

Az N-terminális pro-B natriureticus peptid jelentősége a felnőtt korú congenitalis szívbetegek gondozásában – Eredmények a CSONGRAD Regiszterből

Ambrus Nóra dr.¹ ■ Havasi Kálmán dr.¹ ■ Berek Krisztina dr.¹
Kalapos Anita dr.¹ ■ Hartvánszky István dr.² ■ Bogáts Gábor dr.²
Forster Tamás dr.¹ ■ Nemes Attila dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
¹II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ,
²II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szívsebészeti Osztály, Szeged

Bevezetés: Krónikus szívelégtelenségben és congenitalis szívbetegségekben etiológiától függetlenül igazolták a B-típusú natriureticus peptid (BNP)-szint prognosztikai szerepét is.

Célkitűzés: A jelen vizsgálat célja a klinikai rutinban mérhető N-terminális pro-B natriureticus peptid (NT-proBNP) és a fontosabb klinikai és echokardiográfiai paraméterek összehasonlítása volt az általunk gondozott felnőtt korú congenitalis szívbetegekben.

Módszer: Összesen 70 beteg adatait dolgoztuk fel. A diagnózis 34 betegnél korrigált Fallot-tetralógia és 19 esetben korrigált teljes nagyér-transzpozíció volt. Tizenhét esetben egyéb congenitalis vitiumos beteg tartozott a vizsgálati csoportba. Valamennyi esetben ambuláns vizsgálat történt elektrokardiográfiával, echokardiográfiával és NT-proBNP-méréssel kiegészítve. Meghatároztuk a szívelégtelenség New York Heart Association (NYHA) szerinti stádiumát, és a betegek az életminőségükkel kapcsolatos kérdőívet is kitöltötték.

Eredmények: A magasabb NT-proBNP-szint rosszabb életminőséggel (visual analogue scale, VAS) és nagyobb jobb kamrai végdiasztolés átmérővel járt együtt, és az arrythmiák előfordulása is magasabb volt. Negatív korreláció volt igazolható az NT-proBNP-szint és a betegek VAS-pontszáma ($r = -0,45$, $p = 0,0001$), valamint a bal kamrai ejekciós frakció (BK-EF) között ($r = -0,67$, $p < 0,0001$). A ROC-analízis során az NT-proBNP ≥ 668 pg/ml-t találtuk a legnagyobb pontosságú határértéknek a NYHA III–IV. stádium előrejelzésében (szenzitivitás 93%, specificitás 63%, görbe alatti terület 80%, $p = 0,001$). Hasonlóan, az NT-proBNP $\geq 184,7$ pg/ml-t találtuk a legnagyobb pontosságúnak az 55%-nál kisebb BK-EF előrejelzésében (szenzitivitás 66%, specificitás 67%, görbe alatti terület 77%, $p = 0,02$).

Következtetések: Az NT-proBNP-nek jelentősége van a felnőtt korú komplex congenitalis szívbetegséggel bíró betegek megítélésében, prognózisuk meghatározásában, és a betegek utánkötésére alkalmazott egyéb vizsgálmódszerek mellett segíthet a reoperáció vagy az esetleges szívtranszplantáció idejének kiválasztásában.

Orv Hetil. 2018; 159(4): 141–148.

Kulcsszavak: NT-proBNP, felnőtt congenitalis szívbetegség, szívelégtelenség

The significance of N-terminal pro-B natriuretic peptide in the management of adult patients with congenital heart disease – Results from the CSONGRAD Registry

Introduction: The prognostic role of B-type natriuretic peptide (BNP) level was confirmed in chronic heart failure and congenital heart diseases irrespective of the aetiology.

Aim: The aim of this study was to compare NT-proBNP measured in the clinical practice and important clinical and echocardiographic parameters in patients with adult congenital heart diseases under our care.

Method: Data of a total of 70 patients were analysed; 34 patients had corrected tetralogy of Fallot and 19 patients had corrected transposition of the great arteries. In 17 further cases, patients with other congenital vitiums have been involved in the study. In all cases, out-patient examination was performed with electrocardiography, echocardiography and NT-proBNP measurement. The New York Heart Association (NYHA) stages of the patients were determined and the patients filled in a questionnaire regarding their quality of life.

Results: Elevated NT-proBNP level resulted in a worse quality of life (visual analogue scale, VAS) and an increased right ventricular end diastolic diameter; the incidence of arrhythmia increased as well. Negative correlation was found between the NT-proBNP level and the VAS value ($r = -0.45$, $p = 0.0001$) and the left ventricular ejection fraction (LV-EF) ($r = -0.67$, $p = <0.0001$). ROC analysis showed that NT-proBNP ≥ 668.1 pg/ml was the cut-off value that most accurately predicted NYHA class III–IV (sensitivity 93%, specificity 63%, area under the curve 80%, $p = 0.001$). Similarly, NT-proBNP ≥ 184.7 pg/ml was found to be the cut-off value most accurately predicting LV-EF below 55% (sensitivity 66%, specificity 67%, area under the curve 77%, $p = 0.02$).

Conclusions: NT-proBNP has a role in the evaluation of adult patients with congenital heart diseases and in determining the prognosis of these patients, and in addition to other examinations used in the follow-up of these patients, NT-proBNP may help in determining the time of reoperation or potential heart transplantation.

Keywords: NT-proBNP, adult congenital heart disease, heart failure

Ambrus N, Havasi K, Berek K, Kalapos A, Hartvánszky I, Bogáts G, Forster T, Nemes A. [The significance of N-terminal pro-B natriuretic peptide in the management of adult patients with congenital heart disease – Results from the CSONGRAD Registry]. *Orv Hetil.* 2018; 159(4): 141–148.

(Beérkezett: 2017. szeptember 22.; elfogadva: 2017. október 26.)

Rövidítések

BK = bal kamra; BNP = B-típusú natriureticus peptid; CCS = (Canadian Cardiovascular Society) Kanadai Cardiovascularis Társaság; CSONGRAD Regiszter = Registry of C(S)ONGenital caRdiAc Disease patients at the University of Szeged; EDD = (end-diastolic diameter) végdiasztolés átmérő; EF = ejekciós frakció; ESC = (European Society of Cardiology) Európai Kardiológus Társaság; JK = jobb kamra; NT-proBNP = N-terminális pro-B natriureticus peptid; NYHA = New York Heart Association; PR = pulmonalis regurgitatio; ROC-analízis = (receiver operating characteristic curve) kb. a vevőegység operációs karakterisztikus görbéjének analízise; TAPSE = (tricuspid annular plane systolic excursion) a tricuspidalis annulus síkjának szisztolés előmozdulása; TGA = (transposition of the great arteries) dextro- vagy teljes nagyér-transzpozíció; TI = tricuspidalis insufficiencia; ToF = (tetralogy of Fallot) Fallot-tetralógia; VAS = vizuális analóg skála

Az Európai Kardiológus Társaság (European Society of Cardiology, ESC) 2016. évi irányelvei alapján az akut és a krónikus szívelégtelenség diagnózisának felállításában a B-típusú natriureticus peptid (BNP) mérésének alapvető szerepe van [1]. A BNP elsősorban a szívben képződik mint pre-prohormon (pre-proBNP), majd a keringésbe jutva prohormonná (proBNP) és szignálpeptiddé hasad, majd a prohormonból a 32 aminosavból álló BNP és inaktív N-terminális fragmentje (NT-proBNP) képződik. A BNP szintje volumenterhelés, nyomásterhelés, illetve komplex cianotikus vitiumok esetén megemelkedik. A BNP vasodilatációt, natriuresist és diuresist indukál. Klinikai vizsgálatokban igazolták, hogy a BNP és a vele ekvimolárisan képződő NT-proBNP koncentrációja erős prognosztikus tényező szívelégtelenség fennál-

lása esetén, és értéke korrelál a terápia sikerességével [2]. Krónikus szívelégtelenségben és congenitalis szívbetegségekben etiológiától függetlenül összefüggést igazoltak a BNP-szint és a bal kamrai (BK-i) diszfunkció között, valamint igazolták a BNP-szint prognosztikai szerepét is [3–5]. Gyermekkorban is igazolt a BNP-mérés prognosztikai jelentősége a BK-funkció monitorizálásában: nagyér-transzpozíció (transposition of the great arteries, TGA) fennállása esetén egy Senning-műtött populáción a BNP jól tükrözte a jobb kamra (JK) funkcióját, gyermekkori cardiomyopathia esetén pedig előre jelezte az szisztolés és a diasztolés diszfunkciót [6, 7].

A Fallot-tetralógia (tetralogy of Fallot, ToF) a leggyakoribb, cianózissal járó szívfejlődési rendellenesség [8]. A komplex congenitalis vitium kamrai septumdefektusból, pulmonalis stenosisból, aortadextropozícióból és postnatalisan kialakuló JK-hypertrophiából tevődik össze [8]. A ToF kezelése korábban egy palliatív műtétet követő teljes rekonstrukciós műtéttel történt, jelenleg minél korábbi életkorban elvégzik a teljes rekonstrukciót [8]. A szívelégtelenség és a BNP emelkedésének leggyakoribb oka ToF fennállása esetén a pulmonalis regurgitatio, a pulmonalis stenosis, a JK tágulata, a BK diszfunkciója vagy az aortabillentyű regurgitációja [8].

A dextro- vagy teljes nagyér-transzpozíció (transposition of the great arteries, TGA) a congenitalis vitiumok 5–7%-át teszi ki [8, 9]. TGA esetén az aorta a BK-ból, az arteria pulmonalis a BK-ból ered. A TGA műtéti megoldása az 1990-es évekig a pitvari szintű korrekció volt [10]. Az 1990-es évektől ezeket a módszereket felváltotta az újszülöttkori artériás switch műtét, amelynek során a két nagyeret az eredésüket követően átvágják és felcserélik, majd a pulmonalis artériát a JK-ra, míg az aortát a

BK-ra szájaztatják, és a coronariaszájadékokat a neoaortába ültetik [11]. A szívelégtelenség és a BNP emelkedésének leggyakoribb oka ebben az esetben a szisztémás JK diszfunkciója, a súlyos tricuspidalis insufficiencia és a rendellenes kamrai telődés.

A jelen vizsgálat célja a klinikai rutinban mérhető NT-proBNP és a fontosabb klinikai és echokardiográfias paraméterek összefüggéseinek vizsgálata volt az általunk gondozott felnőtt korú congenitalis szívbetegekben. Ezeket az összefüggéseket ToF és TGA miatt gondozott betegeknel külön-külön is megvizsgáltuk.

Betegek és módszer

A betegcsoport

Összesen 70 beteg adatait dolgoztuk fel, közülük 34 betegnél ToF, 19 esetben TGA volt a diagnózis. További három beteget veleszületett aortastenosis, három beteget atrioventricularis septumdefektus, két beteget pulmonalis stenosis, egy beteget bicuspidalis aortabillentyű és következményes aortainsufficiencia, egy beteget pulmonalis atresia, egy beteget pedig dilatatív cardiomyopathia miatt gondozunk, 6 betegünk Fontan-keringéssel élt, köztük univentricularis szív, hypoplasiás JK, tricuspidalis atresia és összetett congenitalis vitium is előfordult. A TGA miatt gondozott betegeknel 9 esetben Mustard szerinti, 9 esetben Senning szerinti, míg egy esetben Fontan szerinti műtét történt. A betegek adatait a Szegeden gondozott veleszületett szívbetegekről készített CSONGRAD (Registry of C(S)ONGenital caRdiAc Disease patients at the University of Szeged) Regiszterből nyertük [12]. Valamennyi esetben ambuláns vizsgálat történt elektrokardiográfiával, echokardiográfiával és NT-proBNP-méréssel kiegészítve. Meghatároztuk a szívelégtelenség New York Heart Association (NYHA) szerinti stádiumát, és a betegek az életminőségükkel kapcsolatos kérdőívet is kitöltötték.

Transthoracalis Doppler-echokardiográfia

Valamennyi esetben rutin kétdimenziós transthoracalis Doppler-echokardiográfias vizsgálat történt, a BK-i ejekciós frakciót (EF) módosított Simpson-módszerrel számítottuk (amennyiben az kivitelezhető volt). Színes Doppler-echokardiográfia során vizuális becslés alapján I–IV. fokozatú skálák segítségével meghatároztuk a valvularis regurgitáció mértékét, míg folyamatos Doppler segítségével lemértük az esetlegesen fennálló billentyűgradienst. A bal pitvari, BK-i és JK-i méretek rögzítése mellett kiszámítottuk a tricuspidalis anulus síkjának szisztolés előmozdulásának (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) értékét is.

A szívelégtelenség NYHA szerinti klasszifikációja

A szívelégtelenség súlyosságának meghatározására először 1928-ban a New York Heart Association (NYHA) közölt stádiumbeosztást, amelynek megfelelően jellemeztük betegeink szívelégtelenségének mértékét [13]:

I. stádium – A fizikai aktivitás nem korlátozott, a mindennapos fizikai aktivitás nem okoz fáradtságot, nehézlégzést vagy palpitiót.

II. stádium – A fizikai aktivitás mérsékelten korlátozott, nyugalomban nincs panasz, de a mindennapos fizikai aktivitás fáradtságot, nehézlégzést, palpitiót vagy anginát okoz.

III. stádium – A fizikai aktivitás jelentősen korlátozott, nyugalomban panaszok nincsenek, de a szokásosnál kisebb fizikai aktivitás is kiváltja a fenti panaszokat.

IV. stádium – Nyugalomban panaszok vannak, amelyek a legkisebb fizikai terhelésre is fokozódnak.

Laboratóriumi vizsgálatok

A fentiekben túl minden betegnél laboratóriumi körülmények között meghatároztuk az NT-proBNP szintjét. Vizsgált betegeink között akut szívelégtelenség nem fordult elő, ezért az ESC nem akut szívelégtelenségre meghatározott határértékét használtuk (125 pg/ml) [1].

Az életminőség megítélése

Az életminőség megítélésére az 1-től 100-ig terjedő lineáris, vizuális analóg skálát (VAS) használtuk, ahol az 1-es érték az elképzelhető legrosszabb, a 100-as érték az elképzelhető legjobb egészségi állapotot jellemzi [14].

Aritmológiai kontroll

Vizsgálataink során a hemodinamikai elégtelenséggel (vagy akár keringésleállással) járó brady- és tachyarrhythmiai anamnesztikus jelenlétét kerestük (pitvarfibrilláció és pitvari flutter, kamrai ritmuszavarok vagy atrioventricularis blokkok stb.).

Statisztikai analízis

Az adatokat átlag \pm standard deviáció alakban tüntettük fel. A statisztikai analízisek során a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. A folyamatos változók összehasonlítása során a kétmintás Student-féle t -próbát használtuk, míg a kategorikus változók összehasonlítására a chí-négyzet-próbát és a Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztuk. A változók közötti korreláció jellemzésére a Pearson-féle korrelációs együttható értékét számítottuk ki. Az NT-proBNP prediktív erejének kimutatására ROC- (receiver operating characteristic) görbék készí-

1. táblázat | A felnőtt korú congenitalis szívbetegek fontosabb demográfiai, klinikai és echokardiográfiai jellemzői az NT-proBNP-szint függvényében

Betegadatok	Valamennyi	NT-proBNP <125 pg/ml	NT-proBNP ≥125 pg/ml
n	70	22	48
Életkor (év)	33,9 ± 12,7	26,7 ± 10,5	37,2 ± 12,3*
NYHA	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,8
NYHA III–IV. st.	6	0	6
VAS	71,1 ± 24,2	81,6 ± 17,0	66,2 ± 25,7*
BK-EF (%)	64,2 ± 9,5	66,9 ± 7,0	62,7 ± 10,4
BK-EF<55%	6	1	5
Anatómiai JK-EDD (mm)	51,2 ± 11,2	44,8 ± 9,3	54,2 ± 10,8*
TAPSE (mm)	17,1 ± 4,9	17,8 ± 5,3	16,8 ± 4,7
Arrhythmia	34	8	26*
NT-proBNP (pg/ml)	427,5 ± 829,3	73,3 ± 25,4	589,8 ± 961,1*

BK-EF = bal kamrai ejekciós frakció; JK-EDD = jobb kamrai végdiasztolés átmérő; NT-proBNP = N-terminális pro-B-típusú natriureticus peptid; NYHA = New York Heart Association; st. = stádium; TAPSE = (tricuspid annular plane systolic excursion) a tricuspidalis annulus síkjának szisztolés kitérése; VAS = vizuális analóg skála

* $p < 0,05$ vs. <125 pg/ml NT-proBNP

tettünk, és a görbe alatti területet a szenzitivitási és a specificitási adatokkal együtt ábrázoltuk. Statisztikai vizsgálataink elvégzésekor a MedCalc szoftvert (MedCalc, Mariakerke, Belgium) használtuk.

Eredmények

A teljes vizsgált congenitalis szívbeteg-populáció

A BK-EF pontos mérése 13 (19%) esetben sikertelennek bizonyult. Az 1. táblázatban hasonlítottuk össze a klinikánkon gondozott felnőtt korú congenitalis szívbetegek fontosabb demográfiai, klinikai és echokardiográfiai ada-

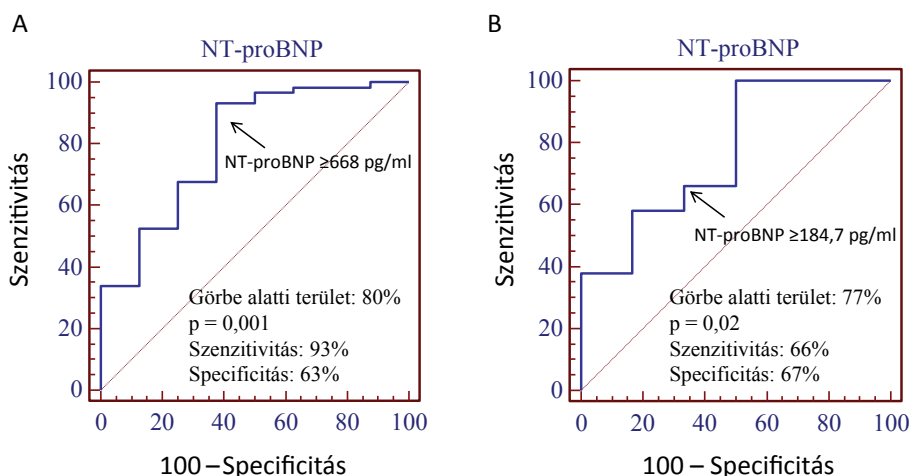
itait a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően megadott határérték szerinti NT-proBNP-szint (125 pg/ml) függvényében. A magasabb NT-proBNP-szint rosszabb életminőséggel (alacsonyabb VAS) és nagyobb JK-i végdiasztolés átmérővel járt együtt, az arrhythmia előfordulása is magasabb volt. Negatív korreláció volt igazolható az NT-proBNP-szint és a betegek VAS-pontszáma ($r = -0,45$, $p = 0,0001$), valamint BK-EF-je között ($r = -0,67$, $p < 0,0001$).

ROC-analízis

A ROC-analízis során az NT-proBNP ≥ 668 pg/ml-t találtuk a legnagyobb pontosságú határértéknek a NYHA III–IV. stádium előrejelzésében (szenzitivitás 93%, specificitás 63%, görbe alatti terület 80%, $p = 0,001$) (1A ábra). Hasonlóan, az NT-proBNP $\geq 184,7$ pg/ml-t találtuk a legnagyobb pontosságúnak az 55%-nál kisebb BK-EF előrejelzésében (szenzitivitás 66%, specificitás 67%, görbe alatti terület 77%, $p = 0,02$) (1B ábra). A betegek klinikai és echokardiográfiai adatainak, valamint az NT-proBNP-nek a BK-EF<55%-kal, valamint a NYHA III–IV. stádiummal való összefüggéseit a 2. és a 3. táblázatban tüntettük fel.

Fallot-tetralógia

A ToF-os betegcsoportban az NT-proBNP-szint emelkedése összefüggést mutatott a betegek életkorával és életminőségével, valamint nem szignifikáns mértékben, de funkcionális statusukkal is (4. táblázat). Az NT-proBNP értéke pozitívan korrelált a betegek életkorával ($r = 0,46$, $p = 0,006$) és a NYHA-stádiummal ($r = 0,70$, $p < 0,0001$), míg negatív korreláció volt igazolható az NT-proBNP értéke és a VAS-pontszám ($r = -0,47$, $p = 0,008$), a BK-EF ($r = -0,81$, $p < 0,0001$) és a TAPSE értéke ($r = -0,52$, $p = 0,004$) között.



1. ábra | ROC-analízis során az NT-proBNP ≥ 668 pg/ml-t találtuk a legnagyobb pontosságú határértéknek a NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelenség, míg az NT-proBNP $\geq 184,7$ pg/ml-t az 55%-nál kisebb bal kamrai ejekciós frakció előrejelzésében

2. táblázat | A felnőtt korú congenitalis szívbetegség fontosabb demográfiai, klinikai és echokardiográfiai jellemzői a szívelégtelenség NYHA szerinti stádiuma, valamint az NT-proBNP-szint függvényében

Betegadatok	Valamennyi	NYHA 0–II. st.	NYHA III–IV. st.	NT-proBNP <668 pg/ml	NT-proBNP ≥668 pg/ml
n	70	62	8	60	10
Életkor (év)	33,9 ± 12,7	32,2 ± 11,5	47,3 ± 14,2*	31,6 ± 11,4	47,7 ± 11,6†
NYHA	1,4 ± 0,7	1,1 ± 0,3	3,1 ± 0,6*	1,2 ± 0,5	2,4 ± 1,2†
NYHA III–IV. st.	6	0	8*	3	5†
VAS	71,1 ± 24,2	76,0 ± 19,5	30,7 ± 22,1*	76,8 ± 18,6	40,0 ± 28,8†
BK-EF (%)	64,2 ± 9,5	65,5 ± 7,5	46,8 ± 16,5*	65,9 ± 6,8	49,7 ± 16,1†
BK-EF<55%	6	4	2*	1	3†
Anatómiai JK-EDD (mm)	51,2 ± 11,2	50,2 ± 11,1	60,0 ± 8,1*	50,1 ± 10,6	59,0 ± 12,6†
TAPSE (mm)	17,1 ± 4,9	17,7 ± 4,8	12,9 ± 2,9*	17,6 ± 4,7	14,3 ± 5,1
Arrhythmia	34	27	7*	25	9†
NT-proBNP (pg/ml)	427,5 ± 829,3	299,8 ± 567,8	1416,8 ± 1 645,3*	180,5 ± 120,8	1909,1 ± 1526,9†
NT-proBNP≥668 pg/ml	10	5	5*	0	10†

BK-EF = bal kamrai ejekciós frakció; JK-EDD = jobb kamrai végdiasztolés átmérő; NT-proBNP = N-terminális pro-B natriureticus peptid; NYHA = New York Heart Association; st. = stádium; TAPSE = (tricuspid annular plane systolic excursion) a tricuspidalis annulus síkjának szisztolés kitérése; VAS = vizuális analóg skála

*p<0,05 vs. NYHA 0–II. st.

†p<0,05 vs. <668 pg/ml NT-proBNP

3. táblázat | A felnőtt korú congenitalis szívbetegség fontosabb demográfiai, klinikai és echokardiográfiai jellemzői a bal kamrai ejekciós frakció, valamint az NT-proBNP-szint függvényében

Betegadatok	Valamennyi	BK-EF ≥55%	BK-EF <55%	NT-proBNP <184,7 pg/ml	NT-proBNP ≥184,7 pg/ml
n	70	51	6	37	33
Életkor (év)	33,9 ± 12,7	32,5 ± 12,4	41,5 ± 19,6	30,4 ± 11,7	37,8 ± 12,8†
NYHA	1,4 ± 0,7	1,2 ± 0,5	2,2 ± 1,2	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,9†
NYHA III–IV. st.	6	2	2	0	5†
VAS	71,1 ± 24,2	76,2 ± 21,8	49,0 ± 39,7*	80,2 ± 18,6	61,8 ± 25,9†
BK-EF (%)	64,2 ± 9,5	66,5 ± 6,3	44,8 ± 10,7*	66,2 ± 6,4	61,2 ± 12,3†
BK-EF<55%	6	0	6*	2	4†
Anatómiai JK-EDD (mm)	51,2 ± 11,2	49,4 ± 10,7	53,5 ± 11,6	46,3 ± 9,2	56,6 ± 10,8†
TAPSE (mm)	17,1 ± 4,9	17,9 ± 4,6	20,0 ± 5,7	17,3 ± 5,1	16,9 ± 4,8
Arrhythmia	34	24	3	14	20†
NT-proBNP (pg/ml)	427,5 ± 829,3	228,9 ± 294,2	1899,4 ± 2233,9*	104,1 ± 43,8	790,0 ± 1106,5†
NT-proBNP ≥184,7 pg/ml	4	0	3*	0	33†

BK-EF = bal kamrai ejekciós frakció; JK-EDD = jobb kamrai végdiasztolés átmérő; NT-proBNP = N-terminális pro-B natriureticus peptid; NYHA = New York Heart Association; st. = stádium; TAPSE = (tricuspid annular plane systolic excursion) a tricuspidalis annulus síkjának szisztolés kitérése; VAS = vizuális analóg skála

*p<0,05 vs. ≥55% BK-EF

†p<0,05 vs. <184,7 pg/ml NT-proBNP

Teljes nagyér-transzpozíció

Az alacsony esetszám ellenére tendenciózus eltéréseket találtunk a JK-i méretekből és funkcióban az NT-proBNP-szint függvényében. Pozitív korrelációt tudtunk igazolni az NT-proBNP értéke és a betegek NYHA-stádiuma között ($r = 0,59$, $p = 0,009$) (5. táblázat).

Megbeszélés

A klinikai gyakorlatban a BNP és az NT-proBNP a nemzetközi ajánlások alapján egyaránt alkalmazható az akut és a krónikus szívelégtelenség diagnózisának felállítására, a prognózis meghatározására, valamint a terápia vezetésére [1, 15, 16]. Normális BNP- és NT-proBNP-szint

4. táblázat | A Fallot-tetralógia miatt gondozott betegek fontosabb demográfiai, klinikai és echokardiográfiai jellemzői az NT-proBNP-szint függvényében

Betegadatok	NT-proBNP <125 pg/ml	NT-proBNP ≥125 pg/ml
n	11	23
Életkor (év)	28,2 ± 13,2	42,8 ± 13,4*
Életkor az első műtét idején (év)	3,3 ± 3,1	5,7 ± 4,8
NYHA	1,2 ± 0,4	1,8 ± 1,1
VAS	79,1 ± 15,1	53,4 ± 29,2*
BK-EF (%)	68,9 ± 6,0	62,9 ± 12,0
JK-EDD (mm)	50,8 ± 8,2	53,9 ± 9,7
TAPSE (mm)	19,0 ± 2,4	18,7 ± 3,8
Közepes/súlyos PR	4	9
Pulmonalis billentyű feletti csúcsgradiens (Hgmm)	24,8 ± 18,9	31,0 ± 19,0
Arrhythmia	9	23

BK-EK = bal kamrai ejekciós frakció; JK-EDD = jobb kamrai végdiasztolés átmérő; NT-proBNP = N-terminális pro-B natriureticus peptid; NYHA = New York Heart Association; PR = pulmonalis regurgitatio; TAPSE = (tricuspid annular plane systolic excursion) a tricuspidalis anulus síkjának szisztolés előmozdulása; VAS = vizuális analóg skála

*p<0,05 vs. <125 pg/ml NT-proBNP

5. táblázat | A teljes nagyér-transzpozíció miatt gondozott betegek fontosabb demográfiai, klinikai és echokardiográfiai jellemzői az NT-proBNP-szint függvényében

Betegadatok	NT-proBNP <125 pg/ml	NT-proBNP ≥125 (pg/ml)
n	2	17
Életkor (év)	27,5 ± 3,5	34,1 ± 8,0
Életkor az első műtét idején (év)	4,5 ± 4,9	1,9 ± 1,6*
NYHA	1,8 ± 1,1	1,7 ± 0,9
VAS	69,0 ± 41,0	68,4 ± 19,2
Anatómiai JK-EDD (mm)	46,5 ± 2,1	57,5 ± 10,9
TAPSE (mm)	11,0 ± 1,4	13,0 ± 3,3
Közepes/súlyos TI	1	12
D-jel	1	15
Arrhythmia	2	7

JK-EDD = jobb kamrai végdiasztolés átmérő; NT-proBNP = N-terminális pro-B natriureticus peptid; NYHA = New York Heart Association; TAPSE = (tricuspid annular plane systolic excursion) a tricuspidalis anulus síkjának szisztolés előmozdulása; TI = tricuspidalis insufficiencia; VAS = vizuális analóg skála

*p<0,05 vs. <125 pg/ml NT-proBNP

esetén a szívelégtelenség fennállása nem valószínű. Nem akut szívelégtelenségben a BNP határértéke 35 pg/ml, NT-proBNP esetén ez az érték 125 pg/ml. Akut szívelégtelenségben a paraméterek valamivel magasabbak, BNP esetén 100 pg/ml, NT-proBNP esetén 300 pg/ml [1]. A Kanadai Cardiovascularis Társaság (Canadian

Cardiovascular Society, CCS) 2016. évi ajánlása alapján 500 pg/ml BNP-érték felett a szívelégtelenség diagnózisa nagyon valószínű, NT-proBNP esetén 50 év alatti betegeknél ez az érték 450 pg/ml [15]. Az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy számos tényező befolyásolja a BNP értékét, köztük az életkor, a vesefunkció, a testtömeg, a pitvarfibrilláció jelenléte és a jobb szívfél terhelése [16]. A felnőtt korú congenitalis szívbeteg gondozására vonatkozó nemzetközi irányelvek a BNP-vel és az NT-proBNP-vel kapcsolatban nem határoztak meg határértékeket és nem fogalmaztak meg ajánlásokat. Kevés irodalmi adat áll rendelkezésre a BNP és az NT-proBNP-szint eltéréseivel kapcsolatban congenitalis szívbetegségekben. Sokszor nehéz meghatározni a reoperáció időpontját, mert az erre vonatkozó ajánlások a legtöbb esetben C-szintű evidenciákat tartalmaznak [17]. Egy 595 felnőtt korú congenitalis szívbeteg részvételével végzett vizsgálatban szignifikáns összefüggést igazoltak az NT-proBNP-szint és a halál, illetve a szívelégtelenség előfordulása között [18]. Az NT-proBNP-szint tehát alkalmas lehet a felnőtt korú congenitalis szívbeteg-populációban is a prognózis meghatározására és a terápia vezetésére.

A jelen vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy az NT-proBNP prognosztikus jelentőséggel bír congenitalis szívbetegségek fennállása esetén a csökkent BK-funkció és a szívelégtelenség magasabb stádiumának előrejelzésében. Magasabb NT-proBNP-szint esetén a betegek életminősége és a JK-i morfológia rosszabb, valamint korreláció is igazolható az NT-proBNP-szint és a betegek életminőségét jellemző paraméter és a BK-funkciója között. Mindezen tények felhívhatják a figyelmet az NT-proBNP klinikai jelentőségére ennek a betegcsoportnak a megítélésében. Eredményeink felhívják azonban a figyelmet arra is, hogy bizonyos congenitalis szívbetegségek továbbkövetése és gondozása speciális paraméterek számítását is igényli.

A ToF lehetséges késői szövődményei a pulmonalis regurgitatio és a residuális JK-i kiáramlási pálya obstrukciója, valamint a következményes JK-i dilatatio és diszfunkció és a tricuspidalis insufficiencia. Residuális kamrai septumdefektus alakulhat ki, mely a BK volumenterheléséhez vezethet. Lehetséges kései szövődmény az aortagyök dilatatiója is, mely aortainsufficienciához vezethet, ritkán aortadissectio alakulhat ki. Előfordulhat BK-diszfunkció és pitvari/kamrai tachycardia progresszív hemodinamikai zavarral és/vagy a műtėti heggel kapcsolatban. A szívelégtelenség és a következményes BNP és NT-proBNP emelkedésének leggyakoribb oka a pulmonalis regurgitatio, a pulmonalis stenosis és a JK-tágulata, a BK-diszfunkciója vagy az aortabillentyű regurgitációja. Egy 2015-ben ToF-os betegek részvételével készült 10 éves utánkövetéses vizsgálatban a tünetmentes betegek 70%-ánál emelkedett volt a BNP értéke, kardiálisan kompenzált betegeknél a BNP a mortalitás prediktora volt, és BNP≥126,9 pg/ml esetén az ötszörösére emelkedett a mortalitási kockázat [19]. *Eindhoven és mtsai* szintén

ToF-os betegeket vizsgáltak, és azt találták, hogy a BNP-szint emelkedett a pulmonalis billentyű cseréje előtt, a műtét után pedig csökkent, a BNP értéke pedig korrelált a NYHA-stádiummal és a végdiasztolés JK-i átmérővel [20]. Annak ellenére, hogy relatíve kis esetszámot vizsgáltunk, saját eredményeink összefüggést igazoltak az NT-proBNP-szint és a betegek életkora, életminősége és funkcionális állapota, valamint a BK és a JK funkciója között.

TGA esetén a leggyakoribb szövődmény a tricuspidalis insufficientia: ez a szisztémás JK dilatációjának jele lehet, mely progrediálhat, és kialakulhat a terelőfolt elégtelensége bal-jobb vagy jobb-bal sónttel, valamint a pulmonalis billentyű szintje alatti kiáramlási pálya obstrukciójával, amely az interventricularis septum balra boltosulásának következménye lehet, és arrhythmiahoz vezethet. A szív-éltelenség és a következményes BNP emelkedésének leggyakoribb oka a szisztémás JK diszfunkciója, a súlyos tricuspidalis insufficientia és a rendellenes kamrai telődés. *Haberger és mtsai* 89, TGA miatt operált beteget vizsgáltak, az átlagos utánkötési idő 48 hónap volt. Eredményeik alapján meghatároztak egy BNP cut-off értéket (85 pg/ml) major kardiális esemény előrejelzésére [21]. Egy másik munkacsoport TGA miatt gondozott betegeknél összefüggést talált az NT-proBNP-érték és a JK bazális átmérője, valamint a tricuspidalis insufficientia mértéke között, ám az NT-proBNP-érték és a NYHA-stádium között nem tudtak összefüggést igazolni [22]. Vizsgálatunkban a TGA miatt klinikánkon gondozott betegeknél az alacsony esetszám miatt csak tendenciózus eltérések voltak láthatók, de korrelációt találtunk az NT-proBNP értéke és a betegek NYHA-stádiuma között.

Fontosabb limitációk

Vizsgálataink során számos limitáló tényező merült fel, melyek közül a legfontosabbaknak az alábbiakat tartjuk:

- Vizsgálati anyagunk relatíve kis esetszámot tartalmaz, mely tény a statisztikai analízis elvégzésekor figyelembe kellett vennünk. Ennek megfelelően tervezzük az adatok további prospektív gyűjtését.
- Az NT-proBNP határértékéhez a nemzetközi ajánlásokban megadott szintet vettük figyelembe. Ismeretes azonban, hogy életkor szerinti eltérések is megfigyelhetők ebben a paraméterben (ahogy azt saját adataink is sugallták), és a diagnosztikus kiteket gyártók, valamint a nemzetközi társaságok (ESC, CSC) által megadott határértékek is eltéréseket mutathatnak.
- A vizsgált populáció – 70 congenitalis szívbeteg – nem volt homogénnek tekinthető, ahogy azt a vizsgálat elején is definiáltuk. A bal és a jobb szívfél érintettsége, eltérései különböző mértékűek lehettek, ami hatással volt a kapott eredményekre.
- Egyes betegeknél a BK-EF meghatározása technikai okokból nem történt meg.

Következtetések

Az NT-proBNP-nek jelentősége van a felnőtt korú komplex congenitalis szívbetegséggel bíró betegek megítélésében, prognózisuk meghatározásában, és a betegek utánkötésére alkalmazott egyéb vizsgálmódszerek mellett segíthet a reoperáció vagy az esetleges szív-transzplantáció idejének kiválasztásában.

Anyagi támogatás: A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: A. N.: A hipotézisek kidolgozása, a vizsgálat lefolytatása, statisztikai elemzések. H. K.: A hipotézisek kidolgozása, a vizsgálat lefolytatása. B. K. és K. A.: A vizsgálat lefolytatása. H. I., B. G. és F. T.: A kézirat megszövegezése. N. A.: A hipotézisek kidolgozása, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2129–2200.
- [2] Januzzi JL Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012; 105: 40–50.
- [3] Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006; 27: 861–866.
- [4] Knirsch W, Häusermann E, Fasnacht M, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in children with heart disease. *Acta Paediatr*. 2011; 100: 1213–1216.
- [5] Law YM, Keller BB, Feingold, BM, et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 474–478.
- [6] Kádár K, Bagoly AZ, Sikos Z. Correlations between B-type natriuretic peptide levels and non-geometric echocardiographic parameters in pediatric cardiomyopathies. [B-típusú natriureticus peptid és a nem geometriai echokardiográfiás paraméterek összefüggése gyermekkori szívizombetegségeknél.] *Orv Hetil*. 2013; 154: 409–414. [Hungarian]
- [7] Kádár K, Nagy E, Gál K, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in children. [B-natriureticus peptid meghatározás jelentősége gyermekkori szívbetegségeknél.] *Orv Hetil*. 2007; 148: 265–270. [Hungarian]
- [8] Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PE. (eds.) *Diagnosis and management of adult congenital heart disease*. 2nd edn. Elsevier Saunders, Edinburgh, 2011.
- [9] Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2325–2333.

- [10] Konstantinov IE, Alexi-Meskishvili VV, Williams WG, et al. Atrial switch operation: past, present, and future. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77: 2250–2258.
- [11] Warnes CA. Transposition of the great arteries. *Circulation* 2006; 114: 2699–2709.
- [12] Havasi K, Kalapos A, Berek K, et al. More than 50 years' experience in the treatment of patients with congenital heart disease in a Hungarian university hospital. The basics of the CSONGRAD Registry. [Több mint 50 év tapasztalat a congenitalis szívbetegség ellátásában egy magyar egyetemi központban. A CSONGRÁD Regiszter alapadatai.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 794–800. [Hungarian]
- [13] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th edn. Little, Brown & Co, Boston, MA, 1994.
- [14] Badia X, Monserrat S, Roset M, et al. Feasibility, validity and test-retest reliability of scaling methods for health states: the visual analogue scale and the time trade-off. *Qual Life Res.* 1999; 8: 303–310.
- [15] Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol.* 2015; 31: 3–16.
- [16] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017; 23: 628–651.
- [17] Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2915–2957.
- [18] Baggen VJ, van den Bosch AE, Eindhoven JA, et al. Prognostic value of n-terminal pro-b-type natriuretic peptide, troponin-T, and growth-differentiation factor 15 in adult congenital heart disease. *Circulation* 2017; 135: 264–279.
- [19] Heng EL, Bolger AP, Kempny A, et al. Neurohormonal activation and its relation to outcomes late after repair of tetralogy of Fallot. *Heart* 2015; 101: 447–454.
- [20] Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, et al. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 2140–2149.
- [21] Habberger S, Hauser M, Braun SL, et al. Prognostic value of plasma B-type natriuretic peptide in the long-term follow-up of patients with transposition of the great arteries with morphologic right systemic ventricle after atrial switch operation. *Circ J.* 2015; 79: 2677–2681.
- [22] Martínez-Quintana E, Marrero-Negrín N, Gopar-Gopar S, et al. Right ventricular function and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in adult patients with simple dextro-transposition of the great arteries. *Echocardiography* 2017; 34: 876–880.

(Nemes Attila dr.,
Szeged, Semmelweis u. 8., 6725
e-mail: nemes@in2nd.szote.u-szeged.hu)

NOTA

Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéne és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinae*, *Hypertonia* és *Nephrologia*, *Ideggyógyászati Szemle*.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

nota.hu

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:
journals@akademai.hu / hirdetes@akademai.hu



Akadémiai Kiadó
A Wolters Kluwer Csoport tagja

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246
www.akademai.hu / www.akademai.com



NOTA



AKADÉMIAI KIADÓ