu nemocí. Protože jde často o stavy, které mohou po určitém čase vést k rozvoji srdečního selhání, doporučuje se NT-proBNP u nemocných sledovat. Výše NT-proBNP má zde kromě diagnostického i význam prognostický.

### NT-proBNP: prognostický význam u pacientů s akutní dušností

U pacientů, kteří jsou vyšetřováni pro akutně vzniklou dušnost z jakékoli příčiny, je zvýšená hladina NT-proBNP významným prognostickým faktorem pro předpověď negativního klinického vývoje včetně úmrtí.

U pacientů s akutně destabilizovaným

srdečním selháním má hladina NT-proBNP >5180 ng/l vysokou předpovědní hodnotu pro úmrtí v období 76 dnů od nástupu příznaků. (Obr. 7.)

Pro stratifikaci rizika úmrtí pacientů s akutní dušností bez ohledu na její etiologii v průběhu jednoho roku je optimální hladina NT-proBNP 986 ng/l (hazard ratio 2.88). (Obr. 8.)

Práce Kucherova z r. 2003 prokázala, že hladina NT-proBNP <500 ng/l u pacientů s akutní plicní embolií (n=73) má negativní prediktivní hodnotu 97 % pro vyloučení špatného klinického vývoje nemocných.

Přesnější prediktivní hodnotu má samozřejmě hodnocení hladin NT-proBNP v kontextu s klinickým vyšetřením. Stejně je doporučováno vyšetření více biochemických ukazatelů (CRP, renální funkce, hemoglobin, srdeční troponiny, galactin-3, ST2) k posouzení rizika úmrtí (tzv. multimarker approach).

Významným ukazatelem je dynamika změn hladin NT-proBNP - při začátku potíží, během léčby a po léčbě.

### NT-proBNP: prognóza pacientů s chronickým srdečním selháním

Hladiny NT-proBNP jsou u pacientů s chronickým srdečním selháním jedním z nejsilnějších prognostických ukazatelů. Opakované měření NT-proBNP je užitečným nástrojem sledování vývoje klinického stavu nemocných v různém stádiu srdečního selhání. Přestože nejsou k dispozici jasné hranice pro stratifikaci rizika kardiovaskulárních příhod a úmrtí, zkušenosti z klinické praxe ukazují, že ke zvýšení morbidity a mortality dochází u pacientů s chronickým srdečním selháním při koncentraci NT-proBNP nad 1000 ng/l. Odborníci doporučují pro posouzení rizika vzít v úvahu i další faktory jako je stav renálních funkcí a obezita.

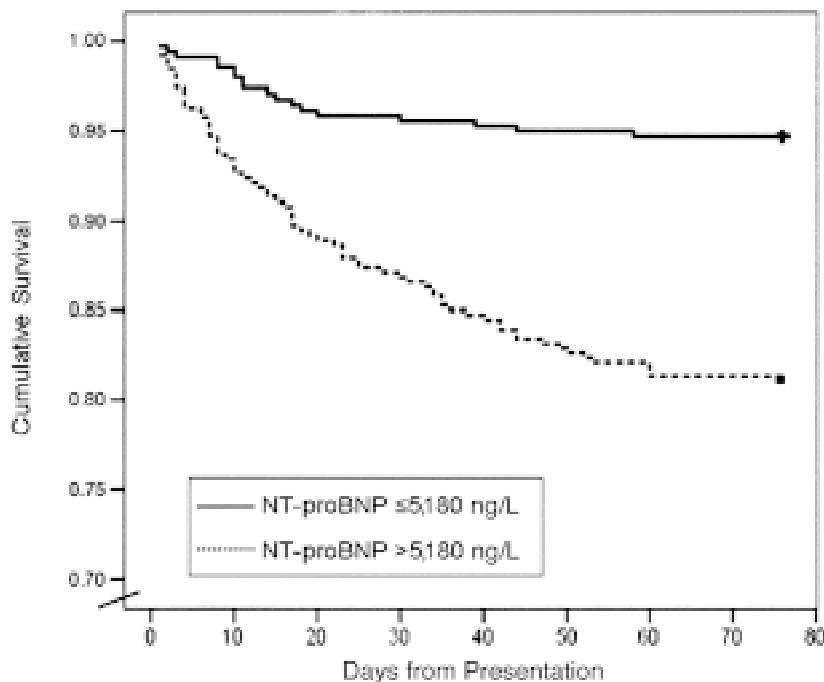
Přestože není jasné v jakých intervalech by se měření NT-proBNP u ambulantních pacientů mělo opakovat, je sériové stanovení NT-proBNP vřele odborníky doporučováno.

### NT-proBNP u nemocných se stabilní a nestabilní ICHS

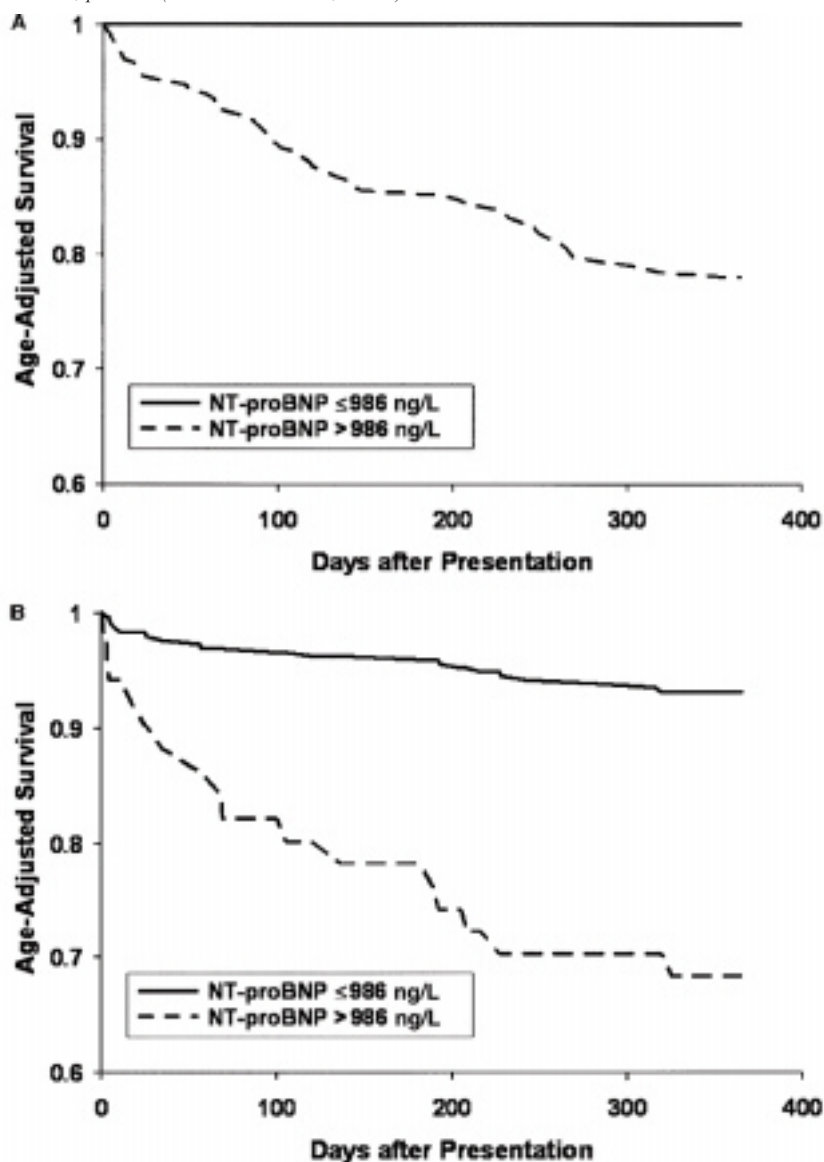
Akutní ischemické poškození myokardu vede bezprostředně k aktivaci syntézy

<b>Nemoci srdečního svalu</b>	hypertrofická kardiomyopatie infiltrativní nemoci myokardu (např. amyloidóza) akutní kardiomyopatie záněty (myokarditidy) poškození cytostatiky
<b>Nemoci srdečních chlopní</b>	aortální stenóza s regurgitací mitrální stenóza s regurgitací
<b>Srdeční dysrytmie</b>	fibrilace síní flutter síní
<b>Anémie</b>	
<b>Kritické stavy</b>	bakteriální sepse (Gram-negativní) popáleniny sy akutní respirační tísně (ARDS)
<b>Ischemická CMP</b>	
<b>Nemoci plic</b>	spánková apnoe plicní embolie plicní hypertenze CHOPN / astma pneumonie / bronchitida nádory plic
<b>Jiné</b>	anxiózní poruchy

Tab. 1: Příčiny zvýšení NT-proBNP kromě srdečního selhání



Obr. 7: Vztah mezi vstupní hodnotou NT-proBNP při vzniku potíží a krátkodobou mortalitou pro akutně destabilizované srdeční selhání,  $p < 0.001$  (data ze studie ICON,  $n = 720$ ).



Obr. 8: Dlouhodobý klinický vývoj u pacientů s dušností (výsledky studie PRIDE). Vztah mezi vstupní hodnotou NT-proBNP a jednoletou mortalitou. A: pacienti s akutní dušností na podkladě akutní destabilizace srdečního selhání ( $p = 0.001$ ), B: pacienti s akutně vzniklou dušností jiné etiologie ( $p < 0.001$ ).

a uvolňování natriuretických peptidů (na podkladě ischemií indukované levokomarové systolické nebo diastolické dysfunkce a vlivem uvolňovaných cytokinů a neurohormonů). Experimentální práce z poslední doby prokázaly syntézu natriuretických peptidů v aterosklerotických plátech.

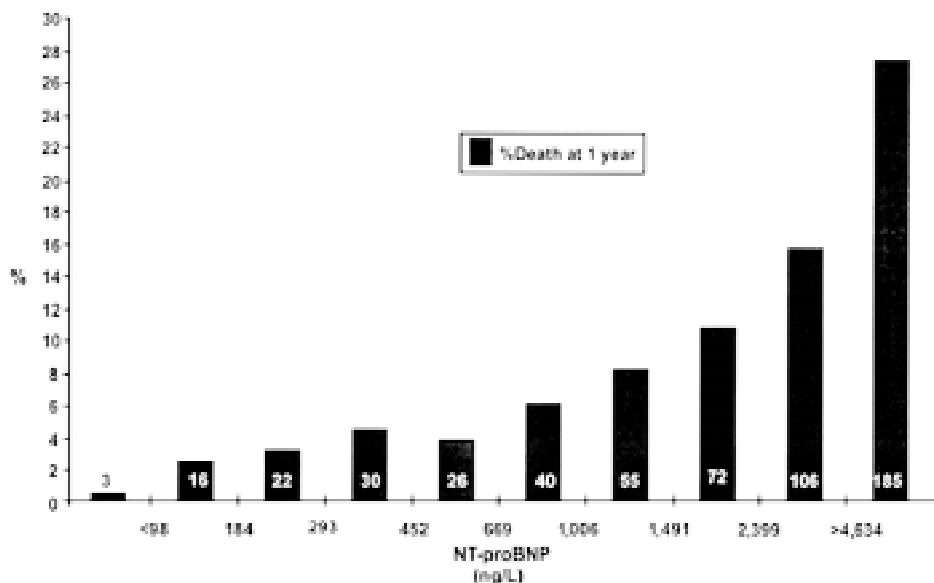
K elevaci NT-proBNP dochází prokazatelně u pacientů s nestabilní anginou pectoris a během perkutánních výkonů na věnčitých tepnách. Bylo prokázáno, že zvýšení hladiny NT-proBNP koreluje s velikostí ischemického (i infarktového) ložiska.

Stanovení hladin NT-proBNP nemůže být využito k diagnostice ischemických srdečních příhod, ale má u nemocných s různými nemocemi srdce na podkladě chronické ischemie silný prognostický význam pro předpověď rozvoje srdečního selhání a úmrtí. Riziko klinických příhod a úmrtí stanovené na základě stanovení NT-proBNP je úměrné elevaci NT-proBNP a je nezávislé na jiných rizikových faktorech (renální funkce, troponiny).

Výše NT-proBNP nedosahuje u nemocných s ICHS takových koncentrací jako u akutního srdečního selhání.

Zatím nejsou k dispozici data prospektivních studií a doporučení pro individualizaci léčby ischemických nemocí srdce podle hodnot NT-proBNP. Přesto je doporučeno, aby u pacientů s akutními koronárními syndromy (ACS) byla stanovena hladina NT-proBNP v čase přijetí do nemocnice nebo co nejdříve po začátku hospitalizace. Zjištění zvýšených hladin NT-proBNP u těchto nemocných by mělo vést i intenzivní léčbě a monitorování nemocných. Kromě úvodního stanovení NT-proBNP se doporučuje opakovat měření po 24-72 hod. a pak po 3-6 měsících, což poskytuje dlouhodobou prognostickou informaci. U akutních koronárních syndromů je hladina NT-proBNP  $> 250$  ng/l (studie PRISM) spojená s vysokým rizikem špatného klinického vývoje. (Obr. 9.)

U nemocných se stabilní ICHS se doporučuje opakované měření NT-proBNP po 6-18 měsících z prognostických důvodů. Měření se má samozřejmě provést kdykoli, pokud klinik zjistí zhoršení klinického stavu nemocného.



Obr. 9: Hladiny NT-proBNP pro jednorocní predikci úmrtí u ACS (data z observačních studií, n=12 000).

### NT-proBNP: monitorování a vedení léčby pacientů hospitalizovaných pro akutně destabilizované srdeční selhání

Po úvodní elevaci NT-proBNP dojde u úspěšně léčených nemocných k rapidnímu poklesu koncentrací. Dynamika změn hladiny NT-proBNP před a po léčbě - má silný prognostický význam pro předpověď rehospitalizace a úmrtí. Nejsou k dispozici „tvrdá data“ použitelná pro vedení léčby akutního srdečního selhání podle hodnot NT-proBNP. Observační studie nicméně prokázaly, že úspěšná léčba vede k 30% poklesu NT-proBNP během hospitalizace. Pokud není k dispozici hodnota NT-proBNP před zahájením léčby, měla by úspěšná terapie vést k poklesu hladiny NT-proBNP <4000 ng/l. Kromě stanovení hodnot NT-proBNP před a po léčbě se doporučuje jeho měření kdykoli při nástupu nových potíží nebo zhoršení stávajících. Pokud nedojde při léčbě k poklesu NT-proBNP, doporučují odborníci zavedenou terapii přehodnotit.

### NT-proBNP: monitorování a vedení léčby ambulantních pacientů s chronickým srdečním selháním

U těchto nemocných je NT-proBNP silným nezávislým prognostickým ukazatelem vývoje klinického stavu. Odborníci doporučují opakované/sériové stanovení NT-proBNP při ambulantním sledování nemocných. Klinické zkušenosti prokázaly,

že účinná léčba vede k poklesu NT-proBNP. Neexistují zatím doporučení co se týče četnosti/intervalů měření a změny léčebných postupů při konkrétních hladinách NT-proBNP. Podle dostupných údajů je možné doporučit, aby u ambulantních nemocných s chronickým srdečním selháním byla hladina NT-proBNP  $\leq 1000$  ng/l. Pokud dochází ke zvyšování hladin v čase ( $\Delta > 30\%$ ), zvyšuje se riziko negativních klinických příhod. Při klinické interpretaci dat je nutné počítat s biologickou variabilitou NT-proBNP cca 23 % (při logaritmickém vyjádření hodnot <10 %).

### NT-proBNP u novorozenců a pediatrických pacientů

K fyziologickému vzestupu NT-proBNP dojde bezprostředně po porodu, jde o reakci natriuretických peptidů na postnatální přesuny tělních tekutin. V pupečnickové krvi dosahuje NT-proBNP koncentrací cca 12x vyšších, než je tomu v krvi matek. Hodnoty NT-proBNP se přitom neliší podle způsobu vedení porodu (per vias naturales, sectio caesarea) ani podle pohlaví. K postupnému poklesu k normě dochází během prvního týdne života jedince (kdy zároveň novorozenec fyziologicky ztrácí 10 - 15 % tělesné hmotnosti).

Mezi 4. měsícem a 15. rokem postnatálního vývoje jsou hladiny NT-proBNP konstantní. Pohlavní rozdíly do 13. roku věku jsou statisticky a klinicky nevýznamné (nižší hodnoty u chlapců).

NT-proBNP je užitečným diagnostickým prostředkem pro potvrzení nebo vy-

loučení srdečního selhání u novorozenců, dětí i adolescentů. U dětí se doporučuje použít cut-off pro akutní srdeční selhání jako u dospělých do 50 let, tedy 300 ng/l pro vyloučení a 450 ng/l pro potvrzení akutního srdečního selhání.

U dětí s kongenitálními srdečními vadami (s nebo bez srdečního selhávání) mají zvýšené koncentrace NT-proBNP prognostický význam.

Další důležitou oblastí je sledování NT-proBNP u dětských onkologických pacientů léčených cytostatiky (zvl. anthracykliny), kde elevace koncentrací upozorní na rozvoj kardiomyopatie.

### NT-proBNP a nemoci ledvin

Exaktní klinické práce prokázaly, že množství BNP a NT-proBNP vylučovaných ledvinami jsou velmi podobná - 14-23 % (viz výše).

Pacienti s poškozenými ledvinami trpí mnohem častěji (než lidé bez poškozených ledvin) srdeční dysfunkcí.

U nemocných s chronickými nemocemi ledvin (zvláště u dialyzovaných pacientů) jsou hladiny NT-proBNP i BNP zvýšené ve srovnání s jedinci bez postižení ledvin. Nejde přitom o falešně pozitivní výsledky, ale o reflexi srdeční dysfunkce. U nemocných s renální insuficiencí si NT-proBNP zachovává svůj prognostický význam stran kardiálních příhod.

Při hodnocení hladin NT-proBNP u pacientů s akutní dušností a renálním postižením je třeba respektovat cut-off dle věku (viz výše) bez ohledu na tíži renálního poškození (závěry subanalýzy pacientů s renálním postižením ve studii PRIDE).

NT-proBNP zůstává u pacientů s poškozením ledvin užitečným diagnostickým a prognostickým prostředkem. U dialyzovaných nemocných se doporučuje pro prognózování vzít v úvahu kromě NT-proBNP i srdeční troponin T a C-reaktivní protein.

### Využití NT-proBNP u obézních nemocných

Hladina BNP a NT-proBNP je relativně nižší u pacientů s vysokým body mass indexem (BMI).

Důvodem je podle současných poznatků spíše snížená syntéza natriuretických peptidů než jejich zvýšené odbourá-

vání (které hraje jen minoritní roli).  
 U oběžných pacientů s akutní dušností je třeba se řídit věkovou stratifikací cut-off hodnot pro potvrzení akutního srdečního selhání a cut-off hodnotou pro jeho vyloučení bez ohledu na věk (300 ng/l). Není třeba adjustovat cut-off s ohledem na BMI. Stejně tak lze u těchto nemocných pro prognózování použít cut-off 1000 ng/l bez ohledu na tělesnou hmotnost. NT-proBNP zůstává u oběžných pacientů užitečným diagnostickým a prognostickým prostředkem.

## Členové Mezinárodního panelu:

Baggish A. L., Boston, USA  
 Bayes-Genis A., Barcelona, Španělsko  
 Bettencourt Paulo, Porto, Portugalsko  
 Burnett J. C., Rochester, USA  
 Chen-Tournoux A. A., Boston, USA  
 Christenson R. H., Baltimore, USA  
 Collinson P. O., Londýn, Velká Británie  
 DeFilippi Ch., Baltimore, USA  
 de Lemos J. A., Dallas, USA  
 Hildebrandt P., Roskilde, Dánsko



Obr. 10: James J. Januzzi jr.

Januzzi J. J. jr., Boston, USA  
 Johns M. Ch., Randolph, Kanada  
 Latini R., Miláno, Itálie  
 Martinez-Rumayor A., Boston, USA  
 Masson S., Miláno, Itálie  
 Moe G., Toronto, Kanada  
 Omland T., Oslo, Norsko



Obr. 11: A. M. Richards

Ordonez-Llanos J., Barcelona, Španělsko  
 Pinto Y. M., Maastricht, Nizozemí  
 Richards A. M., Christchurch, Nový Zéland  
 Stephenson C., Randolph, Kanada  
 Troughton R. W., Christchurch, Nový Zéland  
 van Kimmenade, R. R. J., Maastricht, Nizozemí

Klinická situace	cut-off NT-proBNP	Pozn.	Význam
Symptomatictí nemocní, podezření na chronické srdeční selhání (CHF)	<b>125 ng/l</b>	bez ohledu na pohlaví a věk	vyloučení CHF
	50 ng/l	věk <50 let	vyloučení CHF
	75-100 ng/l	věk 50-75 let	vyloučení CHF
	250-300 ng/l	věk >75 let	vyloučení CHF
Akutní příznaky, podezření na akutní srdeční selhání (AHF)	<b>300 ng/l</b>	bez ohledu na pohlaví a věk	vyloučení AHF
	900 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	potvrzení AHF
	450 ng/l	věk <50 let	potvrzení AHF
	900 ng/l	věk 50-75 let	potvrzení AHF
Akutně vzniklá dušnost z jakékoli příčiny	5000 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	prognostický význam, předpověď úmrtí v následujících 76 dnech
	1000 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	prognostický význam, předpověď jednorocní mortality
	500 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	prognostický význam u akutní embolie
Ambulantní sledování nemocných s CHF	1000 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	vyšší hladina znamená vyšší morbiditu a mortalitu
Akutní koronární syndromy	250 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	vyšší hladina znamená riziko špatného klinického vývoje
Monitorování hospitalizovaných pacientů s AHF	4000 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	po úspěšné léčbě (pokud není známá vstupní hodnota NT-proBNP před léčbou)
	pokles o alespoň 30 %	bez ohledu na pohlaví a věk	úspěšně vedená léčba, rozdíl hodnot před a po terapii
Monitorování ambulantních pacientů s CHF	1000 ng/l	bez ohledu na pohlaví a věk	úspěšná léčba (bez ohledu na stádium nemoci)

Tab. 2: Přehled cut-off hodnot NT-proBNP pro dospělé osoby podle klinické situace, doporučení Mezinárodního panelu expertů