

**Universitatea de Vest "Vasile Goldiș" Arad  
Facultatea de Medicină, Farmacie și Medicină Dentară**

## **HORMONII NATRIURETICI NT-proBNP**

**- marker important în algoritmul diagnostic la pacientul  
dispneic în Unitatea de Primire a Urgențelor -**

**Conducător științific:  
Prof. Univ. Dr. Maria PUȘCHIȚĂ**

**Doctorand  
Allbertto-Radu JIPA**

**ARAD - 2011**

## CUPRINS

### Introducere

### PARTEA GENERALĂ

#### Capitolul I

- a. Structura peptidelor natriuretice 4
- b. Importanța urmării nivelului plasmatic al hormonilor natriuretici 5

#### Capitolul II Hormonii natriuretici în diferite situații din patologie

- A. Hormonii natriuretici în insuficiența cardiacă 6
- B. Hormonii natriuretici în sindroamele coronariene acute 8
- C. Hormonii natriuretici în hipertensiunea pulmonară 9
- D. Hormonii natriuretici în embolia pulmonară 10
- E. Hormonii natriuretici și sepsa severă 10
- F. Hormonii natriuretici și sindromul metabolic 11
- G. Alte cauze care pot duce la creșterea valorilor plasmatice ale hormonilor natriuretici 11
- H. Administrarea de BNP exogen 12

#### II. PARTEA SPECIALĂ – cercetări personale

- II. 1. Motivația cercetării 13
- II. 2. Obiective 13
- II. 3. Metoda 13
  
- II. 4. Rezultate 14
  - a. demografia pacienților 14
  - b. date clinice și paraclinice 16
  - c. Stabilirea diagnosticului final 25
    - α. fără folosirea valorilor plasmatice ale hormonilor natriuretici 25
    - β. cu folosirea valorilor plasmatice ale hormonilor natriuretici 27
  - d. comparații între criteriile de diagnosticare 30
  - e. internarea pacienților investigați 30
  
- II. 5. Discuții 31
- II. 6. Concluzii 37
- Bibliografie selectivă 39

## INTRODUCERE

Dispneea este, probabil, cel mai frecvent simptom cu care se confruntă cadrele medicale din Departamentul de Urgență. Tratamentul cauzal este, de multe ori, foarte greu de început încă din această secție, motiv pentru care au fost căutate metode noi și rapide care să vină în ajutorul nostru. Una din cele mai noi investigații, aflată în curs de implementare, este reprezentată de determinarea, încă de la admisia în UPU, a NT-proBNP, hormon natriuretic eliberat cu înaltă specificitate în condiții de creștere a wall-stress-ului ventricular. Lucrarea de față își propune să sintetizeze cunoștințele despre hormonii natriuretici, apărute în cele mai importante publicații medicale în ultimii 4-5 ani. De asemenea voi încerca să prezint locul acestor substanțe în cadrul activității din departamentul de urgențe, secție marcată de necesitatea unor acțiuni rapide și precise pentru salvarea vieții bolnavilor.

Unul din punctele comune ale pacienților din departamentul de urgență este caracterul acut al bolii sau simptomelor, caracter care, de multe ori, amenință viața bolnavului. Acest fapt are ca principal corolar necesitatea de a se interveni rapid și precis pentru compensarea disfuncțiilor organismului și salvarea vieții bolnavului. Una din cele mai frecvente acuze cu care se prezintă pacienții la urgențe este dispneea, obiectivă sau subiectivă, și care poate fi produsă de foarte multe cauze. Dintre acestea din urmă apariția sau decompensarea insuficienței cardiace este, probabil, cea mai frecventă. Pentru elaborarea diagnosticului complet de insuficiență cardiacă sunt necesare teste laborioase, care consumă resurse și timp, lucru, de cele mai multe ori imposibil de găsit în secția de urgențe. S-a descoperit că wall-stress-ul miocardocitelor este urmat de eliberarea de substanțe contraregulatorii, parte a sistemului neuroendocrin, din care cea mai specifică acțiune par a o avea hormonii natriuretici. Ca urmare, pe plan mondial, sînt în curs de desfășurare trialuri clinice care încearcă să determine locul hormonilor natriuretici în elaborarea diagnosticului de insuficiență cardiacă.

## **PARTEA GENERALĂ**

### **Capitolul I**

#### **a. Structura peptidelor natriuretice**

Peptidele natriuretice sunt o familie de molecule contra-regulatorii care apar în mod natural și care reprezintă un aspect relativ favorabil al activării neuro-hormonale. Sunt caracterizate prin proprietățile lor vasodilatatoare și natriuretice, care contra-atacă vasoconstricția și retenția de sare și apă cauzate de acțiunea altor molecule precum catecolaminele și componentii sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Familia peptidelor natriuretice include peptidul natriuretic atrial (ANP), peptidul natriuretic de tip B (BNP) și peptidul natriuretic de tip C. Fiecare peptid este codat de gene diferite și, de asemenea, fiecare este sintetizat sub formă de precursori denumiți propeptide. Aceste propeptide sunt clivate în fragmente de dimensiuni diferite, care circulă în plasmă și își produc efectul biologic prin legarea de receptori specifici din sistemul cardiovascular, rinichi, și sistemul nervos central. Distribuția tisulară, sinteza și mecanismele de depozitare sunt diferite pentru fiecare peptid.

Peptidele natriuretice sunt antagoniști naturali ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, și rolul lor în reglarea balanței fluidelor pare a fi de importanță particulară la pacienții cu stress hemodinamic precum cei cu insuficiență cardiacă. Ele prezintă mai multe acțiuni fiziologice:

- vasodilatație și efect hipotensor,
- producerea de natriureză și diureză,
- inhibarea sistemului nervos simpatic,
- facilitarea de interacțiuni complexe cu sistemul neurohormonal, incluzând sistemul renină-angiotensină-aldosteron, endoteline, cytokine și vasopresină,
- inhibarea mecanismelor fiziopatologice responsabile de hipertrofia și remodelarea ventriculară și vasculară,
- efecte benefice asupra disfuncției endoteliale secundară proceselor de ateroscleroză, incluzând acoperirea fisurilor de stress și reglarea coagulării și a fibrinolizei, precum și inhibiția activării plachetelor sanguine.

#### **a. ANP**

ANP este produs predominant în atriile cardiace și nivelele sanguine sunt ridicate la pacienții cu volum intravascular ridicat și insuficiență cardiacă congestivă. La oameni o cantitate limitată de ANP este produsă de cordul normal; sinteza crescută a fost observată la cordurile hipertrofiate.

#### **b. BNP**

BNP a fost inițial izolat din creierul de porc, dar la oameni prezintă o concentrație mai mare în cord (mai ales ventriculi), decât în creier. BNP este sintetizat ca răspuns la stressul ventricular și creșterea presiunii intraventriculare.

Atât ANP cât și BNP au efecte biologice similare. Ele reduc presarcina prin vasodilatație și creșterea capacității vasculare. De asemenea, reduc tonusul nervos simpatic și induc natriureză prin acțiunea asupra vaselor renale și tubulilor renali.

### **c. CNP**

CNP are cea mai scăzută concentrație sanguină dintre peptidele natriuretice. Este distribuit predominant în sistemul nervos central, rinichi și celulele endoteliale. Cu toate că CNP nu prezintă acțiune natriuretică, are proprietăți marcate vasodilatatorii și de inhibiție a factorilor de creștere.

### **d. Alte tipuri de hormoni natriuretici**

Au fost descoperiți și alți hormoni natriuretici, cu structură asemănătoare, întâlniți la alte specii din regnul animal: hormonul natriuretic al somonului, hormonal natriuretic de tip dendroapsis, întâlnit la unele specii de șarpe (mamba verde).

BNP este un neurohormon secretat de ventriculi ca răspuns la întinderea venticulară și creșterea presiunii intraventriculare. Este sintetizat în cardiomiocite sub formă de pre-hormon, (pre-proBNP, 134 aminoacizi), din care, după clivarea unei secvențe de 26 aminoacizi, este produs pro-BNP, un hormon cu 108 aminoacizi, (secvența 1-108). Prin metabolizarea acestuia din urmă se produce fragmentul N-terminal (NT-proBNP, inactiv, secvența 1-76 aminoacizi, cu timp de înjumătățire cuprins între 60 și 120 minute), și BNP (secvența 77-108 aminoacizi, cu timp de înjumătățire de aproximativ 18 minute, în continuare rapid metabolizat plasmatic, și, deci, mult mai greu de urmărit valoarea maximă). Recent o metodă rapidă de determinare imunologică a BNP a fost aprobată de autoritățile americane. Ea permite determinarea concentrației de BNP cu ajutorul unei bandelete similare celor folosite la determinarea glicemiei, în 10-15 minute, cu o plajă de valori cuprinsă între 5-30.000 pg/mL. Un nivel al concentrației BNP de 100 pg/mL a fost propus inițial pentru a diferenția pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă de pacienții fără insuficiență cardiacă, fără a putea preciza dacă este vorba de o disfuncție sistolică sau diastolică.

## **b. Importanța urmăririi nivelului plasmatic al hormonilor natriuretici**

NT-proBNP a fost cristalizat ca principal biomarker care semnalizează prezența insuficienței cardiace, mai ales în stadiile incipiente, precum și de a oferi date despre gravitatea acestei boli și evoluția pe termen scurt și îndepărtat a cazului (capacitate diagnostică). Alături de această semnificație, acest hormon natriuretic prezintă o mare importanță în procesul de evaluare a ischemiei cardiace, de stratificare a riscurilor pacienților cu insuficiență cardiacă (capacitate de prognoză), de a ghida tratamentul insuficienței cardiace, de a reduce costurile din sistemul sanitar precum și de predictor al riscurilor cardiovasculare majore viitoare. Nu în ultimul rând, hormonul natriuretic poate fi folosit ca mijloc terapeutic în tratamentul insuficienței cardiace.

## Capitolul II Hormonii natriuretici în diferite situații din patologie

### A. Hormonii natriuretici în insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic caracterizat prin dispnee de efort și fatigabilitate care progresează gradual pînă la limitarea marcată a capacității funcționale și, eventual, moarte. Este foarte dificil de diagnosticat clinic în fazele incipiente ale instalării disfuncției sistolice sau/și diastolice. Factorii declanșatori obișnuiți ai insuficienței cardiace includ boala ischemică cardiacă, hipertensiunea arterială cronică, valvulopatii și alte cardiomiopatii primare. După un eveniment, care poate fi acut sau insidios, este inițiat un mecanism complex compensator care încearcă să limiteze afectarea pompei cardiace. Acest mecanism este constituit din componente ale sistemului nervos simpatic, (catecolamine), sistemul renină-angiotensină-aldosteron, endoteline, vasopresine și peptide natriuretice. Cu toate că debitul cardiac este menținut inițial datorită efectelor acestor mediatori asupra contractilității, frecvenței cardiace și rezistenței vasculare periferice, activarea persistentă a acestor mediatori, în final, deteriorează funcția cardiacă. Componentele sistemului neurohormonal contribuie la progresia insuficienței cardiace prin efectul lor direct asupra cordului însuși precum și asupra vaselor periferice. Efectele includ acțiune cronotropă și inotropă pozitivă a catecolaminelor, efectele vasoconstrictoare ale acestora, ale angiotensinei-2 și endotelinei. Aldosteronul crește reabsorbția renală tubulară de sodiu și apă. Acești neurohormoni nu sunt întotdeauna compensatori. Cu timpul pot produce lezare cardiacă directă. (5)

BNP, (și metabolitul său, NTpro-BNP), este sintetizat în principal de țesutul miocardic, dar există și surse extracardiace de hormon: plămân, rinichi, suprarenale, care secretă în cantități semnificativ mai mici.

Creșterea tonusului peretelui ventricular ("stretch") duce la creșterea sintezei și a secreției de BNP, care are următoarele efecte principale:

- scăderea proliferării musculaturii netede în vasele mici;
- natriureză și diureză;
- scăderea fibrozei miocardice;
- vasodilatație;
- scăderea producției de norepinefrină;
- scăderea producției de endotelina-1;
- scăderea nivelului de aldosteron plasmatic;
- scăderea secreției de renină. (24)

Din 2004 cel mai bine documentat și cea mai largă aplicare a măsurării BNP-ului este diagnosticarea în urgență a insuficienței cardiace la pacienții care se prezintă cu dispnee acută. Diagnosticul clinic al insuficienței cardiace poate fi dificil și pot apare variate particularități la pacienții care se prezintă cu dispnee în departamentul de urgențe. Elemente din istoricul medical, din examinarea pacientului, precum și informații obținute din EKG și radiografiile de torace, pot furniza date importante referitoare la cauza dispneei. Teste diagnostice adiționale,

incluzând echocardiografia, (standardul „de aur” pentru determinarea neinvazivă a fluxurilor intracardiace), pot fi necesare pentru obținerea unui diagnostic de mare precizie. Departamentul de Urgențe, totuși, nu este un loc optim pentru a efectua o echocardiografie (mulți pacienți sunt fie foarte bolnavi și prezintă dificultăți în a mentine un clinostatism prelungit, sau sunt obezi, sau prezintă boală pulmonară cronică obstructivă, sau dotarea tehnică a secției nu se ridică la înălțimea așteptărilor). Acești factori au tendința de a reduce calitatea imaginilor.

Vârstnicii și femeile prezintă nivele normale ale BNP de 3 până la 4 ori mai mari decât acelea observate la tineri sau bărbați. Ca urmare, cu toate că studiile inițiale au selectat un nivel al BNP de 40 până 50 pg/ml ca prag pentru detectarea insuficienței cardiace, acest prag a fost mai târziu mărit la 100 pg/ml. Acest prag, (100 pg/ml), a fost stabilit mai degrabă pe baza unor studii efectuate pe pacienți cu decompensare mai degrabă acută a funcției cardiace decât cu insuficiență cardiacă cronică. (23)

Rezultatele studiului REDHOT, (publicat în 2004), confirmă ca nivelele BNP obținute la sosirea în departamentul de urgențe asigură un prognostic independent și permit să se tragă următoarele concluzii: la pacienții care se prezintă cu insuficiență cardiacă există o discordanță între severitatea insuficienței cardiace percepute de medicii de urgențe și severitatea acelorași bolnavi determinată după nivelele de BNP. Acestea din urmă pot ajuta medicii în luarea deciziilor de triaj referitoare la internarea sau externarea mai rapidă a pacienților. Sunt necesare date clinice pentru determinarea unor ghiduri de tratament și monitorizare bazate pe biomarkeri care să includă și BNP. (2)

Cei mai mulți pacienți internați prezentau insuficiență cardiacă în clasa 3 sau 4 NYHA; cu toate acestea, dacă nivelul BNP a fost sub 200pg/mL prognosticul general a fost foarte bun. Dacă se cunoaște nivelul de bază al BNP-ului se poate obține un prognostic de mai mare acuratețe, în funcție de creșterile concentrației BNP față de nivelul de bază. (2)

Studiul BASEL: în grupul în care nivelul de BNP a fost măsurat, deciziile diagnostice și terapeutice nu au fost luate numai pe baza acestui indicator; un nivel sub 100pg/mL a fost folosit pentru a separa dispneea din insuficiența cardiacă de alte cauze de dispnee. La pacienții cu concentrație BNP sub 100pg/mL diagnosticul de insuficiență cardiacă a fost considerat improbabil și, ca urmare, au trebuit căutate alte cauze de dispnee. La pacienții cu nivel BNP peste 500pg/mL insuficiența cardiacă a fost considerată cel mai probabil diagnostic și tratamentul rapid cu diuretice, nitroglicerina, inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei și morfină a fost recomandat. Pentru pacienții cu valori BNP între 100-500 pg/mL protocolul recomandă folosirea judecății clinice și a altor posibile teste diagnostice în vederea stabilirii diagnosticului. (3) În acest studiu exacerbarea BPCO a fost cel mai frecvent cauza dispneei. Această descoperire este în corelație cu aceea ca BPCO este cel mai adesea nedescoperită la sosirea în Departamentul de Urgențe și că, la pacienții cu BNP sub 100 pg/mL, insuficiența cardiacă este cel mai improbabil diagnostic, ajutând clinicianul să se orienteze către o cauză mai probabilă de dispnee. În acest studiu, exacerbarea unei boli pulmonare obstructive cronice a fost prezentă la o treime din pacienți, și ar fi trecut nerecunoscută la un număr considerabil de alți pacienți.

Folosirea valorilor normale, corectate pentru vârsta și sex, prezintă un important pas înainte (BNP crește cu înaintarea în vârstă, și este mai mare la femei). Valoarea de bază a BNP la pacienții cu dispnee și o rată a filtrării glomerulare estimată la 60 ml/min și 1.73 mp suprafață corporală, a fost de aproximativ 300 pg/ml în Breathing Not Properly Multinational Study. Astfel, devine necesară stabilirea unor valori de graniță mai mari la unele grupuri de bolnavi. (3)

BNP este superior determinării ecocardiografice bidimensionale a fracției de ejeție în identificarea insuficienței cardiace, indiferent de valoarea-prag aleasă. Combinarea celor două metode reprezintă o metodă diagnostică aditivă de mare valoare. (11) Cel mai eficient din punct de vedere al costurilor pare a fi determinarea BNP, urmată de ecocardiografie, mai ales la bărbații peste 60 de ani, și, posibil și la femei. Screening doar ecografic s-a dovedit a fi scump, folosirea doar a BNP a crescut costurile și a înrăutățit evoluția pacienților comparativ cu secvența determinarea BNP și, apoi, ecocardiografie. Echografia cordului este de valoare mai mare decât determinarea BNP doar la pacienții care prezintă la admisia în UPU valori ale hormonilor natriuretici cuprinse între 100 și 400 pg/ml.

Januzzi et col. au stabilit în 2005, după o analiză pe 600 pacienți, valori-prag de includere și excludere a pacienților la insuficiența ventriculară, în funcție de valorile NT-proBNP și vârstă: sub 50 de ani a fost găsit un prag de 450 pg/ml, între 50 și 75 de ani acest prag devine 900 pg/ml, iar peste 75 de ani valoarea-prag a fost stabilită la 1800 pg/ml, valori la care peste 90 % din pacienți prezentau dispnee din cauza unei insuficiențe ventriculare acute sau acutizate. Tot în acest studiu s-a stabilit că la o valoare a NT-proBNP sub 300 pg/ml, indiferent de vîrstă, se poate exclude cauza cardiacă a unei dispneii acute la marea majoritate a pacienților. (24)

Deși nivelele plasmatiche ale NTpro-BNP sînt relativ mai mici la pacienții supraponderali și obezi, NTpro-BNP este un predictor important pentru înrăutățirea simptomelor, hemodinamică afectată și mortalitate mai mare la toate categoriile de index de masă corporală. (25)

## **B. Hormonii natriuretici în sindroamele coronariene acute**

BNP este produs de cardiomiocite atunci când sînt supuse stress-ului de întindere sau supraîncărcării de volum. În cascada ischemică acută, moartea celulei cardiace, (și eliberarea markerilor de necroză), reprezintă evenimentul final. Una din primele consecințe din acest proces este reprezentat de disfuncția sistolică sau diastolică, (de volum), mai ales dacă disfuncția sistolică este prezentă. Conceptul că ischemia poate fi un important stimul pentru eliberarea de BNP este susținut de mai multe observații, din care cele mai importante sînt următoarele: la pacienții care efectuează un test de efort s-a demonstrat că BNP crește proporțional cu teritoriul ischemic afectat (demonstrat prin tomografie cu emisie de pozitroni); de asemenea, după angioplastie coronariană transluminală percutană, BNP crește tranzitor, chiar dacă presiunile de umplere intracardiace rămîn neschimbate. (10)



BNP și NT-proBNP joacă un rol activ în răspunsul la injuria ischemică. Nivelele sanguine de BNP și NT-proBNP pot reflecta dimensiunea sau severitatea ischemiei miocardice, chiar dacă necroza miocardică nu a apărut. Nu s-a putut demonstra că eliberarea de BNP este datorată direct ischemiei dar, datele recente sugerează că ischemia tranzitorie induce sinteza de BNP printr-o creștere a stress-ului parietal, sau ischemia poate induce eliberarea de BNP din cardiomiocite, în funcție de gradul de ischemie.

Recent, în studii efectuate pe pacienți cu durere precordială fără supradenivelare de segment ST, s-a măsurat NT-proBNP la sosirea în Departamentul de Urgențe și a fost observată o asociere puternică cu mortalitatea pe termen lung, independent de diagnostic. Un alt studiu, efectuat la pacienți cu angină stabilă, a arătat că nivele crescute de NT-proBNP sunt independent asociate cu ischemia indusă. Date recente au arătat că nivelul de bază de NT-proBNP este un factor de predicție al evenimentelor cardiace pe termen scurt la pacienții cu sindroame coronariene acute. Valoarea predictivă a NT-proBNP este independentă de valoarea predictivă a troponinei T. Recoltarea BNP s-a făcut la momente diferite de la instalarea evenimentului coronarian, variind între câteva minute și 72 ore. Măsurarea seriată a valorilor BNP, (sau NT-proBNP), la pacienții cu sindroame coronariene acute, poate fi folosită la monitorizarea stării clinice și a evoluției pacienților, inclusiv pentru stabilirea celor care se pretează la o externare mai precoce. (7)

BNP nu poate fi folosit în locul Tr-I sau CK-MB, ca standard „de aur”, în diagnosticul IMA fără supradenivelare de ST. Măsurarea BNP, în asociere cu markerii de necroză, a crescut performanța diagnostică și sensibilitatea de la 87 % la 97 %. Doar scintigrafia de repaus pare a avea o astfel de putere diagnostică pentru determinarea IMA fără supradenivelare de ST. Chiar la pacienții cu Tr-I normal, un BNP mai mare de 100 pg/ml implică un risc de 4 ori mai mare de avea IMA decât la cei cu BNP normal. Totuși, trebuie menționat că la pacienții cu insuficiență cardiacă asociată, doar valoarea BNP nu poate diferenția pacienții care au avut sau au IMA. (10)

### **C. Hormonii natriuretici în hipertensiunea pulmonară**

Este recunoscut că peptidele natriuretice atriale (ANP), și peptidele natriuretice cerebrale (BNP), cresc în stări clinice în care crește volumul ventricular și presiunea intraventriculară. În plus față de acest rol bine stabilit din insuficiența ventriculară stângă, există numeroase probe că BNP are rol diagnostic și în disfuncția ventriculară dreaptă și hipertensiunea pulmonară, acute sau acutizate, datorită distensiei la care sânt supuse cardiomiocitele din cordul drept. De exemplu, nivelele de BNP pot fi folosite în diagnosticul diferențial al pacienților cu dispnee de cauze respiratorii pure sau cu disfuncție ventriculară dreaptă. Studii efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară au demonstrat corelații semnificative între nivelele de BNP și presiunea arterială pulmonară medie și, respectiv, rezistența vasculară pulmonară. De asemenea, BNP are rol prognostic la pacienții cu creștere presională la nivelul ventriculului drept și hipertensiune pulmonară și oferă un test neinvaziv care poate folosi la ghidarea terapiei

hipertensiunii arteriale pulmonare. Cu toate că nivelele plasmatiche de NT-proBNP sânt crescute în încărcarea ventriculară dreaptă, semnificația biologică nu este, încă, bine înțeleasă. (4).

Într-un alt studiu Nagaya et col. au măsurat recent hemodinamica și nivelele BNP la 44 pacienți cu încărcare pulmonară dreaptă din hipertensiunea pulmonară. Nivelul mediu în acest grup a fost de 294 pg/ml și s-a corelat cu indicii de presiune din artera pulmonară și indicii end-diastolici ai ventriculului drept, ca și cu schimbările pe termen lung în hemodinamică. Astfel, valoarea pozitivă predictivă a BNP poate scădea la valori cuprinse între 80 și 300 pg/ml la pacienți cu posibilă interesare dreaptă. În timp ce valoarea pozitivă predictivă a BNP poate fi diminuată în condițiile de mai sus, importanța valorii negativă predictive a BNP în cazurile de dispnee acută nu poate fi supraestimată. De exemplu, un pacient cu stare extrem de gravă, care prezintă pe radiografie semne de edem pulmonar cardiogenic cu valori BNP normale, este mai probabil să aibă sindrom de detresă respiratorie acută. Un pacient cu o siluetă cardiacă mult mărită pe radiografie, dar cu valori BNP normale, posibil să prezinte tamponadă cardiacă. (13)

#### **D. Hormonii natriuretici în embolia pulmonară**

Nivelele NT-proBNP au fost măsurate de N. Kucher et col. la 73 pacienți cu embolie pulmonară acută, la maximum 4 ore de la internare. Valoarea negativă predictivă a nivelelor NT-proBNP sub 500 pg/ml în predicția evoluțiilor clinice negative a fost de 97%. NTpro-BNP rămâne un predictor independent al evoluției clinice negative după ajustarea valorilor în funcție de severitatea emboliei pulmonare, (masivă sau medie), nivele de troponină T peste 0.01 ng/ml, vârsta peste 70 de ani, sex, antecedente de insuficiență cardiacă congestivă. Concluzie: nivelele pro-BNP scăzute au valoare predictivă pozitivă asupra unei evoluții intraspitalicești fără evenimente grave la pacienții cu embolie pulmonară. Un nivel NT-proBNP sub 500 pg/ml identifică pacienții care sunt candidați la o spitalizare mai scurtă sau pot fi tratați în regim ambulator. (5)

#### **E. Hormonii natriuretici și sepsa severă**

În timp ce nivelele plasmatiche de ANP, BNP, și CNP sânt scăzute și fluctuează rapid, timpul de înjumătățire al peptidelor NT-proANP și NT-proBNP este considerabil mai mare, rezultând, în timp, concentrații plasmatiche de 5 pînă la de 15 ori mai mari. Peptidele N-terminal par a prezenta chiar mai mare sensibilitate în detectarea disfuncției ventriculare stîngi în situații clinice critice pentru că sânt mai puțin influențate de condițiile de recoltare a sîngelui. În contrast cu numeroasele studii asupra BNP în insuficiența cardiacă congestivă și cardiopatia ischemică, despre corelațiile acestor peptide din disfuncția cardiacă în sepsa severă există mult mai puține studii. M. Brueckmann et col. au putut demonstra că nivelele plasmatiche de NT-proBNP pot fi folosite ca marker de predicție a supraviețuirii a pacienților cu sepsă severă sau șoc. În acel studiu, pacienții cu valori plasmatiche peste 1400 pg/ml au prezentat de 3,9 ori mai mari șanse să decedeze la maximum 28 zile de la internare, decît cei cu valori mai

mici. Mai mult, există o semnificativă corelație între nivelele plasmaticice de peptide natriuretice și severitatea scorurilor de boală (APACHE II), (21)

#### **F. Hormonii natriuretici și sindromul metabolic**

Sindromul metabolic, constituit din asocierea dintre obezitate, scăderea toleranței la glucoză, dislipidemie, hipertensiune arterială și rezistență la insulină, este asociat cu un înalt risc de boli cardiovasculare. Mai multe studii au arătat că obezitatea este asociată cu un nivel scăzut de BNP plasmatic, care, în schimb, s-a dovedit a fi un factor de risc într-un număr de cardiopatii. Wang et col. arată, într-un studiu pe 3333 subiecți, parte a studiului Framingan, fără insuficiență cardiacă, că nivelele de BNP plasmatic au fost invers asociate cu toate componentele sindromului metabolic, cu excepția hipertensiunii. Cu toate că aceste date nu pot preciza care modificare este primară, nivelul scăzut de BNP sau sindromul metabolic, autorii sugerează că nivelele scăzute de BNP ar putea predispuce la rezistență crescută la insulină și, de asemenea, ar putea afecta metabolismul lipidelor și al acizilor grași. Acești autori sugerează că profilul lipidic ar trebui luat în considerare la interpretarea valorilor BNP. (22)

Nivelul de bază al NTpro-BNP poate fi considerat ca un predictor fidel al evenimentelor vasculare viitoare, independent de alte caracteristici. Astfel, pacienții cu un nivel plasmatic al NTpro-BNP de peste 5700 pg/ml au prezentat un risc mai mare semnificativ pentru evenimente vasculare majore, (sindroame coronariene acute, accident vascular cerebral, moarte subită). În concluzie, în acel studiu, nivelul de NTpro-BNP s-a corelat nu numai cu gradul insuficienței cardiace, dar și cu apariția evenimentelor vasculare majore. De asemenea, la pacienții cu nivele NTpro-BNP înalte, tratamentul cu statine a redus semnificativ riscul vascular. (27)

#### **G. Alte cauze care pot duce la creșterea valorilor plasmaticice ale hormonilor natriuretici**

În final, există mai multe circumstanțe care se pot însoți de creșterea valorilor BNP. Deoarece în cazul insuficienței renale în stadiu final sau în program de dializă pot apare creșteri ale BNP, (prin scăderea eliminării), diagnosticul insuficienței cardiace la acești pacienți trebuie să ia în considerare și acest criteriu.

BNP crește la pacienții cu stenoza severă de arteră renală și descrește după stentarea cu succes. În plus, un nivel de bază peste 80 pg/ml pare a fi un bun predictor de revascularizare și presiune vasculară bună după stentare. Îmbunătățirea stării clinice în hipertensiunea arterială a fost observată la pacienții cu un nivel de bază al BNP peste 80 pg/ml (apărut la 17 pacienți dintr-un lot de 22), comparativ cu doar 0 pacienți la care s-a observat îmbunătățire din lotul cu nivel de bază sub 80 pg/ml/. După corectarea în funcție de rata filtrării glomerulare, BNP a prezentat o foarte bună corelație cu îmbunătățirea stării clinice la pacienții cu hipertensiune arterială. (20).

Nivelele plasmatiche de peptide cardiace cresc semnificativ cu introducerea metoprololului în tratamentul insuficienței cardiace congestive, ca urmare a efectului asupra secreției și clearance-ului. Răspunsul natriuretic la infuzia de BNP este crescut, în pofida scăderii presiunii de perfuzie renală. Clinicienii trebuie să fie conștienți că introducerea metoprololului în tratament duce la creșterea nivelului plasmatic de NTpro-BNP și BNP, care nu este în relație cu deteriorarea statusului clinic, și care trebuie luată în considerare atunci când măsurătorile sunt folosite la stratificarea riscului sau titrarea tratamentului. (19)

Într-un studiu publicat în 2006, Jiyoung Kim et col. au observat că administrarea de famotidină a îmbunătățit atât starea clinică a pacienților, (a atenuat semnele clinice de afectare cardiacă), cât și remodelarea ventriculului stâng asociată cu insuficiența cardiacă. Astfel, blocanții receptorilor H2 pot avea un beneficiu terapeutic în tratamentul insuficienței cardiace, fapt confirmat și de scăderea acutizărilor bolii și a reinternărilor din grupul celor tratați cu famotidină. (26)

S-a observat o creștere importantă a valorilor plasmatiche ale hormonilor natriuretici la pacienții cu anemie.

#### **H. Administrarea de BNP exogen**

Colucci et col. au raportat acțiunea benefică a administrării intravenoase de BNP (neseritide), la pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă decompensată. Mai mult, premergător, au publicat date despre administrarea cronică subcutană de BNP nativ pentru 10 zile, în timpul evoluției unei insuficiențe cardiace obținută experimental la câine. A rezultat o îmbunătățire a funcției cardiace și a hemodinamicii, aceste date susținând efectul benefic al administrării cronice de BNP în tratamentul insuficienței cardiace congestive. Mai recent, Chen et col. au confirmat și extins aceste date în cazul unor pacienți umani, încă o dată demonstrându-se potențialele efecte benefice în tratamentul cronic al disfuncției ventriculare. Și mai recent, Yan Y. et. col. au raportat date despre siguranța administrării cronice intermitente de BNP la pacienți cu grade mari de insuficiență cardiacă congestivă. (16)

Acțiunea renală a BNP în insuficiența cardiacă este asociată cu natriureză și diureză crescute, păstrarea ratei filtrării glomerulare și lipsa activării sistemului renină-angiotensină-aldosteron. În contrast, diureza indusă de diuretice poate fi asociată cu reducerea filtrării glomerulare și activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Obiectivul aceluia studiu a fost să verifice ipoteza că administrarea de BNP exogen amplifică acțiunea natriuretică și diuretică renală a furosemidului, și întârzie activarea secreției de aldosteron într-o insuficiență cardiacă obținută experimental. Ca și concluzie, a fost stabilit că administrarea de furosemid + BNP produce un răspuns diuretic și natriuretic mult mai puternic decât administrarea de furosemid singur și, de asemenea, crește rata filtrării glomerulare fără activarea aldosteronului. Co-administrarea de BNP și diuretic de ansă este eficientă în maximizarea natriurezei și diurezei în același timp cu păstrarea funcției renale și inhibarea eliberării de aldosteron. (14)

Cataliotti și col. definesc, pentru prima dată, acțiunea acută a administrării subcutanate și orale de BNP conjugat uman la câine normal conștient. În mod specific, BNP uman-021 a fost absorbit și prezent în plasmă după administrare subcutană și orală. Mai important, acel preparat a produs activarea c-GMP care a indus o semnificativă reducere a tensiunii arteriale medii. Acest studiu prezintă, pentru prima dată, că noile preparate de BNP conjugat, pentru administrare orală, au capacitatea de a activa c-GMP și reduce semnificativ tensiunea arterială (aceasta implicând cuplare eficientă a BNP conjugat uman de receptori natriuretici de tip A). Aceste date avansează un nou concept, și anume de tratament cronic al bolilor cardiovasculare, cu BNP oral. (15)

## **II. PARTEA SPECIALĂ**

### **- cercetări personale -**

## **LOCUL ȘI IMPORTANȚA NT proBNP ÎN DEPARTAMENTUL DE URGENȚĂ**

### **II. 1. MOTIVAȚIA CERCETĂRII**

Decompensarea cardiacă este o cauză foarte frecventă a prezentării pacienților la Unitatea de Primire a Urgențelor (UPU). Prin lucrarea de față am căutat să stabilesc cele mai fiabile criterii de diagnostic a decompensării cardiace în UPU, pe baze clinice, paraclinice, precum și influența asupra diagnosticului a celui mai nou parametru biochimic, studiat pe plan mondial, hormonul natriuretic de tip B.

### **II. 2. OBIECTIVE**

Obiectivele acestui studiu sânt reprezentate de stabilirea prevalenței decompensării cardiace la un lot neselectat de pacienți din UPU, precum și a altor boli care se manifestă și cu dispnee, stabilirea importanței diferitelor criterii de diagnostic a decompensării cardiace, stabilirea importanței adăugării NT-proBNP la criteriile clasice, precum și a metodologiei de lucru (stabilirea valorii normale maxime a NT-proBNP, stabilirea pragului de excludere și includere a bolii, după valoarea NT-proBNP, determinarea limitelor acestui criteriu precum și a metodelor de minimalizare a erorilor posibil induse de această metodă, influența factorului vârstă asupra valorilor NT-proBNP); de asemenea, am căutat să determin influența altor boli care au ca rezultat creșterea NT-proBNP, fără legătură cu decompensarea cardiacă.

### **II. 3. METODA**

Pentru atingerea obiectivelor am studiat un număr de 183 persoane, toți cu dispnee la sosirea în Unitatea de Primire Urgențe (U.P.U.), a Spitalului Clinic de Urgență Arad, consultați în perioada septembrie 2007-aprilie 2008. Am ales pacienți cu vârsta minimă de 30 de ani, la care am avut drept criteriu de includere prezența dispneei, și la care nu am aplicat nici un criteriu de excludere. Pacienților li s-a întocmit o fișă cu datele personale și cu antecedentele medicale, au fost

consultați din punct de vedere clinic, li s-au recoltat analizele uzuale și au fost efectuate investigațiile paraclinice necesare (EKG de repaus, radiografia pulmonară postero-anterioară, ecografia de cord); de asemenea, la fiecare pacient a fost recoltată și o probă de sânge, în primele 30 de minute de la sosirea în Departamentul de Urgență, în care s-a determinat concentrația NT-proBNP. La sfârșitul evaluării, medicului de urgență i s-a solicitat o evaluare a prezenței insuficienței cardiace, la fiecare pacient, pe o scară procentuală. Fiecare fișă a fost, apoi, codificată matematic și prelucrată statistic prin intermediul SPSS 10. Rezultatele prelucrării statistice au stat la baza formulării concluziilor studiului.

## II. 4. REZULTATE

### a. demografia pacienților

Pacienții au format un lot relativ omogen din punct de vedere al vârstei, sexului, greutateii, mediului de proveniență, a antecedentelor personale (cardiace, pulmonare, etc.) (Tabelul nr. 1)

Tabelul 1 Distribuția pe sexe a lotului și corelația cu vârsta, mediul de proveniență greutatea

	Vârsta	Greutate medie	Mediu		IMC		
			Urban (56%)	Rural (44%)	Sub 24	25-29	Peste 30
Barbați: 99	64,17	80,97	55 (53%)	44 (55%)	34	42	23
Femei: 84	67,54	73,14	48 (47%)	36 (45 %)	16	42	26

În fiecare lot majoritatea pacienților a fost reprezentată de bărbați, iar din punct de vedere al greutateii corporale, de pacienți supraponderali, atât la bărbați cât și la femei. Vârsta medie a lotului a fost de 65,72 ani, în timp ce greutatea medie a fost de 77,38 kg.

Distribuția pacienților, în funcție de indicele de masă corporală și mediul de proveniență, este reprezentată în Figura 1 și, respectiv, în Figura 2.

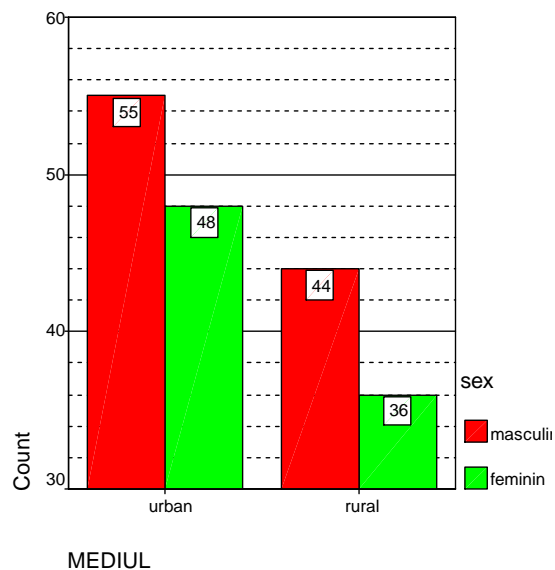
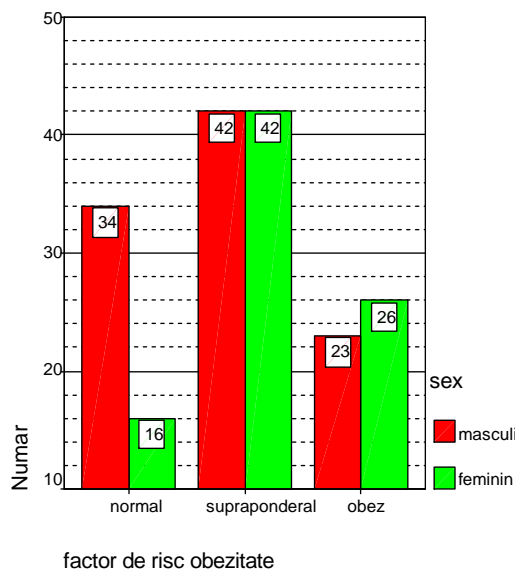


Figura 1 Incidența obezității pe sexe

Figura 2 Distribuția pacienților după mediul de proveniență

Un număr de 34 bărbați au prezentat o greutate normală (spre deosebire de femei în categoria cărora doar 16 au prezentat greutate normală); supraponderali au fost un număr egal, de 42 de persoane, bărbați sau femei. Majoritatea pacienților au fost din mediul urban (55 din bărbați și 44 femei, față de 48 bărbați și, respectiv, 36 femei, din mediul rural). În interiorul lotului, 24% din pacienți au fost fumători, în timp ce consum regulat de alcool au declarat doar 8%.

Antecedentele personale patologice, grupate în cardiace și pulmonare, sânt prezentate în Tabelul 2. 155 de pacienți din total au prezentat cel puțin un antecedent cardiac (prezență a cel puțin unul din următorii factori: insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, fibrilație atrială, sau alte antecedente cardiace, în care am inclus valvulopatii, alte aritmii cardiace, boli ale pericardului, infecții, etc.). Similar, au fost 62 de pacienți care au prezentat antecedente personale pulmonare (BPCO, astm bronșic, sau pneumopatii mai rare). Unii pacienți au prezentat una sau mai multe antecedente cardiace, sau/și una sau mai multe antecedente pulmonare.

Tabelul 2 Incidența antecedentelor personale patologice ale pacienților studiați

	Insufic. cardiacă	Cardiop. ischemică	H.T.A.	Fibril. atrială	Altele cardiace	B.P.C.O.	Astm bronșic	Altele pulmonare
Număr cazuri	65	130	85	37	44	34	10	18
Procent din total cazuri	35,5	71	46,4	20,2	24	18,6	5,5	9,8

### b. date clinice și paraclinice

La toți pacienții au fost măsurate datele clinice, rezultate paraclinice, și s-a solicitat medicului de urgență să facă o evaluare a probabilității prezenței decompensării cardiace. De asemenea, la fiecare pacient a fost măsurată valoarea NT-proBNP la sosirea în U.P.U.

Din punct de vedere **clinic** au fost studiate antecedentele personale patologice, simptomele și parametri cardiovasculari. Din acest punct de vedere am avut: ortopnee (81% din pacienți), polipnee (peste 15 respirații/minut, 56 % din pacienți), raluri de stază (42% din pacienți), și, în măsură mult mai mică, wheezing, tuse productivă, cianoză, temperatură (Tabelul 3). Alte simptome notate au fost tusea, transpirațiile, cianoza.

Tabelul 3 Incidența simptomelor la sosire în U.P.U.

	Dispnee	Ortopnee	Raluri stază	Wheezing	Raluri bronșice	Tuse	Transpirații	Cianoză
Număr din total de pacienți	176	149	77	58	67	78	19	68
Procent din total cazuri	96,2	81,4	42,1	31,7	36,6	42,6	10,4	37,2

Majoritatea pacienților au prezentat ortopnee (81 %), în timp ce tuse a fost prezentă la 42,6% iar raluri de stază la 42,1 % din pacienți. Un număr mult mai mic de bolnavi au fost identificați cu wheezing (31,7%) sau raluri bronșice (36,6%).

**Paraclinic**, la fiecare pacient au fost înregistrate valorile tensiunii arteriale (TA), saturației arteriale în oxigen, (SpO<sub>2</sub>), EKG, și au fost efectuate radiografia pulmonară posterior-anterioară și ecografia de cord (au fost urmărite modificări ale dimensiunilor camerelor cardiace, precum și modificări ale funcției cardiace). Numărul de pacienți, corespunzător fiecărei modificări de parametri de homeostazie circulatorie, precum și procentul corespunzător, sânt prezentate în tabelul 4.



Tabelul 4 Incidența modificărilor paraclinice

	Ritm sinusal	EKG modificat	Disfuncții e sistolică	Disfuncții e diastolică	Atriu stâng mărit	Ventricul stâng mărit	HTP	Congestie vasculară Rx
Număr de pacienți	128	137	73	148	100	66	65	80
Procent din total cazuri	69,9	74,9	39,9	80,9	54,5	36,1	35,5	43,7

Se observă că majoritatea pacienților au fost în ritm sinusal (aproape 70), dar 75% din bolnavi au prezentat EKG modificat (cel puțin una din următoarele: fibrilație atrială, hipertrofie atrială sau/și ventriculară, tulburări de conducere variate, ritm de pace-maker, etc.). Din punct de vedere al modificărilor echocardiografice a predominat disfuncția diastolică (81%), urmată de atriu stâng mărit (55) și disfuncția sistolică (40%).

După cauza de origine cardiacă, care a declanșat dispneea, am prezentat în tabelul 5 următoarele corelații:

Tabelul 5 Incidența cauzelor de decompensare de origine cardiacă

Decompensare	HTA	Angina instabilă	Fibrilația atrială	Embolia pulmonară
Număr total de cazuri	68	29	24	3
Procent din total cazuri	37,2	15,8	13,1	1,6

Majoritatea cazurilor de decompensare au fost produse de hipertensiunea arterială (37,2%), urmată, în procent mult mai mic, de angina instabilă (16%), sau fibrilația atrială (13%). Au fost pacienți care s-au prezentat cu cel puțin doi factori de decompensare.

În funcție de sediul decompensării cardiace, (stângă, dreaptă sau globală), am avut următoarele rezultate

Tabelul nr. 6 Incidența tipurilor de decompensare cardiacă la pacienții studiați

	Decompensare stângă	Decompensare dreaptă	Decompensare stângă + dreaptă
Număr cazuri	106	56	19
Procent	57,9	30,6	10,2

Majoritatea pacienților au prezentat decompensare stângă (58%), urmată de decompensare dreaptă (31%), sau globală (10%).

Estimarea prezenței insuficienței cardiace congestive, (I.C.C.), în cadrul U.P.U., a prezentat următoarele rezultate (Tabelul nr. 7)

Tabelul nr. 7 Aprecierea insuficienței cardiace congestive

	Număr cazuri	Procent
Sub 25 %	45	24,6
Intre 25-75 %	83	45,4
Peste 75%	55	30,1

În majoritatea cazurilor (83 de pacienți din cei 183, 45%), medicul de urgență a considerat că insuficiența cardiacă este prezentă într-o probabilitate de aproximativ 50%, în timp ce o încredere aproape totală în acest diagnostic a fost prezentă în mai puțin de o treime din totalul de cazuri.

### Folosirea NT-proBNP în UPU

Valorile medii ale NT-proBNP au fost următoarele:

- **6140 pg/ml**: pentru întregul lot studiat,
- **4324 pg/ml**, excluzând valorile de peste 20.000 pg/ml.,

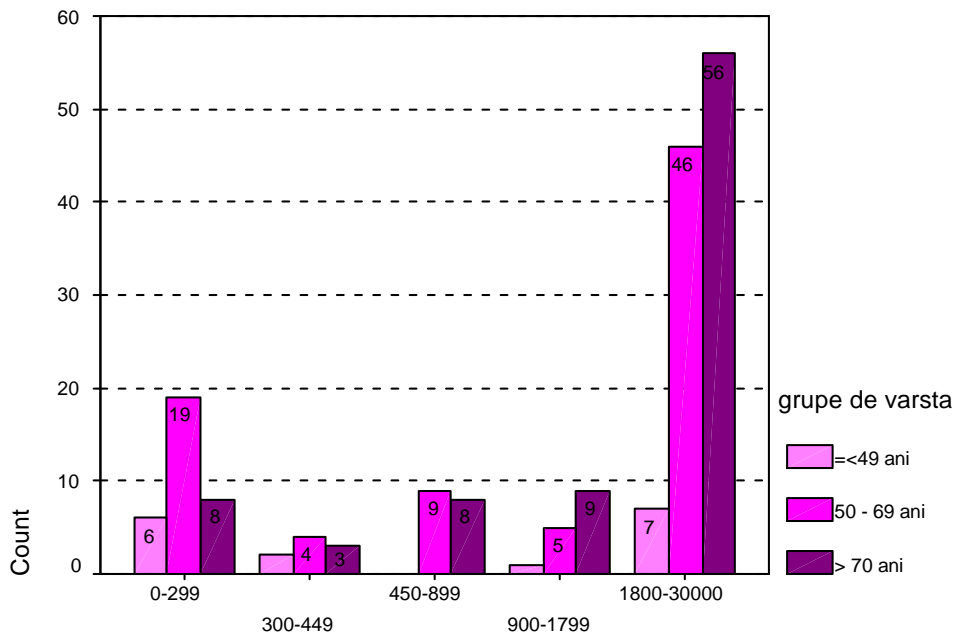


Figura 3. Distribuția NT proBNP, în funcție de grupe de vârstă.

În literatura de specialitate, pragul de valoare maximă normală variază de la 100 la 300 pg/ml.

În lotul studiat, sub valoarea de 300 am avut 33 de pacienți, din care 11 au prezentat decompensare cardiacă (diagnostic de decompensare). Nici un pacient nu a prezentat decompensare cardiacă dacă NT proBNP a fost sub 100 pg/ml.

Se observă că marea majoritate a pacienților cu peste 1800 pg/ml au vârsta de peste 70 de ani; de asemenea, se observă că sub 1800 pg/ml este o distribuție relativ uniformă a cazurilor din lot, cu o ușoară predominanță a pacienților sub 50 de ani la valori mai mici ale NT proBNP. Este sugerată o ușoară dependență a valorilor NT-proBNP de vârstă (Figura 5). Din aceste valori este sugerată ideea că există o creștere fiziologică a valorilor normale ale NT-proBNP, o dată cu creșterea în vârstă.

Semnificația statistică a simptomelor în creșterea valorilor NT-proBNP este prezentată în tabelul nr 11. Se observă că există o puternică corelație, statistic semnificativă, între ortopnee și valorile crescute de NT proBNP, precum și între ralurile de stază și NT-proBNP crescut. De asemenea, există o corelație inversă, semnificativă statistic, între ralurile bronșice și valorile crescute ale NT-proBNP.

Tabelul 8 Coeficienți de corelație între factori clinici și NT-proBNP (variabila: log NT-proBNP)

	Coeficient nestandardizat	Coeficient standardizat	t.	Sig.
	B	Beta		
Raluri de stază	1,016	0,277	3,875	0,000
Ortopnee	0,978	0,210	2,915	0,004
Vârsta	2,174E-02	0,139	2,019	0,045
Wheezing	-0,129	-0,033	-0,441	0,660
Sex	9,367E-02	0,026	0,377	0,707
Raluri bronșice	-0,316	-0,084	-1,120	0,264

Semnificația statistică a semnelor paraclinice în creșterea valorilor NT-proBNP eate prezentată în Tabelul 9. Se observă că decompensarea cardiacă și disfuncțiile sistolică și diastolică prezintă o corelație foarte bună, din punct de vedere statistic, cu creșterea NT-proBNP. O corelație semnificativă încă, statistic, prezintă și hipertensiunea pulmonară (HTP), în timp ce fibrilația atrială “per se” și scăderea saturației arteriale a oxigenului sub 95% (SpO<sub>2</sub>), nu prezintă corelație semnificativă statistic cu creșterea NT-proBNP.

Tabelul 9 Coeficienți de corelație între factorii paraclinici și NT-proBNP (variabila: log NT-proBNP)

	Coeficient nestandardizat	Coeficient standardizat	t.	Sig.
	B	Beta		
Decompensarea cardiacă	1,043	0,245	4,100	0,000
Disfuncția diastolică	1,992	0,433	7,480	0,000
Disfuncția sistolică	0,585	0,158	2,522	0,013
Hipertensiunea pulmonară	0,407	0,108	1,779	0,077
Desaturarea arterială	0,431	0,096	1,761	0,080
Fibrilația atrială	0,130	0,026	0,463	0,644

Am studiat prezența decompensării cardiace, stângă sau dreaptă, în funcție de valoarea NT proBNP, prezentate în figurile 4 și 5.

Din totalul de pacienți investigați, 82 au prezentat valori mai mari de 1800 pg/ml ale NT-proBNP, manifestându-se cu semne de decompensare cardiacă stângă; în același timp, am avut 27 de pacienți, fiecare cu mai mult de 1800 pg/ml al NT proBNP, care au prezentat aceste valori mari datorită altor cauze de decompensare decât cea stângă.

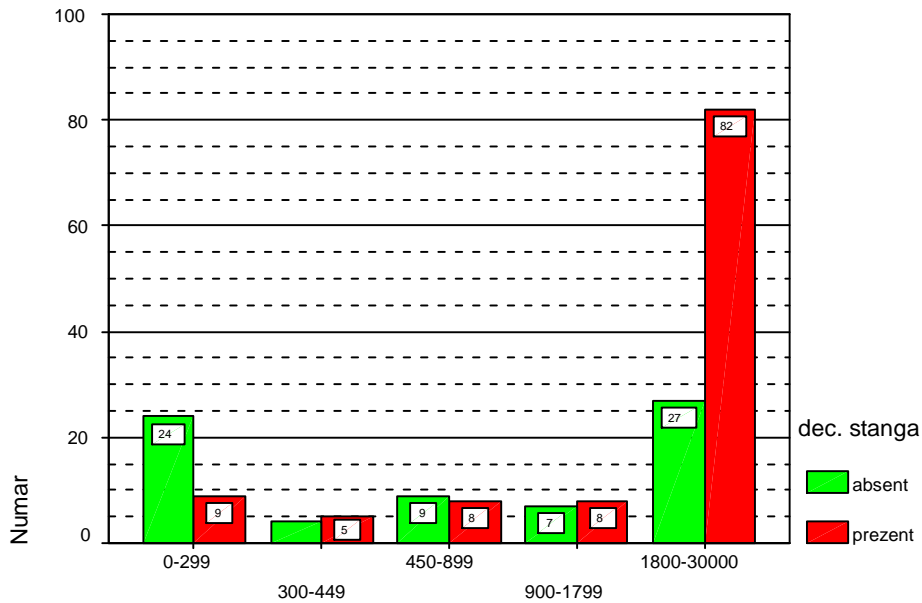


Figura 4 Distribuția NT-proBNP în funcție de decompensarea stângă

Din totalul de pacienți numai 45 au prezentat semne de decompensare dreaptă, cu valori ale NT-proBNP de peste 1800 pg/ml, (Figura 7). Au existat puțini pacienți care au prezentat semne de decompensare dreaptă, cu valori mai mici ale NT- proBNP.

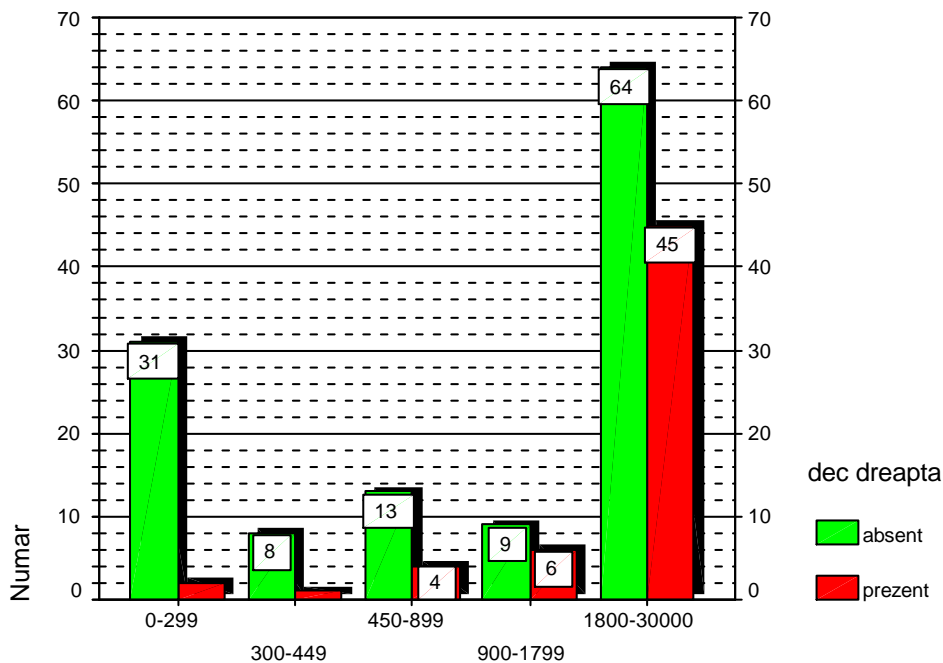


Figura 5 Distribuția NT-proBNP în funcție de decompensarea dreaptă

Se observă o incidență foarte mare a disfuncției de tip diastolic, asociată cu valori mari ale NT-proBNP. În cazul în care există și disfuncție sistolică și diastolică, pacienții prezintă, de obicei, valori mari ale NT-proBNP plasmatic. Prezența oricărui tip de disfuncție cardiacă, (echografic), se însoțește de valori, de obicei, de peste 1800 pg/ml ale NT-proBNP.

Hipertensiunea arterială pulmonară și congestia vasculară pulmonară, (vizibilă radiologic), se însoțesc, în general, de valori de peste 1800 pg/ml ale NT-proBNP.

### Corelații între tipul de decompensare cardiacă și NT-proBNP.

În Tabelul 10 sânt prezentate numărul de cazuri și media NT-proBNP din fiecare tip de decompensare cardiacă. În cazul decompensării globale se observă că media valorilor NT-proBNP este mult mai mare decât în cazul fiecărui tip de decompensare, în parte. De asemenea, media valorilor NT-proBNP din decompensările drepte este mai mare decât în cele stângi, probabil din prezența în studiu a unor cazuri de embolie pulmonară.

Tabelul 10 Incidența decompensării cardiace la pacienții studiați

Decompensare	Absentă	Stângă		Dreaptă		Stângă + Dreaptă	
		Prezentă	Absentă	Prezentă	Absentă	Prezentă	Absentă
Număr cazuri	<b>32</b>	<b>112</b>	71	<b>58</b>	125	<b>19</b>	32
Medie NT-proBNP pg./ml.	<b>269</b>	<b>7.316</b>	4385	<b>9.652</b>	4568	<b>13.581</b>	269

Am studiat prezența decompensării cardiace, în funcție de valoarea NT-proBNP. Din totalul de pacienți investigați, 82 au prezentat valori mai mari de 1800 pg/ml ale NT-proBNP, manifestându-se cu semne de decompensare cardiacă stângă; în același timp, am avut 27 de pacienți, fiecare cu mai mult de 1800 pg/ml al NT-proBNP, care au prezentat aceste valori mari datorită altor cauze de decompensare decât cea stângă. Din totalul de pacienți numai 45 au prezentat semne de decompensare dreaptă, cu valori ale NT-proBNP de peste 1800 pg/ml. Au existat puțini pacienți care au prezentat semne de decompensare dreaptă, cu valori mai mici ale NT-proBNP. În plus, se poate observa că decompensarea cardiacă globală se însoțește aproape întotdeauna de valori de peste 1800 pg/ml ale NT-proBNP.

În Tabelul 11 am prezentat incidența numărului de bolnavi cu parametri paraclinici modificați, în funcție de trei praguri ale NT proBNP alese: sub 300 pg./ml. (valori normale ale hormonului), între 300 și 1800 pg./ml. (valori posibil normale sau mărite, în funcție vârstă, sexul și caracterul acut sau cronic al decompensării cardiace) și, respectiv, 1800 pg./ml. (valoare unanim acceptată ca mărită, indiferent de vârstă și sexul pacientului).

Ritmul sinusal a fost prezent pe tot intervalul de valori ale NT proBNP. Totuși, peste 1800 pg/ml aproape jumătate din pacienți au prezentat alt ritm cardiac decât cel sinusal (majoritatea au fost în fibrilație atrială, în timp ce următorul ritm, ca incidență, a fost ritmul de pace-maker). Investigând prezența scăderii saturației în oxigen, la pacienții din grupa 300-1800 pg./ml., am identificat o ușoară predominanță a desaturării, în timp ce la pacienții cu NT proBNP peste 1800 pg/ml prezența desaturării a fost de aproape cinci ori mai mare decât pacienții cu saturație normală.

Tabelul 11 Incidența parametrilor paraclinici modificați

Valoare NT-proBNP	Sub 300 pg./ml.		Intre 300-1800pg/ml		Peste 1800 pg./ml.	
	Număr bolnavi	% din total	Număr bolnavi	% din total	Număr bolnavi	% din total
Ritm sinusal	29	15,8	35	19,1	64	34,9
Saturația sub 95 %	21	11,5	34	18,6	91	49,7
Atriu stâng mărit	5	2,7	11	6,1	81	44,3
Ventricul stâng mărit	4	2,2	4	2,2	58	31,7
Disfuncție sistolică	3	1,6	6	3,3	64	34,9
Disfuncție diastolică	14	7,7	26	14,2	107	58,5
Disfuncție globală	3	1,6	4	2,2	64	34,9
Hipertensiune pulmonară	4	2,2	7	3,6	54	29,5
Congestie pulmonară radiologic	6	3,3	9	4,9	65	35,5

Din punct de vedere al parametrilor echocardiografici am studiat incidența modificărilor structurale (atriu stâng mărit, ventricul stâng mărit), dar și prezența modificărilor funcționale (disfuncția sistolică, disfuncția diastolică, disfuncția sistolo-diastolică). În ambele situații se observă o incidență mult mai mare a camerelor cardiace stângi mărite în cazul în care valorile NT-proBNP au fost peste 1800pg/ml. Sub această valoare au existat puțini pacienți cu ventricul stâng mărit, ceea ce sugerează că mărirea atriului stâng este un parametru mai sensibil, (apare mai precoce), și are o corelație mai bună cu creșterea valorilor NT-proBNP, decât ventriculul stâng. Se observă o incidență foarte mare a disfuncției de tip diastolic, asociată cu valori mari ale NT-proBNP. În cazul în care coexistă disfuncție sistolică și diastolică, pacienții prezintă, de obicei, valori mari ale NT-proBNP plasmatic. Prezența oricărui tip de disfuncție (echografic), se însoțește de valori, de obicei, de peste 1800 pg/ml ale NT-proBNP.

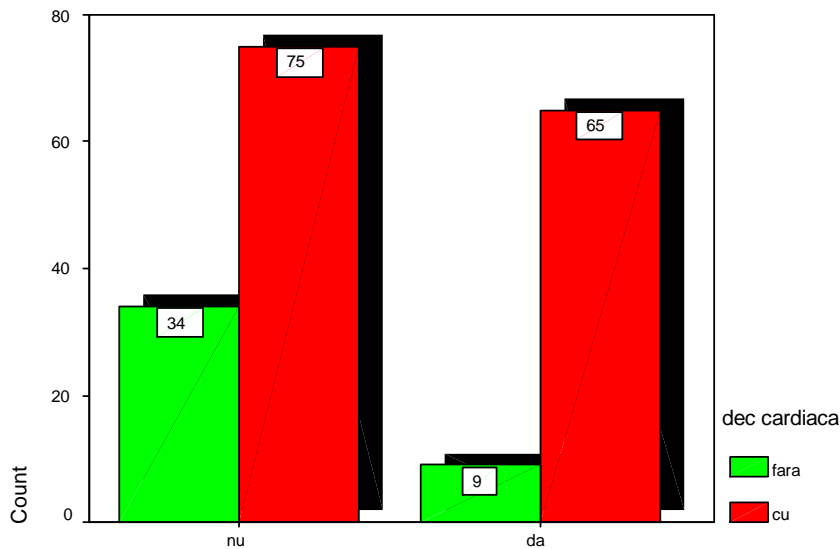


### c. Stabilirea diagnosticului final

#### α. stabilirea diagnosticului final fără folosirea valorilor plasmatiche ale hormonilor natriuretici

După integrarea consultului clinic, a rezultatelor paraclinice și de laborator, (fără folosirea valorilor plasmatiche ale hormonului natriuretic), precum și a consulturilor de specialitate, am găsit un număr de **140** pacienți la care decompensarea cardiacă a fost sursa dispneei ( Figura 6, Tabelul 12):

Figura 6 Numărul de pacienți, cu și fără decompensare cardiacă



Tabelul 12 Incidența decompensării cardiace

	Număr	Procent
Fără decompensare cardiacă	43	22,4
Cu decompensare cardiacă	140	77,6

Mai mult de trei sferturi din pacienți au prezentat decompensare cardiacă, în timp ce dispneea a fost de cauză pulmonară în mai puțin de un sfert din cazuri.

În stabilirea diagnosticului final de decompensare cardiacă, utilitatea criteriilor folosite a fost următoarea:

- clinic (dispnee + ortopnee + raluri de stază): 74 pacienți; folosirea, strictă și concomitentă, doar a criteriilor clinice, găsește cel mai mic număr de pacienți cu decompensare cardiacă;

- paraclinice, (cu condiția să fie prezente, în același timp, toate criteriile): ECHO cord + EKG, ECHO cord + SpO<sub>2</sub>, EKG + SpO<sub>2</sub>; în Tabelul 13 sânt prezentate numărul de cazuri de boală diagnosticate prin fiecare din aceste asocieri de mijloace paraclinice:

Tabelul 13 Număr de bolnavi după criteriu (fără folosirea NT proBNP)

	Cazuri reale	Criteriu: clinic	Criteriu: Echo+SpO <sub>2</sub>	Criteriu: Echo+ekg	Criteriu: Ekg+SpO <sub>2</sub>	Criteriu: Echo + ekg + SpO <sub>2</sub>
Nr. cazuri	140	74	125	124	113	103
Procent	100%	53%	89%	88%	80%	74%

Folosirea criteriilor paraclinice, (fără a apela la cele clinice), găsește un număr mult mai mare de pacienți bolnavi, în număr variabil în funcție de mijloacele paraclinice folosite, (Tabelul 13). Echografia cardiacă, asociată cu criteriile electrocardiografice sau de desaturare arterială, a găsit cel mai mare număr de pacienți bolnavi, (aproximativ 89% din cazurile de bolnavi cu insuficiență cardiacă). Importanța fiecărui factor, dintre cele clinice sau paraclinice, a fost studiată din punct de vedere statistic, cu ajutorul unor curbe de regresie, care au dat următoarele rezultate:

Tabelul 14 Sensibilitatea și specificitatea criteriilor de diagnosticare

	Senzitivitate	Specificitate
Criteriu clinic	0,464	0,791
Echo+SpO <sub>2</sub>	0,750	0,535
Echo+EKG	0,757	0,581
EKG+SpO <sub>2</sub>	0,686	0,605
Echo+EKG+SpO <sub>2</sub>	0,643	0,698

Cea mai mare senzitivitate în diagnosticarea bolii este dată de folosirea criteriilor echografice combinate cu scăderea saturației în oxigen, cu valori foarte apropiate de combinația "criterii echografice" plus "EKG modificat". Cea mai mare specificitate se obține, în schimb, folosind criteriile clinice (Tabelul 14).

Am găsit un număr 5 pacienți la care nu am găsit nici un semn de decompensare, cardiacă sau pulmonară.

### **β. stabilirea diagnosticului final cu folosirea valorilor plasmaticice ale hormonilor natriuretici**

**NT proBNP** este investigat, în prezent, în legătură cu bolile care cresc tensiunea, ("stretch"-ul), peretelui ventricular. Dintre aceste boli, cea mai specifică este decompensarea cardiacă, stânga sau dreaptă. Alături de aceasta sânt prezente, însă în măsură mult mai mică, unele boli pulmonare, infecțiile grave (șocul septic, ARDS), insuficiența renală în stadiul de retenție azotată în stadiul final, etc.

Distribuția cazurilor cu NT-proBNP mărit, (=pacient bolnav), în funcție de grupe de vârstă, cu diferite praguri de NT-proBNP, este prezentată în tabelele următoare. Se observă că, cu cât creștem pragul NT-proBNP, cu atât obținem un număr mai mic de cazuri real pozitive (se pierde din ce în ce mai mulți bolnavi real pozitivi).

Decompensarea cardiacă este sugerată alegând diferite praguri ale NT-proBNP necorelat cu vârsta:

- peste 500 pg/ml: 135 pacienti,
- peste 900 pg/ml: 123 pacienti,
- peste 1500 pg/ml: 112 pacienți.

Cu cât considerăm un prag de includere mai ridicat, cu atât pierdem mai multi bolnavi, cu creșteri moderate ale valorilor NT-proBNP.

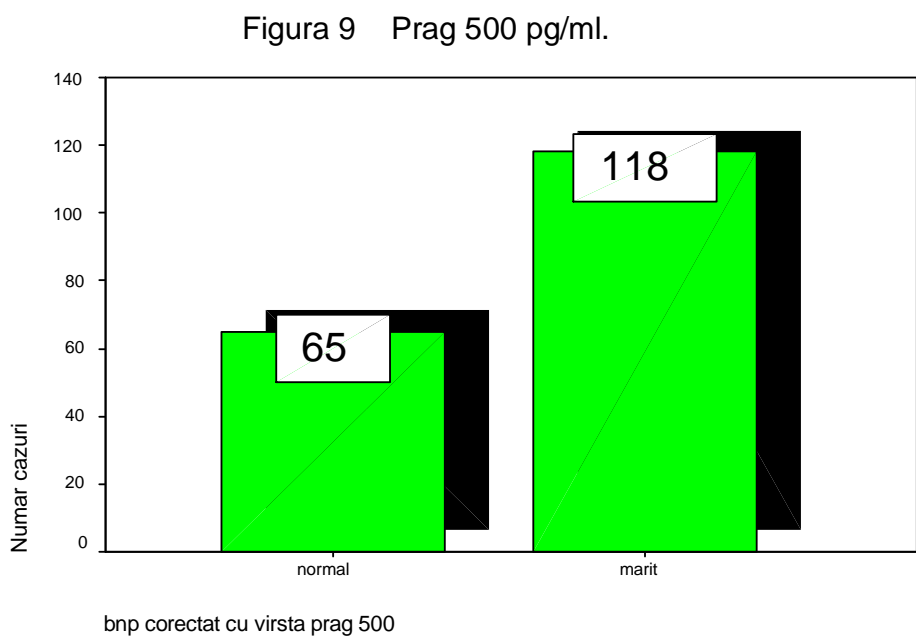
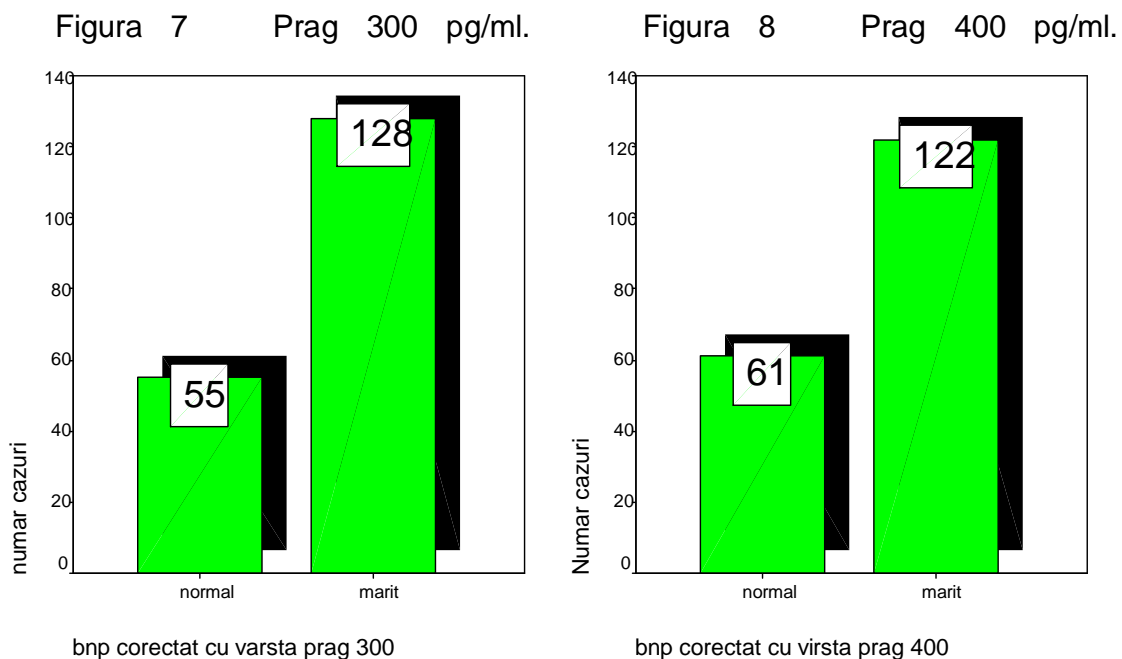
Încercarea de a obține o corelație cât mai exactă între valoarea NT-proBNP, vârsta pacientului și prezența sau absența stretch-ului ventricular a condus la stabilirea unei limite maxime a valorilor normale, apreciată la 300 pg/ml, care trebuie să fie corectată cu un număr, diferit în funcție de numărul de decade peste 50 de ani, al fiecărui pacient. Am realizat o simulare a acestui prag, calculând limita maximă a valorilor NT proBNP, de la 300 pg/ml, cu 300 pg/ml pentru fiecare decadă peste 50 ani, apoi cu 400 pg/ml și, în ultimul caz, cu 500 pg/ml. Numărul de cazuri de decompensare cardiacă, corect diagnosticate cu fiecare din aceste praguri, este prezentat în Tabelul 15.

Tabelul 15 Numărul de bolnavi în funcție de pragul minim corectat cu vârsta

	PRAG 300		PRAG 400		PRAG 500	
	Normal	Mărit	Normal	Mărit	Normal	Mărit
Număr cazuri	55	<b>128</b>	61	<b>122</b>	65	<b>118</b>
Procent cazuri	30,1	69,9	33,3	66,7	35,5	64,5

Același număr de bolnavi, (pacienți cu NT-proBNP peste valoarea maximă normală), este reprezentat grafic în Figura 7 (prag 300), 8 (prag 400), și, respectiv, 9 (prag 500).

Număr de bolnavi în funcție de diferite praguri minime corectate cu vârsta



Observăm că:  
- NT proBNP este crescut peste 300 pg/ml la majoritatea pacienților cu decompensare cardiacă (dar nu numai);

- sub 100 pg/ml practic nu există decompensare cardiacă;
- există o creștere a valorilor normale a NT-proBNP o dată cu creșterea în vârstă;
- cu cât creștem pragul corelat cu vârsta, cu atât găsim mai puține cazuri dintre cele adevărate de boală;
- în literatura de specialitate pragul inferior variază între 125 și 300 pg/ml.

**Sumarizând, propun următoarea formulă pentru determinarea limitei de NT proBNP normal:**

- sub 50 ani: maximum 300 pg/ml,
- peste 50 ani: 300 + 300 înmulțit cu numărul de decade de viață, începute, peste 50 de ani, (pg/ml);

Folosind acest criteriu găsim un număr de **128 pacienți**, care au prezentat, în același timp, NT-proBNP mărit și decompensare cardiacă.

Comparând cu asocierea altor mijloace paraclinice, găsim următoarele corelații (Tabelul 16)

Tabelul 16 Număr de bolnavi după criteriu (folosind NT-proBNP)

	Cazuri reale	Criteriu: clinic	Criteriu: Echo+ NT-proBNP mărit	Criteriu: Ekg+ NT-proBNP marit	Criteriu: SpO <sub>2</sub> + NT-proBNP mărit	Criteriu: Ekg+SpO <sub>2</sub> + NT-proBNP mărit
NR. cazuri	140	74	124	106	108	90
Procent	100	53%	88%	76%	77%	6%

Pentru comparație, asociez tabelul cu mijloacele paraclinice fără NT-proBNP.

Tabelul nr. 9: Număr de bolnavi după criteriu (fară folosirea NT proBNP)

	Cazuri reale	Criteriu: clinic	Criteriu: Echo+SpO <sub>2</sub>	Criteriu: Echo+ekg	Criteriu: Ekg+SpO <sub>2</sub>	Criteriu: Echo+ekg+SpO <sub>2</sub>
Nr. cazuri	140	74	125	124	113	103
Procent	100%	53%	89%	88%	81%	74%

#### d. comparații între criteriile de diagnosticare

Folosirea doar a criteriilor clinice găsește cel mai mic număr de pacienți bolnavi.

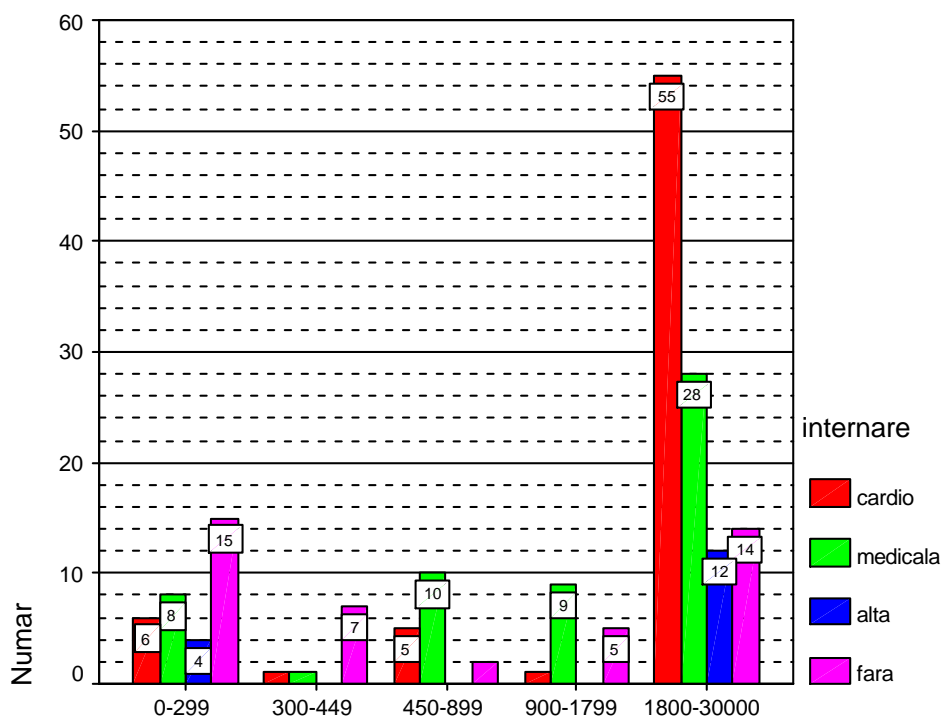
Asocierea mijloacelor paraclinice crește numărul de diagnostice corecte până aproape de 100 %, în funcție de numărul de criterii asociate și protocoalele de diagnostic folosite.

Numărul maxim de diagnostice corecte este găsit atunci când folosim, între criteriile de diagnostic, ecografia cardiacă (echo și EKG modificat, sau echo și SpO<sub>2</sub> sub 95%, sau echo și NT proBNP mărit). Un număr mare de cazuri corect diagnosticate se poate obține, însă, folosind, ca unic criteriu, NT-proBNP. Acest lucru este foarte important în U.P.U., unde numărul de pacienți este foarte mare, unde timpul alocat fiecărui pacient este mult mai mic decât pe o secție obișnuită, și unde medicul de urgență nu poate pune, întotdeauna, un diagnostic de precizie la un pacient la care se impune o evaluare completă cardiologică. Acest test este foarte util și medicului specialist cardiolog, în primul rând la evaluarea rapidă a unui bolnav și, probabil, și la urmărirea eficienței tratamentului. Probabil că medicul cardiolog nu va folosi acest test ca un criteriu singular de evaluare a unui bolnav dispneic, posibil cu decompensare cardiacă, ci va epuiza toate mijloacele paraclinice de care dispune, pînă la formularea diagnosticului (EKG în serii, ecografie de cord, test de efort, etc.). Pentru medicul de urgență, însă, (posibil și pentru alți specialiști), determinarea NT proBNP reprezintă, atîtlanoi în țară, cît și pe plan mondial, un test extrem de util în orientarea cât mai rapidă a gândirii clinice către o cauză cardiacă a dispneei.

### e. internarea pacienților investigați

Sinteza internărilor din lotul cercetat este prezentată în graficul din Figura 10.

Figura 10: Incidența numărului de internări pe grupe de vârstă și secție a spitalului:



Se observă că probabilitatea de a fi internat, (din punct de vedere al medicului se poate spune chiar obligația de a interna), este mult mai mare cu cât crește NT-proBNP; foarte puține cazuri cu NT-proBNP peste 2000 pg/ml nu necesită internare, mai ales în cazul pacienților cu boală acută.

## II. 5. Discuții

Una din cele mai frecvente acuze cu care se prezintă pacienții la medicul de medicină de urgență este reprezentată de dispnee. Aceasta are la bază variate situații fiziopatologice, pornind de la apariția insuficienței cardiace, a insuficienței respiratorii, pînă la cauze psihogene. Este foarte greu de făcut diferența rapid între elementele acestui tablou de dispnee, sau, de cele mai multe ori, sunt necesare teste laborioase, care consumă mult timp și care presupun conclucrare

din partea multor specialități clinice. Deoarece în Departamentul de Urgențe spațiul și timpul, de obicei, sunt în cantitate insuficientă sau, cel mult, limitată, a apărut necesitatea prezenței unor metode care să ghideze cât mai rapid gândirea medicului de urgență către o etiologie cardiacă sau de altă natură a dispneei. Astfel, unul din cele mai promițătoare teste este determinarea capătului N-terminal al hormonului natriuretic de tip B, care se știe că este eliminat cu specificitate înaltă în circulație în condiții de strech al peretelui ventricular.

Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic în care inima este incapabilă să asigure un debit sanguin corespunzător nevoilor tisulare sau, dacă reușește acest lucru, îl realizează cu prețul creșterii presiunilor de umplere. Acest status clinic este foarte greu de diagnosticat în stadiile incipiente și aici intervine NT-proBNP, prin capacitatea sa extraordinară de a semnaliza, încă de la început, insuficiența cardiacă. Astfel, NT-pro BNP a fost integrat într-un sistem care calculează scorul de probabilitate (Scorul PRIDE) a prezenței insuficienței cardiace la pacientul dispneic. [11]

Capacitatea NT-proBNP de a detecta orice grad de disfuncție a ventriculului stâng, inclusiv disfuncția diastolică ușoară, a fost slabă (aria de sub curbă: 0,56-0,66). În contrast, capacitatea NT-proBNP de a determina pacienții cu FE sub 40% sau disfuncție moderată sau severă diastolică, a fost foarte mare, cu o arie sub curbă de peste 90%, independent de sex, vârstă, antecedente de hipertensiune arterială, prezența diabetului, a bolii coronariene sau indexului de masă corporală. Concluzie: NT-proBNP este un marker sub-optimal al prezenței disfuncției ventriculare stângi ușoare, dar prezintă o puternică corelație cu FE sub 40% sau disfuncția diastolică medie sau severă. Cei mai mulți subiecți cu un test al NT-proBNP pozitiv, folosind pragurile de includere corectate cu vârsta și sexul, prezintă anomalii ale funcției sau structurii cardiace, inclusiv semnificative din punct de vedere prognostic. [1]

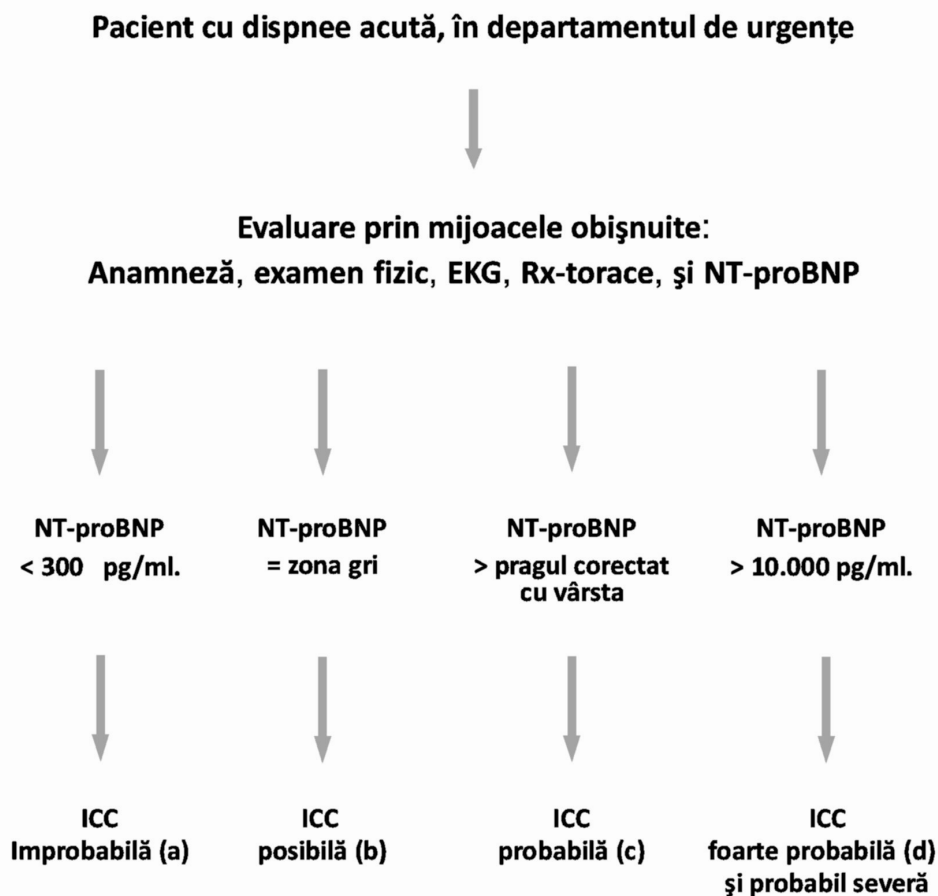
NT-proBNP ar putea fi folosit ca un instrument de screening, pentru determinarea pacienților de peste 60 de ani care prezintă FE scăzută, asimptomatici sau cu semne minime de insuficiență cardiacă. La acești pacienți s-a presupus ca determinarea și tratarea precoce a insuficienței cardiace ar reduce mult costurile din partea sistemului sanitar și ar crește calitatea vieții pacientului, comparativ cu situația când acest tratament specific ar începe după ce simptomele de insuficiență cardiacă ar fi prezente clinic. NT-proBNP prezintă o bună corelație cu disfuncția diastolică, chiar ușoară, chiar și în absența altor parametri echocardiografici modificați (FE normală). La acești pacienți se poate pune mai precoce diagnosticul de insuficiență cardiacă, cu influențe pozitive asupra prognosticului pacientului datorită instituirii mai precoce a tratamentului.[31].

Determinarea NT-proBNP ar constitui un instrument care reprezintă un beneficiu și din punct de vedere al sistemului de sănătate deoarece se realizează



cu un cost mai mic sau, cel mult, asemănător cu al altor metode. P. Heidenreich et. al. demonstrează că, într-o populație obișnuită, unde incidența fracției de ejeție scăzută este apreciată la 1%, este mai util să se determine, întâi nivelul de NT-proBNP plasmatic și, apoi, la pacienții cu valori scăzute, să se efectueze și ecografia de cord. [28]

Propun un algoritm de evaluare a pacienților cu dispnee acută în triajul departamentului de urgență, evaluare bazată pe valorile NT-proBNP (Algoritm de evaluare clinică). Potrivit acestuia, la oricare pacient care sosește în U.P.U., și care prezintă dispnee, recoltăm sânge și determinăm nivelul NT-proBNP plasmatic.



În funcție de mărimea NT-proBNP plasmatic ne putem afla în una din următoarele situații:

a: NT-proBNP are valoare de sub 300 pg./ml., caz în care considerăm că dispneea aproape sigur nu are drept cauză o decompensare cardiacă; trebuiesc efectuate alte teste care să ne ajute să descoperim cauza dispneei, cel mai probabil fiind vorba de o decompensare a aparatului respirator;

b: NT-proBNP are o valoare cuprinsă în plaja 300-900 pg./ml.; în acest caz, în funcție de vârsta și sexul pacientului hormonul natriuretic de tip B ar putea avea o valoare normală sau ușor crescută peste această limită; în această categorie

(denumită zona-gri), sunt incluși majoritatea pacienților care nu sunt cunoscuți cu o patologie cardiacă semnificativă și suficient de îndelungată în timp; este posibil ca dispneea să aibe la bază și o decompensare cardiacă dar, nu trebuie neglijată și o altă etiologie; în acest caz este necesară corelația cu starea clinică și se tratează corespunzător; este probabil să se producă externarea precoce; [37, 39]

c: NT-proBNP are o valoare de peste limita maximă admisă, corectată cu vârsta; în acest caz, cea mai probabilă cauză de dispnee este suferința cardiacă; este cazul majorității pacienților dispneici din urgență, cunoscuți cu boală cardiacă stabilă, nu foarte gravă, și care au decompensați de un factor important (infecțios, efort fizic intens, stress marcat, etc.); se tratează conform cu necesitatea stării clinice;

d: NT-proBNP are o valoare mult crescută, de obicei peste 2.000-3.000 pg./ml., caz în care decompensarea cardiacă este cert cauza dispneei; este cazul pacienților cunoscuți cu boală cardiacă importantă, în stadii finale (sechele după infarct miocardic întins, valvulopatii severe, cu durată de afectare întinsă, sau, cazul tipic, cardiomiopatia dilatativă cu disfuncție sistolică severă); în acest caz este necesară internarea în spital și monitorizarea atentă a pacientului. [40]

Praguri de includere:

- Sub 50 de ani: peste 450 pg./ml.,
- Între 50 și 75 de ani: peste 900 pg./ml.,
- Peste 75 de ani: peste 1800 pg./ml.. (studiul Pride, 2006)

Prag de excludere: sub 300 pg./ml., indiferent de vârstă. [98]

În studiul pe care l-am realizat am cercetat 183 de pacienți), care s-au prezentat cu dispnee în U.P.U., de diferite vârste (am ales pacienți cu vârsta peste 30 de ani), indiferent de sex, de patologia asociată, urmărind să avem cazuri de pe parcursul unui an. Acești pacienți au fost investigați clinic și paraclinic folosind toate mijloacele avute la dispoziție, au fost evaluați și de cardiolog, li s-au recoltat anizele necesare (inclusiv NT-proBNP), au fost tratați corespunzător și, în final, au fost internați sau externați. Fiecăruia din acești pacienți i-a fost întocmită o fișă complexă (Anexa 2), cu date despre antecedentele personale patologice, medicația folosită, rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice, concluziile acestor investigații, situația internării sau externării. Elementele din aceasta fișă au fost apoi analizate din punct de vedere statistic (prelucrarea statistică efectivă a fost realizată în colaborare cu un statistician profesionist, folosind un program dedicat de cercetare statistică, și anume SPSS 10), căutându-se toate corelațiile posibile. Această analiză statistică a stat la baza formulării propunerii de valoare-prag de excludere a decompensării cardiace în funcție de vârsta pacientului, precum și a celorlaltor concluzii din lucrare.

Acest studiu a fost realizat în U.P.U., pe pacienți neselectați, consecutivi, care au fost incluși doar pe baza prezenței dispneei, din perspectiva medicului de

urgență; de asemenea acest studiu a încercat să răspundă la întrebări și probleme specifice medicului și secției de medicină de urgență

În studiul nostru am obținut date care arată o creștere a valorilor NT-proBNP la persoanele fără afectare cardiacă, o dată cu creșterea vârstei pacientului. Nu am putut confirma datele din literatură referitoare la corelația inversă dintre NT-proBNP și BMI deoarece nu am avut destui pacienți supraponderali sau obezi, fără insuficiență cardiacă. De asemenea am obținut date care confirmă corelația dintre prezența insuficienței cardiace și eliberarea de NT-proBNP plasmatic, precum și creșterea nivelului sanguin al acestui hormon în funcție de severitatea decompensării cardiace. Cele mai mari valori ale NT-proBNP au fost obținute la pacienți cu cardiomiopatie dilatativă, de vârste diferite, indiferent de sex, cu afectare severă atât a contractilității miocardului cât și a capacității de relaxare a acestuia. La acești pacienți, valorile maxime ale NT-proBNP au fost apropiate de limita superioară a capacității de măsurare a aparatului, sau chiar au depășit această valoare (peste 30.000 pg./ml.).

Am avut în studiul nostru pacienți care au fost diagnosticați cu embolie pulmonară (inclusiv prin C.T. de torace). La acești pacienți nu întotdeauna NT-proBNP a fost crescut, așa cum ne așteptam, probabil din cauza faptului că embolia nu a fost masivă (chiar dacă dispneea a fost impresionantă), sau, posibil, deoarece cordul drept nu a reușit să secrete o cantitate suficientă de NT-proBNP în circulație pînă la momentul recoltării noastre (este posibil ca intervalul de la inclavarea embolului și instalarea dispneei pînă la momentul recoltării să nu fi permis descărcarea unei cantități suficiente de NT-proBNP).

Din analiza datelor din studiu a reieșit că cea mai bună metodă de a diagnostica insuficiența cardiacă, mai ales în stadiile incipiente, este cea reprezentată de echocardiografie [32] „O imagine valorează cât 1000 de cuvinte; o ecografie valorează cât 1000 de determinări BNP”, a afirmat McDonagh la Lisabona în 2005. Echocardiografia este posibilă într-un cabinet dedicat de cardiologie, sau pe o secție de cardiologie. Din păcate, actualmente, în U.P.U. nu se pot face echocardiografii la toți pacienții la care suspiciunea că dispneea prezintă, ca etiologie, o suferință cardiacă (nu este personal instruit, nu este timp suficient, echograful nu este suficient de performant pentru o investigare corectă, starea pacientului nu permite un clinostatism prelungit). Acum și aici intervine utilitatea determinării nivelului plasmatic al NT-proBNP. Am reușit să demonstrez, prelucrând statistic datele din studiul pe care l-am realizat, că, în determinarea prezenței insuficienței cardiace, NT-proBNP ar avea o valoare aproximativ egală cu aceea a efectuării unei echocardiografii (folosind, între metodele de diagnostic, determinarea nivelului sanguin de NT-proBNP, am diagnosticat aproximativ același număr de pacienți care a fost diagnosticat folosind echocardiografia).

Un fapt cunoscut din practica clinică și confirmat de datele din studiu este acela că pentru a determina un număr cât mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă trebuie folosite un mare număr de investigații paraclinice. Simpla folosire a datelor clinice, fără asocierea celor paraclinice, găsește doar aproximativ jumătate din numărul de pacienți care prezintă insuficiență cardiacă. Folosirea acestor mijloace paraclinice este cu atât mai importantă cu cât pacientul prezintă o afectare cardiacă de importanță mai redusă, sau prezintă afectări din partea mai multor organe și sisteme.

Actualmente, în literatura de specialitate, pragul de includere a pacientului cu decompensare cardiacă, în funcție de valoarea NT-proBNP, este cuprins între 450 pg./ml. și 1800 pg./ml., în funcție de vârsta pacientului:

- Sub 50 de ani: 450 pg./ml.
- Între 50 – 75 de ani: 900 pg./ml.
- Peste 75 de ani: 1800 pg./ml. [29]

Ca urmare, apare o zonă destul de mare de valori ale NT-proBNP, denumită zona gri, în care putem găsi numeroși pacienți dispneici, și pe care este dificil să îi încadrăm ca fiind cu decompensare cardiacă sau nu, și la care, consecutiv, nu putem iniția la timp, un tratament corect. [34] Bazându-ne pe datele din studiul pe care l-am condus, propunem următoarea formulă de calculare a pragului de includere a pacientului ca fiind cu decompensare cardiacă:

- **sub 50 ani: maximum 300 pg./ml.,**
- **peste 50 ani: 300 + 300 înmulțit cu numărul de decade de viață, începute, peste 50 de ani, (exprimat în pg./ml.);**

Prin formula pe care am propus-o sperăm să limităm cât mai mult dimensiunea acestei zone gri și să micșorăm timpul necesar până la instituirea terapiei etiologice.

Am reușit să demonstrez, prin prezentul studiu, că un număr mare de cazuri, corect diagnosticate, se poate obține, însă, folosind, ca unic criteriu, valoarea NT-proBNP, din sângele venos. Această metodă de diagnosticare este foarte simplă, rapidă, (se poate obține rezultatul în aproximativ 20 de minute, timp în care este inclus și timpul necesar recoltării sângelui).

Acest lucru este foarte important în U.P.U., unde numărul de pacienți este foarte mare, unde timpul alocat fiecărui pacient este mult mai mic decât pe o secție obișnuită, și unde medicul de urgență nu poate pune, întotdeauna, un diagnostic de precizie la un pacient la care se impune o evaluare completă cardiologică. Acest test este foarte util și medicului specialist cardiolog, în primul rând la evaluarea rapidă a unui bolnav și, probabil, și la urmărirea eficienței tratamentului. Probabil că medicul cardiolog nu va folosi acest test ca un criteriu singular de evaluare a unui bolnav dispneic, posibil cu decompensare cardiacă, ci

va epuiza toate mijloacele paraclinice de care dispune, până la formularea diagnosticului (E.K.G. în serii, ecografie de cord, test de efort, etc.).

NT-proBNP nu ar trebui folosit niciodată în mod singular pentru diagnosticarea insuficienței cardiace ci trebuie asociat întotdeauna cu judecata clinică. De asemenea, clinicianul trebuie să cunoască cauzele alternative de creștere a NT-proBNP. [38]

NT-proBNP este parte a unei strategii de evaluare multimarker a statusului și performanței cordului, o parte importantă a secvenței de utilizare a biomarkerilor în investigarea insuficienței cardiace, în identificarea pacienților cu risc cardiovascular crescut, precum și în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă. Alături de asocierea clasică cu troponina I sau T, au fost dezvoltate metode de investigare care folosesc, pe lângă hormonul natriuretic, alți parametri. [128] Alehagen și col. au asociat cytatatina-C (marker al funcției renale), observând ca pacienții cu nivele crescute ale acestui parametru, precum și cu valori crescute ale NT-proBNP, au avut risc de deces mai mare de 13 ori față de cei cu valori normale sau crescute separat, doar ale unuia din cei doi parametri. [53] Gegenhuber și col., precum și alți autori, au investigat, pe lângă hormonii natriuretici de tip A și B, și alți hormoni, (proadenomodulina, C-terminal arginin-vasopresina, denumită Copeptina, cardiotrofina, mieloperoxidaza), precum și valoarea acestora în determinarea insuficienței cardiace. [30, 33, 35, 36]

Pentru medicul de urgență, însă, (posibil și pentru alți specialiști), determinarea NT-proBNP reprezintă, atât la noi în țară, cât și pe plan mondial, un test extrem de util în orientarea cât mai rapidă a gândirii clinice către o cauză cardiacă a dispneei.

## II. 6. Concluzii

- NT proBNP este un test foarte important, rapid (15 minute) și fiabil, în stabilirea decompensării cardiace drept cauză de dispnee;
- cea mai mare importanță o are, probabil, în secția de urgențe; este important și în alte secții care nu au ca specializare cardiologia;
- am obținut statistic o importanță, în stabilirea diagnosticului de decompensare cardiacă, egală cu aceea a efectuării unei ecografii de cord;
- valoarea maximă, normal, a NT-proBNP, crește ușor o dată cu creșterea în vârstă;
- sub valoarea de 100 pg/ml, practic nu avem decompensare cardiacă; sub valoarea de 300 pg/ml decompensarea cardiacă este foarte puțin probabilă, în timp ce peste 2000 pg/ml este aproape sigură;
- NT-proBNP crește în cazul decompensării cardiace; crește cel mai mult în cazul insuficienței cardiace (dar și în caz de embolie pulmonară, tahiaritmii vechi, valvulopatii, cardiomiopatie dilatativă sau sindrom coronarian acut);
- NT-proBNP crește mai mult în cazul decompensării acute decât la pacienții cu boală cardiacă veche, aflată în stadiu de compensare relativă, mulțumitoare;
- NT-proBNP crește mai mult în cazul decompensării stângă față de cea dreaptă;

- NT proBNP crește mai mult la pacienții cu disfuncție sistolică și diastolică prezente concomitent decât la cei doar cu una din ele prezentă; la aceștia din urmă, crește mai mult la cei cu disfuncție sistolică;
- NT-proBNP crește și la alte situații din patologie, la care creșterea stretch-ului ventricular nu este dată de o cauză cardiacă; judecata clinică și corelarea tuturor mijloacelor de diagnostic disponibile, permit diferențierea corectă a acestor cazuri;
- Evaluarea acestui biomarker (NT-proBNP) la pacienții cu dispnee acută prezentă la Departamentul de Urgență, poate fi de ajutor în stabilirea rapidă a diagnosticului, luarea rapidă a deciziilor, rezultat în îngrijirea îmbunătățită a pacienților și bineînțeles costuri mai reduse;
- Bazându-ne pe datele din studiul pe care l-am condus, propunem o formulă de calculare a pragului de includere a pacientului ca fiind cu decompensare cardiacă, sperând să limităm cât mai mult dimensiunea "zonei gri" și să micșorăm timpul necesar până la instituirea terapiei etiologice.

## Bibliografie selectivă

- 1: **Torbjørn Omland, MD, PhD, *Heart failure in the emergency department: Is B-type natriuretic peptide a better prognostic indicator than clinical assessment?* J Am Coll Cardiol, 2004; 44:1334-1336\***
2. **Alan Maisel, MD, Judd E. Hollander, MD, David Guss, MD, et. col., REDHOT Investigators, "Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath". J Am Coll Cardiol, 2004; 44:1328-1333**
3. **Christian Mueller, M.D., André Scholer, Ph.D., Kirsten Laule-Kilian, B.Sc., et. col., Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea, New England Journal of Medicine, Volume 350:647-654**
4. **Lok Bin Yap, MBBS; Dev Mukerjee, MD; Peter M. Timms, BSc; et. col., Natriuretic Peptides, Respiratory Disease, and the Right Heart, Chest. 2004;126:1330-1336..**
5. **Nils Kucher, MD; Gert Printzen, MD; Tanja Doernhoefer, MD; et. col., Use of Natriuretic Peptides in Guiding Treatment Decisions for Acute Pulmonary Embolism, Circulation, September 30, 2003, Volume 108, Issue 13**
6. **Dane Jelic, MD; John W. Lee, MD; Dijana Jelic, MD et. col., Utility of B-Type Natriuretic Peptide and N-terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide in Evaluation of Respiratory Failure in Critically Ill Patients, Chest. 2005;128:288-295.**
7. **Christopher Heeschen, MD; Christian Wi. Hamm, MD; Veselin Mitrovic, MD; et. col., N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes, for the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators, Circulation. 2004;110:3206-3212.**
8. **Barry J. Maron, MD; Venkatakrishna N. Tholakanahalli, MD; Andrey G. Zenovich, MSc; et. col., Usefulness of B-Type Natriuretic Peptide Assay in the Assessment of Symptomatic State in Hypertrophic Cardiomyopathy, Circulation. 2004;109:984-989.**
9. **Richard Body, Catherine Roberts, SHO Brain natriuretic peptide as a potential marker of acute coronary syndromes, Emergency Medicine Journal 2006;23:403-407;**
10. **Roberto Bassan, Alfredo Potsch, Alan Maisel et. col., B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation, European Heart Journal Advance Access originally published online on December 1, 2004**
11. **Philippe Gabriel Steg, MD; Laurence Joubin; James McCord, MD; et. col., for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators, ; B-Type Natriuretic Peptide and Echocardiographic Determination of Ejection**

*Fraction in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Patients With Acute Dyspnea, Chest.* 2005;128:21-29.

12. **Paul A. Heidenreich, MD, MS, Matthew A. Gubens, MS, Gregg C. Fonarow, MD<sup>†</sup>, et. col.,** *Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction*, *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43:1019-1026, doi:10.1016/j.jacc.2003.10.043

13. **L. Katherine Morrison, BS\*, Alex Harrison, BS\*, Padma Krishnaswamy, MD\*, et. col.,** *Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea*, *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:202-209

14. **Alessandro Cataliotti, MD; Guido Boerrigter, MD; Lisa C. Costello-Boerrigter,** *Oral Human Brain Natriuretic Peptide Activates Cyclic Guanosine 3',5'-Monophosphate and Decreases Mean Arterial Pressure*, *Circulation.* 2005;112:836-840.

15. **Alessandro Cataliotti, MD, PhD; John A. Schirger, MD; Fernando L. Martin, MD; et. col.,** *Oral Human Brain Natriuretic Peptide Activates Cyclic Guanosine 3',5'-Monophosphate and Decreases Mean Arterial Pressure*, *Circulation.* 2005;112:836-840.

16. **Wilson S. Colucci, M.D., Uri Elkayam, M.D., Darlene P. Horton, M.D., et. col.,** for The Nesiritide Study Group, *Intravenous Nesiritide, a Natriuretic Peptide, in the Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure for The Nesiritide Study Group*, *Intravenous Nesiritide, a Natriuretic Peptide, in the Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure for The Nesiritide Study Group* CIRC:NEJM 2000/ 343

17. **Lutz Binder, MD; Burkert Pieske, MD; Manfred Olschewski, PhD; et. col., .;** *N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide or Troponin Testing Followed by Echocardiography for Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism*, *Circulation.* 2005;112:1573-1579.

18. **Gjin Ndrepepa, MD; Siegmund Braun, MD; Kathrin Niemöller, MD; et. col., .;** *Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Stable Angina*, *Circulation.* 2005;112:2102-2107.

19. **Mark E. Davis, MBChB; A. Mark Richards, MD; M. Gary Nicholls, MD; et. col.,** *Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure*, *Circulation.* 2006;113:977-985

20. **Jose A. Silva, MD; Albert W. Chan, MD; Christopher J. White, MD; et. col.,** *Elevated Brain Natriuretic Peptide Predicts Blood Pressure Response After Stent Revascularization in Patients With Renal Artery Stenosis*, *Circulation.* 2005;111:328-333.

21. **Martina Brueckmann, MD\*; Guenter Huhle, MD\*; Siegfried Lang, PhD; et. col.,** *Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis*, *Circulation.* 2005;112:527-534.

22. **Thomas J. Wang, MD; Martin G. Larson, ScD; Michelle J. Keyes, MA; et. col.,** *Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels With Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals*, *Circulation.* 2007;115:1345-1353.



- 23. Milton Packer, MD** *Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure?* *Circulation.* 2003;108:2950-2953.
- 24. Januzzi JL, Camargo CA** - *The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study,* *Am J Cardiol* 2005;95:948-954.
- 25. Tamara B. Horwich, MD** B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47:85-90
- 26. Jiyoong Kim, MD, Akiko Ogai** Impact of Blockade of Histamine H<sub>2</sub> Receptors on Chronic Heart Failure Revealed by Retrospective and Prospective Randomized Studies *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48:1378-1384, doi:10.1016
- 27. Heart Protection Study Collaborative Group, Clinical Trial Service Unit,** *N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Vascular Disease Risk, and Cholesterol Reduction Among 20,536 Patients in the MRC/BHF Heart Protection Study,* *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49:311-319, doi:10.1016/j.jacc.2006.08.052.
- 28. Heidenreich P.A., Matthew A. Gubens, , Gregg C. Fonarow, et. al.;** *Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction* *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43:1019-1026, doi:10.1016/j.jacc.2003.10.043
- 29. Heeschen C., Hamm C. W., Mitrovic V., et. al.,** *N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes, for the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators* (*Circulation.* 2004;110:3206-3212.)
- 30. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T.** *Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure.* *J Card Fail.* 2007; 13: 42–49.
- 31. Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wannner E, Maisel AS.** *Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings.* *Circulation.* 2002; 105: 595–601.
- 32. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, Zanker C, Bouvier E, Solal AC.** *Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea.* *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1794–1800.
- 33. Stoiser B, Mortl D, Hulsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pacher R.** *Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure.* *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 771–778.
- 34. Strunk A, Bhalla V, Clopton P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA, Maisel A** (January 2006). *"Impact of the history of congestive heart failure on the utility of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study".* *Am. J. Med.* 119 (1): 69.e1–11.

- 35. Talwar S, Squire IB, Downie PF, O'Brien RJ, Davies JE, Ng LL.** *Elevated circulating cardiotrophin-1 in heart failure: relationship with parameters of left ventricular systolic dysfunction.* Clin Sci (Lond). 2000; 99: 83–88.
- 36. Tang W.H., Brennan ML, Philip K, Tong W, Mann S, Van Lente F, Hazen SL.** *Plasma myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure.* Am J Cardiol. 2006; 98: 796–799.
- 37. Brenden CK, Hollander JE, Guss D, McCullough PA, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R, Maisel AS.** *Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study.* Am Heart J. 2006; 151: 1006–1011.
- 38. Cosson S (2004).** *"Usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular abnormalities in diabetes mellitus".* Diabetes Metab. 30 (4): 381–6.
- 39. Coste J, Jourdain P, Pouchot J.** *A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: application to the use of brain natriuretic Peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients.* Clin Chem. 2006; 52: 2229–2235.
- 40. Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, Anker SD, Poole-Wilson PA, Struthers AD, Coats AJ.** *Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure.* Circulation. 2003; 107: 571–573.

## Lucrări publicate

R. Jipa, Maria Pușchiță - *The importance of B-type natriuretic hormone use in the Emergency Department*, Acta Medica Marisiensis, Volume 56, Number 1, 2010, pag. 22-25, ISSN 2068-3324

R. Jipa, M. Pușchiță – *The incidence, ethiology and epidemyology of heart failure at admittance in the Emergency Room*, Jurnal Medical Arădean, Volume XII, Issue 3, 2009, pag. 13-18, ISSN:1224-3774

R. Jipa, Maria Pușchiță – *Importanța folosirii hormonului natriuretic de tip B în Unitatea de Primire Urgențe*, Jurnalul de Medicină de Urgență și Salvări în Situații Speciale, an II, Vol. 2, Nr. 2 – 1/2010, ISSN 2066-0278

Jipa Radu, Pușchiță Maria – *BNP in the Emergency Department-indications and limitations*, Environmental Biodiversity and Health, Euroregional Conference, May 11-13, 2007 Arad, First Edition, pag. 96-107, ISBN: 978-073-664-204-3

Jipa R. Pușchiță Maria – *Importanța și utilitatea folosirii hormonului natriuretic de tip B în Departamentul de Urgență*, Articol prezentat la Conferința Națională de Medicină de Urgență și Salvări în Situații Speciale, 20-25 octombrie 2009, Băile Felix, Supliment 1/2009, ISSN 2066-0278