

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



Patronat:



2023

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



Prof. dr hab. n. med.
Małgorzata Lelonek¹ FESC, FHFA



Prof. dr hab. n. med.
Jadwiga Nessler²



Dr hab. n. med.
Agnieszka Pawlak prof. PAN³



Dr hab. n. med.
Jacek Niedziela⁴



Prof. dr hab. n. med.
Piotr Rozentryt^{4,5}

¹Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Choroby Wieńcowe i Niewydolności Serca, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kraków

³Klinika Kardiologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie

⁴III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrzu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁵Katedra Chorób Przewlekłych i Zagrożeń Cywilizacyjnych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

WSTĘP

W związku z wprowadzeniem programu koordynowanej opieki w Podstawowej Opiece Zdrowotnej i możliwości diagnozowania pacjentów w kierunku niewydolności serca, Ekspersi Asocjacji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przygotowali **cykl spotkań edukacyjnych pt. Peptydy natriuretyczne – u kogo, kiedy i jak interpretować?** <https://alfawebinarium.pl/nagrania2022/>.

Na podstawie tego cyklu szkoleniowego powstał niniejszy przewodnik, w którym znajdziecie Państwo podstawowe informacje na temat peptydów natriuretycznych.

Spotkania edukacyjne oraz przewodnik są dedykowane wszystkim lekarzom pracującym w POZ. Celem szkolenia jest nabycie umiejętności wczesnej identyfikacji pacjenta z niewydolnością serca by wdrożyć terapię dedykowaną.

Mamy nadzieję, że materiał ten będzie przydatny w praktyce klinicznej.

Prof. dr hab. med. Małgorzata Lelonek FESC, FHFA

Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przewodnicząca Asocjacji Niewydolności Serca

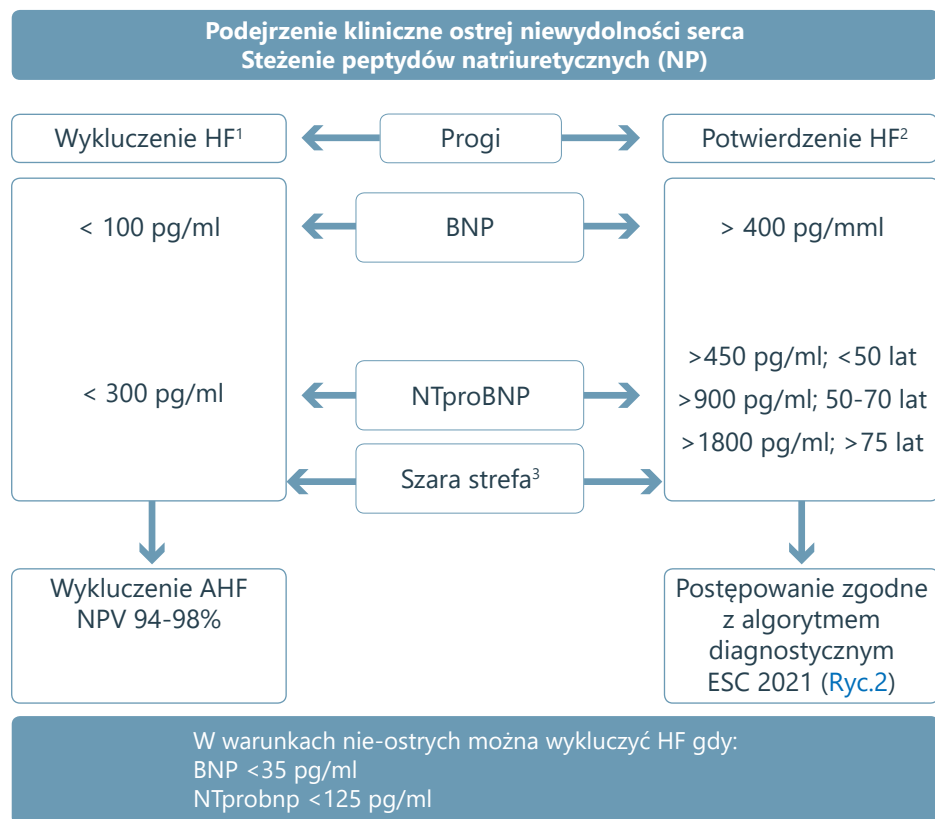
Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



PEPTYDY NATRIURETYCZNE TYPU B W DIAGNOSTYCE NIEWYDOLNOŚCI SERCA.



HF – niewydolność serca
NPV - negative predictive value

¹rozważ sytuacje obniżające stężenie NP (Tabela 4)

²rozważ sytuacje zwiększające stężenie NP (Tabela 4)

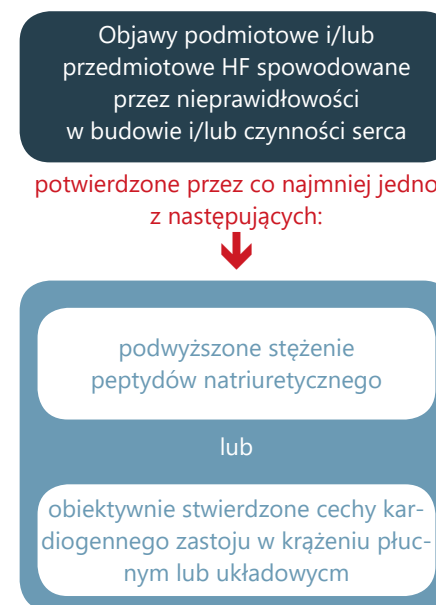
³zastosuj badania obrazowe do potwierdzenia lub wykluczenia HF
(rtg klatki piersiowej, Echo, USG płuc)

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA – DEFINICJA I KLASYFIKACJA

Zgodnie z **uniwersalną definicją**, niewydolność serca należy rozpoznać u pacjenta, który aktualnie prezentuje lub u którego wcześniej występowały objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe spowodowane zaburzeniami czynności i/lub struktury serca oraz spełnione jest przynajmniej jedno z dwóch poniższych kryteriów (Rycina 1):

1. zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych (NP)
2. cechy zastoju w krążeniu płucnym i/lub w krążeniu dużym potwierdzone obiektywnymi metodami.

Do metod wykorzystywanych w celu udokumentowania cech zastoju w krążeniu płucnym/lub dużym należą m.in. zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, USG płuc, echokardiografia.



Rycina 1. Schemat uniwersalnej definicji niewydolności serca z 2021 roku.
HF – niewydolność serca

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



Z biomarkerów w niewydolności serca najlepiej poznano dotychczas NP typu B. Podwyższone stężenie NP zdefiniowano osobno dla:

- peptydu natriuretycznego typu B (BNP) ≥ 35 pg/ml u chorych ze stabilnym obrazem niewydolności serca i ≥ 100 pg/ml u chorych z ostrą niewydolnością serca
- dla N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) ≥ 125 pg/ml i ≥ 300 pg/ml, odpowiednio w stabilnej i ostrej niewydolności serca (Tabela 1).

Wytyczne niewydolności serca ESC z 2021 roku wprowadzają dodatkowo inne progi odcięcia stężenia NP dla rozpoznania niewydolności serca w zależności od rytmu serca. Dla chorych z **rytmem zatokowym** stężenie wystarczające dla rozpoznania niewydolności serca wynosi dla NTproBNP ≥ 125 pg/ml, a dla **migotania przedsionków** ≥ 365 pg/ml, natomiast dla BNP ≥ 35 pg/ml w rytmie zatokowym a w migotaniu przedsionków ≥ 105 pg/ml (Tabela 1).

W celu właściwej interpretacji wyników NP należy pamiętać o kilku faktach:

1. Przyjęcie wymienionych powyżej progów może spowodować zwiększenie czułości i zmniejszenie swoistości oznaczenia NP w rozpoznawaniu niewydolności serca u chorych w podeszłym wieku, z migotaniem przedsionków lub przewlekłą chorobą nerek. Proponuje się, aby w takich populacjach przyjąć wyższe wartości odcięcia.
2. Stężenie NP może być zmniejszone w otyłości oraz w chorobach osierdzia.
3. Nawet do 20% chorych z rozpoznaniem HFpEF potwierdzonym w inwazyjnym pomiarze ciśnień w krążeniu płucnym, może prezentować prawidłowe stężenia NP, szczególnie w przypadku współtowarzyszącej otyłości.
4. Według wytycznych ACC z 2022 roku, wartością odcięcia dla NP w przypadku badań przesiewowych dla stadium pre-HF (stadium B niewydolności serca) może być $< 99\%$ wartości referencyjnych, z zastrzeżeniem, że przyjęcie takiego progu wymaga zdefiniowania w odniesieniu do analizowanej populacji.

Tabela 1. Progi stężenia peptydów natriuretycznych dla wysokiego prawdopodobieństwa niewydolności serca w zależności od rytmu serca oraz obrazu klinicznego (przewlekła i ostra niewydolność serca).

Przewlekła niewydolność serca	Rytm zatokowy NTproBNP BNP	≥ 125 pg/ml ≥ 35 pg/ml
	Migotanie przedsionków NTproBNP BNP	≥ 365 pg/ml ≥ 105 pg/ml
Ostra niewydolność serca	NTproBNP BNP	≥ 300 pg/ml ≥ 100 pg/ml

Aktualna **klasyfikacja niewydolności serca** w oparciu o wielkość frakcji wyrzutowej (EF) lewej komory wyróżnia:

- niewydolność serca z obniżoną EF $\leq 40\%$ (HFrEF)
- niewydolność serca z łagodnie obniżoną EF 41-49% (HFmrEF)
- niewydolność serca z zachowaną EF $\geq 50\%$ (HFpEF) oraz
- niewydolność serca z poprawą EF (HFimpEF) – wcześniej EF $\leq 40\%$ a obecnie wzrost EF o co najmniej 10 jednostek i EF $> 40\%$.

Kryteria rozpoznania poszczególnych fenotypów niewydolności serca przedstawiono w Tabeli 2.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



Tabela 2. Kryteria rozpoznania fenotypów niewydolności serca wg wytycznych ESC 2021. Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście.

Fenotyp	HFrEF	HFmrEF	HFpEF	
KRYTERIA	1	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	Objawy podmiotowe
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b	LVEF ≥50%
	3	-	-	Obiektywnie stwierdzone nieprawidłowości w budowie i/lub czynności serca odpowiadające zaburzeniom czynności rozkurczowej lewej komory /zwiększonemu ciśnieniu napełniania lewej komory, w tym podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych ^c

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory

ROZPOZNIANIE NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Duszność i nietolerancja wysiłku może mieć bardzo zróżnicowane podłoże, a ustalenie sercowego bądź innego pochodzenia objawów ma zasadnicze znaczenie dla właściwej terapii. Zarówno rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jak i Uniwersalna Definicja Niewydolności Serca czyni z oznaczenia stężenia NP zasadnicze narzędzie pozwalające wykluczyć niewydolność serca (przy niskich stężeniach), bądź po skorygowaniu progów decyzyjnych stężeń o wiek, płeć i okoliczności wpływające na stężenie peptydów natriuretycznych (otyłość, migotanie przedsionków, niewydolność nerek) uprawdopodobnić rozpoznanie niewydolności serca. Należy jednak podkreślić, że **nawet wysokie stężenie NP, bez analizy kontekstu klinicznego oraz wyniku badań struktury i czynności serca nie może być jednoznacznym dowodem na istnienie niewydolności serca.**

Wytyczne ESC z 2021 roku przedstawiają algorytm postępowania diagnostycznego niewydolności serca (Rycina 2) z uwzględnieniem pomiaru stężenia NP. Oznaczenie stężenia NP jest poprzedzone oceną prawdopodobieństwa (**krok 1**) tego zespołu chorobowego, którą należy przeprowadzić uwzględniając:

- Ocenę czynników ryzyka chorób s-n
- Ocenę objawów podmiotowych i przedmiotowych
- Analizę EKG spoczynkowego i dodatkowo przydatny jest rtg klatki piersiowej.

Niewydolność serca jest bardziej prawdopodobna u osób z następującymi **czynnikami ryzyka:**

- wywiadem choroby wieńcowej, zawału serca,
- nadciśnieniem tętniczym,
- cukrzycą
- przewlekłą chorobą nerek
- po kardiotoksycznej chemioterapii i/lub radioterapii.

Pozostałe czynniki ryzyka rozwoju niewydolności serca przedstawiono na Rycinie 2.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



Objawy występujące w niewydolności serca zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe, nawet te typowe i bardziej swoiste (Tabela 3), nie są patognomiczne dla tego zespołu chorobowego, mogą pojawiać się w innych jednostkach chorobowych i należy je różnicować z innymi stanami klinicznymi m.in. chorobą wieńcową, chorobami płuc, niedokrwistością. W Tabeli 3 przedstawiono objawy podmiotowe i przedmiotowe, które występują w niewydolności serca.

W niewydolności serca u większości chorych EKG spoczynkowy jest nieprawidłowy. Do najczęściej występujących nieprawidłowości należą: migotanie przedsionków, nieprawidłowe załamki Q, cechy przerostu lewej komory, poszerzenie zespołu QRS, cechy niedokrwienia mięśnia sercowego. U pacjentów z prawidłowym zapisem EKG ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest niskie <10-14%.

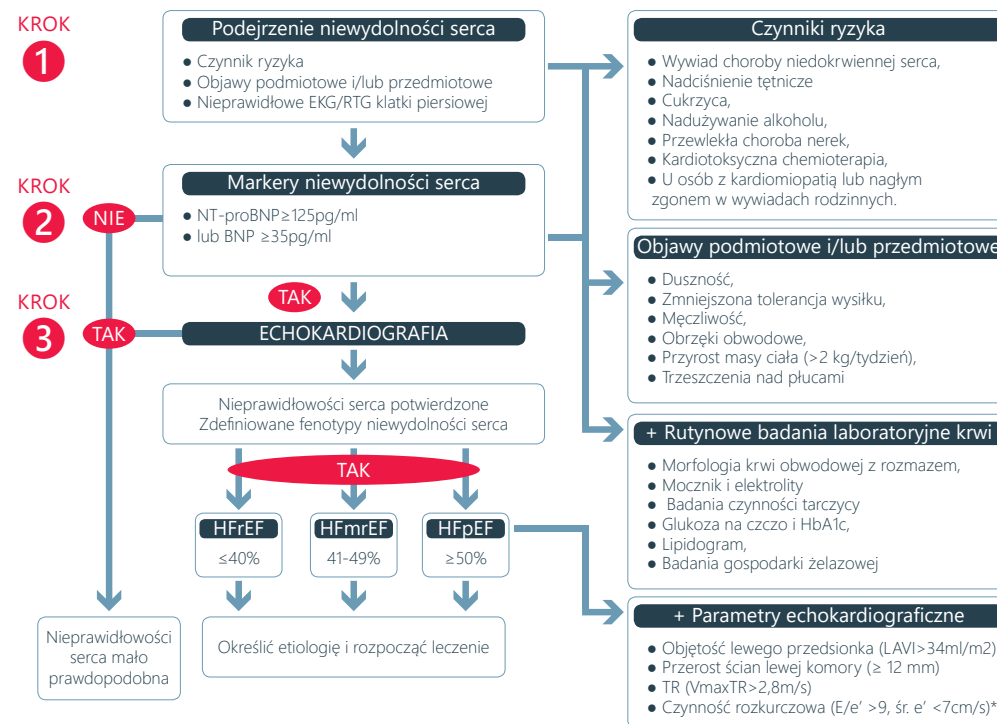
W kroku 2 wymienione są NP (Rycina 2). **W niewydolności serca NP mają wysoką wartość diagnostyczną negatywną.** Oznacza to, że u pacjenta z dusznością niskie stężenie NTproBNP <125 pg/ml czy BNP <35 pg/ml wskazuje na niskie prawdopodobieństwo niewydolności serca i należy poszukiwać innych przyczyn duszności, podobnie dla ostrej niewydolności serca z progami odpowiednio NTproBNP <300 pg/ml i BNP <100 pg/ml. **Ale wychodząc z uniwersalnej definicji niewydolności serca, która uwzględnia podwyższone stężenie NP należy podkreślić, że im wyższe stężenie NP, tym większe prawdopodobieństwo niewydolności serca.**

Dobłą praktyką jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych krwi w celu uzyskania dodatkowych danych mogących ukierunkować diagnostykę i leczenie (Rycina 2).

Badanie echokardiograficzne (krok 3) jest nie tylko istotne z uwagi na wielkość frakcji wyrzutowej, lecz również dla określenia nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych niezbędnych dla ustalenia rozpoznania HFpEF.

Warto pamiętać, że w sytuacji ustalenia rozpoznania niewydolności serca należy określić etiologię tego zespołu chorobowego i leczyć przyczynowo niewydolność serca.

Algorytm diagnostyczny niewydolności serca.



* W opisach wyników mogą znaleźć się zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory wg wcześniejszej nomenklatury (upośledzona relaksacja, napływ mitralny pseudonormlany, napływ mitralny restrykcyjny).

Rycina 2. Algorytm postępowania diagnostycznego w niewydolności serca.
TR - niedomykalność zastawki trójdzielnej. Pozostałe skróty wyjaśniono w tekście.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



Tabela 3. Objawy podmiotowe i przedmiotowe występujące w niewydolności serca.

OBJAWY PODMIOTOWE	
TYPOWE	Duszność Orthopnoe Napadowa duszność nocna Zmniejszona tolerancja wysiłku Męczliwość, znużenie Wydłużony czas odpoczynku po wysiłku Obrzęki wokół kostek
MNIEJ TYPOWE	Kaszel nocny Świszczący oddech Uczucie pełności Utrata apetytu Splątanie (zwłaszcza u osób starszych) Depresja Kołatania serca Zawroty głowy Omdlenia Bendopnea - duszność podczas schylania się, np. wiązania butów
OBJAWY PRZEDMIOTOWE	
BARDZIEJ SWOISTE	Zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych Objaw wątrobowo-szyjny Trzeci ton serca (rytm cwałowy) Przesunięcie uderzenia koniuszkowego
MNIEJ SWOISTE	Wzrost masy ciała >2kg/tydz Utrata masy ciała Wyniszczenie Kacheksja Szmer nad sercem Obrzęki obwodowe (okolice kostek, krzyża, krocza) Trzeszczenia nad polami płucnymi Objawy wysięku w jamach opłucnej Tachykardia Tachypnoe (>16/min) Niemiary puls Niskie ciśnienie tętna Powiększenie wątroby Wodobrzusze Skąpomocz Oddech Cheyne'a-Stokesa Zimne dystalne części kończyn

CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA STĘŻENIE PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH

Stężenia NP mogą być modulowane przez różne mechanizmy ale najważniejszym z nich jest wzrost objętości i / lub przeciążenie ciśnieniowe i wynikające z tego podwyższone końcoworozkurczowe naprężenie ściany, które inicjuje syntezę prekursorów NP w mięśniu komór i przedsionków. Ostateczne stężenie NP jest sumą wielu czynników i miarą wielu aspektów czynności serca. Bardzo szeroki zakres strukturalnych i czynnościowych nieprawidłowości serca takich jak dysfunkcja rozkurczowa lewej i prawej komory, zaburzenie funkcji zastawek, zwiększone ciśnienie w tętnicy płucnej i przedsionkowe zaburzenia rytmu, mogą prowadzić do znacznego podwyższenia NP.

Peptydy natriuretyczne należy oznaczać u wszystkich pacjentów z objawami takimi jak duszność i/lub zmęczenie, sugerującymi nowy początek lub nasilenie HF, ponieważ ich zastosowanie ułatwia zarówno wczesne rozpoznanie, jak i wczesne wykluczenie HF. Poniżej przedstawiono kilka ważnych zdaniem ekspertów zasad dla interpretacji wyniku NP.

- Górna granica stężeń BNP i NT-proBNP w osoczu u ludzi zdrowych, bez wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych w wieku < 75 lat wynosi odpowiednio 35 pg/ml i 125 pg/ml.**
- W interpretacji wyników oznaczeń NP** należy szczególnie brać pod uwagę: wiek, czynność nerek, obecność migotania przedsionków, otyłość czy obecność niektórych schorzeń zarówno sercowopochodnych jak i poza sercowych (Tabela 4).
- Należy pamiętać, że stężenia zarówno BNP jak i NT-proBNP są niższe **u osób otyłych**. Nakazuje to stosowanie o około 50% niższych wartości progowych. Ponieważ występuje liniowy spadek poziomów NP wraz ze wzrostem BMI, im wyższy BMI, tym niższe stężenie odcięcia, które zapewnia najwyższą dokładność. Aby wykluczyć ostrą niewydolność serca u otyłych pacjentów z BMI >35 kg/m² należy przyjąć bardzo niskie stężenie odcięcia BNP <54 ng/l.
- Obecność przedsionkowych zaburzeń rytmu**, takich jak migotanie lub trzepotanie przedsionków, jest związana z wyższymi stężeniami NP. Zagadnienie to zostało przedstawione w pierwszym rozdziale.
- Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory** wiąże się ze zwiększonymi stężeniami zarówno BNP, jak i NT-proBNP w osoczu. Obecne wytyczne wskazują na konieczność wykazania nieprawidłowych stężeń NP dla potwierdzenia HFpEF (Tabela 2).

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



6. W celu rozpoznawania ostrej niewydolności serca zaproponowano trzy punkty odcięcia NT-proBNP dla trzech grup wiekowych < 50, 50–75 i > 75 lat, odpowiednio: >450 pg/ml, >900 pg/ml i >1800 pg/ml.

Wartości odcięcia dla wykluczenia ostrej niewydolności serca wynoszą dla: BNP <100 pg/ml oraz NT-proBNP <300 pg/ml.

7. W przypadku **dysfunkcji nerek** gdy szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi <60 ml/min. punktem odcięcia dla niskiego prawdopodobieństwa ostrej niewydolności serca proponowane jest stężenie BNP < 200–225 pg/ml.

Natomiast ze względu na silną korelację między dysfunkcją nerek a wiekiem nie wydaje się konieczne dodatkowe dostosowanie stężenia NT-proBNP poza zastosowaniem korekty wieku. Biorąc pod uwagę silny związek między chorobami serca i nerek, wyraźnie podwyższone stężenia NP sugerują obecność choroby serca i powinny wpływać na podejmowanie decyzji klinicznych.

8. Ponieważ BNP jest substratem dla neprilizyny, peptyd ten nie powinien być stosowany w ocenie chorych leczonych nową grupą leków - antagonistą receptora dla angiotensyny i inhibitorem neprilizyny (ARNI), której przedstawiciel - sakubitryl/walsartan - powoduje wzrost stężenia BNP, bez wpływu na NT-proBNP. Dlatego aktualnie **NT-proBNP jest preferowanym biomarkerem do ilościowego określania ciężkości niewydolności serca i monitorowania rokowania u pacjentów przyjmujących lek sakubitryl/walsartan.**

9. Znajomość indywidualnego stężenia NP u pacjenta w stanie stabilnym (**tzw. suche stężenie NP**) pomaga w interpretacji stężeń tych markerów zwłaszcza u chorych z ostrymi objawami. W niewydolności serca zmiana o 25-30% lub więcej w stosunku do stabilnego stężenia sugeruje zmianę stanu klinicznego, zazwyczaj dekomensację.

10. **Monitorowanie stężenia NP w odpowiedzi na zastosowane leczenie ma znaczenie prognostyczne:** osoby z niższymi wartościami w chwili wypisu ze szpitala (lub osiągające większą względną redukcję) mają znacznie lepsze rokowanie niż osoby z wyższymi wartościami. Stężenia NP przy wypisie wydają się być najlepszym predyktorem zgonu lub ponownej hospitalizacji w ciągu 1 roku wśród pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

Tabela 4. Czynniki wpływające na stężenie peptydów natriuretycznych (NP).

Przyczyny zwiększenia stężenia NP, nie związane z niewydolnością serca	
Sercowe	Niesercowe
ostry zespół wieńcowy	zaawansowany wiek
zatorowość płucna	udar niedokrwienny lub krwotoczny mózgu
zapalenie mięśnia sercowego	niewydolność nerek
przerost mięśnia lewej komory	niewydolność wątroby
kardiomiopatia przerostowa lub restrykcyjna	przewlekła obturacyjna choroba płuc
zastawkowa choroba serca	ciężkie zakażenia (np. sepsa)
wrodzona wada serca	rozległe oparzenia
tachyarytmie przedsionkowe i komorowe	ciężka niedokrwistość
stłuczenie serca	nasilone nieprawidłowości metaboliczne i
nowotwory serca	hormonalne (nadczynność tarczycy, kwasica
kardiowersja lub wyładowanie kardiow- ertera-defibrylatora (ICD)	ketonowa)
zabiegi kardiochirurgiczne	
nadciśnienie płucne	
Przyczyny zmniejszenia stężenia NP	
Otyłość	
Choroby osierdzia (stężenie może ulec zwiększeniu po wykonaniu perikardiocentezy)	

11. Zwiększone stężenie NP jest **silnym predyktorem zgonu w zatorowości płucnej**. Wytyczne ESC wskazują, że należy rozważyć oznaczenie NP u pacjentów w tej populacji ponieważ wynik stężenia NP może być przydatny we właściwej segregacji, wczesnym przyjęciu na oddział intensywnej terapii, jeśli ryzyko zgonu jest wysokie lub wyborze leczenia ambulatoryjnego, jeśli ryzyko zgonu jest bardzo niskie.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



PEPTYDY NATRIURETYCZNE W WYBRANYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH

Pierwszy okres dla niewydolności serca nazywany okresem A obejmuje sytuację obecności jedynie czynników ryzyka bez cech uszkodzenia struktury czy funkcji serca. Obecność 2 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego definiuje wysokie ryzyko. Dowiedziono, że **w okresie A identyfikacja podwyższonego stężenia NP może poprzez modyfikację terapii spowolnić rozwój niewydolności serca i ograniczyć chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych**. W badaniu STOP-HF modyfikacja terapii motywowana wiedzą lekarza o stężeniu BNP >50 pg/ml u chorych w tym okresie, pozwoliła zmniejszyć ryzyko rozwoju dysfunkcji skurczowej, rozkurczowej lub niewydolności serca o 41%, ($p=0.01$). O 44%, ($p=0.001$) zmniejszyła się także chorobowość obejmująca: udar mózgu zatorowość płucną, zawał serca, arytmie lub niewydolność serca.

Podwyższone stężenie NP definiuje chorych z większym ryzykiem zgonu niezależnie od czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Liczne pozasercowe okoliczności kliniczne mogą prowadzić do zwiększenia ich stężenia (Tabela 4). Niezależnie od przyczyny zwiększenia się stężenia NP, czy jest nią niewydolność serca czy inny pozasercowy powód, ryzyko zgonu jest takie samo. Znaczenie ma wielkość wzrostu stężenia NP, nie jego przyczyna.

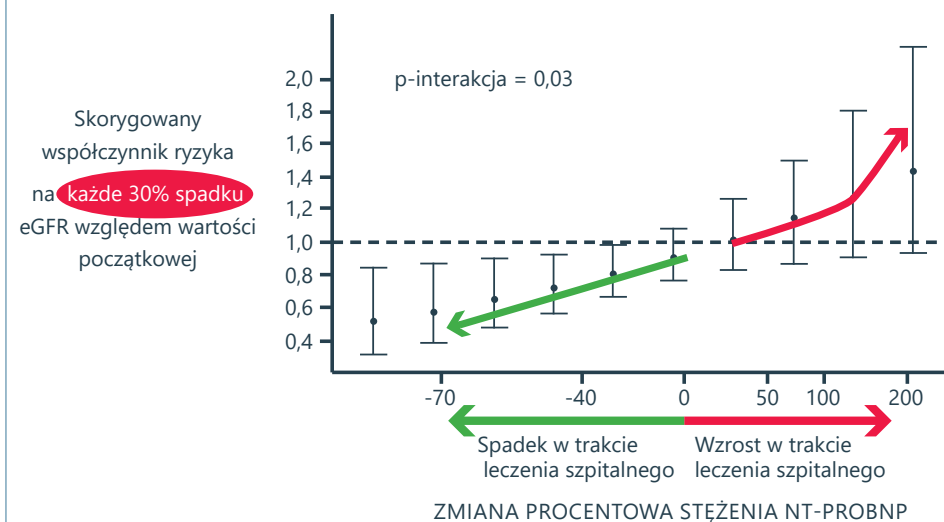
Odkrycie powyższe znalazło praktyczne zastosowanie w identyfikacji pacjentów, którzy z powodu planowanego leczenia niosącego ryzyko sercowo-naczyniowe mogą być wyprzedzająco poddani terapii kardioprotekcyjnej i ściślejszej obserwacji klinicznej po jej zastosowaniu. Grupę szczególnie ważną stanowią pacjenci **z chorobą nowotworową**, która sama z siebie niesie ryzyko dla układu krążenia, na przykład zatorowo-zakrzepowe, ale także może ujawniać kardiotoxycywność leków onkologicznych. Przed podjęciem terapii onkologicznej zalecane jest oznaczenie stężenia NP u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub obecnością czynników ryzyka, ale także oznaczanie stężeń tych peptydów w okresie terapii z częstością zależną od stopnia jej kardiotoxycywności i wyjściowego ryzyka s-n. Śledzenie zmian stężenia NP zalecane jest również w przypadku przeszczepu szpiku.

Wykorzystanie stężenia NP rekomendowane jest również u chorych przygotowywanych do zabiegu niekardiologicznego w trybie elektrywnym. Wiek >65 lat, obecność choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, wcześniejszych badaniach obrazowych, stwierdzenie co najmniej 2 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego uzasadnia oznaczenie NP i postępowanie kardioprotekcyjne zależne

od całości analizy.

Poza informacją o krótko- i długookresowym ryzyku zgonu ale także ryzyku hospitalizacji, zmiany stężeń NP podczas leczenia dekompensacji niewydolności serca dostarczają dodatkowych wskazówek. Mogą być użyteczne **w planowaniu modyfikacji leczenia u chorych z pogarszającą się czynnością nerek**. Spadek stężenia NP oraz poprawa kliniczna towarzyszące pogorszeniu czynności nerek wiąże się z poprawą rokowania (Rycina 3), zachęcając do kontynuacji terapii i dalszego monitorowania funkcji nerek.

Pogarszanie się czynności nerek obserwowane równoległe do poprawy klinicznej i redukcji stężenia NTproBNP skojarzona jest z poprawą rokowania – wskazana wstrzeźliwość w modyfikacji terapii



Rycina 3. Wartość rokownicza zmiany stężeń NP podczas leczenia dekompensacji niewydolności serca i jej związek z pogorszeniem funkcji nerek.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



DEKALOG LEKARZA PRAKTYKA

1 NP mają w niewydolności serca znaczenie diagnostyczne oraz rokownicze, są surogatem objętości wewnątrzsercowej i ciśnienia napełniania. Po raz pierwszy zostały uwzględnione w uniwersalnej definicji niewydolności serca w 2021 roku jako jeden z dwóch kryteriów niezbędnych dla wyjaśnienia objawów spowodowanych nieprawidłowościami budowy i/lub czynności serca. W niewydolności serca najlepiej zostały poznane NP typu B, NTproBNP i BNP. W niniejszym opracowaniu przedstawiono w pigułce aktualny zakres wiedzy o NP typu B.

2 oba biomarkery - NTproBNP i BNP - mają porównywalną wartość diagnostyczną i rokowniczą, przy czym w praktyce klinicznej częściej jest obecnie oznaczany NTproBNP z uwagi na wyższą biostabilność. Istotne jest również to, że BNP jest substratem dla neprilizyny, więc BNP nie powinien być stosowany w ocenie chorych leczonych grupą leków ARNI, której przedstawicielem jest sakubitryl/walsartan.

3 **NTproBNP lub BNP powinno być oznaczone u każdego pacjenta z dusznością, pogorszeniem tolerancji wysiłku, łatwym męczeniem czy osłabieniem, jeśli lekarz podejrzewa niewydolność serca. Pozwoli to na wczesnym etapie diagnostycznym postawić rozpoznanie, inicjować leczenie i stratyfikować ryzyko.**

4 znajomość podstawowych zasad interpretacji wyników NP ma istotne znaczenie kliniczne. Algorytm diagnostyczny dla niewydolności serca Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego uwzględnia progi stężenia NP, które lekarz praktyk powinien wykorzystywać bardziej dla wykluczenia niewydolności serca (Tabela 5). Wiąże się to z **wysoką wartością diagnostyczną negatywną udokumentowaną dla NTproBNP i BNP w niewydolności serca**. Z drugiej strony im wyższe stężenie NP, tym większe prawdopodobieństwo niewydolności serca. A przecież algorytm diagnostyczny dla niewydolności serca opiera się o ocenę prawdopodobieństwa występowania tego zespołu chorobowego.

5 NP stanowią jeden z wielu elementów, które lekarz ocenia u pacjenta, u którego podejrzewa niewydolność serca.

Proces interpretacji wyniku NP powinien przebiegać nierozłącznie z danymi klinicznymi, elektrokardiograficznymi oraz echokardiograficznymi, co zostało szczegółowo opisane w niniejszym opracowaniu.

Tabela 5. Progi diagnostyczne dla niskiego prawdopodobieństwa niewydolności serca.

W warunkach nie-ostrych można wykluczyć niewydolność serca, gdy:	
BNP	< 35 pg/ml
NT-proBNP	< 125 pg/ml
W przypadku ostrego początku objawów można wykluczyć niewydolność serca, gdy:	
BNP	< 100 pg/ml <200-225 pg/ml jeśli GFR < 60 ml/min/1,73m ² <54 ng/l u otyłych z BMI >35 kg/m ²
NT-proBNP	< 300 pg/ml

Stężenie NTproBNP < 11 pg/ml wyklucza niewydolność serca.

6 w praktyce klinicznej znajomość czynników wpływających na zwiększenie lub obniżenie stężenia tego biomarkera jest istotna. W obecnych czasach pacjent z niewydolnością serca charakteryzuje się wielochorobowością. Współistnienie np. migotania przedsionków czy przewlekłej choroby nerek powoduje zwiększenie stężenia NP wynikające z tychże stanów chorobowych. Z kolei otyłość może zaniżać stężenie NP, nawet o 50%. **Ale jeśli u pacjenta, u którego podejrzewa się niewydolność serca, stężenie NP jest niskie, to niezbędne jest dalsze poszukiwanie danych, które mogą świadczyć o tym zespole chorobowym i ostatecznie pozwolą przybliżyć rozpoznanie niewydolności lub je wykluczyć, jeśli nie będzie innych elementów potwierdzających.**

7 zdaniem ekspertów niewydolności serca rola NP jest zdecydowanie większa dla rozpoznania HFpEF i oznaczenie tego biomarkera jest wymaganym kryterium w ustaleniu tego fenotypu niewydolności serca.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



8 NP nie identyfikują etiologii niewydolności serca.

Po dziewiąte, u pacjentów ze stabilnym obrazem niewydolności serca NP mają wysoką wartość prognostyczną dla zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Są przydatne również w ocenie ryzyka u pacjentów z ostrym przebiegiem niewydolności serca, zatorowością płucną.

Znaczenie rokownicze NP udokumentowano również w populacji ogólnej. Jako biomarkery skriningowe mają najsilniejsze znaczenie spośród innych biomarkerów dla przewidywania rozwinięcia niewydolności serca u chorych obciążonych czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pozwalają na wczesną identyfikację chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory.

NTproBNP i BNP zostały również uwzględnione w ocenie ryzyka kardiotoxyczności u pacjentów kardioonkologicznych, wykonywanej przed rozpoczęciem terapii onkologicznej, w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu.

9 u pacjentów ze stabilnym obrazem niewydolności serca NP mają wysoką wartość prognostyczną dla ryzyka wystąpienia zgonu i hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Są przydatne również w ocenie ryzyka u pacjentów z ostrym przebiegiem niewydolności serca, zatorowością płucną oraz w okresie przedwypisowym dla chorego przed zakończeniem hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w celu oceny przewodnienia i ryzyka wystąpienia ponownej dekompensacji oraz zgonu.

Znaczenie rokownicze NP udokumentowano również w populacji ogólnej. Jako biomarkery skriningowe mają najsilniejsze znaczenie spośród innych biomarkerów dla przewidywania rozwinięcia niewydolności serca u chorych obciążonych czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pozwalają na wczesną identyfikację chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory.

NTproBNP i BNP zostały również uwzględnione w ocenie ryzyka kardiotoxyczności u pacjentów kardioonkologicznych, wykonywanej przed rozpoczęciem terapii onkologicznej, w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu.

10 nie ma potrzeby wykonywania oznaczeń stężenia NP u wszystkich pacjentów. U osób z bardzo wysokim prawdopodobieństwem niewydolności serca algorytm postępowania diagnostycznego dopuszcza wykonanie oceny echokardiograficznej z pominięciem tego kroku diagnostycznego. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2021 nie wymagają oznaczeń NP dla rozpoznania fenotypu HFrEF i HFmrEF.

Do zapamiętania:

Górna granica stężeń BNP i NT-proBNP w osoczu u ludzi zdrowych, bez wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych w wieku < 75 lat wynosi odpowiednio 35 pg/ml i 125 pg/ml.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



PIŚMIENNICTWO

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021; 27: 387–413.
2. De Boer RA, Naylor M, de Filippi CR, et al. Association of cardiovascular biomarkers with incident heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JAMA* 2018;3:215-224.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895–e1032.
4. Hyo-In Choi. Effects of Age, Sex, and Obesity on N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in the General Population. *Circ J* 2021;23;85:647-654.
5. Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, et al; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Committees and Investigators. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e004409.
6. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al.: Natriuretic Peptide–Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure. *JAMA*. 2013;310:66-74.
7. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the Europe Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43:4229-4361.
8. McCallum W, Tighiouart H, Kiernan MS, et al.: Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP With Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Med* 2020;133:115-122.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726.
10. Mueller C, McDonald K, De Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of Natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Failure* 2019;21:7150731.
11. Nessler J, Straburzyńska-Migaj E, Windak A, et al. Stanowisko Grupy Ekspertów dotyczące oceny przydatności oznaczeń peptydów natriuretycznych w niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2018;76:215-224.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–2200.
13. Reinmann M, Meyer Ph. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med*. 2020;23:w02095.
14. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J*. 2012;33:2001-6.
15. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, et al. Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *J Cardiac Fail* 2023;5. DOI:10.1016/j.cardfail.2023.02.009
16. Zile, M.R., Claggett, B.L., Prescott, M.F., et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2016, 68, 2425–2436.

PEPTYDY NATRIURETYCZNE

W GABINECIE LEKARZA MEDYCYNY RODZINNEJ



Dostęp do
zarchiwizowanych webinarów:



www.alfawebinarium.pl