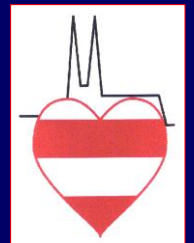
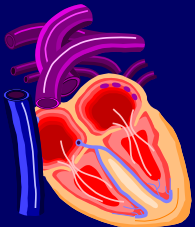


NATRIURETICKÉ PEPTIDY

patofyziologie a normy

J. Špínar,
Brno

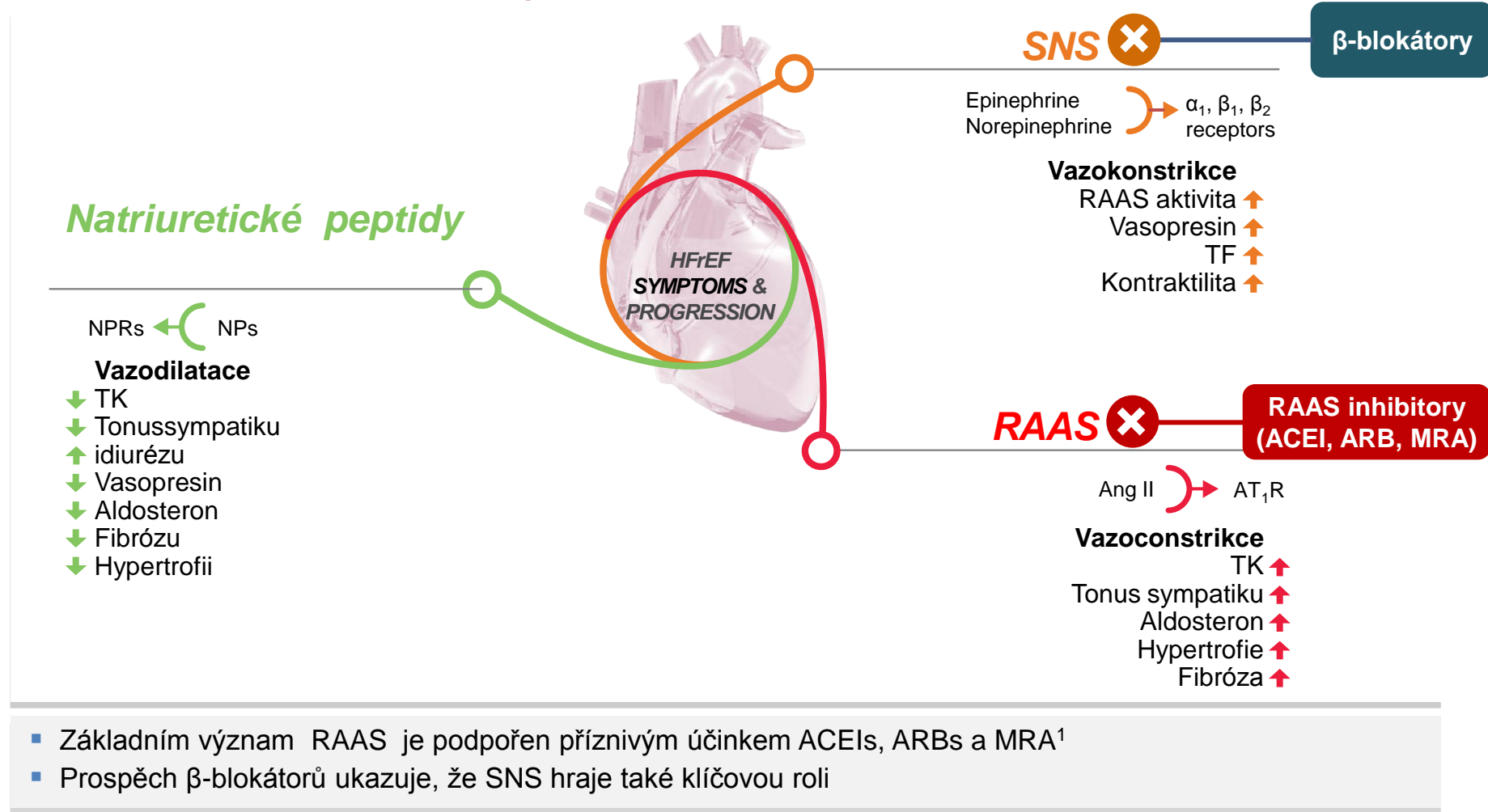


Natriuretické peptidy: původ a stimuly k uvolnění

Peptid	Původ	Stimulus k uvolnění
ANP	Srdeční síně	Napětí síní
BNP	Srdeční komory	Objemové přetížení komor
CNP	Endotel	Napětí endotelu

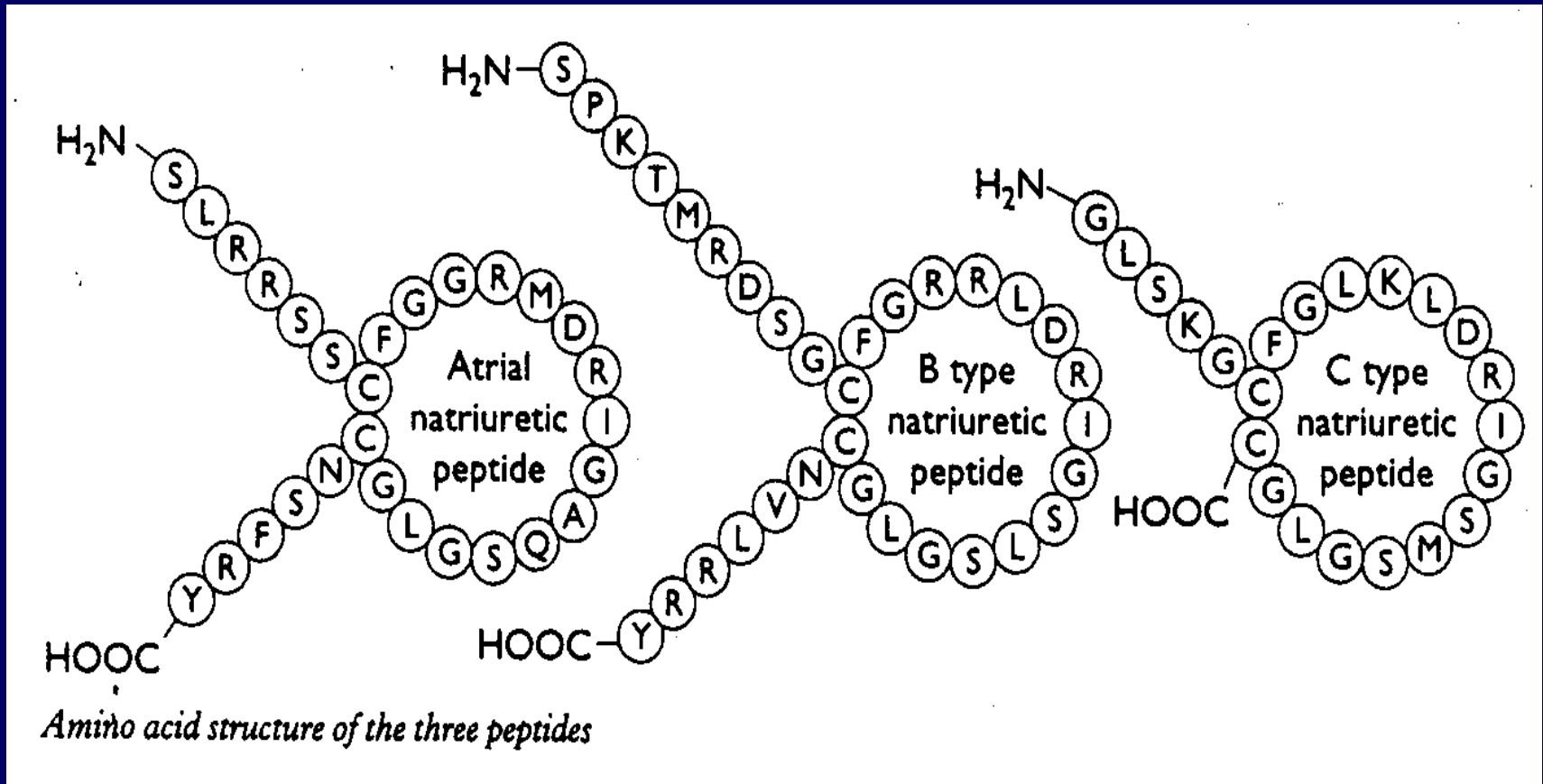
ANP = Atrial Natriuretic Peptide
BNP = B-type Natriuretic Peptide
CNP = C-type Natriuretic Peptide

Nadměrná RAAS a SNS je škodlivá u CHSS, její ovlivnění je základem farmakoterapie

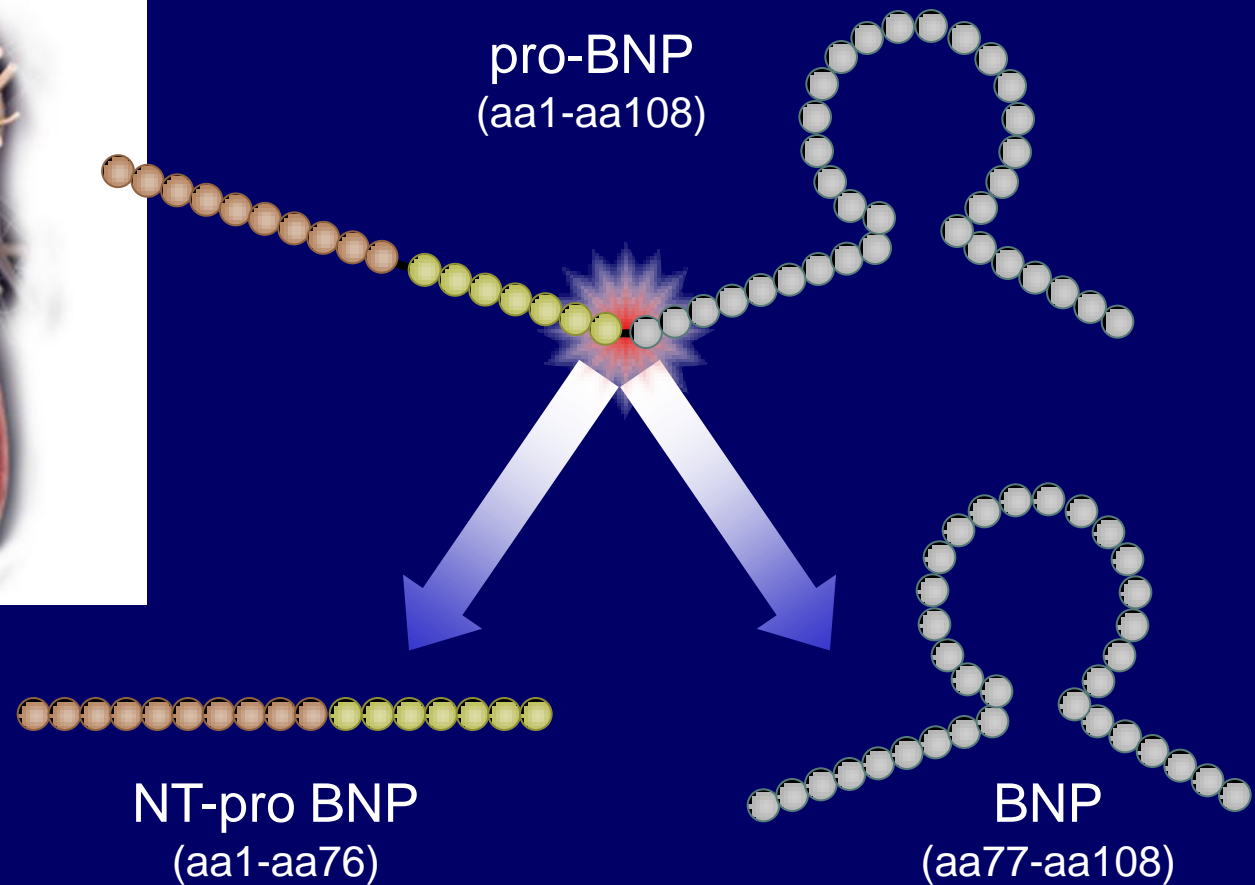
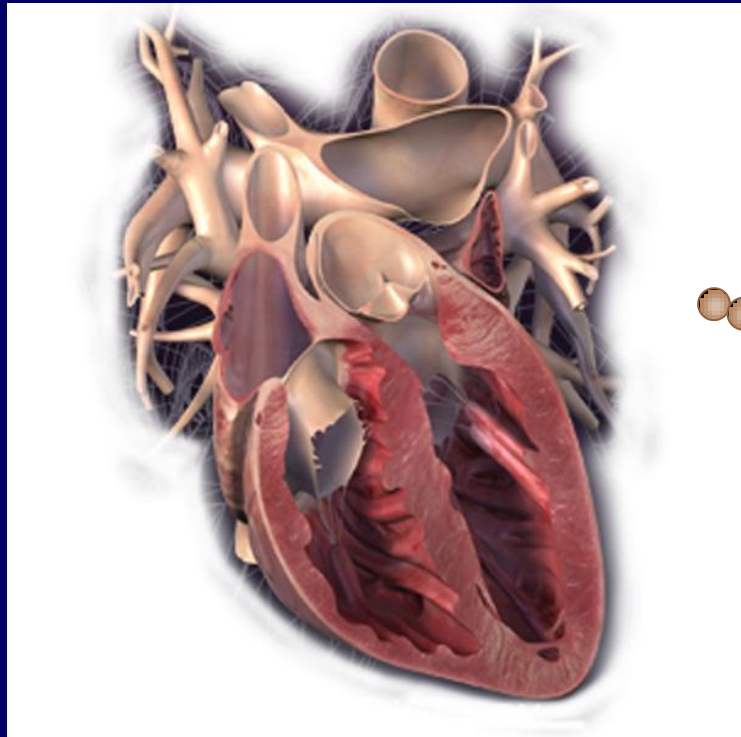


1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847
 Figure references: Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42;
 Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365–371;
 Schrier & Abraham. N Engl J Med 2009;341:577–85;

Struktura tří natriuretických peptidů



B-type Natriuretic Peptide (BNP)



ROZDÍLY MEZI BNP A NT-PRO BNP

	BNP	NT-proBNP
Váha	3,5 kD	8,5 kD
Biologická aktivita	ano	ne
Poločas	20 min	120 min
Odbourávání	NP receptory	renální clear.
Zvyšování s věkem	+	++++
Dokončené studie	tisíce	stovky
Vstup na US trh	11/2000	12/2002

BNP study

pg/ml

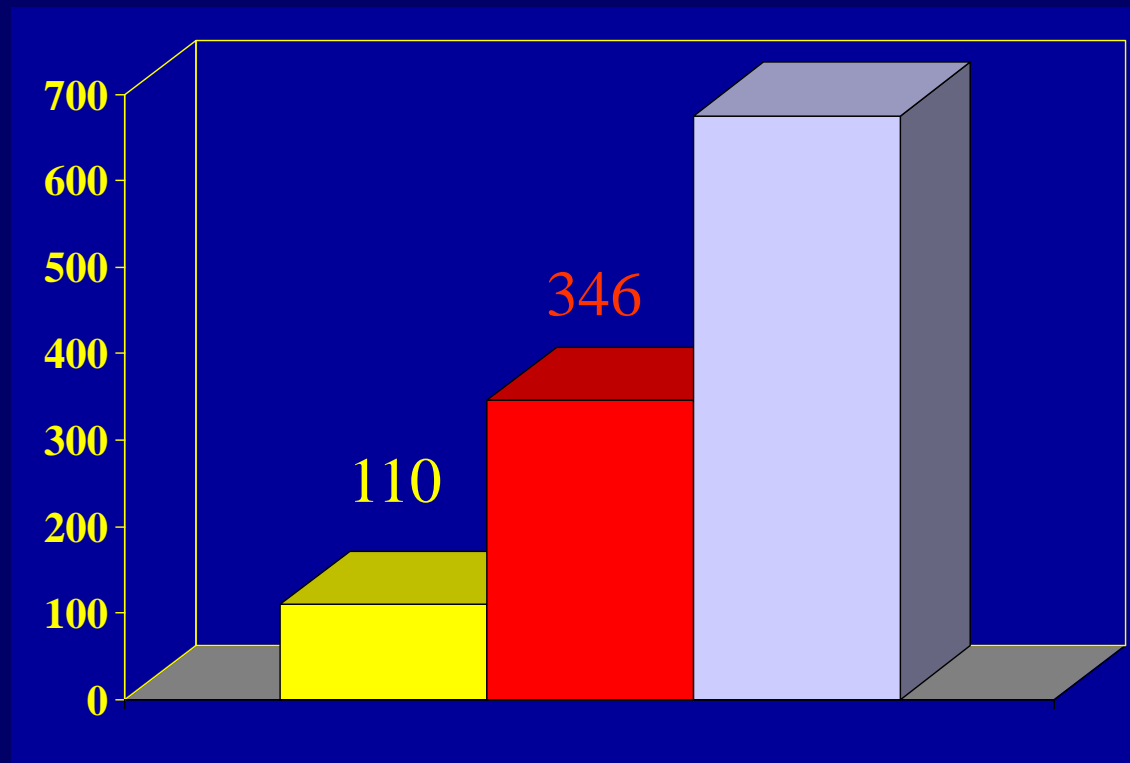
BNP

675

SS ne

SS v anam.
nyní ne

SS ano



P < 0,001

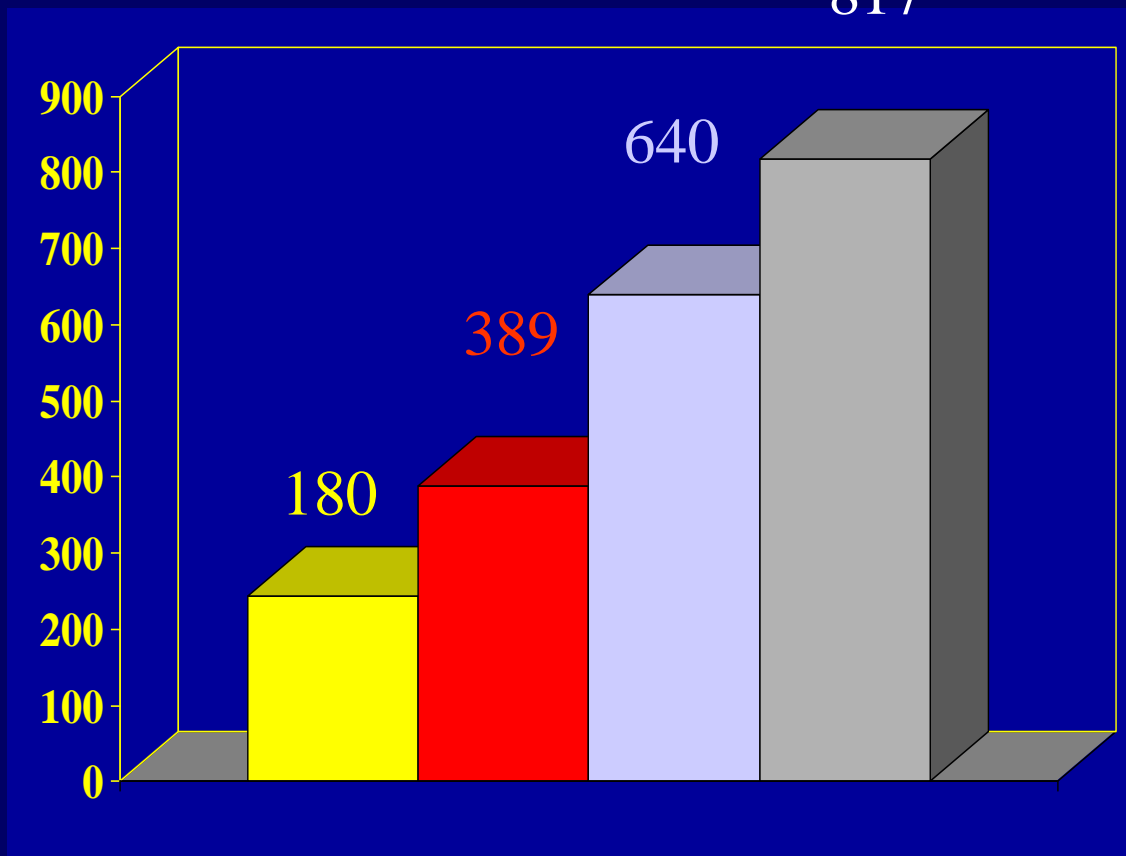
BNP study

pg/ml

BNP

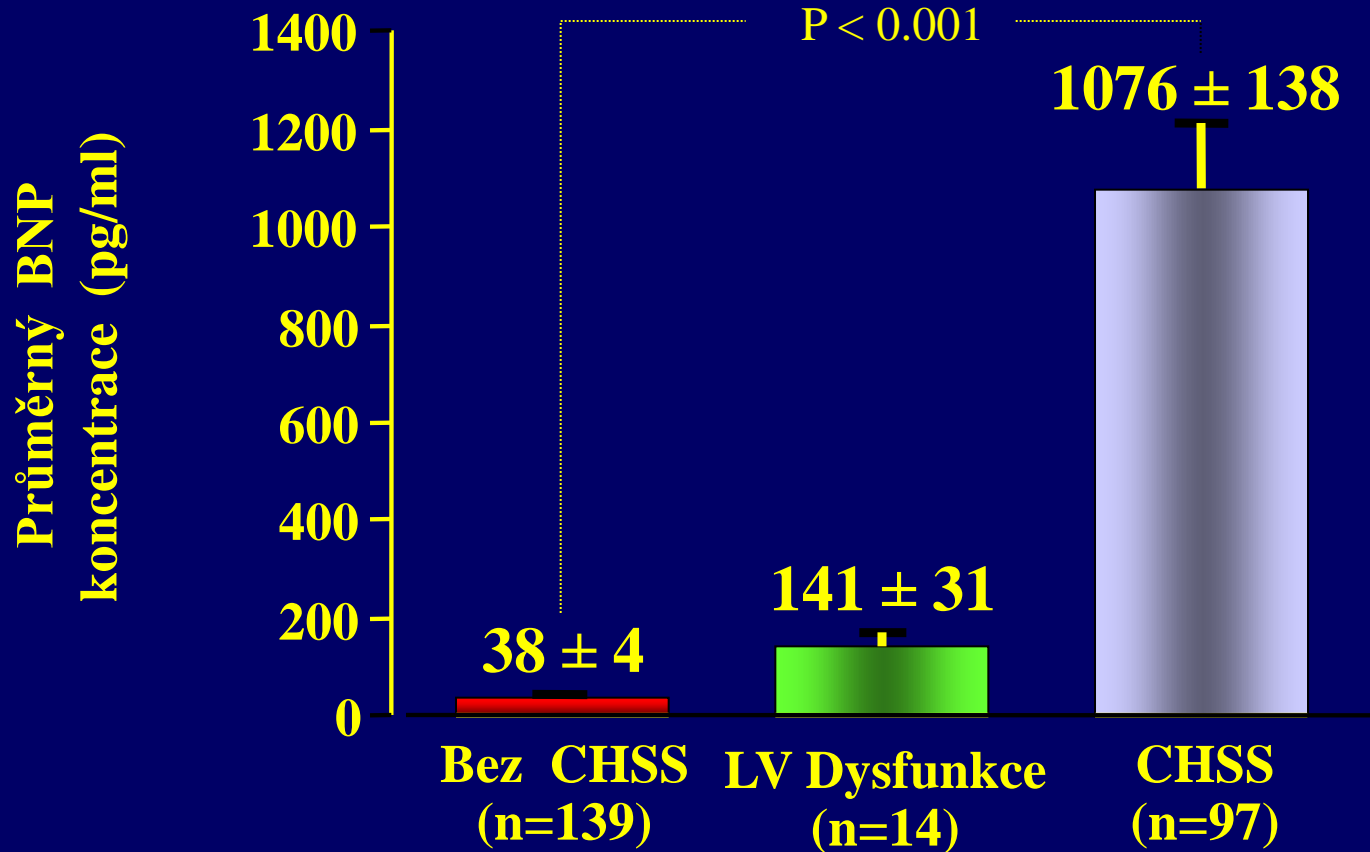
817

NYHA I
NYHA II
NYHA III
NYHA IV



$P < 0,001$

Hladiny BNP pacientů bez CHSS, s dysfunkcí LK a s CHSS



Doporučení ČKS

Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání.

Špinar J., Jánský P., Kettner J., Málek I.

Cor et Vasa 2007; 1 (47) : 3-31

Stanovení BNP je přínosné v diferenciální diagnostice akutní dušnosti. Normální hodnoty BNP velmi pravděpodobně svědčí proti přítomnosti akutního srdečního selhání. U pacientů s diagnostikovaným akutním srdečním selháním svědčí vysoká hladina BNP nebo NT-pro BNP pro nepříznivou prognózu.

Doporučení ČKS

Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání.

Špinar J., Jánský P., Kettner J., Málek I.

Cor et Vasa 2007; 1 (48) : 3-31

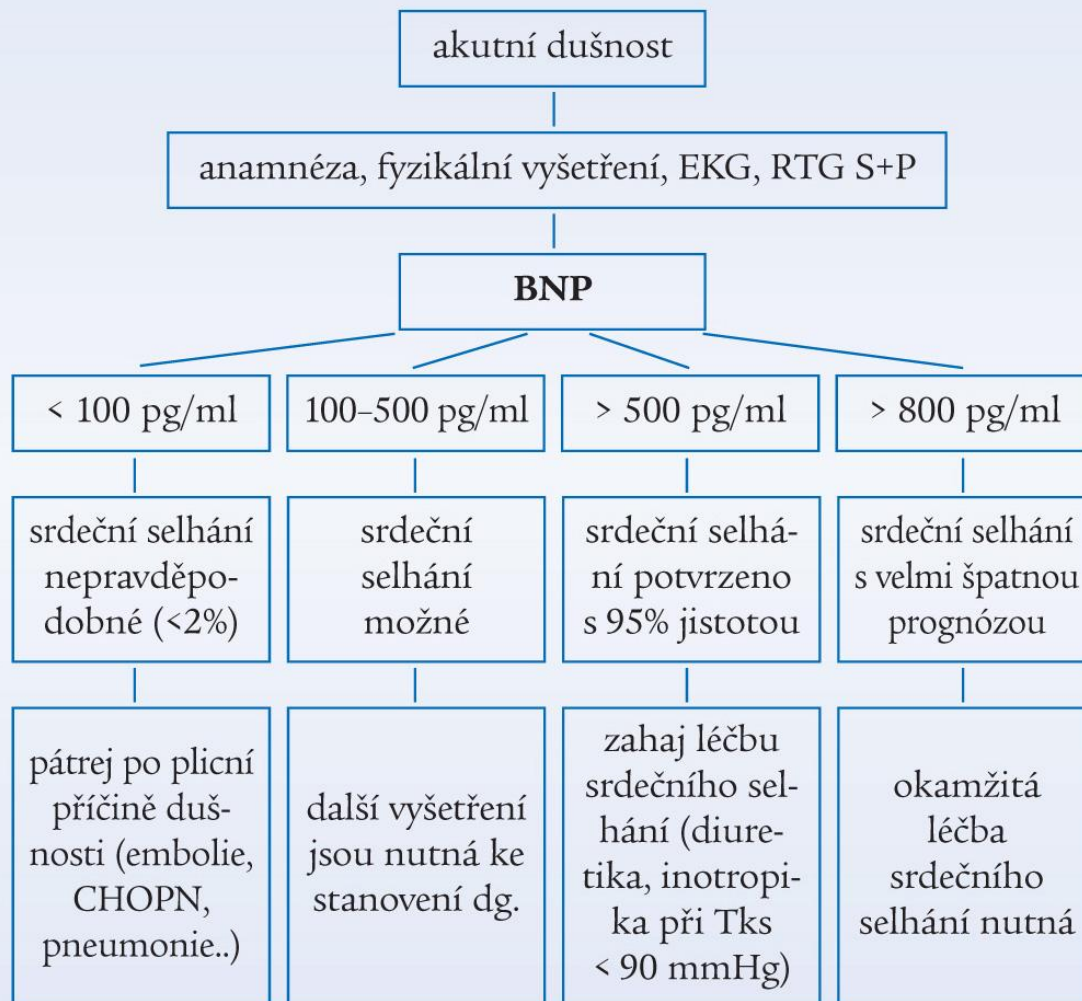
*Za hranici normy pro chronické srdeční selhání je považováno **BNP > 100 pg/ml**, **NT-proBNP > 125 pg/ml**. Jejich normální koncentrace u neléčeného pacienta dělá diagnózu srdečního selhání nepravděpodobnou jako příčinu symptomů. U nemocných, kteří již jsou léčeni, nevylučuje normální hladina BNP či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

Diagnostická hodnota NT-proBNP a BNP

	Senzit.	Speci f.	PPH	NPH
NT-proBNP >125 pg/ml	0,98	0,35	0,44	0,97
BNP >100 pg/ml	0,79	0,72	0,59	0,87

Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání – ČKS 2007

Schéma 2. Dif. dg. akutního srdečního selhání pomocí hodnot BNP.



Rozdíly v doporučeních ČKS a ESC Srdeční selhání - diagnostika



Cor Vasa 2012;54 (3-4): 161-182





European Heart Journal 2012; 33 (14): 1787-1847

Diagnostická kritéria



Doporučení 2012 – musí být: symptomy + známky + dysfunkce

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

1. Symptomy srdečního selhání (dušnost v klidu nebo při zátěži, slabost, únavnost)
2. Známky srdečního selhání (tachykardie, tachypnoe, cval, chrůpky, pleurální výpotek, zvýšený CŽT, periferní otoky, hepatomegalie, kardiomegalie, III. ozva, šelesty)
3. Prokázaná porušená srdeční funkce v klidu (objektivně dokumentovaná systolická či diastolická dysfunkce při echokardiografii či jiné zobrazovací metodě, ~~zvýšené natriuretické peptidy~~) 
4. ~~Odpověď na léčbu (v případě, že diagnóza je sporná)~~ 

Symptomy a známky

RTG, EKG, ECHO, NT-proBNP

NT-pro BNP
< 400 pg/ml

NT-pro BNP
400- 2 000 pg/ml

NT-proBNP
>2 000 pg/ml

ASS
nepravděpodobné

ASS méně
pravděpodobné

SS velmi
pravděpodobné

Pozn.: platí pro nově vzniklé neléčené SS



Symptomy a známky

RTG, EKG, ECHO, BNP

BNP
< 100 pg/ml

BNP
100- 400 pg/ml

BNP
>400 pg/ml

ASS
nepravděpodobné

ASS méně
pravděpodobné

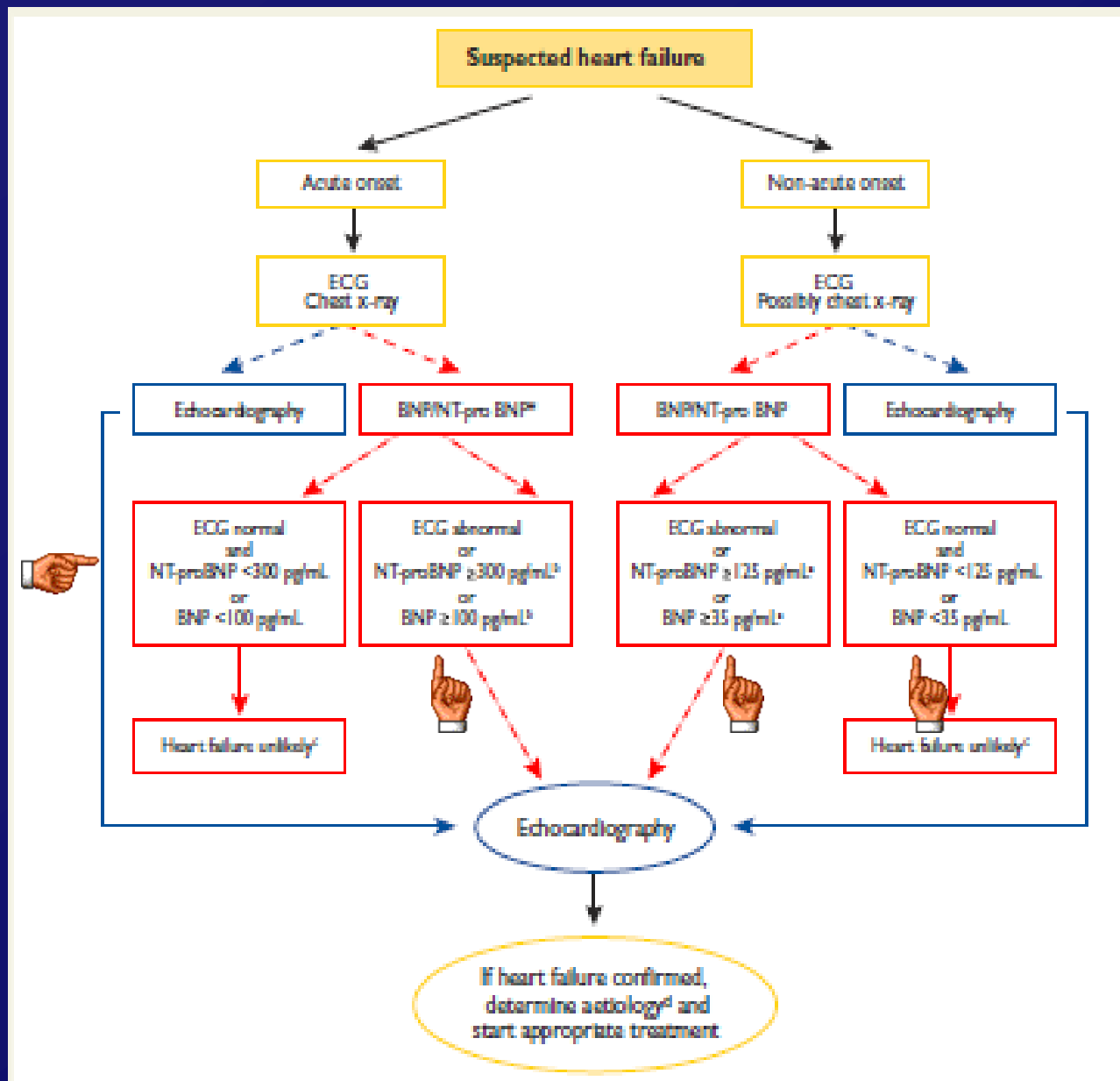
SS velmi
pravděpodobné

Pozn.: platí pro nově vzniklé neléčené SS





Podezření na srdeční selhání





Jak diagnostikovat HFNEF

Symptomy nebo známky srdečního selhání

Normální nebo lehce snížená EF LK
EF LK > 50% a LVEDVI < 97 mL/m²

přítomnost abnormální relaxace, plnění, diastolické distenzibility a nebo diastolické tuhosti LK

Invazivní hemodynamická měření
mPCW > 12 mm Hg
nebo
LVEDP > 16 mm Hg
nebo τ > 48 ms
nebo $b > 0,27$

TD
 $EIE' > 15$

TD
 $15 > EIE' > 8$

Biomarkery
NT-proBNP > 220 pg/mL
nebo BNP > 200 pg/mL

Biomarkery
NT-proBNP > 220 pg/mL
nebo BNP > 200 pg/mL

Echo - Doppler
> 50 let: EIA < 0,5, DT > 280 ms
nebo Ard-Ad > 30 ms
nebo LAVI > 40 mL/m²
nebo LVMI > 122 g/m² (ženy),
> 149 g/m² (muži)
nebo fibrilace síní

TD
 $EIE' > 8$

HFNEF



Natriuretické peptidy





Natriuretické peptidy



ESC

Akutní SS NT-proBNP > 300 pg/ml, BNP > 100 pg/ml

Chronické SS NT-proBNP > 125 pg/ml, BNP > 35 pg/ml



Natriuretické peptidy



ESC

Akutní SS NT-proBNP > 300 pg/ml, BNP > 100 pg/ml

Chronické SS NT-proBNP > 125 pg/ml, BNP > 35 pg/ml

ČKS

Akutní SS NT-proBNP > 2 000 pg/ml, BNP > 400 pg/ml

Chron. SS NT-proBNP > 400 pg/ml, BNP > 100 pg/ml

Diast. SS NT-proBNP > 220 pg/ml, BNP > 200 pg/ml

U nemocných, kteří již jsou léčeni, nevylučuje normální hladina BNP či NT-proBNP srdeční selhání.



Natriuretické peptidy



Krupička J, Janota T, Hradec J:
Natriuretické peptidy u srdečního selhání.
Coe et Vasa 2013; 55 (4)470-76



Natriuretické peptidy



CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ

BNP > 100 pg/ml

NT-proBNP > 300 pg/ml

Krupička J, Janota T, Hradec J:

Natriuretické peptidy u srdečního selhání.

Coe et Vasa 2013; 55 (4)470-76



Natriuretické peptidy



CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ

BNP > 100 pg/ml

NT-proBNP > 300 pg/ml

AKUTNÍ SRDEČNÍ SELHÁNÍ

BNP > 400 pg/ml

NT-proBNP > 1 600 pg/ml

Krupička J, Janota T, Hradec J:

Natriuretické peptidy u srdečního selhání.

Coe et Vasa 2013; 55 (4)470-76

Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT)



AHA Nov 18, 2013 Late Breaking Session

Marc A. Pfeffer MD, PhD, on behalf of the TOPCAT Investigators

TOPCAT Trial Executive Committee

Inder Anand, Susan Assmann, Robin Boineau, Akshay Desai, Jerome Fleg,
David Lathrop, Eldrin Lewis, Sonja McKinlay, Maureen Montrond, Marc
Pfeffer, Bertram Pitt (Chair), Scott Solomon, George Sopko, Nancy
Sweitzer, Song Yang.

ClinTrials.gov NCT00094302

HHS Contract # HHSN268200425207C



Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT)

- **Objective**

- ❖ To determine if treatment with spironolactone can produce a clinically meaningful reduction in the composite endpoint of cardiovascular mortality, aborted cardiac arrest, or hospitalization for the management of heart failure, compared with placebo, in adults with HF-Preserved EF.

- **Inclusions:**

Symptomatic Heart Failure, Age ≥ 50 , LVEF $\geq 45\%$, stratified according to:

- ❖ Hospitalization within the past year for management of heart failure, or
- ❖ Elevated natriuretic peptides (BNP ≥ 100 pg/mL or NT-proBNP ≥ 360 pg/mL)

- **Major Exclusions:**

eGFR < 30 mL/min/1.7m², serum potassium ≥ 5 mmol/L, uncontrolled hypertension, AF with rate > 90 /min, recent ACS, restrictive, infiltrative, or hypertrophic cardiomyopathy

TRUE-AHF



BNP 1464 pg/ml

NT-proBNP 6905 pg/ml

4,7x

Věk 68,4 let

eGFR 63,7 ml/min/1,73



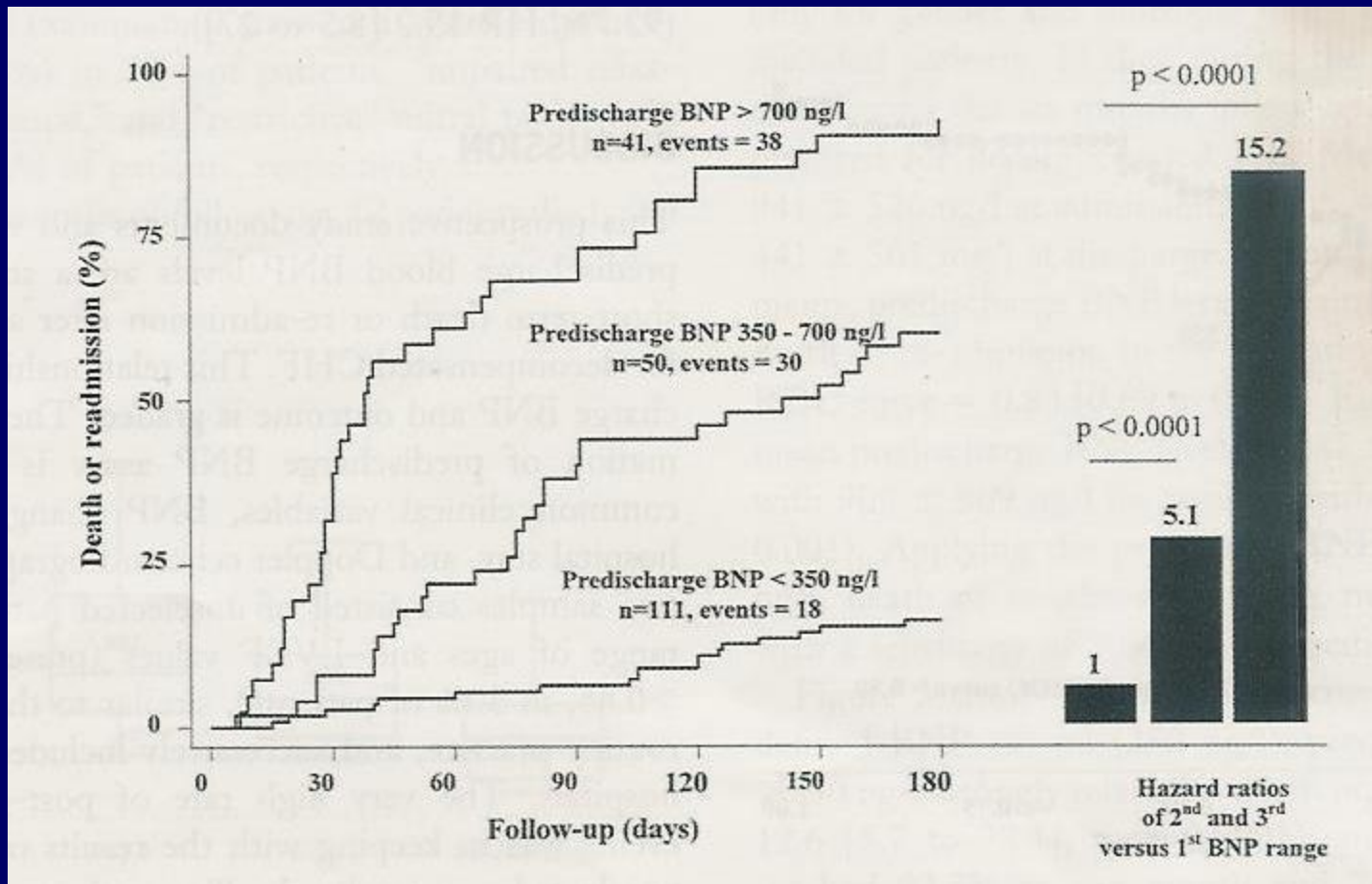
A Multicentická, randomizovaná, dvojitě slepá, studie hodnotící účín a bezpečnost LCZ696 oproti enalaprilu na morbiditu a mortalitu pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí

PARADIGM-HF: Základní charakteristika

Charakteristika*	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)
Věk, roky	63.8 ± 11.5	63.8 ± 11.3
Ženy, n (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
ICHS, n (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
LV ejekční frakce, %	29.6 ± 6.1	29.4 ± 6.3
NYHA, n (%)		
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
STK, mmHg	122 ± 15	121 ± 15
TF, tepy/min	73 ± 12	73 ± 12
NT pro-BNP, pg/mL	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
BNP, pg/mL	255 (155–474)	251 (153–465)
Diabetes mellitus, n (%)	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Léčba při randomizaci, n (%)		
Diuretika	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
β-blokátory	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralkortikoidní antagonisté	2271 (54.2)	2400 (57.0)
ICD	623 (14.9)	620 (14.7)
CRT	292 (7.0)	282 (6.7)

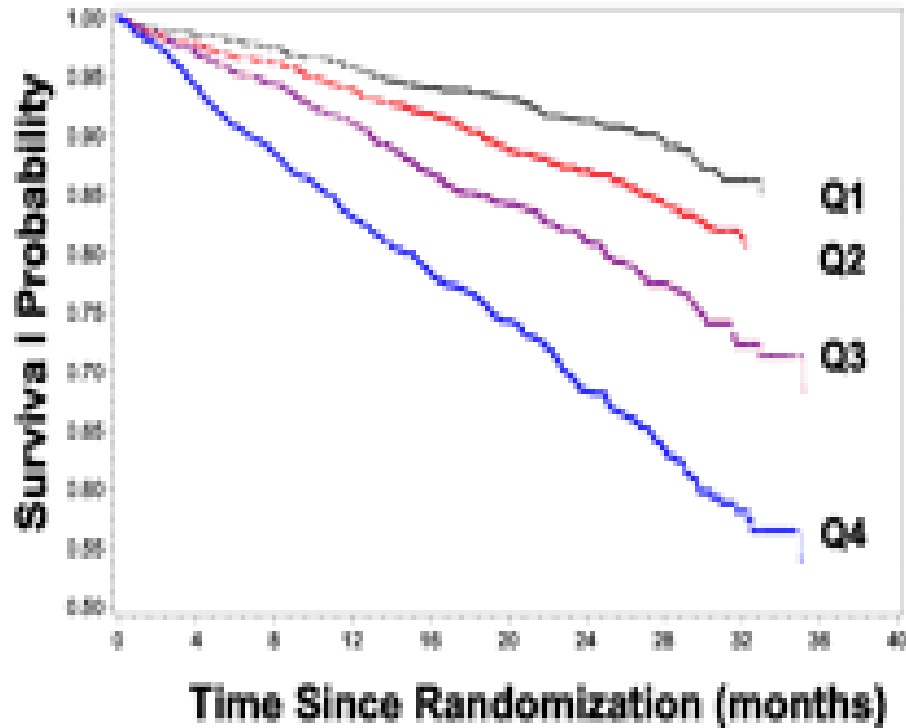
1 : 6

BNP před propuštěním, prognóza

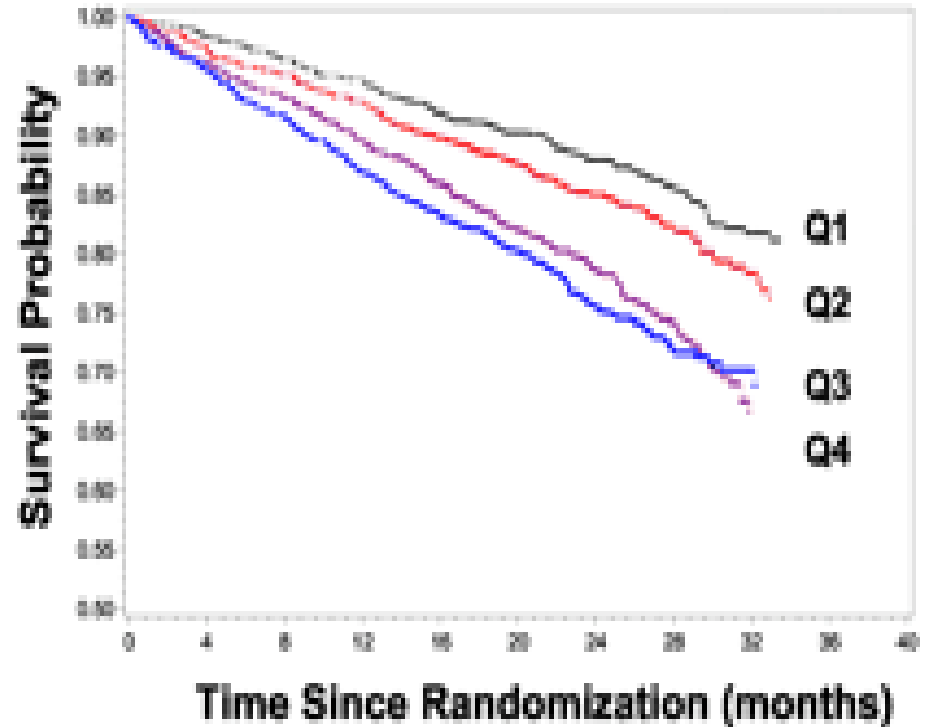


Val-HeFT

BNP



NE

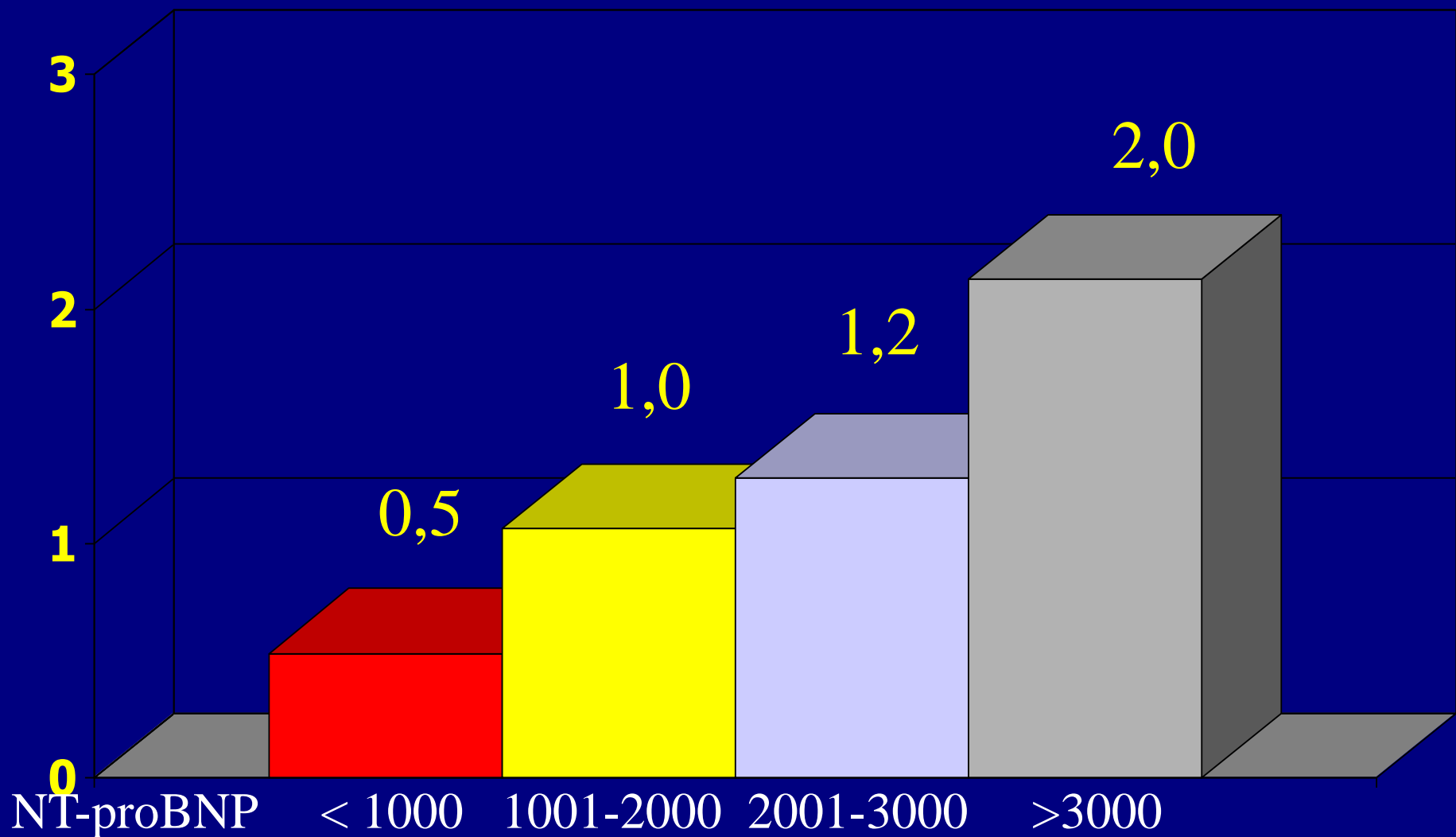


	Q1	Q2	Q3	Q4
BNP (pg/ml)	< 41	41- < 97	97- < 238	≥ 238
% Mortality	9.7	14.3	20.7	32.4

	Q1	Q2	Q3	Q4
NE (pg/ml)	< 274	274- < 394	394- < 572	≥ 572
% Mortality	13.8	18.5	23.0	24.2

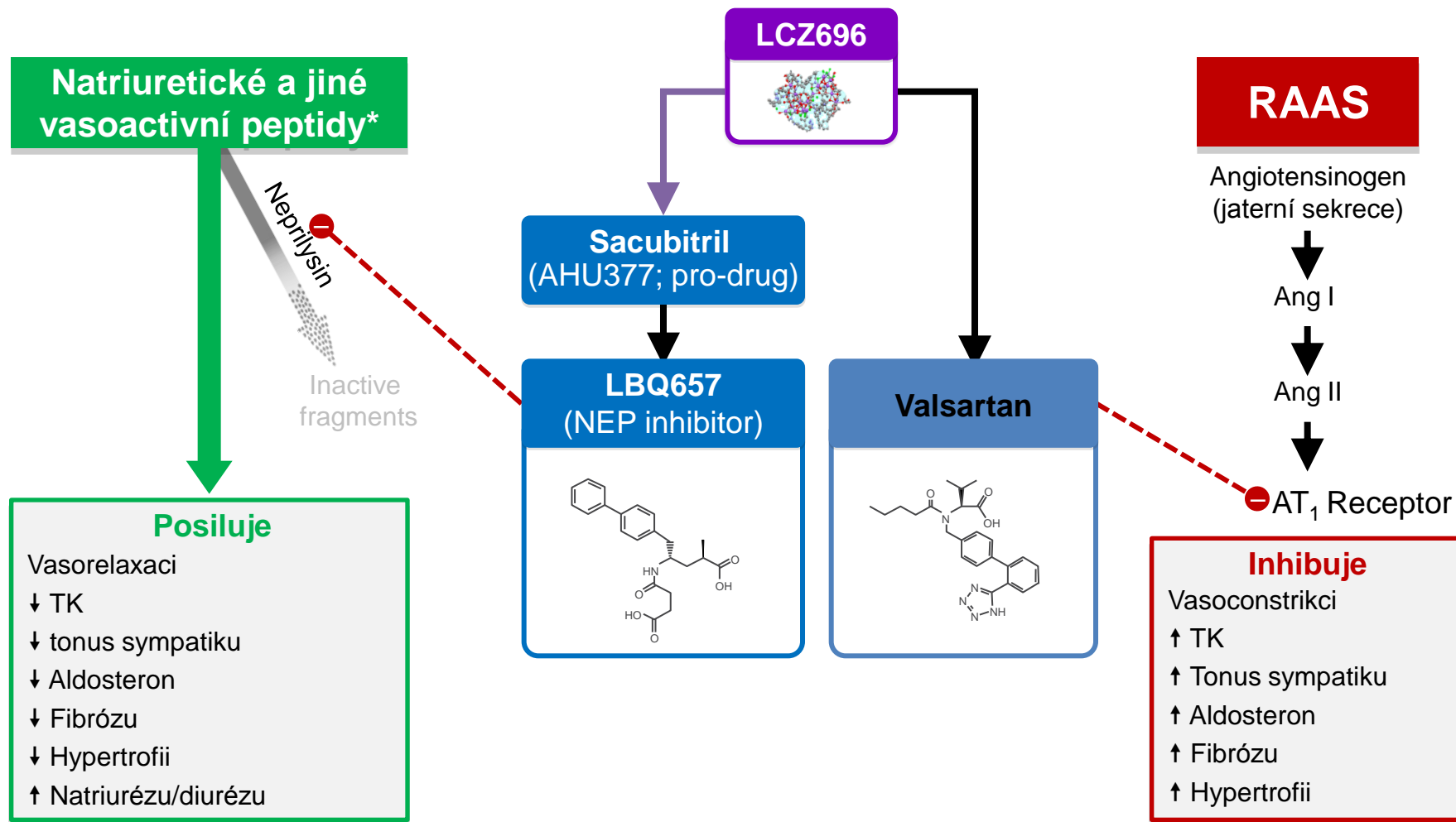
PROTECT

Počet kardiovaskulárních příhod u CHSS



Januzzi JACC 2011

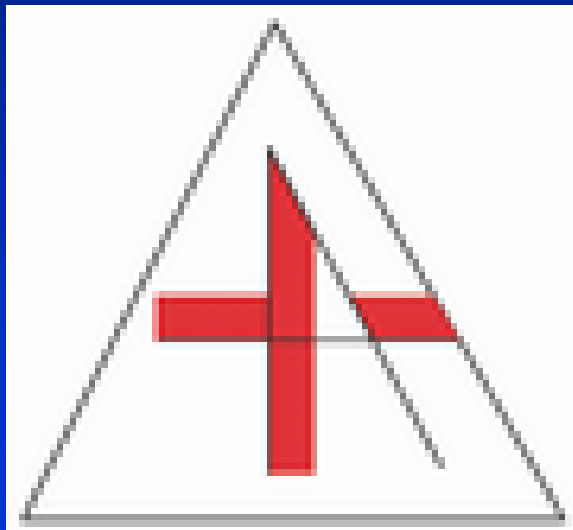
LCZ696 současně inhibuje NEP (via LBQ657) a blokuje AT₁ receptor (via valsartan)



*Neprilysin substrates listed in order of relative affinity for NEP: ANP, CNP, Ang II, Ang I, adrenomedullin, substance P, bradykinin, endothelin-1, BNP
 Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27-42;
 Schrier & Abraham N Engl J Med 2009;341:577-85; Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131-9;
 Feng et al. Tetrahedron Letters 2012;53:275-6

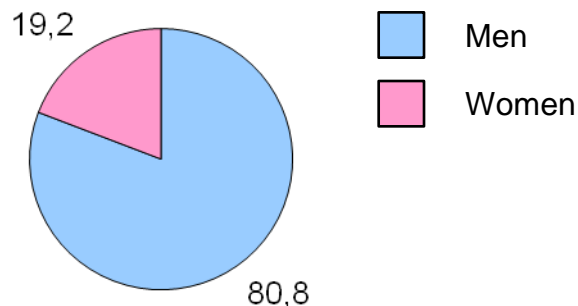
FAR NHL

**FARmakoterapie a NeuroHumorální
aktivace
u nemocných s chronickým srdečním
selháním**

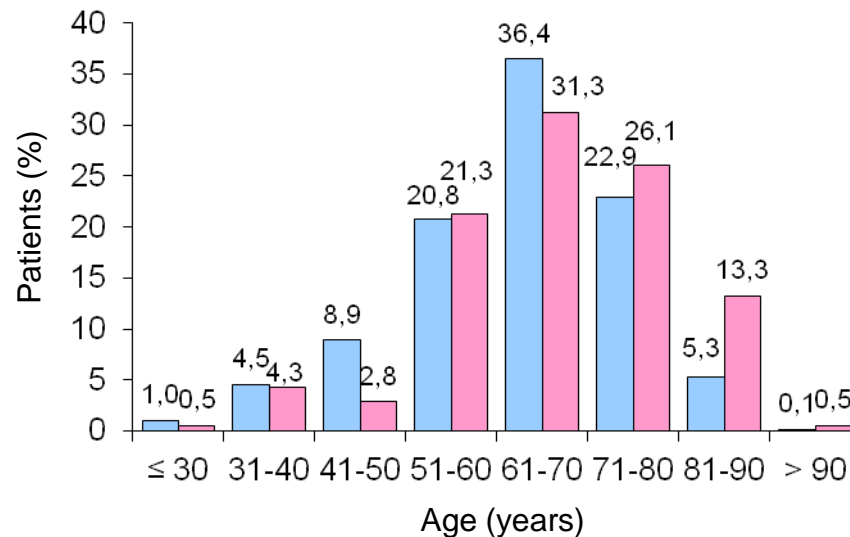


Vstupní charakteristika

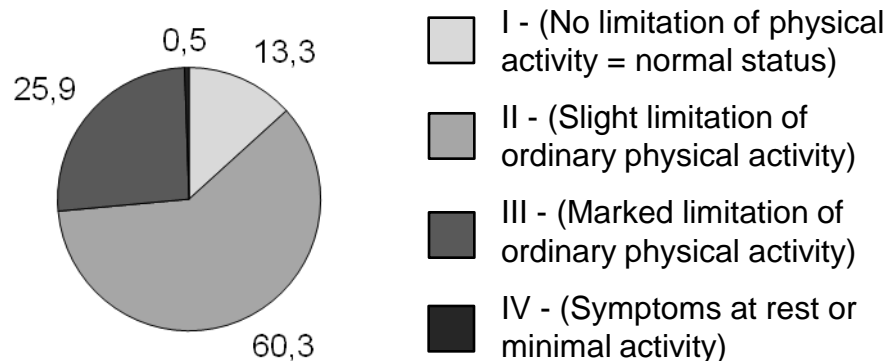
Pohlaví (%)



Věk



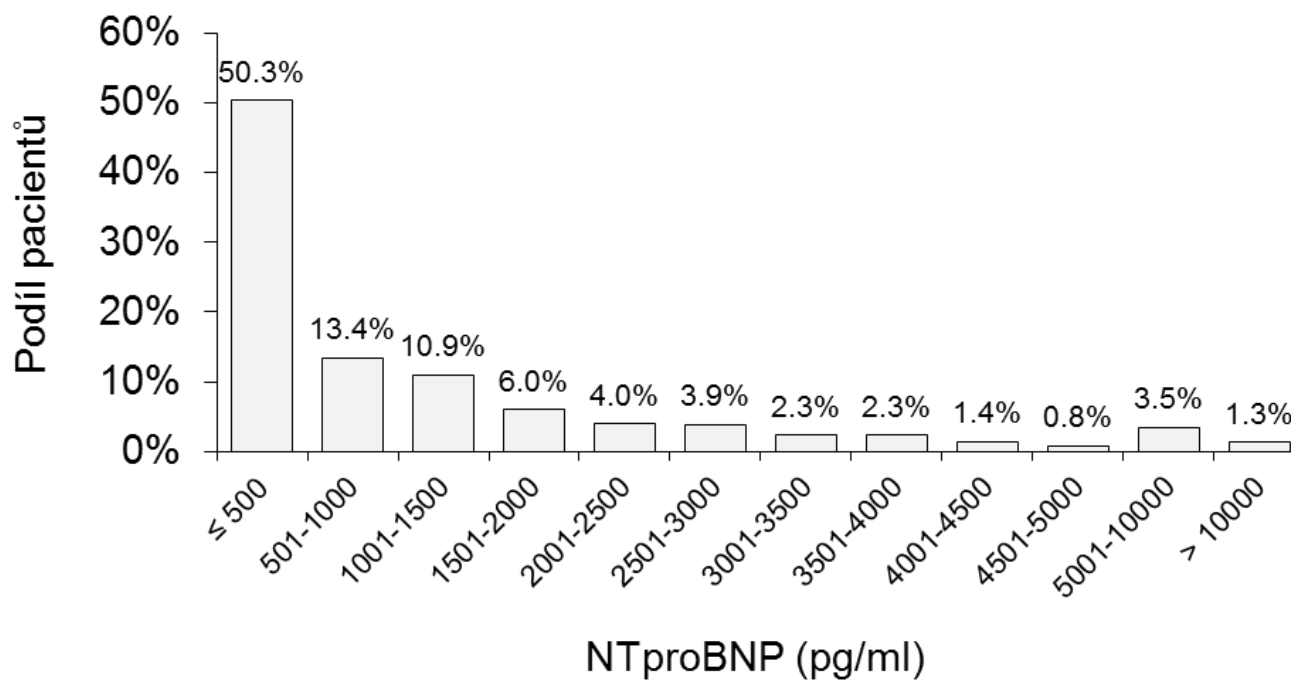
NYHA (%)



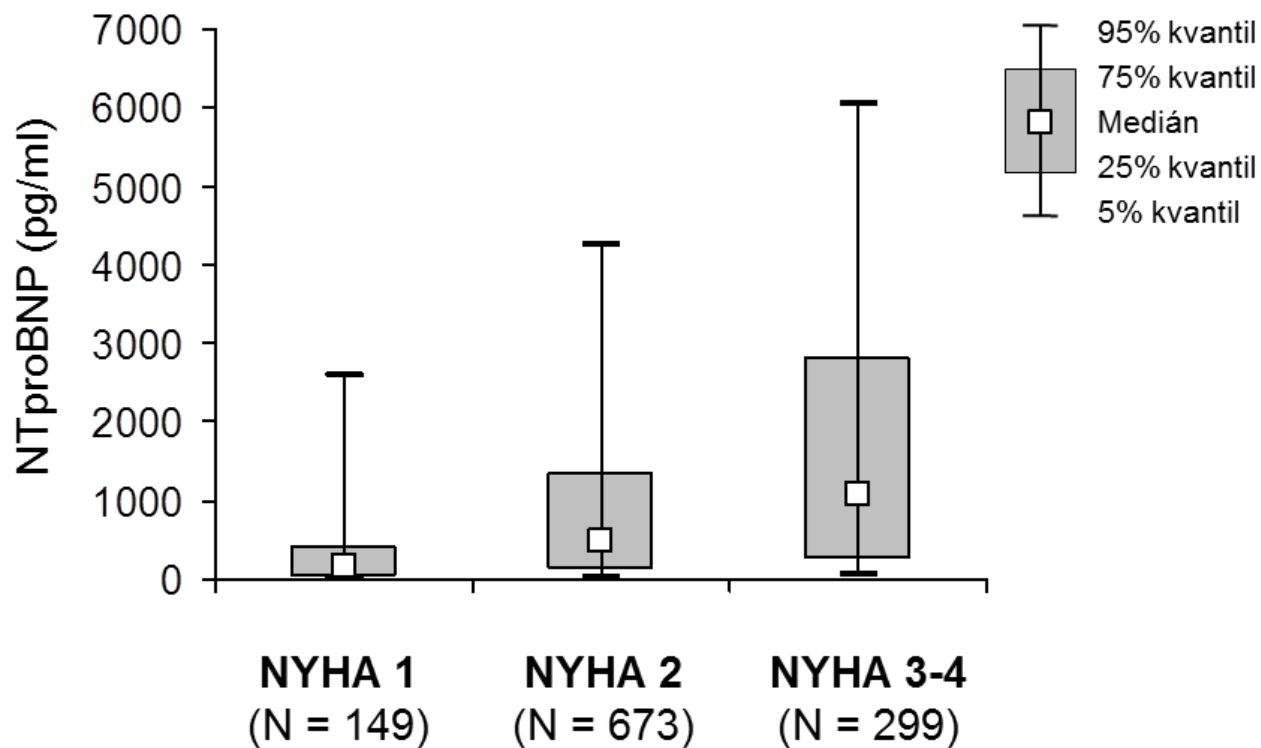
Age	N	Median (5th-95th percentile)	Mean ± SD	P*
Men	889	65.0 (39.0; 81.0)	63.4 ± 12.0	0.001
Women	232	68.0 (41.0; 86.0)	66.7 ± 12.3	
Total	1121	65.0 (39.5; 82.0)	64.0 ± 12.1	

*P-value of Mann-Whitney U test

Rozložení NT-pro BNP pacientů s CHSS

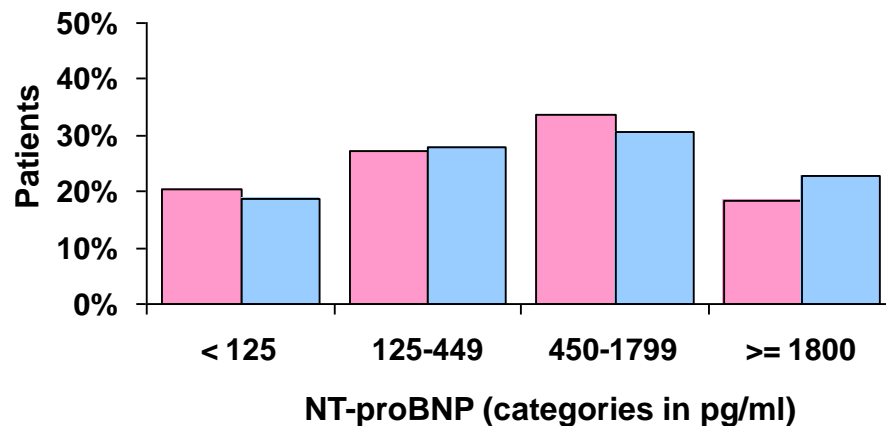
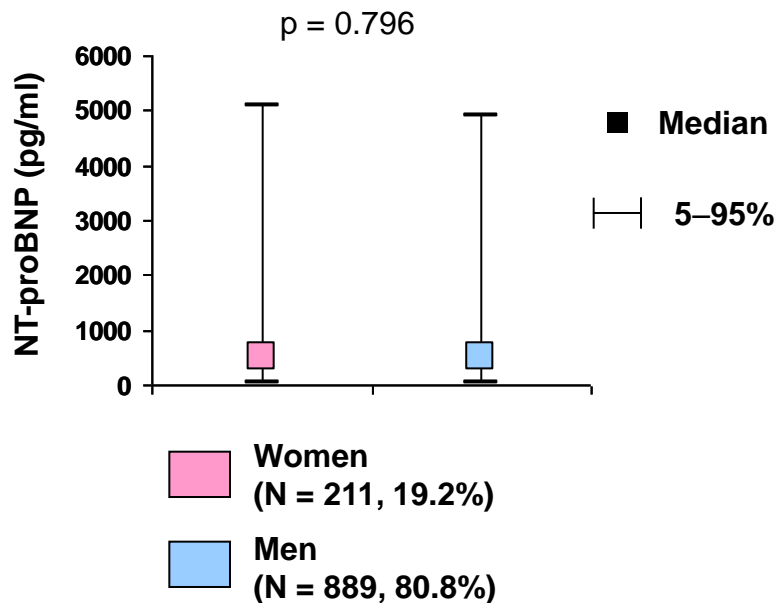


Rozložení NT-pro BNP dle NYHA



NT-proBNP – rozdílý podle pohlaví

❖ NT-proBNP (pg/ml)



Summary statistics – NT-proBNP (pg/ml)

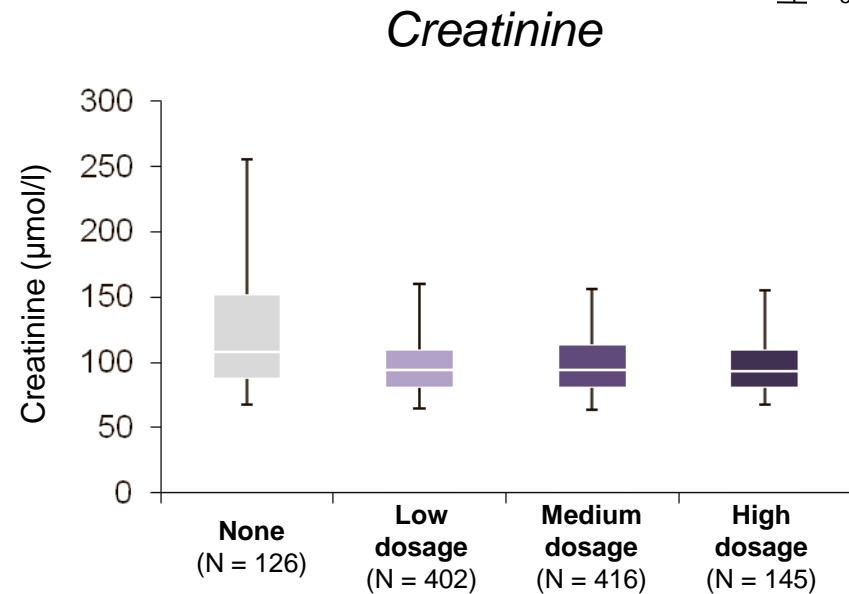
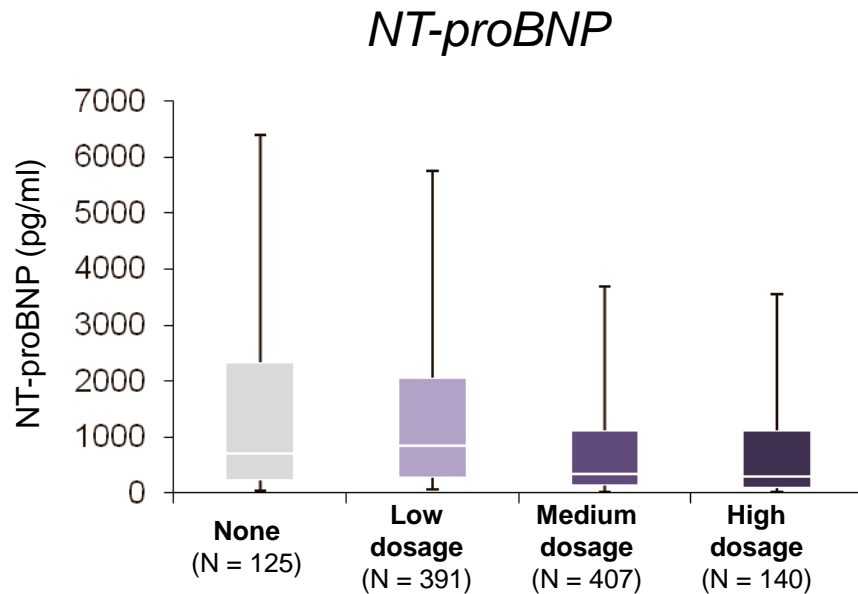
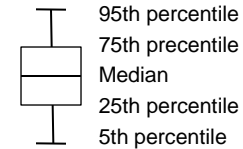
	N	Mean	Median	5th percentile	95th percentile	p*
All patients	1063	1371.1	510.0	27.0	4885.0	
Sex						
Women	205	1466.8	520.0	20.0	5082.0	0.796
Men	858	1348.2	506.0	27.0	4885.0	

The value for NT-proBNP was not specified in 37 patients.

*p-value of Mann-Whitney U test



NT-proBNP & creatinin podle dávky ACE inhibitorů

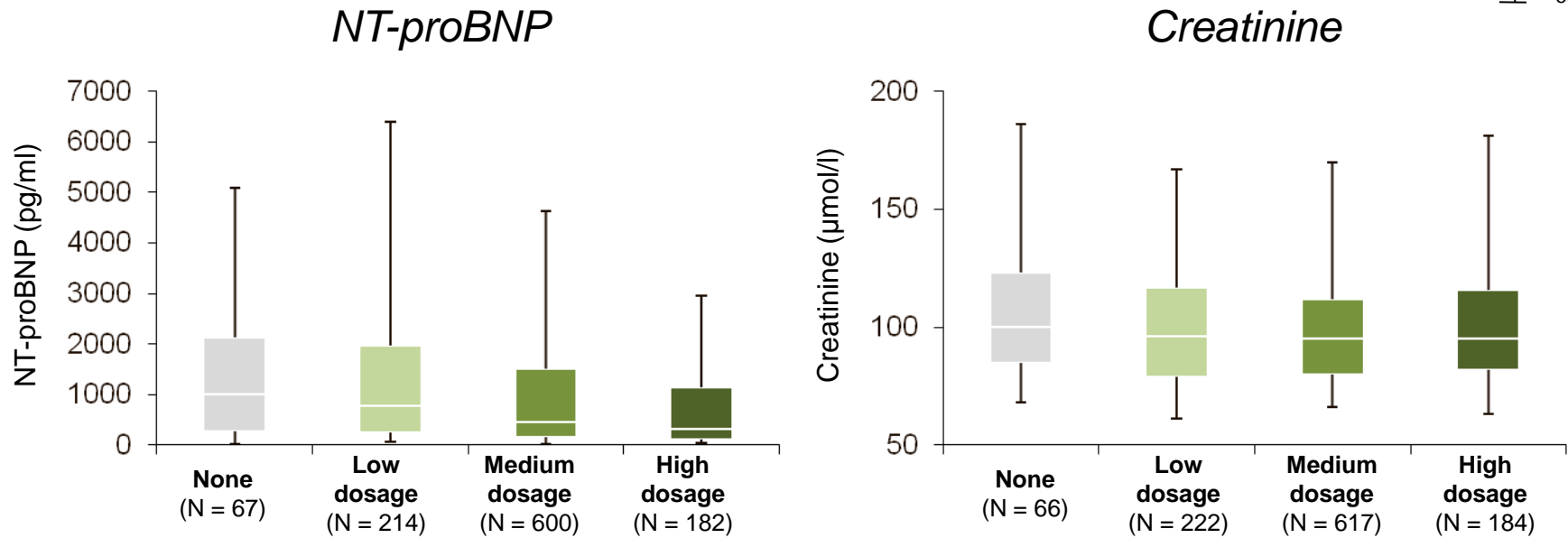
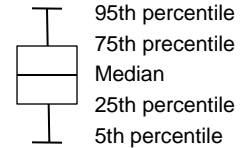


	None			Low dosage			Medium dosage			High dosage			p*
	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	
NT-proBNP (pg/ml)	125	698 (35; 6 393)	1 760.5 (2 350.7)	391	842 (56; 5 752)	1 807.3 (3 450.1)	407	340 (20; 3 684)	934.4 (1 517.1)	140	285 (13; 3 550)	1 074.7 (3 453.8)	< 0.001
Creatinine (µmol/l)	126	107 (68; 256)	138.4 (106.6)	402	94 (65; 160)	101.8 (45.5)	416	94 (64; 156)	100.8 (35.9)	145	93 (68; 155)	102.1 (40.9)	0.990

*P-value of Mann-Whitney U test represents the comparison of patients with low, medium and high dosage of ACE inhibitors.



NT-proBNP & creatinin podle dávky beta-blokátorů



	None			Low dosage			Medium dosage			High dosage			p*
	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	N	Median (5th-95th percentile)	Mean (SD)	
NT-proBNP (pg/ml)	67	1 005 (19; 5 095)	1 721.2 (2 908.8)	214	767 (54; 6 393)	1 719.5 (2 779.9)	600	456 (23; 4 623)	1 318.2 (2 750.9)	182	314 (30; 2 958)	1 006.8 (2 686.3)	< 0.001
Creatinine (µmol/l)	66	100 (68; 186)	111.0 (41.0)	222	96 (61; 167)	105.7 (55.8)	617	95 (66; 170)	104.9 (54.9)	184	95 (63; 181)	106.5 (53.5)	0.699

*P-value of Mann-Whitney U test represents the comparison of patients with low, medium and high dosage of beta-blockers.



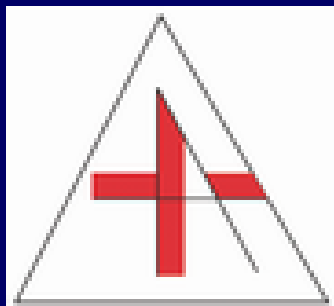
Využití BNP a NT-proBNP v diagnostice a prognóze SS

- Nejlepší korelace s tíží srdečního selhání.
- Nejsilnější neurohumorální prediktor prognózy, s významnou aditivní hodnotou.
- Snadné stanovení, bez zvláštních podmínek pro odběr vzorků, okamžitá dostupnost výsledků.
- Vztah BNP, Nt-proBNP a renálních funkcí není jasný.
- BNP guided therapy – doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D.

Využití BNP a NT-proBNP v diagnostice a prognóze SS

- U CHSS normální hodnoty nevylučují SS.
- U ASS snížení PCWP je doprovázeno poklesem BNP.
- Hladiny stanovit při příjmu, za 24h a před propuštěním.
- Neúspěch snížit hladiny BNP za hospitalizace znamená špatnou prognózu.
- Vysoké BNP u CHSS = špatná prognóza

Využití BNP a NT-proBNP v diagnostice a prognóze SS – FAR NHL



Těsná korelace s NYHA

Nejsou rozdíly mezi muži a ženami

Čím vyšší BNP tím nižší dávky ACE-I a BB

Děkuji za pozornost

