

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
"УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ"**

**ДІАГНОСТИЧНА І ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ
ВИЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО
ПЕПТИДУ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ТА
ІНШИХ КАРДІОЛОГІЧНИХ СТАНАХ**

(МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ)

Київ - 2009

Установа-розробник:

вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія".

Укладачі:

Ждан В.М. - проф., доктор мед.наук
Катеренчук І.П. - проф., доктор мед наук
Шумейко І.Ф. - лікар-кардіолог
Вакуленко К.Є. - лікар кардіолог
Катеренчук О.І. - лікар-кардіолог

Рецензенти:

Казаков Ю.М. - проф., доктор мед.наук
Скрипнік І.М. - проф., доктор мед.наук

Видання рекомендоване до друку Вченою радою вищого державного навчального закладу України "Українська медична стоматологічна академія", протокол №2 від 2 вересня 2009 року.

Ці рекомендації розроблені для лікарів-кардіологів, терапевтів, сімейних лікарів та лікарів-інтернів.

The logo for Pharmasco features a large, stylized, cursive letter 'P' in black. To the right of the 'P', the word 'Pharmasco' is written in a smaller, elegant script font. A small 'TM' trademark symbol is positioned to the right of the 'o' in 'Pharmasco'.

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Видання здійснено за фінансової підтримки
медичної компанії "ФАРМАСКО".
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	6
Вступ	7
Синтез, секреція, рецептори та катаболізм НУП	8
Механізм дії НУП	10
Кардіальні ефекти НУП	11
Використання натрійуретичних пептидів у клінічній практиці	11
Використання НУП у пацієнтів з гострим диспное.....	13
Основні напрямки застосування NT-proBNP у хворих з серцевою недостатністю	16
Скринінг СН у недостатністю амбулаторних пацієнтів.....	17
Можливості NT-proBNP у діагностиці діастолічної дисфункції	18
Об'єктивізація функціонального класу СН	19
Використання визначення NT-proBNP для моніторингу ефективності терапії СН	19
Використання NT-proBNP для оцінки прогнозу СН.....	20
Використання NT-proBNP для верифікації задишки, що гостро виникла	21
Використання NT-proBNP для стратифікації ризику у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.....	21
Використання НУП у стаціонарі	23
Використання НУП у палатах (відділеннях) інтенсивної терапії	26
Використання НУП в амбулаторній практиці	26
Визначення НУП для скринінгу субклінічних уражень.....	27
Інструкція по використанню імунохроматографічного тесту на визначення NT-proBNP	28
Висновок.....	34
Список літератури.....	35

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	-	артеріальна гіпертензія
БРА	-	блокатори рецепторів ангіотензину
ГКС	-	гострий коронарний синдром
ГМК	-	гладком'язеві клітини
ЕКГ	-	електрокардіографія
ЕХО	-	ехокардіографія
ЕХОкс	-	ехокардоскопія
іАПФ	-	інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента
ІМ	-	інфаркт міокарда
НЕП	-	нейральна ендопептидаза
НУП	-	натрійуретичний пептид
ПІТ	-	палати (відділення) інтенсивної терапії
РААС	-	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
СН	-	серцева недостатність
ФВ ЛШ	-	фракція викиду лівого шлуночка
ФК СН	-	функціональний клас серцевої недостатності
цГМФ	-	циклічний гуанозинмонофосфат
ЯМР	-	ядерний магнітний резонанс
ANP	-	передсердний натрійуретичний пептид
BNP	-	мозковий натрійуретичний пептид
Pro-BNP	-	мозковий натрійуретичний пропептид
NT-pro-BNP	-	N-термінальний фрагмент pro-BNP

Вступ

Півстоліття тому було зроблено припущення, що серцю властива ендокринна функція. Підставою для цього стали результати досліджень, у яких було встановлено, що розширення передсердь обумовлює підсилення натрійурезу, при цьому у кардіоміоцитах були знайдені внутрішньоклітинні гранули, подібні до гранул ендокринних клітин. У подальшому було встановлено, що активною речовиною є натрійуретичний фактор, який пізніше назвали передсердним натрійуретичним пептидом (ANP).

У 1985 році M.Cantin і J. Genest у статті "Серце - ендокринна залоза" детально описали структуру і функцію ANP, де аргументували роль ANP як гормонального фактора, що бере участь у підтриманні водно-електролітного гомеостазу і регуляції рівня артеріального тиску.

У 1988 році Sudoх виділив з мозку свині подібний з ANP натрійуретичний пептид, який було названо мозковим натрійуретичним пептидом (BNP).

Синтез, секреція, рецептори та катаболізм НУП

Дослідження, проведені в останні роки, засвідчили про існування групи структурно подібних (в основі молекули - кільце з 17 амінокислот), але генетично неоднорідних, натрійуретичних пептидів, які здійснюють суттєвий вплив на серцево-судинну, сечову та ендокринну системи.

У подальшому було встановлено, що BNP виробляється у кардіоміоцитах і має загальні периферичні рецептори з ANP, та що ANP і BNP спочатку синтезуються як неактивні гормони, які під впливом відповідних стимулів до вивільнення поступають у циркулюючу кров у вигляді фізіологічно активних гормонів (ANP і BNP) і неактивних N-термінальних пептидів, з яких найбільше клінічне значення має мозковий натрійуретичний пропептид - proBNP.

Всі натрійуретичні пептиди мають подібну молекулярну структуру, яка складається з 17 амінокислот і утворюють кільцеподібний фрагмент з C і N-кінцевими "хвостиками", амінокислотна послідовність яких відрізняється у ANP і BNP.

Попередником натрійуретичного пептиду типу B (BNP) є пропептид, що складається з 108 амінокислотних залишків (proBNP), який зберігається у секреторних гранулах кардіоміоцитів переважно лівого шлуночка. При вивільненні специфічна протеаза розщеплює proBNP на біологічно інертну молекулу з 76 амінокислот - N-термінальний фрагмент (NT-proBNP) та фізіологічно активну частину - BNP. Обидві частини попадають у кровотік у еквівалентних концентраціях. BNP має виражену фізіологічну активність, яка спрямована на процеси підсилення натрійурезу і створює певну противагу гемодинамічним ефектам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Провідним стимулом секреції BNP і proBNP шлуночками серця є підвищення розтяжимості окремих ділянок міокарда, у тому числі і внаслідок вікових змін, регіональне та дифузне порушення систолічної або діастолічної функції лівого шлуночка. Останнім часом з'явилися дані, що однією з причин індукції пептидів може бути локальна ішемія.

Початково розроблені імунохімічні методи були спрямовані на виявлення BNP. Однак, з'ясувалось, що методи, з допомогою яких визначають амінотермінальний фрагмент гормону NT-proBNP з таким же успіхом можуть використовуватись у клінічній практиці, більше того, визначення цього компонента у крові має низку переваг щодо виявлення гормонально активної молекули, зокрема:

- період напіввиведення NT-proBNP складає 60-120 хв., тоді, як BNP виводиться значно швидше (20 хв.);
- концентрація NT-proBNP на відміну від BNP не залежить від добових коливань;

- NT-proBNP має високу стабільність у плазмі при кімнатній температурі (до 5 днів).

Саме завдяки цим перевагам більшість досліджень клінічного характеру проводяться з використанням тесту на NT-proBNP.

В останні роки переконливо доведено, що виявлення підвищених концентрацій NT-proBNP безсумнівно свідчить про наявність у пацієнта серцевої недостатності (CH).

Проведені дослідження встановили пороговий, дискримінантний рівень NT-proBNP: концентрація пептиду менше 93 пг/мл для чоловіків і 140 пг/мл для жінок дозволяють надійно виключити серцеву недостатність у 97% пацієнтів.

Крім передсердного натрійуретичного фактору (ПНП, ANP), який складається з 28 амінокислот, переважно синтезується у передсердях і у значно меншій мірі - у шлуночках (його також виявляють у мозку, передній долі гіпофізу, легенях і нирках) існує ще і мозковий (або В-тип) НУП (МНП, BNP), який складається з 32 амінокислот і синтезується переважно у міокарді шлуночків, а також НАП Ц (ЦНП, CNP), який складається з 22 або 53 амінокислот і виділяється судинним ендотелієм та епітеліальними клітинами каналців та збиральних трубок нирок. Деяким дослідникам вдалося виявити ЦНП у центральній нервовій системі, а з допомогою радіоімунологічних та імуногістохімічних методів дослідження - у міокарді передсердь і шлуночків у хворих з важкою CH. Декілька років тому з'явилось повідомлення, що в отруті змії *Dendroaspis angusticeps* виявлено НУП (DNP), який складається з 38 амінокислот.

З'ясовано, що ПНП і МНП спочатку синтезуються як прогормони (проПНП і проМНП). Під впливом відповідних стимулів до вивільнення вони розщеплюються і поступають у периферичну кров у вигляді пептидів. С-кінцеві фрагменти їх гормонально активні, але у крові наявні у еквівалентних концентраціях і N-кінцеві фрагменти. ПроПНП, який складається з 126 амінокислот, розщеплюється на декілька пептидів, у тому числі у серці шляхом екзоцитозу виділяється власне ПНП.

Існує 3 типи рецепторів (трансмембранних білків), які є лігандами НУП: NPR-A, NPR-B, і NPR-C. Однак переважаюча афінність рецепторів не повністю співпадає з типом пептидів. ПНП і МНП зв'язуються з рецепторами ПНП (NPR-A) і усувають блокаду внутріклітинної гуанілатциклази, у результаті цього з ГТФ утворюється цГМФ, ефекти якого опосередковують натрійурез, вазодилатацію, пригнічення секреції реніну, антимітогенез - пригнічення росту мезангіальних клітин, судинних гладком'язевих клітин (ГМК), серцевих фіброblastів і ендотеліальних клітин. ЦНП, зв'язуючись з рецепторами МНП (NPR-B) не викликає помітного натрійуретичного і діуретичного ефекту, але через дію гуанілатциклази і цГМФ здійснює вазодилатуючий вплив і пригнічує рост

ГМК судин.

Незважаючи на багаточисельні експерименти, до цих пір залишається нез'ясованим механізм регуляції секреції НУП. Відомо, що збільшення внутрішньопередсердного тиску обумовлює підвищення вмісту ПНП у плазмі крові. Однак, що саме стимулює синтез і вивільнення НУП - збільшення внутрішньопорожнинного об'єму чи тиску, імпульси від рецепторів розтягнення чи поєднання цих факторів, або інші фактори - залишається відкритим питанням. Результати проведених експериментальних досліджень дали підстави стверджувати, що збільшення об'єму і тиску у порожнинах серця (особливо у передсердях, веде до гіперсекреції НУП у результаті мобілізації всіх кардіоміоцитів на експресію генів цих пептидів. Яскравою клінічною моделлю цього феномену є серцева недостатність, при якій рівні НУП у плазмі крові корелюють з ступенем гемодинамічної напруги. Однак достовірні дані про те, що слугує стимулами до підвищеної секреції НУП при гострій ішемії міокарда, артеріальній гіпертензії (АГ), гіпертрофії міокарда, пароксизмальній шлуночкової тахікардії, артеріальній гіпертензії та інших клінічних станах поки що відсутні.

Катаболізм НУП здійснюється шляхом ендцитозу, який регулюється рецепторами ЦНП з подальшою лізосомальною деградацією, а також цинк-вмісним екзоферментом нейтральною ендопептидазою (НЕП), яка розщеплює НУП. НЕП відсутня у плазмі крові і виявляється головним чином на апікальному полюсі ендотеліальних клітин проксимальних каналців нефрона, а також у легенях та ендотелії судинної стінки. Пригнічення цього ферменту може бути регулятором рівнів НУП у крові.

Механізм дії НУП

Перевантаження об'ємом або тиском призводить до напруження стінок шлуночків, що стимулює синтез пре-про-BNP міокардом шлуночків. Після синтезу відбувається трансформація в про-BNP, а згодом в біологічно активний BNP і неактивний амінокислотний залишок NT-proBNP.

Дія BNP проявляється в покращенні розслаблення міокарду і відіграє важливу роль у відповіді на гостре збільшення об'єму шлуночків шляхом зменшення вазоконстрикції, зменшення затримки натрію в організмі і інактивації ефектів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Кардіальні ефекти НУП

ПНП і МНП вважають серцевими гормонами, які регулюють об'єм рідини в організмі, зменшують перед- і післянавантаження на серце. Антигіпертензивна дія їх не пов'язана з підвищенням натрійурезу і діурезу.

На ранній стадії серцевої недостатності (СН) підвищена секреція ПНП і МНП може ослабити або навіть затримати появу системної і ниркової артеріоконстрикції, венозної констрикції з наростанням серцевого переднавантаження, затримки натрію нирками. В експерименті на тваринах з СН введення антитіл до ПНП або антагоністів до рецепторів ПНП знижує нирковий кровотік, підвищує тиск у правому передсерді, активність реніну плазми і підсилює затримку натрію; при цьому наростає діастолічна дисфункція внаслідок порушення релаксації міокарда. У хворих з явними ознаками СН введення синтетичного МНП, навпаки, знижує тиск заклинювання легневих капілярів, системний судинний опір, підвищує серцевий викид.

В останні роки отримані переконливі докази залучення натрійуретичної пептидної системи в патогенез АГ, інфаркту міокарда, СН і навіть атеросклерозу. Всі ці нові знання мають не лише теоретичне значення, але і знаходять застосування у клінічній практиці.

Використання натрійуретичних пептидів в клінічній практиці

Визначення натрійуретичних пептидів: BNP та N-terminal proBNP широко використовується в клінічній практиці та наукових дослідженнях у усьому світі і включено до більшості національних та міжнародних рекомендацій по веденню пацієнтів із серцевою недостатністю.

В 2000 році FDA визначила роль НУП як допоміжного методу в діагностиці серцевої недостатності. На той час дане твердження виглядало як захоплююче, але водночас і дискусійне відкриття. Швидко впровадження НУП в клінічну практику спершу передбачало їх використання для виключення діагнозу серцевої недостатності. Однак згодом цілий ряд досліджень вказали на важливу роль НУП в плані того, що їх визначення може допомогти також підтвердити діагноз СН. НУП стали важливими прогностичними біомаркерами як при серцевій недостатності, так і при гострому коронарному синдромі.

На сьогодні існують чіткі докази, що певні групи медикаментів здатні впливати на концентрації НУП, а це в свою чергу відкриває перспективи для більш ефективного лікування.

Введення в клінічну практику доступних діагностичних методик для визначення НУП обумовлює більшу ефективність у діагностиці та лікуванні

пацієнтів з СН.

Метою даних рекомендацій є узагальнення наявних на сьогодні даних, щодо ролі НУП з метою надання лікарям чіткої інформації стосовно використання їх у щоденній практиці. Рекомендації власне є віддзеркаленням міжнародних консенсусів, тобто базуються як на клінічних доказах, так і на рішенні експертів. Більшість рекомендацій стосуються обох пептидів BNP та NT-proBNP. Хоча рівні обох пептидів і є залежними один від одного, однак треба пам'ятати про їх особливості при лабораторному визначенні. Вони мають різний період напівжиття, різні процеси деградації, а також різні показники норми. Для клініциста обидва пептиди мають однакове клінічне значення. Слід пам'ятати, що визначення НУП не повинно бути єдиним діагностичним тестом у пацієнтів з СН і завжди повинно враховувати інші фактори та результати інших допоміжних обстежень. Також слід враховувати, що концентрації НУП є змінними величинами і їх повторні визначення в ході лікування забезпечать клініциста достовірною інформацією стосовно перебігу хвороби.

Важливими є 10 ключових положень:

1. НУП є кількісним біомаркером серцевої недостатності, що визначається в плазмі крові.
2. Визначення рівнів НУП є точним (достовірним) методом в діагностиці СН.
3. Визначення концентрації НУП допомагає визначити групу пацієнтів високого ризику, що повинні лікуватись в палатах (відділеннях) невідкладної допомоги (ПІТ).
4. Визначення НУП покращує ведення пацієнтів з гострою задишкою та зменшує в подальшому їх витрати на лікування.
5. Концентрація НУП при поступленні в стаціонар є потужним прогностичним фактором подальших клінічних наслідків, передвісником ризику смерті і повторних госпіталізацій у пацієнтів з СН.
6. Визначення концентрацій НУП при виписці зі стаціонару корисно у визначенні ризику у пацієнтів з СН.
7. Лікування СН під контролем рівнів НУП може зменшувати захворюваність та смертність серед пацієнтів з СН.
8. Врахування концентрацій НУП сумісно з симптомами, об'єктивними ознаками СН та збільшенням маси тіла допомагають чітко встановити декомпенсацію СН.
9. Визначення концентрацій НУП прискорює діагностику СН на етапі первинної допомоги.
10. Визначення концентрацій НУП може бути корисним для скринінгу асимптоматичної лівошлуночкової дисфункції серед пацієнтів високого ризику.

Використання НУП у пацієнтів з гострим диспное

У багатьох розвинених країнах світу серцева недостатність розглядається як прогресуюче захворювання, що має рівні смертності, які перевищують смертність від ракових пухлин. Водночас СН є однією з найдорожчих для системи охорони здоров'я нозологій. Багато пацієнтів з СН потрапляють на лікування у ПІТ та стаціонари. Оскільки переважна кількість пацієнтів з СН є пацієнтами похилого віку, діагностичний процес є складним у зв'язку з наявністю у цих пацієнтів супутніх захворювань. На жаль, найхарактернішою ознакою СН є задишка, яка не є специфічною для СН і часто спостерігається при інших захворюваннях. В такій ситуації клініцисту випадає нелегка роль швидкого і точного визначення у пацієнтів наявності чи відсутності зв'язку задишки із СН. Визначення НУП в такій ситуації є ключовим обстеженням та дозволяє швидко виявити СН і зменшити кількість помилок в діагностиці. Для таких пацієнтів визначення НУП повинно стати рутинною процедурою.

Концентрації НУП не є сталими величинами і постійно змінюються. Чим вищий рівень НУП, тим більша ймовірність того, що диспное у пацієнта спричинене саме СН. І хоча діагностичні концентрації НУП все ще дискутуються, певні їх значення вже можуть використовуватись в клінічній практиці. Так, якщо концентрація BNP становить менше 100 пг/мл, малоімовірно, що клінічні симптоми обумовлені саме СН. Водночас концентрація BNP більше 400 пг/мл з специфічністю 90% вказує на наявність СН. Рівень BNP менше 100 пг/мл повинен виключати СН з переліку хвороб при проведенні диференційного діагнозу. Водночас інтерпретація концентрації BNP понад 400 пг/мл є більш складною.

Необхідно пам'ятати, що підвищена концентрація може спостерігатись при хронічній СН і не обов'язково бути пов'язаною з гострими гемодинамічними порушеннями. Слід враховувати і інші патологічні стани при яких відбувається збільшення концентрації НУП: гостра тромбоемболія легеневої артерії, гострий коронарний синдром, первинна легенева гіпертензія, ниркова недостатність). Показники BNP 100-400 пг/мл відносять до "сірої зони", при якій необхідно більш ретельно проводити діагностику.

Теоретично очікувалось, що в "сіру зону" потрапить значна кількість пацієнтів з диспное, однак на практиці виявилось, що таких пацієнтів не більше 25%. Останні дослідження вказали і на важливе значення визначення NTproBNP. Його концентрація менша за 300 пг/мл дозволяє з високою достовірністю виключити діагноз СН. Показники ж NT-proBNP, що підтверджують діагноз є різними для різних вікових груп: більше 450 пг/мл у віці до 50 років, більше 900 пг/мл у віці 50-75 років, більше 1800 пг/мл у віці старше 75 років. Як кількісний показник, визначення НУП є корисним не

лише для постановки діагнозу, але і для стратифікації ризику у пацієнтів з СН. Рівні НУП при поступленні прогнозують ризик смерті та регоспіталізації протягом 30 днів. Було виявлено пряму лінійну залежність між рівнем НУП при поступленні та смертністю в стаціонарі. Концентрація BNP більше 1730 пг/мл спричиняла втричі більшому рівню стаціонарної смертності в порівнянні з пацієнтами з рівнем менше 430 пг/мл. В дослідженні BASEL було доведено, що однократне визначення у пацієнтів BNP зменшувало час до призначення адекватного лікування, зменшувало терміни госпіталізації та вартість лікування.

Дослідження IMPROVE-CHF довело, що двократно (при госпіталізації та через 72 години) визначення NT-proBNP зменшувало кількість пацієнтів що потребували повторної госпіталізації протягом 60 днів на 35% та грошові витрати протягом 60 днів на 15%. Таким чином, визначення НУП повинно проводитись всім пацієнтам з підозрою на гостре диспное, спричинене СН. Водночас, для пацієнтів з очевидним діагнозом СН, визначення НУП надасть додаткову інформацію стосовно коротко- та довготривалого прогнозу. Якщо ж у пацієнта є очевидна причина диспное (наприклад, травма грудної клітки) визначення НУП є недоцільним. На підставі визначення НУП може прийматись рішення стосовно необхідності госпіталізації пацієнта в стаціонар. Наприклад, пацієнт з рівнем BNP менше 250 пг/мл може бути виписаний з ПІТ після усунення клінічних ознак СН. Цілком зрозуміло, що чим вищий рівень НУП, тим важчий перебіг СН і тим гірший коротко- та довготривалий прогноз. "Сіра зона" завжди повинна викликати підвищену увагу у клініциста. І хоч в більшості цих пацієнтів в подальшому діагностується легка або помірна тяжкість СН, некардіальні причини що підвищують НУП повинні бути виключені. Так, наприклад, НУП підвищуються при легеневої гіпертензії, правошлуночкової недостатності, спричиненій тромбоемболією легеневої артерії, гострим коронарним синдромом, миготливою аритмією і хронічним обструктивним захворюванням легень, пневмонією, нирковою недостатністю. У пацієнтів з СН, що перебувають у "сірій зоні" прогноз за відсутності супутніх захворювань є сприятливий. Серед пацієнтів з хронічними захворюваннями легень диференційний діагноз між легeneвими причинами задишки та серцевими зазвичай є складним. Хоча наявність легеневої гіпертензії і дисфункції правого шлуночку можуть підвищувати рівень НУП до "сірої зони", таким чином, у певних пацієнтів навіть з помірно вираженим перебігом ХОЗЛ можуть спостерігатись підвищені рівні НУП. У пацієнтів з легеневою гіпертензією і правошлуночковою дисфункцією (важкий ХОЗЛ, пневмонія, первинна легенева гіпертензія) рівні НУП часто знаходяться в межах "сірої зони" і зрідка в зоні діагностичної СН, що відображує стрес стінок правого шлуночку і призводить до правошлуночкової недостатності. Точність діагностики СН у пацієнтів з супутнім захворюванням легень є

високою. Це було доведено в дослідженні BASEL. Рівні НУП можуть підвищуватись до "сірої зони" і навіть вище при гострій правошлуночкової недостатності, спричиненій тромбоемболією легеневої артерії. Поєднання високих рівнів НУП із підвищеним рівнем тропонінів у таких пацієнтів вказує на поганий прогноз.

Існує чіткий взаємозв'язок між дисфункцією серця та нирок. Приблизно третина пацієнтів з ХСН мають ниркову недостатність (діагностовано як зниження ШКФ менше 60 мл/хв). Сучасні дослідження вказують, що існує велика кількість причин, що призводять до збільшення НУП при нирковій недостатності. Слід пам'ятати і те, що на сьогодні не існує чітких рекомендацій по використанню НУП у пацієнтів, що знаходяться на діалізі.

Рівні НУП зазвичай є нижчими серед осіб із СН і ожирінням в порівнянні з тими, у кого ІМТ в нормі. Точні причини такого явища залишаються остаточно не визначеними, однак вочевидь, це пов'язано з підвищенням концентрації рецепторів типу С до НУП на мембранах адипоцитів. Для оптимізації діагностичного процесу у пацієнтів з ожирінням рівні НУП повинні бути нижчими при діагностиці СН. Доведена чітка лінійна залежність: чим більший ІМТ, тим нижча концентрація НУП. Відомо, що рівень BNP нижчий за 50 пг/мл з високою достовірністю виключає діагноз СН у пацієнтів з ожирінням.

Важкість діастолічної дисфункції корелює з підвищеними концентраціями обох НУП. Однак визначення НУП не дає можливості диференціювати систолічну та діастолічну дисфункцію. На сьогодні не виявлено достовірної залежності між розміром фракції викиду та рівнями НУП.

Якщо СН спричинена захворюванням клапанів серця, наприклад мітральним стенозом або мітральною недостатністю, рівні НУП можуть значно не підвищуватись навіть при різко вираженій симптоматиці. В таких ситуаціях даний парадокс можна пояснити зменшенням секреції НУП. Якщо ж НУП підвищується, то таке підвищення, зазвичай, є незначним. Аналогічно, якщо ознаки СН спричинені захворюванням перикарду (констрикція, тампонада) у зв'язку з відсутністю стресу стінок шлуночків рівень НУП залишається в межах нормальних величин.

Концентрації НУП можуть залишатися низькими у пацієнтів, в яких ознаки СН розвинулись блискавично (протягом 1 години). Це можна пояснити тим, що в кровотік потрапляють вже секретовані НУП, що містяться в секреторних гранулах в незначних кількостях, а додатковий об'єм НУП ще не встиг синтезуватись. На щастя такий феномен зустрічається рідко. Можливо за таких умов все ж таки ліпше визначати рівень ANP.

Визначення концентрації НУП може використовуватись для

визначення тяжкості СН, що є наслідком систолічної та діастолічної лівошлуночкової дисфункції, а також захворюванням клапанів серця та правошлуночкової дисфункції. Важливими є наступні положення:

1. Пацієнти з диспноє невідомої етіології повинні обов'язково бути проаналізовані по анамнезу, пройти об'єктивний огляд, їм необхідно провести рентгенографію ОГК, аналіз крові на визначення концентрації НУП та функції нирок.

2. Концентрації НУП не є сталими величинами і постійно змінюються. При застосуванні у пацієнтів з гострим диспноє існує 2 градації (концентрації, що виключають діагноз СН та концентрації, що його підтверджують).

3. Концентрації НУП, що скасовують діагноз СН не залежать від статі та від віку, однак залежать від дисфункції нирок та ожиріння.

4. Знання базового рівня НУП пацієнта допоможе в подальшому веденні хворого.

5. "Сіра зона" виявляється у 25% пацієнтів з гострим диспноє, в 3/4 з них діагностується СН, зазвичай помірно виражена і з сприятливим прогнозом

6. Існує лінійна зворотня залежність між ІМТ та рівнем НУП. У пацієнтів з ІМТ більше 30 кг/м² та гострим диспноє рівні НУП, що виключають діагноз СН є нижчими, ніж у пацієнтів з нормальним ІМТ.

Показники BNP

Виключають СН: *менше 100 пг/мл*

Підтверджують СН: *понад 400 пг/мл*

"Сіра зона": *100-400 пг/мл*

Показники NT-proBNP

Виключають СН: *менше 400 пг/мл*

Підтверджують СН: *більше 450 пг/мл (до 50 років), більше 900 пг/мл (50-75 років), більше 1800 пг/мл (старше 75 років)*

Основні напрямки застосування NT-proBNP у хворих з серцевою недостатністю

Останнім часом стандартом у діагностиці у всьому світі стає визначення рівня NT-proBNP. Необхідність визначення NT-proBNP у хворих на серцеву недостатність обумовлена діагностичною точністю і високою прогностичною здатністю цього маркера.

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) по діагностиці і лікуванню серцевої недостатності (2001) визначення рівня натрійуретичних пептидів необхідно у наступних клінічних ситуаціях:

- застосування у первинній ланці охорони здоров'я (сімейний лікар,

амбулаторно-поліклінічні заклади) з метою скринінгу, виявлення групи хворих з високою імовірністю наявності СН (високі рівні NT-proBNP і BNP у плазмі крові) для додаткового обстеження з використанням сучасних інструментальних методів діагностики (ехокардіографія, ЯМР):

- діагностика різних стадій СН, ізольованої діастолічної СН
- об'єктивізація функціонального класу СН:
- монітування ефективності терапії, що проводиться у хворих з СН:
- оцінка прогнозу у пацієнтів з СН.

Існує алгоритм діагностики СН з урахуванням рівнів BNP і NT-proBNP, який ввійшов у Європейські рекомендації (2008) (Рис. 1).

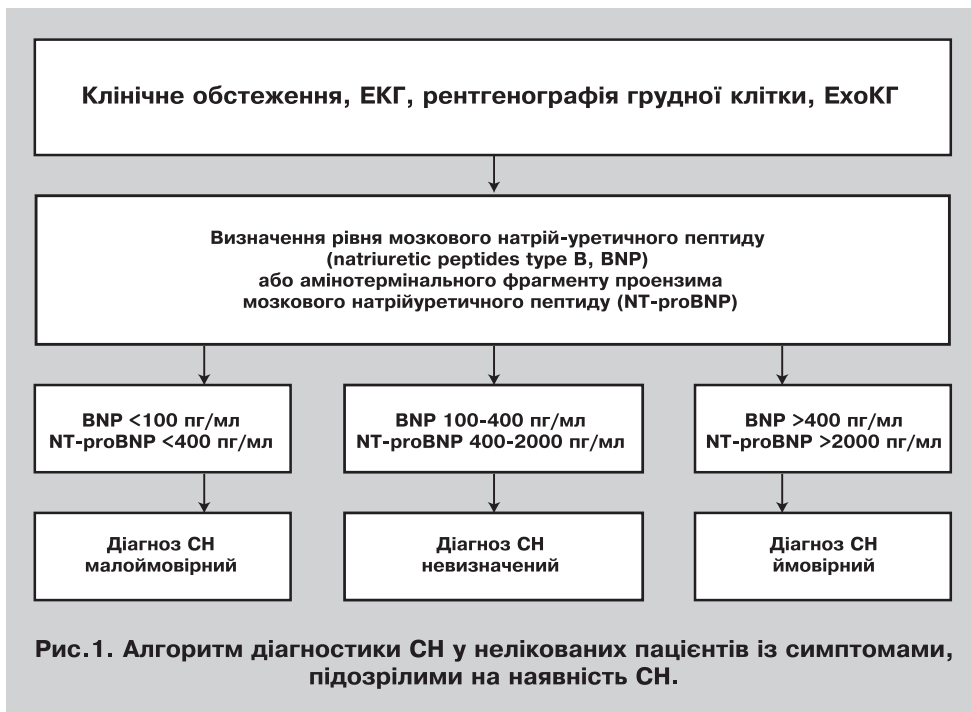


Рис. 1. Алгоритм діагностики СН у нелікованих пацієнтів із симптомами, підозрілими на наявність СН.

Скринінг СН у амбулаторних пацієнтів

У практиці сімейного лікаря та в амбулаторних пацієнтів існує певне коло проблем, пов'язаних з діагностикою серцевої недостатності, особливо на ранніх її стадіях. Це передусім пов'язано зі суб'єктивною оцінкою клінічних проявів, низькою чутливістю методу ехокардіографії (<60%), часто обмеженими можливостями проведення додаткових обстежень. За цих умов близько 50% хворих направляються лікарями загальної практики до

кардіолога з недиагностованою СН.

Необхідність визначення концентрації NT-proBNP в амбулаторних хворих переконливо доведена у багатьох великих міжнародних проектах, у яких за результатами проведених досліджень були зроблені наступні висновки:

- NT-proBNP є важливим доповненням до клінічних даних, що дозволяє покращити діагностику СН на первинному етапі обстеження і вибрати правильну тактику ведення пацієнта.

- Комбінація віку і рівня NT-proBNP є важливим прогностичним маркером зниження ФВ ЛШ $\leq 40\%$.

Можливості NT-proBNP у діагностиці діастолічної дисфункції

Хронічна серцева недостатність закономірно пов'язана зі зниженням систолічної функції лівого шлуночка і, внаслідок цього, збільшенням порожнин (об'ємів) і зниженням насосної функції серця. Однак, як з'ясувалось у останнє десятиріччя, у багатьох пацієнтів з ішемічною хворобою серця, навпаки, спостерігається діастолічна дисфункція з порушенням наповнення і розслаблення серця. Наявні можливості діагностики діастолічної функції лівого шлуночка є надто обмеженими, тому діагностика СН у таких хворих викликає певні труднощі і цей стан часто залишається нерозпізнаним. За деякими даними, нині у світі у 15-20 мільйонів чоловік у яких має місце діастолічна серцева недостатність. Її симптоми неспецифічні і можуть бути характерними і для інших клінічних станів. В останні роки доплерівська реєстрація трансмітрального діастолічного потоку є провідним неінвазивним методом не лише змін власне діастолічних властивостей ЛШ, але і змін навантажувальних умов. Крім того, перспективним є використання тканинної доплерографії для визначення тиску у лівому передсердді, який має високу кореляцію з показниками, одержаними з використанням інвазивних методів дослідження. Однак, вищеназвані методи мають низку недоліків, які обмежують їх широке застосування:

- вони лише побічно відображають функціонування серця у діастолу;

- недоступні для їх використання у лікарнях загального профілю;

- не розроблені чіткі критерії для виявлення діастолічної

дисфункції у хворих з миготливою аритмією, стенозом лівого атріо-вентрикулярного отвору та інших станах, при яких деформується спектр мітрального кровотоку.

Оскільки зі зростанням діастолічного тиску у порожнині ЛШ зростає секреція мозового натрійуретичного гормону, було зроблено припущення

що рівень NT-proBNP може достатньо точно відображати важкість наявних діастолічних розладів у пацієнтів зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

За результатами проведених досліджень, у яких вивчали роль NT-proBNP, у діагностиці діастолічної дисфункції лівого шлуночка визначали показники діастолічної дисфункції методом тканинної доплерографії і проводили інвазивне визначення параметрів гемодинаміки (катетеризація правих і лівих відділів серця).

З'ясувалось, що показники рівня NT-proBNP у групі з діагностованою діастолічною дисфункцією були більш, ніж втричі вищими, ніж у групі контролю, тобто за відсутності ознак СН.

Об'єктивізація функціонального класу СН (ФК СН)

У проведених дослідженнях у пацієнтів з серцевою недостатністю було продемонстровано, що рівень NT-proBNP був вищим у пацієнтів з серцевою недостатністю, порівняно з групою контролю. При цьому була виявлена кореляція рівня NT-proBNP з ФК СН на відміну від ФВ ЛШ. Відзначалось значне підвищення його у пацієнтів з III-IV ФК. Навіть при I ФК СН рівень NT-proBNP був вищим, ніж у групі контролю. Також було встановлено, що рівень NT-proBNP у групі контролю у жінок був вищим, ніж у чоловіків. Це дає всі підстави вважати, що рівень NT-proBNP може використовуватись для оцінки важкості захворювання і об'єктивізації ФК СН.

Використання визначення NT-proBNP для моніторингу ефективності терапії СН

Більшість лікарів у своїй повсякденній практиці при оцінці ефективності терапії СН орієнтуються на динаміку клінічних симптомів. Однак, навіть гемодинамічні параметри (фракція викиду ЛШ, розміри порожнин серця) не завжди корелюють з симптоматикою СН. Крім того, відсутні рекомендації по тактиці ведення пацієнта залежно від отриманих результатів. Тому розробка надійних і простих критеріїв моніторингу СН була і залишається актуальною проблемою сучасної кардіології.

Нейрогуморальні маркери СН (ренін, норадреналін, ендотелін1, цитокіни) мають певне прогностичне значення при СН. Однак значні міжіндивідуальні відмінності, неуточнений діапазон їх значень для кожної зі стадій ХСН, значна добова варіабельність, нестабільність у крові після забору, що вимагає спеціальної обробки отриманих зразків, роблять вищеперераховані маркери майже непридатними для рутинного використання у клініці.

Можливість застосування плазмових концентрацій NT-proBNP з метою контролю ефективності терапії, що проводиться вперше була продемонстрована у дослідженні ефективності терапії бета-блокатором карведіолом у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця. Пацієнти були поділені на 2 групи залежно від початкового рівня NT-proBNP на початку дослідження. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що підвищення рівня NT-proBNP вище порогового значення було незалежним передвісником несприятливих подій і у цих пацієнтів призначення бета-блокатора карведіолола забезпечувало значний позитивний ефект порівняно з контрольною групою.

Таким чином, NT-proBNP є важливим інструментом при виробленні правильної тактики лікування пацієнта з СН.

Крім того, моніторування рівня NT-proBNP може бути використано для вибору оптимальних лікарських комбінацій у кожному окремому випадку і, тим самим, впливати на перебіг і результат лікування, а також на вартість терапії.

Використання NT-proBNP для оцінки прогнозу СН

В останні роки з'являється все більше даних щодо високого прогностичного значення маркера NT-proBNP у хворих з СН.

У проспективному дослідженні у пацієнтів з підтвердженою СН, яким планувалась пересадка серця за отриманими результатами, підвищення рівня NT-proBNP понад 1498 пг/мл розцінювалось як передвісник летального наслідку. У іншому дослідженні вивчали прогностичну цінність NT-proBNP у порівнянні з фракцією викиду лівого шлуночка. Кінцевими точками були показники загальної смертності, смертності від СН і госпіталізації з приводу СН. Обидва показники - NTproBNP і ФВ ЛШ мали важливе прогностичне значення. Однак NT-proBNP був більш точним маркером всіх наслідків, тоді як визначення ФВ ЛШ не дозволяло прогнозувати ризик декомпенсацій СН і повторних госпіталізацій. У дослідженні ICON (The internationale Collaborative of NT-proBNP Study), так само як у попередніх дослідженнях було відзначено, що рівень NT-proBNP був значно вищим у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю і корелював з важкістю захворювання. Проспективний аналіз показав, що пацієнти, які померли протягом 2 місяців після появи клінічної симптоматики, мали значно вищий рівень NT-proBNP у крові. У пацієнтів з значним підвищенням рівня NT-proBNP (понад 5180 пг/мл) ризик смерті за 76 днів спостереження зростав у 5 разів. У пацієнтів всіх вікових груп за рівня NT-proBNP нижче 400 пг/мл діагноз СН виключали.

Використання NT-proBNP для оцінки прогнозу СН

Актуальною проблемою у відділеннях невідкладної терапії є встановлення причини задишки, що гостро виникла. Для з'ясування можливостей NT-proBNP у диференціюванні задишки серцевого походження від задишки, обумовленої позакардіальними причинами, проведено проспективне дослідження PRIDE, у результаті якого був зроблений висновок, що тест на NT-proBNP має значно більшу значимість у діагностиці гострої СН, ніж оцінка клінічних проявів.

Клінічний напрямок у використанні NT-proBNP був розвинутий при створенні експрес-методу у рамках програми Point of Care. Використання цього методу дало можливість розпочати використання визначення NTproBNP у діагностиці невідкладних станів. Перша робота з застосуванням "швидкого" тесту NT-proBNP в умовах багатопрофільного стаціонару показала, що на приймальному відділенні пропускається 15% випадків декомпенсації СН, а у 11% пацієнтів з діагнозом ХСН виявляється інша причина клінічної симптоматики. Використання "приліжкового" теста дозволило б встановити або виключити СН у 96% випадків неуточненого діагнозу.

Використання NT-proBNP для стратифікації ризику у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

Незважаючи на суттєві успіхи на початку XXI сторіччя у вивченні патогенезу, діагностики і лікування гострого коронарного синдрому (ГКС), він, як і у другій половині минулого сторіччя залишається причиною інвалідизації і смертності населення у всіх розвинутих країнах світу. У Західній Європі і США щорічно помирають близько мільйона чоловік. При цьому 60-70% всіх ГКС припадає на нестабільну стенокардію і інфаркт міокарда без підйому ST. Як свідчать результати проспективних спостережень, хворі з гострим коронарним синдромом мають різний прогноз - у одних пацієнтів він може бути цілком сприятливим, тоді як у іншій групі пацієнтів показники смертності протягом року можуть сягати 39%. У цьому зв'язку важливим є проведення стратифікації ризику у даній групі хворих.

В останні роки розроблені критерії стратифікації ризику у пацієнтів з ГКС без підйому сегменту ST (TIMI Risk Score, ACC/ANA Classification). Одним із передвісників несприятливого прогнозу у таких хворих є підвищення рівня біохімічних маркерів. Можливість використання біохімічних маркерів пошкодження кардіоміоцитів - тропоніну Т (ТнТ) і тропоніну І (ТнІ) з метою проведення стратифікації ризику у хворих з ГКС була переконливо продемонстрована у багатьох великих рандомізованих

дослідженнях.

Встановлено, що рівень BNP швидко підвищується у перші 24 години від початку інфаркта міокарда, а потім стабілізується. У випадках важкого трансмурального ураження можливий 2-й пік підйому BNP на 5 добу, імовірно пов'язаний з постінфарктним ремоделюванням лівого шлуночка.

Рівень NT-proBNP швидко і транзиторно підвищується при навантажувальному тесті у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією і ступінь такого підвищення корелює з розмірами зони ішемії, які вимірювались за даними зображень, одержаних при однофотонній емісійній ядерній томографії. Більше того, рівень NT-proBNP транзиторно зростає після проведення процедури черезшкірної трансклюмінальної коронарної ангіопластики.

У декількох дослідженнях було показано, що рівень NT-proBNP вище у пацієнтів з нестабільною стенокардією, ніж у пацієнтів зі стабільною стенокардією і у практично здорових людей. У одному з них величина підйому концентрації NT-proBNP корелювала з ехокардіографічними даними про локальне порушення рухомості стінки лівого шлуночка, але не з показниками гемодинаміки, одержаними при одночасній катетеризації серця. Більше того, після медикаментозної стабілізації порушення рухомості стінки регресували, а рівень NT-proBNP суттєво знижувався.

Ці дані свідчать про те, що ішемія міокарда підвищує синтез і вивільнення NT-proBNP навіть за відсутності інфаркту міокарда і без попередньої дисфункції лівого шлуночка. Ішемія міокарда може викликати тимчасовий стан надлишкового стресу у стінці лівого шлуночка, що може бути достатнім стимулом для підвищення рівня пептидів.

Вперше прогностичне значення NT-proBNP у пацієнтів з ГКС було продемонстровано у дослідженні FAST. Критеріями включення були гострий ангінозний біль і відсутність підйомів ST на ЕКГ. У ході дослідження було показано, що NT-proBNP є прогностичним маркером поганої виживаності хворих як у найближчий, так і у віддалений періоди спостереження. У дослідженні OPUS TIMI BNP плазми визначали через 40 ± 20 год. з часу початку гострого коронарного синдрому. Встановлено, що початковий рівень BNP корелював з ризиком летального кінця, розвитком СН і інфаркту міокарда, як через 30 днів, так і через 10 місяців після розвитку гострого коронарного синдрому. Більше того, зв'язок між довготривалим ризиком смерті і рівнем BNP не залежав від змін на ЕКГ, а також від таких факторів, як рівень тропоніну T, функціонування нирок і наявності клінічних ознак застійної серцевої недостатності. В іншому дослідженні вивчали показники смертності від ГІМ і нестабільної стенокардії протягом 50 місяців спостереження. За вказаний період померли 14% хворих, при цьому рівень NT-proBNP у групі померлих був втричі вищим, ніж у групі без летальних наслідків. Високий рівень NT-proBNP виступав незалежним предиктором

смертності поряд з класом серцевої недостатності по Killip, віком пацієнтів, фракцією викиду у тому числі і у пацієнтів з безсимптомною СН. У дослідженні було зроблено припущення про те, що рівень NT-proBNP корелює з розміром інфарктної зони.

Прогностичне значення NT-proBNP також було продемонстровано у дослідженні GUSTO-IV, у якому у пацієнтів визначали рівень BNP через 9 год. від початку ангінозного нападу. Метою цього дослідження було оцінити ефективність лікування блокатором рецепторів тромбоцитів IIb/IIIa-абциксімабом хворих, яким раніше не проводили реваскуляризацію міокарда. Це дослідження засвідчило, що високий рівень NT-proBNP у пролікованих пацієнтів був предиктором високої смертності, розвитку клінічно значимої серцевої недостатності протягом 1 року спостереження, але у меншому ступені, ніж тропонін асоціювався з рецидивами ГКС у найближчі 30 днів.

У дослідженні FRISC-II порівнювали інвазивну і неінвазивну тактики лікування хворих з ГКС. У дослідженні вивчались такі прогностичні фактори як підвищення рівня тропоніну Т, кліренсу креатиніну, а також ФВ ЛШ. У результаті було показано, що NT-proBNP є незалежним маркером смертності пацієнтів у короткий і довготривалий (2 роки) періоди спостереження. Крім того було зроблено припущення, що підвищення рівня NT-proBNP у хворих з ГКС і нормальною фракцією викиду пов'язано з діастолічною функцією ЛШ. У цих дослідженнях визначилась перспектива практичного використання використання NT-proBNP для виявлення пацієнтів з високим ризиком несприятливих подій і продемонстровані переваги ранньої антитромбоцитарної терапії.

Таким чином, можна з впевненістю констатувати, що зараз лікар амбулаторно-поліклінічного закладу або сімейний лікар має достатню інформативну базу для оцінки ступеня коронарного ризику у хворих з ГКС без підйому сегменту ST на ЕКГ.

Використання НУП у стаціонарі

Близько 30 % пацієнтів, що виписуються зі стаціонару з діагнозом СН повторно госпіталізуються протягом 3-6 місяців і це значно збільшує фінансове навантаження на систему охорони здоров'я. Пацієнти, що надходять в стаціонар з ознаками декомпенсованої СН зазвичай добре реагують на лікування, однак досі проблематично встановити зв'язок між клінічною симптоматикою і подальшим прогнозом. Грунтуючись на тому, що НУП мають короткий період напівжиття та їх лабораторне визначення не є складним, вони можуть використовуватись як кількісний біомаркер СН, її тяжкості, прогнозу та допомагати у виборі лікування. На жаль, дані рандомізованих клінічних досліджень свідчать про перевагу визначення НУП

при госпіталізації в ПІТ, а при поступленні в стаціонар таких даних недостатньо.

В деяких дослідженнях було виявлено зв'язок між підвищенням НУП та підвищенням тиском заклинювання в легеневій артерії. Можна припустити, що лікування спрямоване на зменшення перевантаження об'ємом та зменшення тиску заклинювання легеневої артерії, призведе до зменшення рівнів НУП.

Для пацієнтів, що надходять з декомпенсацією СН рівні НУП зручно розділяти на 2 типи: рівень НУП при перевантаженні об'ємом ("вологий", з набряками) та рівень НУП при досягненні еуволемії ("сухий").

При гострій СН рівні НУП можуть збільшуватися дуже виразно, хоча деякі дослідження засвідчили, що в певних ситуаціях росту концентрації немає. Це можна пояснити недостатністю синтезу НУП та резистентністю до їх ефектів. При проведенні молекулярного аналізу НУП при гострій СН було виявлено циркуляцію в крові двох альтернативних форм НУП - високомолекулярної неактивної форми proBNP та низькомолекулярної 32-амінокислотної форми BNP.

На сьогодні не існує чітких поглядів на те, чому в деяких пацієнтів, не зважаючи на інтенсивне лікування, рівні НУП не зменшуються. Висувається декілька припущень.

По-перше, високий рівень НУП у пацієнта може бути його рівнем в умовах еуволемії внаслідок персистуючого стресу стінок шлуночків, навіть після усунення гострого епізоду декомпенсації СН.

По-друге, інтенсивна діуретична терапія призводить до внутрішньосудинної дегідратації та призводить до порушення функції нирок із затримкою виведення НУП із організму. Доведено, що у пацієнтів що знаходяться на гемодіалізі з приводу ниркової недостатності рівні НУП є виражено підвищеними.

По-третє, до резистентного підвищення НУП може призводити азотемія викликана інтенсивною діуретичною терапією.

По-четверте, пацієнт з вираженою правшлуночковою недостатністю та асцитом може потребувати значного збільшення діурезу для того аби досягти хоча б незначного зменшення НУП. Суть в тому, що за таких обставин необхідна мобілізація рідини з "третього простору", а не просто зменшення тиску наповнення. За таких умов зменшення НУП можна досягти застосуванням діуретиків та нітратів. Врешті речт, в певних ситуаціях все ж таки призначене лікування не здатне істотно покращити внутрішньосерцеву гемодинаміку.

В клінічній практиці доцільно визначати НУП дворазово: при поступленні та перед випискою коли досягнуто еуволемічного стану. Подальші визначення НУП слід проводити при зміні клінічного перебігу хвороби та контролю за ефективністю лікування.

Деякі дослідження засвідчили, що чим нижчий рівень НУП при виписці, тим менший ризик смерті і повторних госпіталізацій. Звідси висновок, що низький рівень НУП є фактором стабільного перебігу хвороби, (зазвичай I-II ФК). Однак, переконливих даних стосовно рівня НУП при виписці та довгострокового прогнозу немає. Низка клінічних досліджень вказала, що зменшення НУП не проявлялось покращенням довготривалого прогнозу, хоча в дослідженні IMPROVE-CHF позитивний вплив на довготривалий прогноз було доведено. Однак залишається цілий ряд питань стосовно того, чи дійсно даний результат IMPROVE-CHF є достовірним. В будь якому випадку знання еуволемічного рівня НУП у пацієнта дає змогу здійснювати ефективний моніторинг пацієнта протягом 30 днів після виписки.

Хоча деякі дослідження продемонстрували що зменшення рівня НУП в ході лікування на 30% та більше чітко вказує на позитивний прогноз, більш точним маркером залишається рівень досягнутого НУП та його порівняння з рівнем НУП при еуволемії. Пацієнт, у якого незважаючи на лікування, рівень BNP більше 600 пг/мл або рівень NT-pro BNP більший 7000 пг/мл має вкрай поганий прогноз. Визначення рівнів НУП перед випискою для визначення прогнозу не поступається в ефективності доплер-ЕХОк і є дешевшим.

1. Підвищення рівнів НУП більш, ніж на 50% від попереднього рівня, вказує на перевантаження об'ємом.

2. Пацієнт, що надходить з гострою задишкою спричиненою СН та високими рівнями НУП зазвичай має високий тиск наповнення, що є вторинним до перевантаження об'ємом. Лікування спрямоване на зменшення тиску наповнення в подальшому призведе до зменшення концентрації НУП.

3. У пацієнтів з декомпенсованою СН можуть виявлятися змінені форми НУП (високо- та низькомолекулярні).

4. Аналіз НУП завжди повинен проводитись сумісно, враховуючи функцію нирок.

5. НУП повинні визначатись рутинно при поступленні пацієнта та перед випискою (якщо пацієнт еуволемічний).

6. Зниження НУП в ході лікування є саме по собі важливим, однак найточнішим прогностичним маркером смерті та повторних госпіталізацій є досягнутий в ході лікування рівень НУП.

7. $BNP < 350-400$ пг/мл або $NT-proBNP < 4000$ пг/мл при виписці особливо в еуволемічних пацієнтів є передвісником стабільного перебігу хвороби.

8. Якщо зниження рівнів НУП не було досягнуто в ході адекватного та інтенсивного лікування або залишаються підвищеними на момент виписки - то це вказує на поганий прогноз.

Використання НУП у палатах (відділеннях) інтенсивної терапії

Останні десятиліття стали періодом широкого використання в ПІТ методом інвазивного дослідження гемодинаміки та ЕХО-кс. Як виявилось, визначення НУП в умовах ПІТ є високоточним методом діагностики СН, однак рівні, що виключають діагноз СН для більшої специфічності мають бути дещо вищими (більше 150 пг/мл для BNP). Оскільки хворі з кардіогенним набряком легень мають значно вищі рівні НУП, аніж пацієнти з респіраторним дистрес-синдромом, визначення НУП може бути корисним у диференційній діагностиці кардіогенних і некардіогенних набряків легень.

Рівні НУП підвищуються не лише при кардіогенному шоці, але й при септичних станах. Це можна пояснити розвитком дисфункції міокарду внаслідок запального процесу.

Слід відзначити, що визначення НУП не є діагностичним заходом для диференційної діагностики шоківих станів різної етіології.

Рівні НУП змінюються в залежності від процесів вентиляції легень і підвищуються при дихальній недостатності. Це може враховуватись при вирішенні питання про необхідність інтубації пацієнта та строків інтубації. Також, визначення НУП є потужним прогностичним показником ризику виникнення периоперативних ускладнень в серцево-судинній хірургії, прогнозує тривалість госпіталізації, захворюваність і смертність.

1. Визначення НУП дає змогу діагностувати серцеву недостатність в умовах ПІТ.

2. Визначення НУП може бути корисним в проведенні диференційного діагнозу між кардіогенним і некардіогенним набряком легень.

3. НУП можуть бути підвищені при тяжкому сепсисі, септичному шоці і кардіогенному шоці.

4. НУП не можуть використовуватись для диференційної діагностики шоку різної етіології.

5. Динаміка концентрацій НУП може враховуватись при визначенні часу перебування пацієнта на інтубації.

6. Концентрація НУП є показником периоперативних серцевих ускладнень.

Використання НУП в амбулаторній практиці

1. Концентрації НУП, зазвичай, зменшуються на фоні лікування діуретиками, іАПФ, БРА, антагоністами альдостерону і ресинхронізаційної терапії.

2. Бетаблокатори можуть викликати підвищення концентрації НУП на початку лікування. Однак через 6-12 місяців рівні знижуються.

3. Лікування під контролем НУП здатне зменшувати виникнення первинних кінцевих точок (смерті від СН та повторних госпіталізацій).

4. Регулярне визначення функції нирок є необхідною умовою при визначенні концентрацій НУП

5. Підвищення НУП в амбулаторних умовах після виписки пацієнта із стаціонару вказує на неадекватно підібране лікування.

6. Концентрації НУП не є сталими величинами і змінюються щодня. Підвищення рівня НУП більше ніж на 50% при наявності симптомів і об'єктивних ознак вказує на декомпенсацію СН. Підвищення на 25-50% може бути ознакою декомпенсації, однак необхідно більш ретельно враховувати інші фактори. Підвищення менш ніж на 25% може бути наслідком нормальної варіабельності концентрації НУП в плазмі.

7. У стабільного пацієнта необхідно визначати НУП (базовий рівень) для більш точної трактовки змін концентрації НУП у майбутньому.

8. Поєднання симптомів СН, збільшення маси тіла та підвищення рівнів НУП очевидно є найкращим способом швидко передбачити декомпенсацію СН.

Визначення НУП для скринінгу субклінічних уражень

Визначення НУП є доцільним для скринінгу великої групи асимптоматичних пацієнтів на предмет лівошлуночкової систолічної дисфункції серед осіб як низького так і високого ризику (після ІМ, у діабетиків, у погано контрольованих гіпертоніків, осіб похилого віку). Оптимальним показником для виключення СН є $BNP < 100 \text{ pg/ml}$ або $NT\text{-proBNP} < 400 \text{ pg/ml}$.

Вищевикладене дає підстави стверджувати, що мозковий натрійуретичний пептид та N-термінальний фрагмент pro-BNP є надійними маркерами діагностики серцевої недостатності, а їх визначення дозволяє своєчасно виявити серцеву недостатність, оцінити найближчий та віддалений прогноз, а також ефективність терапії. Все це і визначає доцільність широкого впровадження діагностичних тест-систем.

В Україні з успіхом використовується CITO TEST NT-proBNP - імунохроматографічний тест на визначення NT-proBNP .

Нижче наведені особливості тесту, методика використання та можливості практичного застосування у лікарняній практиці

ІНСТРУКЦІЯ по використанню імунохроматографічного тесту на визначення NT-proBNP

CITO TEST NT-proBNP

**Імунохроматографічний тест на визначення NT-proBNP
(цільна кров/сироватка/плазма)**

Використання

CITO TEST NT-proBNP представляє собою швидкий, імунохроматографічний тест для якісного виявлення N-термінальної мозкової фракції натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) в цільній крові, сироватці, плазмі з метою діагностики серцевої недостатності на ранніх (доклінічних) стадіях, диференційної діагностики синдромів задишки та набряку, для виявлення пацієнтів з високим ризиком виникнення кардіоваскулярних подій.

Коротке пояснення

Серцева недостатність (CH) - це стан, при якому серце не здатне забезпечувати достатню циркуляцію крові в органах та тканинах тіла. NT-proBNP, N-термінальна мозкова фракція натрійуретичного пропептиду, корелює з ризиком виникнення CH. Тому, його виявлення як специфічного маркера цього стану широко використовується для діагностики ГКС. В нормі можлива присутність невеликої кількості пептиду у сироватці людини, однак підвищення рівня NT-proBNP свідчить про розвиток CH.

Визначення NT-proBNP дозволяє діагностувати початкову стадію серцевої дисфункції у випадку її безсимптомного перебігу у пацієнтів з наявністю органічних уражень серця.^{1,2,3} Європейська Асоціація Кардіологів з питань діагностики та лікування гострого коронарного синдрому в своїх рекомендаціях вказує на доцільність клінічного застосування визначення NT-proBNP, зважаючи на його високу прогнозуючу цінність.⁴

CITO TEST NT-proBNP є однокроковим тестом для визначення NT-proBNP в цільній крові, сироватці або плазмі. Чутливість тесту складає 450 пг/мл.

Принцип

Тест на визначення NT-proBNP є якісним горизонтально-поточним імунохроматографічним аналізом для визначення NT-proBNP в цільній крові, сироватці або плазмі. Під час дослідження проходить взаємодія зразку крові з нанесеними заздалегідь на мембрану антитілами до NT-proBNP. Потім суміш мігрує вздовж мембрани під дією капілярної сили і реагує з імобілізованими на мембрані реагентами з утворенням кольорової

тестової лінії. Поява лінії вказує на позитивний результат тестування і, навпаки, її відсутність - на негативний. Контрольна лінія завжди з'являється на касеті і є внутрішнім контролем виконання тестування. Поява її свідчить, що була використана достатня кількість зразку і заповнення капілярів мембрани відбулося.

Застереження

- Для професійної *in vitro* діагностики. Не використовувати після закінчення терміну придатності.

- Тест повинен залишитися в запаяному пакеті до початку використання.

- Не палити, не пити, не їсти в місцях знаходження зразків чи тест-систем.

- Не використовувати тест, якщо пакет був пошкоджений.

- Дотримуйтесь правил безпеки при заборі, використанні, тестуванні зразків крові, які є потенційно біологічно небезпечними.

- При роботі зі зразками необхідно носити захисний одяг: халат, рукавиці та окуляри.

- Після тестування тест слід знищити в контейнері для біологічно небезпечних матеріалів.

- Вологість і температура можуть вплинути на результати тесту.

Зберігання і стабільність

Тест необхідно зберігати у запаяному пакеті при кімнатній температурі або у холодильнику від 2 до 30°C. Тест зберігає стабільність до моменту закінчення терміну придатності, що вказаний на запаяному пакеті. Тест повинен знаходитися у запаяному пакеті аж до моменту використання.

НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ. Не використовувати після закінчення терміну придатності. Термін придатності 24 місяці.

Забір зразку та підготовка

CITO TEST NT-proBNP може бути проведений на зразках цільної крові (з вени чи пальця), сироватки чи плазми.

Для забору цільної крові з пальця:

- Помийте руки пацієнта теплою водою з милом або протріть змоченою у спирті ваткою.

- Руками від зап'ястя до кінчиків пальців, необхідно розім'яти середній або безіменний пальці, не торкаючись міста проколу.

- Проколить шкіру стерильним ланцетом. Витріть першу каплю крові.

- Масажуючи руку від зап'ястя до пальців, отримайте утворення достатньої краплі крові.

- Розташуйте палець пацієнта так, щоб краплина крові з пальця

знаходилась над місцем її введення до тест-касети.

- Додайте 3 краплини крові з пальця пацієнта у лунку для зразку на касеті (S), уникаючи торкання пальцем до тест-системи.

- Відділіть сироватку та плазму як можна швидше для уникнення гемолізу. Використовуйте тільки негемолізовані зразки.

- Для отримання більш точних результатів рекомендується проводити тестування одразу після того як зразок був взятий. Не залишати зразки на тривалий час при кімнатній температурі. Зразки сироватки та плазми можуть зберігатися при температурі 2-8°C протягом 3 днів. Для тривалого зберігання зразки повинні зберігатися при температурі нижче -20°C. Цільну кров з вени потрібно зберігати при температурі 2-8°C, якщо тестування буде проведене протягом 2 днів. Не заморожувати зразки цільної крові. Зразки цільної крові з пальця треба тестувати відразу після того як зразок був взятий.

- Перед тестуванням доведіть зразки до кімнатної температури. Розморозьте заморожені зразки і збовтайте перед тестуванням. Зразки не можна заморожувати і розморозувати декілька раз.

- Для транспортування зразків їх потрібно відповідно упакувати.

Матеріали

Надані матеріали

- ◆ Тест-касета
- ◆ Буфер
- ◆ Одноразова піпетка
- ◆ Інструкція
- Необхідні, але не надані матеріали
- ◆ Годинник
- ◆ Ланцет (тільки для цільної крові з пальця)
- ◆ Центрифуга
- ◆ Контейнер для забору зразків

Процедура тестування

Перед тестуванням доведіть тест, зразки, буфер до кімнатної температури (15-30°C).

1. Дістаньте тест із запаяного пакету і використайте як можна швидше. Для отримання кращого результату, тестування треба проводити одразу після відкриття запаяного пакету з тестом.

2. Покладіть тест на чисту і рівню поверхню.

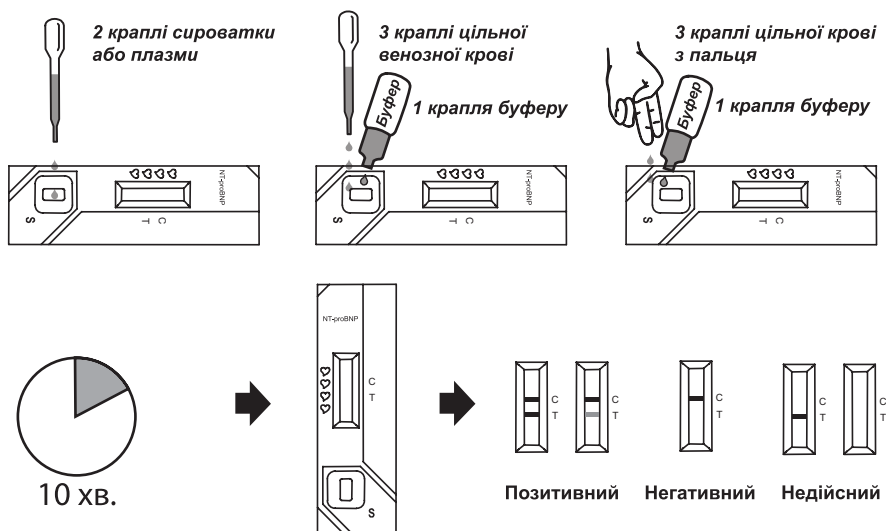
Для зразків сироватки чи плазми: тримаючи піпетку вертикально, додайте 2 краплі сироватки чи плазми (приблизно 50 мкл) у лунку для зразку на касеті (S), зазначте час.

Для зразків цільної крові з вени: тримаючи піпетку вертикально,

додайте 3 краплі цільної крові з вени (приблизно 75 мкл) у лунку для зразку на касеті (S), потім додайте 1 краплю буферу (приблизно 40 мкл), зазначте час.

Для зразків цільної крові з пальця: додайте 3 краплі крові (приблизно 75 мкл) у лунку для зразку на касеті (S), потім додайте 1 краплю буферу (приблизно 40 мкл), зазначте час.

3. Почекайте поки кольорова лінія чи лінії з'являться. Результати слід перевірити через 10 хвилин. Не приймайте до уваги результат тестування після 20 хвилин.



Інтерпретація результату

Результат позитивний:* з'являються дві чіткі кольорові лінії. Одна лінія повинна з'явитися на контрольній ділянці (C), друга лінія повинна з'явитися на тестовій ділянці (T).

***УВАГА:** інтенсивність кольору лінії на тестовій ділянці (T) залежить від концентрації в зразку антитіл до NT-proBNP. Тому, будь-яку інтенсивність забарвлення лінії на тестовій ділянці (T) потрібно вважати позитивною.

Результат негативний: одна лінія з'являється на контрольній ділянці (C), на тестовій ділянці (T) лінія не з'являється взагалі.

Результат недійсний: відсутність контрольної лінії (C). Недостатня кількість зразку, неправильна техніка виконання тестування чи псування реагентів є вірогіднішими причинами відсутності контрольної лінії. Перегляньте техніку виконання та повторіть процедуру тестування з новим тестом.

Контроль якості

Тест має внутрішній контрольний пристрій. Кольорова лінія, яка з'являється на контрольній ділянці тесту (С), є тим самим внутрішнім контрольним пристроєм. Вона підтверджує достатню кількість зразку і правильну техніку виконання тестування. Також рекомендується щоб позитивний і негативний контролі використовувались для перевірки правильності роботи тесту.

Обмеження

1. Тест на визначення NT-proBNP є якісним аналізом для професійної in vitro діагностики. За допомогою даного тесту можливе виявлення NT-proBNP в цільної крові, сироватці або плазмі. Не можливо визначити кількісний вміст чи ступінь підвищення концентрації NT-proBNP в зразку крові.

2. Тест на визначення NT-proBNP лише вказує на наявність NT-proBNP в зразку цільної крові, сироватці або плазмі і не повинен бути єдиним критерієм діагностики СН.

3. Тест на визначення NT-proBNP не виявляє NT-proBNP у зразку, якщо його рівень нижче 450 пг/мл. Отримання негативного результату не виключає можливості розвитку СН.

4. Остаточний діагноз повинен бути встановлений лікарем після всіх клінічних та лабораторних досліджень.

5. Навіть якщо отримали позитивний результат тестування необхідно провести повне клінічне обстеження хворого для підтвердження діагнозу.

6. Існує ймовірність, що деякі зразки цільної крові з підвищеною в'язкістю або ті, що зберігались більше 2 днів, можуть утратити здатність належним чином просуватись по капілярам мембрани тесту. В такому випадку потрібно повторити тестування зі зразком сироватки або плазми того ж пацієнта, використовуючи нову тест-касету.

Характеристики роботи тесту

CITO TEST NT-proBNP було порівняно з іншим комерційними тестами на визначення NT-proBNP. При цьому була визначена повна відповідність у >99,9%.

Чутливість та специфічність

CITO TEST NT-proBNP було порівняно з іншим комерційними тестами на визначення NT-proBNP, використовуючи ті ж клінічні зразки крові. Результат дослідження показує, що чутливість NT-proBNP Rapid Test складає > 99,9% та специфічність - 98,8% відносно CLIA Test.

Метод	CLIA			Загальний результат
	Результати	Позитивний	Негативний	
CITO TEST NT-proBNP	Позитивний	49	2	51
	Негативний	0	168	168
	Загальний результат	49	170	219

Відносна чутливість:

>99.9% (92.8%-100.0%)*

Відносна точність:

>99.9% (96,8%-100.0%)*

Відносна специфічність:

98.8% (95.8%-99.9%)*

* 95% Інтервал довіри

Точність

Внутрішньосерійна точність дослідження

Збіг результатів ряду вимірів був визначений, використовуючи 10 тестувань, кожне з 3 серіями тестів та зразків крові з рівнем пептиду 0 пг/мл, 450 пг/мл, 1 000 пг/мл, 3 000 пг/мл. Значення були правильно визначені у 99% випадків.

Міжсерійна точність дослідження

Збіг результатів ряду вимірів був визначений 3 незалежними тестуваннями, використовуючи зразки крові з рівнем пептиду 0 пг/мл, 450 пг/мл, 1 000 пг/мл, 3 000 пг/мл. Були протестовані 3 різні серії тест-систем. Результати були правильно визначені у 99% випадків.

Перехресна чутливість

Проведено тестування за допомогою тесту на визначення NT-proBNP на зразках крові, що містили 50 мг/мл людського альбуміну, 350 мг/мл білірубину, 20 мг/мл гемоглобіну, 10 мг/мл холестерину та 40 мг/мл тригліцеридів. Під час дослідження перехресної реактивності виявлено не було.

Також було проведено тестування за допомогою тесту на визначення NT-proBNP на зразках крові, що містили нижче вказані речовини**. Перехресної реактивності виявлено не було.

** Ацетамінофен, ацетилсаліцилова к-та, анізодамід, аскорбінова к-та, атенолол, аторвастатин кальціум, бісопролол фумарат, гідрохлортіазид, дігосин, ізосорбиду мононітрат, диклофенак, еритроміцин, каптоприл, кінін, кофеїн, лабеталол, пентоксифілін, флунаризина гідрохлорид, хлорамфенікол, фурсосемід, фенобарбітал, хлордіазеподоксид, цилазаприл, метапрололу тартрат, DL-тирозин, раміприл, триметаприм, верапаміл, ніфедипін, оксазепам.

Висновок

Таким чином, враховуючи доведену ефективність визначення маркеру NT-proBNP у клінічній практиці зрозумілим стає використання його лікарями кардіологами, терапевтами, сімейними лікарями.

Швидкий якісний тест CITO TEST NT-proBNP, ТОВ "Фармаско" необхідний в ургентних ситуаціях з метою первинної діагностики серцевої недостатності. Скринінгові профілактичні огляди пацієнтів із груп ризику по серцевій недостатності дозволять виявляти хворих на початкових доклінічних стадіях та своєчасно призначати адекватну терапію. У сукупності дані клінічного, інструментального обстеження, дані CITO TEST NT-proBNP з високою вірогідністю вкажуть на причину задишки у хворих, молодших 50 років, а негативний результат тесту CITO TEST NT-proBNP дозволить виключити діагноз серцевої недостатності та зробити точний прогноз щодо виникнення кардіоваскулярних подій найближчим часом. Тому визначення NT-proBNP за допомогою швидкого тесту, що є простим у використанні, не потребує лабораторного устаткування, та дає результат через 10 хвилин має стати обов'язковим етапом обстеження хворих у приймальню відділенні, амбулаторному обстеженні, при первинному огляді хворих.

Список літератури:

1. Daniels L.B., Maisel A. B-type natriuretic peptide : time to incorporate natriuretic peptides in our practice. *J. Cardiovas. Med.*-2006.-V.7. -P.414-415.
2. Dao Q., Krishnaswamy P., Kazanegra R. e.a. Utility of B-natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am. Coll.Cardiol.*-2001.-V.37.-P.379-385.
3. Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S. e.a. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress sn patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*-2006.-V.47. -P.742-748.
4. Horwich T.B., Hamilton M.A., Fonarow G.C. B-type natriuretic peptide levels sn obese patients with advanced year failure. *J.Am. Coll. Cardiol.* -2006.-V.47.-P.85-90.
5. Januzzi J., Camargo C.A., Anwaruddin S.e.a. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency departament (PRIDE) study. *Am.J.Cardiol.*-2005.-V.95.V.948-954.
6. Lam C.S., Burnett Jr.JC., Costello-Boerrigter L., Rodeheffer R.J., Redfield M.V. Alternate cscrulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population/*J/Am. Coll. Cardiol/*-2007.-V.49.-P. 1193-1202/
7. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. e.a. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide sn the emergency diagnosis of heart failure. *N.Engl.J. Med.*-2002.-V.347.-P.161-167.
8. Miller W.L., Hartman K.A., Burritt M.F. e.a. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure. The impjrtnace of change over time. *Circ.*-2007.-V.116.- P.249-257.
9. Mueller C., Scholler A., Laule-Killian K. e.a. Use of B-type natriuretic peptide sn the evaluation and management of acute dyspnea. *N.Engl.J. Med.*-200.-V.350.-P.647-654.
10. Mueller C, Laule-Killian K., Schindler C. e.a. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Archives of Internal Medicine.*-2006.-V.166.-P.1081-1087.
11. Nieminen M.S., Bshm M., Cowie M.R. e.a. Executive summary of the guidelines jf the diagnosis and treatment of acute healt failure: the Tasc Force on Acute Healt Failure on the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*-2005.-V.26(4).-P.384-416.
12. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobson S.J. e.a. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation.*-2004.-V.109.-P.3176-3181.
13. Shelton R.J., Clark A.L., Goode K., Cleand J.G. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.*-2006.-V.27 (19).-P. 2353-2361.
14. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. e.a. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005). *Eur. Heart J.*-2005.-V.26.-1115-1141.
15. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. e.a. Plasma natriuretic peptide levels and the risc of cardiovascular events and death. *N. Engl. J. Med.*-2004.-V.350.-P.655-663.



Українська медична компанія
"ФАРМАСКО" - провідний постачальник
швидких тестів для українських закладів
охорони здоров'я, лікарів та пацієнтів.

ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

Компанія "Фармаско" виконує соціальну функцію, проводячи широку просвітницьку роботу, в основу якої покладені рекомендації ВООЗ в області діагностики пріоритетних для світової охорони здоров'я захворювань, зокрема - ВІЛ-інфекції, вірусного гепатиту В і С.

За 7 років існування компанія "Фармаско" зайняла перше місце на ринку швидких тестів. За свої досягнення компанія отримала визнання з боку професіоналів фармацевтичної галузі ("Панацея 2006", "Панацея 2007", "Панацея 2009") та споживачів ("Фаворит успіху 2008").

На сьогоднішній день компанія "Фармаско" пропонує українським лікарям і пацієнтам широкий перелік швидких тестів.

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ АКУШЕРСЬКО-ГІНЕКОЛОГІЧНИХ СТАНІВ

- ◆ Тест-смужка для визначення вагітності **SECRET™** (25 мМО/мл)
- ◆ Ультрочутлива тест-смужка для раннього визначення вагітності **ULTRA™** (10 мМО/мл)
- ◆ Струменевий тест для раннього визначення вагітності **DUET™** (20 мМО/мл)
- ◆ Ультрочутливий тест-касета для раннього визначення вагітності **SEZAM™** (10 мМО/мл)
- ◆ Набір струменевих тестів для визначення овуляції **SOLO™**
- ◆ Набір тест-смужок для визначення овуляції **SOLO™ mini**
- ◆ Набір струменевих тестів для визначення менопаузи **MENOTEST™**
- ◆ Тест-касета для визначення патологічної вагітності **INEXSCREEN**
- ◆ Тест для виявлення навколоплідних вод у вагінальних виділеннях **Actim™ Prom**
- ◆ Тест для визначення готовності шийки матки до пологів **Actim™ Partus**

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

- ◆ Швидкий тест для діагностики гепатиту В **CITO TEST™ HBV COMBO** (HBsAg, HBsAg Ultra, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb)
- ◆ Швидкий тест для діагностики рота- та аденовірусної інфекції **CITO TEST™ ROTA-ADENO**
- ◆ Швидкий тест для діагностики грипу А та В **CITO TEST™ INFLUENZA A+B**

- ◆ Швидкий тест для діагностики гепатиту С **CITO TEST™ HCV**
- ◆ Швидкий тест для діагностики ВІЛ-інфекції 1 та 2 типу **CITO TEST™ HIV 1/2**
- ◆ Швидкий тест для діагностики ВІЛ-інфекції 1, 2 типу та субтипу О **CITO TEST™ HIV 1/2/O**

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

- ◆ Швидкий тест для визначення альфафетопротеїну **CITO TEST™ AFP**
- ◆ Швидкий тест для виявлення ракоембріонального антигену **CITO TEST™ CEA**
- ◆ Швидкий тест для виявлення простатоспецифічного антигену **CITO TEST™ PSA, CITO TEST™ PSA Ultra**
- ◆ Швидкий тест для виявлення прихованої крові у калі **CITO TEST FOB**

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ КАРДІОМАРКЕРІВ

- ◆ Швидкий тест для визначення міоглобіну **CITO TEST™ Myoglobin**
- ◆ Швидкий тест для визначення тропоніну I **CITO TEST™ Troponin I**
- ◆ Швидкий тест для визначення КК-МВ **CITO TEST™ CK-MB**
- ◆ Швидкий тест для визначення N-термінальної мозкової фракції натрійуретичного пропептиду **CITO TEST™ NT- proBNP**
- ◆ Швидкий тест для визначення тропоніну I, КК-МВ, міоглобіну **CITO TEST™ Troponin I, CITO TEST™ CK-MB, CITO TEST™ Myoglobin**

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЗПСШ

- ◆ Швидкий тест для діагностики сифілісу **CITO TEST™ Syphilis**
- ◆ Швидкий тест для діагностики гонореї **CITO TEST™ Gonorrhoea**
- ◆ Швидкий тест для діагностики хламідіозу **CITO TEST™ Chlamydia**

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

- ◆ Швидкий тест для виявлення антигену Хелікобактер Пілорі **CITO TEST™ H.Pilori Ag**
- ◆ Швидкий тест для виявлення антитіл до Хелікобактер Пілорі **CITO TEST™ H.Pilori Ab**
- ◆ Швидкий тест для діагностики гострого панкреатиту **Actim™ Pancreatitis**

ШВИДКІ ТЕСТИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ НАРКОТИЧНИХ РЕЧОВИН

- ◆ Тест-касета **SNIPER™** для одночасного визначення від 1 до 10 наркотичних речовин (маріхуана, кокаїн, морфін, метамфетамін, амфетамін, фенциклідин, метадон, екстазі, барбітурати, бензодіазепіни) та їх метаболітів у сечі

ТЕСТ-СМУЖКИ ДЛЯ АНАЛІЗУ СЕЧІ ТА АНАЛІЗАТОР СЕЧІ СІТОЛАВ™

◆ Для швидкої оцінки від 1 до 11 параметрів (кетонів, глюкози, білку, рН, питомої ваги, крові, лейкоцитів, білірубину, уробіліногену, нитритів, аскорбінової кислоти)

АНАЛІЗАТОР Turbox plus® ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

СПЕЦИФІЧНИХ БІЛКІВ (орозомукоїд, альфа-1-антитрипсин, антитромбін III, антистрептолізин O, аполіпопротеїни A1, B, компоненти системи комплемента C3, C4, C-реактивний протеїн, фібриноген, гаптоглобін, імуноглобуліни A, G, M, мікроальбумінурія, преальбумін, ревматоїдний фактор, трансферин).

АНАЛІЗАТОРИ HemoCue®:

HemoCue Hb 201+ - аналізатор гемоглобіну.

HemoCue Hb 301+ - аналізатор гемоглобіну.

HemoCue Hb plasma\low - аналізатор низьких концентрацій гемоглобіну.

HemoCue Glucose 201+ - аналізатор глюкози в крові.

HemoCue Microalbumin 201+ - аналізатор мікро альбуміну в сечі.

Медична компанія "ФАРМАСКО" - лідер на ринку швидкої діагностики в Україні!

Реєстраційні свідоцтва МОЗ України:

№ 1856/2003 від 16.05.2008; 3884/2005 від 30.05.2008; 8426/2008 від 03.12.2008; 3678/2005 від 23.02.2005; 1856/2003 від 16.05.2008; 5138/2006 від 26.05.2006; 5656/2006 від 02.11.2006; 7119/2007 від 26.10.2007; 4162/2005 від 29.07.2005; 7622/2008 від 28.03.2008; 588/06-300200000 від 13.03.2006; 362/03-300200000 від 19.09.2003; 363/03-300200000 від 19.09.2003; 517/05-300200000 від 26.07.2005; 518/05-300200000 від 26.07.2005; 519/05-300200000 від 26.07.2005; 4346/2005 від 04.10.2005; 4900/2006 від 31.03.2006; 5281/2006 від 18.07.2006; 407/03-300200000 від 09.12.2003; 5971/2007 від 26.01.2007; 6080/2007 від 15.02.2007; 5746/2006 від 21.11.2006; 5657/2006 від 02.11.2006.

З усіх питань прохання звертатися:

ТОВ "ФАРМАСКО". ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ.

тел.: (+38-044) 537 08 04

www.pharmasco.com, e-mail: contact@pharmasco.com.