



Cirkulirajući biokemijski biljezi i procjena dijastoličke disfunkcije Dopplerom u prognostičkom stupnjevanju bolesnika s kongestivnim srčanim zatajivanjem

Circulating biochemical markers and Doppler assessment of diastolic dysfunction in prognostic stratification of patients with heart failure

Frank L. Dini

Dipartimento Cardio-toracico, Università di Pisa, Pisa, Italy

Sažetak

Abstract

Kod niza pacijenata s asimptomatskom disfunkcijom lijeve klijetke (LV) i kod pacijenata s prethodnim simptomima srčanog zatajivanja (HF), srčana dekompenzacija (definirana simptomima i znacima HF u mirovanju) nastaje postupno tijekom dugotrajnog razdoblja s blagim no progresivnim simptomima i znacima koji mogu prethoditi dijagnozi. Kod ovih pojedinaca može biti prisutna neuroendokrina aktivacija s povišenim plazmatskim razinama srčanih natrijuretskih hormona.

Studije su pokazale korisnost B-tipa natrijuretskih peptida, zrelih peptida kao i N-terminal proBNP (NT-proBNP), u prognostičkom stupnjevanju pri postavljanju dijagnoze sistoličkog HF, kao i asimptomatske disfunkcije LV. Abnormalnosti dijastoličke funkcije imaju glavnu ulogu u manifestiranju znakova i simptoma HF, no one su također učestalije kod pacijenata s asimptomatskim ili blagim simptomima disfunkcije LV te kod osoba s prethodnim simptomima HF, a imaju relevantne prognostičke implikacije. Kod asimptomatskih pacijenata s disfunkcijom LV te kod onih s prethodnim simptomima HF, povišene vrijednosti B-tipa natrijuretskog peptida i detekcija dijastoličke disfunkcije LV primjenom Dopplera može biti od značaja pri identifikaciji onih osoba koje imaju viši rizik od budućih kardiovaskularnih epizoda, unatoč odsutnosti manifestnog HF.

U novije vrijeme se slikovna dijagnostika tkivnim Dopplerom (TD) razvila kao koristan neinvazivni alat za procjenu dijastoličke funkcije, a intenzivni interes je fokusiran na Doppler indekse, poput omjera mitralne i miokardijalne rane brzine (E/e' omjer), kako bi se predvidjeli povišeni tlakovi punjenja LV ili kod pacijenata sa smanjenom ili očuvanom ejekcijskom frakcijom LV (EF). Pacijenti s višim rasponom E/e' omjera su gotovo isključivo povezani s povišenim tlakom punjenja LV, a kod mnogih od njih je bio očigledan negativan utjecaj na prognozu. Stoga je sadašnja studija dizajnirana kako bi se procijenilo da li stratifikacija rizika stabilnih pacijenata s HF i sniženom EF može imati koristi od kombinirane procjene NT-proBNP u plazmi i E/e' omjera, uz posebnu pažnju na skupine s E/e' omjerom u niskim ili srednjem rasponu.

Ukupno 362 ambulanta bolesnika s kroničnim sistoličkim HF ($EF \leq 45\%$) podvrgnuto je simultanoj kliničkoj procjeni, NT-proBNP testiranju i opsežnoj eho-Doppler studiji u tercijarnom kardiovaskularnom centru. Krajnji ishod je bio ukupna smrtnost ili prijem u bolnicu zbog kom-

In a number of patients with asymptomatic left ventricular (LV) dysfunction and in patients with prior symptoms of heart failure (HF), decompensated HF, defined as symptoms and signs of HF at rest, becomes evident gradually and a long period of mild although increasing symptoms and signs may precede its diagnosis. In these individuals, there may be some neuroendocrine activation with increased plasma levels of cardiac natriuretic hormones.

Studies have shown the utility of B-type natriuretic peptides, both the mature peptide as well as the N-terminal proBNP (NT-proBNP), for prognostic stratification in the setting of systolic HF as well as in asymptomatic LV dysfunction. Abnormalities of diastolic function have a major role in producing the signs and symptoms of HF, but they are also frequent in patients with asymptomatic or mildly symptomatic LV dysfunction, such as those with prior symptoms of HF, and have relevant prognostic implications. In asymptomatic patients with LV dysfunction and in those with prior symptoms of HF, increased B-type natriuretic peptides and detection of LV diastolic dysfunction at Doppler echocardiography may be valuable at identifying those at higher risk of future cardiovascular events, despite the absence of overt HF.

Recently, tissue Doppler (TD) imaging has evolved as a useful noninvasive tool for the assessment of diastolic function and intensive interest has focused on the ability of Doppler indices, such as the ratio of mitral to myocardial early velocities (E/e' ratio), to predict elevated left ventricular (LV) filling pressure either in patients with reduced or preserved LV ejection fraction (EF). Patients within the higher range of E/e' ratio were almost exclusively associated with increased LV filling pressure and a negative impact on prognosis was apparent in many of them. Thus, the present study was designed to evaluate whether risk stratification of stable HF patients with reduced EF could benefit from the combined assessment of plasma NT-proBNP and E/e' ratio, with special reference to the groups with an E/e' ratio in the low or intermediate range.

A total of 362 outpatients with chronic systolic HF ($EF \leq 45\%$) underwent simultaneous clinical assessment, NT-proBNP testing and comprehensive echo-Doppler study at a tertiary cardiovascular centre. The end point was all-cause mortality or HF-related hospital admissions (i.e., hospitalization for worsening HF, biventricular pacemaker implantation or mitral valve surgery). Median follow-up duration was 25 months. Two-hundred and fifty-nine pa-



pplikacija vezanih za HF (tj. hospitalizacija zbog pogoršanja HF, biventrikularna implantacija elektrostimultora ili operativni zahvat na mitralnom zalisku. Srednje vrijeme praćenja je bilo 25 mjeseci. Klinički stabilnima je procijenjeno 259 pacijenata prema ocjeni temeljenoj na Framinghamskom ljestvici srčanog zatajivanja. U multivarijantnoj Cox proporcionalnoj analizi rizika, NT-proBNP u plazmi ($p<0,0001$) i E/e' omjer ($p=0,04$) su bili među značajnim prediktorima kombiniranog krajnjeg ishoda. Preživljavanje bez kardiološkog mortaliteta i hospitalizacija povezanih s HF iznosilo je 55% kod pacijenata s E/e' omjerom u gornjoj trećini (≥ 12), 77% kod onih s E/e' omjerom u srednjoj trećini i 86% kod onih s E/e' omjerom u nižoj trećini (≤ 7) ($p<0,0001$). Stratifikacijom pacijenata prema NT-proBNP iznad srednje vrijednosti, krajnji ishodi pacijenata su predviđeni kod 13 od 17 u srednjoj trećini ($p=0,002$) i u 9 od 10 u donjoj trećini E/e' omjera ($p=0,005$).

Glavni nalazi studije su bili sljedeći: a) kod pacijenata s kroničnim HF, TD registriran srednji E/e' omjer predstavljao je snažan i neovisan prognostički čimbenik koji je kontinuirano povezan s nepovoljnim ishodom čak i kod onih koji su bili stabilizirani medikamentnim liječenjem; b) procjena razine N-terminalnih proBNP u plazmi sama po sebi ima dodatnu prognostičku vrijednost u usporedbi s E/e' omjerom pošto može detektirati neželjene događaje kod pacijenata s blagim do srednjim stupnjem disfunkcije LV karakterizirane E/e' omjerom. Stoga, testiranje natrij-uretskih peptida može biti korisno kod bolje stratifikacije pacijenata s E/e' omjerom u srednjem i nižem rasponu. Ovo bi moglo naročito biti važno kod pacijenata sa stabilnim HF kako bi se spriječio razvoj kongestivnih simptoma i progresija sindroma. HF.

tients were judged clinically stable by a Framingham's criteria-based HF score. In multivariate Cox proportional hazards analysis, plasma NT-proBNP ($p<0.0001$) and E/e' ratio ($p=0.04$) were among the significant predictors of the combined end point. Survival free from cardiac mortality and HF-related hospitalization was 55% in patients with the E/e' ratio in the higher third (≥ 12), 77% in those with the E/e' ratio in the intermediate third and 86% in those with the E/e' ratio in the lower third (≤ 7) ($p<0.0001$). By stratifying patients according to NT-proBNP above the median, patients' outcome was predicted in 13 out of 17 in the intermediate third ($p=0.002$) and in 9 out of 10 in the lower third of E/e' ratio ($p=0.005$).

The main findings of the study were the following: a) in patients with chronic HF, TD-derived medial E/e' ratio was a strong and independent prognosticator that was continuously associated with an adverse outcome even in those stabilized under medical treatment; b) the assessment of plasma-N-terminal proBNP levels has itself an incremental prognostic value in comparison to E/e' ratio being able to detect just entirely the adverse events in those patients with a mild-to-intermediate degree of LV dysfunction as categorized by E/e' ratio. Therefore, natriuretic peptide testing may be useful to better stratify patients with an E/e' ratio in the intermediate and lower ranges. This could be particularly important in patients with stable HF in order to prevent the development of congestive symptoms and the progression of the HF syndrome.

Received: 5th Oct 2009

E-mail: f.dini@ao-pisa.toscana.it