

VAI TRÒ NT-PROBNP TRONG CHẨN ĐOÁN SUY TIM

HÀ THỊ ANH, NGUYỄN THỊ THU DUNG

Khoa Điều dưỡng - Kỹ thuật Y học, Đại học Y Dược TP. HCM

TÓM TẮT

NT-proBNP là một chất chỉ dấu sinh học của bệnh suy tim. Dễ sử dụng, tiện lợi, nhanh chóng đặc biệt rất tiện lợi trong trường hợp bệnh nhân nặng, khó thở cấp hoặc gặp khó khăn để làm siêu âm tim. Qua các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy nồng độ NT-proBNP trong nhóm suy tim cao hơn nhóm không suy tim ($p < 0,001$). Nghiên cứu của Đặng Vạn Phước và Hà Thị Anh trên bệnh nhân khó thở cấp người Việt Nam cho thấy: Điểm cắt NT-proBNP $< 330\mu\text{g/ml}$ loại trừ suy tim cấp với giá trị tiên đoán âm 100%, độ chính xác 98,6%. Điểm cắt NT-proBNP $> 872\mu\text{g/ml}$ chẩn đoán suy tim cấp với giá trị tiên đoán dương 100%, độ chính xác 86,7%. Tương tự các nghiên cứu nước ngoài. Điều rất quan trọng là các nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy phối hợp các dữ kiện lâm sàng với định lượng nồng độ NT-proBNP máu làm tăng tỉ lệ BN được chẩn đoán suy tim lên so với chẩn đoán ban đầu tại phòng cấp cứu (78,57% so với 73,33%) và làm tăng diện tích dưới đường cong ROC chẩn đoán suy tim lên (0,96 so với 0,9).

Từ khóa: Atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP)

SUMMARY

THE ROLE OF NT-proBNP TESTING IN THE DIAGNOSIS OF HEART FAILURE

NT-proBNP is a valuable marker in the diagnosis of heart-failure. It is useful, quick and convenient especially in severe patients; dyspnea or in situation that difficult to get ultrasound.

The researches in Vietnam and in other countries prove that the level of NT-proBNP in patient with heart-failure is higher than the level of NT-proBNP in non-heart-failure patients ($p < 0,001$).

The research of Đặng Vạn Phước and Hà Thị Anh on patients with acute dyspnea prove that the cut-off point of NT-proBNP in diagnosis non-heart failure patients with acute dyspnea $330\mu\text{g/ml}$ (negative predictive value: 100%).

The cut-off point of NT-proBNP in diagnosis heart-failure patients: $>872\mu\text{g/ml}$ (positive predictive value: 100%).

These results are the same as the results of other countries.

The corporation of clinical seam and NT-proBNP testing is very necessary in diagnosis of heart-failure.

Key words: Atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim luôn là vấn đề lớn của chuyên ngành tim mạch vì tỷ lệ bệnh nhân (BN) suy tim ngày càng tăng trên toàn thế giới. Tại Hoa Kỳ khoảng 5 triệu BN đang điều trị suy tim^[6]. Chẩn đoán suy tim nhiều khi dễ nhưng nhiều khi rất khó đặc biệt những BN lớn tuổi và những BN có các bệnh lý khác đi kèm khuynh hướng làm che mờ chẩn đoán. Chẩn đoán suy tim trước đây chủ yếu dựa vào: lâm sàng, điện tim, X-quang tim phổi, siêu âm tim. Gần đây các nhà khoa học quan tâm nhiều đến vai trò của các peptide lợi niệu (Natriuretic peptid) đặc biệt là NT-proBNP (Amino-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide). NT-proBNP có vai trò như một dấu ấn sinh học trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị suy tim. Trên thế giới đã có một số công trình nghiên cứu về vai trò của NT-proBNP trong suy tim. Tuy nhiên tại Việt Nam vấn đề này còn khá mới mẻ.

CÁC TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN SUY TIM

Do không có triệu chứng đặc hiệu cho suy tim nên có rất nhiều các tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim khác nhau và đến nay vẫn chưa có sự thống nhất chung về tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim. Trong đó tiêu chuẩn theo Framingham và Hội tim mạch học Châu Âu được sử dụng nhiều nhất.

Tiêu chuẩn Framingham^[11]

Theo tiêu chuẩn Framingham, để chẩn đoán suy tim cần ít nhất hai tiêu chuẩn chính hoặc một tiêu chuẩn chính và hai tiêu chuẩn phụ xuất hiện cùng thời điểm. Tiêu chuẩn phụ được chấp nhận chỉ khi chúng không phải do những bệnh lý khác gây nên.

Tiêu chuẩn chính:

- * Khó thở kịch phát về đêm.
- * Tĩnh mạch cổ nổi
- * Rạn phổi.
- * Tim to trên X quang ngực.
- * Phù phổi cấp.
- * Tiếng ngựa phi T₃.
- * Áp lực tĩnh mạch trung tâm $>16\text{cm H}_2\text{O}$.
- * Thời gian tuần hoàn ≥ 25 giây.
- * Phản hồi gan tĩnh mạch cổ (+).
- * Phù phổi, xung huyết tạng hoặc tim to khi tử thiét.

Tiêu chuẩn phụ:

- * Phù cổ chân 2 bên.
- * Ho đêm.
- * Khó thở khi gắng sức thông thường.
- * Gan to.
- * Tràn dịch màng phổi.
- * Dung tích sống giảm 1/3 so với giá trị tối đa.

* Nhịp tim nhanh (tần số ≥ 120 lần/phút).

Tiêu chuẩn chính hay phụ:

* Giảm cân $\geq 4,5$ kg trong 5 ngày điều trị suy tim.

✚ **Ưu:** có các tiêu chuẩn chính, phụ rõ ràng nên khi áp dụng trong các nghiên cứu dịch tễ hoặc nghiên cứu khoa học sẽ dễ dàng hơn.

✚ **Nhược:**

- Dài, khó nhớ, thường suy tim đã trễ không phát hiện được sớm suy tim

- Không cho biết bệnh nhân suy tim tâm thu hay tâm trương. Do đó phải làm siêu âm tim phân loại suy tim để giúp cho việc điều trị được tốt hơn

- Một tiêu chuẩn chính là tim to trên X-quang nhưng nhiều bệnh nhân vào trong tình trạng khó thở phải chụp tư thế nằm và một số trường hợp tim to trên X-quang khác không do suy tim.

Tiêu chuẩn Châu Âu [14]

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim theo Hội tim mạch học Châu Âu.

I. Triệu chứng của suy tim (lúc nghỉ hoặc khi gắng sức) và
II. Bằng chứng khách quan (tốt nhất là bằng siêu âm tim) của rối loạn chức năng tim (tâm thu và/ hoặc tâm trương) lúc nghỉ
III. Đáp ứng với điều trị suy tim (trong trường hợp chẩn đoán còn nghi ngờ)
Tiêu chuẩn I và II phải có trong mọi trường hợp

Ghi chú:

I. Triệu chứng của suy tim:

1. Triệu chứng đặc trưng: Khó thở – Mệt – Phù cổ chân.

2. Dấu hiệu đặc trưng của sung huyết hệ tĩnh mạch: Phù ngoại biên - gan to; tăng áp lực tĩnh mạch (CVP >16 cm nước) hoặc TMC nổi.

3. Các dấu hiệu khác: Rạn nở ở phổi - Nhịp tim nhanh - T_3 (+).

II. Bằng chứng khách quan của rối loạn chức năng tim dựa vào siêu âm tim: Bất thường về khả năng thư giãn, độ căng hoặc độ cứng tâm trương thất trái; EF $< 45-50$ %.

- **Ưu:** tiêu chuẩn chẩn đoán suy tim theo Hội Tim Mạch học Châu Âu khi áp dụng lâm sàng có độ đặc hiệu cao

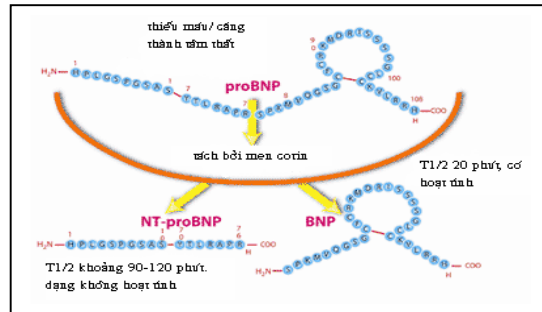
- **Nhược:** Đo lường các chỉ số siêu âm tim không phải lúc nào cũng dễ dàng, nhất là RLCN tâm trương, cần bác sĩ có kinh nghiệm để tránh sai sót. Nhiều BN suy tim có bệnh lý van tim, siêu âm EF nhiều khi không giảm có khi lại tăng $> 60\%$ và cũng không có bằng chứng RLCN tâm trương nên áp dụng tiêu chuẩn của Hội Tim Mạch Châu Âu sẽ bị bỏ sót.

2.3. Tiêu chuẩn Boston: Ít được sử dụng vì tính điểm rắc rối khó nhớ.

TỔNG QUAN VỀ NT-proBNP

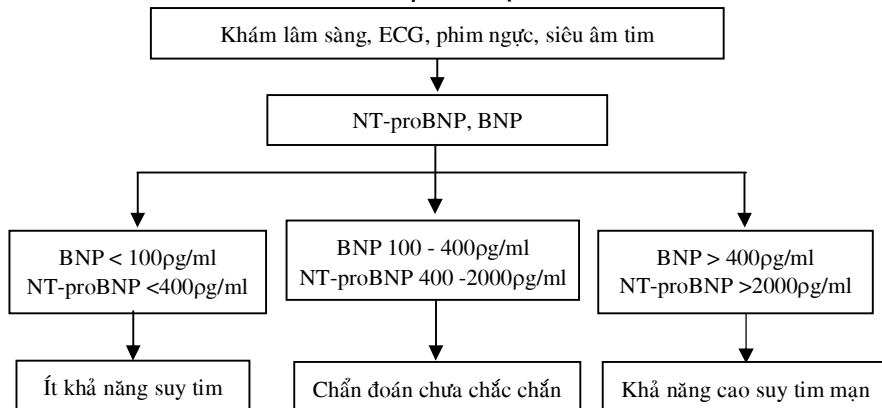
- Cấu trúc phân tử: NT-proBNP là 1 chuỗi polypeptide gồm 76 amino acid, được tạo thành do sự phân cắt 1 chuỗi polypeptide gồm 108 amino acid là proBNP [5]

- Sự tạo thành NT-proBNP: Trong tế bào cơ tim, preproBNP tách ra thành proBNP (108 amino acid) và một peptide tín hiệu (26 amino acid). Khi cơ tim bị tổn thương, quá tải về áp lực hoặc thể tích, proBNP sẽ được phóng thích vào máu. Trong quá trình được phóng thích vào máu, dưới tác dụng của men ly giải protein là corin/furin nó sẽ được tách thành hai thành phần gồm BNP (32 amino acid) và NT-proBNP (76 amino acid) [5]



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ cấu trúc phân tử và sự tạo thành NT-proBNP

QUI TRÌNH CHẨN ĐOÁN SUY TIM TRÊN BỆNH NHÂN CÓ TRIỆU CHỨNG CƠ NĂNG GỢI Ý SUY TIM THEO HỘI TIM MẠCH CHÂU ÂU NĂM 2008 [8]



← Sơ đồ 3.2. Quy trình chẩn đoán suy tim theo Hội Tim Mạch Châu Âu (2008)

GIÁ TRỊ CỦA NT- proBNP TRONG CHẨN ĐOÁN SUY TIM Ở MỘT SỐ NGHIÊN CỨU

Có nhiều nghiên cứu về vai trò của NT-proBNP trong chẩn đoán, theo dõi đáp ứng điều trị suy tim. Đến năm 2002, Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ FDA chấp thuận và Hội Tim Mạch Châu Âu đề nghị sử dụng NT-proBNP trong chẩn đoán, theo dõi đáp ứng điều trị suy tim và tiên lượng suy tim.

Xét nghiệm NT-proBNP ở bệnh nhân khó thở cấp NT-proBNP trong chẩn đoán hay loại trừ suy tim ở BN khó thở cấp

Bayes-Genis và cộng sự [7] nhận thấy tầm quan trọng của NT-proBNP trong việc phát hiện ra các trường hợp mà trước đây không nghi ngờ suy tim trong số những người có bệnh phổi – suy tim bị che lấp do bệnh phổi. Nghiên cứu này đưa ra hai điểm cắt, điểm cắt NT-proBNP 253pg/ml để loại trừ suy tim cấp (giá trị dưới mức này sẽ có khả năng suy tim cực kỳ thấp) và điểm cắt 973pg/ml để xác định chẩn đoán suy tim cấp (giá trị trên mức này sẽ có khả năng suy tim cấp cao).

Nghiên cứu PRIDE [9] gồm 599 bệnh nhân khó thở cấp đến khoa cấp cứu. Trong đó 209 người có suy tim mất bù cấp có trị số NT-proBNP cao hơn đáng kể những người khó thở không phải do suy tim cấp (4054pg/ml so với 131pg/ml, $p < 0.001$). Xét nghiệm NT-proBNP đã phát hiện một tỷ lệ đáng kể BN bệnh phổi tắc nghẽn có suy tim bị che dấu không phát hiện trước đây [15]. Quan trọng trong nghiên cứu PRIDE: khi dùng đơn độc, xét nghiệm NT-proBNP có diện tích dưới đường cong ROC chẩn đoán suy tim cấp là 0.94 vượt trội hơn so với chẩn đoán lâm sàng có diện tích dưới đường cong ROC là 0.90. Và điều rất quan trọng là kết hợp giữa NT-proBNP với đánh giá lâm sàng chuẩn sẽ làm tăng diện tích dưới đường cong ROC chẩn đoán suy tim lên 0,96. Trong nghiên cứu PRIDE, điểm cắt 300pg/ml cho ứng dụng rất tốt trong loại trừ chẩn đoán suy tim cấp và điểm cắt 900pg/ml là chẩn đoán xác định suy tim. Tương tự nghiên cứu ICON [10] gồm 1256 người có hay không có suy tim cấp giá trị NT-proBNP ở nhóm suy tim cấp cao hơn nhóm không suy tim cấp (4639pg/ml so với 108pg/ml, $p < 0,001$)

Nghiên cứu của Đặng Vạn Phước và Hà Thị Anh [2] năm 2009 gồm 210 bệnh nhân khó thở cấp đến khoa cấp cứu cũng cho thấy NT-proBNP có giá trị trong chẩn đoán bệnh nhân có triệu chứng gợi ý suy tim tại khoa cấp cứu. Trong 210 bệnh nhân khó thở cấp có 165 bệnh nhân có suy tim mất bù cấp có trị số NT-proBNP cao hơn đáng kể những người khó thở không phải do suy tim cấp (3514pg/ml so với 122pg/ml, $p < 0.001$). Nghiên cứu của Đặng Vạn Phước và Hà Thị Anh với điểm cắt 330pg/ml loại trừ chẩn đoán suy tim cấp, giá trị tiên đoán âm tính 100%, độ chính xác 98,21% và điểm cắt 872pg/ml chẩn đoán suy tim cấp có giá trị tiên đoán dương

100%, độ chính xác 86,7%. Tương tự nghiên cứu PRIDE.

Nồng độ NT-proBNP ở BN khó thở cấp trong một số nghiên cứu

Bảng 2. So sánh nồng độ NT-proBNP ở BN khó thở cấp (pg/ml)

Nghiên cứu	Trung vị của nồng độ NT-proBNP ở BN khó thở cấp (pg/ml)		
	Không do tim	Do tim	p
PRIDE (n = 599)	131	4054	< 0,001
ICON (n = 720)	108	4639	< 0,001
Đặng Vạn Phước Hà Thị Anh (n = 210)	122	3514	< 0,001

Nồng độ NT-proBNP ở BN khó thở cấp nguyên nhân do tim cao hơn không do tim ở nghiên cứu của Đặng Vạn Phước và Hà Thị Anh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Tương tự các nghiên cứu nước ngoài

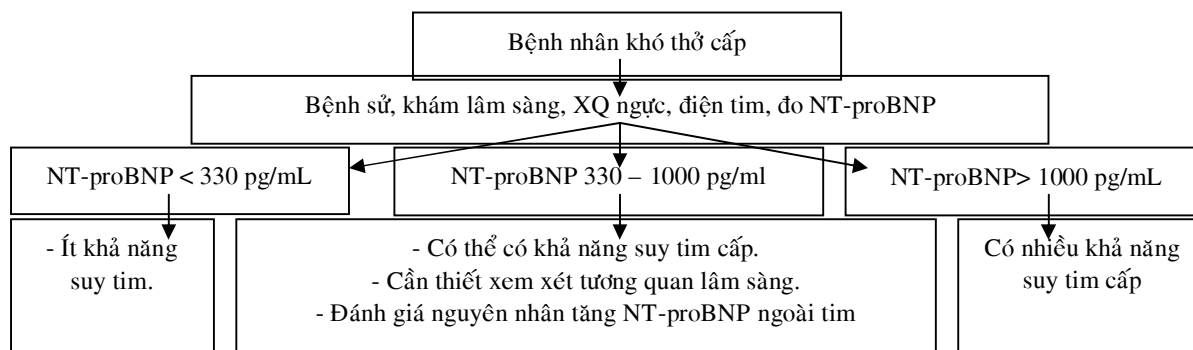
Bảng 3. So sánh giá trị NT-proBNP trong chẩn đoán xác định và loại trừ suy tim ở BN khó thở cấp (pg/ml)

Nghiên cứu	Giá trị NT-proBNP ở BN khó thở cấp (pg/ml)	
	Loại trừ suy tim	Chẩn đoán xác định suy tim
PRIDE (n = 209)	300	900
ICON (n = 720)	300	1256
Bayes-Genis	253	973
Đặng Vạn Phước Hà Thị Anh (n = 165)	332	872

Giá trị NT-proBNP trong chẩn đoán xác định và loại trừ suy tim ở BN khó thở cấp nguyên nhân do tim và không do tim trong nghiên cứu của Đặng Vạn Phước và Hà Thị Anh tương tự các nghiên cứu nước ngoài. Điều quan trọng trong nghiên cứu này là sự kết hợp giữa NT-proBNP với đánh giá lâm sàng chuẩn sẽ làm tăng tỷ lệ BN được chẩn đoán suy tim lên so với chẩn đoán ban đầu tại phòng cấp cứu (78,57% so với 73,33%). Kết quả này tương tự nghiên cứu PRIDE là kết hợp giữa NT-proBNP với đánh giá lâm sàng chuẩn sẽ làm tăng diện tích dưới đường cong ROC chẩn đoán suy tim lên (0,96 so với 0,9).

Chẩn đoán ban đầu tại khoa cấp cứu khi BN mới nhập viện, chủ yếu dựa vào thăm khám lâm sàng, X-Quang ngực thẳng, điện tim. Một số xét nghiệm như siêu âm tim, khí máu động mạch... không phải luôn có sẵn và khó có thể thực hiện chính xác trong tình huống bệnh nhân đang khó thở cấp. Sử dụng hợp lý xét nghiệm NT-proBNP kết hợp lâm sàng để đánh giá nguyên nhân khó thở của bệnh nhân ít tốn kém, giảm thời gian nằm viện. Khi giá trị NT-proBNP < 330pg/ml siêu âm tim không có lợi khi là bước kế tiếp trong chẩn đoán nguyên nhân khó thở cấp.

Đặng Vạn Phước và Hà Thị Anh cũng đưa ra sơ đồ chẩn đoán suy tim trên BN khó thở cấp trên người Việt Nam như sau:



NT-proBNP và suy tim mạn

+ Nghiên cứu của Vũ Hoàng Vũ [3] trên 152 bệnh nhân suy tim đang nằm điều trị tại bệnh viện và 98 bệnh nhân nguy cơ suy tim cho thấy nồng độ NT-proBNP trung bình nhóm suy tim cao hơn nhóm nguy cơ suy tim có ý nghĩa thống kê (2677pg/ml so với 778pg/ml). Điểm cắt chẩn đoán suy tim của Vũ Hoàng Vũ là 1310pg/ml. Tại vị trí này có độ chính xác 89%, giá trị tiên đoán dương 95%

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Dung [1] trên 202 bệnh nhân: 79 bệnh nhân suy tim đang nằm điều trị tại bệnh viện và 123 bệnh nhân nguy cơ cao suy tim: tăng huyết áp (THA), bệnh tim thiếu máu cục bộ (TMCB)... cho thấy nồng độ NT-proBNP ở nhóm nguy cơ cao suy tim là $183,3 \pm 270,8$ pg/ml so với 5501 ± 6928 pg/ml ở nhóm suy tim ($p < 0,0001$). Chẩn đoán suy tim bằng NT-proBNP với điểm cắt NT-proBNP là 820pg/ml có độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 98%. Độ chính xác 96%. Giá trị tiên đoán dương 97%, giá trị tiên đoán âm 95%. Ngưỡng loại trừ suy tim của NT-proBNP là 150pg/ml có giá trị tiên đoán âm 100%.

+ Theo dõi đáp ứng điều trị suy tim mạn: Dữ liệu hiện nay gợi ý khi các dấu hiệu lâm sàng và/ hoặc nồng độ NT-proBNP cho thấy mất bù (tăng > 30%) thì nên điều chỉnh điều trị và theo dõi lâm sàng chặt chẽ hơn [12].

NT-proBNP hỗ trợ chẩn đoán suy tim trong chăm sóc ban đầu các bệnh nhân có triệu chứng suy tim

- Trong vài năm gần đây, xét nghiệm peptid loại niệu đã được khuyến cáo trong các hướng dẫn Châu Âu như một phần trong quá trình tầm soát bệnh đối với các bệnh nhân ngoại trú có triệu chứng [13].

- Điều cốt yếu sử dụng NT-proBNP ở bệnh nhân ngoại trú có triệu chứng là dựa trên giá trị tiên đoán âm tính ưu việt của nó. Trong các nghiên cứu khảo sát giá trị của NT-proBNP ở bệnh nhân ngoại trú [4] khoảng giá trị tối ưu để loại trừ suy tim được gợi ý là 100-160pg/ml, với giá trị tiên đoán âm tính là 92-100%. Giá trị NT-proBNP tăng sẽ hướng tập trung chẩn đoán vào hệ tim mạch.

KẾT LUẬN

Phối hợp với các dữ kiện lâm sàng, định lượng nồng độ NT-proBNP máu rất hữu ích trong đánh giá bệnh

nhân trong bệnh cảnh cấp cứu. NT-proBNP cũng rất hữu ích trong chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị suy tim mạn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Nguyễn Thị Thu Dung (2009), "Mối tương quan giữa NT-proBNP với các giai đoạn trong quá trình tiến triển của suy tim theo ACC/AHA". Luận án chuyên khoa II – Đại học Y Dược TP.HCM.
- Đặng Vạn Phước, Hà Thị Anh (2009), "Nghiên cứu ứng dụng dấu ấn sinh học để chẩn đoán suy tim ở bệnh nhân khó thở cấp". Đề tài nghiên cứu cấp thành phố.
- Vũ Hoàng Vũ (2008), "Giá trị NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim". Luận văn Thạc sỹ y khoa – Đại học Y Dược TP.HCM.
- Al-Barjas M, Nair D, Ayrton P, et al (2004), "How can the role of N-terminal pro B natriuretic peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study", *Eur J Heart Fail*, (3), pp: 223.
- Alan HB Wu, Smith Andrew (2004), "Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure", *The European Journal of Heart Failure*, (6), pp: 355-358.
- American Heart Association (2005), "Heart Disease and Stroke statistics 2005 update Dallas", Texax, AHA 2005.
- Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al (2004), "N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patient with dyspnoea and ventricular dysfunction", *Eur J Heart Fail*, (6), pp: 301-308.
- European Society of Cardiology (2008), "Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure", *Eur Heart J*, pp: 2389-2433.
- Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al (2005), "The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study", *Am J Cardiol*, (95), pp: 948-954.
- Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury JG, Bayes-Genis A (2006), "NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study", *Eur Heart J*, (27), pp: 330-337.