

# Natriuretické peptidy v diagnostice srdečního selhání

## *podle nových doporučení Evropské kardiologické společnosti*

Nová doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhávání byla představena na letošním květnovém výročním sjezdu asociace pro srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti a bezprostředně poté byla zveřejněna. [1] Cílem nových doporučení je přinést nejnovější a prověřené poznatky do každodenní praxe a pomoci lékařům a ostatním zdravotnickým pracovníkům zlepšit péči o pacienty a současně pomoci nemocným. Shodou okolností nová evropská doporučení vycházejí v době, kdy si připomínáme 30 let od publikace studie CONSENSUS. Tato studie poprvé v historii péče o nemocné se srdečním selháním prokázala, že je možné velmi významně ovlivnit mortalitu pacientů se srdečním selháním. [2] Prezentace výsledků této studie jednoznačně potvrdily roli klinických studií a evidence-based medicine. Od předchozích doporučení ESC z roku 2012 se liší mj. několika principiálními změnami:

- nová doporučení zavádějí novou kategorii pacientů se srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory 40–49 % – srdeční selhání s mid-range ejekční frakcí (HFmrEF), kdy cílem je podnítit zájem o tuto skupinu pacientů, která často nebyla v minulosti předmětem studií,
- zpřesnění kritérií pro všechny skupiny srdečního selhání (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, mid-range EF

- a se zachovalou ejekční frakcí),
- nový algoritmus pro diagnostiku neakutního srdečního selhání,
- indikace pro užití nového léku – duálního antagonisty receptorů pro angiotenzin II a neprilysinu (valsartanu/sacubitrilu),
- upravené indikace pro srdeční resynchronizační terapii,
- nový algoritmus kombinující diagnostický a terapeutický postup u akutního srdečního selhání, založený na vyhodnocení klinického stavu a výsledků vyšetření.

### **Natriuretické peptidy a definice srdečního selhání, terminologie srdečního selhání**

Nová doporučení přinesla definici základních kategorií srdečního selhání:

- srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), u kterého je hodnota ejekční frakce levé komory pod 40 %,
- novou kategorii srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (heart failure mid-range ejection fraction, HFmrEF), kde se hodnoty EF pohybují v rozmezí 40–49 %,
- a kategorii srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), kde je hodnota ejekční frakce nad 50 %

(tab. 1). U všech typů srdečního selhání by měly být přítomny symptomy a příznaky srdečního selhání, avšak u pacientů v počátečních fázích selhání (především se zachovalou ejekční frakcí) nebo u pacientů léčených diuretiky mohou být tyto známky velmi diskrétní či mohou chybět. Důvodem pro vyčlenění kategorie srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory je fakt, že řada rozsáhlých multicentrických klinických studií byla provedena na souborech pacientů s nižší ejekční frakcí odpovídající kategorii srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF) či se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) a o pacientech v tzv. šedé zóně ejekční frakce existuje podstatně méně informací. Tedy určitou snahou je podnícení zájmu o tuto skupinu pacientů.

Podle klinických příznaků může být srdeční selhání asymptomatické nebo symptomatické, symptomy chronického srdečního selhání jsou kvantifikovány podle funkčních tříd New York Heart Association (NYHA), tíže akutního srdečního selhání je hodnocena podle Killipovy stupnice.

Nová doporučení zpřesňují termíny akutního a chronického srdečního selhání. Chronické srdeční selhání může být stabilní (alespoň jeden měsíc beze změny klinického stavu) nebo dekompenzované, kdy se může náhle nebo pomalu horšit.

Typ selhání		se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)	mid-range (HFmrEF)	se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)
Kritéria	1	Symptomy a příznaky	Symptomy a příznaky	Symptomy a příznaky
	2	LVEF < 40%	LVEF 40 – 49 %	LVEF ≥ 50 %
	3	-	1. ↑ natriuretických peptidů 2. alespoň jedno z dalších kritérií: • relevantní strukturální postižení srdce (hypertrofie levé komory a/nebo zvětšení levé síně) • diastolická dysfunkce	1. ↑ natriuretických peptidů 2. alespoň jedno z dalších kritérií: • relevantní strukturální postižení srdce (hypertrofie levé komory a/nebo zvětšení levé síně) • diastolická dysfunkce

Pozn. LVEF = ejekční frakce levé komory, zvýšení hladiny natriuretických peptidů: BNP > 35 pg/ml a/nebo NT-proBNP > 125 pg/ml (jednotky v doporučeních nejsou udány podle standardů SI). Upraveno podle doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání. [1]

Tab. 1: Základní kategorie srdečního selhání

Pojem srdeční selhání „de-novo“ je vyhrazen pro nově akutně vzniklé srdeční selhání (například v průběhu akutního infarktu myokardu) nebo srdeční selhání vzniklé pozvolna (například při vzniku dilatační kardiomyopatie). Pojem kongestivní srdeční selhání zahrnuje akutní nebo chronické srdeční selhání se známkami přetížení/retence tekutin. Pojem pokročilé, těžké (advanced) srdeční selhání je vyhrazen pro pacienty s opakovanými dekompenzacemi srdečního selhání, které je zpravidla provázeno velmi těžkou dysfunkcí.

### Natriuretické peptidy v diagnostice srdečního selhání

Základem diagnostiky srdečního selhání je vyhodnocení klinického stavu pacienta a provedení základních vyšetření. Klinický obraz zahrnuje charakteristické symptomy (např. dušnost, ortopnoe, únava, snížená tolerance zátěže aj.) a příznaky srdečního selhávání (zvýšená náplň krčních žil, tachykardie, cval, chrůpky na plicích, otoky aj.).

**Stanovení hladiny natriuretických peptidů (NP) u neakutních pacientů může být vyšetřením iniciálním, zejména v těch případech, kdy není možné rychle provést echokardiografické vyšetření.**

	Akutní selhání	Neakutní selhání
BNP	< 100 pg/ml	35 pg/ml
NT-proBNP	< 300 pg/ml	125 pg/ml

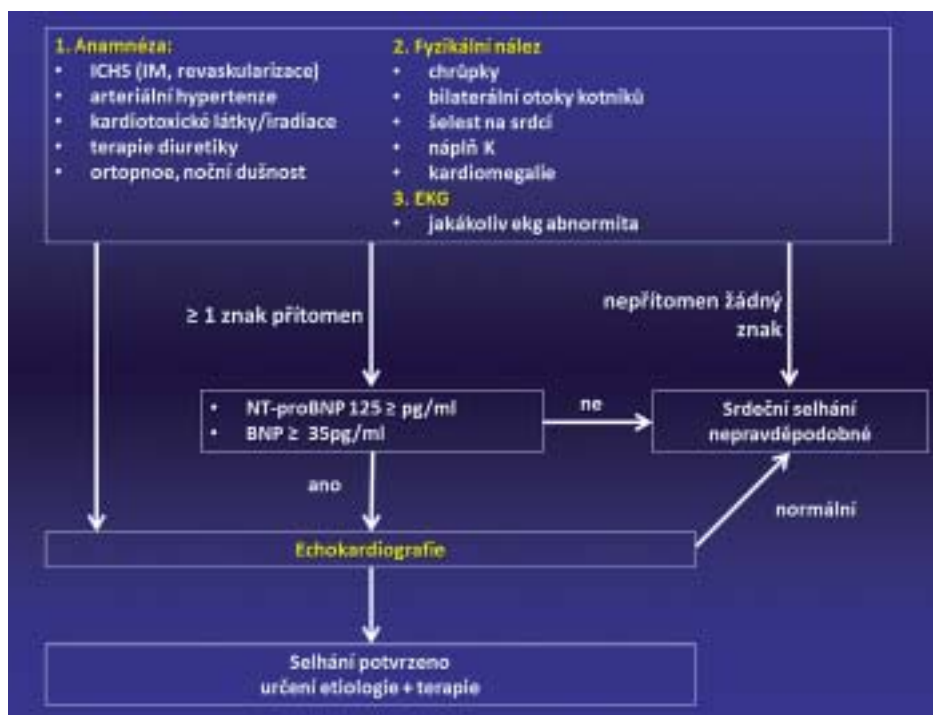
Tab. 2: Hodnoty natriuretických peptidů (BNP a NT-proBNP), které svědčí proti přítomnosti srdečního selhání

Mezi základní vyšetření doporučená u srdečního selhání patří elektrokardiogram, stanovení natriuretických peptidů a echokardiografie.

Stanovení hladiny natriuretických

peptidů (NP) u neakutních pacientů může být vyšetřením iniciálním, zejména v těch případech, kdy není možné provést rychle echokardiografické vyšetření. Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů pomohou stanovit pracovní diagnózu srdečního selhání a identifikovat nemocné, kteří se musí podrobit dalšímu kardiologickému vyšetření (echokardiografii). Tato doporučení zdůrazňují především negativní prediktivní hodnotu. Proto byly určeny horní limity normy, které s dostatečnou senzitivitou

**Hladina natriuretických peptidů u akutních pacientů s dušností a s podezřením na akutní srdeční selhání by měla být stanovena vždy s cílem vyloučení srdečního selhání jako hlavní příčiny dušnosti.**



Obr. 1: Diagnostický algoritmus neakutního srdečního selhání

Upraveno podle doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání. [1]

**Nová evropská doporučení jasně stanovila hodnoty natriuretických peptidů, které mají dostatečně vysokou negativní prediktivní hodnotu pro akutní i neakutní srdeční selhání, identifikují tedy ty pacienty, u kterých je srdeční selhání jednoznačně nepravděpodobné a další vyšetření kardiologem se jeví jako nadbytečné.**

vitou a specificitou vylučují nemocné, u nichž je srdeční selhání nepravděpodobné, a tudíž nepotřebují další kardiologické vyšetření. Jde tedy o tzv. cut-off hodnoty vylučující srdeční selhání. Jejich hodnoty ukazuje tabulka 2.

Zatímco negativní prediktivní hodnoty jsou u obou parametrů dostatečně vysoké (0,94–0,98) pro akutní i neakutní stavy, tak pozitivní prediktivní hodnoty jsou velmi nízké a neumožňují využití těchto hodnot pro potvrzení diagnózy srdečního selhání (pro neakutní stavy 0,44–0,57, pro akutní stavy 0,66–0,67).

Nová doporučení připomínají některá známá fakta, která je třeba mít na zřeteli při interpretaci zjištěných hodnot. Jsou to některá onemocnění, kde primární příčinou vzestupu hodnot NP není srdeční selhání (např. embolizace plicní, renální selhávání a podobně), dále jsou připomenuty stavy, u kterých je hladina natriuretických peptidů nízká. Mezi tyto stavy patří obezita, kde je hladina disproporcionálně nízká ve vztahu ke stupni obezity. Podobně nízké hodnoty natriuretických peptidů provázejí terminální fáze srdečního selhání. Místo stanovení hladiny natriuretických peptidů v diagnostickém algoritmu neakutního srdečního selhání ukazuje obrázek 1.

Hladina natriuretických peptidů u akutních pacientů s dušností a s podezřením na akutní srdeční selhání by měla být stanovena vždy s cílem vyloučení srdečního selhání jako hlavní příčiny dušnosti. Nová evropská doporučení považují toto stanovení za velmi významné pro diferenciální diagnostiku akutní dušnosti, a proto je toto doporučení velmi podstatné (třída I, úroveň A). V akutních stavech je nutné mít na zřeteli, že hodnoty pro negativní prediktivní hodnotu jsou vyšší v porovnání s hodnotami pro neakutní stavy (viz výše tabulka 2), i zde není možné využít pozitivní prediktivní hodnoty a dále je třeba mít na zřeteli fakt, že u ně-

kterých stavů může být vzestup hladiny natriuretických peptidů opožděn za rychle vzniklou klinickou symptomatologií stavu (tzv. flash edémy plic).

### **Vliv terapie srdečního selhání na hodnoty natriuretických peptidů**

Nová evropská doporučení zahrnují indikaci pro užití nové skupiny léčiv pro terapii chronického srdečního selhávání – duálních antagonistů receptorů pro angiotenzin II a neprilysinu, v tomto případě jde o chimerickou molekulu valsartanu/sacubitrilu, která působí na systém renin-angiotenzin-aldosteron (blokádá receptoru pro angiotenzin II) a současně inhibuje neutrální endopeptidázu neprilysin, která se podílí na odbourávání BNP. Jde o velmi účinný nový lék, který prokázal v klinických studiích významný efekt na pokles mortality u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory srdeční (např. studie PARADIGM-HF). [3] Podle nových doporučení jsou tyto léky indikovány u nemocných, kteří jsou symptomatictí i přes zavedenou terapii betablokátorů, ACE inhibitory a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (třída doporučení I, úroveň B).

Tyto studie ukázaly, že vlivem inhibice neprilysinu došlo ke sníženému odbourávání natriuretických peptidů, které rezultovalo u léčených pacientů v mírný vzestup hladiny BNP, zatímco hodnota NT-proBNP signifikantně klesala. Tato změna byla detekovatelná již 4. týden od zahájení terapie a přetrvávala řadu měsíců v průběhu léčby. [4] Proto u nemocných, kteří budou léčeni těmito preparáty, je při stanovení parametrů aktivity natriuretického systému (BNP a NT-proBNP) třeba mít na paměti tato fakta.

## **Závěr**

Nová evropská doporučení pro diagnostiku a terapii akutního a chronického srdečního selhávání představují jasný pokrok pro klinickou praxi. Přinesla doporučení, která upevňují pozici stanovení natriuretických peptidů v diagnostickém algoritmu jak pro akutní, tak i neakutní srdeční selhání. V této oblasti jasně stanovila hodnoty natriuretických peptidů, které mají dostatečně vysokou negativní prediktivní hodnotu pro akutní i neakutní srdeční selhání, identifikují tedy ty pacienty, u kterých je srdeční selhání jednoznačně nepravděpodobné a další vyšetření kardiologem se jeví jako nadbytečné. Tato doporučení současně odstranila velmi rozsáhlé diskuse o tzv. šedých zónách, které se týkaly snahy využít pozitivní prediktivní hodnoty natriuretických peptidů a které možná přispívaly k určité neochotě je využívat v klinické praxi. Tato doporučení přinesla informace o nových lécích, které mohou významným způsobem ovlivnit naměřené hodnoty natriuretických peptidů.

Souhrmně lze tedy říci, že stanovení natriuretických peptidů je jedním ze základních pilířů diagnostického procesu pro akutní i neakutní srdeční selhání.

## **Literatura:**

- 1) Ponikowski P., Voors A.A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal* 2016; 37: 2129–2200.
- 2) The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316:1429–1435.
- 3) McMurray J., Packer M., Desai A. et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
- 4) Packer M., McMurray J.J., Desai A.S. et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015; 131(1): 54–s61.