



V článku prezentujeme vlastní zkušenosti s kontrolou dynamiky laboratorní hodnoty NT-proBNP u pacientů se srdečním selháním, užívajících současnou nejmodernější farmakologickou léčbu, včetně kombinace sacubitril/valsartan. Cílem bylo dosáhnout pomocí vyladění optimální farmakologické léčby co nejvyššího poklesu původně vysokých hodnot NT-proBNP. Tento parametr byl nejen klíčovým laboratorním markerem pro nasazení kombinace sacubitril/valsartan, ale i vodítkem pro titraci dávek léků na srdeční selhání.

NT-proBNP v praxi ambulantního kardiologa

MUDr. ANTONÍN NOVÁK

Klinika EUC Ústí nad Labem, interní oddělení Děčín, Česká Lípa, Rumburk, Kardiologická klinika Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

Úvod

Optimální léčba pacienta se srdečním selháním je dnes výzvou jak pro lékaře, tak i pacienta. Neboť v současné době máme velmi účinné instrumentální i farmakologické prostředky, jak výrazně pozitivně ovlivnit prognózu pacienta a často pacienta téměř vyléčit. Optimální farmakologická léčba srdečního selhání je snadno uchopitelná ve spolupráci praktiků, internistů a kardiologů. V posledních letech i diabetologů, protože mozaiku léčby v současnosti doplňuje i indikace gliflozinů, dokonce i u pacientů-nediabetiků se srdečním selháním. S přibývajícím počtem pacientů se srdečním selháním a dnes i složitou a nepřehlednou COVID-19 epidemiologickou situací je nastavení optimální farmakologické léčby u pacienta se

srdečním selháním v ambulanci více než aktuální. Dle přicházejících vln epidemie se opakuje nedostatek volných lůžek v nemocnicích, a tak jednoduchý a dostupný laboratorní parametr NT-proBNP může být významným pomocníkem. Na úvodním obrázku připomínám v angličtině jednoduchý a výmluvný komentář ke známé studii „GUIDE-IT“ od Dr. M. Felkera o výlučné roli NT-proBNP, jakožto laboratorního markeru při kontrolách pacientů s různými formami a intenzitami srdečního selhání.¹ (obr. 1)

Již od roku 1957 máme možnost léčit pacienty klasickými léky (diuretika, ivabradin, betablokátory, blokátory na různých úrovních renin-angiotensin-aldosteronového systému) a novějšími, jako jsou sacubitril/valsartan a glifloziny. Proto jsme se v naší kardiologické ambulanci zaměřili na retrospektivní zhodnocení souboru pacientů na této komplexní moderní farmakologické léčbě s cílem stanovit dynamiku NT-proBNP a další parametry jako mortalitu, nežádoucí účinky a počty hospitalizací pro srdeční selhání. Jak je vidět dle komentáře výše zmíněné studie



“The big message from GUIDE-IT, or a big message from GUIDE-IT, is that, regardless of which arm you ran patients on or who got treated more aggressively, when we were able to get their NT-proBNP levels down, the lower did better regardless of which treatment arm they were in.” – G. Michael Felker, MD, MHS (Duke University Medical Center)

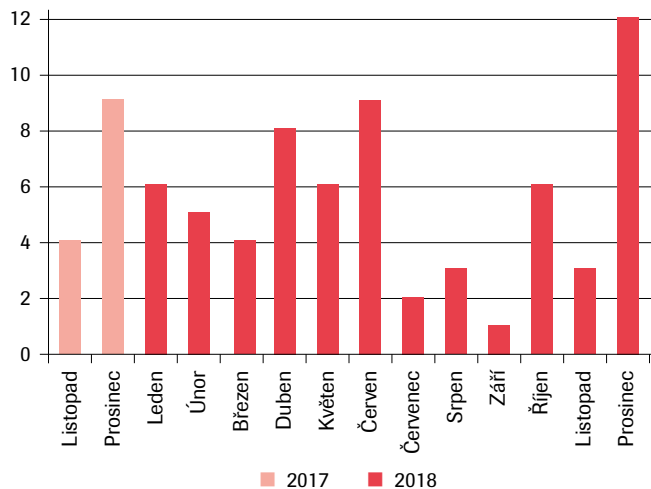
GUIDE-IT study-M Felker, 2018

▲ Obr. 1: Dr. M. Felker a jeho komentář k výsledkům studie GUIDE-IT a významu snížení hladiny NT-proBNP u pacientů ve sledované skupině



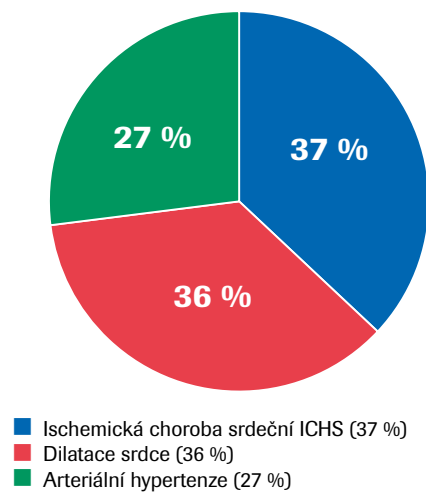
Postupné nasazování nové léčby během roku

Zahájení léčby kombinací sacubitril/valsartan.
Počet pacientů podle měsíců v roce.



Procentuální zastoupení kardiálních diagnóz

78 pacientů léčených kombinací sacubitril/valsartan kvůli srdečnímu selhání a ejekční frakci levé komory pod 40 %.



▲ Obr. 2: Počty pacientů nasazených v období 11/2017–12/2018

GUIDE-IT, může být v klinické praxi zajímavý právě určitý zpětný pohled na korelaci efektivity nasazené léčby dle míry poklesu hladin NT-proBNP. Zvláště když víme, že příznivá prognóza pacienta koreluje s jeho **časným, trvalým a co nejnížším poklesem hladin NT-proBNP**.

Vlastní sdělení

V roce 2018 jsme retrospektivně zhodnotili prvních 78 pacientů, u kterých jsme nasadili v té době neúčinnější farmakologickou léčbu na srdeční selhání, včetně kombinace sacubitril/valsartan. Vzhledem k tomu, že tato léčba snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a **významně i počet hospitalizací**, je v dnešní době z důvodu omezené dostupnosti kapacity lůžek (díky vytěžování COVID pozitivními pacienty), jak již bylo zmíněno výše, tento postup více než aktuální. Provedli jsme tedy jednoruční jednoduchou retrospektivní studii pacientů s ejekční frakcí pod 35 % léčených farmakologicky včetně kombinace sacubitril/valsartan od listopadu 2017 do listopadu 2018. Tuto léčbu jsme **nasadili za prvé u všech symptomatických** pacientů se srdečním selháním léčených dopsud ACE inhibitory nebo AT blokátory

Výsledky naší studie²

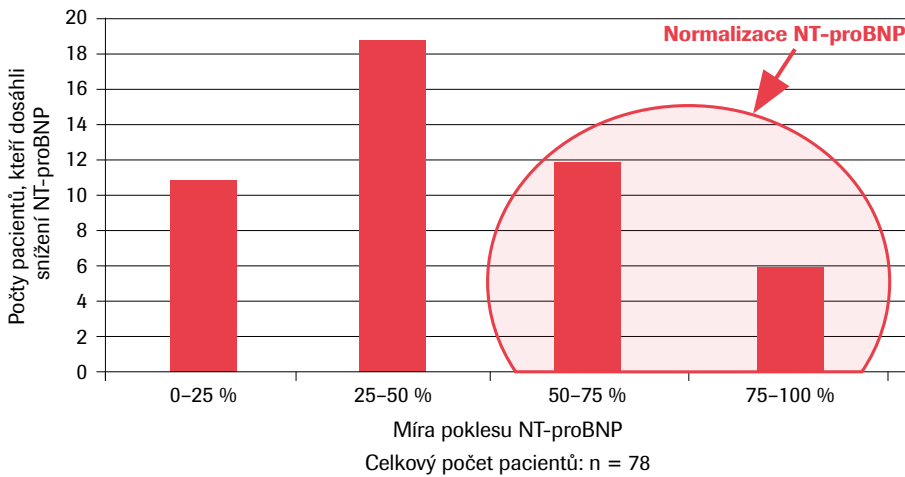
Charakteristika skupiny (listopad 2017 – prosinec 2018)

Počet pacientů celkem	78
Průměrný věk (roky)	70,4
Počet žen celkem	23 (29 %)
Ischemická choroba srdeční (ICHS)	29 (37 %)
Dilatace srdce	28 (36 %)
Arteriální hypertenze	21 (27 %)
Diabetes mellitus	39
Fibrilace síní	37
Průměrná ejekční frakce	33 %
Průměrný systolický tlak mmHg	135,1
ACEi terapie	50 (64 %)
ARB terapie	28 (36 %)
Průměrná konc. NT-proBNP pg/ml	2720
Výsledky u sledované skupiny (listopad 2017 – prosinec 2018)	
Pacienti s dobrou compliance	76 (97 %)
Pacienti se špatnou compliance	2 (2,6 %)
Počet pacientů s nepříznivým vývojem	2 (2,6 %)
Zhoršení renálních funkcí	2 (2,6 %)
Hyperkalemie	1 (1,3 %)
Lepší subjektivní výsledek	56 % (72 %)
Průměrné snížení NT-proBNP	58 %
Počet zemřelých pacientů	2 (2,6 %)
Počet rehospitalizací	3 (3,9 %)

▲ Tab. 1: Léčba na principu renin-angiotenzin-aldosteronovém systému a možnostech jeho blokády. Blokáda na úrovni konvertujícího enzymu (ACE inhibitory = ACE-I) a na úrovni receptoru (AT1 blokátory = ARB) patří již k zavedeným způsobům léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění



NT-proBNP – pokles za 3 měsíce



▲ Obr. 3: Výsledky sledování – změna hladin NT-proBNP na základě nasazené farmakoterapie

a za druhé u těch oligosymptomatických, ale s mírně zvýšenou hodnotou NT-proBNP nad 400 µg/ml. Zajímá nás další osud těchto pacientů právě v kontextu s dynamikou NT-proBNP, kterou jsme kontrolovali za 1,5 měsíce, do 3 měsíců, u některých za 6 měsíců a u všech do 12 měsíců od zahájení léčby. Průměrný věk našich pacientů byl 70,4 let, tedy o něco vyšší než v multicentrických studiích se sacubitril/valsartanem. Ve studii PARADIGM-HF byl průměrný věk necelých 64 let, náš soubor byl v průměru o 6 let starší. V našem souboru pacientů

bylo 29 % žen, průměrná ejekční frakce levé komory byla 33 %, podíl pacientů s ischemickou kardiomyopatií byl 37 %. Průměrný systolický tlak při první kontrole byl 134,5 mmHg. 97 % pacientů mělo diuretikum, 64 % pacientů ACE inhibitor, 36 % AT blokátor, BIV (biventrikulární stimulaci) a ACD mělo 5 % pacientů. Zajímavá byla průměrná vstupní hodnota NT-proBNP u našich pacientů – 2720 pg/ml, ve srovnání s průměrnými vstupními hodnotami NT-proBNP ve studii PARADIGM-HF, kde ve větvi s kombinací sacubitril/valsartan

dosahovaly 1631 pg/ml a ve větvi s enalapremem 1594 pg/ml. Naši pacienti, což odpovídá také běžné reálné praxi, byli v průměru o 6 let starší a měli v průměru vyšší hodnoty NT-proBNP, část jich byla asi i více kardiálně nemocná. U části našich pacientů jsme se snažili tuto moderní léčbu nasadit časně při již jen lehce zvýšených hodnotách NT-proBNP nad 400 pg/ml, pokud také měli ejekční frakci pod 35 %.

Průběh postupného nasazování této léčby během jednoho roku u jednotlivých kardiálních diagnóz vidíme na obrázku č. 2, výsledky sledování pak na obrázku č. 3.

Zásadním naším sdělením jsou výsledky na obrázku č. 3, kde ukazujeme ve sloupcovém grafu počty pacientů s poklesy NT-proBNP do 25 %, 50 %, 75 % a dokonce i více než 75 %. Zde se někteří pacienti již blížili svou hodnotou normální hladině NT-proBNP!

S potěšením jsme zjistili, že téměř 40 % pacientů po 3měsíční titraci optimální farmakoterapie mělo pokles NT-proBNP o více než 50 %. Pokles NT-proBNP také koreloval s významným subjektivním zlepšením pacienta. Někteří to i s radostí spontánně sdělovali při vstupu do ordinace.



▲ Obr. 4 a 5: Kapesní ultrazvukový přístroj (vlevo) pro vyšetření komplikujících pleurálních výpotků při základním sonografickém vyšetření plic (vpravo)



S výhodou jsme u některých hůře mobilních pacientů využívali domácí kardiologické kontroly s možností vyšetření klinického stavu. EKG křivky „hand held přístrojem“ a echokardiogram v bytě pacienta kapesním ultrazvukovým přístrojem do mobilu nebo notebooku. Tím jsme měli možnost kontroly nejen základních echokardiografických parametrů, ale i vyšetření eventuálně komplikujících pleurálních výpotků při základním sonografickém vyšetření plic (viz obrázek č. 4 a 5). Laboratorní vyšetření NT-proBNP těchto domácích pacientů bylo provedeno o několik dní dříve domácí pečovatelskou službou, takže hodnota byla známa již v den domácího vyšetření. Alternativou by bylo vyšetření NT-proBNP pomocí „bedside“ přístroje **cobas h 232** firmy Roche u lůžka pacienta (obr. č. 6). Tímto přístrojem nedisponujeme, v městské lokalitě se zázemím komplexně vybavené polikliniky bychom ho plně nevyužili. „Bedside“ laboratorní vyšetření může být výhodné ve venkovské ordinaci praktika

či specialisty-internisty, kardiologa, diabetologa, který nemá přímou návaznost na rychle dostupné laboratorní zázemí.

Závěr

Laboratorní parametr NT-proBNP je téměř ideální marker pro nasazení, ale i pro následnou kontrolu farmakologické léčby u pacientů se srdečním selháním. Je dostupný a výsledek může být znám do několika minut a eventuálně ho lze vyšetřit „bedside“ přenosným přístrojem. Takto můžeme symptomy pacienta vyjádřit jednotně výsledkem číselné hladiny NT-proBNP. I pacient vnímá NT-proBNP jakožto jednoduché a srozumitelné číslo, kterému rozumí a má i možnost porovnání s předchozím odběrem. Dosažený pokles NT-proBNP má pro pacienta také nezanedbatelný významný motivující efekt a podporuje



▲ Obr. 6: „Bedside“ vyšetření NT-proBNP (přístroj **cobas** od firmy Roche, Diagnostics Division)

ho v dodržování důležitých režimových a dietních opatření, dokonce i lépe vnímá zásadní důležitost omezení alkoholu.



MUDr. Antonín Novák

Klinika EUC Ústí nad Labem, interní oddělení Děčín, Česká Lípa, Rumburk, Kardiologická klinika Masarykovy nemocnice, Krajská zdravotní, a.s., Ústí nad Labem

Kontakt: novak59@kzcr.eu

Narodil se v září r. 1960 v Ústí nad Labem. V roce 1985 absolvoval I. lékařskou fakultu VFN. První atestaci z vnitřního lékařství získal r. 1988, druhou atestaci r. 1993 a v r. 1997 atestaci z kardiologie. Téhož roku obdržel funkční licenci pro jícnovou echokardiografii. V letech 1986–2003 pracoval jako sekundární lékař I. interní kliniky ILF v Ústí nad Labem, mezi lety 2003–2012 byl zástupcem primáře Kardiologické kliniky Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem; oddělení neinvazivní kardiologie. V období 2013–2016 zastával funkci primáře Interního oddělení v Nemocnici Děčín. Od roku 2017 až doposud pracuje v Kardiologické ambulanci EUC Kliniky Ústí nad Labem, přičemž zároveň slouží na JIP v Děčíně, Rumburku či České Lípě. Zajímá se především o jícnovou echokardiografii, kontrastní echokardiografii, ambulanci srdeční slabosti a echokardiografii z pohledu záchranné služby. Je investigátorem studií Finesse, Remedy, Recover I-II, Resonate, Relax-AHF. Ovládá ruštinu, němčinu, angličtinu i španělštinu, a tak přednáší nejen na tuzemských, ale i zahraničních kongresech. Je ženatý a má tři děti.



Základní informace o zdravotnickém prostředku IVD **cobas h 232** najdete na webu go.roche.com/Navody. Podrobné návody k použití naleznete na go.roche.com/CZ_eLabDoc.

LITERATURA

1. Felker, GM, et al.: Sacubitril-Valsartan therapy, one year experience in routine daily practice *JACC: Heart Failure* Vol. 2, Issue 5 (2014), pp. 457-465.
2. Novak, A., Ryglova, J.: Cardiology ambulance, EUC klinika, Ústí nad Labem, Czech republic „Cardiology Update“ 16-20 February 2019 23th Cardiology update course in cardiovascular medicine - poster at conference.