



Původní sdělení | Original research article

Význam stanovení BNP při přijetí a při propuštění u pacientů hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci chronického systolického srdečního selhání

(The importance of admission and discharge BNP assessment in patients hospitalized for acutely decompensated chronic systolic heart failure)

Ondřej Ludka^{a,e}, Roman Štípal^a, Marta Šenkyříková^a, Viktor Musil^a, Jan Trna^b, Zbyněk Pozdíšek^c, Jiří Jarkovský^d, Ladislav Dušek^d, Jindřich Špinar^{a,e}

^a Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

^b Interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

^c Kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^d Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^e International Clinical Research Center, Brno, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 7. 12. 2012

Přepřacován: 11. 3. 2013

Přijat: 18. 3. 2013

Dostupný online: 27. 3. 2013

SOUHRN

Úvod: Stanovení BNP je přínosné nejen v diferenciální diagnostice akutní dušnosti, ale i pro stanovení prognózy nemocného se srdečním selháním. Studie, které se zabývaly sledováním hospitalizovaných nemocných, však byly často založeny jen na měření plazmatických koncentrací BNP při přijetí nebo při propuštění, týkaly se většinou malého počtu nemocných, a navíc v nich nebyla rozlišena příčina srdečního selhání.

Cíl: Cílem naší práce bylo zjistit význam vstupní a výstupní hodnoty BNP a jejich změny za hospitalizace při identifikaci nemocných s akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání ohrožených nepříznivým průběhem onemocnění.

Metodika: Prospektivní monocentrická studie se zaměřením na stanovení BNP při přijetí a při propuštění nemocného hospitalizovaného pro akutní dekompenzaci chronického systolického srdečního selhání.

Soubor: 130 konsekutivních pacientů, 77 % mužů, 23 % žen, věk 70 let, BMI 27,8 kg/m², etiologie chronického srdečního selhání – 65,9 % ischemická choroba srdeční, 29,5 % dilatační kardiomyopatie, 4,6 % ostatní, při přijetí – otoky dolních končetin 58,9 %, chrůpky na plicích 88,3 %, ortopnoe 53,1 %, BNP při přijetí 1 101 pg/ml, při propuštění 650 pg/ml, ejekční frakce levé komory 26,5 %, délka hospitalizace devět dnů.

Výsledky: Za dobu sledování (průměr 15 měsíců) zemřelo téměř 40 % nemocných a roční mortalita našeho souboru byla 29 %. Mezi nejčastější příčiny úmrtí patří progresse srdečního selhání a akutní koronární syndromy. Pro hodnocení rizika dlouhodobé mortality jsme použili časově závislé ROC křivky pro definici hraničních hodnot BNP při přijetí a při propuštění. Následně jsme vztah BNP k přežití pacientů hodnotili pomocí hazard ratia (HR) vytvořeného pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. BNP při přijetí a při propuštění s hraniční hodnotou 1 699 pg/ml, resp. 434,5 pg/ml patří mezi významné prognostické faktory nemocných hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci chronického systolického srdečního selhání s HR 2,79, resp. 3,29. Za dobu sledování byla více než polovina nemocných rehospitalizována. Nejčastější příčinou rehospitalizací jsou kardiovaskulární příčiny.

Závěr: BNP při přijetí a při propuštění patří mezi významné rizikové faktory přežití nemocných s akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Klíčová slova:

BNP při přijetí a při propuštění

Prognóza

Srdeční selhání

Adresa: MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D., Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice, e-mail: oludka@fnbrno.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.03.007

ABSTRACT

Introduction: The assessment of B-type natriuretic peptide (BNP) plasma levels is not only useful for the differential diagnosis of acute dyspnea, but also for the prognostic stratification of patients with heart failure. However, available studies that have addressed monitoring of hospitalized patients are burdened with significant limitations: 1) measurement of plasma BNP levels only at admission or at discharge, 2) lack of details regarding the cause of heart failure, 3) small sample size. Therefore, we conducted a prospective study of all patients presenting to our hospital with acutely decompensated chronic systolic heart failure.

Aim: To determine the importance of admission and discharge values of BNP and its changes during hospitalization for identification of patients with acutely decompensated chronic systolic heart failure at higher risk of unfavorable course of the disease.

Methods: A prospective monocentric study determining plasma BNP levels at admission and at discharge in patients hospitalized for acutely decompensated chronic systolic heart failure.

Patients: 130 consecutive patients, 77% men, mean age 70 years, body mass index (BMI) 27.8 kg/m², etiology of chronic heart failure – 65.9% ischemic heart disease, 29.5% dilated cardiomyopathy, 4.6% others, signs and symptoms at admission – peripheral edema 58.9%, pulmonary rales 88.3%, orthopnea 53.1%, median of admission BNP 1 101 pg/ml, median of discharge BNP 650 pg/ml, median left ventricular ejection fraction 26.5%, average length of hospitalization 9 days.

Results: During the follow-up (mean 15 months) the total mortality rate reached almost 40% and the annual mortality of our cohort was 29%. The most common causes of death included progression of heart failure and acute coronary syndromes. To evaluate the long-term risk of mortality, we used time-dependent ROC curves for the definition of cut-off values of BNP at admission and discharge. The relationship of BNP levels and the survival of patients was assessed using the hazard ratio (HR) calculated by the Cox proportional hazards model. BNP at admission and at discharge with a cut-off value of 1 699 pg/ml and 434.5 pg/ml are significant prognostic factors for patients hospitalized for acutely decompensated chronic systolic heart failure with a HR 2.79 and 3.29, respectively. During the follow-up, more than half of patients required readmission to hospital. The most common reasons for rehospitalization were cardiovascular causes.

Conclusion: BNP levels at admission and at discharge are an important predictive factor of survival in patients with acutely decompensated chronic systolic heart failure.

Keywords:

Admission and discharge

BNP level

Heart failure

Prognosis

Úvod

Stárnutí populace a výrazné zlepšení péče o akutní koronární syndromy vede k neustálému nárůstu prevalence i incidence srdečního selhání [1]. Počet hospitalizací pro srdeční selhání se za posledních 20 let zvýšil v rozvinutých zemích takřka čtyřnásobně. Akutní srdeční selhání patří mezi nejčastější příčiny hospitalizací pacientů starších 65 let a je spojeno s velmi špatnou prognózou [2,3]. Přibližně 45 % nemocných s akutním srdečním selháním je do jednoho roku rehospitalizováno [4]. Hospitalizační mortalita se pohybuje od 4 % [5] do 29 % [6], roční od 29 % [7] do 51 % [6] a do osmi let dle Sosina umírá kolem 90 % nemocných hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. Pro pacienty s akutním srdečním selháním je tedy důležité stanovení jejich prognózy. V současné době je u těchto pacientů známá celá řada parametrů majících vztah k jejich prognóze (věk, pohlaví, systolická a diastolická funkce levé srdeční komory, renální funkce, koncentrace hemoglobinu, koncentrace natria v séru a další).

Mezi nejvýznamnější ale patří stanovení plazmatických koncentrací natriuretických peptidů či jejich fragmentů. Stanovení BNP (natriuretického peptidu typu B) a NT-proBNP (N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B) je přínosné nejen v diferenciální diagnostice akutní dušnosti, ale i pro stanovení prognózy nemocného se srdečním selháním, což prokázalo několik dříve provedených studií [8]. Existuje však několik limitací těchto studií. Většina z nich byla provedena pouze u ambulantních pacientů s chronickým srdečním selháním. Studie, které se zabývaly sledováním hospitalizovaných

nemocných, byly často založeny na měření plazmatických koncentrací natriuretických peptidů buď při přijetí, nebo při propuštění, týkaly se většinou jen malého počtu nemocných, a navíc v nich nebylo rozlišeno, zda mají nemocní systolické či diastolické srdeční selhání [9–12]. Proto jsme se v naší práci rozhodli stanovovat plazmatické koncentrace BNP u pacientů hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci chronického systolického srdečního selhání při jejich přijetí a při propuštění z nemocnice.

Metodika

Cílem naší práce bylo zjistit význam vstupní a výstupní hodnoty BNP a jejich změny za hospitalizace při identifikaci nemocných s akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání ohrožených nepříznivým průběhem onemocnění.

Do studie byli po podpisu informovaného souhlasu zařazeni všichni pacienti starší 18 let přijatí na Interní kardiologickou kliniku Fakultní nemocnice Brno (FN Brno) s diagnózou akutní dekompenzace chronického systolického srdečního selhání splňující diagnostická kritéria Evropské kardiologické společnosti z roku 2005 a vyžadující intravenózní léčbu. Anamnéza chronického srdečního selhání musela být delší než tři měsíce a pacienti museli mít ejekční frakci levé komory (EFLK) ≤ 45 % (měřeno v průběhu posledních šesti měsíců). Mezi vyřazovací kritéria patřil především akutní koronární syndrom, pravostranné srdeční selhání zapříčiněné primárně plicním onemocněním, anamnéza transplantace srdce nebo čekatelé na transplantaci, nestabilní angina

pectoris nebo onemocnění koronárních tepen pravděpodobně vyžadující kardiochirurgickou revaskularizaci myokardu (CABG) nebo perkutánní koronární intervenci (PCI) před zařazením, anamnéza nebo přítomnost jakéhokoli jiného onemocnění s prognózou přežití méně než tři roky, přítomnost hemodynamicky signifikantní mitrální stenózy nebo mitrální regurgitace kromě mitrální regurgitace způsobené sekundárně dilatací levé komory, přítomnost hemodynamicky významné aortální stenózy nebo regurgitace, hemodynamicky významné obstrukce výtokového traktu levé komory a nespolupráce pacienta.

Všichni pacienti podstoupili kompletní klinické (anamnéza, objektivní vyšetření, základní fyzikální měření) a biochemické vyšetření včetně stanovení plazmatických koncentrací BNP při přijetí a před propuštěním z nemocnice, v ostatní dny hospitalizace bylo provedeno běžné klinické vyšetření včetně základních fyzikálních měření a nutných laboratorních vyšetření a pacient byl monitorován a léčen dle standardů péče o nemocné s akutním srdečním selháním a dle aktuální potřeby. Krevní tlak byl měřen konvenčním způsobem za použití automatického

manometru Omron M7 dle platných doporučení České kardiologické společnosti z roku 2008. V den přijetí bylo nemocným provedeno elektrokardiografické vyšetření (EKG) a rentgen (RTG) hrudníku. Klidové transthorakální echokardiografické vyšetření bylo prováděno na přístroji GE Healthcare Vivid 7 sondou M4S ze standardních projekcí (parasternální dlouhá a krátká osa, apikální dvou- a čtyřdutinová, subxifoideální) po stabilizaci stavu před propuštěním nemocného do domácí péče. Průměrné hodnoty byly kalkulovány ze tří měření. Ke kalkulaci ejekční frakce levé komory byla využita metoda sumace disků, označovaná jako Simpsonova formule. U každého pacienta byla taktéž zaznamenána veškerá terapie od přijetí až po propuštění. Stanovení BNP probíhalo v certifikované laboratoři Oddělení klinické biochemie FN Brno do 20 min od odběru krevního vzorku. Ke stanovení BNP bylo využito setů AxSYM od firmy Abbott. Odběr žilní krve byl součástí běžných odběrů v rámci hospitalizace a byl prováděn za standardních podmínek z kubitální žíly. Pacienti, kteří byli ochotni a schopni pravidelně docházet na kontroly, byli dále sledováni v naší ambulanci srdečního selhání. Informace o eventuelním

Tabulka 1 – Charakteristika pacientů – kontinuální proměnné

	Příjem ¹	Za hospitalizace ¹	Propuštění ¹
Věk (roky)	70,0 (50,0; 85,0)	–	–
BMI (kg/m ²)	27,8 (21,5; 37,8)	–	24,0 (23,0; 180,0)
Hmotnost (kg)	84,0 (59,0; 116,0)	–	81,0 (55,0; 106,0)
sTK (mm Hg)	130,0 (90,0; 190,0)	–	120,0 (95,0; 150,0)
dTK (mm Hg)	80,0 (60,0; 100,0)	–	70,0 (60,0; 90,0)
TF (/min)	90,0 (60,0; 125,0)	–	70,0 (58,0; 95,0)
EFLK (%)	–	26,5 (15,0; 43,0)	–
LVEDV (ml)	–	192,0 (102,0; 326,0)	–
LVESV (ml)	–	138,0 (61,0; 253,0)	–
LVMi (g/m ²)	–	130,2 (87,8; 219,6)	–
LAVoli (ml/m ²)	–	53,2 (27,9; 83,3)	–
E/Em průměr (sept, lat)	–	18,7 (7,1; 40,8)	–
Natrium (mmol/l)	140,0 (133,0; 146,0)	–	–
Glykemie (mmol/l)	6,30 (4,10; 16,70)	–	–
Lačná glykemie (mmol/l)	–	6,30 (4,30; 11,80)	–
Největší troponin T (μg/l)	–	0,04 (0,00; 0,37)	–
Hemoglobin (g/l)	135,5 (105,0; 164,0)	–	–
BNP (pg/ml)	1 101 (290; 3 996)	–	650 (100; 3 298)
BNP rozdíl příj.-prop. (pg/ml)		–449 (–2 884; 318)	
BNP rozdíl příj.-prop. (%)		–46 (–86; 31)	
GF (ml/min/1,73 m ²)	54,0 (24,7; 91,8)	46,7 (16,3; 75,9)*	53,3 (21,4; 86,8)
KTI (%)	60 (47; 65)	–	–

BMI – body mass index; dTK – diastolický krevní tlak; EFLK – ejekční frakce levé komory; E/Em (sept, lat) – vrcholová rychlost časného diastolického plnění na mitrální chlopní/vlna E na septálním, laterálním mitrálním anulu; GF – glomerulární filtrace dle MDRD; KTI – kardiothorakální index; LAVoli – indexovaný objem levé síně; LVEDV – end-diastolický objem levé komory; LVESV – end-systolický objem levé komory; LVMi – indexovaná masa levé komory; prop. – propuštění; příj. – příjem; sTK – systolický krevní tlak; TF – tepová frekvence.

¹ Hodnoty uvedeny jako medián a 5.–95. percentil.

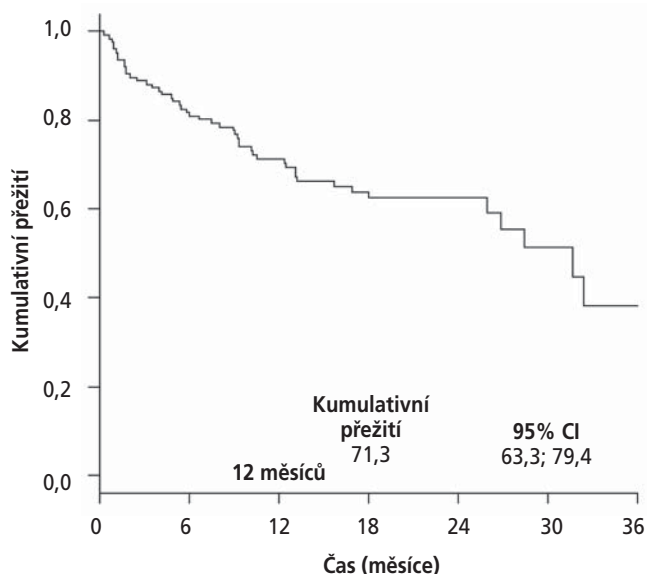
* Minimální hodnota za hospitalizace.

Tabulka 2 – Charakteristika pacientů – kategoriální proměnné

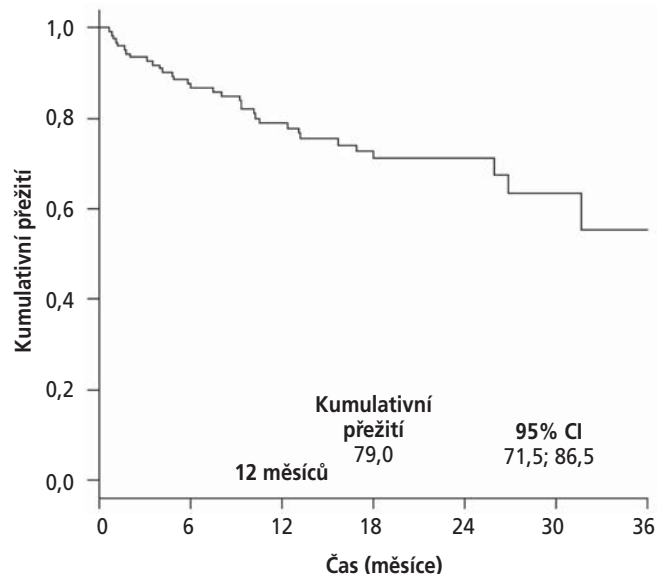
		Příjem ¹	Za hospitalizace ¹	Propuštění ¹
Diastolická funkce levé komory srdeční	Není k dispozici	–	17 (13,1 %)	–
	Normální	–	13 (10,0 %)	–
	Dysfunkce	–	100 (76,9 %)	–
Pleurální výpotek	Ano	44 (45,4 %)	–	–
PM (RTG)	Ano	90 (80,4 %)	–	–
SR	Ano	75 (58,1 %)	–	–
LBBB	Ano	50 (38,8 %)	–	–
RBBB	Ano	12 (9,3 %)	–	–
ACEI	Ano	77 (60,6 %)	–	84 (66,7 %)
ARB	Ano	20 (15,7 %)	–	18 (14,3 %)
BB	Ano	92 (72,4 %)	–	108 (85,7 %)
Furosemid	Ano	84 (66,1 %)	–	123 (99,2 %)
Spironolacton	Ano	66 (52,0 %)	–	108 (85,7 %)
HCTH	Ano	16 (12,6 %)	–	8 (6,3 %)
Statiny	Ano	71 (55,9 %)	–	88 (69,8 %)
ASA	Ano	69 (54,3 %)	–	80 (63,5 %)
ADP	Ano	9 (7,1 %)	–	15 (11,9 %)
Warfarin	Ano	30 (23,6 %)	–	30 (23,8 %)
Digoxin	Ano	34 (26,8 %)	–	33 (26,2 %)
Amiodaron	Ano	36 (28,3 %)	–	40 (31,7 %)
Noradrenalin i.v.	Ano	–	9 (7,0 %)	–
Adrenalin i.v.	Ano	–	1 (0,8 %)	–
Dobutamin i.v.	Ano	–	14 (10,9 %)	–
Dopamin i.v.	Ano	–	4 (3,1 %)	–
Levosimendan i.v.	Ano	–	12 (9,3 %)	–
Nitráty i.v.	Ano	–	30 (23,3 %)	–
Diuretika i.v.	Ano	–	121 (93,8 %)	–
NIPV	Ano	–	8 (6,2 %)	–
UPV	Ano	–	3 (2,3 %)	–
IABK	Ano	–	0 (0,0 %)	–
DKS	Ano	–	1 (0,8 %)	–
HD/CVVH	Ano	–	1 (0,8 %)	–
APL	Ano	–	6 (4,7 %)	–
APJ	Ano	–	2 (1,6 %)	–
Maligní arytmie	Ano	–	3 (2,3 %)	–
KPR	Ano	–	4 (3,1 %)	–
Infekce	Ano	–	32 (24,8 %)	–
Hospitalizační mortalita	Ano	–	3 (2,3 %)	–
Příčina úmrtí	Kardiální	–	2 (66,7 %)	–
	Nekardiální	–	1 (33,3 %)	–

ACEI – inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin; ADP – blokátory receptorů pro adenosindifosfát; APJ – akutní poškození jater; APL – akutní poškození ledvin; ARB – blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II; ASA – kyselina acetylsalicylová; BB – beta-blokátory; DKS – dočasná kardiostimulace; HCTH – hydrochlorothiazid; HD/CVVH – hemodialýza/kontinuální venovenózní hemofiltrace; IABK – intraaortální balonková kontrapulpace; i.v. – intravenózní; KPR – kardiopulmonální resuscitace; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka; NIPV – neinvazivní plicní ventilace; PM – měštnání na plicích; RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka; SR – sinusový rytmus; UPV – umělá plicní ventilace.

¹ Hodnoty uvedeny jako počty pacientů a procenta.



Obr. 1 – Kaplanova-Meierova křivka pro celkové úmrtí



Obr. 2 – Kaplanova-Meierova křivka pro úmrtí z kardiovaskulárních příčin

úmrtí a jeho příčině u nesledovaných pacientů byla získána z databáze Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR.

Získaná data byla statisticky vyhodnocena v Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně. Pro popis celého datového souboru jsme použili základní deskriptivní statistiku; spojitě parametry jsme popsali mediánem a 5. a 95. percentilem, kategoriální parametry absolutním a relativním počtem. V základním popisu všech parametrů jsme sledovali rozdíly mezi pohlavími, tento rozdíl jsme testovali u spojitých parametrů pomocí Mannova-Whitneyho U-testu a u kategoriálních parametrů pomocí ML χ^2 testu. Pro hodnocení rizika dlouhodobé mortality jsme aplikovali časově závislé ROC křivky pro definici hraničních hodnot pro jednotlivé parametry. Následně jsme vztah parametrů k přežití pacientů hodnotili pomocí hazard ratia (HR) vytvořeného pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik. Ke znázornění přežívání pacientů byly použity Kaplanovy-Meierovy křivky přežití.

Ke statistickému zpracování dat byl využit software SPSS 18.0.2 a Statistica 9.1.

Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Brno.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 130 pacientů (77 % mužů, 23 % žen), základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1 a 2. Ženy byly starší než muži (77 vs. 68 let, $p = 0,014$), v ostatních základních charakteristikách nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi muži a ženami kromě hmotnosti při přijetí (87 vs. 75 kg, $p = 0,002$) a při propuštění (82,9 vs. 72,5 kg, $p = 0,022$). Více než polovina nemocných (59 %) měla při přijetí otoky dolních končetin a 88,3 % jich mělo klinické známky městnání na plicích. Ortopnoe udávala více než polovina nemocných (53 %). Všichni nemocní v našem souboru měli systolickou dys-

Tabulka 3 – Follow-up (měsíce)

	N	Průměr	Medián	5. percentil	95. percentil
Celkem	127	15,15	13,23	1,25	32,36

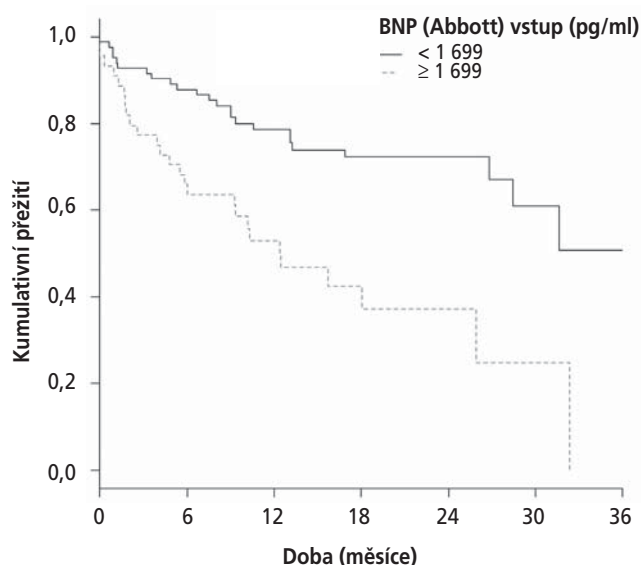
Tabulka 4 – Hraniční hodnoty BNP pro dlouhodobé přežití

	Hraniční hodnota	AUC (95% CI)	Senzitivita; specifita	HR (95% CI) ¹	p
BNP příj. (pg/ml)	$\geq 1\,699$	0,62 (0,51; 0,68)	0,54; 0,73	2,79 (1,58; 4,91)	$< 0,001^*$
BNP prop. (pg/ml)	$\geq 434,5$	0,67 (0,56; 0,79)	0,83; 0,53	3,29 (1,37; 7,90)	0,008*
BNP rozdíl příj.–prop. (pg/ml)	≤ 982	0,56 (0,42; 0,61)	0,41; 0,78	1,62 (0,82; 3,20)	0,166
BNP rozdíl příj.–prop. (%)	$\leq 64,0$	0,52 (0,44; 0,63)	0,87; 0,28	1,45 (0,63; 3,31)	0,379

BNP – natriuretický peptid typu B; prop. – propuštění; příj. – příjem.

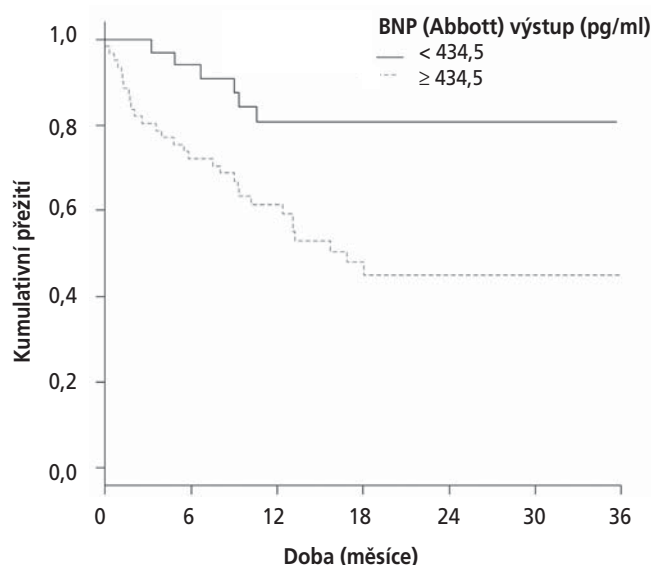
¹ Hazard ratio generováno pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik.

* Statisticky signifikantní rozdíl.



Obr. 3 – Mortalitní křivka pro hraniční hodnotu BNP při příjmu

	< 1 699 pg/ml	≥ 1 699 pg/ml
Jednoleté přežití	0,846 (0,765; 0,926)	0,624 (0,465; 0,784)
Dvouleté přežití	0,793 (0,697; 0,888)	0,468 (0,268; 0,667)



Obr. 4 – Mortalitní křivka pro hraniční hodnotu BNP při propuštění

	< 434,5 pg/ml	≥ 434,5 pg/ml
Jednoleté přežití	0,866 (0,742; 0,989)	0,720 (0,598; 0,842)
Dvouleté přežití	0,866 (0,742; 0,989)	0,549 (0,396; 0,702)

funkci levé komory a tři čtvrtiny z těchto nemocných měly diastolickou dysfunkci levé komory. Na vstupním RTG hrudníku jsme našli u více než 80 % nemocných známky městnatosti na plicích a u téměř poloviny nemocných fluidothorax. Průměrný kardiotorakální index byl 60 % a nelišil se mezi muži a ženami. Mezi nejčastější komorbidity v anamnéze nemocných patřila hypertenze (81,4 %), diabetes mellitus 2. typu (62 %) a hyperlipoproteinemie (58,1 %), nezanedbatelný je ale samozřejmě i poměrně vysoký výskyt fibrilace síní (40,3 %), která je ale téměř v polovině případů jen paroxysmální (paroxysmální 46 %, perzistentní 6 %, permanentní 48 %). Z dalších komorbidit se u 15,5 % pacientů vyskytla chronická obstrukční plicní nemoc, u 14,7 % ischemická choroba dolních končetin, u 27,1 % chronická renální insuficience, u 20,9 % cévní onemocnění mozku a anémie u 9,3 % pacientů. V etiologii chronického srdečního selhání převažuje ischemická choroba srdeční (65,9 %) nad dilatační kardiomyopatií (29,5 %) a ostatními příčinami (kardiomyopatie po chemoterapii, posttachykardická a pozánětlivá kardiomyopatie). Anamnestická data se nelišila mezi muži a ženami kromě výskytu hypertenze (85,9 vs. 66,7 %, $p = 0,024$) a fibrilace síní (35,4 vs. 56,7 %, $p = 0,036$). Biochemickou charakteristiku pacientů ukazuje tabulka 1. Kromě rozdílu v koncentraci hemoglobinu (137,5 vs. 124,0 g/l, $p = 0,027$) jsme nenalezli žádný další rozdíl v uvedených biochemických parametrech mezi muži a ženami. Za hospitalizace jsme u pacientů zaznamenali statisticky významný pokles BNP ($p < 0,001$). Více než třetina nemocných měla pozitivní troponin T v rámci akutní dekompenzace chronického srdečního selhání bez souvislosti s akutním koronárním syndromem. Téměř tři čtvrtiny nemocných měly dlouhodobě zavedenou léčbu blokátory renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) a beta-blokátory. Při

propuštění se zastoupení těchto lékových skupin mírně zvýšilo. Statisticky významně ale narostl počet pacientů léčených kličkovými diuretiky a blokátory mineralokortikoidních receptorů. I přes fakt, že jakoukoli formou fibrilace síní trpí více než 40 % nemocných v našem souboru, je pouze necelých 24 % pacientů léčeno p.o. antikoagulační terapií. V tabulce 2 je uvedena vybraná i.v. farmakologická terapie a nefarmakologická terapie za hospitalizace. Většina nemocných byla v průběhu hospitalizace léčena kličkovými i.v. diuretiky. Medián délky jejich podávání byl čtyři dny (5.; 95. percentil – 1,00; 8,00) a medián kumulativní dávky 300 mg (5.; 95. percentil – 60,0; 2 700,0). Z pozitivně inotropních léků byl v léčbě akutní dekompenzace chronického srdečního selhání nejvíce využíván dobutamin následovaný levosimendanem. Cílové dávky levosimendanu (0,2 µg/kg/min) dosáhlo jen 25 % nemocných. Průměrná délka hospitalizace byla devět dnů (5.; 95. percentil – 5,0; 22,0). Plicní edém se vyskytl u čtvrtiny nemocných (24,6 %) a kardiogenní šok u 2,4 % nemocných, ostatní nemocní měli dle Killipovy/Forresterovy klasifikace mírné srdeční selhání s dominancí levostranného srdečního selhání dozadu bez zjevného vyvolávajícího faktoru. Mezi nejčastější komplikace za hospitalizace patřila infekce, zejména respirační. V průběhu hospitalizace byl zaznamenán pokles hmotnosti, krevního tlaku a teploty frekvence.

Průměrná doba sledování nemocných hospitalizovaných pro akutní dekompenzaci chronického systolického srdečního selhání byla v našem souboru 15 měsíců (tabulka 3). Za dobu sledování zemřelo téměř 40 % nemocných. Kardiiovaskulární onemocnění patřila mezi nejčastější příčiny úmrtí (69,1 %). Obrázky 1 a 2 ukazují Kaplanovy-Meierovy křivky pro celkové úmrtí a úmrtí z kardiiovaskulárních příčin.

Hlavním cílem naší práce bylo zjistit význam vstupní a výstupní hodnoty BNP a změny jejich hodnot za hospitalizace při identifikaci nemocných s akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání ohrožených nepříznivým průběhem nemoci.

Pro hodnocení rizika dlouhodobé mortality jsme aplikovali časově závislé ROC křivky pro definici hraničních hodnot pro jednotlivé parametry. Následně jsme vztah rizikových parametrů k přežití pacientů hodnotili pomocí hazard ratia (HR) vytvořeného pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik (tabulka 4). BNP při přijetí (BNP vstup) a při propuštění (BNP výstup) patří mezi významné rizikové faktory přežití nemocných s akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání. Kumulativní přežití pro tyto hraniční hodnoty ukazují obrázky 3 a 4.

Za dobu sledování nemocných hospitalizovaných pro akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání byla více než polovina nemocných rehospitalizována (55 %). Nejčastější příčiny rehospitalizací představovaly kardiovaskulární (78,4 %).

Diskuse

V posledních letech dochází k neustálému nárůstu výskytu srdečního selhání, které je spojeno s nepříznivou prognózou. Roční mortalita našeho souboru byla 29 %, což odpovídá literárním údajům [7]. Nejčastější příčinou úmrtí bylo srdeční selhání a ischemická choroba srdeční. Za dobu sledování bylo téměř 55 % nemocných rehospitalizováno, což také odpovídá již dříve publikovaným datům [4].

Dosud neexistuje žádná všeobecně přijímaná hodnota BNP při přijetí, před propuštěním, nebo dokonce absolutní či relativní změna BNP za hospitalizace u nemocných hospitalizovaných pro akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání, která by představovala jasnou dělicí čáru při stanovení prognózy. Dle literárních údajů korelují hodnoty BNP před propuštěním s prognózou nemocných více než hodnoty při přijetí [9–11]. Protože bývají koncentrace BNP ovlivněny terapií [13–16], může být jejich opakované stanovení za hospitalizace nápomocné pro stanovení strategie pro bezpečné propuštění pacienta z nemocnice. Hodnocení vlivu terapie na koncentrace BNP nebylo ale cílem naší práce. Hraniční hodnota BNP před propuštěním, která byla v našem souboru 434,5 pg/ml, poměrně dobře koresponduje s hodnotami označujícími nepříznivou prognózu v relativně srovnatelných, ale podstatně menších souborech [10,17]. Dalším významným prediktorem nepříznivé prognózy v našem souboru byla koncentrace BNP při přijetí s hraniční hodnotou 1 699 pg/ml. Tato data navíc podporují současné užití BNP při přijetí a před propuštěním ke stanovení jeho změny za hospitalizace při prognostické stratifikaci. Pokles plazmatické koncentrace BNP o méně než 64 % byl v naší práci spojen s rizikem úmrtí s HR 1,45, což sice není statisticky významné, tato hraniční hodnota ale opět koresponduje s hodnotami označujícími nepříznivou prognózu v relativně srovnatelném souboru [17].

Naše data ukazují na spojitost mezi mortalitou a změnami v neurohumorální aktivaci za hospitalizace a také na další možné využití levného a rozšířeného marke-

ru (BNP), který může sloužit ke stratifikaci nemocných s akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání, kteří potřebují intenzivnější léčbu za hospitalizace, a může být také užitečný v optimalizaci načasování propuštění nemocného do domácí péče.

Závěr

Mezi významné prognostické faktory nemocných hospitalizovaných pro akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání patří BNP při přijetí a při propuštění s hraniční hodnotou 1 699 pg/ml, respektive 434,5 pg/ml s HR 2,79, respektive 3,29. V naší studii byly koncentrace BNP při propuštění silnějším prediktorem než ty při přijetí.

Limitace

Do naší studie byly zařazeni všichni nemocní hospitalizovaní na naší klinice pro akutní dekompenzací chronického systolického srdečního selhání splňující vstupní kritéria, čímž jsme se snažili omezit selekci pacientů. K určité selekci však dochází již před hospitalizací na našem pracovišti (kardiologická klinika v rámci fakultní nemocnice).

Podpořeno z Evropského regionálního rozvojového fondu – Projekt FNUSA–ICRC (CZ.1.05/1.1.00/02.0123), Evropského sociálního fondu a státního rozpočtu České republiky. Podpořeno z Evropského sociálního fondu v rámci projektu Inkubátor mladých talentů (reg. č. CZ.1.07/2.3.00/20.0022). Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705). Podpořeno grantem IGA MZ ČR 10422-3/2009.

Literatura

- [1] P.A. McCullough, E.F. Philbin, J.A. Spertus, et al., Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study, *Journal of the American College of Cardiology* 39 (1) (2002) 60–69.
- [2] M.W. Rich, Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults, *Journal of the American Geriatric Society* 45 (8) (1997) 968–974.
- [3] J. McMurray, T. McDonagh, C.E. Morrison, et al., Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980–1990, *European Heart Journal* 14 (9) (1993) 1158–1162.
- [4] M.R. Cowie, A. Mosterd, D.A. Wood, et al., The epidemiology of heart failure, *European Heart Journal* 18 (2) (1997) 208–225.
- [5] G.C. Fonarow, K.F. Adams Jr, W.T. Abraham, et al., Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis, *Journal of the American Medical Association* 293 (5) (2005) 572–580.
- [6] F. Zannad, A. Mebazaa, Y. Juillière, et al., Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study, *European Journal of Heart Failure* 8 (7) (2006) 697–705.
- [7] K.K. Ho, J.L. Pinsky, W.B. Kannel, D. Levy, The epidemiology of heart failure: the Framingham study, *Journal of the American College of Cardiology* 22 (4 Suppl A) (1993) 6A–13A.
- [8] J. Koglin, S. Pehlivanli, M. Schwaiblmair, et al., Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 38 (2001) 1934–1941.

- [9] P.S. Bettencourt, A. Azevedo, J. Pimenta, et al., N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients, *Circulation* 110 (2004) 2168–2174.
- [10] V. Cheng, R. Kazanegra, A. Garcia, et al., A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study, *Journal of the American College of Cardiology* 37 (2001) 386–391.
- [11] D. Logeart, G. Thabut, P. Jourdain, et al., PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 43 (4) (2004) 635–641.
- [12] A. Gonçalves, A. Azevedo, R. Almeida, et al., Left ventricular systolic function in the prognosis of patients hospitalized due to worsening heart failure, *Revista Portuguesa de Cardiologia* 27 (2) (2008) 177–182.
- [13] R. Latini, S. Masson, I. Anand, et al., Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial, *Circulation* 106 (2002) 2454–2458.
- [14] D.R. Murdoch, T.A. McDonagh, J. Byrne, et al., Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy, *American Heart Journal* 138 (1999) 1126–1132.
- [15] M.F. Rousseau, O. Gurne, D. Duprez, et al., Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy, *Journal of the American College of Cardiology* 40 (2002) 1596–1601.
- [16] J.W. Fung, C.M. Yu, G. Yip, et al., Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in heart failure, *American Journal of Cardiology* 92 (2003) 406–410.
- [17] T. Tsutamoto, A. Wada, H. Sakai, et al., Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 47 (2006) 582–586.