



הפפטיד הנתריוורטי המוחי (Brain-type Natriuretic Peptide): שימושים אפשריים ברפואת הלב

שמחה מיזל

מכון הלב, מרכז רפואי הלל יפה

דב פריימרק

מכון הלב, מרכז רפואי ע"ש חיים שיבא

הקדמה

הפפטיד הנתריוורטי המוחי הוא הורמון המיוצר על ידי תאי שריר לב כתגובה לעומס לחץ או נפח. לפפטיד זה פוטנציאל לשמש כתבחין מעבדתי לשם אבחנה, הערכת טיפול ולקביעת פרוגנוזה בחולים עם מחלת לב ממגוון אטיולוגיות. בעשור האחרון התפרסמו, לכן, מחקרים רבים הדנים בהיבטים הקליניים והמעבדתיים של הפפטיד הנתריוורטי המוחי. בנייר עבודה זה ביקשנו לסווג את אפשרויות השימוש של ההורמון בזירה הקלינית, ולהביא את עיקרי הדברים בצורה תמציתית, תוך ציטוט עבודות רלבנטיות מייצגות. בניסוח נייר עבודה זה אין אנו מתיימרים להביא בפני הקורא סקירת ספרות כוללת ומקיפה אלא את הגישות המתהוות בתחום זה וההוריות הרפואיות המתגבשות לביצוע התבחין.

רקע

הפפטיד הנתריוורטי המוחי (Brain-type Natriuretic Peptide, BNP) הינו פפטיד שמקורו בתאי שריר הלב שהתגלה לראשונה בשנת 1988 ברקמת מוח של חזיר ועל כן כינויו (1). מקורו העיקרי הינו מרקמת שריר חדרי הלב. פפטיד זה מופרש מתאים אלה כתגובה לעומס נפח או לחץ והוא משרה הפרשת נתרן בשתן (natriuresis), הרחבת כלי דם, עיכוב הפרשת רנין, עיכוב תהליכים מיטוגניים, וזירוז הרפיית שריר הלב (lusitropic effect). רמת ה-BNP עולה במצבים הקליניים של פרע-תפקוד (dysfunction) סיסטולי או דיאסטולי של שריר הלב, בין של החדר השמאלי ובין של החדר הימני מכל אטיולוגיה שהיא, כולל בנוכחות הפרעת התכווצות משנית לאירוע כלילי חד.

ה-BNP הוא פפטיד טבעתי בן 32 חומצות אמינו מתוכם 17 חומצות אמיניות משותפות לו ולשני פפטידים אחרים ממשפחת הפפטידים המשתנים - ANP ו-CNP.

ה-BNP הוא תוצר ביקוע של פרו-הורמון בן 108 חומצות אמינו. הפפטיד המשלים הנקרא NT-proBNP (N-terminal ProBNP) מורכב מ-76 חומצות אמינו ואינו פעיל ביולוגית. תקופת מחצית החיים במחזור הדם של ה-BNP ו-NT-proBNP הינה 20-25 דקות ו-60-120 דקות לערך, בהתאמה. המשמעות המעשית היא שרמת BNP משקפת יותר את המצב הקליני המיידי ועל ידי כך מאפשרת ניטור או טיטרציה של טיפול בעוד שרמת NT-proBNP נותנת תמונה כללית יותר לגבי העומס הלבבי. מספר הבדלים עקרוניים בין ה-BNP לבין ה-NT-proBNP ניתן למצוא בטבלה 1.

הפעילות הביולוגית של ה-BNP מושרית על ידי קישורו לקולטן NPR-A ומתווכת דרך מערכת ה-cGMP. הפפטיד מופרש בשתן ובנוסף מסולק במנגנון כפול: על ידי קישור לקולטן NPR-C המפרק את הפפטיד וכן

כתוצאה מביקוע על ידי אנדו-פפטידאזה ניטרלית (Neutral (endopeptidase), BNP, ובעיקר NT-proBNP, מצטברים במחזור הדם בנוכחות אי ספיקת כליות. רמות הייחוס של BNP ו-NT-proBNP משתנות בהתאם לשיטת התבחין ואוכלוסיית הבקרה (19). כללית, רמת BNP עולה עם הגיל והיא גבוהה מעט בנשים יחסית לרמתו בגברים (20). פענוח הבדיקה בעייתי מעט בשל העובדה שטווח ריכוז הפפטיד הפעיל ונגזרתו משתנה בהתאם לאוכלוסיית הנבדקים ולשיטת הבדיקה. בכל זאת, טווח ריכוז BNP המקובל בנבדקים בריאים הוא 0.5-30 פיקוגרם/מ"ל, וטווח הריכוז התקין ל-NT-proBNP הינו 112-68 פיקוגרם/מ"ל (22).

BNP כסמן למחלות לב

מחקרים קליניים הראו את התועלת האבחנתית שבמידת רמת BNP לצורך הערכת חומרת פרע התפקוד של החדר השמאלי, דרגת אי ספיקת הלב וכן לשם הערכת הפרוגנוזה לאחר אירועים כליליים חדים. לאחרונה דווח על האפשרות לניבוי אירועים קרדיוסקולריים על פי רמת BNP גם בנבדקים אי תסמיניים. לאור זאת ניתן לחלק את היישומים האפשריים לפפטיד הנתרירטי המוחי מסוג B בתחום רפואת הלב למטרות הבאות:

1. לבדיקות סקר לשם זיהוי מחלה קדם-קלינית (תת-קלינית) באוכלוסיית נבדקים אי-תסמיניים.
2. אבחנה מבדלת, ואבחון מחלה קלינית בחולים עם תסמינים לא ברורים או לא מובהקים.
3. סקירה מכוונת במסגרת בירור מרפאתי.
4. קביעת סיכון יחסי ופרוגנוזה בחולים עם מחלת לב ידועה.
5. הנחייה בטיפול וטיטרציה תרופתית להשגת תוצאה מיטבית בחולי אי ספיקת לב.
6. שונות.

1. סקירת אוכלוסיית נבדקים אי תסמיניים

רמת BNP נמדדה במסגרת מחקר הלב של פרמינגהם באוכלוסייה של 3177 נבדקים אי תסמיניים כשב-179 מהם (5.6%) אובחנה הפרעה סיסטולית בהתכווצות הלב. נמצא כי רמת BNP הגבוהה מ-50 פיקוגרם/מ"ל התאפיינה בסגוליות גבוהה של 95% להפרעה סיסטולית תוך רגישות נמוכה-27% בגברים ו-13% בנשים (2). במחקר אחר שבו נדגמו אקראית 1257 נבדקים בקהילה חולקו הנבדקים ל-3 קבוצות סיכון: מחלת לב איסכמית תסמינית, נבדקים שבהם נמדד לחץ דם מעל לערך 160/95 או כאלו עם תבנית אק"ג לא תקינה, ונבדקים נורמליים. בקבוצות אלה נמצאה היארעות פרע-תפקוד סיסטולי של החדר השמאל ב-19%, 6% ו-0.7% מן הנבדקים, בהתאמה. בקבוצת הנבדקים הנורמליים לא נמצאה תועלת קלינית במדידת רמות BNP (3).

לאחרונה, דווח על היכולת של רמה מוגברת מעט (20-23 פיקוגרם/מ"ל) של BNP וכן NT-proBNP לנבא היארעות של אירועים קרדיוסקולריים כולל הופעת פרפור פרודוריים, אי ספיקת לב, או אירוע מוחי תוך כחמש שנים בנבדקים ללא עדות לאי ספיקת לב (4).

עדיין לא הוכחה תועלת אבחנתית במדידת רמות BNP באוכלוסיית נבדקים בריאים, אך יתכן שבעתיד עם הוזלת מחיר התבחין, בדיקות סקר כאלו ימצאו כדאיות אף באוכלוסייה זו.

2. אבחון מחלה קלינית בחולים עם תסמינים לא סגוליים

מספר מחקרים ערוכים היטב הדגימו את היעילות הגבוהה שבשימוש בתבחין הפפטיד הנתרירטי המוחי מסוג B לשם שלילת מציאות של אי ספיקת לב בחולים הפונים לחדר מיון בשל קוצר נשימה או בשל תסמינים אחרים הרומזים לאפשרות של אי ספיקת לב (8). מוריסון וחב' בדקו את המיתאם של רמת BNP לאטיולוגיה ב-321 נבדקים שפנו לחדר מיון בשל קוצר נשימה חד. נמצאה רמת BNP ממוצעת של 798

פיקוגרם/מ"ל בקרב 134 חולים שאובחנו כסובלים מאי ספיקת לב לעומת רמה ממוצעת של 61 פיקוגרם/מ"ל ב- 85 נבדקים הלוקים במחלה ריאתית. לתבחין דיוק ניבוי שלילי (negative predictive accuracy) גבוה ביותר; בקביעת ערך סף של 100 פיקוגרם/מ"ל מושג דיוק אבחנתי של 83%, רגישות של 90% וסגוליות של 76% (9, 10). שילוב בדיקת אקורדיוגרפיה ומדידת רמת BNP מאפשרת אבחנה מובדלת בין מצבי אי ספיקת לב סיסטולית, אי ספיקה דיאסטולית ומחלה ריאתית בחולים מבוגרים מ- 65 שנים הפונים להערכה בשל קוצר נשימה (15). לנוכח תפקוד סיסטולי תקין או שמור של החדר השמאלי רמת BNP קובעת באם הגורם לקוצר הנשימה הוא פרע-תיפקוד דיאסטולי של החדר השמאלי או מחלה ריאתית. במחקר זה רמת BNP בחולים עם תפקוד סיסטולי תקין ופרע-תפקוד דיאסטולי הייתה 240 פיקוגרם/מ"ל לעומת 14 פיקוגרם/מ"ל בחולים ריאתיים. לאחרונה דווח על תוצאות מחקר מבוקר אקראי ופרוספקטיבי שבחן את השפעת ביצוע תבחין BNP בחולים הפונים לחדר המיון בשל קוצר נשימה חד על מהלך אשפוזם (26). קבוצת המחקר כללה 452 חולים ומתוכם כמחצית אובחנו וטופלו כמקובל ובמחציתם בוצע תבחין BNP והטיפול ניתן בהתאם. בקבוצת ה-BNP אושפזו פחות חולים, משך האשפוז היה קצר יותר, ועלות האשפוז הייתה נמוכה יותר (26).

לנוכח ממצאים אלה נראה שקיימת הוריה לשימוש בבדיקת ה-BNP לאיבחון החולה הסובל מקוצר נשימה חד במסגרת בירור בחדר המיון ולשם חיסכון באשפוז ובבדיקות עור כגון, אקורדיוגרפיה, במהלך אשפוזו. ניתוח כלכלי הראה שביצוע התבחין כדאי גם מבחינת יחס עלות-תועלתו. למרות זאת, נראה כי במציאות של העדר תגובה לטיפול יודקו חלק מן החולים גם לבדיקת אקו-לב.

3. סקירה מכוונת במסגרת בירור מרפאתי

הפונים למרפאה לבירור תסמינים כלשהם או להערכה רפואית מהווים קבוצה בררנית יותר מנבדקים אי תסמיניים הנסקרים בקהילה. בדיקת BNP בקבוצה של 200 נבדקים שהופנו לביצוע אקו לב הראתה שרמה גבוהה מערך של 75 פיקוגרם/מ"ל התאפיינה בסגוליות של 98% לנוכחות פרע-תפקוד של החדר השמאלי לפי אקורדיוגרפיה (16).

במדגם שכלל 1098 נבדקים אי תסמיניים שהופנו לבדיקות סקר תקופתיות אובחנו 39 נבדקים כלוקים במחלת לב, כגון, פרפור פרוזדורים, מחלת לב מסתמית, אוטם שריר הלב בעבר או הפרעה היפרטרופית של שריר הלב (17). בדיקת אק"ג, צילום בית חזה ובדיקת אקורדיוגרפיה בוצעו בכל הנסקרים בנוסף למדידת BNP. במחקר זה נמצא כי רמת סף של 50 פיקוגרם/מ"ל ל-BNP אפשרה רגישות של 89.7% וסגוליות של למחלת לב 95.7%. בעבודות נוספות נמצא כי התבחין התאפיין ברגישות וערך מנבא שלילי גבוהים מאוד, עד כדי 100%, לזיהוי או שלילת מחלה מיוקרדיאלית (27,28).

בדיקת ה-BNP עשויה לשמש, לאור רגישותה וערכה המנבא השלילי הגבוהים, כתבחין אבחנתי על מנת לברור במסגרת המרפאה הראשונית את החולים הזקוקים להמשך בירור קרדיולוגי מייעץ. נוהל זה, שלא נבדק עדיין מבחינת תועלתו הכלכלית, עשוי לאפשר יעילות גדולה יותר של המרפאה המייעצת וחיסכון במשאבים.

4. קביעת סיכון יחסי ופרוגנוזה בחולים עם מחלת לב

במחקר שפורסם בשנת 1997 נמצא כי רמת BNP ניבאה תמותה באוכלוסיית קשישים מבוגרים מעל גיל 85 (11). בדומה, נמצאה בהערכת 102 חולי אי ספיקת לב בדרגה תפקודית III ו-IV כי רמת BNP בפלזמה מעל 240 פיקוגרם/מ"ל תוך טיפול תרופתי מיטבי נבאה תמותה תוך כשנתיים בסגוליות ורגישות של 74% ו-73%, בהתאמה (6).

מקדונף וחבי (12) בדקו את המשמעות הפרוגנוסטית של BNP באוכלוסייה עירונית של 1640 נבדקים בתחום הגילאים 25-74 שנים. לאחר כ- 4 שנות מעקב נמצא כי רמת BNP הממוצעת בקרב הנפטרים הייתה 16.9 פיקוגרם/מ"ל לעומת 7.8 פיקוגרם/מ"ל בקרב השורדים. נמצא מתאם בין היארעות התמותה לבין רמת BNP. יתר על כן, רמת BNP איפשרה ניבוי תחזית קלינית וריבוד הסיכון אף בקרב הנבדקים עם מקטע פליטה הנמוך מ- 40%; התמותה כעבור 4 שנים בחולים עם תפקוד סיסטולי מופחת שבהם נמדדה רמת BNP מוגברת הייתה גבוהה מזו שבחולים עם תפקוד לב דומה שבהם נמדדה רמת BNP נמוכה. רמת NT-proBNP איפשרה להעריך את הסיכון לתמותה בקבוצת חולי אי ספיקת לב בדרגה תיפקודית מתקדמת שנכללו במחקר קופרניקוס. במסגרת מחקר זה טופלו חולים עם מיקטע פליטה >25% ותסמינים של אסי"ל במנוחה או במאמץ מזערי, בקרבדילול או באינבו באופן אקראי (24). שיעור התמותה לאחר שנת מעקב היה 3.9, 12, ו- 27.9%, בקבוצות השלישון הראשון, השני והשלישי של רמת NT-proBNP בקבוצת כל החולים (n=972). נמצא כי בקבוצת המטופלים תרופתית בקרבדילול שיעור התמותה היה נמוך הרבה יותר (4-x2) מאשר בקבוצת האינבו והפחתה זו לוותה בירידה משמעותית ברמת NT-proBNP (24).

BNP עשוי לשמש גם להערכת הפרוגנוזה לאחר אירוע כלילי חד (14, 13). דה למוס וחבי (14) מדדו רמת BNP כ- 40 ש' בממוצע לאחר ההסתמנות הקלינית באוכלוסייה של 2525 חולים שנתקבלו בשל תסמונת כלילית חד. נמצא, לאחר התאמת גורמי סיכון אחרים, כי שיעור התמותה ב- 10 ח' היה 3.8%, 4%, 5.8% לרביעון השני, שלישי ורביעי של ריכוז BNP, בהתאמה. ריכוז מוגבר של BNP היה כרוך בהיארעות יתר לאוטם חוזר בשריר הלב או החמרת אי ספיקת לב (14). לא ברור בשלב זה, לעומת זאת, מה ההשלכות של נתון פרוגנוסטי כזה על הגישה הטיפולית.

יתר לחץ דם הינו גורם סיכון חשוב למחלות לב ומהווה, על כן, בעייה נכבדת מבחינת בריאות הציבור. טיפול תרופתי נמרץ בנבדקים היפרטנסיביים עתירי-סיכון עשוי להקטין את התחלואה והתמותה בעטיו של גורם זה וכן את הנטל הכלכלי הכרוך בה. נמצא כי בנבדקים עם יתר לחץ דם רמת NT-proBNP מנבאת את מסת החדר השמאלי וכן את התחזית לסיבוכים קרדיוסקולריים (25). אפקט זה בולט עוד יותר בחולים עם מחלה קרדיוסקולרית ידועה.

ריכוז BNP או NT-proBNP הוא מדד פרוגנוסטי יעיל להערכת הסיכון לסיבוכים קרדיוסקולריים במגוון רחב של נבדקים או חולים עם אי ספיקת לב כרונית בכל דרגות התפקוד, בין אם הם מטופלים תרופתית ובין אם הם אי-תסמיניים וללא טיפול תרופתי. התבחין מאפשר לזהות את הנבדקים בני הסיכון המוגבר. השאלות בעת הנוכחית הן האם זמינותו של נתון פרוגנוסטי זה תביא לשינוי בנישה הקלינית והאם מהלך אפשרי כזה ישנה את התחזית

5. הערכת יעילות הטיפול וטיטרציה תרופתית להשגת תוצאה טיפולית מיטבית רמות BNP ו-NT-proBNP המוגברות בנוכחות אי ספיקת לב ופרוגנוזה פוחתות בעקבות טיפול תרופתי יעיל (5). אפקט זה ניכר ביותר כפי שהודגם בקבוצה של 102 חולים הלוקים באי ספיקת לב קשה שטופלו תרופתית באופן נמרץ על ידי חוסמי בטא, מעכבי האנזים המהפך ודיגוקסין. לאחר 3 חודשי טיפול פחתה רמת BNP בחולים אלו מערך בסיסי של 917 פיקוגרם/מ"ל לערך של 285 פיקוגרם/מ"ל (6). תופעה זו רומזת לאפשרות שרמת BNP עשויה לכוון את מידת הטיפול התרופתי הנחוצה ולאפשר ניטור של תגובת החולה לטיפול זה. גישה זו יושמה ניסיונית ב- 69 חולים עם פגיעה בהתכווצות חדר הלב השמאלי ועדות קלינית לאי ספיקת לב שחולקו אקראית לשתי קבוצות (7). הקבוצה הראשונה טופלה תרופתית בהתאם לרמת NT-proBNP כשהמטרה להפחית ריכוזו אל מתחת לערך של 200 פיקוגרם/מ"ל כאשר שאר

החולים בקבוצה השנייה טופלו על פי הערכה קלינית. לאחר 6 חודשי טיפול נמצא כי בקבוצה שטופלה תוך ניטור רמת ההורמון היו פחות אירועי לב לראשונה מאשר בקבוצה השנייה (27% כנגד 53%).

רמת BNP מספקת את המשוב הנוחץ לגבי האפקט הקליני והיעילות של הטיפול החרופתי בחולים עם אי ספיקת לב מתקדמת. יחכן כי ימצא בקרוב כי יישום הוריייה זו יאפשר תועלת קלינית וכלכלית גם יחד.

6. שונות

קיימים שימושים נוספים לבדיקת רמת ה-BNP וה-NT-proBNP במצבים של פגיעה בשריר הלב או בנוכחות עומס המוטל עליו ואשר לא הוזכרו עד כה. חולים הסובלים ממחלות ממאירות והמטופלים בתכשירים ממשפחת האנתרציקלינים עלולים לפתח פרע סיסטולי או דיאסטולי. מתן תכשירים אנתרציקלינים, כגון Doxorubicin, במסגרת טיפול כימותרפי עלול לגרום לפגיעה בתפקוד חדר שמאל. מעקב אחר רמות BNP בחולים שטופלו בתכשיר זה הראה שקיים מיתאם בין רמת ה-BNP והירידה בתפקוד הדיאסטולי שנמדדה בחולים אלה. יתכן וממצא זה רומז על האפשרות למדידת רמות ההורמונים המשתנים בהכוונת עוצמת הטיפול הכמותרפי.

נמצא לאחרונה שרמה מוגברת של NT-pro BNP נמדדת ברוב החולים הסובלים מהופעת תסחיף ריאתי. אפקט זה בולט יותר בנוכחות פרע בתפקוד החדר הימני וזאת כביטוי לעומס המוטל על חדר זה. לכן יש לשקול גם את האפשרות של תסחיף ריאתי באבחנה המבדלת של חולה הסובל מקוצר נשימה בנוכחות רמה גבוהה של NT-proBNP. מסקנת החוקרים הייתה שרמות גבוהות של NT-proBNP בנוכחות תסחיף ריאתי קשורות לסיבוכים קשים ולפרוגנוזה גרועה יותר. יתכן שרמת הפפטיד המשתן המוחי תכוון לגישה טיפולית תוקפנית יותר בנוכחות תסחיף ריאתי משמעותי.

תסחיף ריאתי ופגיעה בשריר הלב משנית לתכשירים כמותרפיים הן דוגמאות לשימוש בתבחין הפפטיד המשתן במצבים קליניים שבהן המיוקוד מעורב בשל בעיה חוץ-לבבית ואינו אלא בבחינת "צופה תמים". בדומה, יתכנו יישומים לתבחין במצבים אחרים שבהם המיוקוד מעורב משנית לבעיה מסתמית, למשל, בקביעת מועד ניתוח בחולים עם הפרעות מסתמיות קשות. כל האפשרויות הללו הן בגדר של יישומים פוטנציאליים של תבחין הפפטיד המשתן ושילובו במערך האבחנתי הקיים ואינן הוריות רפואיות מובהקות.

BNP ו-NT-pro BNP כתבחינים קליניים

ניסיון רב למדי הצטבר בשימוש הקליני בתבחין BNP וכן בתבחין NT-proBNP באבחון פתולוגיות לבביות שונות. שני התבחינים נמצאו יעילים בהערכת פרע-תפקוד החדר השמאלי, נוכחות ופרוגנוזה של אי ספיקת לב, ובהערכת דרגת הסיכון של חולים הלוקים בתסמונת כלילית חדה. קיימים מספר הבדלים פרמקוקינטיים ביניהם שעשויים לכוון את אופי השימוש בהם (טבלה 1). זמן מחצית החיים של BNP הוא 20 דקות וקצר מזה של ה-NT-pro BNP ולכן ישם יותר לשם הערכה רגעית מיידיית של טיפול. מאידך, מתן טיפולי אכסוגני של BNP עלול למסך את רמתו האנדוגנית ולמנוע מדידתו המדויקת; אינטראקציה כזו לא קיימת עם NT-proBNP.

ה-NT-proBNP יציב יותר כחלבון, רמתו גבוהה הרבה יותר והיא רגישה יותר לזיהוי חולים עם פרע-תפקוד לבבי קל יותר (למשל, מאפשרת אבדלה בין דרגה תפקודית I ולדרגה תפקודית II לפי דירוג NYHA).

כיום קיימים מספר תבחינים מסחריים זמינים לשימוש קליני וכולם נמצאו אמינים ומתאימים ליישום במכשור הקיים במעבדות הביוכימיות של בתי החולים. מספר מועט של עבודות השוואתיות את רמת BNP לרמת NT-proBNP והראו מתאם סביר ביניהם (18). קיימים שיקולים מסחריים מצד היצרן בפרסום יתרונות התבחין ומצד הצרכן בבחירת התבחין המתאים בהתאם למחירו והתאמתו לציוד המעבדתי הקיים או הנדרש.

סיכום

על סמך הנתונים שהובאו לעיל נראה גם כי BNP וגם NT-proBNP מהווים תבחינים מבטיחים בהערכה קלינית של מחלות לב. תבחינים אלו יכנסו בהדרגה לשדה הקליני כבדיקות המשקפות עומס מכל סיבה שהיא על החדר השמאלי או החדר הימני של הלב. תבחין הפפטיד הנתריוטי המוחי רגיש וסגולי לעומס על המיוקרד אך אינו סגולי לסוג הפתולוגיה הלבבית. לדעתנו, הגורם המעכב בשלב זה שימוש נרחב יותר בתבחין זה הוא מחירו לאור המשמעות הכלכלית של הכנסתו השגרתית לשימוש. עלות התבחין בארץ 50-75 ש"ח לערך. עם הוזלת מחיר התבחין סביר מאוד שיתרחב השימוש בו במגוון רחב של הוריות שונות. לאור האמור לעיל והמציאות בארץ לא נראה בשלב זה כי יש להכניס את התבחין לשימוש קליני שגרתית כהוריה רפואית של משרד הבריאות. ובכל זאת, יש מקום לשקול יישום הבדיקה בחדרי המיון בשל יתרונה היחסי באבחנה בין אי ספיקת לב חדה ולבין מצב חריף של מחלת ריאות בחולה שהסתמנותו קוצר נשימה, כששיקול הדעת צריך להינתן בידי הנהלות בתי החולים.

טבלה 1: השוואת תכונות ההורמונים BNP ו-NT-proBNP

| NT-proBNP | BNP |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| אינו פעיל ביולוגית | פעיל ביולוגית |
| זמן מחצית חיים ארוך (כ-60-120 דקות) | זמן מחצית חיים קצר (כ-20 דקות) |
| ריכוזו הכולל משקף את מצב שריר החדר בשעות שקדמו לבדיקה (מדד אינטגרטיבי יותר) | שינויים מהירים בריכוזו בדם בהתאם לעומס הרגעי על שריר הלב |
| ריכוזו פלזמה גבוה יותר | ריכוז פלזמה נמוך יחסית |
| ההורמון יציב מאוד בפלזמה בטמפרטורת החדר (3 ימים) | ההורמון יחסית בלתי יציב |
| ריכוזו אינו מושפע ממתן אכסוגני של BNP | ריכוזו לא ניתן להערכה בעת מתן אכסוגני של BNP |

References:

- (1) Sudoh, T, Kangawa K, Minamino, N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988, 332: 78-81.
- (2) Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG et al. Plasma brain natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction : the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288, 31: 202.
- (3) Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, et al. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *JACC* 2003; 41: 113.
- (4) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vason RS. Plasma natriuretic peptide level and the risk of cardiovascular events and death. *NEJM* 2004; 350: 655-63.
- (5) Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction *JACC* 2001; 38: 436.
- (6) Maeda K, Tsutamoto T, Wadsa A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *JACC* 2000; 36: 1587.
- (7) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (NT-PROBNP) Concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126.
- (8) Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel
- (9) A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *JACC* 2002; 39: 202-9.
- (10) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
- (10) McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
- (11) Wallen T., Landahl S., Headner T. et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264-267.
- (12) McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, et al. Left ventricular dysfunction natriuretic peptides and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-26.
- (13) Omland T., Aakvaag A., Bonarjee VVS, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial peptide and N-terminal natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963.
- (14) De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014.
- (15) Cabanes L., Richand-Thiriez B., Fullay, et al. Brain natriuretic peptide blood Levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-2050.
- (16) Maisel AS, Koon J., Krishnaswamy P., et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367.

- (17) Nakamura M, Endo H., Nasu M., et al. Value of plasma B-type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 2002; 87: 131-135.
- (18) Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R. *Euro J Heart Failure* 2004; 6: 365-368.
- (19) Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, et al. A new, fast, and reliable radioimmuno-assay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 529-540.
- (20) Wallen T, Landahl S, Hedner T, et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997; 242: 307-11.
- (21) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-9.
- (22) N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bockowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, Fijakowska A, Kuck-wocia A, Clewicka I, Torbicki A, *Eur. Respir J* 2003; 22: 649-653.
- (23) Nousiainen T, Vanninen E, Jantunte, Puustinen J, Remes J, Rantalo A, Vuolteenalo O, Hartikainen J. Natriuretic peptides during development of doxorubicin induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002; 251 (3): 228-34.
- (24) Hartman F, Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Trawinski J, Amann-Zalan I, Hoersch S, Katus HA. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Euro J Heart Failure* 2004; 6: 343-350.
- (25) Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension- a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Euro J Heart Failure* 2004; 6: 313-317.
- (26) Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54
- (27) Allan Struthers. *Heart* 2000; 84:334
- (28) Hobbs FDR, et al. *BMJ* 2002;324