

# Utilitatea NT-proBNP în asistența medicală primară

## Usefulness of NT-proBNP in primary care

Asist. Univ. Dr. EMILIA BABEȘ, Asist. Univ. Dr. VLAD BABEȘ, Prof. Dr. AUREL LAZĂR,  
Asist. Univ. Dr. MARIUS RUS

Facultatea de Medicină, Oradea

### REZUMAT

Insuficiența cardiacă este întâlnită frecvent la populația vârstnică. Afectează 1-2% din populație și procentul se așteaptă să crească din cauza îmbătrânirii populației și supraviețuirii mai bune cu diferite boli cardiace. Netratată, insuficiența cardiacă are un prognostic sever asemănător cu diferite neoplasme, dar cu ajutorul metodelor moderne de tratament, morbiditatea și mortalitatea sunt semnificativ reduse. Pentru inițierea unui tratament optim în timp util, e necesară identificarea precoce a insuficienței cardiace. În timp ce unii pacienți sunt identificați în urma internării pentru un episod de insuficiență cardiacă acută, cei mai mulți trebuie identificați de medicul de familie. Diagnosticul e de cele mai multe ori dificil, deoarece simptomele sunt nespecifice, sunt prezente frecvent în alte boli și chiar la pacienții deconționați fizic. Astfel, există riscul ca unii pacienți să nu fie diagnosticați și tratați corespunzător precum și de a fi supradiagnosticați și tratați fără confirmarea diagnosticului. Cea mai larg acceptată utilizare în asistența medicală primară este aceea de screening pentru insuficiența cardiacă, în scopul de a identifica pacienții pentru evaluare ecocardiografică.

**Cuvinte cheie:** insuficiența cardiacă, screening, NT-proBNP

### ABSTRACT

Chronic heart failure is a common disease especially in the elderly. It affects 1-2% of the population and this proportion is expected to increase due to aging population and the better survival with different cardiac disease. If untreated chronic heart failure has a severe prognosis in line with many cancers, but the use of modern treatment can significantly reduce both mortality and morbidity. To initiate an optimal treatment is necessary early identification of chronic heart failure. Some patients are identified due to admission for acute heart failure, but most often the patient has to be identified by the general practitioner. The diagnosis is often difficult because symptoms of heart failure are rather nonspecific, are often present in other diseases and in patients who are physically unfit. Therefore there is a risk that patients are not properly investigated and diagnosed as having heart failure or to be over diagnosed and treated without having the diagnosis of heart failure confirmed. The most commonly accepted use of the B-type natriuretic peptides is screening for heart failure in order to select patients for echocardiographic evaluation.

**Key words:** chronic heart failure, screening, NT-proBNP

## INTRODUCERE

În ciuda progreselor în terapia insuficienței cardiace, există în continuare probleme în identificarea și diagnosticul corect al insuficienței cardiace, și poate și mai important, nu există mijloacele necesare pentru o stratificare corectă a riscului la acești pacienți.

Peptidele natriuretice reprezintă biomarkeri care pot oferi o orientare în aceste zone de incertitudine. Studiile de început asupra peptidului natriuretic B și studiile ulterioare asupra echivalentului de clivare amino-terminal NT-proBNP au sugerat că acești biomarkeri reprezintă mijloace importante de diagnostic și prognostic. Actualmente, NT-proBNP este inclus în toate ghidurile de insuficiență cardiacă. □

## FIZIOLOGIE

Peptidele natriuretice reprezintă o familie de peptide bioactive cu efecte asupra homeostaziei sodiu-apă. BNP este un antagonist al sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Principalele sale efecte constau în scăderea rezistenței vasculare periferice, hipotensiune, natriureză și diureză. Efectele se realizează prin legarea de receptori de pe suprafața celulelor care duc la activarea guanilciclazei. Există trei tipuri de receptori: doi funcționali și unul cu activitate de clearance. Receptorii funcționali sunt răspândiți în sistemul cardiovascular, plămâni, rinichi, piele, trombocite, sistemul nervos central.

BNP este produs atât în atriul, cât și în ventriculul. Concentrația BNP pare a fi mai mare în țesutul atrial dar datorită masei mai mari a țesutului ventricular, majoritatea secreției BNP derivă din ventricul și în principal din ventriculul stâng. BNP este secretat ca răspuns la creșterea tensiunii la nivelul pereților cardiaci și secreția e direct proporțională cu gradul acesteia. Orice cauză de supraîncărcare de volum duce la creșterea secreției de BNP. Cel mai frecvent, supraîncărcarea de volum e determinată de insuficiența cardiacă. Valvulopatiile, fibrilația atrială și mai puțin HTA vor determina de asemenea supraîncărcarea funcțională a atriilor și ventriculilor și se asociază cu creșterea nivelului de BNP. În afară de creșterea tensiunii parietale cardiomiocitele pot fi stimulate și de alți factori: norepinefrina, endotelina, glucocorticoizii, citokinele proinflamatorii și ischemia.

Molecula este translatată ca preprohormon, preproBNP care e supusă clivării secvenței principale la prohormonul proBNP. Acesta este ulterior clivat în porțiunea N terminală a proBNP

(NT-proBNP) și BNP format din 32 de aminoacizi. BNP se clivează ulterior din nou, pentru a produce formele cu aminoacizii 3-32 și 7-32.

Deși există o eliberare stoichiometrică a BNP și NT-proBNP, timpul lor de înjumătățire e diferit, fiind mai lung pentru NT-proBNP. □

## CONSIDERAȚII ANALITICE

Măsurarea peptidelor natriuretice, în principal a celor de tip B (BNP) sau NT-proBNP a fost introdusă tot mai mult în practica clinică pentru diagnosticul și stratificarea riscului în bolile cardiovasculare, mai ales în insuficiența cardiacă. Concentrațiile de NT-proBNP din plasmă sau ser sunt stabile într-o varietate mare de condiții.

Există multe metode imunologice adaptabile la instrumente automate, inclusiv device-uri point of, pentru determinarea NT-proBNP. Toate se bazează pe aceeași licență originală și utilizează aceleași standarde și aceiași anticorpi. Metodele disponibile recunosc o heterogenitate de forme NT-proBNP existente în circulație. Măsurarea NT-proBNP nu e influențată de alte molecule; procese biologice ca: hemoliza, chilomicronemia-lipemia, hiperbilirubinemia sau droguri utilizate în bolile cardiovasculare. □

## NT-PROBNP ÎN ASISTENȚA MEDICALĂ PRIMARĂ

Cea mai larg acceptată utilizare în asistența medicală primară este aceea de screening pentru insuficiența cardiacă, în scopul de a identifica pacienții pentru evaluare echocardiografică.

Insuficiența cardiacă este frecvent întâlnită la populația vârstnică. Afectează 1-2% din populație și procentul se așteaptă să crească din cauza îmbătrânirii populației și supraviețuirii mai bune cu diferite boli cardiace. Netratată, insuficiența cardiacă are un prognostic sever asemănător cu diferite neoplasme, dar cu ajutorul metodelor moderne de tratament morbiditatea și mortalitatea sunt semnificativ reduse (1). Pentru inițierea unui tratament optim în timp util e necesară identificarea precoce a insuficienței cardiace. În timp ce unii pacienți sunt identificați în urma internării pentru un episod de insuficiență cardiacă acută, cei mai mulți trebuie identificați de medicul de familie. Diagnosticul e de cele mai multe ori dificil, deoarece simptomele sunt nespecifice, sunt prezente frecvent în alte boli și chiar la pacienții deconționați fizic. Astfel, există riscul ca unii pacienți să nu fie diagnosticați și tratați corespunzător precum și cel de a fi supradiagnosticați și tratați fără confirmarea diagnosticului.

Medicul de familie evaluează clinic pacienții simptomatici ce se prezintă la cabinet și ulterior îi îndrumă la echocardiografie pentru evaluarea funcției VS. Pentru a reduce numărul de investigații inutile și scumpe cum este echocardiografia au fost elaborate diverse algoritmi de diagnostic bazate pe ECG și radioscopie toracică și mai nou pe peptidele natriuretice, ca cel recomandat de ESC (1) (fig.1).

Peptidele natriuretice B, mai ales NT-proBNP, par optime ca marker biochimic pentru screeningul insuficienței cardiace la pacienții simptomatici în cabinetul medicului de familie. NT-proBNP are o sensibilitate crescută, impact prognostic excelent, stabilitate mare, e ușor de utilizat și este cost-eficient. Peptidele natriuretice nu pot fi utilizate în locul metodelor imagistice de diagnostic, dar pot fi utilizate ca test pentru excluderea necesității echocardiografiei.

Wright și colab. au arătat că utilizarea NT-proBNP în practica generală a dus la îmbunătățirea acurateții diagnosticului de insuficiență cardiacă (2).

Multe alte studii au dovedit valoarea NT-proBNP în evaluarea pacienților cu simptome sugestive de insuficiență cardiacă, mai ales în excluderea diagnosticului de insuficiență cardiacă. Utilizarea NT-proBNP pentru excluderea diagnosticului de insuficiență cardiacă se bazează pe valoarea predictivă negativă foarte crescută a acestuia, ca urmare, riscul de a omite diagnosticul de insuficiență cardiacă e minim. Cut-pointul optim pentru excluderea insuficienței cardiace trebuie să fie valoarea care asigură un raport sensibilitate/valoare predictivă negativă cât mai apropiat de 100%. Mai mult, pentru a minimaliza numărul rezultatelor fals pozitive trebuie să existe un raport acceptabil specificitate/valoare predictivă pozitivă. Toate studiile care au evaluat valoarea NT-proBNP au obținut valori de „rule out” între 100-160 ng/l care au asigurat o valoare predictivă negativă de 92-100% cu valoare predictivă pozitivă între 15-76% – tabelul 1 (3-7).

În prezent, există un acord general pentru utilizarea valorii de „rule out” de 125 ng/l la pacienții cu simptome sugestive de insuficiență cardiacă (fig.2).

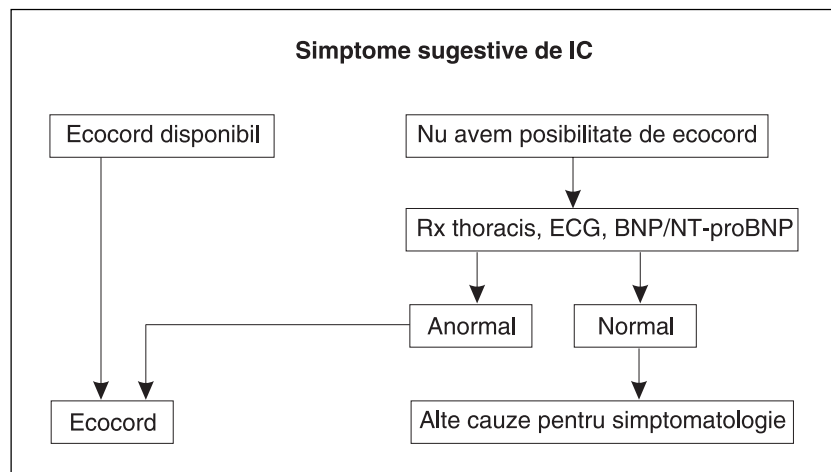


Figura 1. Screeningul pacientului simptomatic cu insuficiență cardiacă (IC) (după recomandările Societății Daneze de Cardiologie, 2007)

Tabelul 1. Valorile „cut-off” pentru excluderea insuficienței cardiace în asistența medicală primară

Studii	Nr. de pacienți	Cut-off optim	VPN (%)	VPP(%)
Zaphiriou (7)	306	125 ng/l	97	44
Nielsen (6)	345	93 ng/l (bărbați) 144 ng/l (femei)	97	57
Gustafson (5)	367	125 ng/l	99	15
Fuat (4)	279	150 ng/l	92	48
Al Barjas (3)	220	125 ng/l	97	76

VPN – valoare predictivă negativă;

VPP – valoare predictivă pozitivă.

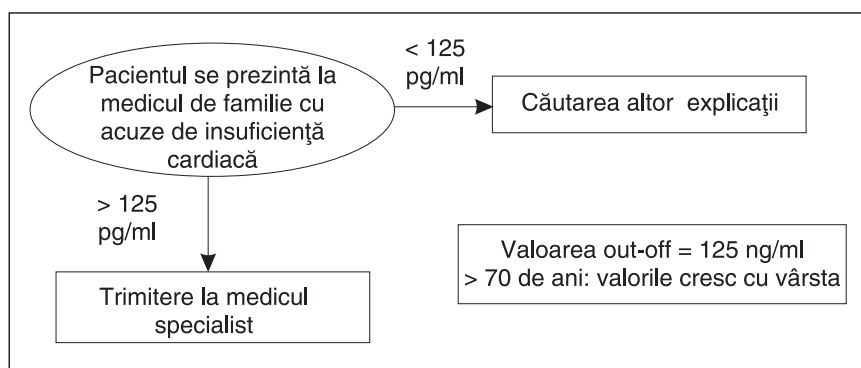


Figura 2. Utilizarea NT-proBNP în asistența medicală primară

Un procent important din pacienții cu insuficiență cardiacă nu au disfuncție sistolică, ci numai diastolică de VS. Deși valoarea peptidelor natriuretice pentru diagnosticul disfuncției diastolice e mai puțin studiată, se pare că BNP și NT-proBNP au o acuratețe diagnostică bună în disfuncția diastolică, dar se așteaptă valori mai mici ale NT-proBNP în contextul insuficienței cardiace non-sistolice (8, 9). Utilitatea peptidelor natriuretice atât în disfuncția sistolică, cât și diastolică e dată de valoarea prognostică puternică a peptidelor natriuretice chiar și în disfuncția diastolică (10, 11).

Deci, NT-proBNP poate fi recomandat ca test de excludere la pacienții cu insuficiență cardiacă înainte de a-i îndruma spre evaluare cardiologică. Dacă indicația de echocardiografie e evidentă (stază pulmonară, infarct miocardic, sufluri) nu e necesară determinarea NT-proBNP. Mai mult, la pacienții cu risc crescut de insuficiență cardiacă datorată bolii coronariene, prezenței undelor Q pe ECG sau a BRS major chiar dacă sunt asimptomatici trebuie luat în considerație screeningul cu ajutorul NT-proBNP.

Utilizarea NT-proBNP în excluderea insuficienței cardiace poate întâmpina câteva probleme, cea mai importantă fiind vârsta. Concentrația peptidelor natriuretice crește cu vârsta chiar și la cei fără boală cardiacă evidentă, probabil din cauza unor modificări în metabolismul peptidelor natriuretice, modificări la nivelul cordului sau scăderii funcției renale (12, 13). Utilizarea valorii de 125 ng/l oferă o valoare prognostică negativă excelentă. Această valoare are o sensibilitate excelentă dar o specificitate prea mică la tineri și o sensibilitate prea mică cu păstrarea specificității la vârstnici. Ca urmare, la pacienții tineri < 50 ani o valoare mai mică de aproximativ 50 ng/l ar putea fi mai utilă, la pacienți între 50-75 ani o valoare de 75-100 ng/l poate fi mai utilă.

Deoarece valoarea medie a NT-proBNP la 80 ani e aproximativ 150 ng/l (13) și deoarece simptomele sugestive de insuficiență cardiacă sunt frecvente la vârstnici, utilizarea valorii de 125 ng/l poate duce la investigarea cardiologică a unui procent important din populația vârstnică. Pentru a evita acest lucru, FDA a propus utilizarea valorii de 450 ng/l la pacienții vârstnici = 75 ani. Valoarea e probabil prea mare, ducând la scăderea sensibilității (14) și valorile de 250-300 ng/l ar fi mai utile conform unei metaanalize în desfășurare pe această temă. Valoarea precisă în legătură cu vârsta necesită încă studii pentru validare.

Magnitudinea influenței exercitate de alți factori este mică, ca urmare, aceeași valoare „cut-off” poate fi utilizată indiferent de acești factori. Astfel, valorile NT-proBNP sunt mai mari la femei (12, 13) dar acest lucru e de importanță mică în caz de utilizare pentru screening. Obezii au niveluri mai reduse de NT-proBNP dar fără importanță la utilizarea pentru screening (15). NT-proBNP crește în insuficiența renală. Disfuncția renală ușoară nu are impact asupra utilizării în screening, dar în disfuncția renală moderată și severă nivelurile de NT-proBNP sunt mult crescute (16). NT-proBNP crește în hipotiroidism și scade în hipertiroidism, dar disfuncția tiroidiană nu are impact asupra utilității markerului pentru screening. În BPOC nu există creșteri ale nivelului de NT-proBNP decât în caz de insuficiență cardiacă asociată (9, 17). De asemenea, în hipertensiunea pulmonară (HTP) severă, de exemplu HTP primitivă există creșteri ale NT-proBNP (18). NT-proBNP crește în hipertrofia ventriculară stângă, fibrilația atrială și valvulopatii, dar în aceste cazuri oricum este necesară evaluarea cardiologică, respectiv echocardiografia.

Tratamentul medicamentos cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) (19), antagoniști ai angiotensinei II, spironolactonă (20)

și diuretice (21) scade nivelul de NT-proBNP, în timp ce tratamentul cu betablocante determină o creștere ușoară sau scădere (22, 23). Scăderea NT-proBNP determinată de aceste droguri ar putea fi importantă și, teoretic, ar putea influența utilizarea NT-proBNP ca metodă de screening pentru insuficiența cardiacă. Nu sunt încă disponibile studii care să răspundă la această întrebare, dar la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă valorile NT-proBNP sunt substanțial crescute, această problemă fiind probabil de mică importanță. □

## CONCLUZII

NT-proBNP poate fi utilizat pentru evaluarea pacienților suspecți de insuficiență cardiacă în ambulator. Strategia utilizată e cea propusă în figura 1. Dacă NT-proBNP e negativ, insuficiența cardiacă e improbabilă, drept urmare, nu e necesară continuarea investigațiilor în acest sens. Dacă se detectează niveluri crescute e necesară evaluarea cardiovasculară, inclusiv ecocardiografia. □

## BIBLIOGRAFIE

1. **Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al** – Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005, 26: 1115-40.
2. **Wright SP, Doughty RN, Pearl A et al** – Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart failure diagnosis in primary care: A randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003, 42: 1793-800.
3. **Al-Barjas M, Nair D, Morris R, Davar J** – How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimized in heart failure screening? A prospective observational comparative study. European Society of Cardiology Heart Failure Update. *Wroclaw Poland*, 2004.
4. **Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP et al** – The diagnostic accuracy and utility of a B-type-natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006, 56: 327-33.
5. **Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskajer J et al** – Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005, 11: S15-20.
6. **Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H** – N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur J Heart Fail* 2004, 6:63-70.
7. **Zaphirio A, Robb S, Murray-Thomas T et al** – The diagnostic accuracy of plasma BNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005, 7: 537-41.
8. **Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK et al** – A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004, 148: 518-23.
9. **Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al** – The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: Correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005, 26: 2277-84.
10. **Hartmann F, Packer M, Coats AJ et al** – Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure. A substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004, 110: 1780-6.
11. **Bettencourt P, Azevedo A, Fonseca L et al** – Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by NT-pro BNP variations during hospitalization. *Int J Cardiol* 2007, 117: 75-9.
12. **Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt, PR et al** – The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of general population. *Heart* 2003, 89: 745-51.
13. **Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al** – Amino-terminal pro B type natriuretic peptide and B type natriuretic peptide in the general community: Determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006, 27: 345-53.
14. **Gustafsson F, Badskajer J, Steensgaard-Hansen F, Poulsen AH, Hildebrandt P** – Value of N-pro BNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003, 3: 141-6.
15. **Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al** – Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: Results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005, 112: 2163-8.
16. **De Filippi C, Seliger SL, Maynard S, Christensen RH** – Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem* 2007, 53: 1511-9.
17. **Rutten FH, Moons KGM, Cramer MJM et al** – Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: Cross Sectional diagnostic study. *Br Med J* 2005, 331: 1379.
18. **Gotze JP, Videbaek R, Boesgaard S et al** – Pro-brain natriuretic peptide as marker of cardiovascular or pulmonary causes of dyspnea in patients with terminal parenchymal lung disease. *J Heart Lung Transplant* 2004, 23: 80-7.
19. **Murdoch DR, Mc Donagh TA, Byrne J et al** – Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: Randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999, 138: 1126-32.

20. **Tsutamoto T, Wada A, Maeda K. et al** – Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37: 1228-33.
21. **Van Kraij DJ, Jansen RW, Sweep FC et al** – Neurohormonal effects of furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with normal systolic function. *Eur J Heart Fail* 2003, 5: 47-53.
22. **Davis ME, Richards AM, Nicholls MG et al** – Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006, 113: 977-85.
23. **Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I, et al** – Brain natriuretic peptide response is heterogenous during betablocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 2004, 10: 310-5.

## Revista preseii medicale

### New pill shows promise in hard-to-treat cancers

By Julie Steenhuysen

*An experimental cancer pill made by Roche's Genentech shrank tumors in patients whose skin cancer had spread, raising hope for a new class of drugs that may have an affect on many other cancers as well, U.S. researchers said on Wednesday.*

*In an early-stage study, the drug being developed in partnership with Curis Inc, shrank tumors in half of a small group of patients with basal cell skin cancer that had spread to their organs.*

*The results were so promising they started phase 2 studies. They also have trials in colorectal and ovarian cancer.*

*But there's a possible hitch.*

*While the compound – known as GDC-0449 – also helped shrink tumors in one patient with an aggressive type of childhood brain cancer called medulloblastoma, that patient eventually developed resistance to it.*

*The studies, published in the New England Journal of Medicine and the journal Science, offer a first look at a promising new class of drugs that block the Hedgehog signaling pathway, which involves several proteins that play a role in cell growth.*

*It gets its name from fly embryos,*

*which take the shape of spiny little hedgehogs when a gene in the pathway is blocked.*

*Other companies studying Hedgehog inhibitors include Bristol-Myers Squibb and partner Exelixis Inc, and Infinity Pharmaceuticals.*

*Dr. Charles Rudin of the Johns Hopkins Kimmel Cancer Center, who worked on the studies, said the Hedgehog signaling pathway appears to play a role in lots of cancers, but it seems to be particularly important in medulloblastoma and basal cell carcinoma, the most common type of skin cancer.*

*"We know that both of these cancer types have mutations in Hedgehog pathway genes, and our results with Hedgehog inhibitors could be the starting point for developing a new type of therapy for these intractable cancers," he said.*

*In most patients, basal cell skin cancer is easily treated with surgery. But in a rare few, it spreads.*

*"There are very, very rare cases where the disease can metastasize or become so advanced where you can't remove it anymore. Those are the people who were treated," said Dr. Josina Reddy, a Genentech researcher who worked on the*

*study, said in a telephone interview.*

*The researchers tried the drug in 33 patients, and more than half responded. Out of 18 patients whose cancer had spread to their organs, 15 saw their tumors shrink by 30 percent.*

*Rudin said the response lasted for an average of nine months, and some patients have continued to benefit for close nearly two years.*

*In a 26-year-old patient with brain cancer, the drug shrank tumors throughout his body within weeks. "It was quite dramatic," said Rudin, but it was short lived.*

*Within two months, the tumors came back. Experiments showed tumors had developed a mutation that blocked the drug's action.*

*Dr. Andrzej Dlugosz of the University of Michigan, who wrote a commentary in the New England Journal of Medicine, said the studies raise hope for a new class of cancer drugs.*

*And he said the mutation issue is not a deal breaker.*

*"It certainly raises concerns regarding how able the cells are to develop mutations, but hopefully, there will be a way around it."*

*(Editing by Cynthia Osterman)*

Source: REUTERS/HEALTH – Chicago