

THE IMPORTANCE OF NT PROBNP IN HYPERTENSIVE PATIENTS MANAGEMENT FOR PREVENTING HEART FAILURE

Importanța NT proBNP în managementul pacienților hipertensivi pentru prevenția insuficienței cardiace

Dr. Irina Cuciureanu^{1,2}, Dr. Anamaria-Georgiana Avram^{1,2}, Dr. Maria Suzana Guberna^{1,2},
Conf. Dr. Cătălina Liliana Andrei^{1,2}, Prof. Dr. Crina-Julieta Sinescu^{1,2}

¹ Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

² Clinica de Cardiologie a Spitalului Clinic de Urgență „Bagdasar-Arseni”, București, România

ABSTRACT

Purpose. NT proBNP is routinely used in the diagnosis and prognosis of HF. The study aimed to determine whether the value of NT proBNP can be used in hypertensive patients to detect patients at risk of developing HF and whether in these patients medical management guided by NT proBNP can prevent the development of HF.

Material and methods. We included 275 hypertensive patients who presented to the Bagdasar-Arseni Emergency Hospital for cardiological consultation for a period of 3 years. Patients diagnosed with heart failure or left ventricular systolic dysfunction and patients with symptoms of heart failure at enrollment were excluded. We divided the patients into 2 groups, a control group and an intervention group. Patients in the intervention group were managed according to the NT proBNP value, and patients in the control group received standard treatment.

Results. The objectives pursued at 3 years were: diagnosis of heart failure, systolic or diastolic dysfunction of the left ventricle and hospitalization for cardiovascular pathology. After 3 years, in the control group there were 34 patients (25.4%) who developed HF, compared to 24 patients (17.0%) in the intervention group. In the control group, 51 patients (38.1%) were diagnosed with LV systolic dysfunction compared to 37 patients (26.2%) in the intervention group. Regarding diastolic LV dysfunction, in the control group there were 83 patients (61.9%), and in the intervention group there were 73 patients (51.8%). Also, the rate of hospitalizations for cardiovascular pathology was higher in the control group 47 patients (35.1%) compared to 27 patients (19.1%) in the intervention group.

Discussions. Hypertensive patients in the intervention group, who were managed according to the NT proBNP value, had a lower incidence rate of heart failure, LV systolic or diastolic dysfunction, or hospitalizations for cardiovascular events than in the control group.

Conclusions. The value of NT proBNP may be useful for detecting hypertensive patients at risk of developing HF, and NT proBNP-guided medical management may prevent or delay the onset of HF.

Keywords: heart failure, prevention, NT proBNP

REZUMAT

Obiective. NT proBNP este folosit de rutină în diagnosticul și prognosticul IC. Studiul și-a propus să determine dacă valoarea NT proBNP poate fi folosită la pacienții hipertensivi pentru a depista pacienții la risc de a dezvolta IC și dacă în cazul acestor pacienți managementul medical ghidat de NT proBNP poate preveni dezvoltarea IC.

Material și metode. Au fost incluși 275 pacienți hipertensivi care s-au prezentat la Spitalul de Urgență „Bagdasar-Arseni” pentru consult cardiologic pe o perioadă de 3 ani. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă sau cu disfuncție sistolică de ventricul stâng și pacienții care prezentau la înrolare simptome de insuficiență cardiacă. Am împărțit pacienții în 2 grupuri, un grup de control și un grup de intervenție. Pacienții din grupul de intervenție au fost manageriați în funcție de valoarea NT proBNP, iar pacienții din grupul de control au primit tratament standard.

Rezultate. Obiectivele urmărite la 3 ani au fost: diagnosticarea insuficienței cardiace, disfuncția sistolică sau diastolică de ventricul stâng și spitalizarea pentru patologie cardiovasculară. După 3 ani, în grupul de control

Autor de corespondență:
Dr. Irina Cuciureanu
E-mail: irinadimitriu@yahoo.com

au fost 34 pacienți (25,4%) care au dezvoltat IC, comparativ cu 24 pacienți (17,0%) în grupul de intervenție. În grupul de control, 51 pacienți (38,1%) au fost diagnosticați cu disfuncție sistolică de VS, comparativ cu 37 pacienți (26,2%) în grupul de intervenție. Cât privește disfuncția diastolică de VS, în grupul de control au fost 83 pacienți (61,9%), și în grupul de intervenție au fost 73 pacienți (51,8%). De asemenea, rata spitalizărilor pentru patologie cardiovasculară a fost mai mare în grupul de control – 47 pacienți (35,1%) față de 27 pacienți (19,1%) în grupul de intervenție.

Discuții. Pacienții hipertensivi din grupul de intervenție, care au fost manageriați în funcție de valoarea NT proBNP, au avut o rată mai scăzută de incidență a insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS sau a spitalizărilor pentru evenimentele cardiovasculare față de pacienții din grupul de control.

Concluzii. Valoarea NT proBNP poate fi utilă pentru depistarea pacienților hipertensivi la risc de a dezvolta IC și managementul medical ghidat de NT proBNP poate preveni sau întârzia instalarea IC.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, prevenție, NT proBNP

INTRODUCERE

Insuficiența cardiacă (IC) este prima cauză de morbiditate și mortalitate în întreaga lume. În prezent, 64,3 milioane de persoane din întreaga lume suferă de IC (1,2). Aproximativ 560.000 de români sunt diagnosticați cu insuficiență cardiacă, aceștia reprezentând 4,7% din populația de peste 35 de ani a României (3).

În contextul dezvoltării medicinei și a îmbătrânirii populației, prevalența și incidența IC au fost în creștere în ultimii ani și se crede că se va menține acest trend ascendent (4). În România, în fiecare oră, sunt diagnosticate 5 cazuri noi de IC, se efectuează 12 internări din cauza acestei afecțiuni și se înregistrează un deces (3).

În pofida noilor terapii dezvoltate în IC, mortalitatea a rămas ridicată. Studiul Framingham a demonstrat că după precizarea diagnosticului de insuficiență cardiacă supraviețuirea la 1 an este de 65%, iar la 5 ani este de 25% la bărbați și de 35-40% la femei (5). În România, o persoană diagnosticată cu IC are o rată de supraviețuire la 10 ani de 20% (3).

Insuficiența cardiacă poate fi stadiul final al oricărei boli cardiovasculare. Hipertensiunea arterială (HTA) este una dintre cele mai frecvente afecțiuni care poate evolua spre IC (6). În România, HTA este pe locul doi în clasamentul afecțiunilor la risc de a dezvolta IC, după infarctul miocardic. În anul 2016, conform studiului SEPHAR III, prevalența hipertensiunii arteriale în România era de 45,1% în rândul populației adulte (7).

Impactul crescut al IC asupra fiecărui pacient, dar și impactul asupra sistemelor de sănătate au determinat intensificarea eforturilor pentru depistarea precoce a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta IC și aplicarea de măsuri adecvate de prevenție a acesteia (2).

NT proBNP este un biomarker recomandat de ghiduri și folosit de rutină în diagnosticul, monitorizarea tratamentului și aprecierea prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă (8,9).

OBIECTIVE

Studiul și-a propus să determine dacă valoarea biomarkerului NT proBNP poate fi folosită la pacienții hipertensivi fără fenomene de IC, pentru a depista pacienții cu risc de a dezvolta IC. Astfel, prin depistarea precoce a acestor pacienți, se poate interveni medical pentru prevenția dezvoltării IC.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul este unul prospectiv, în care am inclus pacienții hipertensivi diagnosticați de cel puțin 5 ani, care s-au prezentat la Spitalul „Bagdasar-Arseni” pentru consult cardiologic, pe durata a trei ani. Pacienții înrolați au avut asociate și următoarele afecțiuni: diabet zaharat (insulinonecitant sau în tratament cu antidiabetice orale), boală cardiacă ischemică, valvulopatii ușoare sau moderate (regurgitare mitrală ușoară sau moderată și stenoză aortică largă sau moderată), fibrilație atrială permanentă sau paroxistică.

Au fost excluși pacienții diagnosticați cu insuficiență cardiacă sau cu disfuncție sistolică de ventricul stâng, pacienții care prezentau la înrolare simptome de insuficiență cardiacă și pacienții care au refuzat să participe la studiu.

Studiul a urmărit, pe o perioadă de 3 ani, 275 pacienți, care au fost împărțiți de la înrolare în 2 grupuri: un grup de control (134 pacienți) și un grup de intervenție (141 pacienți).

La înrolare, a fost determinată valoarea NT proBNP la toți acești pacienți. În grupul de intervenție, pacienții au fost manageriați în funcție de valoarea NT proBNP, iar în grupul de control pacienții au primit indicații și tratament standard al acuzelor pentru care s-au prezentat.

În grupul de intervenție, pacienții cu valoarea NT proBNP < 125 pg/dl au primit indicații și tratament standard al acuzelor pentru care s-au prezentat.

Pacienții cu valoarea NT proBNP > 125 pg/dl, au fost considerați pacienți la risc de a dezvolta

ICC și au fost manageriați pentru a se încerca prevenția insuficienței cardiace. Aceștia au fost investigați printr-o ecografie cardiacă și, eventual, un test de efort, monitorizare Holter EKG/24 h și coronarografie. După finalizarea unui bilanț medical cât mai complet, au primit recomandări pentru schimbarea stilului de viață, regim igienodietetic, tratament medical, intervențional sau chirurgical necesar. Ulterior, pacienții au efectuat consulturi cardiologice regulate, cu ajustarea permanentă a conduitei terapeutice.

Obiectivele primare urmărite de studiu la 3 ani au fost:

- diagnosticarea insuficienței cardiace
- disfuncție sistolică de ventricul stâng (definită ca scăderea fracției de ejeție sub 50%)
- disfuncție diastolică a ventriculului stâng (VS)
- spitalizarea pentru patologie cardiovasculară (fenomene de insuficiență cardiacă, accident coronarian acut, accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu, aritmie, tromboembolism pulmonar).

REZULTATE

Grupul de intervenție și grupul de control nu prezintă diferențe semnificative statistic în ceea ce privește vârsta medie ($p = 0,277$), distribuția pe sexe ($p = 0,427$), precum și prevalența fumatului ($p = 0,344$), a dislipidemiei ($p = 0,466$), a IMC ($p = 0,125$), a bolii cardiace ischemice ($p = 0,888$), a infarctului miocardic ($p = 0,147$), a fibrilației atriale ($p = 0,255$) sau a valvulopatiilor ($p = 0,718$) (Tabel 1).

TABEL 1. Caracteristicile pacienților cu HTA

Caracteristici	Lot intervenție (N = 141)	Lot control (N = 134)	p value
Vârstă (medie±SD)	67,89±6,28	68,75±6,69	0,277
Sex N (%)			0,427
Masculin	69 (48,9)	72 (53,7)	
Feminin	72 (51,1)	62 (46,3)	
Fumat N (%)	43 (30,5)	34 (25,4)	0,344
Dislipidemie N (%)	84 (59,6)	74 (55,2)	0,466
Supraponderalitate + obezitate N (%)	68 (48,2)	77 (57,5)	0,125
Ischemie N (%)	58 (41,1)	54 (40,3)	0,888
IM N (%)	21 (14,9)	29 (21,6)	0,147
FIA N (%)	40 (28,4)	30 (22,4)	0,255
Valvulopatii N (%)	46 (32,6)	41 (30,6)	0,718

Incidența IC în rândul pacienților din grupul de intervenție a fost de 17,0% (24 pacienți), comparativ cu incidența IC în grupul de control, care a fost 25,4% (34 pacienți).

Riscul de apariție a IC la 3 ani la pacienții hipertensivi a fost nesemnificativ statistic ($p = 0,090$), mai mic în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control (RR = 0,767; 95%CI = 0,552-1,068) (Figura 1).

Incidența disfuncției sistolice de VS în rândul pacienților din grupul de intervenție a fost de 26,2% (37 pacienți), comparativ cu incidența disfuncției sistolice de VS în grupul de control, care a fost 38,1% (51 pacienți).

Riscul de apariție a disfuncției sistolice de VS la 3 ani la pacienții hipertensivi a fost semnificativ statistic ($p = 0,036$), mai mic în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control (RR = 0,756; 95% CI = 0,573-0,997) (Figura 2).

Incidența disfuncției diastolice de VS în rândul pacienților din grupul de intervenție a fost de

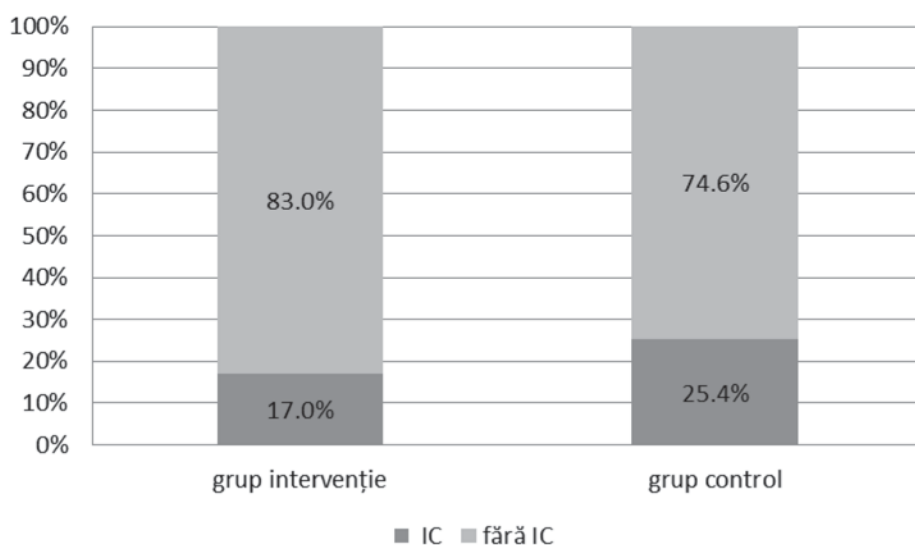


FIGURA 1. Incidența IC la 3 ani în rândul pacienților hipertensivi în funcție de intervenția administrată

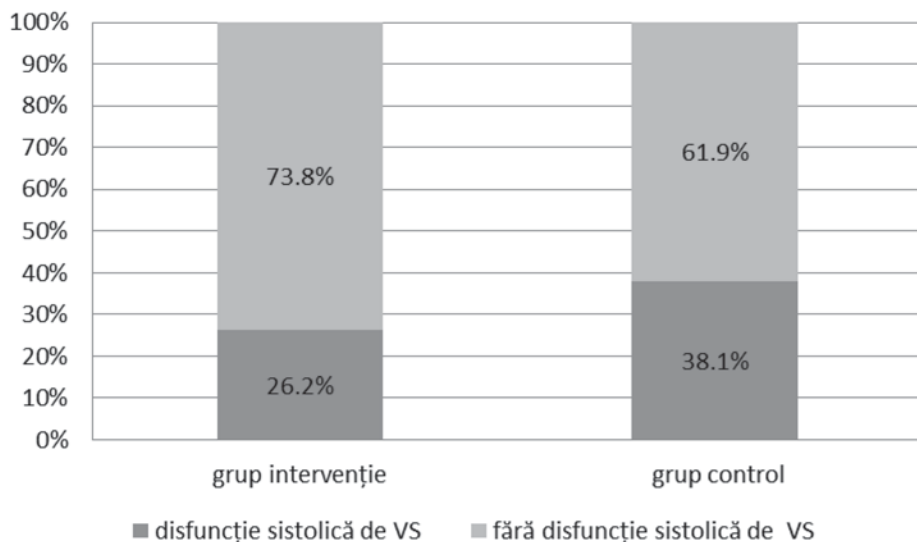


FIGURA 2. Incidența disfuncției sistolice de VS la 3 ani în rândul pacienților hipertensivi în funcție de intervenția administrată

51,8% (73 pacienți), comparativ cu incidența disfuncției diastolice de VS în grupul de control, care a fost 61,9% (83 pacienți).

Riscul de apariție a disfuncției diastolice de VS la 3 ani la pacienții hipertensivi a fost ne semnificativ statistic ($p = 0,089$), mai mic în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control ($RR = 0,819$; $95\% CI = 0,652-1,029$) (Figura 3).

Incidența spitalizărilor pentru patologie cardiovasculară în rândul pacienților din grupul de intervenție a fost de 19,1% (27 pacienți), comparativ cu incidența spitalizărilor în grupul de control, care a fost 35,1% (47 pacienți).

Riscul de apariție a spitalizărilor la 3 ani la pacienții hipertensivi a fost semnificativ statistic ($p = 0,003$), mai mic în grupul de intervenție com-

parativ cu grupul de control ($RR = 0,643$; $95\% CI = 0,465-0,889$) (Figura 4).

DISCUȚII

În rândul pacienților din grupul de intervenție, care au fost manageriați în funcție de valoarea NT proBNP, s-a observat o rată mai scăzută de incidență a insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS sau a spitalizărilor pentru evenimentele cardiovasculare față de pacienții din grupul de control.

Valoarea NT proBNP a fost folosită la pacienții hipertensivi fără insuficiență cardiacă pentru a depista pacienții la risc de a dezvolta insuficiență cardiacă. În continuare, managementul acestor paci-

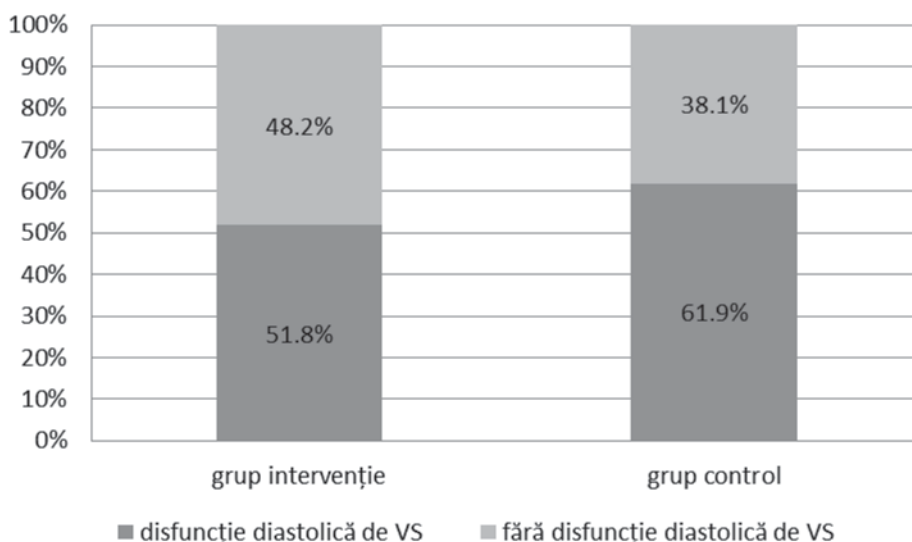


FIGURA 3. Incidența disfuncției diastolice de VS la 3 ani în rândul pacienților hipertensivi în funcție de intervenția administrată

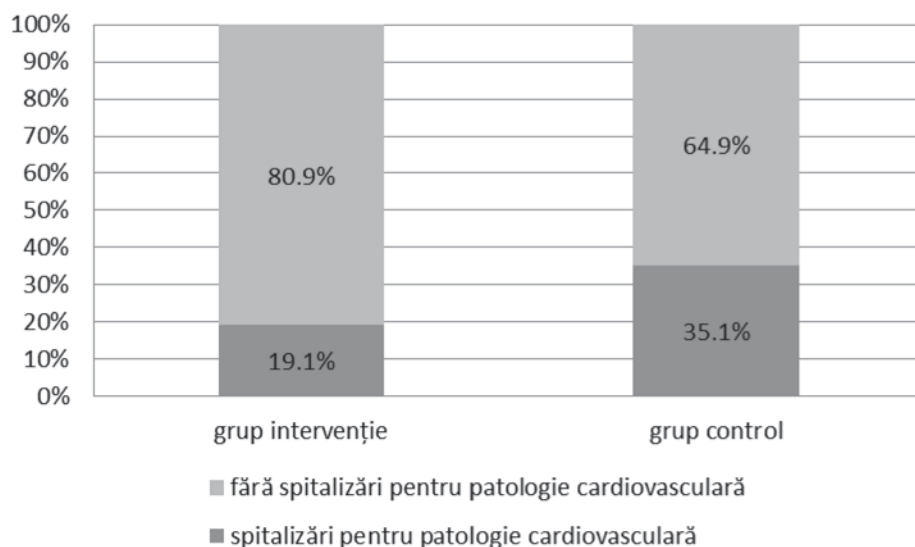


FIGURA 4. Incidența spitalizărilor pentru patologie cardiovasculară la 3 ani în rândul pacienților hipertensivi în funcție de intervenția administrată

enți cu risc de a dezvolta IC a fost ghidat de valoarea NT proBNP. Astfel, atitudinea terapeutică ghidată de valoarea NT proBNP a redus incidența IC, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS și a redus rata spitalizărilor pentru patologie cardiovasculară.

Beneficiul observat la pacienții la care am folosit valoarea NT proBNP (grupul de intervenție) în alegerea managementului este plurifactorial. Astfel, pacienții din grupul de intervenție au primit investigații specifice fiecărui caz, primind astfel și tratament specific și complet al afecțiunilor lor. Valoarea tensiunii arteriale a fost mai bine controlată în grupul de intervenție față de grupul de control. Inhibitorii de enzimă de conversie și blocanții de receptor de aldosteron au fost clasele de medicamente folosite cel mai frecvent în grupul de intervenție.

Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura internațională, care susțin că nivelurile plasmatiche ale peptidelor natriuretice (BNP/NT proBNP) sunt un factor de predicție pentru riscul de dezvoltare a IC sau a altor evenimente cardiovasculare și la pacienții fără IC (10,11). Studiul Framingham Heart, care a evaluat 3.346 pacienți timp de 5 ani, a arătat că valorile crescute ale BNP/NT proBNP au fost corelate cu creșterea riscului de a dezvolta IC sau alte evenimente cardiovasculare (fibrilație atrială, accident vascular cerebral, accident cerebral ischemic tranzitoriu) și, într-o mai mică măsură, decesul de orice cauză (12,13).

Corelarea valorii NT proBNP cu evenimente cardiovasculare viitoare a mai fost demonstrată și într-un studiu efectuat în Danemarca pe 764 adulți, cu vârsta cuprinsă între 50 și 89 de ani, majoritatea

fără patologie cardiovasculară cunoscută. După 5 ani de urmărire, participanții cu valori crescute ale NT proBNP au avut procentul de mortalitate mai mare decât cei cu valori mai scăzute ale biomarkerului. Și în rândul participanților fără patologie cardiovasculară, valoarea crescută a NT proBNP a fost corelată cu riscul crescut de apariție a primului eveniment cardiovascular. Concluzia a fost că NT proBNP este un factor de prognostic mai important decât factorii de risc cardiovasculari clasici, în ceea ce privește mortalitatea și evenimentele cardiovasculare (14).

Deși valoarea NT proBNP în depistarea pacienților la risc de a dezvolta IC este susținută cu multe dovezi de către literatura de specialitate, totuși, aceasta nu oferă dovezi despre posibilitatea folosirii biomarkerului în prevenția IC și în ghidarea managementului pacienților la risc. Prevenția insuficienței cardiace este o problemă extrem de actuală, trendurile epidemiologice arătând că în SUA, în 2030, 30% din populație va avea insuficiență cardiacă (15,16).

Un dezavantaj al studiului prezentat este că acesta este unicentric, desfășurat într-o populație dintr-un centru universitar. Astfel, populația studiată are acces facil la serviciile medicale și situația poate varia la nivelul întregii țări sau pe zone cu acces limitat la serviciile medicale. La prima impresie, durata de desfășurare a studiului pare să fie un punct forte al studiului, aceasta fiind de 3 ani de înrolare și 3 ani de urmărire a pacienților. Totuși, la pacienții hipertensivi, apariția insuficienței cardiace este o complicație care apare în timp și, din prisma acestui lucru, durata de urmărire de 3 ani a pacienților poate fi insuficientă.

CONCLUZII

Folosirea NT proBNP în prevenția insuficienței cardiace la pacienții hipertensivi poate fi o metodă ușoară, rapidă și ieftină.

Concluzia este că biomarkerul NT proBNP poate fi extrem de util în depistarea pacienților hipertensivi cu risc de a dezvolta insuficiență cardiacă și, de asemenea, managementul acestor pacienți ghidat de valoarea NT proBNP poate preveni dezvoltarea insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice de VS sau a spitalizărilor pentru patologie cardiovasculară.

Notă

Am deosebită plăcere să îi mulțumesc doamnei Prof. Dr. Crina-Julieta Sinescu, precum și colegilor mei din clinică, pentru susținerea morală deosebită, precum și pentru susținerea fizică acordată, pentru răbdarea de care au dat dovadă și pentru modul pertinent în care m-au încurajat pe tot parcursul realizării acestui studiu.

BIBLIOGRAFIE

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1342-1356.
3. Ovidiu Chioncel, Gabriel Tatu-Chitoiu, Ruxandra Christodorescu, et al. Characteristics of patients with heart failure from Romania enrolled in ESC-HF Long-Term (ESC-HF-LT) Registry. *Romanian Journal of Cardiology*, 2015;25(4).
4. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1333-41.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):e391-479.
6. Lip GY, Skjøth F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol*. 2015 Dec;104(12):1088-96.
7. Dorobantu M, Tautu OF, Dimulescu D, Sinescu C, Gusbeth-Tatomir P, Arsenescu-Georgescu C, Mitu F, Lighezan D, Pop C, Babes K, Giuca A, Branza I, Udrescu M, Herdea V, Darabont R. Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHAR III survey. *J Hypertens*. 2018 Mar;36(3):690-700.
8. Bettencourt PM. Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. *Heart*. 2005 Nov;91(11):1489-94.
9. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005 Mar 19;330(7492):625.
10. Bayes-Genis A, Lupón J, Jaffe AS. Can Natriuretic Peptides be Used to Guide Therapy? *EJIFCC*. 2016 Aug 1;27(3):208-16.
11. Luers C, Wachter R, Kleta S, Uhlir M, Koschack J, Scherer M, Binder L, Herrmann-Lingen C, Zapf A, Kulle B, Kochen MM, Pieske B. Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic or systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2010 Apr;99(4):217-26.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):655-63.
13. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008.
14. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1609-16.
15. Steinhart B, Thorpe KE, Bayoumi AM, Moe G, Januzzi JL Jr, Mazer CD. Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 13;54(16):1515-21.
16. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933-44.