

Stanowisko Grupy Ekspertów dotyczące oceny przydatności oznaczeń peptydów natriuretycznych w niewydolności serca

Expert consensus on the usefulness of natriuretic peptides in heart failure

Jadwiga Nessler¹, Ewa Straburzyńska-Migaj², Adam Windak³, Bogdan Solnica⁴, Maciej Szmitkowski⁵, Marek Paradowski⁶, Jarosław Kaźmierczak⁷, Elżbieta Puacz⁸, Piotr Rozentryt^{9, 10}

¹Klinika Choroby Wierćcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

²Klinika i Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

³Zakład Medycyny Rodzinnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁴Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁵Zakład Diagnostyki Biochemicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

⁶Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, Centralny Szpital Weteranów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

⁷Klinika Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁸Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych, Warszawa

⁹Zakład Medycyny Społecznej i Profilaktyki, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁰III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak (Warszawa)

Prof. dr hab. n. med. Przemysław Leszek (Warszawa)

Abstract

Heart failure (HF) has becoming an increasing clinical and social problem worldwide and despite modern therapy the syndrome still imposes high burden on healthcare systems. In contrast to western countries, the diagnosis of HF in Poland is established later, at more advanced stage of the disease, thus leaving less time for modern therapy and more frequently requiring hospitalisation. As a result, the alarmingly high proportion of patients with HF is treated in hospitals in Poland.

According to current guidelines clinical suspicion of HF should be verified based on early assessment of plasma levels of natriuretic peptides. Unfortunately, the key test for early diagnosis, especially in emergency departments and in general practice is not reimbursed and therefore hardly available.

The paper provides a short review on the physiology and pathophysiology of natriuretic peptides. Important laboratory issues as well as limitations of their use in specific clinical situations are briefly discussed. Further, we focus on clinical use of natriuretic peptides as an important tool for HF diagnosis, guiding therapy and prognosis. Finally, we put spotlight on the use of natriuretic peptides in prevention of HF and also in ambulatory general practice.

Key words: heart failure, natriuretic peptides, diagnostics of heart failure, usage of natriuretic peptides

Kardiologia Polska 2018; 76, 1: 215–224

Address for correspondence:

Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler, Klinika Choroby Wierćcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, e-mail: jnessler@interia.pl

Received: 20.11.2017 Accepted: 29.11.2017

Kardiologia Polska Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2018

WSTĘP

Niewydolność serca (HF) to przewlekły zespół chorobowy, skutkujący poważnym rokowaniem oraz konsekwencjami społecznymi i ekonomicznymi [1].

Szacuje się, że na HF w Polsce choruje od 600 000 do 700 000 osób, natomiast zachorowalność w populacji ogólnej wynosi ok. 2,6% [2]. Rocznie przybywa w Polsce nieco ponad 120 000 nowych pacjentów z tym rozpoznaniem, co daje współczynnik zapadalności na poziomie 310,4 na 100 tys. osób [3]. Niewydolność serca wiąże się ze złym rokowaniem. Odsetek zgonów spowodowany HF stanowi 11,3% wszystkich zgonów [2]. Rocznie z powodu HF umiera 60 000, co daje dziennie 164 zgony [3]. Według danych Organizacji Współpracy Gospodarczej (Organisation for Economic Cooperation and Development [OECD]) z 2017 r. Polska zajmuje w Europie drugie (po Litwie) miejsce pod względem liczby hospitalizacji z powodu HF. W 2015 r. w naszym kraju hospitalizowano z tego powodu 464 osoby na 100 tys. mieszkańców w porównaniu ze średnią wg OECD wynoszącą 228 na 100 tys. [4]. Niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród osób po 65. rż. [5].

Pacjenci z HF w Polsce są młodszy niż w innych krajach europejskich, a przebieg HF jest u nich cięższy ze względu na częstsze hospitalizacje [3]; są też mniej samodzielni [6, 7]. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2016 r. roczne wydatki związane z leczeniem HF wynosiły ok. 900 mln zł, z czego na hospitalizacje wydano prawie 90% tej kwoty. W raporcie pt. „Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa” podano, że w latach 2014–2016 wystąpił wzrost kosztów bezpośrednich ponoszonych przez NFZ rocznie średnio o ok. 9% (z 757,4 mln zł do 900,3 mln zł). Autorzy raportu podkreślili także znaczenie kosztów pośrednich, w postaci zmniejszenia potencjalnych dochodów publicznych, a także całkowitej wartości PKB [8].

Dlatego też bardzo ważne jest zapobieganie rozwojowi HF, wczesne wykrywanie choroby oraz skuteczne jej leczenie w razie wystąpienia. Wczesne rozpoznanie HF ma zasadnicze znaczenie, pozwala bowiem, przy zastosowaniu skutecznej terapii, na zahamowanie progresji choroby, a w niektórych przypadkach jej całkowite wyleczenie [9]. Niestety w Polsce pełen zakres zalecanych w wytycznych narzędzi diagnostycznych dostępny jest tylko w ramach opieki specjalistycznej. Wielu internistów i lekarzy pierwszego kontaktu nie ma praktycznie dostępu do metod diagnostycznych pozwalających na wczesne i szybkie rozpoznanie bądź wykluczenie HF. Długi okres oczekiwania na specjalistyczne badania diagnostyczne jest podstawowym problemem polskiego systemu ochrony zdrowia, ponieważ prowadzi do opóźnienia rozpoznania HF i — co się z tym wiąże — wdrożenia odpowiedniej terapii. W konsekwencji dochodzi do powikłań choroby prowadzących do niepełnosprawności i przedwczesnych zgonów [10].

Opóźnienie rozpoznania HF jest spowodowane wieloma czynnikami, m.in. brakiem świadomości objawów HF, a także ograniczonym dostępem do metod diagnostycznych, takich jak oznaczenie stężenia peptydów natriuretycznych (BNP lub NT-proBNP) oraz brakiem możliwości wykonania w trybie pilnym badania echokardiograficznego i konsultacji kardiologicznej. Lekarze pierwszego kontaktu nie mają dostępu do powyższych metod, a na wielu oddziałach chorób wewnętrznych, oddziałach ratunkowych czy w przychodniach możliwości przeprowadzenia tych badań są ograniczone. Badaniem zalecanym w przypadku stwierdzenia objawów sugerujących HF, ze względu na prostotę i łatwość wykonania, jest oznaczanie stężenia BNP lub NT-proBNP. Jest to ważne narzędzie diagnostyczne rekomendowane w aktualnych wytycznych, służące do wykluczenia HF przy wstępnym podejrzeniu choroby, zwłaszcza gdy nie ma dostępu do badania echokardiograficznego [9]. Badania te w Polsce nie są obecnie refundowane i w związku z tym dostęp do nich jest ograniczony [10]. W trosce o poprawę wykrywalności nowych zachorowań na HF należy położyć ogromny nacisk na udostępnienie możliwości oznaczania peptydów natriuretycznych (NP), szczególnie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a także szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR) oraz ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

PATOFIZJOLOGIA I MECHANIZMY DZIAŁANIA PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH

Peptydy natriuretyczne są oligopeptydowymi neurohormonami uczestniczącymi w utrzymaniu homeostazy układu sercowo-naczyniowego, m.in. poprzez regulację gospodarki wodno-elektrolitowej. Są one wytwarzane głównie przez kardiomiocyty przedsionków i komór, ale powstają też w innych tkankach.

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) jest wydzielany przede wszystkim przez kardiomiocyty przedsionków, a peptyd natriuretyczny typu B (BNP) — przez kardiomiocyty komór i komórki ośrodkowego układu nerwowego. Peptyd natriuretyczny typu C (CNP) — o mało znanym wpływie na układ sercowo-naczyniowy — uwalniają komórki ośrodkowego układu nerwowego, śródbłonna naczyniowego, serca, nerek i nadnerczy. Peptyd natriuretyczny *Dendroaspis* (DNP), wykryty w jadowym węży z rodzaju *Mamba* (*Dendroaspis*), występuje również w miokardium i osoczu u ludzi. Urodylatyna, zaliczana do NP, jest uważana za wydalaną przez nerki produkt degradacji ANP o działaniu diuretycznym.

Peptydy natriuretyczne działają poprzez swoje receptory błonowe sprzężone z cykłązą guanylową tj. NPR-A i NPR-B. Związanie cząsteczki NP z receptorem zwiększa syntezę cGMP. Liczne efekty działania NP obejmują m.in.: zwiększanie natriurezy i diurezy, hamowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron, aktywności współczulnej oraz wydzielania ADH i ACTH, hamowanie odruchu pragnienia, rozszerzenie naczyń, zwiększenie przepuszczalności

śródbłonna, a także hamowanie procesu przebudowy (remodeling) serca i naczyń.

Peptydy natriuretyczne są syntetyzowane w drodze proteolizy swoich prekursorów. Dla ANP jest to preproANP, zbudowany ze 151 aminokwasów (aa), gromadzony w ziarnistościach kardiomiocytów.

Prekursor BNP, preproBNP (134 aa) jest w znikomym stopniu magazynowany w ziarnistościach komórek. Synteza prekursora *de novo* jest czynnikiem opóźniającym wydzielanie BNP. Po odcięciu peptydu sygnałowego (26 aa) preproBNP jest przekształcany do proBNP (108 aa). Proteoliza proBNP prowadzi do powstania jego N-końcowego fragmentu — NT-proBNP (1-76) oraz BNP (77-108). Choć oba peptydy są wydzielane w ekwimolarnych ilościach, stężenie NT-proBNP jest większe ze względu na wolniejszą jego eliminację. U chorych z HF cząsteczki NT-proBNP ulegają posttranslacyjnej O-glikozylacji reszt serynowych i treoninowych w rejonie odpowiadającym centralnej części NT-proBNP (28-56). Przekształcanie proBNP do BNP (1-32), BNP (4-32) i NT-proBNP przez konwertazy, furynę i korynę, odbywa się tuż przed i po uwolnieniu z komórek. Strukturalna różnorodność obecnych we krwi proBNP, BNP i NT-proBNP, powodowana przez glikozylację i proteolityczną degradację, jest przyczyną problemów analitycznych [11, 12].

METODY POMIARU I WARTOŚCI REFERENCYJNE

Materiał do badań

Oznaczanie stężeń NP jest obecnie wstępnym testem diagnostycznym stosowanym w celu wykluczenia HF. W Polsce oznacza się: peptyd natriuretyczny typu B (BNP) i N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A (MR-proANP) nie znalazł rutynowego zastosowania. Materiałem do badań w celu oznaczenia BNP jest osocze krwi pobranej do probówek z wersenianem (EDTA), rzadziej z heparyną. W oznaczeniach NT-proBNP materiał stanowi surowica lub osocze. Czasy półtrwania BNP i NT-proBNP wynoszą odpowiednio 13–20 min oraz 25–70 min [13]. Oznaczenia stężeń BNP w osoczu i NT-proBNP w surowicy lub osoczu wykonuje się bezpośrednio lub po przechowywaniu w odpowiednich warunkach. NT-proBNP jest bardziej stabilny niż BNP.

Dziś uznaje się powszechnie, że niskie, poniżej punktu odcięcia, stężenia NP wykluczają HF z dużym prawdopodobieństwem (98%) i nie wymagają przeprowadzenia badania echokardiograficznego [14]. Z kolei wysokie, powyżej przyjętych wartości odcięcia, stężenia NP z dużym prawdopodobieństwem wskazują, że duszność może być wynikiem HF, jednak bez wykazania nieprawidłowej funkcji lub struktury serca nie mogą być podstawą do rozpoznania HF [15]. W interpretacji wyników oznaczeń NP należy zawsze brać szczególnie pod uwagę: wiek, czynność nerek, obecność migotania przedsionków [15] i otyłość [16].

U ludzi, u których nie stwierdzono ryzyka, objawów lub przebytych chorób serca, stężenia NP są niskie. U obu płci mediana stężeń obu NP rośnie wraz z wiekiem. W badaniach przeprowadzonych w dużej populacji ($n = 2264$) mediana stężenia NT-proBNP we krwi, niezależnie od wieku i płci, wynosiła 27,9 pg/ml. Była najniższa w przedziale między 18. a 44. rż. (20,4 pg/ml) i miała tendencję wzrostową u osób w wieku > 75 lat (174 pg/ml) [17]. Mediana stężenia BNP u ludzi obu płci bez HF dla zakresów wiekowych < 45 lat i > 75 lat wynosiła odpowiednio: 17 pg/ml i 31 pg/ml, a średnia bez względu na wiek była równa 21 pg/ml [18]. Płeć, zarówno u ludzi niechorujących na HF, jak i z HF, ma niewielki wpływ na stężenie obu NP. U kobiet stężenie tych peptydów jest nieco wyższe niż u mężczyzn, lecz różnica jest nieistotna statystycznie. W diagnostyce HF przyjęto zatem dla obu NP jedną wspólną dla obu płci wartość odcięcia [19].

Na podstawie wyników licznych prac przyjęto, że górna granica stężeń BNP i NT-proBNP we krwi u ludzi zdrowych, bez wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych w wieku < 75 lat wynosi odpowiednio 35 pg/ml i 125 pg/ml. W związku z tym ustalono, że stężenia > 35 pg/ml i > 125 pg/ml stanowią optymalne wartości decyzyjne (odcięcia) w diagnostyce HF u pacjentów z nieostrym początkiem objawów choroby [15].

W HF z ostrym początkiem objawów stężenia NT-proBNP są wysokie. W celu rozpoznawania ostrej HF dla trzech grup wiekowych < 50 , 50–75 i > 75 lat zaproponowano trzy optymalne punkty odcięcia NT-proBNP, odpowiednio: 450 pg/ml, 900 pg/ml i 1800 pg/ml. Stosując takie wartości odcięcia NT-proBNP, uzyskano dla rozpoznania ostrej HF najwyższą czułość, swoistość diagnostyczną i dodatnią wartość predykcyjną, wynoszące odpowiednio 92%, 84% i 88%. Dla wykluczenia HF z ostrym początkiem objawów dla wszystkich grup wiekowych zarekomendowano również jeden optymalny punkt decyzyjny stężenia NT-proBNP wynoszący < 300 pg/ml (95% przedział ufności [CI] 241–369). Dla tego punktu uzyskano czułość 99%, przy swoistości diagnostycznej równej 62% i ujemnej wartości predykcyjnej wynoszącej 99% [19]. W ocenie porównawczej wyników badań NP uzyskanych w 37 pracach w dużych populacjach potwierdzono, że u pacjentów z ostrym początkiem objawów HF optymalne stężenie decyzyjne NT-proBNP wynosi 300 pg/ml i daje najwyższą czułość diagnostyczną równą 99%, przy wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej (wykluczenie ostrej HF) wynoszącej 94–98% [20]. Powyższą wartość odcięcia dla NT-proBNP przyjął producent [18] oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) w swoich wytycznych [9]. Optymalna, rekomendowana wartość decyzyjna stężenia BNP dla wykluczenia HF z ostrym początkiem objawów wynosi < 100 pg/ml [17].

Test do oznaczeń BNP [18] przy optymalnej wartości odcięcia 100 pg/ml w rozpoznawaniu HF ($n = 1583$) wykazuje

czułość i swoistość diagnostyczną na poziomie odpowiednio 74,2% i 91,5%. Pole powierzchni pod krzywą ROC (AUC) wynosi 0,90 (0,86–0,92; $p = 95\%$). W badaniach z użyciem odczynników innego producenta [21] dla populacji referencyjnej osób bez HF ($n = 1521$) oraz z HF ($n = 722$) przyjęto wartość referencyjną 100 pg/ml, przy której uzyskano u pacjentów < 75 lat czułość i swoistość diagnostyczną dla mężczyzn w granicach odpowiednio 49,2–83,7% i 96,8–100%, a dla kobiet, odpowiednio, 68,9–87,2% i 97,2–99,5%. Dla kobiet i mężczyzn w wieku > 75 lat wartości czułości i swoistości diagnostycznych wynosiły odpowiednio 79,8% i 94,6%. Przy stężeniach BNP < 100 pg/ml prawdopodobieństwo rozpoznania ostrej HF jest bardzo niskie. Jednak stężenie > 100 pg/ml automatycznie nie potwierdza rozpoznania ostrej HF i może być wynikiem wielu różnych przyczyn pochodzenia sercowego (głównie przewlekłej HF) i pozasercowego. Dlatego też jako punkt odcięcia proponowano stężenie BNP > 400 pg/ml, które z prawdopodobieństwem 95% potwierdza ostrą HF [15]. W nowych wytycznych punkt ten został jeszcze podwyższony do > 500 pg/ml [22].

Producenci sprzętu i testów laboratoryjnych zalecają stosowanie optymalnych punktów odcięcia dla NP wyznaczonych dla danego testu w badaniach firmowych. W związku z tym wartości decyzyjne różnych producentów mogą się różnić między sobą. Wszyscy producenci jednocześnie zalecają ustalenie wartości odcięcia wyznaczone w laboratorium danego rejonu, co obecnie nie jest realne ze względów ekonomicznych.

Przy ocenie zmian stężeń NP w czasie należy brać pod uwagę ich dużą zmienność biologiczną, nieco mniejszą przy NT-proBNP, występującą u ludzi (rzędu 30–50%) i precyzję analityczną oznaczeń, która zwykle nie przekracza 10%. U pacjentów z ciężką otyłością czułość obu NP dla wykluczenia HF jest obniżona i utrudnia interpretację [23, 24]. Podobne trudności interpretacyjne występują u osób z niewydolnością nerek, u których stężenia NP są zawyżone [25].

Czułość analityczna testów i czułość funkcjonalna wskazywana przez producentów, definiowana jako najniższe stężenie NP oznaczone z użyciem danego testu przy współczynniku zmienności wynoszącym 20%, jest na niskim poziomie i nie przekracza 20 pg/ml. Fakt ten ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ zapewnia odpowiednią precyzję, przekładającą się na niewielki błąd oznaczenia w zakresach stężeń NP uznawanych za istotne z punktu widzenia podjęcia decyzji klinicznej.

W ciągu ostatnich lat częstość stosowania oznaczeń stężeń NP w diagnostyce HF, szczególnie poza granicami Polski, uległa wyraźnemu zwiększeniu. W praktyce klinicznej są powszechnie dostępne kity do oznaczeń BNP i NT-proBNP. Oba peptydy mają równorzędne znaczenie, jednak trzeba pamiętać, że zarówno wartości absolutne, jak i odpowiednie wartości odcięcia obu peptydów nie są identyczne i nie mogą być stosowane zamiennie. Inne peptydy natriuretyczne, takie jak wymieniany w zaleceniach ESC — MR-proANP (*mid-*

-regional pro-ANP), są w praktyce klinicznej niedostępne w Polsce [9].

DIAGNOSTYKA NIEWYDOLNOŚCI SERCA

Ustalenie właściwego rozpoznania u chorych z podejrzeniem ostrej HF jest niełatwe i tylko u 40–50% jest potwierdzane. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą być niespecyficzne, mogą występować w innych chorobach. Wykazano, że dodanie oznaczeń stężeń NP do badania klinicznego i standardowych badań dodatkowych, takich jak np. radiogram klatki piersiowej, poprawia dokładność diagnostyczną. To stanowiło podstawę włączenia oznaczania stężeń NP do algorytmu diagnostycznego HF rekomendowanego przez towarzystwa naukowe, np. ESC czy amerykańskie towarzystwa kardiologiczne (ACC/AHA/HFSA) [9, 22].

ZNACZENIE DIAGNOSTYCZNE PEPTYDÓW NA SZPITALNYCH ODDZIAŁACH RATUNKOWYCH

Oznaczanie stężeń NP jest stosowane w praktyce klinicznej w diagnostyce różnicowej u pacjentów z dusznością i/lub zwiększeniem masy ciała zarówno w praktyce ambulatoryjnej, jak i na SOR [9, 22, 26]. Pojawiają się doniesienia o przydatności oznaczeń NP jako badania przesiewowego w wykrywaniu HF, co znalazło odzwierciedlenie w wytycznych amerykańskich [22]. W Polsce dostępność oznaczeń NP poprawiła się w ostatnich latach, jednak dotyczy to tylko szpitali. Oznaczenia te są właściwie niedostępne w praktyce ambulatoryjnej, zwłaszcza w podstawowej opiece zdrowotnej [27].

W zaleceniach ESC podano wartości NP przydatne w diagnostyce HF o nieostym i ostrym początku (tab. 1) [9]. Ponieważ negatywne wartości predykcyjne rekomendowanych punktów odcięcia są wyższe niż pozytywne wartości predykcyjne, określenie wartości stężeń NP jest zalecane w celu wykluczenia, a nie ustalenia, rozpoznania HF [20].

W wytycznych amerykańskich nie wskazuje się konkretnych wartości NP przydatnych w diagnostyce HF [22]. Zalecenie klasy I A stwierdza tylko, że oznaczanie BNP lub NT-proBNP jest przydatne dla potwierdzenia lub wykluczenia rozpoznania HF. W komentarzu do tego zalecenia autorzy podkreślają, że oznaczanie BNP w warunkach ambulatoryjnych zwiększa wartość diagnostyczną oceny klinicznej, zwłaszcza gdy przyczyna duszności nie jest jasna. W stanach ostrych oznaczanie NP ma zwykle większą wartość w wykluczeniu niż w potwierdzaniu HF. Mimo że wyższe wartości stężeń NP charakteryzują się dobrą wartością predykcyjną w diagnostyce HF, to należy pamiętać, że stężenia NP są podwyższone nie tylko w HF. Wiele chorób serca i stanów pozasercowych może powodować zwiększenie ich stężeń (tab. 2) [9, 22, 26].

Jak już wspomniano, rozpoznanie HF nie jest proste, zwłaszcza w warunkach ostrych. Według różnych ekspertów w diagnostyce HF warto posługiwać się dwoma wartościami granicznymi stężeń BNP i NT-proBNP [20, 26]. Stęże-

Tabela 1. Prawidłowe stężenia peptydów natriuretycznych u chorych z niewydolnością serca (HF) w zależności od prezentacji objawów wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2016 r. [9]

W przypadku stanu innego niż ostry można wykluczyć HF, gdy:	
BNP	< 35 pg/ml
NT-proBNP	< 125 pg/ml
W przypadku ostrego początku objawów można wykluczyć HF, gdy:	
BNP	< 100 pg/ml
NT-proBNP	< 300 pg/ml

BNP — peptyd natriuretyczny typu B; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

nie BNP < 100 pg/ml jest przydatne dla wykluczenia HF, a BNP > 500 pg/ml potwierdza HF u chorych bez niewydolności nerek (tab. 3). Dla chorych ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR) < 60 ml/min stężenie BNP < 200–225 pg/ml wydaje się wartością lepszą dla wykluczenia HF. U osób otyłych natomiast konieczne jest przyjęcie niższych wartości odcięcia i przy wskaźniku masy ciała (BMI) > 35 kg/m², stężenie BNP < 55 pg/ml jest odpowiednią wartością decyzyjną. Stwierdzenie stężenia BNP > 500 pg/ml na SOR pozwala na rozpoznanie HF i szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz podjęcie decyzji o przyjęciu chorego do szpitala. Według danych amerykańskich wartości BNP 100–500 pg/ml to tzw. szara

strefa. Oprócz HF inne stany kliniczne mogą powodować taki wzrost BNP, np. migotanie przedsionków lub zatorowość płucna, dlatego konieczna jest dalsza diagnostyka u osób z takim stężeniem BNP. Pacjenci z HF i stężeniami BNP w tym zakresie charakteryzują się zwykle mniej zaawansowaną HF, wymagającą mniej intensywnego leczenia i mają lepsze rokowanie.

Z kolei opierając się na wynikach badania ICON [20], eksperci Grupy Roboczej ds. Postępowania w Ostrych Stanach Kardiologicznych (*Acute Cardiac Care*) ESC polecają stosowanie dwóch wartości progowych NT-proBNP zależnych od wieku (tab. 4) [22].

Dla chorych z GFR < 60 ml/min odpowiednią wartością wykluczającą HF jest NT-proBNP < 1200 ng/l. Stężenie NT-proBNP jest rzadziej niż BNP niższe u pacjentów otyłych [19].

MONITOROWANIE TERAPII PRZY ZASTOSOWANIU PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH

Trwające od wielu lat badania nad przydatnością seryjnych oznaczeń NP w leczeniu pacjentów z HF nie przyniosły jak dotąd jednoznacznych wyników, na podstawie których można by sformułować zalecenia dotyczące docelowych wartości odcięcia ich stężeń związanych z istotnym wpływem na rokowanie. W niedawno opublikowanej metaanalizie 30 badań na temat znaczenia stężeń NT-proBNP w rokowaniu u chorych hospitalizowanych z zaostrzeniem HF stwierdzono, że zmniejszenie stężenia NT-proBNP o 30% w przebiegu hospitalizacji wiąże się z lepszym rokowaniem w odniesieniu do

Tabela 2. Wybrane potencjalne czynniki mogące wpływać na stężenia peptydów natriuretycznych

Wybrane możliwe przyczyny zwiększonych stężeń peptydów natriuretycznych we krwi	
Sercowe	Pozasercowe
Niewydolność serca, w tym prawokomorowa	Zaawansowany wiek
Ostre zespoły wieńcowe	Niedokrwistość
Choroby mięśnia sercowego, w tym przerost	Niewydolność nerek
Wady zastawkowe	Zaburzenia czynności wątroby (np. marskość z wodobrzuszem)
Choroby osierdza	Obturacyjny bezdech senny
Migotanie przedsionków	Ciężkie zapalenie płuc
Zapalenie mięśnia sercowego	Nadciśnienie płucne
Operacja kardiochirurgiczna	Chory w stanie krytycznym
Kardiowersja, wyładowanie wszczepionego kardiowertera-defibrylatora	Sepsa bakteryjna
Toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego, w tym leczenie onkologiczne	Oparzenia ciężkiego stopnia
	Ciężkie zaburzenia metaboliczne i hormonalne (np. tyreotoksykoza, kwasica cukrzycowa)
Wybrane możliwe przyczyny zmniejszonych stężeń peptydów natriuretycznych	
Otyłość (zwłaszcza ołbrzymia)	
Poprawa stanu klinicznego w przebiegu leczenia HF	
Zmiany stężeń peptydów natriuretycznych w przebiegu leczenia ARNI	
Zwiększenie stężenia BNP i zmniejszenie stężenia NT-proBNP	

ARNI — antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitory neprilizyny; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; HF — niewydolność serca; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

Tabela 3. Interpretacja wartości BNP u chorych z ostrą dusznością bez ciężkiej niewydolności nerek (GFR > 60 ml/min) i bez otyłości (BMI > 35 kg/m²) [25]

Stężenie BNP [ng/l]	Interpretacja
< 100	HF mało prawdopodobna, można wykluczyć
100–500	Tzw. szara strefa, potwierdzenie HF w badaniu echokardiograficznym
> 500	HF bardzo prawdopodobna, potwierdzenie w badaniach obrazowych

BMI — wskaźnik masy ciała; BNP — peptyd natriuretyczny typu B; GFR — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HF — niewydolność serca; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

Tabela 4. Interpretacja wartości NT-proBNP u chorych z ostrą dusznością bez ciężkiej niewydolności nerek (GFR < 60 ml/min) [25]

Stężenia NT-proBNP [pg/l]	W zależności od wieku	Interpretacja
< 300	Każdy	HF mało prawdopodobna, można wykluczyć
300–450	< 50 lat	Tzw. szara strefa, potwierdzenie HF w badaniu echokardiograficznym
300–900	50–75 lat	
30–1800	> 75 lat	
> 450	< 50 lat	HF bardzo prawdopodobna, potwierdzenie w badaniach obrazowych
> 900	50–75 lat	
> 1800	> 75 lat	

BNP — peptyd natriuretyczny typu B; GFR — wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HF — niewydolność serca; NT-proBNP — N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

śmiertelności sercowo-naczyniowej i powtórnej hospitalizacji z powodu HF [28].

ZASTOSOWANIE OZNACZANIA STĘŻENIA PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH W OCENIE ROKOWANIA

Na podstawie wyników systematycznego przeglądu 76 badań z oceną BNP i/lub NT-proBNP u chorych z ostrą HF stwierdzono, że BNP i NT-proBNP są niezależnymi wskaźnikami rokowniczymi w odniesieniu do ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych, mimo różnych wartości stężeń markerów, czasu wykonania oznaczeń, oraz modeli prognostycznych w analizowanych badaniach. Dane dotyczące wartości oznaczenia stężeń BNP lub NT-proBNP w przewidywaniu chorobowości czy złożonych punktów końcowych rzadziej stanowią cel badań, a ich wyniki są niespójne [29].

Interesujące wyniki dotyczące zastosowania oznaczeń NT-proBNP u chorych przyjętych do szpitala z powodu ostrej HF przedstawili Salah i wsp. [30]. Wykazali, że stężenia NT-proBNP przy wypisaniu ze szpitala korelują z 180-dniowym rokowaniem. Najlepsze rokowanie obserwowano u chorych z NT-proBNP < 1500 pg/ml (śmiertelność 4,1%), które stopniowo pogarszało się przy stężeniach w przedziale 1500–5000 pg/ml (10%), potem przy stężeniach 5000–15 000 pg/ml (25%), a najgorsze rokowanie stwierdzono w przypadku stężeń NT-proBNP > 15 000 pg/ml (41%). Ponadto zaobserwowano, że w grupach, w których stężenia

NT-proBNP uległy w trakcie terapii zmniejszeniu o więcej niż 30%, śmiertelność była 2-krotnie mniejsza w porównaniu z grupami z redukcją stężenia NT-proBNP < 30% [30].

Logeart i wsp. [31] wykazali istotne znaczenie rokownicze BNP oznaczanego przed wypisaniem ze szpitala. Ryzyko zgonu lub rehospitalizacji w okresie 6 miesięcy rosło wraz ze wzrostem stężenia BNP w zakresach: < 350 pg/ml, 350–700 pg/ml i > 700 pg/ml (16% vs. 60% vs. 92%). Wyniki tego badania wskazują, że chorzy z wysokimi stężeniami BNP przy wypisaniu ze szpitala są zagrożeni dużym ryzykiem ponownych hospitalizacji, a wielu z nich jest wypisywana do domu w stanie niepełnego wyrównania krążenia.

W uaktualnionych wytycznych amerykańskich dotyczących postępowania w HF zaleca się oznaczanie stężeń BNP i NT-proBNP dla celów rokowniczych oraz oceny stopnia zaawansowania HF. Jest to korzystne zwłaszcza u chorych z zaostrzeniem HF przy przyjęciu do szpitala. Indywidualnego podejścia w tym zakresie wymagają pacjenci z zaawansowaną HF, którzy już z tej przyczyny są obciążeni złym rokowaniem i oznaczenie u nich NP niewiele zmienia [22].

Po raz drugi podczas hospitalizacji warto oznaczyć stężenie NP w okresie przed wypisaniem ze szpitala. Stężenia peptydów w tym czasie są istotnie związane z ryzykiem zgonu i ponownej hospitalizacji. Najgorszym rokowaniem charakteryzują się chorzy, u których podwyższone stężenia NP nie zmniejszyły się w czasie hospitalizacji. Mimo wielu prac dotyczących tego zagadnienia nie opublikowano dotąd

dużych badań prospektywnych, w których wyznaczono by wartości odcięcia stężeń lub zmiany stężeń przydatne w ocenie rokowania [22].

PEPTYDY NATRIURETYCZNE U CHORYCH LECZONYCH SAKUBITRILEM/WALSARTANEM

Pomiar stężeń NP odgrywa istotną rolę w ocenie stanu układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z HF, a zwłaszcza w zaostreniu tej choroby. Ponieważ BNP jest substratem dla neprilizyny, peptyd ten nie powinien być stosowany w ocenie chorych leczonych nową grupą leków — antagonistami receptora dla angiotensyny i inhibitorami neprilizyny (ARNI), której przedstawiciel — sakubitryl/walsartan — powoduje wzrost stężeń BNP, bez wpływu na NT-proBNP. Nie wydaje się prawdopodobne, aby ten nowy lek wpływał na wartość diagnostyczną BNP u chorych z podejrzeniem HF ocenianych w ostrym stanie, gdyż jego stosowanie zaleca się u osób z potwierdzoną HF. Trudniejsze może być wykorzystanie kliniczne oznaczeń BNP u pacjentów z przewlekłą HF lub nadciśnieniem tętniczym, u których rozwija się HF i którzy są leczeni sakubitrylem/walsartanem, jeśli nie są znane wyjściowe stężenia tego peptydu [32]. W badaniu PARADIGM zaobserwowano umiarkowany wzrost stężeń BNP w grupie osób leczonych sakubitrylem/walsartanem, z medianą ich wartości ok. 225 pg/ml, a stężenia BNP > 500 pg/ml uważane za potwierdzające HF występowały rzadko [33]. Wydaje się zatem, że zastosowanie sakubitrylu/walsartanu nie ma wpływu na przydatność BNP w wykluczaniu HF. Opierając się na dostępnych danych, można stwierdzić, że hamowanie neprilizyny nie wpływa na interpretację kliniczną wyników oznaczeń NT-proBNP [32].

Dostępne dane wskazują, że stosując sakubitryl/walsartan, nie można się posługiwać koncepcją zakładającą, że im niższe są stężenia BNP, tym lepsze jest rokowanie w HF. Peptydem, który może być stosowany do oceny skuteczności leczenia za pomocą tego nowego leku, jest NT-proBNP. Prawdopodobnie przyszłe badania pokażą, czy BNP będzie można wykorzystać do oceny działania sakubitrylu/walsartanu, a NT-proBNP do określenia jego wpływu na serce. Należy też przeprowadzić badania dotyczące zachowania stężeń innych peptydów w przebiegu leczenia ARNI [32].

WYKORZYSTANIE PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH W PREWENCJI NIEWYDOLNOŚCI SERCA

— DOŚWIADCZENIA MIĘDZYNARODOWE

W ostatnich latach dowiedziono użyteczności badania stężeń NP w identyfikowaniu osób o zwiększonym ryzyku HF [34]. Nieustalony pozostaje jednak sposób optymalnego postępowania w tej grupie pacjentów. Dwa ostatnio przeprowadzone badania dostarczają nowych wskazówek w tym ważnym obszarze.

Pierwsze z nich, o znamiennym akronimie STOP-HF (St. Vincent's, Screening TO Prevent Heart Failure), jest pierwszym

tego typu w historii [35]. Zostało przeprowadzone u 1374 pacjentów w 39 praktykach lekarzy rodzinnych w Irlandii. Byli to pacjenci powyżej 40. rż., u których stwierdzano jedną lub więcej z wymienionych patologii: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemię, BMI > 30 kg/m², dowolną chorobę tętnic, cukrzycę, dowolną arytmie wymagającą terapii, umiarkowaną lub ciężką wadę zastawkową serca.

Pacjentów losowo przydzielono do grupy leczonej zgodnie z dotychczasowymi schematami oraz do grupy poddanej badaniom stężenia BNP, a w przypadku stwierdzenia wartości przekraczającej 50 pg/ml leczonej w ramach opieki skoordynowanej pomiędzy kardiologiem i lekarzem rodzinnym.

Pierwotnym punktem końcowym badania był złożony punkt obejmujący: bezobjawową dysfunkcję skurczową lewej komory (LVEF < 50%), dysfunkcję rozkurczową z cechami zwiększonego ciśnienia napełniania lewej komory (E/E' > 15) lub objawy HF. Drugorzędowy punkt końcowy stanowiła hospitalizacja z powodu udaru/przebiegu niedokrwienia mózgu, zawału serca, arytmii, obwodowej lub płucnej zatorowości bądź niewydolności serca.

W obserwacji trwającej 4,2 ± 1,2 roku u chorych poddanych badaniom BNP, w porównaniu ze zwykłą opieką, stwierdzono redukcję częstości pierwotnego punktu końcowego o 45% (95% CI 18–63%; p = 0,003), a częstość hospitalizacji zmniejszyła się o 40% (95% CI 19–55%; p = 0,002).

Drugie z wymienionych badań o akronimie PONTIAC (*NT-proBNP Selected PreventiOn of cardiac eveNts in a population of diabetic patients without A history of Cardiac disease*) [36] objęło pacjentów powyżej 18. rż., z cukrzycą typu 2 rozpoznaną przed co najmniej 6 miesiącami, u których stężenie NT-proBNP we krwi przewyższało 125 pg/ml [37]. Pacjentów tych randomizowano do grupy leczonych wg dotychczasowego schematu terapeutycznego i do grupy, w której terapia została zintensyfikowana.

Pierwotnym punktem końcowym ocenianym po 2 latach badania była hospitalizacja lub zgon z przyczyn sercowych. Drugorzędowe punkty stanowiły: hospitalizacje z wszystkich przyczyn, hospitalizacje związane z HF oraz złożony punkt końcowy obejmujący zgon bądź hospitalizację z przyczyn sercowych.

U chorych poddanych intensywnej terapii rzadziej obserwowano również hospitalizacje z powodu HF (5% vs. 1%; p = 0,003), hospitalizacje z przyczyn sercowych (9% vs. 3%; p = 0,03) i sercowo-naczyniowych (12% vs. 5%; p = 0,02). Przedstawione 2 badania dostarczają nowych informacji na temat możliwości identyfikowania pacjentów bez HF obciążonych szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju HF oraz innych powikłań i wskazują kierunek skutecznej interwencji. Jest to możliwe z wykorzystaniem ogólnie dostępnych, stosunkowo niedrogich badań stężeń NP, a wstępne analizy korzyści wynikających z takiej strategii sugerują jej efektywność kosztową [38].

Pomimo postępu w zakresie terapii HF, jej prewencja jest bez wątpienia najlepszym sposobem postępowania. W nie-

dawno przeprowadzonej metaanalizie 25 369 pacjentów poddanych obserwacji średnio przez 7,9 roku ustalono, że bezwzględne ryzyko progresji do fazy objawowej HF wynosi 8,4 na 100 osobo-lat (95% CI 4,0–12,8 na 100 osobo-lat) w przypadku bezobjawowej dysfunkcji skurczowej i 2,8 na 100 osobo-lat (95% CI 1,9–3,7 na 100 osobo-lat) u chorych charakteryzujących się bezobjawową dysfunkcją rozkurczową. Ryzyko to dla osób bez cech uszkodzenia serca wynosi 1,04 na 100 osobo-lat (95% CI 0,0–2,2 na 100 osobo-lat). Po uwzględnieniu innych czynników względne ryzyko rozwoju objawów HF ze zmniejszoną frakcją wyrzutową wynosi 4,6 (95% CI 2,2–9,8), a ryzyka HF z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory — 1,7 (95% CI 1,3–2,2) [39].

Dane te wskazują na konieczność możliwie najwcześniejszej interwencji w celu opóźnienia progresji choroby do bezobjawowego uszkodzenia serca i takie zalecenie wpisano do aktualnych wytycznych ESC [9].

PERSPEKTYWY WYKORZYSTANIA OZNACZENIA PEPTYDÓW NATRIURETYCZNYCH W SYSTEMIE OCHRONY ZDROWIA W POLSCE

Rozpoznanie HF w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej jest trudne. Zalecenia postępowania, także te skierowane do lekarzy rodzinnych, w celu potwierdzenia diagnozy wymagają przeprowadzenia badania echokardiograficznego [40]. Podejrzenie choroby jest formułowane na podstawie typowych nieprawidłowości w badaniach podmiotowym i przedmiotowym. Przegląd systematyczny badań ukierunkowanych na ocenę poprawności diagnozy HF w podstawowej opiece zdrowotnej na podstawie obecności objawów choroby wykazał, że duszność cechuje wysoka czułość i niska swoistość, podczas gdy inne objawy o wysokiej swoistości (*orthopnoe*, poszerzenie żył szyjnych, obrzęki obwodowe, hepatomegalia, trzeszczenia nad płucami, przebyty zawał serca) charakteryzują się niską czułością [41]. Jego autorzy wskazują też, że wykonanie oznaczenia NP znacząco zwiększa trafność rozpoznania i sugerują przewagę tego badania nad elektrokardiografią.

Badania brytyjskie wskazują na wysoką przydatność oznaczenia stężenia NT-proBNP przy podejmowaniu decyzji o skierowaniu pacjenta na poszerzoną diagnostykę obejmującą badanie echokardiograficzne. Wyniki badania REFER sugerują, że stosowanie klinicznych algorytmów diagnostycznych, uwzględniających obecność wybranych nieprawidłowości w badaniach przedmiotowym i podmiotowym (przebyty zawał serca, trzeszczenia nadprzeponowe, obrzęki obwodowe), nawet w połączeniu z oceną stężenia NT-proBNP, nie zwiększa poziomu trafności decyzji o skierowaniu pacjenta na echokardiografię [42].

Autorzy opublikowanego w roku 2014 r. przeglądu systematycznego ukierunkowanego na ocenę przydatności wykorzystania oznaczenia stężenia NP w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej zidentyfikowali 12 badań z wykorzystaniem

BNP i 20 badań z wykorzystaniem NT-proBNP, na podstawie których stwierdzili wysoką siłę dowodów przemawiających za ich wykorzystaniem w rutynowej praktyce [43].

Wykonana w ramach przeglądu systematycznego Manta i wsp. [41] analiza koszt–efektywność może sugerować zasadność bezpośredniego kierowania na badanie echokardiograficzne. Wnioski z tego badania nie mogą jednak być przeniesione wprost na warunki polskie, w których echokardiografia jest dostępna wyłącznie po konsultacji kardiologicznej. Zbyt długi czas oczekiwania na konsultację znacząco opóźnia wykonanie badania i — co się z tym wiąże — ustalenie rozpoznania oraz wdrożenie leczenia, co wyraźnie niekorzystnie wpływa na rokowanie.

Polskie wytyczne — w ślad za zaleceniami europejskimi — rekomendują wykonanie echokardiografii u każdego pacjenta z podejrzeniem HF, u którego obecne są jakiekolwiek typowe dla tej choroby nieprawidłowości w badaniach podmiotowym lub przedmiotowym lub stwierdzone w badaniu elektrokardiograficznym. Oznaczenie stężenia NP na etapie diagnostyki w kierunku HF w znacznym stopniu mogłoby ograniczyć liczbę pacjentów kierowanych na echokardiografię. Obecnie jednak badanie to w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej nie jest refundowane przez płatnika publicznego (NFZ). Warto rozważyć wyposażenie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w możliwość oznaczania NP, a w przypadku jego pozytywnego wyniku także w prawo do bezpośredniego kierowania na badanie echokardiograficzne. Rozwiązanie takie powinno zostać poddane ocenie w trybie pilotażowym, a po potwierdzeniu jego przydatności wprowadzone na szeroką skalę, co mogłoby w zasadniczy sposób poprawić wyniki leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

Oznaczanie BNP i NT-proBNP ma ustaloną wartość w diagnostyce HF, przede wszystkim w jej wykluczaniu, co znalazło odzwierciedlenie w wytycznych różnych towarzystw naukowych. Dostępność oznaczania stężeń BNP i NT-proBNP w Polsce jest coraz lepsza, ale nadal niewystarczająca, zwłaszcza w odniesieniu do diagnostyki ambulatoryjnej.

Konflikt interesów: Jadwiga Nessler, Ewa Straburzyńska-Migaj — honoraria wykładowe od firmy Novartis; Bogdan Solnica, Marek Paradowski, Jarosław Kaźmierczak — honoraria wykładowe od firmy Roche Diagnostics; Piotr Rozentryt — honoraria wykładowe od firm Novartis i Roche Diagnostics.

Piśmiennictwo

1. Czech M, Opolski G, Zdrojewski T, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiologia Polska*. 2013; 71(3): 224–232, doi: [10.5603/KP.2013.0032](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0032), indexed in Pubmed: [23575775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23575775/).
2. Raport. Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie kardiologii dla Polski 2015 p: 1–100. http://mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/12/MPZ_kardiologia_Polska.pdf (2015).

3. Straburzyńska-Migaj E, Nessler J, Gackowski A, et al. Niewydolność serca w Polsce – raport; 2016 p: 1-40. <http://www.niewydolnosc-serca.pl/barometr.pdf> (2016).
4. OECD. Health at a Glance 2017. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en (2017).
5. Gierczyński JG, Karczewicz E, Zalewska H. Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. Raport badawczy. Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2013.
6. Balsam P, Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, et al. Predictors of one-year outcome in patients hospitalised for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. *Kardiologia Pol.* 2016; 74(1): 9–17, doi: [10.5603/KP.a2015.0112](https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0112), indexed in Pubmed: [26101021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26101021/).
7. Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Woźakowska-Kapłon B, et al. Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Kardiologia Pol.* 2013; 71(3): 234–240, doi: [10.5603/KP.2013.0034](https://doi.org/10.5603/KP.2013.0034), indexed in Pubmed: [23575777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23575777/).
8. Lyszczarz B. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa [Costs of heart failure in Poland]. Instytut Innowacyjna Gospodarka. 2017, doi: [10.13140/RG.2.2.35711.51364](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35711.51364).
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiologia Pol.* 2016; 74(10): 1037–1147, doi: [10.5603/KP.2016.0141](https://doi.org/10.5603/KP.2016.0141), indexed in Pubmed: [27748494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27748494/).
10. Wizner B, Dubiel JS, Opolski G, et al. Access to selected diagnostic procedures in the management of heart failure patients in Poland - POLKARD 2005. *Kardiologia Pol.* 2010; 68(3): 265–272, indexed in Pubmed: [20411450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20411450/).
11. Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic Peptides and Analytical Barriers. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 50–58, doi: [10.1373/clinchem.2016.254714](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.254714), indexed in Pubmed: [28062611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28062611/).
12. Malczewska-Malec M, Stolarz-Skrzypek K, Czarnecka D. Biochemia kliniczna chorób układu sercowo-naczyniowego. Dembińska-Kieć A, Naskalski J, Solnica B. ed. Edra Urban & Partner, Wrocław 2017.
13. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(11): 1507–1514, doi: [10.1515/CCLM.2008.295](https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.295), indexed in Pubmed: [18842106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842106/).
14. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347(3): 161–167, doi: [10.1056/NEJMoa020233](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020233), indexed in Pubmed: [12124404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124404/).
15. Maisel A, Mueller C, Adams K, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10(9): 824–839, doi: [10.1016/j.ejheart.2008.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014), indexed in Pubmed: [18760965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18760965/).
16. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014; 176(3): 611–617, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007), indexed in Pubmed: [25156856](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156856/).
17. RocheDiagnostics. Informacja o produkcie, oficjalne dane z badań firmy Roche 2016.
18. Abbott. Informacja o produkcie, oficjalne dane z badań firmy Abbott. Architect 2016.
19. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006; 27(3): 330–337, doi: [10.1093/eurheartj/ehi631](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631), indexed in Pubmed: [16293638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293638/).
20. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ.* 2015; 350: h910, doi: [10.1136/bmj.h910](https://doi.org/10.1136/bmj.h910), indexed in Pubmed: [25740799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740799/).
21. Siemens. Informacja o produkcie, oficjalne dane z badań firmy Siemens. Advia Centaur 10629823_PL Rev. 2015.
22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017; 136(6): e137–e161, doi: [10.1161/CIR.0000000000000509](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509), indexed in Pubmed: [28455343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455343/).
23. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J.* 2005; 149(4): 744–750, doi: [10.1016/j.ahj.2004.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.010), indexed in Pubmed: [15990762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990762/).
24. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation.* 2004; 109(5): 594–600, doi: [10.1161/01.cir.0000112582.16683.ea](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000112582.16683.ea), indexed in Pubmed: [14769680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14769680/).
25. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Bakker JA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(10): 884–890, doi: [10.1016/j.jacc.2008.11.032](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.032), indexed in Pubmed: [19264247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264247/).
26. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. 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(16): 2001–2006, doi: [10.1093/eurheartj/ehq509](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq509), indexed in Pubmed: [21292681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292681/).
27. Fedyk-Lukasik M, Wizner B, Opolski G, et al. Quality of care of hospitalised patients with heart failure in Poland in 2013: results of the second nationwide survey. *Kardiologia Pol.* 2017; 75(6): 527–534, doi: [10.5603/KP.a2017.0040](https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0040), indexed in Pubmed: [28353316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353316/).
28. Leto L, Testa M, Feola M. The predictive value of plasma biomarkers in discharged heart failure patients: role of plasma NT-proBNP. *Minerva Cardioangiol.* 2016; 64(2): 157–164, indexed in Pubmed: [26373781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373781/).
29. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014; 19(4): 453–470, doi: [10.1007/s10741-014-9442-y](https://doi.org/10.1007/s10741-014-9442-y), indexed in Pubmed: [25062653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062653/).
30. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart.* 2014; 100(2): 115–125, doi: [10.1136/heartjnl-2013-303632](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303632), indexed in Pubmed: [24179162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24179162/).
31. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(4): 635–641, doi: [10.1016/j.jacc.2003.09.044](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.044), indexed in Pubmed: [14975475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14975475/).
32. Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017; 6(4): 321–328, doi: [10.1177/2048872615626355](https://doi.org/10.1177/2048872615626355), indexed in Pubmed: [26758541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758541/).
33. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progres-

- sion in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015; 131(1): 54–61, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748), indexed in Pubmed: [25403646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403646/).
34. Karupiah S, Graham F, Ledwidge M, et al. Elevated BNP with normal systolic function in asymptomatic individuals at-risk for heart failure: a marker of diastolic dysfunction and clinical risk. *Ir J Med Sci*. 2006; 175(4): 5–13, doi: [10.1007/bf03167960](https://doi.org/10.1007/bf03167960), indexed in Pubmed: [17312822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17312822/).
 35. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA*. 2013; 310(1): 66–74, doi: [10.1001/jama.2013.7588](https://doi.org/10.1001/jama.2013.7588), indexed in Pubmed: [23821090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23821090/).
 36. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(15): 1365–1372, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.069](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.069), indexed in Pubmed: [23810874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23810874/).
 37. Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*. 2008; 29(18): 2259–2264, doi: [10.1093/eurheartj/ehn334](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn334), indexed in Pubmed: [18650200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650200/).
 38. Ledwidge MT, O'Connell E, Gallagher J, et al. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(7): 672–679, doi: [10.1002/ejhf.286](https://doi.org/10.1002/ejhf.286), indexed in Pubmed: [26139583](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26139583/).
 39. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, et al. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2016; 4(4): 237–248, doi: [10.1016/j.jchf.2015.09.015](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.015), indexed in Pubmed: [26682794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682794/).
 40. Nessler JW, A. Oleszczyk, M. Golińska-Grzybała, K. Gackowski A. Zasady postępowania w niewydolności serca. Wytęcznie Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Lekarz Rodzinny*. 2017; Wydanie Specjalne(2):1-48. http://www.niewydolnosc-serca.pl/sprawozdanie/LR%20WS%20-%20Zasady%20post_powowania%20w%20niewydolno%5Bci%20serca-1.pdf (2017).
 41. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009; 13(32): 1–207, iii, doi: [10.3310/hta13320](https://doi.org/10.3310/hta13320), indexed in Pubmed: [19586584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586584/).
 42. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, et al. REFER investigators. Primary care REFerral for Echocardiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2017; 67(655): e94–e102, doi: [10.3399/bjgp16X688393](https://doi.org/10.3399/bjgp16X688393), indexed in Pubmed: [27919937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919937/).
 43. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014; 19(4): 439–451, doi: [10.1007/s10741-014-9445-8](https://doi.org/10.1007/s10741-014-9445-8), indexed in Pubmed: [24969534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969534/).

Cite this article as: 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(1): 215–224, doi: [10.5603/KP.2018.0020](https://doi.org/10.5603/KP.2018.0020).