

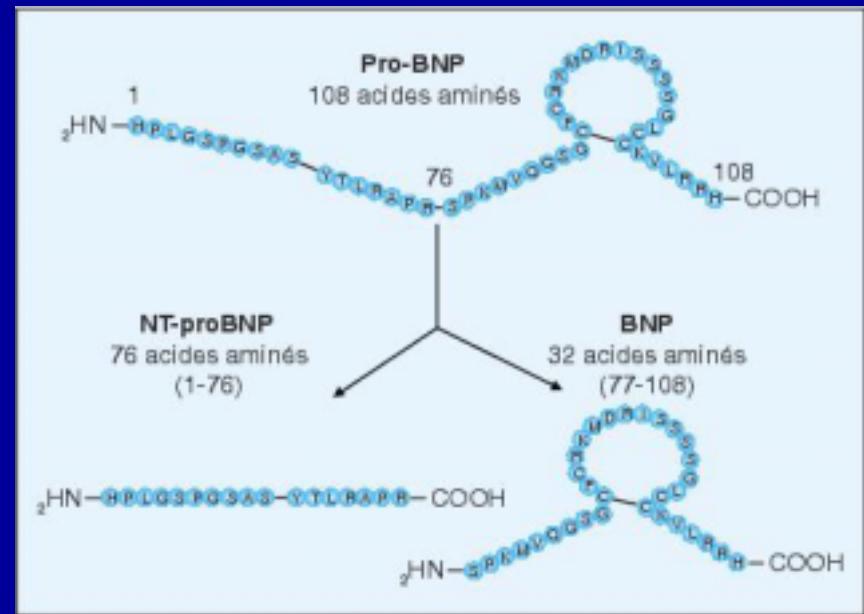
NATRIURETIC PEPTIDE (BNP/NT-PROBNP) VÀ SUY TIM

Tạ Mạnh Cường
Viện Tim Mạch Việt Nam

Hà nội - 2011

PROBNP

- Peptides 108 a.amin
- Được giải phóng khi tăng sức căng thành tâm thất hoặc có hiện tượng tái cấu trúc cơ tim
- Thủy phân thành BNP (32 a.amin) và NT-ProBNP (76 a.amin)
- FDA cho phép sử dụng NT-ProBNP như một xét nghiệm để chẩn đoán suy tim từ 2002 tại Hoa Kỳ



Pro BNP được tổng hợp trong tế bào cơ tim, sau đó chia làm 2 phân tử đi vào máu (NT-proBNP và BNP)

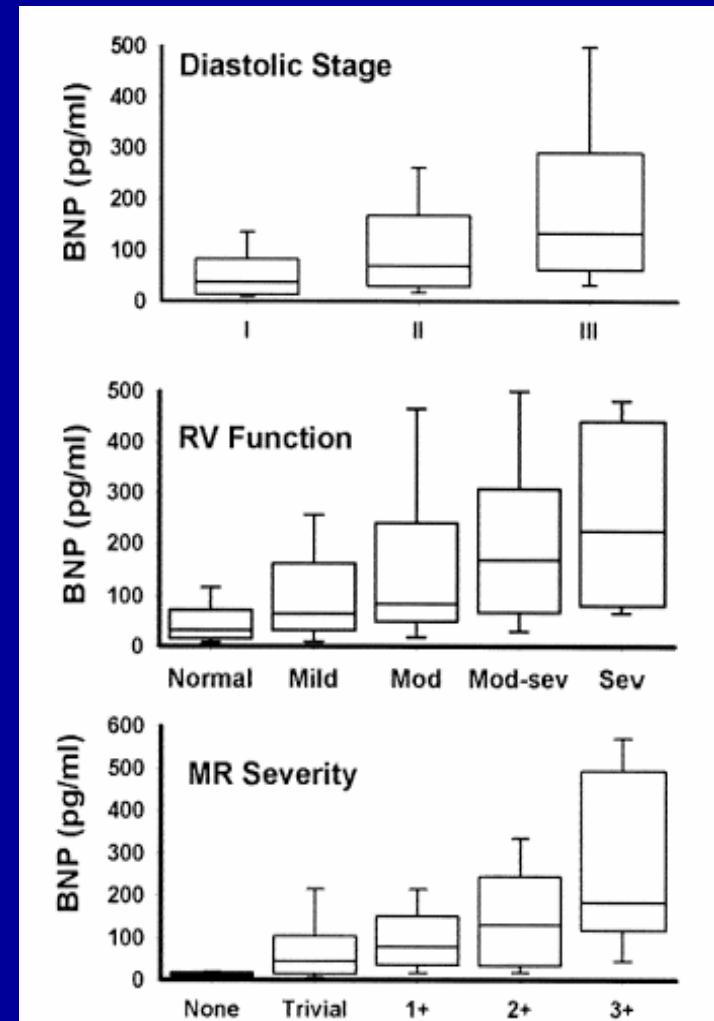
Những yếu tố làm thay đổi nồng độ BNP/NT-PROBNP huyết tương

Tăng BNP/PROBNP

- Tuổi cao
- Giới nữ
- Suy thận
- Rối loạn chức năng giáp trạng
- Rung nhĩ
- Phẫu thuật tim
- Thiếu máu
- Tăng áp ĐM phổi
- Tắc ĐM phổi
- Hở hai lá
- Suy thất phải
- Một số bệnh di truyền
- Điều trị bằng thuốc chẹn bê ta giao cảm (tạm thời)
- Điều trị kháng Androgen

Giảm BNP/PROBNP

- Béo phì
- Lợi tiểu
- Thuốc RAAS



Troughton et al, J Am Coll Cardiol 2004

BNP/NT-PROBNP

- Chẩn đoán suy tim
 - Phổi hợp với LS, Xquang, ĐTD, siêu âm tim giúp phân biệt:
 - Suy tim cấp, mạn,
 - Suy tim tâm thu, tâm trương...
 - Các tình trạng khó thở trong Hồi sức cấp cứu (suy tim cấp?).
- Giúp theo dõi hiệu quả điều trị, tiên lượng bệnh nhân suy tim
- Chẩn đoán, tiên lượng nhồi máu cơ tim và hội chứng động mạch vành cấp

BNP hay NT-proBNP?

- BNP có thời gian bán hủy ngắn hơn do bị phân hủy chủ động bởi men endopeptidase trung tính và thụ thể peptide natri lợi niệu type C.
- NT-proBNP (từ acid amin 1 đến 76) bền vững hơn BNP, có nửa đời sống dài hơn do đó NT-proBNP tồn tại trong hệ tuần hoàn với nồng độ cao hơn BNP từ 5 - 10 lần.

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ NT-PROBNP CỦA BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN TÍNH

Tạ Mạnh Cường
Viện Tim Mạch Việt Nam

Mục tiêu:

1. Nghiên cứu sự khác biệt về nồng độ NT-ProBNP của bệnh nhân theo nguyên nhân, giai đoạn lâm sàng và mức độ nặng của bệnh nhân suy tim.
2. Nghiên cứu sự tương quan giữa nồng độ NT-ProBNP huyết tương với giai đoạn lâm sàng, mức độ suy tim và phân số tổng máu EF trên siêu âm tim.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- 106 bệnh nhân suy tim
- Nghiên cứu前瞻, mô tả cắt ngang.
- Chẩn đoán suy tim:
 - Lâm sàng: ACC, NYHA
 - Siêu âm tim
 - Định lượng NT-ProBNP được tiến hành theo phương pháp điện hóa phát quang

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Phân bố nồng độ NT-ProBNP theo:
 - Tuổi (trên và dưới 60 tuổi),
 - Giới,
 - Mức độ suy tim (NYHA và theo ACC)
 - EF (bình thường ($EF \geq 56\%$), giảm nhẹ - vừa ($\geq 40\%$ và $<56\%$), giảm nhiều ($EF <40\%$))
 - So sánh trung bình T test và phân tích phương sai ANOVA được áp dụng đối với từng nhóm bệnh nhân. Xác định sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ NT-ProBNP huyết tương với các giai đoạn suy tim và phân số tổng máu EF theo thuật toán hồi quy tuyến tính.

KẾT QUẢ - BÀN LUẬN

Bảng 1 - Nồng độ NT-ProBNP của bệnh nhân suy tim phân bố theo tuổi, giới, các nguyên nhân suy tim trong nghiên cứu

Thông số lâm sàng		Bệnh nhân (n)	Trung bình (pmol/l)	Độ lệch (pmol/l)	P
Tuổi	≥ 60	53	566,6	618,5	> 0,05
	< 60	53	480,5	753,2	
Giới	Nam	33	596,2	562,1	> 0,05
	Nữ	73	490,7	738,1	
Suy tim do tăng huyết áp		34	413,9	557,5	> 0,05
Suy tim do bệnh van tim		40	592,2	813,8	
Suy tim do bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim giãn và các nguyên nhân khác		32	504,2	587,2	

Không có sự khác biệt về nồng độ NT-ProBNP ở BN trên và dưới 60 tuổi, giới, nguyên nhân suy tim.

**Bảng 2 - Nồng độ NT-ProBNP của bệnh nhân suy tim tương ứng với
giai đoạn suy tim lâm sàng theo phân loại của ACC**

Giai đoạn suy tim	Số bệnh nhân (n)	Nồng độ Pro – BNP				ANOVA (one way)
		Trung bình (pmol/l)	Độ lệch chuẩn (pmol/l)	Khoảng tin cậy 95%		
A	35	54,6	105,9	18,2 - 90,9	$F = 17,6$ $Df = 3$ $P < 0,001$	
B	11	302,7	360,1	60,8 – 544,5		
C	22	555,4	600,0	289,4 – 821,5		
D	38	1001,0	795,8	739,4 - 1262,6		
Tổng cộng	106	523,6	687,2	391,2 – 655,9		

NT-ProBNP huyết tương rất khác biệt giữa các giai đoạn suy tim theo ACC (American College of Cardiology). Suy tim càng nặng thì NT-ProBNP càng cao ($p<0,001$). NT-ProBNP tương quan tuyến tính với giai đoạn ABCD ($r = 0,57$; $p< 0,001$).

Bảng 3 - Nồng độ NT-ProBNP ở bệnh nhân suy tim theo phân độ NYHA

NYHA	Số bệnh nhân (n)	Nồng độ NT-ProBNP			ANOVA (one way)
		Trung bình (pmol/l)	Độ lệch chuẩn	Khoảng tin cậy	
I	35	54,6	105,9	18,2 - 90,9	$F = 20.8$ $Df = 3$ $P < 0,001$
II	11	302,7	360,1	60,8 - 544,5	
III	20	443,8	489,0	109,4	
IV	40	1034,5	793,6	125,5	
Tổng cộng	106	523,6	687,2	391,2 - 655,9	

NT-ProBNP huyết tương rất khác biệt giữa các giai đoạn suy tim theo NYHA. Suy tim càng nặng thì NT-ProBNP càng cao ($p < 0,001$), $r = 0,58$; $p < 0,001$

Bảng 4 – Thống kê nồng độ NT-ProBNP của bệnh nhân suy tim theo mức độ phân số tổng máu EF trên siêu âm

EF (%)	Số bệnh nhân (n)	Nồng độ NT-ProBNP				ANOVA (one way)
		Trung bình (pmol/l)	Độ lệch chuẩn (pmol/l)	Khoảng tin cậy		
≥ 56	53	274,0	619,9	103,2 – 444,9	F = 11,4 Df = 2 P < 0,001	
40 - 55	20	499,5	641,2	199,4 – 799,6		
< 40	33	938,9	632,4	714,6 – 1163,1		
Tổng cộng	106	523,6	687,2	391,2 – 655,9		

NT-ProBNP khác biệt giữa BN suy tim EF bình thường và EF 40%-55%, EF<40%. EF càng thấp thì NT-ProBNP càng cao ($p < 0,001$). EF tương quan tuyến tính với NT-ProBNP ($r = -0,4$; $p < 0,001$).

KẾT LUẬN

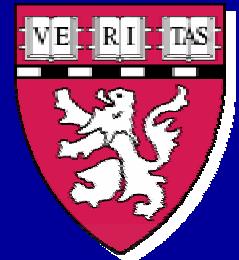
1. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của nồng độ NT-ProBNP huyết tương giữa các giai đoạn lâm sàng và mức độ suy tim. Nồng độ NT-ProBNP huyết tương ở bệnh nhân suy tim càng cao nếu mức độ suy tim càng nặng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ NT-ProBNP huyết tương của những bệnh nhân suy tim do các nguyên nhân khác nhau gây ra.
2. Nồng độ NT-ProBNP huyết tương tương quan tuyến tính thuận với giai đoạn suy tim lâm sàng theo ACC ($r = 0,57$; $p < 0,001$), mức độ suy tim theo NYHA ($r = 0,58$; $p < 0,001$) và tương quan nghịch biến với phân số tổng máu EF ($r = -0,4$; $p < 0,001$).

**Nghiên cứu
PROTECT**



MASSACHUSETTS
GENERAL HOSPITAL

HEART CENTER



Benefits of Natriuretic Peptide Guided Heart Failure Therapy for Patients With Chronic Left Ventricular Systolic Dysfunction

Results of the Pro-BNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study

**James L. Januzzi, Jr, MD, Shafiq U. Rehman, MD, Asim A. Mohammed, MD, Anju Bhardwaj, MD,
Linda Barajas, RN, Justine Barajas, Han-Na Kim, MD MPH, Aaron L. Baggish, MD, Rory B.
Weiner, MD, Annabel Chen-Tournoux, MD, Jane E. Marshall, RDCS, Stephanie A. Moore, MD,
William D. Carlson, MD, Gregory D. Lewis, MD, Jordan Shin, MD, Dorothy Sullivan, ANP,
Kimberly Parks, DO, Thomas J. Wang, MD, Shawn A. Gregory, MD, Shanmugam Uthamalingam,
MD, and Marc J. Semigran, MD**

**Heart Center, Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts**



JUPITER is part of the GALAXY Program investigating cardiovascular risk reduction



PROTECT: ĐẶT VĂN ĐỀ

- Mặc dù có những tiến bộ trong điều trị suy tim mạn tính, tỷ lệ đột tử và tử vong của bệnh nhân suy tim có thể nói vẫn còn khá cao.
- Điều trị chuẩn theo cách thức thường quy (Standard of Care - SOC) đối với suy tim mạn tính bao gồm điều trị triệu chứng, dấu hiệu suy tim và điều trị nội khoa tối ưu bằng thuốc.
- Mặc dù được coi là điều trị nội khoa tối ưu, điều chỉnh thuốc trong quá trình theo dõi vẫn chưa đáp ứng được nhu cầu thực tế của người bệnh và cho dù đã được điều chỉnh tối ưu, những bệnh nhân có nguy cơ cao vẫn có thể bị bỏ qua.
- Điều này đặt ra câu hỏi, liệu rằng có còn cách nào để có thể điều chỉnh được những cách thức, thuốc, liều lượng thuốc điều trị, giúp mang lại lợi ích cao hơn cho người bệnh?

PROTECT: ĐẶT VĂN ĐỀ

- Nồng độ amino-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) liên quan chặt chẽ với mức độ suy tim và mang ý nghĩa tiên lượng đối với người bệnh.
- Nồng độ NT-proBNP có thể giảm xuống khi điều trị suy tim bằng các thuốc lợi tiểu, chẹn bê ta giao cảm, giãn mạch, ức chế men chuyển... Điều này có thể được coi là đồng nghĩa với tiên lượng tốt hơn đối với người bệnh.
- Người ta cũng đặt ra câu hỏi là liệu rằng sử dụng nồng độ NT-proBNP có mang lại lợi ích thực sự cho người bệnh hay không?

Inclusion/Exclusion Criteria

Inclusion Criteria

- Age \geq 21 years of age
- Left ventricular ejection fraction \leq 40%
- New York Heart Association class II-IV symptoms
- Hospitalization, ED visit, or outpatient therapy for ADHF within 6 months

Exclusion criteria

- Serum creatinine $>$ 2.5 mg/dl
- Inoperable aortic valve disease
- Life expectancy <1 year due to causes other than HF
- Cardiac transplantation or revascularization expected within 6 months
- Severe obstructive or restrictive pulmonary disease
- PCI or CABG within the previous 3 months
- Subject unable or unwilling to provide written informed consent

Endpoints

- **1° endpoint**
 - **Total cardiovascular events***
 - **Worsening HF[†]**
 - **HF hospitalization**
 - **ACS**
 - **Ventricular arrhythmia**
 - **Cerebral ischemia**
 - **Cardiovascular death**
- **2° endpoints**
 - **Quality of life**
 - **Changes in echo parameters**
 - **LV ejection fraction**
 - **LVESVi**
 - **LVEDVi**

*Assessed using generalized estimating equations

[†]Requiring at least 2 from the following: symptoms of congestion or falling cardiac output, signs of new congestion on exam, use of “bail out” decongestive therapy, or rising NT-proBNP in the un-blinded arm

Study flow

151 consented and randomized

**Standard of care
plus NT-proBNP
(N=75)**

**6 elective
withdrawals**

**75 analyzed
0 excluded**

**Standard of care
alone
(N=76)**

**6 elective
withdrawals**

**76 analyzed
0 excluded**

Baseline characteristics

Characteristic	NT-proBNP (N=75)	SOC (N=76)	P
Age, years	63.0 ± 14.5	63.5 ± 13.5	.41
LV ejection fraction (%)	28.0 ± 8.7	25.9 ± 8.3	.52
NYHA Class II or III (%)	65 (85.5)	64 (84.2)	.46
Male gender (%)	67 (88.2)	61 (81.3)	.24
Caucasian (%)	65 (85.5)	66 (88.0)	.65
<i>Cause of heart failure</i>			
Ischemic (%)	40 (53.3)	45 (60.0)	.17
Non-ischemic (%)	25 (33.3)	18 (24.0)	
Other (%)	10 (13.3)	12 (16.0)	
<i>Past medical history</i>			
Hypertension (%)	40 (52.6)	39 (52.0)	.94
Coronary artery disease (%)	42 (55.3)	50 (66.7)	.09
Myocardial infarction (%)	28 (36.8)	30 (40.0)	.69
Atrial fibrillation (%)	31 (40.8)	30 (40.0)	.92
Ventricular tachycardia (%)	23 (30.3)	21 (28.0)	.76
Obstructive airways disease (%)	15 (19.7)	16 (21.3)	.81
Diabetes mellitus (%)	30 (39.5)	32 (42.7)	.19
<i>Implanted devices</i>			
Cardioverter-defibrillator (%)	52 (69.3%)	50 (65.8%)	.70
Biventricular pacemaker (%)	30 (40.0%)	30 (39.4%)	.68

HF therapy: *Baseline*

Medication	Baseline		
	NT-proBNP (N=75)	SOC (N=76)	P
ACE Inhibitors (%)	53 (70.7)	47 (61.8)	.21
Angiotensin receptor blocker (%)	8 (10.7)	15 (19.7)	.11
β blocker (%)	74 (98.7)	71 (93.4)	.19
Aldosterone antagonist (%)	37 (49.3)	26 (34.2)	.10
Loop Diuretics (%)	67 (89.3)	71 (93.4)	.27
Thiazide Diuretic (%)	5 (6.7)	3 (4.0)	.48
Digoxin (%)	22 (29.3)	25 (32.9)	.89
Hydralazine (%)	4 (5.3)	4 (5.3)	.89
Nitrates (%)	8 (10.7)	16 (21.1)	.07

HF therapy: *Follow-up*

Medication	Follow-up		
	NT-proBNP (N=75)	SOC (N=76)	P
ACE Inhibitors (%)	56 (74.7)	46 (60.5)	.20
Angiotensin receptor blocker (%)	9 (12.0)	17 (22.4)	.05
β blocker (%)	73 (97.3)	73 (96.1)	.56
Aldosterone antagonist (%)	47 (62.7)	34 (44.7)	.001
Loop Diuretics (%)	64 (85.3)	73 (96.1)	.05
Thiazide Diuretic (%)	5 (6.7)	3 (3.9)	.42
Digoxin (%)	23 (30.7)	23 (30.3)	.90
Hydralazine (%)	2 (2.7)	4 (5.3)	.12
Nitrates (%)	7 (9.3)	14 (18.4)	.06

HF therapy: *Titration*

Medication	Titration		
	NT-proBNP (N=75)	SOC (N=76)	P
ACE Inhibitors (%)	+25.4%	+18.1%	.15
Angiotensin receptor blocker (%)	+5.8%	+22.3%	.01
β blocker (%)	+46.0%	+34.5%	.05
Aldosterone antagonist (%)	+22.7%	+5.8%	<.001
Loop Diuretics (%)	+23.7%	+25.6%	.65
Thiazide Diuretic (%)*	-16.7%	-12.5%	.88
Digoxin (%)*	-10.9%	+2.0%	.78
Hydralazine (%)*	+27.5%	-50.0%	.20
Nitrates (%)*	+59.4%	-3.7%	.08

*Limited number of observations

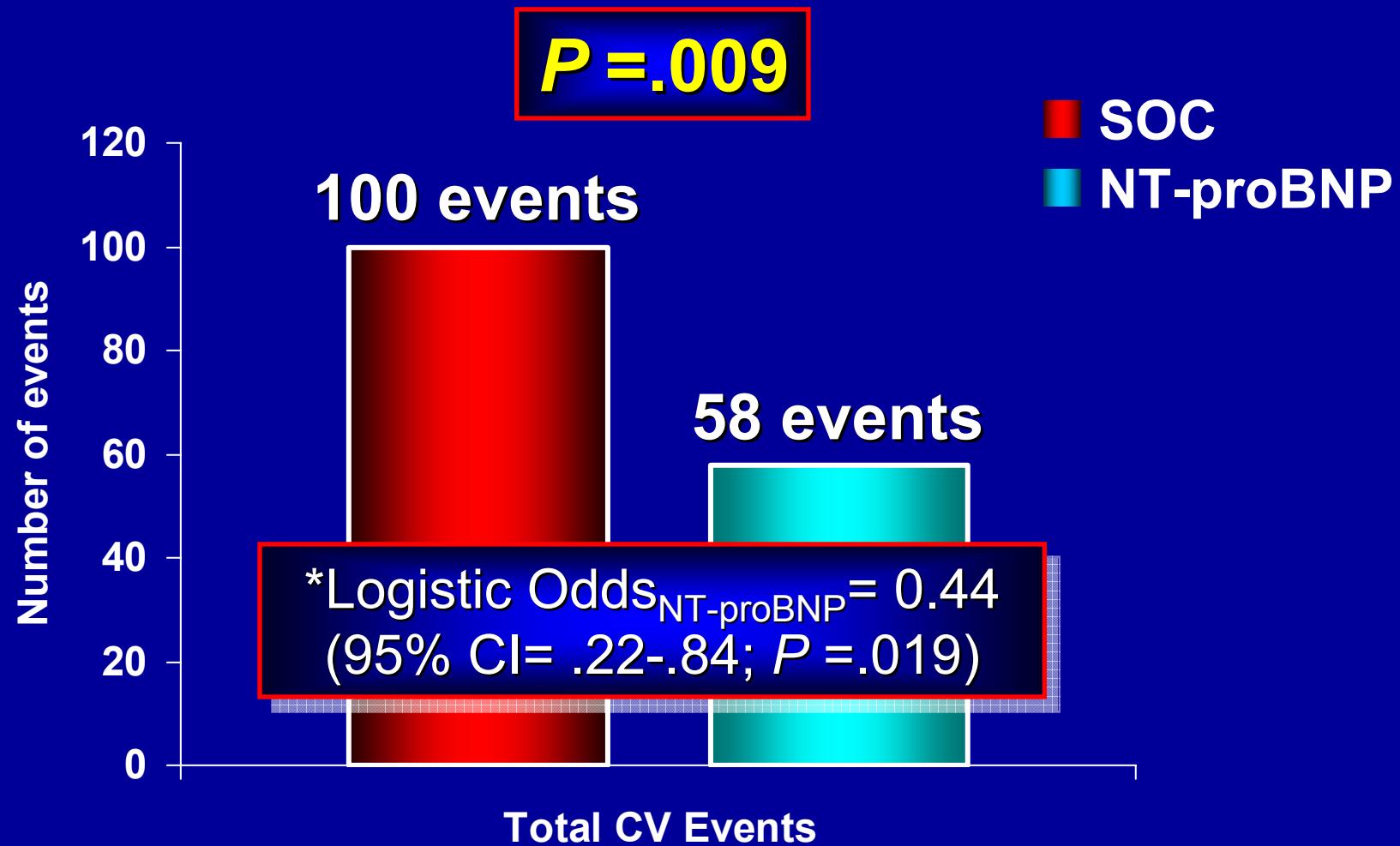
NT-proBNP Concentrations

	Baseline	Follow-up	P
Overall	2118 [1122-3831]	1321 [554-3197]	.02
<i>By treatment allocation</i>			
Treatment	Baseline	Follow-up	P
SOC	1946 [951-3488]	1844 [583-3603]	.61
NT-proBNP	2344 [1193-4381]	1125 [369-2537]	.01

P = .03 for SOC follow-up versus NT-proBNP follow-up

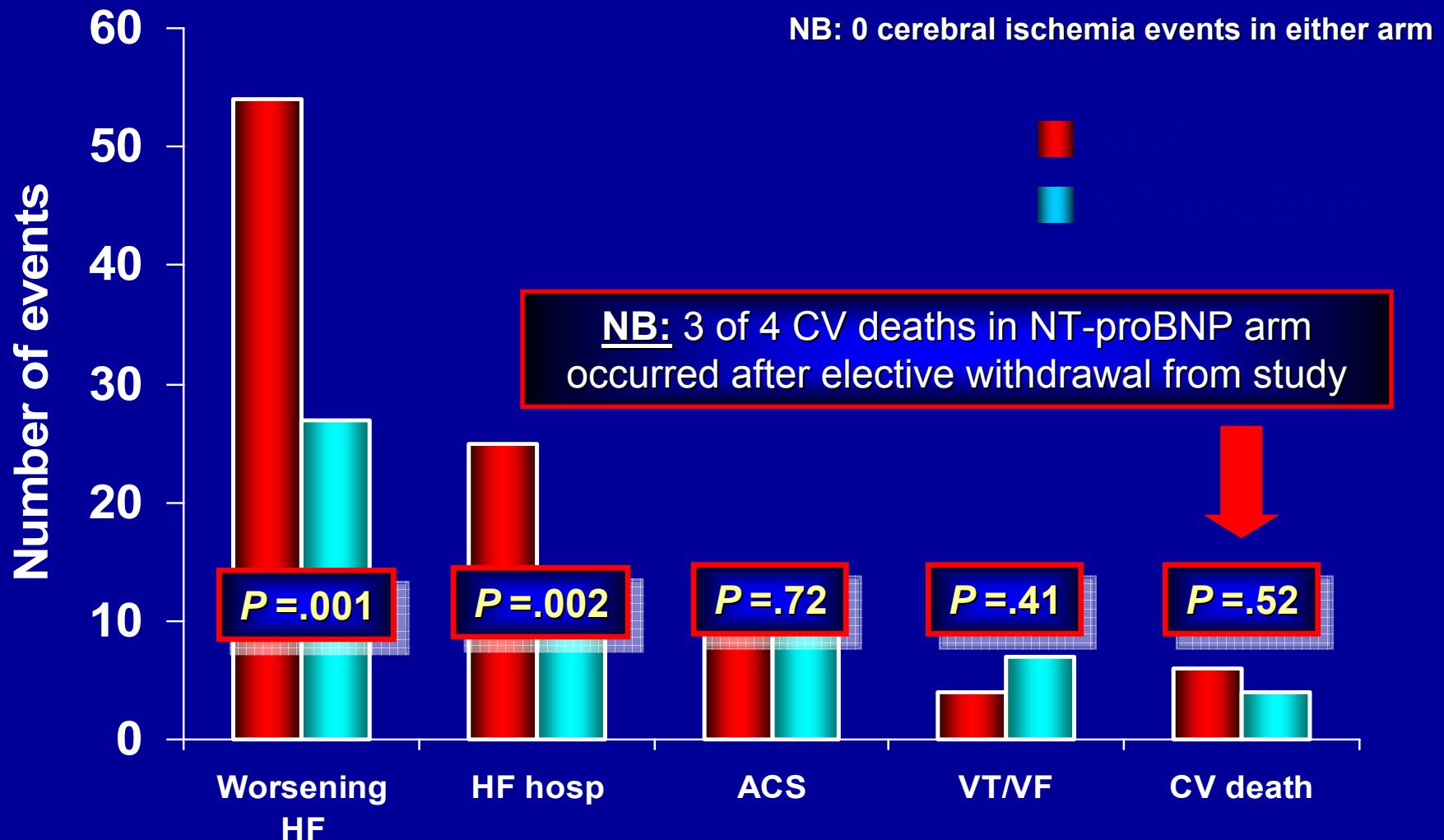
44.3% of NT-proBNP subjects ≤1000 pg/mL

Primary Endpoint

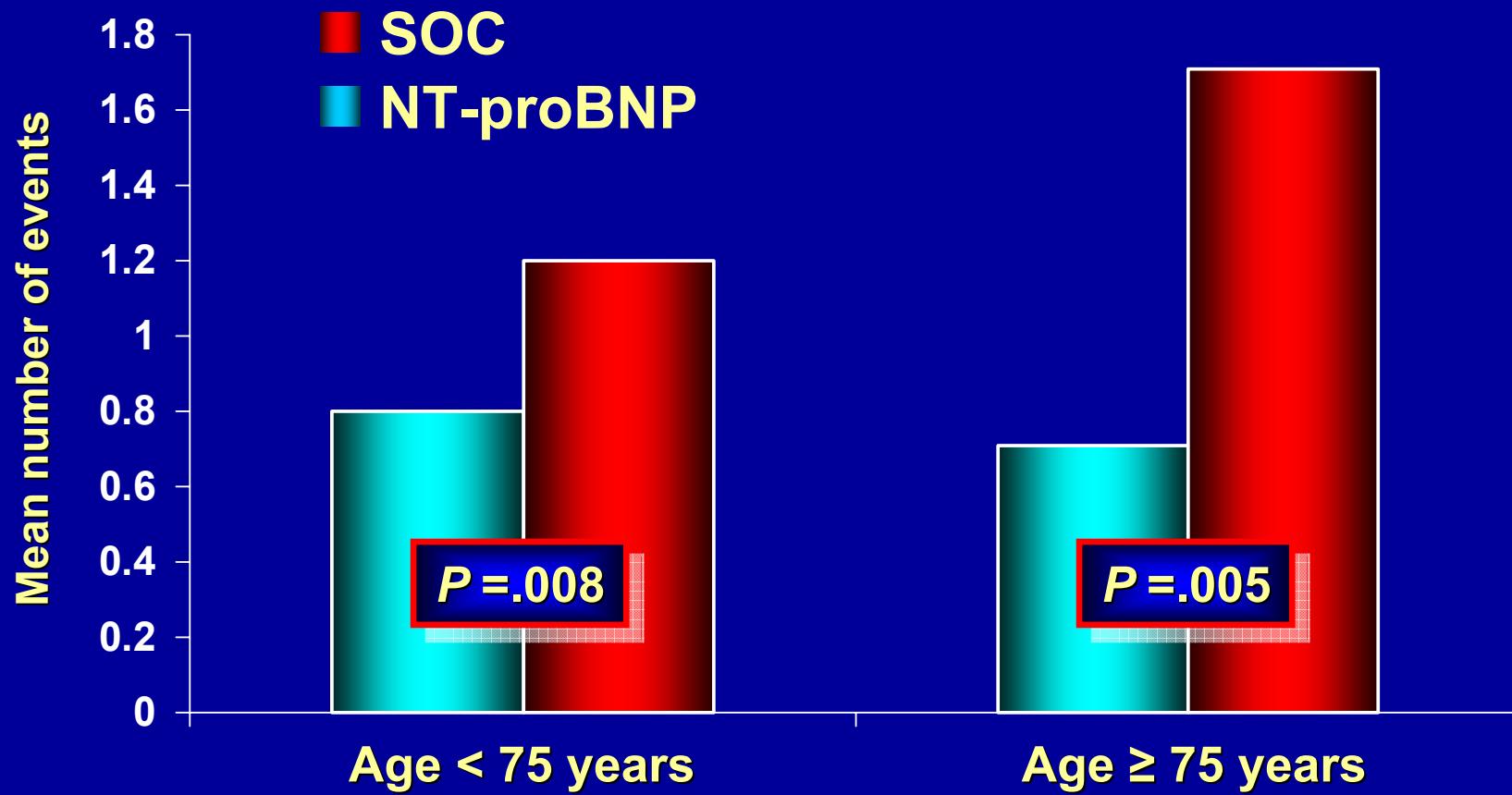


*Adjusted for age, LVEF, NYHA Class, and eGFR

Individual Endpoints

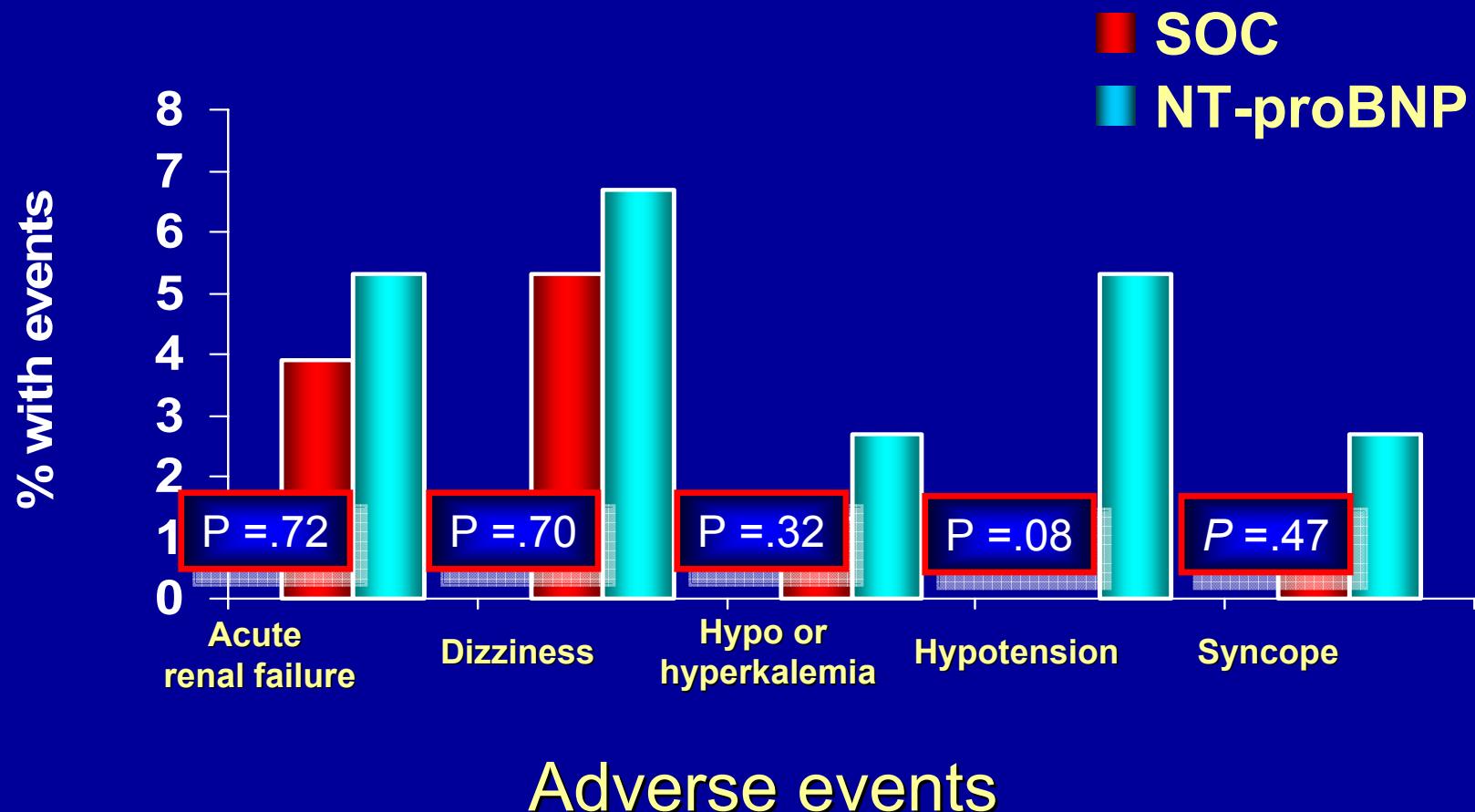


Age and outcomes



*No interaction between age and NT-proBNP guided care was found ($P = .11$)

Safety

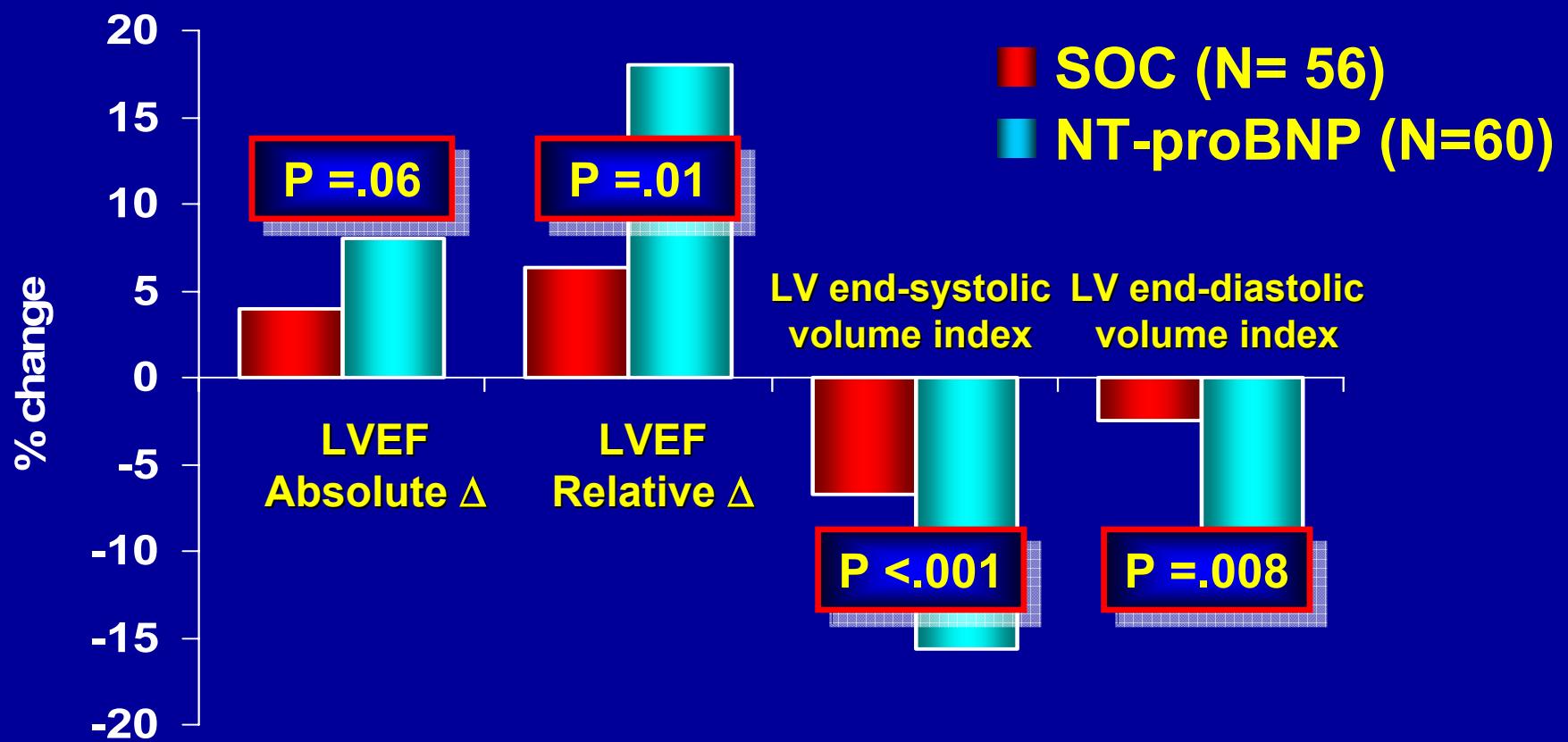


Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

NT-proBNP patients had larger QOL improvements than SOC, and were more likely to have large (≥ 10 point) improvements in their MLWHF scores

Variable	SOC	NT-proBNP	P
Global Scale	-5.0 [-18-0]	-10.0 [IQR -17-7]	.05
≥ 10 point Δ	38.8%	61.2%	.03

Selected echo results

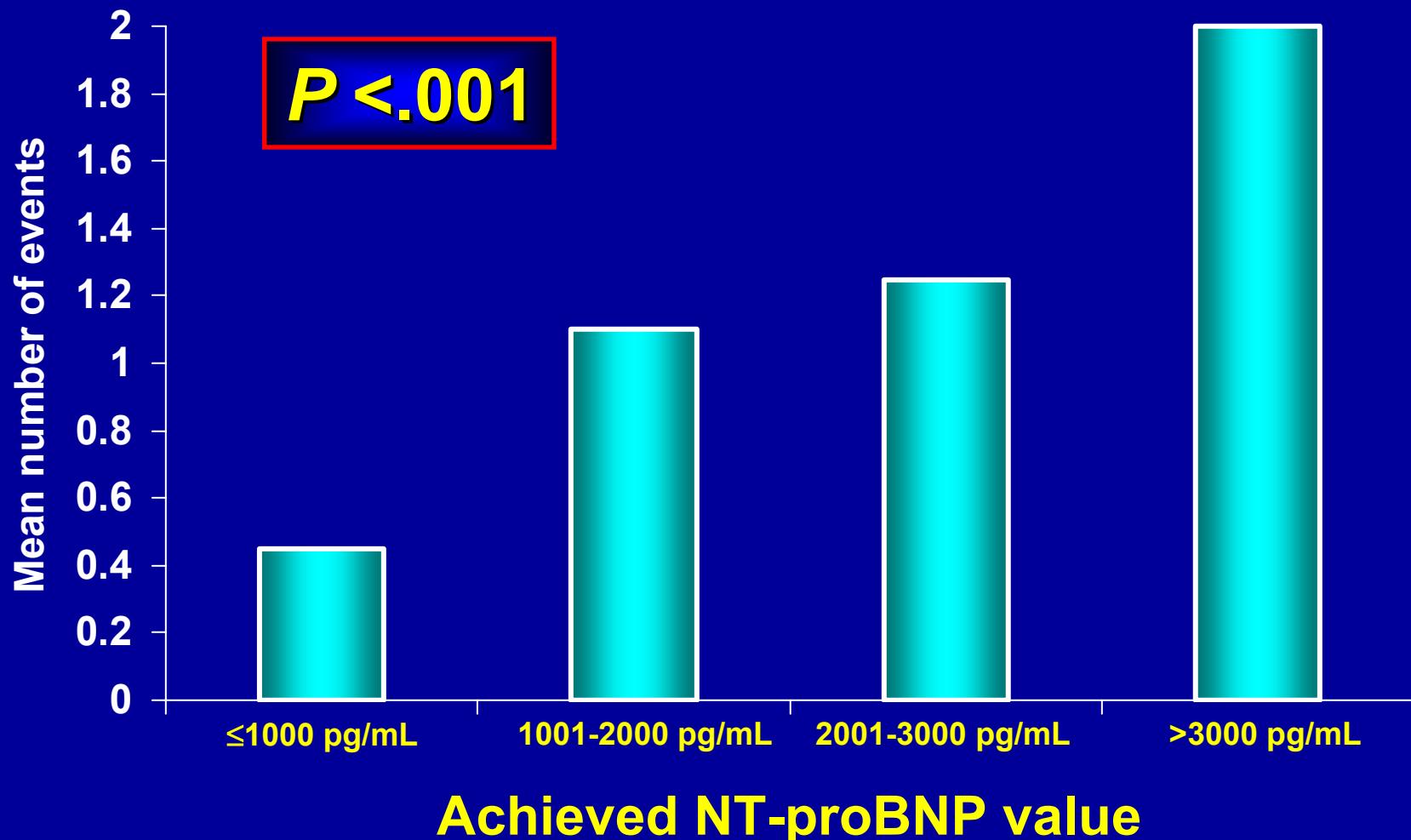


Achieved NT-proBNP

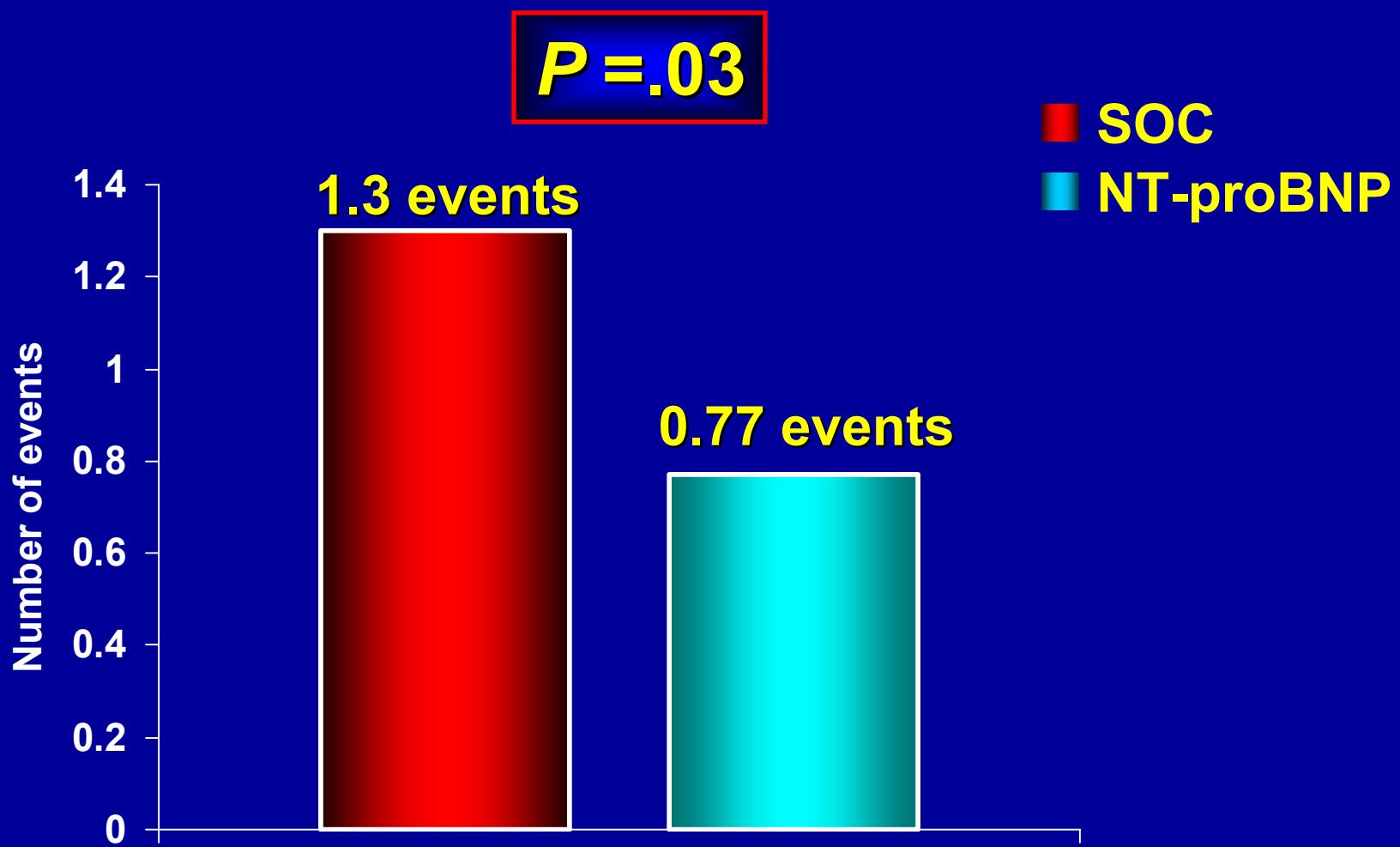
Concentrations of NT-proBNP at the end of the study

Achieved value	Treatment arm	
	SOC	NT-proBNP
<1000 pg/mL	35.6%	44.3%
<2000 pg/mL	57.5%	68.6%
<3000 pg/mL	69.9%	80.0%

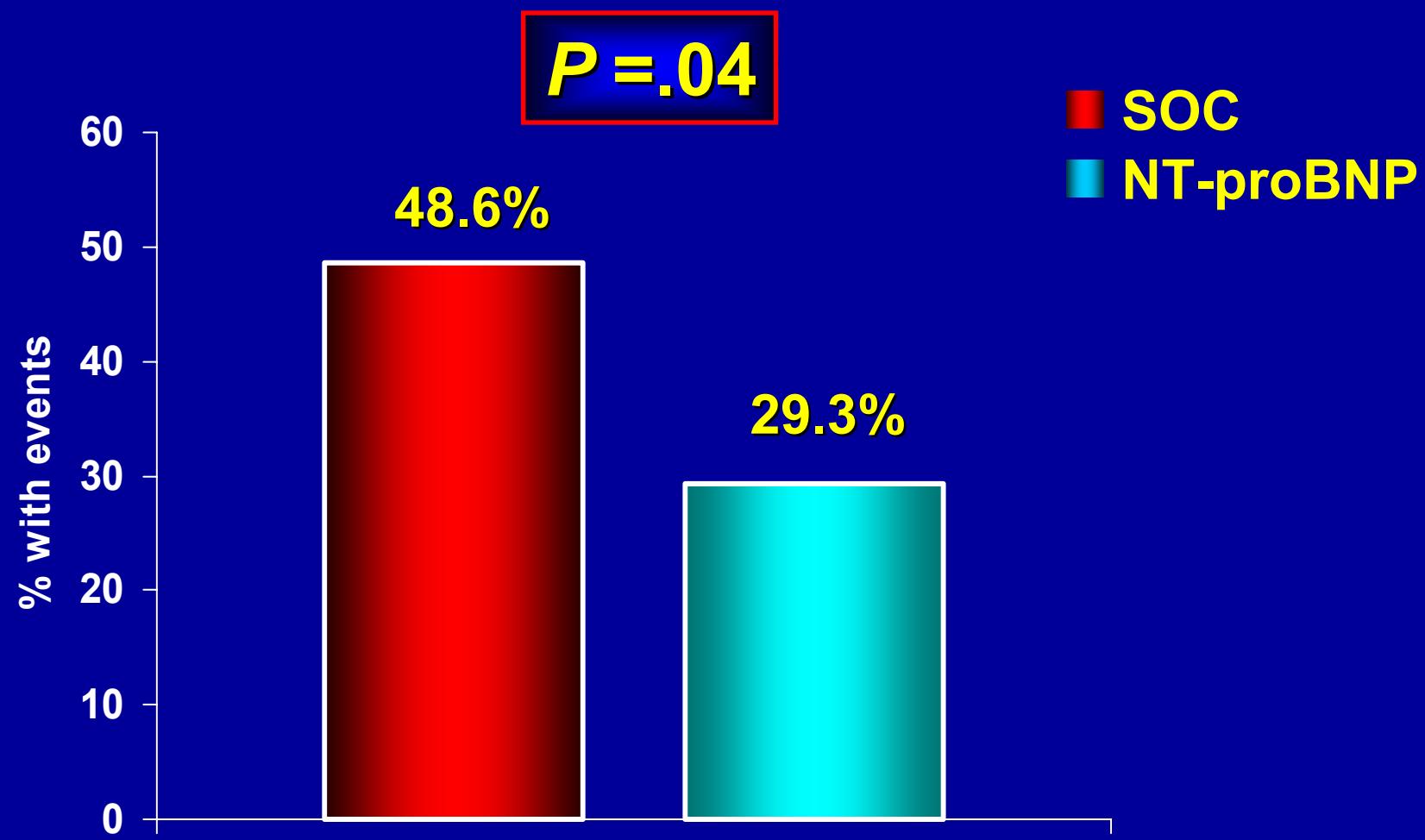
Events as a function of NT-proBNP



Mean Number of Events/Patient



% of Patients with Events



Safety

Adverse event	NT-proBNP (N=75)	SOC (N=76)	P
Abdominal pain	1.3%	0%	.84
Acute renal failure	5.3%	3.9%	.72
Anemia	1.3%	0%	.90
Atrial fibrillation	2.7%	3.9%	.67
Cough	2.7%	1.3%	.41
Diarrhea	2.7%	1.3%	.65
Dizziness	6.7%	5.3%	.70
Fever	1.3%	1.3%	.89
GI bleeding	1.3%	1.3%	.78
Hyper/hypokalemia	2.7%	1.3%	.32
Hypotension	5.3%	0%	.08
Respiratory infection	2.7%	5.3%	.25
Syncope	2.7%	1.3%	.70

PROTECT: *Summary*

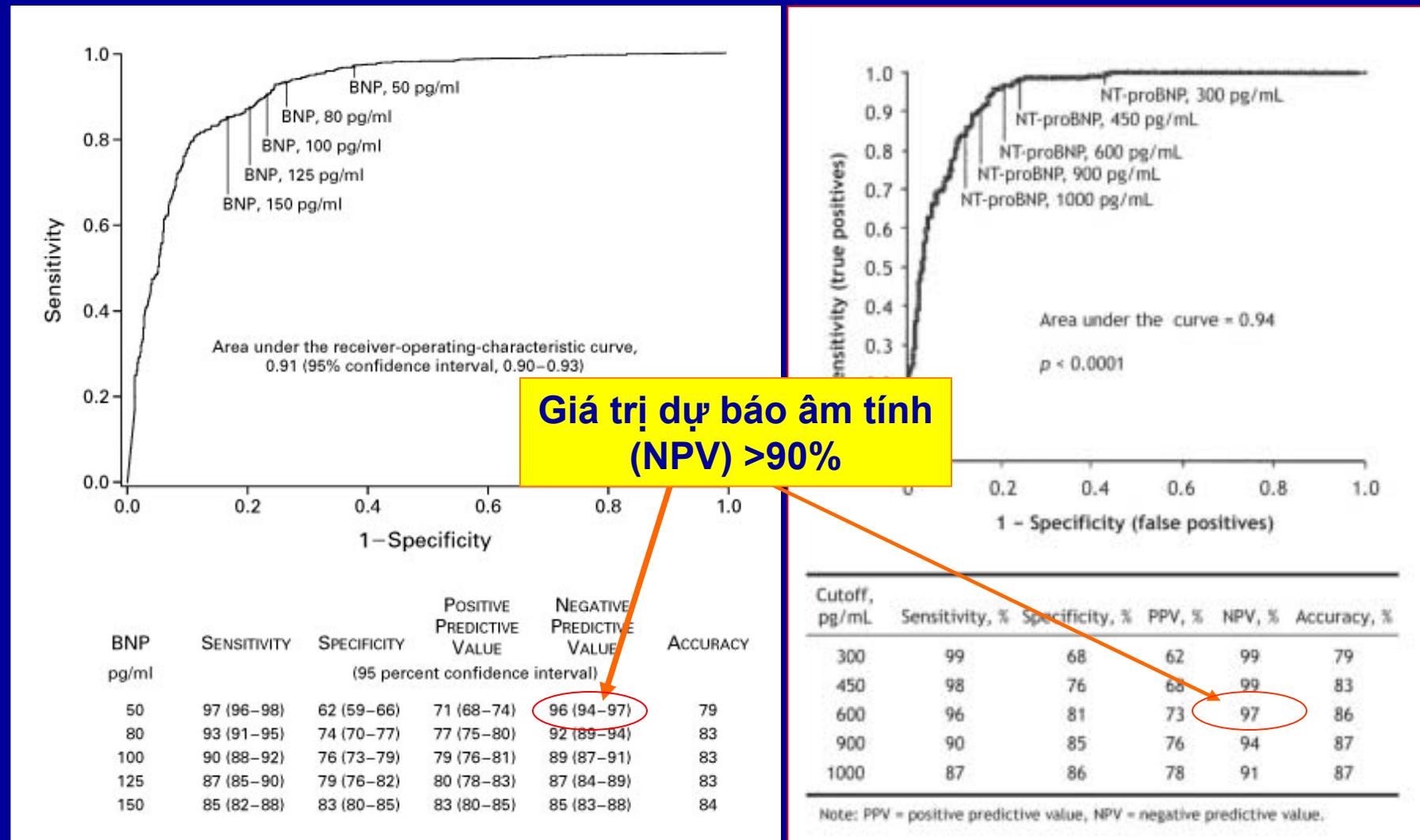
- Against a background of excellent overall medical care, addition of NT-proBNP measurement with a goal to reduce and maintain values ≤ 1000 pg/mL:
 - Was achieved in a large % of subjects
 - Resulted in favorable patterns in medication application
 - Was well-tolerated

PROTECT: *Summary*

- NT-proBNP guided care was superior to SOC management for the reduction of total cardiovascular events.
 - Particular effects on worsening HF and HF hospitalization
 - Comparable benefits seen in elderly patients
- Compared to SOC, NT-proBNP guided care was associated with more significant improvements in both QOL and echo parameters.

BNP/PROBNP trong suy tim cấp

Xét nghiệm Natriuretic Peptide trong suy tim cấp



Biosite BNP (pg/ml)

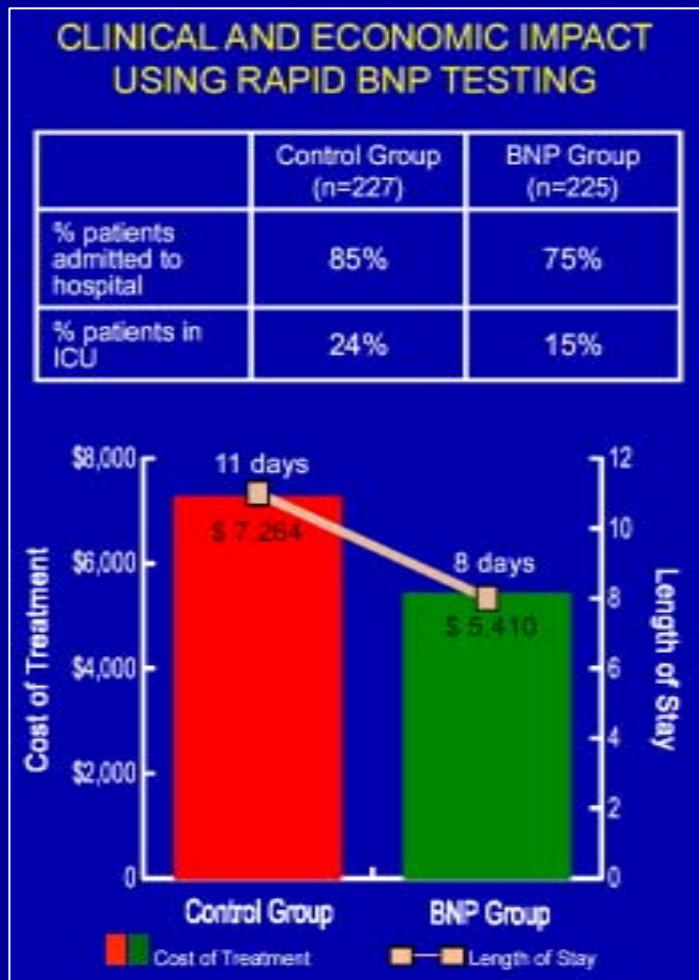
Maisel et al *N Engl J Med* 2002

Roche NT-proBNP

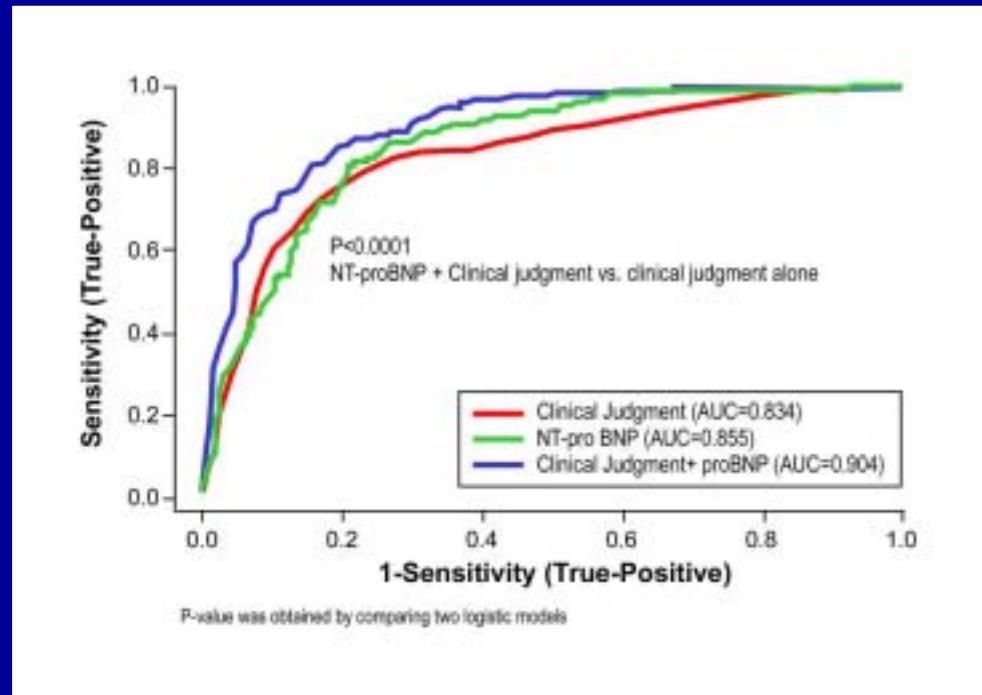
Januzzi et al, *AJC* 2006

Tăng lợi ích điều trị với xét nghiệm Natriuretic Peptide trong suy tim cấp

BASEL



Biosite BNP (pg/ml) Muller et al, *N Engl J Med* 2003



Roche NT-proBNP
(pg/ml)

Moe et al, *Circulation* 2007

Tăng lợi ích điều trị với xét nghiệm Natriuretic Peptide trong suy tim cấp

BASEL

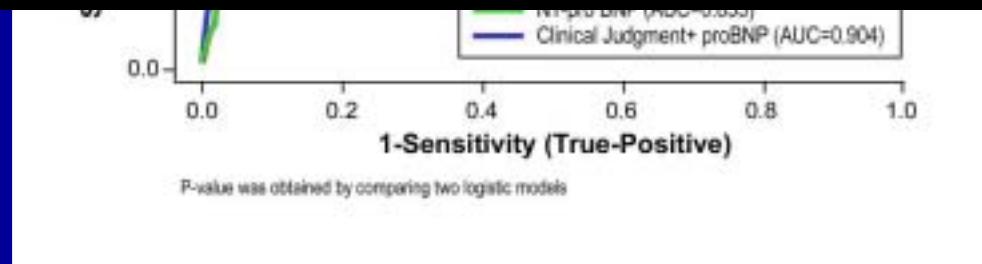
CLINICAL AND ECONOMIC IMPACT USING RAPID BNP TESTING

Control Group BNP Group

HFSA 2010 Guideline Recommendation 4.6:

It is recommended that BNP or NT-proBNP levels be assessed in all patients suspected of having HF, especially when the diagnosis is not certain.

(Strength of Evidence = A)



Roche NT-proBNP
(pg/ml)

Moe et al, *Circulation* 2007

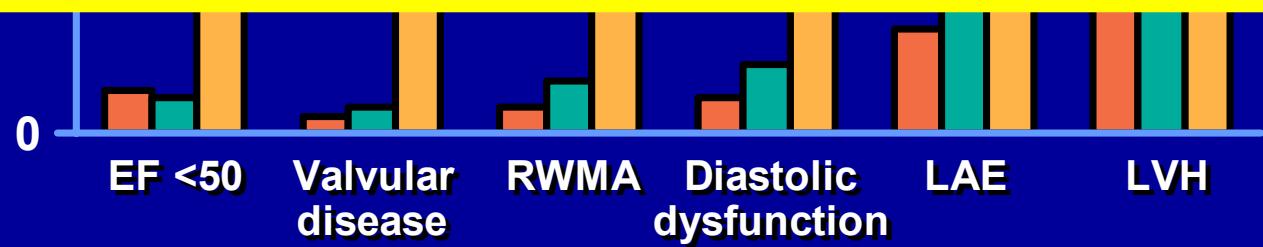
Biosite BNP (pg/ml) Muller et al, *N Engl J Med* 2003

HFSA: Heart Failure Society of America

Screening: Echocardiographic Abnormalities (Olmsted County)

HFSA 2010 Guideline Recommendation 4.3:
Routine determination of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) concentration as part of a **screening evaluation** for structural heart disease in asymptomatic patients is **not recommended.**

(Strength of Evidence = B)



Roche NT-proBNP (pg/ml)

McKie et al, *Hypertension* 2006

Chỉ định xét nghiệm BNP/NT-PROBNP hiện nay của FDA

- Giúp chẩn đoán khi nghi ngờ suy tim cấp:
 - BNP: $\geq 100 \text{ pg/mL}$
 - NT-proBNP: $\geq 125 \text{ pg/mL}$
- Giúp phân loại nguy cơ:
 - Hội chứng động mạch vành cấp:
 - BNP $\geq 80 \text{ pg/mL}$; NT-proBNP $\geq 240 \text{ pg/mL}$
 - Suy tim:
 - BNP $\geq 100 \text{ pg/mL}$; NT-proBNP $\geq 1,000 \text{ pg/mL}$
- Giúp đánh giá nguy cơ gia tăng các biến cố tim mạch và tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có nguy cơ suy tim do bệnh động mạch vành ổn định (stable coronary artery disease)
 - NT-proBNP $\geq 125 \text{ pg/mL}$

Thank for your attention

