

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINA**

**RELEVANȚA BIOMARKERULUI NT PROBNP ÎN  
MANAGEMENTUL PREVENȚIEI INSUFICIENȚEI CARDIACE  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU

Student-doctorand:

DIMITRIU (CUCIUREANU) IRINA

## 1. INTRODUCERE

**Insuficiența cardiacă (IC).** În pofida faptului că în ultimii ani s-a observat o dezvoltare accentuată a cercetării în domeniul medical, insuficiența cardiacă a rămas o problemă majoră medicală și socială.

Prevalența insuficienței cardiace la nivelul Europei variază între 0,4% și 2%. [1] Aceasta crește cu vârsta, ajungând ca vârsta medie a bolnavului cu insuficiență cardiacă să fie de 74 de ani [2]. La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, prevalența variază între 3 și 13%. [3] Există totuși și pacienți cu disfuncție miocardică, care sunt asimptomatici, iar prevalența lor este aproape egală cu cea a bolnavilor cu insuficiență cardiacă simptomatică. [4]

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 anii care vor urma, în contextul creșterii speranței de viață și a corolarului ei, îmbătrânirea populației, importanța studierii aprofundate a insuficienței cardiace și impactul social al acesteia va crește și mai mult. [6]

Insuficiența cardiacă este o afecțiune, care, în prezent consumă mulți bani și resurse importate pentru tratament, spitalizări repetate, necesitatea unor intervenții chirurgicale sau managementul riguros al complicațiilor apărute. În America, prima cauză de spitalizare la pacienții peste 65 ani este insuficiența cardiacă [1]. Iar în Europa aproximativ 1% din bugetele naționale de sănătate este folosit în tratarea bolnavilor cu insuficiență cardiacă.

În România insuficiența cardiacă este considerată cea mai costisitoare afecțiune cardiovasculară. Este dovedit că spitalizările pe pacient pe an, durata spitalizării și costurile aferente sunt invers proporționale cu calitatea

serviciilor de sănătate acordate în ambulatoriu. [7] Concluzia ar fi că avem nevoie de noi strategii de tratament și prevenție în ambulatoriu pentru a reduce morbiditatea și costurile pacienților cu insuficiență cardiacă.

Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) insuficiența cardiacă poate fi definită ca o anomalie structurală cardiacă sau disfuncția care duce la insuficiența inimii de a furniza oxigen proporțional cu cerințele țesuturilor metabolizante, în ciuda presiunii normale de umplere (sau doar cu costul unei presiuni de umplere ridicate). [8] Insuficiența cardiacă este definită clinic, ca sindromul în care pacienții au simptome tipice (dispnee, edeme gambiare, oboseală) și semne (jugulare turgescențe) rezultate dintr-o anomalie a structurii sau funcției cardiace. Adesea, diagnosticarea insuficienței cardiace poate fi dificilă, deoarece multe dintre simptome nu sunt patognomonice. Multe dintre semnele de insuficiență cardiacă rezultă din retenția de sodiu și apă și se rezolvă rapid cu tratament cu diuretice. De obicei în spatele insuficienței cardiace se găsește o altă boală cardiacă ce cauzează disfuncția sistolică ventriculară. Totuși și anomalii ale funcției diastolice ventriculare sau ale valvelor, pericardului, endocardului, ritmului cardiac și circulator pot fi cauză de insuficiență cardiacă. Diagnosticarea cauzei de bază a IC este crucială din motive terapeutice, definind tratamentul utilizat (medical sau chirurgical).

**NT proBNP** este un biomarker important în diagnosticul, monitorizarea tratamentului și aprecierea prognosticului în insuficiență cardiacă. [9] Biomarkerul este folosit pe scară largă în laboratoarele de analize dar și în serviciile de urgență. În cazul unor valori crescute ale NT proBNP pacienții cu diverse simptome (oboseală, astenie, dispnee, edeme periferice, scăderea toleranței la efort) sunt diagnosticați cu insuficiență cardiacă [8]. Valorile scăzute infirmă diagnosticul de insuficiență cardiacă și

medicul se poate axa pe alte investigații pentru stabilirea diagnosticului corect [10]. Urmărirea în dinamică a acestui marker demonstrează alegerea tratamentului potrivit. Studiile recente au arătat că și prognosticul bolii depinde mai mult de valoarea NT pro BNP decât de alți factori (de exemplu clasa NYHA). [11]

## **2. OBIECTIVUL STUDIULUI**

Studiul meu și-a propus să identifice folosirea unei metode ușoare, sigure și ieftine pentru depistarea pacienților la care există posibilitatea să dezvolte insuficiență cardiacă în următoarele luni sau în următorii ani. Pacienții din această grupă de risc vor fi investigați și tratați și în acest fel se va evita instalarea insuficienței cardiace.

Astfel am studiat valoarea NT proBNP la pacienții fără insuficiență cardiacă dar cu afecțiuni ce pot evolua spre insuficiență cardiacă, pentru ghidarea atitudinii terapeutice.

## **3. MATERIAL ȘI METODĂ**

Studiul este de tip prospectiv și pentru realizarea sa au fost incluși pacienții care s-au prezentat la Spitalul Bagdasar-Arseni pentru consult cardiologic în regim programat. Înrolarea pacienților în studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani, între 03.2014 și 03.2017. Durata de urmărire a pacienților a fost de 3 ani, până în 03.2020. Vârsta pacienților incluși în studiu a fost cuprinsă între 50 și 80 ani.

### **3.1. Criteriile de includere**

Criteriile de includere au avut la bază următoarele afecțiuni, cu care pacienții erau diagnosticați anterior studiului:

- hipertensiune arterială esențială (diagnosticată de peste 5 ani),
- diabet zaharat tip II (insulinonecesitant sau în tratament cu antidiabetice orale, diagnosticat de peste 5 ani),
- boală cardiacă ischemică, împărțită în 4 categorii: angina și modificări EKG, diagnosticată angiografic, antecedente de infarct miocardic sau by-pass aorto-coronarian în antecedente,
- fibrilație atrială permanentă sau paroxistică,
- valvulopatii ușoare sau moderate (insuficiență mitrală ușoară sau moderată și stenoza aortică largă sau moderată).

Criteriile de includere în studiu au reprezentat afecțiuni cu risc crescut de a evolua spre IC.

### **3.2. Criteriile de excludere**

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- refuzul de a participa la studiu
- diagnostic anterior de insuficiență cardiacă stângă sau dreaptă,
- diagnostic anterior de disfuncție sistolică de ventricul stâng,
- prezența simptomelor de insuficiență cardiacă în momentul consultului,
- o boală în stadiu terminal sau o altă afecțiune sau situație ce ar fi împiedicat monitorizarea pacientului,
- prezența de semne și simptome ce necesitau spitalizare pentru tratament sau investigații.

Notăm că pacienții incluși în studiu **nu** au fost investigați ecografic înaintea înrolării pentru a se exclude disfuncția sistolică sau diastolică de ventricul stâng. Criteriile de excludere s-au bazat pe diagnosticele pe care pacientul le-a avut anterior înrolării în studiu.

De asemenea, subliniem faptul că nu au fost incluși în studiu pacienții care prezentau în momentul consultului semne sau simptome sugestive de IC sau semne și simptome ce necesitau spitalizare pentru tratament sau investigații.

### **3.3. Planul studiului**

Studiu a înrolat un număr de 368 pacienți, dintre aceștia doar 314 pacienți au putut fi monitorizați pe toată durata studiului, și anume 3 ani. Dintre cei 54 de pacienți care nu au putut fi urmăriți pe toată perioada studiului: 34 nu au mai putut să fie contactați, 17 au refuzat să mai participe la studiu și 5 au decedat.

Fiecare pacient a semnat un consimțământ informat. Toate procedurile efectuate care au implicat pacienți, au fost efectuate în conformitate cu liniile directoare stabilite de Declarația de la Helsinki (octombrie 2008).

În momentul înrolării în studiu, pacienții au fost distribuiți consecutiv în unul dintre cele 2 grupuri: un grup control (157 pacienți) și un grup de intervenție (157 pacienți).

Evaluarea inițială a tuturor pacienților a inclus un consult cardiologic, care a cuprins: anamneză (antecedente personale și heredocolaterale, prezența sau absența factorilor de risc, stilul de viață, tratamentul medicamentos cronic), examen clinic și EKG. Au fost notate în fișa de studiu: vârsta, sexul și statusul fumător/nefumător.

Valoarea NT proBNP a fost determinată la toți pacienții în momentul înrolării în studiu. Pentru acest studiu valoarea cutoff a NT proBNP a fost aleasă la 125 pg/ml. Având în vedere faptul că pacienții incluși în studiu nu aveau diagnostic de IC și nici suspiciune clinică de IC în momentul consultului, nu există în literatura de specialitate o valoare clară de cutoff a NT proBNP. Valoarea de 125 pg/ml este recomandată de către ghidurile actuale pentru definirea disfuncției miocardice la pacienții cu semne și simptome sugestive de IC [10]. Există în literatură și câteva studii care au demonstrat valoarea prognostică a NT proBNP la pacienții fără IC, iar acestea au folosit valori între 100 pg/ml și 418 pg/ml. [12]

Pacienții din **grupul de control** au primit indicații și tratament standard al acuzelor pentru care s-au prezentat. Consultul cardiologic al pacienților a cuprins: anamneză, examen clinic și EKG. Ulterior, pacienții au primit recomandări și indicații de tratament, conform fiecărei afecțiuni în parte. Menționăm că pacienții nu prezentau în momentul consultului semne sau simptome ce necesitau spitalizare pentru tratament sau investigații.

În **grupul de intervenție** pacienții au fost manageriați în funcție de valoarea NT proBNP astfel :

- Pacienții cu valoarea NT proBNP <125 pg/ml (71 pacienți) au primit indicații și tratament standard al acuzelor pentru care s-au prezentat. Pacienții au fost consultați de un medic cardiolog cuprinzând anamneză, examen clinic și EKG. Ulterior au primit recomandări și indicații de tratament conform patologiei fiecărui pacient. Menționăm că pacienții care necesitau internare sau investigații pentru o patologie amenințătoare de viață nu au fost incluși în studiu.
- Pacienții cu valoarea NT proBNP > 125 pg/ml (86 pacienți) sunt aceia asupra cărora am intervenit pentru prevenția insuficienței cardiace.

Aceștia au fost investigați printr-un EKG și o ecografie cardiacă și alte teste necesare fiecărui caz în parte (măsurători de laborator, test de efort, monitorizare Holter EKG/24h, MATA, ecografie Doppler carotidian, coronarografie, etc.).

Subliniem că toți pacienții din grupul de intervenție cu NT proBNP >125pg/ml au fost evaluați inițial printr-un EKG și o ecografie cardiacă. În rest pacienții nu au beneficiat de o baterie de teste standard aplicate tuturor pacienților. Fiecare pacient a fost investigat conform factorilor de risc, a simptomatologiei și a afecțiunilor asociate. S-a adoptat această atitudine deoarece s-a dorit să se respecte cât mai mult protocoale actuale folosite în managementul pacienților în cadrul unei evaluări cardiologice.

După finalizarea bilanțului medical, fiecare pacient din grupul de intervenție cu NT proBNP 125 pg/ml a primit explicații verbale și scrise (broșuri de informare) despre patologia sa, despre regimul alimentar necesar, recomandări pentru schimbarea stilului de viață, tratament medical necesar sau necesitatea unui tratament chirurgical.

În funcție de patologia fiecărui pacient, aceștia au fost reevaluați cardiologic la 3 sau la 6 luni printr-un consult cardiologic, EKG și dozare NT proBNP. În funcție de modificările observate în starea pacientului, au fost efectuate ulterior investigațiile necesare.

Toți pacienții înrolați în studiu, atât cei din grupul de intervenție cât și cei din grupul de control au primit tratament standard al afecțiunilor cu care au fost diagnosticați.

#### **3.4. Monitorizarea pacienților**

Toți pacienții incluși în studiu au fost reevaluați la un an, la doi ani și la trei ani, prin: anamneză, examen clinic, EKG și prin ecografie cardiacă.



Obiectivele urmărite de studiu au fost următoarele patru:

- diagnosticarea insuficienței cardiace,
- disfuncția sistolică de ventricul stâng,
- disfuncția diastolică a ventriculului stâng,
- rata spitalizărilor pentru patologie cardiovasculară (accident coronarian acut, accident vascular cerebral și AIT, aritmie, fenomene de insuficiență cardiacă, tromboembolism pulmonar).

Diagnosticul de IC a fost stabilit în momentul evaluărilor periodice a pacientului în cadrul studiului sau dacă pacientul a avut o prezentare sau o internare în urgență pentru fenomene de IC acută.

Diagnosticul de IC a fost stabilit conform Ghidul ESC de Diagnostic și Tratament al Insuficienței Cardiace Acute și Cronice 2012 prin asociere de semne și simptome specifice de IC, modificări structurale sau funcționale la nivelul cordului și creșterea peptidelor natriuretice.[13]

Disfuncția sistolică de ventricul stâng a fost definită ca scăderea fracției de ejeție a VS sub 50%. Funcția sistolică globală a VS a fost cuantificată folosind ca parametru fracția de ejeție, determinată prin metoda Simpson biplan. Funcția sistolică segmentară a VS a fost evaluată vizual.

Disfuncția diastolică a ventriculului stâng a fost evaluată la pacienții aflați în ritm sinusal pe baza raportului E/A și a raportului E/E' > 15, iar la pacienții aflați într-o tulburare de ritm supraventriculară (fibrilație atrială, flutter atrial) pe baza TDE.

Spitalizarea pentru patologie cardio-vasculară a fost definită astfel: internare în spital prin Unitatea de Primiri Urgențe, pentru unul dintre următoarele diagnostice: sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral sau AIT, aritmie, insuficiență cardiacă acută și tromboembolism pulmonar.

Diagnosticile au fost preluate din biletul de externare prezentat de pacient sau au fost extrase din sistemul informatic al spitalului.

#### **4. REZULTATE**

Pentru ca datele obținute din compararea celor 2 grupuri studiate, de intervenție și de control să fie cât mai corecte, este important ca cele două grupuri să fie similare din punctul de vedere al caracteristicilor demografice și a profilului de morbiditate al pacienților incluși în cercetare (factori de risc și afecțiuni asociate).

Vârsta pacienților cuprinși în studiu a fost între 50 și 80 ani, vârsta medie fiind de 68 de ani, asemănătoare în grupul de intervenție cât și în cel de control. Distribuția pacienților în întreg lotul studiat, cât și în cele 2 grupuri nu diferă semnificativ statistic în funcție de sex, existând totuși o ușoară preponderență a sexului masculin față de cel feminin. Concluzia este că nu există diferențe semnificative statistic între cele două grupuri studiate cât privește distribuția în funcție de sex și vârstă a pacienților.

Grupurile studiate sunt asemănătoare și în ceea ce privește profilul de morbiditate al pacienților incluși în cercetare.

Astfel aproape o treime (30,57%) din pacienții incluși în studiu sunt fumători, prevalența fiind asemănătoare în ambele grupuri studiate și similară cu prevalența fumatului în populația României. Aceasta a fost raportată de Romania Global Adult Tobacco Survey în 2018 ca fiind 30,7%. [14]

Dislipidemia este un factor de risc prezent la jumătate (56,69%) din pacienții întregului lot studiat, cu o prevalență ușor mai mare (7,64%) în grupul de intervenție față de grupul de control, diferența fiind nesemnificativă din punct de vedere statistic.

Cât privește statusul ponderal, jumătate din pacienții incluși în studiu aveau un IMC peste 25. Dintre aceștia o treime aveau obezitate, inclusiv obezitate morbidă. Nu există diferență între cele două grupuri, în ceea ce privește statusul ponderal al pacienților.

Majoritatea pacienților incluși în studiu (87,58%) sunt hipertensivi. Prevalența hipertensiunii arteriale este similară în grupul de intervenție și în grupul de control. De asemenea, nu există o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește gradul hipertensiunii arteriale în ambele grupuri.

Diabetul zaharat tip II a fost prezent la o treime din pacienții din întreg lotul studiat. Cât privește tratamentul, pacienții în tratament cu ADO erau în proporție mai mare (două treimi) decât pacienții cu necesar de insulină în tratament (o treime). În grupul de control există un procent ușor mai mare de pacienți diabetici față de grupul de intervenție, însă această diferență nu este semnificativă statistic. Proporțiile pacienților tratați cu insulină și ADO sunt asemănătoare în ambele grupuri studiate.

Boala cardiacă ischemică fiind un factor important de risc pentru dezvoltarea IC, aproape jumătate din pacienții incluși în studiu aveau acest diagnostic. Proporția se păstrează în ambele grupuri de studiu: de intervenție și de control. În întreg lotul studiat, cât și în ambele grupuri au existat o proporție mai mare de pacienți cu angină și modificări EKG și STEMI în antecedente, și un procent mai mic de pacienți cu leziuni coronariene diagnosticate angiografic și by-pass aorto-coronarian în antecedente. Și cât privește diagnosticul anterior de boală cardiacă ischemică, grupurile de intervenție și de control nu prezintă diferențe semnificative.

Diagnosticul de IM în antecedente (STEMI sau NSTEMI), a fost prezent la aproximativ o cincime din pacienții incluși în studiu. Aproximativ o treime din aceștia, au avut un NSTEMI în antecedente, și două treimi un

STEMI. Cât privește teritoriul miocardic afectat la pacienții cu STEMI în antecedente, teritoriul anterior a fost cel mai frecvent implicat, ulterior teritoriul inferior și lateral. Grupurile de control și de intervenție nu au diferențe semnificative referitoare la proporția pacienților cu IM, STEMI sau NSTEMI sau a teritoriului miocardic afectat în STEMI.

Prezența fibrilației atriale a fost un alt criteriu de includere a pacienților în studiu. Aproximativ un sfert din pacienții incluși în studiu aveau diagnostic de fibrilație atrială, jumătate având FIA permanentă și jumătate FIA paroxistică recurentă. Între cele două grupuri de studiu se păstrează proporțiile din întreg lotul și nu există diferențe în ceea ce privește prezența și tipul fibrilației atriale.

Aproape o treime din pacienți întregului studiu, avea una din următoarele valvulopatii: insuficiență mitrală ușoară sau moderată și stenoză aortică largă sau moderată. Cel mai frecvent întâlnită este insuficiența mitrală moderată, apoi în proporții mai mici fiind: stenoza aortică largă, insuficiența mitrală ușoară și stenoza aortică moderată. Acest lucru este explicat de faptul că, destul de frecvent o valvulopatie semnificativă se asociază cu fenomene de IC, iar pacienți cu fenomene de IC nu au fost incluși în studiu. În grupul de intervenție există un procent ușor mai mare de pacienți cu valvulopatii față de grupul de control, totuși acest lucru nu are semnificație statistică. Distribuția valvulopatiilor în ambele grupuri studiate este asemănătoare cu distribuția din întreg lotul, IM moderată fiind cea mai frecventă valvulopatie. Astfel, nu există diferență semnificativă între cele două grupuri referitor la prezența și tipul valvulopatiilor.

Concluzia este că în ce privește criteriile de includere în studiu, grupurile de control și de intervenție nu prezintă diferențe semnificative. Notăm că criteriile de includere în studiu reprezintă afecțiuni cu risc crescut

de a evolua IC. Astfel, cele două grupuri sunt similare din punctul de vedere al riscului pacienților de a dezvolta IC.

Valoarea NT proBNP la înrolarea în studiu este un alt element extrem de important în studiu și cele două grupuri ar trebui să fie similare din punct de vedere a valorilor NT proBNP. Valorile NT proBNP ale pacienților din întreg lotul au fost între 10 pg/ml și 1274 pg/ml. Mediana valorii NT proBNP fiind la valoarea de 93,00, trei sferturi din pacienți având o valoare de sub 458,25 pg/ml și doar un sfert peste această valoare. Mediana valorii NT proBNP în grupul de intervenție este de 76,00 pg/ml, iar în grupul de control este de 69,00 pg/ml. Media NT proBNP pentru pacienții din grupul de intervenție este de  $286,87 \pm 268,16$ , iar a celor din grupul de control este  $294,29 \pm 269,36$ . Nu există diferențe semnificative în ceea ce privește mediana sau media valorilor NT proBNP a pacienților între cele două grupuri.

În studiul nostru, valoarea NT proBNP de 125 pg/ml a fost aleasă pentru selectarea pacienților la risc de a dezvolta IC. În grupul de intervenție, aceștia au fost pacienții care au fost investigați și monitorizați pentru a se încerca prevenția: IC, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS și a spitalizărilor de cauză cardiovasculară. În grupul de intervenție au fost mai mult de jumătate din pacienți (54,77%) și anume 86 pacienți cu valoarea NT proBNP >125 pg/ml. În grupul de control a fost un număr apropiat de pacienți cu valoarea NT proBNP >125 pg/ml și anume 81 de pacienți reprezentând 51,59%. Astfel, în concluzie, distribuția pacienților în funcție de valoarea NT proBNP >125 pg/ml nu diferă semnificativ în cele două grupuri.

Grupurile de intervenție și de control sunt similare în ce privește valoarea NT proBNP a pacienților la includere în studiu. Nu există diferențe semnificative statistic din punct de vedere a mediei sau a medianeii valorii NT proBNP între cele două grupuri. De asemenea, nu există diferențe

semnificative între numărul de pacienți cu valoarea NT proBNP peste 125 pg/ml.

În concluzie, cele două grupuri studiate nu prezintă diferențe semnificative din punctul de vedere: al caracteristicilor demografice, a factorilor de risc, a afecțiunilor la risc de a dezvolta IC, sau a valorilor NT proBNP.

Pacienții au fost monitorizați un număr de trei ani și s-au urmărit patru obiective și anume: apariția insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS sau a spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare.

Astfel, după trei ani, în grupul de intervenție au fost mai puțini pacienți care au dezvoltat IC decât în grupul de control. Totuși diferența dintre incidența IC în ambele grupuri este ne semnificativă statistic.

Cât privește incidența disfuncției sistolice a ventriculului stâng după trei ani, aceasta a fost mai mică în grupul de intervenție față de grupul de control, diferența aceasta fiind semnificativă statistic. În concluzie, riscul de apariție a disfuncției sistolice de VS în grupul de intervenție a fost semnificativ mai mic, comparativ cu riscul de apariție a disfuncției sistolice de VS în grupul de control.

Și cât privește incidența disfuncției diastolice de VS după trei ani, a fost semnificativ statistic mai mică în grupul de intervenție față de grupul de control. Riscul de apariție a disfuncției diastolice de VS la trei ani în grupul de intervenție este semnificativ mai mic comparativ cu grupul de control.

După trei ani, și în cazul celui de-al patrulea obiectiv, și anume, spitalizările pentru patologie cardiovasculară, incidența a fost mai mică în grupul intervenție față de grupul de control, diferența fiind semnificativă statistic. Astfel, riscul de spitalizare pentru patologie cardiovasculară a fost semnificativ mai mic în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control.

Motive de spitalizare pentru patologie cardiovasculară, au fost considerate următoarele: un accident coronarian acut, un accident vascular cerebral sau AIT, aritmie, fenomene de insuficiență cardiacă sau tromboembolism pulmonar. Dintre acestea, cele mai frecvente au fost: FIA, AVC și IC acută.

În concluzie, riscul de apariție a disfuncției sistolice și diastolice de VS, cât și riscul de spitalizare pentru patologie cardiovasculară, este semnificativ mai mic din punct de vedere statistic în grupul de intervenție comparativ cu grupul de control. Riscul de apariție al IC, din punct de vedere statistic nu este mai mic în grupul de intervenție față de grupul de control. Considerăm că nu s-a obținut semnificație statistică, deoarece numărul de pacienți nu a fost foarte mare și perioada de urmărire a fost scurtă. Deși credem că numărul de pacienți înrolați în studiu a fost considerabil (314 pacienți), dintre aceștia doar aproximativ un sfert și anume, 86 de pacienți din grupul de intervenție, au fost cei asupra cărora s-a intervenit și s-a încercat prevenția IC, ghidată de valoarea NT proBNP. Un al doilea posibil motiv, pentru care nu am obținut semnificație statistică, este perioada de urmărire de doar trei ani, care poate fi o perioadă scurtă pentru un pacient cu afecțiuni la risc de IC, să dezvolte IC. Această ultimă teorie, este susținută și de evaluările efectuate în studiu după un an și după doi ani. În cazul IC, incidența este mai mică în grupul de intervenție după un an, după doi ani și după trei ani, dar fără semnificație statistică. În cazul disfuncției sistolice de VS și a spitalizărilor pentru un eveniment cardiovascular, incidența este mai mică în grupul de intervenție, la finalul fiecărui an din cei trei, dar această diferență capătă semnificație statistică abia la finalul anului trei. Și incidența disfuncției diastolice de VS este mai mică în toți cei trei ani dar capătă semnificație statistică după al doilea an.

Pentru o aprofundare a studiului s-a analizat și evoluția pacienților, împărțiți în mai multe categorii, în funcție de cele cinci criterii de includere, acestea reprezentând factori predispozanți pentru IC. Astfel, am analizat evoluția pacienților cu HTA, DZ, boală cardiacă ischemică și IM în antecedente, FIA și valvulopatii.

Dintre pacienții incluși în studiu, o proporție mare (87,6%) erau **hipertensivi**. Proporția se păstrează în ambele grupuri studiate, cu o diferență de câteva procente în plus în grupul de intervenție, diferență ne semnificativă statistic.

Pacienții hipertensivi din grupul de intervenție și din grupul de control nu prezintă diferențe semnificative statistic, în ceea ce privește caracteristicile demografice (vârsta medie, distribuția pe sexe), a factorilor de risc cardiovascular (prevalența fumatului, a dislipidemiei și a obezității), sau a afecțiunilor din criteriile de includere (DZ, boala cardiacă ischemică, a FIA și a valvulopatiilor).

În rândul pacienților hipertensivi din grupul de intervenție, s-a observat o incidență mai scăzută: a insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS sau a spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare față de pacienții din grupul de control. Diferența are semnificație statistică în cazul disfuncției sistolice de VS și a spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare. Diferența nu are semnificație statistică în cazul insuficienței cardiace și a disfuncției diastolice de VS.[15]

Dintre pacienții incluși în studiu, peste o treime aveau **DZ tip II**. Proporția se păstrează în ambele grupuri studiate, cu o diferență de câteva procente în plus în grupul de control, diferență ne semnificativă statistic.

Pacienții diabetici din grupul de intervenție și din grupul de control nu prezintă diferențe semnificative statistic, în ceea ce privește: caracteristicile



demografice (vârsta medie, distribuția pe sexe), a factorilor de risc cardiovascular (prevalența fumatului, a dislipidemiei și a obezității), sau a afecțiunilor din criteriile de includere (HTA, boala cardiacă ischemică, a FIA și a valvulopatiilor).

În concluzie, în cazul pacienților cu DZ tip II din grupul de intervenție, s-a observat o incidență mai scăzută a insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS sau a spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare față de pacienții din grupul de control. Diferența are semnificație statistică doar în cazul spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare.

Din literatura de specialitate, amintim un studiu de screening efectuat în Olanda, pe pacienții cu diabet zaharat de tip II, cu vârsta de peste 60 ani, fără diagnostic anterior de IC care au fost investigați clinic, EKG și ecocardiografic. Concluzia a fost că: 27,7% dintre pacienți a fost diagnosticați cu IC [61]. Incidența observată în acest studiu este similară cu incidența IC la pacienții diabetici și în studiu nostru.

**Boala cardiacă ischemică** a fost prezentă la 43,3% din toți pacienții incluși în studiu, cu procente similare în ambele grupuri.

Pacienții cu boală cardiacă ischemică din grupul de intervenție și din grupul de control nu prezintă diferențe semnificative statistic, în ceea ce privește caracteristicile demografice, a factorilor de risc cardiovascular și a afecțiunilor din criteriile de includere.

Și în cazul pacienților cu boală cardiacă ischemică, incidența celor patru obiective a fost mai mică în grupul de intervenție, dar cu semnificație statistică doar în cazul spitalizărilor pentru evenimentelor cardiovasculare.

Aproape o treime din pacienții din întreg lotul studiat cât și din fiecare grup în parte, au avut un **IM** în antecedente. Pacienții cu IM în antecedente

din ambele grupuri nu prezintă diferențe semnificative în privința: caracteristicilor demografice, factorilor de risc cardiovascular și a afecțiunilor din criteriile de includere. Incidența celor patru obiective urmărite de studiu a fost mai mică în grupul de intervenție, datele neavând semnificație statistică. Principalele motive de spitalizare în rândul pacienților cu IM au fost repetarea unui IM, IC acută și FIA.

**Fibrilația atrială** paroxistică sau persistentă era prezentă la un sfert din pacienții din întreaga populație de studiu și în procent similar în ambele grupuri de pacienți. Caracteristicile demografice, factorii de risc cardiovascular și afecțiunile asociate sunt similare în ambele grupuri de studiu, exceptând prevalența DZ tip II care este semnificativ statistic mai mare în grupul de control.

Riscul de apariție: a insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice de VS sau a spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare, este semnificativ mai mic în grupul de intervenție la pacienții cu FIA.

Aproximativ o treime dintre toți pacienții din studiu aveau un diagnostic anterior de **valvulopatie** (insuficiență mitrală ușoară sau moderată și stenoză aortică largă sau moderată).

Grupul de intervenție și grupul de control nu prezintă diferențe semnificative statistic în privința caracteristicilor demografice și a factorilor de risc cardiovascular, dar prevalența DZ tip II în grupul de control este semnificativ statistic mai mare decât în grupul de intervenție.

Pacienții cu o valvulopatie din grupul de intervenție au avut o incidență mai scăzută a celor patru obiective urmărite de studiu, față de pacienții din grupul de control. Diferența are semnificație statistică în cazul disfuncției sistolice și a spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare.

Datele menționate mai sus, arată că în rândul pacienților din grupul de

intervenție, care au fost manageriați în funcție de valoarea NT proBNP, s-a observat o incidență mai scăzută: a insuficienței cardiace, a disfuncției sistolice sau diastolice de VS sau a spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare, față de pacienții din grupul de control. Acest lucru a fost observat la toți pacienții cu afecțiuni la risc de a dezvolta IC incluși în studiu dar și pe fiecare categorie de pacienți cu una din următoarele afecțiuni: HTA, DZ, boală cardiacă ischemică și IM în antecedente, FIA și valvulopatii ușoare sau moderate.

#### **4. CONCLUZII**

Pacienții la care s-a folosit valoarea NT proBNP în alegerea conduitei terapeutice (grupul de intervenție) au rata mai scăzută de incidență a insuficienței cardiace sau a evenimentelor cardiovasculare față de cei la care nu s-a luat în considerare NT proBNP (grupul de control).

Astfel valoarea NT proBNP la pacienții fără insuficiență cardiacă poate depista pacienții la risc de a dezvolta insuficiență cardiacă. Și mai mult, intervenția medicală ghidată de acest biomarker poate preveni sau întârzia instalarea insuficienței cardiace la acești pacienți. În concluzie, managementul pacienților ghidat de valoarea NT proBNP-ului poate reduce rata incidenței și a altor afecțiuni cardiovasculare.

Considerăm că determinarea NT proBNP este utilă în cadrul unui consult cardiologic, și la pacienții fără IC, pentru depistarea pacienților ce necesită investigații și monitorizare mai amănunțită. Astfel, se poate încerca să se introducă în practica medicală, folosirea de rutină a biomarkerului NT proBNP în diagnosticarea pacienților cu risc de insuficiență cardiacă, și aplicarea măsurilor medicale necesare pentru prevenția acesteia.

Datele obținute sunt concordante cu datele din literatura

internațională, care susțin că nivelurile plasmaticice 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.

Studiul Framingham Heart care a evaluat 3346 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 tranzitor), și într-o mai mică măsură decesul de orice cauză. [16]

Un alt studiu efectuat în Germania pe 542 pacienți a arătat valoarea diagnostică a peptidelor natriuretice la pacienți asimptomatici dar cu afecțiuni care predispon la IC cu fracție de ejeție păstrată sau redusă. Pacienții fără IC, dar cu afecțiuni care predispon la IC au fost investigați printr-un consult cardiologic, o ecografie cardiacă și determinarea peptidelor natriuretice. Concluzia a fost că pacienții la risc de a dezvolta IC ar trebui monitorizați periodic prin examen clinic și determinarea valorii NT proBNP. [17]

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. [18]

Deși valoarea NT proBNP în depistarea pacienților la risc de a

dezvolta IC, este susținută cu dovezi de către literatura de specialitate, totuși aceasta nu oferă probe despre posibilitatea folosirii biomarkerului în prevenția IC și în ghidarea managementului pacienților la risc. Există un singur studiu realizat în Dublin, Irlanda care a investigat rolul peptidelor natriuretice în prevenția IC și a disfuncției de VS. Studiul a înrolat 1374 pacienți care au fost urmăriți timp de 4 ani. Acesta a arătat că determinarea peptidelor natriuretice (BNP), poate fi o bună metodă de screening pentru persoanele cu afectare cardiovasculară și că atitudinea terapeutică a acestor pacienți poate fi ghidată de valoarea NT pro BNP. [19]

În martie 2021 a fost publicat în European Journal of Heart Failure, un document de consens realizat de către membrii Asociației de Insuficiență Cardiacă din Europa, Japonia și America. Articolul prezintă ca noutate, includerea NT proBNP drept criteriu de diagnostic în clasificarea IC în stadiul A și B. Astfel clasificarea A presupune prezența unei afecțiuni la risc de IC dar cu valoarea peptidelor natriuretice în limite normale. Clasificarea B presupune modificări structurale și funcționale sau creșterea peptidelor natriuretice la pacienți asimptomatici din punct de vedere al IC. Documentul recomandă depistarea pacienților în aceste stadii premergătoare IC manifeste (A și B) și aplicarea măsurilor necesare de prevenție pentru evitarea evoluției spre IC manifestă. [20]

Astfel după noua clasificare, pacienții din studiul nostru, din grupul de intervenție care au fost manageriați în funcție de valoarea NT proBNP crescută se aflau în stadiul B de IC și aveau indicație de aplicarea măsurilor necesare de prevenție a IC.

În concluzie acest nou consemn al experților în domeniul IC la nivel mondial, confirmă și întăresc concluziile prezentate în studiul meu referitor

la utilitate NT proBNP în prevenția IC și a disfuncției sistolice sau diastolice de VS.

## BIBLIOGRAFIE

- [1] Roger VL, „The heart failure epidemic” ,Int J Environ Res Public Health., vol. 7, nr. 4, pp. 1807-1830, 2010.
- [2] Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. , "Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study.," Eur Heart J , vol. 25, p. 1614, 2004.
- [3] Kotseva K, et al., "EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries.," Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. , vol. 16, no. 2, pp. 121-137, 2009.
- [4] Hunt SA, "Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines," J Am Coll Cardiol. , vol. 46, no. 6, pp. e1-82 , 2005.
- [5] Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D., "The epidemiology of heart failure: the Framingham Study," J Am Coll Cardiol., vol. 22, no. 4, pp. 6A-13A, 1993.
- [6] Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. , "Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure.," JAMA, vol. 305, no. 20, pp. 2088-95, 2011.

[7] Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, Ionescu DD, Capalneau R, Brukner I, Dorobantu M, Ambrosy A, Macarie C, Gheorghide M., "The Romanian Acute Heart Failure Syndromes (RO-AHFS) registry" *Am Heart J.*, vol. 162, no. 1, pp. 142-153, 2011.

[8] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* Vol. 14, nr. 8, pp 803-69, 2012

[9] Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. , "N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients.," *Circulation.* , vol. 110, no. 15, pp. 2168-2174., 2004.

[10] Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, Hassager C, Nielsen OW, Aldershvile J, Nielsen H. , "N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF)," *Eur J Heart Fail.* , vol. 6, no. 3, pp. 335-341, 2004.

[11] Motiwala SR, Januzzi JL Jr. Using biomarkers to "guide" heart failure



management: current perspectives and future directions. *Cardiol Rev.*, Vol. 21, Nr. 3, pp:127-34, 2013.

[12] Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasani RS, Jeppesen JL, Smith JG, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Andersson C. , „Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012.” *Circulation.* , vol. 135, nr. 13, pp. 1214-1223, 2017 .

[13] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1787-847.

[14] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Ministry of Health (Romania), National Institute of Public Health (Romania), RTI International, TOTEM Communication, World Health Organization (WHO)., „Romania Global Adult Tobacco Survey 2018.”.

[15] Irina Cuciureanu, Cristian Alexandru Ion, Anamaria Georgiana Avram, Maria Suzana Guberna, Catalina Liliana Andrei, Crina-Julieta Sinescu, „Importance of NT-pro BNP in the Prevention of Heart Failure, Left Ventricular Systolic Dysfunction and Cardiovascular Events,” *Modern*

*Medicine*, vol. 28, nr. 2, pp. 167-173, 2021.

[16] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D, „Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study.” *Circulation.*, pp. 106-124, 10 Dec 2002.

[17] Luers C, Wachter R, Kleta S, Uhler 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.* , vol. 99, nr. 4, pp. 217-226, 2010.

[18] 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 , vol. 293, nr. 13, pp. 1609-1616, 2005

[19] Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, Watson C, O'Hanlon R, Bermingham M, Patle A, Badabhagni MR, Murtagh G, Voon V, Tilson L, Barry M, McDonald L, Maurer B, McDonald K., „Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial.” *JAMA*, vol. 310, nr. 1, pp. 66-74, 2013.

[20] Biykem Bozkurt, Andrew J S Coats, Hiroyuki Tsutsui, Ca Magdy Abdelhamid, Stamatis Adamopoulos, et al, „Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology,

Japanese Heart Failure Society,” *Eur J Heart Fail.* , vol. 23, nr. 3, pp. 352-380. , 2021.