

Az N-terminális pro-B natriureticus peptid mérésének korai ismétlése akut szívelégtelenség miatt hospitalizált betegeken

Tomcsányi János dr. ■ Somló Miklós dr. ■ Bózsik Béla dr.
Frész Tamás dr. ■ Nagy Erzsébet dr.

Betegápoló Irgalmasrend Budai Irgalmasrendi Kórháza, Budapest

Bevezetés: A szívelégtelenség gyanúja miatt hospitalizált szívelégtelen betegeknél a natriureticus peptidek meghatározása mind a diagnózis megerősítése, mind pedig a prognosztika szempontjából fontos. A kezelés hatására jelentkező natriureticuspeptidszint-változás mértéke a prognózis egyik meghatározója.

Célkitűzés: Annak eldöntése, hogy az akut szívelégtelenség miatt felvett betegeknél a felvételi natriureticus peptid korai ismétlése eredményez-e olyan változást, amely befolyásolhatja a diagnózist és a prognózist.

Módszer: Prospektív adatgyűjtés a 2017 és 2018 között a Budai Irgalmasrendi Kórház Kardiológia osztályán kezelt akut szívelégtelen betegekre vonatkozóan, az N-terminális pro-B natriureticus peptid (NT-proBNP) szintjének a felvételkor és 12 órán belül ismételt mérési értékeinek összehasonlítására. Azon betegek adatait elemeztük, akiknek a felvételt indokoló panaszai 24 órán belül kezdődtek, és a panaszokat szívelégtelenség okozta.

Eredmények: A vizsgált 23 beteg átlagéletkora $77,9 \pm 8,3$ év volt. A betegek nagy részénél a szívelégtelenséget csökkent szisztolés balkamra-funkciót okozta. Ezen betegeknél az ejekciós frakció $34,1 \pm 3,9\%$ -nak adódott. A panasz kezdetétől eltelt idő $6,7$ óra $\pm 2,2$ óra volt, míg az ismételt biomarkermeghatározásig eltelt idő $6,5 \pm 2,2$ órát tett ki a felvételi mérés időpontjához képest. Az NT-proBNP medián értéke 5064 pg/ml-ről 8847 pg/ml-re emelkedett ($p < 0,0005$) a 6 órás kontroll során, ami 75%-os növekedést jelentett. A hs-troponin-T átlaga 46 ± 25 ng/l-ről 78 ± 51 ng/l-re növekedett ($p < 0,002$).

Következtetések: Akut szívelégtelenségben jelentős NT-proBNP-emelkedés várható a felvételt követő korai, ismételt mérés eredményeként. Ennek ismerete mind diagnosztikai, mind prognosztikai szempontból jelentőséggel bírhat. A megfigyelésnek nagyszámú betegen való validálása szükséges.

Orv Hetil. 2018; 159(25): 1009–1012.

Kulcsszavak: akut szívelégtelenség, biomarker, NT-proBNP, troponin, prognózis

The value of early repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement in acute heart failure

Introduction: The determination of natriuretic peptide levels in patients hospitalized for suspected acute heart failure is important for the confirmation of the diagnosis and for the prognosis. Changes in natriuretic peptide levels in response to therapy have a strong prognostic value.

Aim: To decide whether repeated natriuretic peptide measurements for acute heart failure show changes that could influence the diagnosis and/or the prognosis.

Method: Prospective data collection was carried out of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels on admission and within 12 hours in patients hospitalized for acute heart failure. Only the data of those patients were analyzed whose symptoms started within 24 hours prior to admission and were due to acute heart failure.

Results: The 23 patients whose data we analyzed had an average age of 77.9 ± 8.3 years. Most of them had left ventricular systolic dysfunction with an average ejection fraction of $34.1 \pm 3.9\%$. The time between the start of symptoms and the first measurement was 6.7 ± 2.2 hours, while the time until the repeated determination was 6.5 ± 2.2 hours after the first measurement. The median value of the NT-proBNP levels in the 6 hours control showed an increase from 5064 pg/mL to 8847 pg/mL ($p < 0.0005$), which amounts to a 75 percent increase – mean hs-troponin T showed an increase from 46 ± 25 ng/L to 78 ± 51 ng/L ($p < 0.002$).

Conclusions: A significant increase in NT-proBNP levels is to be expected in early repeated measurement after hospital admission. This fact could have diagnostic and prognostic consequences if validated in a larger patient population.

Keywords: acute heart failure, biomarker, NT-proBNP, troponin, prognosis

Tomcsányi J, Somló M, Bózsik B, Frész T, Nagy E. [The value of early repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement in acute heart failure]. *Orv Hetil.* 2018; 159(25): 1009–1012.

(Beérkezett: 2018. február 18.; elfogadva: 2018. március 25.)

Rövidítések

ACEI = (angiotensin-converting enzyme inhibitor) angiotenzinkonvertálóenzim-gátló; ARNI = (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) angiotenzinreceptor- és neprilizingátló; BNP = (brain natriuretic peptide) B típusú (agyi) natriureticus peptid; EF = ejekciós frakció; HFrEF = (heart failure with reduced ejection fraction) alacsony ejekciós frakciójú szívelégtelenség; hs = (high-sensitivity) magas szenzitivitású; NT-proBNP = (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) N-terminális pro-B natriureticus peptid

A szívelégtelenség magas prevalenciával és magas mortalitással járó kórkép [1–4]. Ezért a korai diagnosztika és az adekvát kezelés igen nagy jelentőséggel bír, csökkenti a hospitalizációt, és javítja a betegek túlélését [5].

Mind a diagnosztikában, mind a prognosztikában kiemelkedő labordiagnosztikai szerepe van a natriureticus peptid meghatározásának [6–7].

A natriureticus peptidok közül a B típusú natriureticus peptid (BNP) és az N-terminális pro-B natriureticus peptid (NT-proBNP) került klinikai alkalmazásra [8]. Ezek a biomarkerek mind az akut, mind a krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknél bizonyítottan növelik a diagnózis és a prognózis hatékonyságát [3, 9–11]. A prognózmeghatározás egyik módja mindkét szívelégtelenségi formában, hogy a natriureticus peptid felvételi értékét összevetik a kórházból való távozási értékkel, és a változás nagyságából lehet következtetni a várható prognózisa és rehospitalizációra [12–14]. Ugyanakkor az akut szívelégtelen betegeknél még nem vizsgálták annak kérdését, hogy az akut panaszok mellett a felvételi NT-proBNP-szint mennyire az a maximális érték, amelyhez később viszonyítani lehet a kezelés hatására bekövetkező változást.

Ezért prospektív adatgyűjtésünk célja az volt, hogy megvizsgáljuk, mennyire változik az akut szívelégtelenség miatt felvett betegek NT-proBNP-értéke, ha ismételt mérést végzünk 6–12 órán belül.

Betegek és módszer

2017 és 2018 között azon betegek adatait gyűjtöttük, akiknél hospitalizációt igénylő szívelégtelenség volt a felvételi diagnózis, és a kórházból való távozáskor is ezzel a diagnózissal lettek elbocsátva, és akiknél felvételnél,

majd azt követően 6–12 órán belül ismételt NT-proBNP-meghatározás. Nem vizsgáltuk azon betegek adatait, akiknél az akut szívelégtelenség hátterében akut coronariaszindróma vagy akut pulmonalis betegség állt, valamint azon szívelégtelen betegeket, akiknek a szívelégtelenséggel összefüggő panaszai több napja kezdődtek, és progrediáltak. Az NT-proBNP-mérésre az Elecsys immunkémiai analizátoron elektrolumineszcenciás (ECLIA) módszert használtuk (Roche, Bazel, Svájc). A betegeknél figyelembe vettük a hospitalizációt jelentő tünetek kezdetének időpontját, és azokat a betegeket vizsgáltuk, akiknél az akut szívelégtelenség panaszai valóban akut, 24 órán belül kezdődtek. A betegek ejekciós frakciójának meghatározására az echokardiográfiás Simpson-módszert használtuk. A 24 órán belüli akut szívelégtelen betegeknél meghatározásra került a hs-troponin-T szintje is. Azoknál a betegeknél, akiknél a klinikum és/vagy az EKG és/vagy a laborparaméterek akut coronariaszindrómára utaltak, koronarográfia történt. Amennyiben ez alátámasztotta a heveny ischaemiát a szívelégtelenség hátterében, úgy ezek a betegek kizárásra kerültek. A statisztikai feldolgozáskor az NT-proBNP-eloszlás változását a nonparametrikus Wilcoxon statisztikai módszerrel jellemeztük, míg a hs-troponin-T átlagos növekedésének vizsgálatára a páros Student-féle t-próbát alkalmaztuk. A számításokat az SPSS 20.0.0 (IBM Corp., Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok) statisztikai programmal végeztük.

Eredmények

Vizsgálatunkban 23 olyan beteg klinikai és laboradatait elemeztük, akik megfeleltek a kritériumoknak.

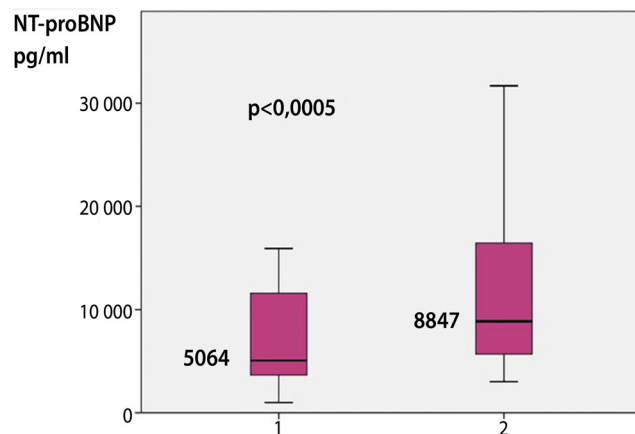
Az 1. táblázat a betegek demográfiai adatait és a szívelégtelenséget kiváltó etiológiai adatokat foglalja össze. Ebből látható, hogy egy idős, döntően csökkent ejekciós frakciójú betegcsoport NT-proBNP- és hs-troponin-T-változását mértük.

Az etiológiai tényezők alapján jól látható a magas komorbiditás aránya, ahol a hypertonia és az ismert ischaemiás szívbetegezés a leggyakoribb.

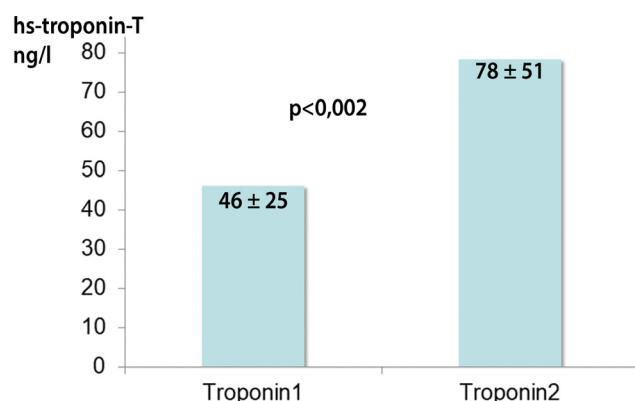
Az NT-proBNP-érték változását a felvételnél képest az 1. ábra mutatja. Az NT-proBNP szignifikáns növekedése ($p < 0,0005$) 75%-os emelkedést jelentett, aminek a prognosztika szempontjából is jelentősége van. Egy betegnél változtatta meg a labordiagnózist az ismételt

1. táblázat | A vizsgálatban részt vevő akut szívelégtelen betegek demográfiai adatai és társbetegségei

ISZB	30%
HPT	35%
DCM	13%
Afi	24%
Vitium	17%
Életkor	77,9 ± 8,3 év
Nő/férfi	17/6
Panasz kezdete és az első NT-proBNP közötti idő	6,7 ± 7,9 óra
Ismétlés	6,5 ± 2,2 óra
HFrEF (15)	34,1 ± 3,9
GFR	42,8 ± 17,2



1. ábra | A felvételtkor mért és a 6 órával későbbi NT-proBNP-laborértékek eloszlása



2. ábra | A felvételtkor mért és a 6 órával későbbi hs-troponin-T-laborértékek átlaga

NT-proBNP-mérés, amikor is a kiindulási szint még nem érte el az ajánlásban szereplő diagnózist megerősítő (rule in) laborkritériumot, míg a 6 órával későbbi (2,5× növekedés) már igen. A betegeknél az NT-proBNP-vel pár-

huzamosan megmért ismételt hs-troponin-T szintén szignifikáns emelkedést jelzett ($p < 0,002$), amint azt a 2. ábra mutatja.

Megbeszélés

Az akut dyspnoés panaszok hátterében gyakran áll szívelégtelenség. A szívelégtelenség gyanúja esetén ezért diagnosztikus célból a klinikai kép mellett a natriuretikus peptid biomarkerek tudnak nagy segítséget nyújtani. Kifejezetten hasznos ez olyan esetekben/helyzetekben, amikor „nincsen kéznél” nagy tapasztalatú, echokardiográfiát is végző szakember, ami napjainkban egyre gyakrabban előfordul. Ennek a kiindulási natriuretikuspeptid-szintnek azonban nemcsak diagnosztikus, hanem prognosztikai jelentősége is van. Ezen kiindulási szintnek mind az abszolút értéke, mind a kezelés hatására jelentkező csökkenésének mértéke, stagnálása, rosszabb esetben további növekedése prognosztikai jelentőséggel bír. Kórházunkban (házánkban az elsők között) 2001 óta történik NT-proBNP-meghatározás [16]. Az NT-proBNP az egyik legelfogadottabb biomarkere ennek a kórképnek, amellyel kapcsolatban jelentős tapasztalatot halmoztuk fel intézetünkben. Ez idő alatt nem volt ritka az a megfigyelés, hogy az akut szívelégtelenség jelentős javulását nem követte az NT-proBNP-szint jelentős csökkenése. Vizsgálatunk azt a hipotézisünket erősítette meg, hogy az akut szívelégtelenséggel felvett betegnél felvételtkor nem a maximális NT-proBNP-szintet mérjük, és ezért nem látjuk sok esetben a kezelés hatására bekövetkező kedvező biomarkercsökkenést. Átlagosan mintegy 75%-kal magasabb NT-proBNP-értéket detektáltunk, ha a mérést a felvételhez képest 6 órával később megismételtük olyan betegeknél, akiknek a panaszai valóban 24 órán belül kezdődtek. Ennek a megfigyelésnek az a klinikai haszna, hogy így még jobban, pontosabban lehet majd ezt a biomarkert használni. A vizsgálatunkban tapasztalt hs-troponin-T-emelkedés is ismert jelenség akut szívelégtelenségben, és azt támasztja alá, hogy a súlyos szívelégtelenség akut fázisában kisfokú myocytanecrosis is lehetséges. A hs-troponin-T-emelkedésnek is komoly a prognosztikai jelentősége a 6 hónapos szívelégtelenség miatti mortalitás tekintetében [17].

A vizsgálat limitációi

Vizsgálatunk korlátját jelenti, hogy az adatgyűjtés egyetlen centrumra korlátozódott, az elemszám alacsony volt, továbbá nem határoztunk meg NT-proBNP-kinetikát, így nem tudhatjuk, hogy valóban a maximális értéket mértük-e az adott betegnél. Ezen utóbbi tényezőnek az az oka, hogy vizsgálatunkat a standard betegellátás keretei között szerveztük. A kontroll-NT-proBNP- és hs-troponin-T-mérés a rutin-betegellátás során levett vérmintából történt.

Anyagi támogatás: A közlemény megírásával kapcsolatban a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: T. J.: A vizsgálat szervezése, a közlemény megírása. S. M.: Betegek vizsgálata, a cikk írása, statisztika. B. B.: A cikk írása. F. T.: Betegek vizsgálata. N. E.: A laborvizsgálatok elvégzése, adatok gyűjtése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek a cikk megírásával, illetve tartalmával kapcsolatban érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] McMurray J, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J Suppl.* 2002; 4(Suppl D): D50–D58.
- [2] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006; 355: 251–259.
- [3] Tomcsányi J, Tóth E. Epidemiology and therapy of heart failure in the early XXI century. [Szívértelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején.] *Cardiol Hung.* 2012; 42: 42–49. [Hungarian]
- [4] Nyolczas N, Heltai K, Borbély A, et al. Hungarian Heart Failure Registry 2015–2016. Preliminary results. [Magyar Szívértelenség Regiszter 2015–2016. Kezdeti eredmények.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 94–100. [Hungarian]
- [5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.
- [6] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2148–2159.
- [7] Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2001–2006.
- [8] Kovács LG, Nyolczas N, Habon T, et al. Measurement of natriuretic peptides in heart failure: the good laboratory and clinical practice. [Natriuretic peptidek mérése szívértelenség betegekben: a helyes laboratóriumi és klinikai gyakorlat.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1235–1245. [Hungarian]
- [9] Fonarow GC, Peacock WF, Philips CO, et al., ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 1943–1950.
- [10] Kang SH, Park JJ, Choi DJ, et al. Prognostic value NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF. *Heart* 2015; 101: 1881–1888.
- [11] Omar HR, Guglin M. Extremely elevated BNP in acute heart failure: patient characteristics and outcomes. *Int J Cardiol.* 2016; 218: 120–125.
- [12] Bózsik B, Nagy E, Somló M, et al. The prognostic role of extremely high levels of the B-type natriuretic prohormone with regard to the in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure. [Extrém magas B típusú natriureticus prohormon prognosztikai szerepe a szívértelenség miatt kezelt betegek kórházi halálához.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 779–782. [Hungarian]
- [13] Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnoea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2008; 101(Suppl): S49–S55.
- [14] Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J.* 2006; 27: 330–337.
- [15] McKee PA, Castelli WP, McNamara PH, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971; 285: 1441–1446.
- [16] Tomcsányi J, Nagy E, Somló M, et al. Left ventricular dysfunction and brain natriuretic peptide. [Bal kamra dysfunctio és az agyi natriureticus peptid.] *Cardiol Hung.* 2002; 32: 199–202. [Hungarian]
- [17] Felker MG, Mentz RJ, Teerlink JR, et al. Serial high sensitivity cardiac troponin T measurement in acute heart failure: insight from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17: 1262–1270.

(Tomcsányi János dr.,
Budapest, Árpád fejedelem útja 7., 1027
e-mail: tomcsanyij@gmail.com)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.