

## Κλινική Έρευνα

## Προγνωστική Αξία των Επιπέδων του ProBNP σε Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΟΓΙΑΤΖΗΣ, ΙΡΕΝΑ ΝΤΑΙΤΣΕΒΙΤΣ, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΦΑΖΑΝΗΣ, ΧΑΡΙΣΙΟΣ ΜΕΝΤΕΛΗΣ, ΣΑΡΑΝΤΗΣ ΠΗΤΤΑΣ, ΧΡΗΣΤΟΣ ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΑΣ, ΑΡΓΥΡΙΟΣ ΓΚΟΝΤΟΠΟΥΛΟΣ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΓΚΙΚΑ

Καρδιολογική Κλινική, ΓΝ Βέροιας

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Νατριουρητικά  
 πεπτίδια, ProBNP,  
 Τροπονίνη T,  
 Οξύ Στεφανιαίο  
 Σύνδρομο,  
 Πρόγνωση.**

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 19 Ιουνίου 2011  
 Ημερ. αποδοχής:  
 4 Ιουλίου 2011

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Βογιατζής Ιωάννης

Στουγιαννάκη 3α,  
 Πανόραμα  
 552 36 Θεσσαλονίκη  
 e-mail: [ivogia@hotmail.gr](mailto:ivogia@hotmail.gr)

**Εισαγωγή:** Το προπεπτίδιο του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (ProBNP) χρησιμοποιείται κλινικά στην ανίχνευση της δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας και της καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) το (ProBNP) μπορεί να συμβάλλει τόσο στη βραχυπρόθεσμη όσο και στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, γεγονός που θα μπορούσε να είναι πολύ σημαντικό στη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών αυτών.

**Σκοπός** της μελέτης ήταν η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας των επιπέδων του (ProBNP) για την έκβαση της κλινικής πορείας του ασθενούς, η σύγκριση με την αντίστοιχη της καρδιακής τροπονίνης T (cTnT) και η διαστρωμάτωση του κινδύνου των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, όσο και έξι μήνες μετά από την έξοδο.

**Μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 390 ασθενείς (256 άνδρες - 134 γυναίκες, μέση ηλικία 66,04+12,38 χρόνων) που νοσηλεύθηκαν με ΟΣΣ στη μονάδα εμφραγμάτων της Καρδιολογικής Κλινικής. Μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά και οι βιοχημικοί δείκτες, σαν προγνωστικοί παράγοντες της κλινικής πορείας ενδοноσοκομειακά και μετά από έξι μήνες παρακολούθησης.

**Αποτελέσματα:** Στην πλειοψηφία των ασθενών διαγνώστηκε έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) (193 ασθενείς - 49,49%), ενώ σε 167 ασθενείς (42,82%) έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) και στους υπόλοιπους 30 ασθενείς (7,69%) ασαθής στηθάγχη. Οι ασθενείς είχαν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Τα επίπεδα του pro-BNP ήταν αυξημένα σημαντικά στους ασθενείς με STEMI ( $p=0,003$ ) και NSTEMI ( $p=0,002$ ) που απεβίωσαν ή παρουσίασαν κάποιο ανεπιθύμητο συμβάν (στηθάγχη, έμφραγμα, καρδιογενές shock, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, έναντι των υπολοίπων. Στους έξι μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς με ανεπιθύμητα συμβάματα είχαν υψηλότερα επίπεδα του pro-BNP. Καμία διαφορά στα επίπεδα της Τροπονίνης T δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με STEMI και NSTEMI που εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάματα έναντι των υπολοίπων, είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, είτε κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης.

**Συμπέρασμα:** Τα επίπεδα του (ProBNP) αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε επίσης ότι είναι ανώτερος από την Τροπονίνη T ως προγνωστικός δείκτης.

**Τ**α νατριουρητικά πεπτίδια (NPs) απελευθερώνονται από την καρδιά ως αποτέλεσμα υπερφόρτισης πίεσεως ή όγκου. Υπάρχουν τριών ειδών νατριουρητικά πεπτίδια, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP), το Β-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και το

C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (CNP). Τα ANP και BNP έχουν πολλές δράσεις περιλαμβάνοντας αγγειοδιαστολή, νατριούρηση και διούρηση,<sup>1</sup> ενώ το CNP μπορεί να προστατέψει την καρδιά από την αναδιαμόρφωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>2</sup>

Το BNP του πλάσματος είναι χρήσιμο στη διάκριση των καρδιακών από τα μη καρδιακά αίτια της δύσπνοιας<sup>3</sup> και παρέχει προγνωστικές πληροφορίες σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια<sup>4</sup> και μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.<sup>5</sup> Αυξημένα επίπεδα NT-proBNP συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ανεξάρτητα από τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας.<sup>6</sup> Τα επίπεδα proBNP αυξάνονται αμέσως μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, γεγονός που θα μπορούσε να βοηθήσει στη διαστρωμάτωση του κινδύνου αυτών των ασθενών και στη λήψη αποφάσεων για τη θεραπευτική αγωγή.<sup>7</sup>

**Σκοπός** της μελέτης ήταν η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας του proBNP για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών που εισήχθησαν στην κλινική μας με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Συγκρίναμε τιμές του proBNP με τις τιμές καρδιακής τροπονίνης T (cTnT) στην εισαγωγή και έξι μήνες μετά από την έξοδο με σκοπό τη διαστρωμάτωση κινδύνου.

## Μέθοδοι

Σχεδιάστηκε και διενεργήθηκε μια προοπτική μελέτη ασθενών που εισήχθησαν λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στη Στεφανιαία Μονάδα της Καρδιολογικής Κλινικής του νοσοκομείου μας. Στη μελέτη συμμετείχαν 390 ασθενείς, 256 άνδρες και 134 γυναίκες μέσης ηλικίας  $66,04 \pm 12,38$  ετών. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής για τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα (για STEMI και UA/NSTEMI), με δεδομένη την απουσία αεροδυναμικού εργαστηρίου. Μελετήθηκαν τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος και δείκτης μάζας σώματος (BMI) καθώς και κλινικά χαρακτηριστικά, όπως ιστορικό χρόνιας καρδιακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, κάπνισμα και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Η μέτρηση των βιοχημικών δεικτών (καρδιακά ένζυμα - Pro BNP) γινόταν στις 0, 8, 24, 48 και 120 ώρες από την εισαγωγή τους και λήφθηκε υπόψη στη μελέτη η μέγιστη τιμή. Οι βιοχημικοί δείκτες που μελετήθηκαν ήταν: αιμοσφαιρίνη, αριθμός λευκοκυττάρων, ερυθρά κύτταρα, αιμοπετάλια, αιματοκρίτης, ουρία, ηλεκτρολύτες, κρεατινική φωσφοκινάση (CPK), κρεατινική κινάση ισοένζυμο MB (CK-MB), σάκχαρο νηστείας, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbAc%), ολική χοληστερίνη, HDL, LDL και τριγλυκερίδια.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για έξι μήνες. Κύριο τελικό σημείο ήταν ο θάνατος ή η εμφάνιση οποιασδήποτε μείζονος επιπλοκής (επανεμφραγμα, καρδιογενές σοκ, εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή μαρμαρυγή, στηθάγχη, συμπτώματα δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και έξι μήνες μετά. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας υπολογιζόταν υπερηχοκαρδιογραφικά την 4η ημέρα νοσηλείας με τη μέθοδο Simpson και ως φυσιολογική τιμή ορίστηκε  $>50\%$ .

Τα επίπεδα της Τροπονίνης T μετρήθηκαν με τη χρήση τρίτης γενιάς ανοσοϊστοχημικής μεθόδου (Elecys 1010, Roche Diagnostics), με εύρος ανίχνευσης τιμών 0,010-25,00 ng/ml και με τιμές για το έμφραγμα του μυοκαρδίου  $> 0,1$  ng/ml (ευαισθησία 100% και ειδικότητα 83,9% τις πρώτες 24 ώρες). Η συγκέντρωση του Pro BNP εκτιμήθηκε με τη χρήση ανοσοϊστοχημικής μεθόδου (Elecys 1010, Roche Diagnostics), με εύρος ανίχνευσης τιμών 5-35000 pg/ml και με φυσιολογικές τιμές  $< 194$  pg/ml.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου.

## Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 18.00 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA). Αρχικά έγινε εκτίμηση της κανονικότητας της κατανομής των ποσοτικών μεταβλητών (τροπονίνη, BNP) με τη δοκιμασία Kolmogorow-Smirnoff (πληθυσμός  $> 50$  άτομα). Λόγω της εξαιρετικά ασύμμετρης κατανομής χρησιμοποιήθηκαν οι μη παραμετρικές δοκιμασίες Mann-Whitney και Kruskal-Wallis για τη σύγκριση δύο ή τριών ανεξάρτητων ομάδων αντίστοιχα.

## Αποτελέσματα

### Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στον Πίνακα 1 καταγράφονται τα βασικά δημογραφικά, επιδημιολογικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι άνδρες ήταν 263 (67,43%), ενώ η μέση ηλικία του πληθυσμού ήταν  $66,04 \pm 12,38$  χρόνων. Η μέση Συστολική Αρτηριακή πίεση ήταν  $136 \pm 35,7$  mmHg και η Διαστολική Αρτηριακή πίεση  $82,7 \pm 16,9$  mmHg.

Στην πλειοψηφία των ασθενών διαγνώστηκε έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) (193 ασθενείς, 49,49%), σε 167 ασθενείς (42,82%) έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI)

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

|                     | STEMI<br>n=167  | NSTEMI<br>n=193 | UA<br>n=30    | p       |
|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------|
| Ηλικία (έτη)        | 63,34 ± 13,26   | 68,12 ± 11,6    | 67,14 ± 12,44 | 0,21    |
| Άντρες, n (%)       | 104 (62,27)     | 133 (68,91)     | 26 (86,67)    | 0,5     |
| Κλάση Killip        | 1,62 ± 1,45     | 1,35 ± 1,15     | 1,71 ± 0,76   | 0,65    |
| Κλάσμα εξώθησης (%) | 51,14 ± 12,42   | 52,8 ± 11,27    | 56,7 ± 10,08  | 0,49    |
| ProBNP (pg/ml)      | 4365 ± 1277     | 3062 ± 1116     | 2619 ± 818    | 0,04    |
| cTnT (ng/ml)        | 4,25 ± 5,7      | 1,16 ± 1,33     | 0,02 ± 0,01   | <0,0001 |
| CPK (IU)            | 1648 ± 1111     | 966 ± 796       | 248 ± 129     | 0,001   |
| CPK-MB (IU)         | 140,78 ± 152,24 | 74,23 ± 57,65   | 69,14 ± 84,43 | 0,001   |

**Πίνακας 2.** Παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με Οξεία Ισχαιμικά Σύνδρομο.

|                                     | STEMI<br>n=167 | NSTEMI<br>n=193 | UA<br>n=30 | P    |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|------------|------|
| Υπέρταση, N (%)                     | 72 (43,11)     | 97 (50,26)      | 14 (46,67) | 0,3  |
| Κάπνισμα, N (%)                     | 76 (45,5)      | 95 (49,22)      | 17 (54,5)  | 0,4  |
| Διαβήτης, N (%)                     | 82 (49,1)      | 107 (57,44)     | 12 (40)    | 0,61 |
| Ιστορικό ΣΝ, N (%)                  | 30 (17,96)     | 87 (45,1)       | 17 (56,67) | 0,01 |
| Δυσλιπιδαιμία, N (%)                | 75 (44,9)      | 106 (54,9)      | 20 (66,67) | 0,03 |
| Θετικό οικογενειακό ιστορικό, N (%) | 78 (46,7)      | 85 (44,04)      | 3 (10)     | 0,03 |

MI) και στους υπόλοιπους 30 ασθενείς (7,69%) ασταθής στηθάγχη, διάγνωση βασισμένη σε τυπικό, ισχαιμικό προκάρδιο άλγος και ΗΚΓ μεταβολές, χωρίς άνοδο της Τροπονίνης Τ. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην ηλικία και το φύλο στους ασθενείς των τριών ομάδων. Αντίθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις μέγιστες τιμές των ProBNP, της Τροπονίνης Τ και των CPK-CPK/MB.

### Παράγοντες κινδύνου

Οι συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου στον πληθυσμό της μελέτης ήταν η υπέρταση (183 ασθενείς - 46,92%), το κάπνισμα (188 ασθενείς - 48,2%), ο ΣΔ (201 ασθενείς - 51,53%), η δυσλιπιδαιμία (201 ασθενείς - 51,53%) και το θετικό οικογενειακό ιστορικό (166 ασθενείς - 42,56%), ενώ οι ασθενείς με ιστορικό προηγηθείσας Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ) ήταν 134 (34,36%). Στον Πίνακα 2 καταγράφονται οι παράγοντες κινδύνου στις τρεις ομάδες ασθενών. Από την ανάλυση φαίνεται ότι οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από δυσλιπιδαιμία και να έχουν ιστορικό προηγηθείσας ΣΝ, ενώ οι ασθενείς με STEMI είχαν συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό.

### Καρδιαγγειακά Συμβάματα

Κατά τη νοσηλεία 11 ασθενείς απεβίωσαν (7,64%) ενώ συνολικά οι 144 ασθενείς (36,9%) εκδήλωσαν

**Πίνακας 3.** Καρδιαγγειακά συμβάματα.

|                               | Νοσηλεία<br>n=144 | 6 μήνες<br>n=103 |
|-------------------------------|-------------------|------------------|
| Θάνατος, n (%)                | 11 (7,64)         | 16 (15,54)       |
| Εμμένουσα VT/VF, n (%)        | 27 (18,75)        | -                |
| ΣΚΑ, n (%)                    | 67 (46,53)        | 7 (6,8)          |
| Καρδιογενής καταπληξία, n (%) | 24 (16,7)         | -                |
| Στηθάγχη, n (%)               | 80 (55,6)         | 26 (25,4)        |
| Επανεμφραγμα, n (%)           | 11 (7,64)         | 14 (13,6)        |

το κύριο τελικό σημείο, κυρίως μετεμφραγματική στηθάγχη (80 ασθενείς - 55,6%) και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (67 ασθενείς - 46,53%). Αντίστοιχα στους έξι μήνες από τη νοσηλεία οι 103 ασθενείς (26,4%) είχαν επιπλοκές. Αναλυτικά στον Πίνακα 3 καταγράφονται τα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και στην εξάμηνη περίοδο παρακολούθησης. Από τους ασθενείς της μελέτης οι 276 (70,77%) υποβλήθηκαν σε καρδιακό καθετηριασμό κατά το χρονικό διάστημα της νοσηλείας και της παρακολούθησης. Οι περισσότεροι ασθενείς (113 - 40,94%) έπασχαν από νόσο 2 αγγείων, 105 (38,04%) έπασχαν από νόσο 3 αγγείων και τέλος 58 ασθενείς (21,02%) έπασχαν από νόσο 1 αγγείου. Με τα δεδομένα αυτά 164 ασθενείς (59,42%) υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, 79 ασθενείς (28,7%) σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ενώ σε 33 ασθενείς (11,96%) συννεστήθη συντηρητική αγωγή.

### Σχέση καρδιακών βιοδεικτών με τα καρδιαγγειακά συμβάματα

Ασθενείς που εκδήλωσαν το κύριο τελικό σημείο τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, όσο και στους έξι μήνες από αυτή, είχαν σημαντικά ψηλότερα επίπεδα ProBNP. Καμία διαφορά στα επίπεδα της cTnT δεν παρατηρήθηκε στους ασθενείς με STEMI και NSTEMI που εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάματα έναντι των υπολοίπων, τόσο στη νοσηλεία τους, όσο και κατά τη διάρκεια της εξάμηνης παρακολούθησης. Στον Πίνακα 4 καταγράφεται αναλυτικά η σχέση των καρδιακών βιοδεικτών με την εμφάνιση επιπλοκών στη νοσηλεία και στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

### Συζήτηση

Οι ασθενείς της μελέτης χαρακτηρίζονταν από την παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως υπέρταση, κάπνισμα, ΣΔ, δυσλιπιδαιμία, θετικό οικογενειακό ιστορικό, ενώ σημαντικός αριθμός από αυτούς είχε ήδη γνωστή ΣΝ. Άλλωστε στο στεφανιογραφικό έλεγχο πολλοί από αυτούς είχαν διάχυτη ΣΝ, γεγονός που τους οδήγησε στο εργαστήριο ή το χειρουργείο για παρέμβαση και επαναιμάτωση.

Τα επίπεδα του Pro BNP στους ασθενείς με ΟΣΣ της μελέτης μας αυξήθηκαν σχετικά νωρίς, εφόσον οι μέγιστες τιμές παρατηρήθηκαν στις πρώτες 48 ώρες. Με το εύρημα αυτό συμφωνούν και προηγούμενες μελέτες.<sup>8</sup> Το εγκεφαλικό πεπτιδίο (BNP) εκλύεται αμέσως μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με μέγιστο τις 16 ώρες. Ο μηχανισμός αύξησης του pro BNP σε ασθενείς με ΟΣΣ και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης δεν έχει διευκρινιστεί προς το παρόν. Πιθανώς τα μυοκαρδιακά κύτταρα εκλύουν τα νατριουρητικά πεπτιδία κατά την παρατεταμένη φάση της ισχαιμίας πριν τη νέκρωση του μυοκαρδίου.<sup>9</sup> Επομέ-

ως, η ισχαιμία μάλλον αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα έκκρισης pro BNP, όπως φαίνεται από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Σημαντικά υψηλότερα επίπεδα του pro BNP ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με STEMI και NSTEMI συγκριτικά αυτών με ασταθή στηθάγχη και ίσως αυτό οφείλεται στο μεγαλύτερο ισχαιμικό φορτίο των εμφραγμάτων. Αξιοπρόσεκτο είναι το εύρημα ότι σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσίασαν Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (46,53%), επιβεβαιώνοντας ότι το pro BNP εκκρίνεται από την αριστερά κοιλία και εξαρτάται από το επίπεδο του τοιχωματικού stress και του αντίστοιχου του μυοκαρδίου της κοιλίας.<sup>10</sup>

Σε ασθενείς με ΟΣΣ, τα επίπεδα του Pro BNP αποτελούν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα πρώιμων και όψιμων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>11</sup> Φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερο είναι το ισχαιμικό φορτίο τόσο μεγαλύτερη είναι η έκκριση ProBNP και τόσο χειρότερη η πρόγνωση,<sup>6,11,12</sup> όπως επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματά μας. Τα ίδια αποτελέσματα κατέγραψαν και οι Bassan et al,<sup>13</sup> δηλαδή όσο μεγαλύτερος ο βαθμός ισχαιμίας, τόσο υψηλότερα επίπεδα ProBNP εκκρίνονται και παρατηρείται χειρότερη κλινική πορεία.

Αντίθετα, στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι το ProBNP είναι ανώτερο από την Τροπονίνη T, ως προγνωστικός δείκτης, τουλάχιστον για τα όψιμα καρδιαγγειακά συμβάματα. Συγκεκριμένα τα επίπεδα της τροπονίνης ήταν μεγαλύτερα στους ασθενείς με STEMI και NSTEMI, αλλά ήταν ίδια μεταξύ αυτών που παρουσίασαν ή όχι επιπλοκές στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης. Ίσως αυτό οφείλεται στην έντονη θεραπευτική αγωγή που υποβλήθηκαν οι ασθενείς (70,77% σε καθετηριασμό και επεμβατική αγωγή). Είναι γνωστό ότι οι μόνοι ποσοτικοί προγνωστικοί δείκτες ενός ΟΣΣ ήταν οι τιμές της τροπονίνης και της CPK/MB.<sup>14</sup> Επομένως οι αυξημένες τιμές οδηγούσαν ταχύτερα τους ασθενείς αυτούς στο αιμοδυναμικό εργαστήριο. Το ProBNP φαίνεται ότι διαφέρει από τους άλλους βιοδείκτες διότι τα επίπεδά του αντανακλούν το μέγεθος και τη βαρύτητα της μυοκαρδιακής ισχαιμίας πριν τη μυοκαρδιακή νέκρωση. Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης είχαν αυξημένα επίπεδα ProBNP, τα οποία αποτέλεσαν προγνωστικό δείκτη αυξημένων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, παρόλο που η Τροπονίνη T δεν αυξήθηκε. Ίδια ευρήματα αναφέρονται και σε άλλες μελέτες.<sup>15</sup>

**Πίνακας 4.** Σχέση καρδιακών βιοδεικτών με την εμφάνιση επιπλοκών στη νοσηλεία και στη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης.

|                 | Εμφάνιση επιπλοκών | Χωρίς επιπλοκές | p     |
|-----------------|--------------------|-----------------|-------|
| <i>Νοσηλεία</i> | <i>n=144</i>       | <i>n=246</i>    |       |
| ProBNP          | 4147,4 ± 2826,5    | 752,5 ± 532,8   | 0,003 |
| Troponin T      | 2,33 ± 1,48        | 1,43 ± 3,68     | 0,5   |
| <i>6 μήνες</i>  | <i>n = 103</i>     | <i>n = 287</i>  |       |
| ProBNP          | 1468,7 ± 868,8     | 937,1 ± 108,65  | 0,01  |
| Troponin T      | 2,67 ± 3,4         | 1,1 ± 2,8       | 0,4   |

### Περιορισμοί της μελέτης

Σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι η μέτρηση του ProBNP έγινε μόνο στη νοσηλεία και δεν εξετάστηκε η πορεία των επιπέδων του διαχρονικά ή οι μεταβολές του μετά τη φαρμακευτική ή την επεμβατική αγωγή. Πάντως, σε πρόσφατη μελέτη αυξημένα επίπεδα του ProBNP στις 7 εβδομάδες μετεμφραγματικά απλώς διαστρομάτωσαν τον κίνδυνο των ασθενών με ΟΣΣ μέχρι τους 10 μήνες, με ποσοστά συγκρινόμενα με τα αντίστοιχα των επιπέδων ProBNP στη φάση νοσηλείας.<sup>16</sup> Επομένως φαίνεται ότι δεν προσφέρει ποιοτικές πληροφορίες. Άλλος περιορισμός είναι ότι δεν υποβλήθηκαν όλοι οι ασθενείς σε στεφανιογραφία. Τέλος, ασθενείς με ασταθή στηθάγχη είχαν ιστορικό προηγηθείσας ΣΝ που πιθανόν επηρέασε τις μετρήσεις του ProBNP.

Σε γενικές γραμμές πάντως και παρά τους περιορισμούς, η μελέτη επιβεβαίωσε τα δεδομένα που σχετίζουν υψηλότερα επίπεδα ProBNP με χειρότερη κλινική πορεία σε ασθενείς με ΟΣΣ ή με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης

**Συμπερασματικά.** Τα επίπεδα του pro-BNP είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καρδιακού κινδύνου στους ασθενείς με ΟΣΣ. Φαίνεται ότι είναι ανώτερος από την Τροπονίνη Τ, σαν προγνωστικοί δείκτες. Η μέτρηση του pro-BNP πρέπει να περιληφθεί στην αξιολόγηση του κινδύνου σε ασθενείς με ΟΣΣ για την ορθολογικότερη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών αυτών.

### Βιβλιογραφία

- Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biochemistry of the natriuretic peptide system. *J Hypertens.* 1992; 10: 1111-1114.
- Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 608-616.
- Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of 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.
- Sugimoto Y, Kinashita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1997; 96: 509.
- Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1264.
- De Lemos JA, Morrow DA, Bantley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2001; 345: 1014-1021.
- Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 437-445.
- Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischemia. *Basic Res Cardiol.* 2004; 99: 90-93.
- Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischaemia. *FASEB J.* 2003; 17: 1105-1107.
- De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003; 362: 316-322.
- Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 57: 2357-2368.
- Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischaemic heart disease. *Am Heart J.* 1998; 135: 914.
- Bassan R, Potch A, Maisel A, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2005; 26: 234-240.
- Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: Moving toward a multimarker strategy. *Circulation.* 2003; 1208: 250.
- Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004; 110: 3206-3212.
- Ang DS, Kong CF, Kao MP, Struthers AD. Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities. *Am Heart J.* 2009; 158: 133-140.