

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN VIỆT AN

CHUYÊN ĐỀ 2

**VAI TRÒ CỦA NỒNG ĐỘ NT-proBNP
HUYẾT THANH TRONG TIÊN LƯỢNG
HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

CHUYÊN NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

Mã số: 62.72.20.25

HUẾ - 2009

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

TRẦN VIỆT AN

CHUYÊN ĐỀ 2

**VAI TRÒ CỦA NỒNG ĐỘ NT-proBNP HUYẾT THANH
TRONG TIÊN LƯỢNG HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

TÊN LUẬN ÁN

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ NT-proBNP HUYẾT THANH
TRONG ĐÁNH GIÁ TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH
VÀ TIÊN LƯỢNG HỘI CHỨNG VÀNH CẤP**

CHUYÊN NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

Mã số: 62.72.20.25

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. TRẦN HỮU DÀNG**
- 2. TS. LÊ THỊ BÍCH THUẬN**

HUẾ - 2009

MỤC LỤC

	Trang
CHỮ VIẾT TẮT	
DANH MỤC CÁC BẢNG	
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ	
MỞ ĐẦU	1
NỘI DUNG	3
1. ĐẠI CƯƠNG	3
1.1. Cấu trúc và tác dụng sinh học của NT-proBNP	4
1.2. Cơ chế phóng thích nồng độ NT-proBNP huyết thanh	6
1.3. Sự thanh thải nồng độ NT-proBNP huyết thanh	8
1.4. Định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh	9
1.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP	12
2. NỒNG ĐỘ NT-proBNP HUYẾT THANH TRONG HỘI CHỨNG VÀNH CẤP	15
2.1. Dự đoán các biến cố tim mạch trong dân số chung	15
2.2. Thời điểm định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh	16
2.3. NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong	17
2.4. Tiên lượng các biến cố tim mạch chính	26
2.5. Liên quan giữa NT-proBNP và các thang điểm tiên lượng	30
3. NỒNG ĐỘ NT-proBNP HUYẾT THANH TĂNG TRONG CÁC BỆNH LÝ KHÁC	35
KẾT LUẬN	41
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

CHỮ VIẾT TẮT

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

AUC: Area Under Curve (Diện tích dưới đường cong)

BMI: Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)

BNP: B-type natriuretic peptide (peptide lợi niệu type-B)

CI: Confidence Interval (khoảng tin cậy)

CK-MB: Creatine Kinase – Myocardial Band

CRP: C-reactive protein (protein phản ứng loại C)

ĐMV: Động mạch vành

ĐTN: Đau thắt ngực

ĐTNKÔĐ: Đau thắt ngực không ổn định

EF: Ejection Fraction (phân suất tổng máu)

GFR: Glomerular Filtration Rate (độ lọc cầu thận)

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

HCVC: Hội chứng vành cấp

HR: Hazard Ratio (Tỉ số rủi ro)

hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein (protein phản ứng loại C siêu nhạy)

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (phân suất tổng máu thất trái)

NMCT: Nhồi máu cơ tim

NP: Natriuretic peptide (peptide lợi niệu)

NPR: Natriuretic peptide receptor

NT-proBNP: N terminal fragment pro- B-type natriuretic peptide

NYHA: New York Heart Association (Hiệp hội Tim mạch New York)

OR: Odds Ratio (Tỉ số nguy cơ)

RR: Relative Risk (Tỉ số nguy cơ tương đối)

SD: Standard deviation (độ lệch chuẩn)

TIMI: Thrombosis In Myocardial Infarction

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Đặc điểm của BNP và NT-proBNP	5
Bảng 1.2. Tương quan giữa NT-proBNP và độ lọc cầu thận	9
Bảng 1.3. Các phương pháp định lượng NT-proBNP	10
Bảng 1.4. Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở người khỏe mạnh phân theo tuổi và giới	12
Bảng 1.5. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và thành phần cơ thể	14
Bảng 2.1. Giá trị nồng độ NT-proBNP theo các nguyên nhân đau ngực	18
Bảng 2.2. Mô hình đa biến tiên lượng tử vong ở bệnh nhân HCVC	23
Bảng 2.3. Nồng độ NT-proBNP ở HCVC có Troponin T $\leq 0,01$ ng/ml	25
Bảng 2.4. Điểm cắt NT-proBNP và nguy cơ tử vong ở HCVC	25
Bảng 2.5. NT-proBNP giữa tử vong và sống còn ở HCVC	26
Bảng 2.6. Thang điểm nguy cơ suy tim sau NMCT	28
Bảng 3.1. Nguyên nhân tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh	35

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

	Trang
Sơ đồ 1.1. Tác động sinh học của BNP	5
Sơ đồ 1.1. Tổng hợp, phóng thích và tương tác các thụ thể của BNP và NT-proBNP	6
Sơ đồ 1.3. Phương pháp định lượng NT-proBNP huyết thanh	11
Sơ đồ 2.1. Chất chỉ điểm sinh học trong HCVC	15
Biểu đồ 1.1. Liên quan giữa độ lọc cầu thận với BNP và NT-proBNP	8
Biểu đồ 2.1. Nồng độ NT-proBNP tiên lượng bệnh động mạch vành	17
Biểu đồ 2.2. Tử vong 1 năm theo tứ phân vị nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên	18
Biểu đồ 2.3. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tử vong 30 ngày ở bệnh nhân HCVC không ST chênh lên	19
Biểu đồ 2.4. Tiên lượng tử vong 1 năm ở bệnh nhân HCVC của nồng độ NT-proBNP kết hợp với CRP hoặc Troponin T	20
Biểu đồ 2.5. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân NMCT cấp choáng tim và không choáng tim	21
Biểu đồ 2.6. Đường cong tử vong 1 năm theo NT-proNP, troponin T và thay đổi đoạn ST ở bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên	22
Biểu đồ 2.7. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tỷ lệ tử vong 30 ngày ở bệnh nhân HCVC	24
Biểu đồ 2.8. NT-proBNP và Troponin T trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân HCVC	24
Biểu đồ 2.9. NT-proBNP và biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân HCVC không ST chênh lên	27
Biểu đồ 2.10. Tần suất suy tim sau NMCT theo thời gian	29
Biểu đồ 2.11. Liên quan giữa NT-proBNP và chức năng thất trái sau	

HCVC không ST chênh lên	30
Biểu đồ 2.12. Tỷ suất tử vong theo NT-proBNP và thang điểm TIMI	31
Biểu đồ 2.13. Tử vong và biến cố tim mạch trong 30 ngày và 6 tháng theo mô hình TIMI mở rộng	31
Biểu đồ 2.14. Thang điểm nguy cơ TIMI kết hợp NT-proBNP	32
Biểu đồ 2.15. NT-proBNP và TIMI trong tiên lượng tử vong	33

MỞ ĐẦU

Hội chứng vành cấp (HCVC) là một bệnh cấp cứu cần được chẩn đoán và điều trị sớm. Hội chứng vành cấp bao gồm đau thắt ngực không ổn định (ĐTNKÔĐ), nhồi máu cơ tim (NMCT) không ST chênh lên (gọi chung là HCVC không ST chênh lên) và nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên.

Ở Mỹ, mỗi năm có khoảng 1,6 triệu bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán là HCVC, trong đó đau thắt ngực không ổn định chiếm gần 0,7 triệu và NMCT cấp là 0,9 triệu [11].

Phân tầng nguy cơ sớm để có chiến lược can thiệp động mạch vành sớm, có biện pháp điều trị phối hợp tối ưu và tiên lượng bệnh [8],[16]. Những bệnh nhân nguy cơ cao thường xảy ra các biến cố tim mạch và cần phải được điều trị thuốc tích cực và can thiệp sớm. Phân tầng nguy cơ sớm dựa vào đánh giá bệnh sử, khám lâm sàng, điện tâm đồ và các chất chỉ điểm hoại tử cơ tim, đặc biệt là troponin [6]. Ngoài ra, các chất chỉ điểm viêm và chức năng thận đã cho thấy ích lợi trong vai trò tiên lượng bệnh [2],[33]. Hơn nữa, đánh giá chức năng tim chẳng hạn như phân suất tống máu thất trái và chỉ số vận động vùng cũng là các yếu tố quan trọng giúp tiên lượng bệnh. Trong thực hành lâm sàng, các thang điểm nguy cơ TIMI và GRACE được ứng dụng rất hiệu quả giúp tiên lượng ở bệnh nhân HCVC. Những năm gần đây, nhiều chất chỉ điểm sinh học mới đã và đang được chứng minh về giá trị tiên lượng tử vong hoặc các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân HCVC [24],[41],[54].

Trong 5 năm qua, chúng ta nhận thấy sự gia tăng nhanh chóng các thử nghiệm lâm sàng về nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân HCVC và sự phát triển nhanh và chuẩn xác về phương pháp định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Hiện nay, chất chỉ điểm NT-proBNP được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán và tiên lượng suy tim. Ngoài ra, NT-proBNP huyết

thanh đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng chính và độc lập về tình trạng tử vong và suy tim ở bệnh nhân HCVC [41],[45].

Hiện tại, nồng độ NT-proBNP huyết thanh là chất chỉ điểm sinh học với những ưu điểm: xét nghiệm miễn dịch nhanh, giá cả hợp lý, ứng dụng trên lâm sàng hiệu quả cao. Như vậy, vai trò của NT-proBNP trên bệnh nhân HCVC như thế nào? Thời điểm nào để định lượng giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh? Giá trị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong tiên lượng tử vong hoặc các biến cố tim mạch chính như thế nào? Tiên lượng tử vong hoặc các biến cố tim mạch trong giai đoạn sớm hay lâu dài?

Những câu hỏi đó sẽ được giải đáp trong chuyên đề này.

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

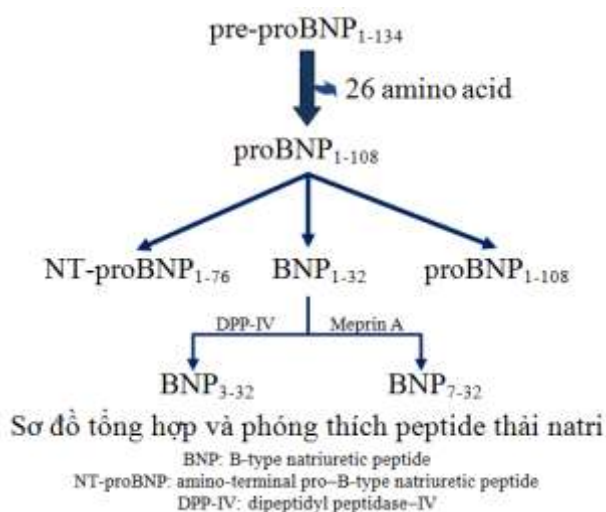
Peptide lợi niệu typ-B còn được gọi là peptide lợi niệu não (BNP: Brain natriuretic peptide), được phát hiện năm 1988 sau khi phân lập từ não heo. Tuy nhiên, BNP được phát hiện sớm có nguồn gốc chính từ tim, đại diện cho hormon của tim [37],[54]. Nguồn gốc chính tổng hợp và tiết ra BNP là cơ thất. Phân tử BNP người được mã hóa bởi gen sao chép đơn ở vị trí nhiễm sắc thể số 1 bao gồm 3 exon và 2 intron. Tiền hormon BNP (proBNP) bao gồm 108 acid amin. Khi phân tử proBNP được tiết vào trong tuần hoàn, nó được phân tách tại đoạn C-tận cùng thành BNP hoạt hóa với 32 acid amin và NT-proBNP không hoạt hóa gồm 76 acid amin [37],[54].

Peptide thải natri niệu giữ vai trò cải thiện cân bằng thể tích nội mô, thẩm thấu và điều hòa áp lực hệ thống tuần hoàn. Gần đây, chứng cứ khoa học chứng minh các peptide thải natri niệu của hệ tim mạch đóng vai trò nội tiết tự động và bán tự động trong việc kiểm soát cấu trúc và chức năng cơ tim [37],[54]. Peptide thải natri niệu của hệ tim mạch bao gồm 6 loại: type A (ANP), type B (BNP), type C (CNP), type D (DNP), type V (VNP) và urodilatin ở thận. Ngoài ra, có 3 loại thụ thể của peptide thải natri niệu gồm: thụ thể A và B giữ vai trò tác động sinh học và thụ thể C có vai trò thanh thải peptide và ức chế tăng sinh tế bào [37].

Các thành phần của peptide thải natri niệu hệ tim mạch bao gồm ANP, BNP, DNP và VNP được tiết ra từ tim và ở các tế bào khác ngoài tế bào cơ tim. Riêng peptide thải natri niệu type-C (CNP) được tiết ra từ những tế bào nội mô và đóng vai trò nội-ngoại tiết ở não và hệ mạch máu. Mặc dù vậy, mỗi loại peptide thải natri niệu đều có tác dụng dẫn mạch, lợi niệu và thải natri niệu [37],[54].

1.1. Cấu trúc và tác dụng sinh học của NT-proBNP

Sản phẩm đầu tiên của BNP là pre-proBNP₁₋₁₃₄. Peptide này nhanh chóng tách bỏ 26 acid amin để tạo thành tiền hormone BNP với 108 acid amin là proBNP₁₋₁₀₈. Sau đó, proBNP₁₋₁₀₈ được chia tách bởi các men thủy phân protein gồm furin và corin thành 2 phần: đoạn cuối gồm 76 acid amin (NT-proBNP₁₋₇₆) không có hoạt tính sinh học và phân tử 32 acid amin (BNP₁₋₃₂) có hoạt tính sinh học, đặc trưng là cấu trúc vòng 17 acid amin được liên kết bởi cầu nối disulfid cystein [37].



Phân tử BNP₁₋₃₂ được phân tách thành BNP₃₋₃₂ bởi dipeptidyl peptidase-IV hoặc BNP₇₋₃₂ bởi peptidase meprin A. Các peptide này ít có hoạt tính sinh học [37].

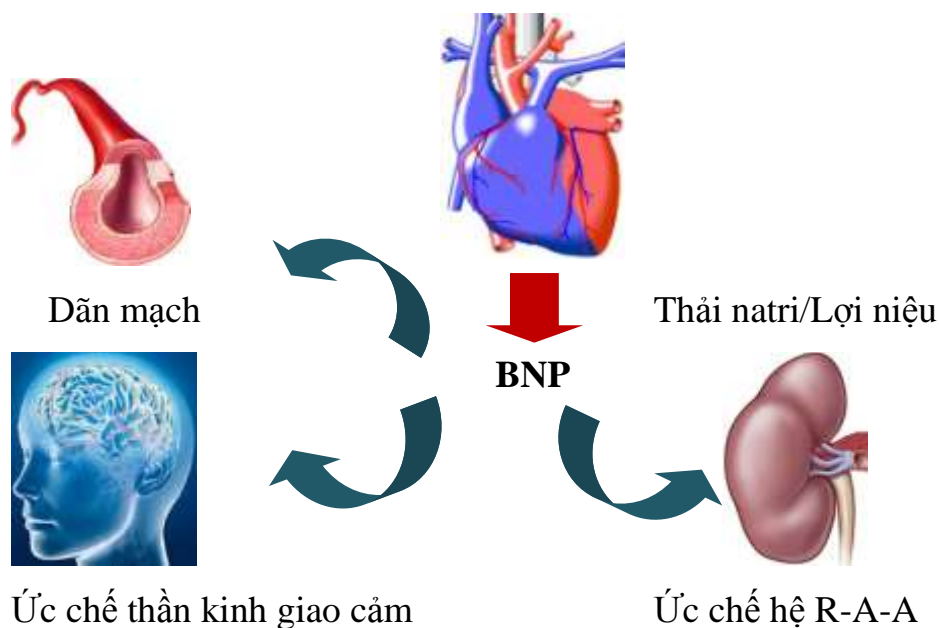
Tác dụng sinh học gián tiếp của BNP trong hệ thống tuần hoàn qua tương tác với thụ thể peptide thải natri type A (NPR-A) tạo ra sản phẩm GMP vòng nội bào. Tác dụng sinh học chính của BNP là thải natri niệu, lợi niệu, giãn mạch ngoại biên, ức chế hệ thống renin-angiotensin-aldosteron và thần kinh giao cảm. Ngoài ra, nồng độ BNP cũng còn ức chế sự co tế bào cơ thất, tiến trình tái định dạng và viêm của tế bào cơ tim, và cơ trơn [9].

Phân tử BNP được đào thải khỏi huyết tương do gắn với thụ thể peptide thải natri type C (NPR-C) và thông qua quá trình thủy phân thành các phân tử protein bởi những endopeptidase trung tính. Ngược lại, phân tử NT-proBNP

được đào thải chủ yếu qua thận [37]. Thời gian bán hủy của phân tử BNP là 20 phút và NT-proBNP là 120 phút. Vì vậy, giải thích tại sao giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh cao hơn 6 lần so với BNP, mặc dù cả hai phân tử này được phóng thích với nồng độ cân bằng [54].

Bảng 1.1. Đặc điểm của BNP và NT-proBNP [37],[54]

	BNP	NT-proBNP
Acid amin	32	76
Trọng lượng phân tử (kd)	3,5	8,5
Thời gian bán hủy (phút)	22	60-120
Tính ổn định	6 giờ	72 giờ
Thanh thải <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cơ chế chủ yếu ▪ Thụ thể thanh thải 	Endopeptidase trung tính NPR-C	Thận Thận
Tương quan với độ lọc cầu thận	Trung bình	Mạnh
Tác dụng sinh học	Có	Không
Giới hạn lâm sàng (pg/ml)	0-5000	0-35000

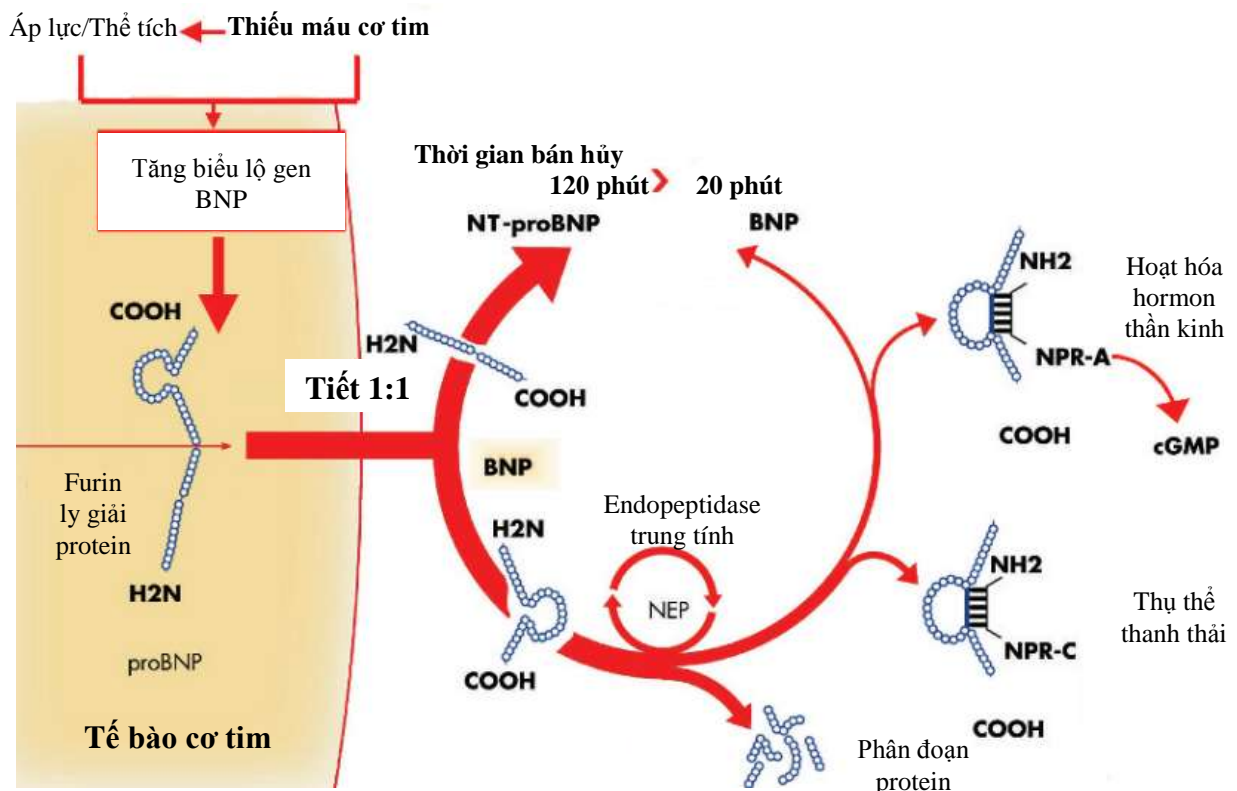


Sơ đồ 1.1. Tác dụng sinh học của BNP

1.2. Cơ chế phóng thích nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Nồng độ NT-proBNP được tiết 70% từ cơ thất và một lượng nhỏ ở nhĩ. Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP còn được tiết ra ở não, phổi, thận, động mạch chủ và tuyến thượng thận với nồng độ thấp hơn ở nhĩ [37].

Các nghiên cứu đã cho thấy sự liên quan giữa kích thước buồng thất trái, áp lực cuối tâm trương thất trái và nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Sự phóng thích của nồng độ NT-proBNP huyết thanh được điều tiết bởi cả áp lực và thể tích thất trái [37],[54]. Tình trạng gia tăng sức căng thành cơ tim là yếu tố kích thích mạnh mẽ sự phóng thích nồng độ BNP và NT-proBNP huyết thanh. Trong nhiều mô hình thí nghiệm cho thấy gia tăng nhanh chóng (<1 giờ) của mRNA-BNP sau tình trạng quá tải áp lực cấp tính của nhĩ và thất, những thay đổi này dẫn đến tăng tiết nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Ngoài ra, các yếu tố khác gây tiết ra NT-proBNP đã và đang được làm rõ [24],[45],[54].



Sơ đồ 1.2. Tổng hợp, phóng thích và tương tác các thụ thể của BNP và NT-proBNP [54]

Các peptide thải natri niệu (BNP và NT-proBNP) được phóng thích nhanh chóng sau tổn thương thiếu máu cơ tim cấp [24],[45],[47],[54]. Nồng độ NT-proBNP tăng sau thiếu máu cơ tim có lẽ do nhiều yếu tố khác nhau. Thiếu máu cơ tim gây ra tăng tình trạng căng giãn của tế bào cơ tim, dẫn đến rối loạn chức năng tâm thu và/hoặc tâm trương thất trái là tác nhân quan trọng gây phóng thích NT-proBNP huyết thanh [24],[41],[45],[54]. Mặc dù, rối loạn chức năng tâm thu cấp tính và suy bơm là yếu tố quan trọng gây phóng thích nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở bệnh nhân bệnh động mạch vành, nhưng tình trạng giãn tâm thất bất thường trong giai đoạn sớm của thiếu máu cơ tim xuất hiện trước khi thay đổi điện tim và đau thắt ngực cũng có thể gây phóng thích nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Sau thiếu máu cơ tim và NMCT cấp có tình trạng giãn và tái đồng bộ thất dẫn đến tăng áp lực trong thất và đường kính tâm thất gây phóng thích nồng độ NT-proBNP huyết thanh [24],[41].

Ngoài ra, thiếu máu cơ tim và giảm oxy tế bào cũng kích thích sản xuất NT-proBNP huyết thanh. Những yếu tố khác trong thiếu máu cơ tim bao gồm tăng tần số tim, những cytokin tiền viêm và nội tiết tố thần kinh như co mạch, chống bài niệu, phì đại và tế bào tăng sinh cũng gây kích thích tổng hợp NT-proBNP [20],[37],[41],[45]. Hơn nữa, thiếu máu cơ tim gây hoạt hóa biểu thị gen BNP tim dẫn đến tiết ra nồng độ NT-proBNP [41],[45],[47].

Các nghiên cứu cũng cho thấy liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với tổn thương xơ vữa động mạch vành ở những bệnh nhân có cấu trúc và chức năng thất trái bình thường. Ở những bệnh nhân bệnh động mạch vành, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan với kích thước vùng tổn thương cơ tim qua phương pháp chụp xạ hình cơ tim [45]. Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ở bệnh nhân HCVC có thể do các yếu tố phối hợp như lớn tuổi, tăng huyết áp, đái tháo đường và rối loạn chức năng thận [24].

Những hormon peptid thải natri niệu hệ tim mạch có tác động mạnh trên hệ tim mạch, dịch cơ thể và cân bằng điện giải [9]. Tác động sinh học chính của

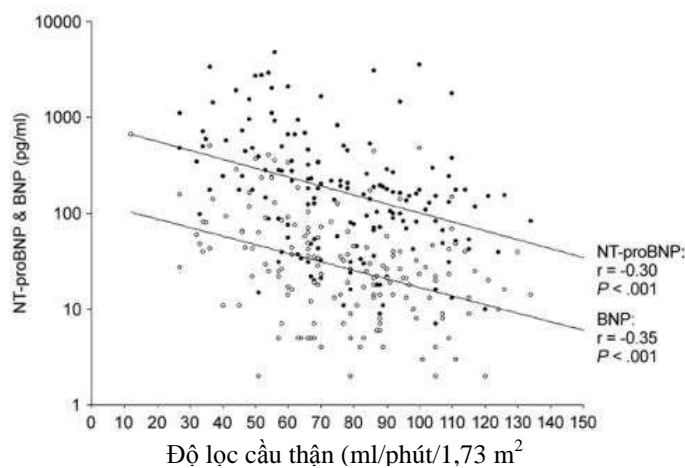
BNP huyết thanh là lợi niệu, thải natri niệu, gây dẫn mạch và ức chế hệ thần kinh giao cảm [9],[37],[54].

1.3. Sự thanh thải nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Phân tử BNP được thanh thải qua thận do gắn kết với thụ thể peptide thải natri niệu type C, cũng như bị phân cắt thành các phân đoạn protein thông qua hoạt động của men endopeptidase trung tính trong máu. Ngược lại, NT-proBNP không có cơ chế thanh thải chủ động mà nó được thải thụ động chính qua thận [37],[52].

Trước đây, các tác giả cho rằng NT-proBNP được thải duy nhất ở thận và phụ thuộc vào chức năng thận nhiều hơn BNP. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chứng minh rằng tỷ lệ bài tiết thận của BNP và NT-proBNP là như nhau và chỉ khoảng 15-20% [37].

Nghiên cứu sự thanh thải của thận đối với BNP và NT-proBNP huyết thanh cho thấy nồng độ BNP và NT-proBNP huyết thanh tương quan với độ lọc cầu thận là tương đương ($r = -0,35$ và $r = -0,3$ với $p < 0,001$ cả hai nhóm) [29].



Biểu đồ 1.1. Liên quan giữa độ lọc cầu thận với BNP và NT-proBNP [29]

Chức năng thận ảnh hưởng quan trọng đến cả nồng độ BNP và NT-proBNP huyết thanh. Khi độ lọc cầu thận bình thường, sự ảnh hưởng này tương tự giữa BNP và NT-proBNP. Nhưng độ lọc cầu thận thấp ($GFR < 30$ ml/phút)

ảnh hưởng đến NT-proBNP có thể ít hơn [12]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan nghịch với độ lọc cầu thận (bảng 1.2) [13].

Bảng 1.2. Tương quan giữa NT-proBNP và độ lọc cầu thận [13]

Nghiên cứu	N	Dân số	NT-proBNP
DeFilippi và cộng sự	207	Bệnh thận mạn	-0,31
Khan và cộng sự	54	Bệnh thận mạn	-0,45
Vickery và cộng sự	213	Bệnh thận mạn	-0,53
Austin và cộng sự	171	Bệnh thận mạn	-0,46
Richards và cộng sự	1049	Bệnh động mạch vành	-0,51
Luchner và cộng sự	469	Bệnh động mạch vành	-0,29
Kimmenade và cộng sự	178	Tăng huyết áp	-0,32
Anwaruddin và cộng sự	599	Khó thở	-0,55
DeFilippi và cộng sự	831	Khó thở	-0,42
Anwaruddin và cộng sự	209	Suy tim	-0,34
Kimmenade và cộng sự	720	Suy tim	-0,34
Bruch và cộng sự	142	Suy tim	-0,29

1.4. Định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Hunt và cộng sự là những người đầu tiên đưa ra phương pháp xét nghiệm định lượng NT-proBNP huyết thanh. Về sau, nhiều phương pháp định lượng khác được tìm ra và phát triển [9]. Tất cả các phương pháp này đều dựa trên sự cạnh tranh trực tiếp của kháng thể.

Hiện nay, xét nghiệm NT-proBNP huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch điện hóa quỳnh quang và phương tiện xét nghiệm hoàn toàn tự động được tìm ra và phát triển rộng rãi. Kháng thể gắn trực tiếp vào vị trí acid amin 1-21 và 39-50 của phân tử NT-proBNP [9].

Phân tích sinh hoá của NT-proBNP được tiến hành bằng xét nghiệm miễn dịch điện hóa huỳnh quang ECLIA (Electrochemiluminescence immunoassay) trên máy Roche Elecsys 2010 và phân tích xét nghiệm miễn dịch bằng

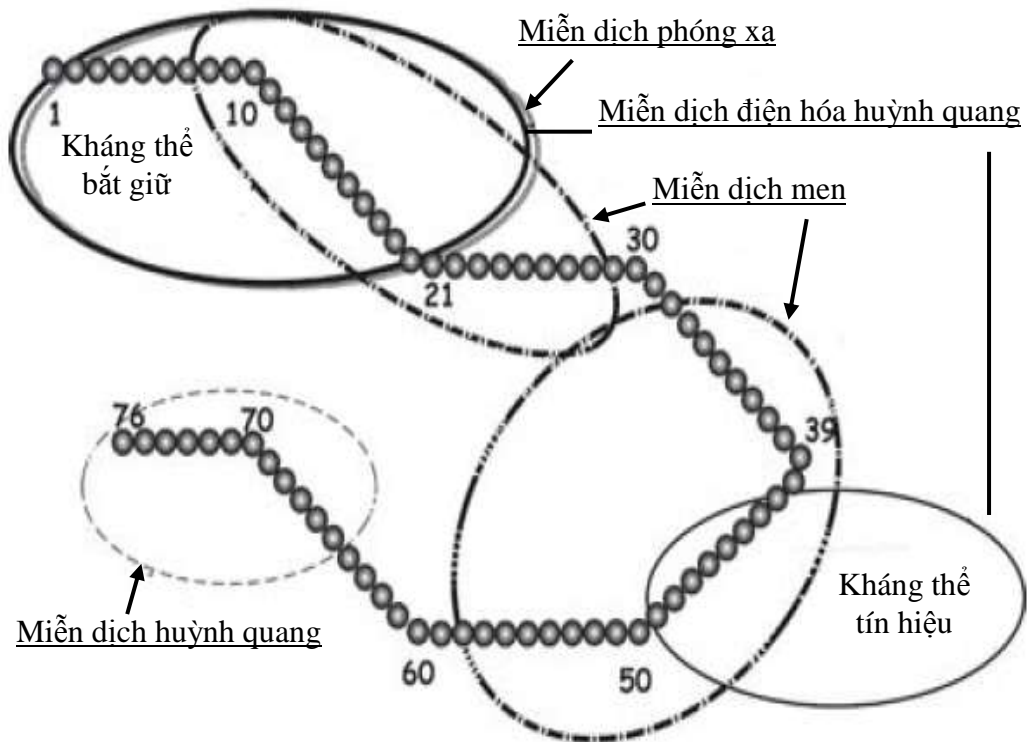
MODULAR ANALYTICS E170 [48]. Phương pháp định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh của hãng Roche bằng cách dùng 2 kháng thể đa dòng để kết hợp kháng nguyên tại vị trí đã bộc lộ là 1-21 và 39-50. Một vị trí được đánh dấu với Biotin và vị trí khác được đánh dấu bằng phức hợp Ruthenium, để gắn với NT-proBNP hình thành phức bộ “kẹp”. Sự phát hiện được hỗ trợ bởi chất đánh dấu vi mảnh Streptavidin. Phức hợp này sau đó được gắn kết thông qua phản ứng Biotin-Streptavidin.

Mẫu máu 1 ml sau khi lấy từ bệnh nhân được đựng vào ống nghiệm chứa sẵn K3-EDTA. Máu được quay ly tâm và tách huyết thanh, lưu trữ huyết thanh được 3 ngày ở nhiệt độ 2-8°C và 12 tháng khi được làm đông -20°C. Phản ứng chéo với kháng huyết thanh Aldosteron, ANP28, BNP32, CNP22, Endothelin, và Angiotensin I, Angiotensin II, Angiotensin III, Renin, NT-proANP là <0,001%. Giới hạn phát hiện của xét nghiệm là 5 pg/ml [48].

Các xét nghiệm định lượng NT-proBNP huyết thanh không đồng nhất kết quả. Việc phát hiện đoạn NT-proBNP phụ thuộc chính vào kháng thể gắn kết và phương pháp xét nghiệm đặc hiệu. Vì vậy, giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh cho kết quả khác nhau là điều tất nhiên [9].

Bảng 1.3. Các phương pháp định lượng NT-proBNP [9]

Tác giả	Phương pháp	Trung vị (pmol/L)
Hughes	Miễn dịch huỳnh quang	159 (120–245)
Schulz	Miễn dịch phóng xạ	29 (13–75)
Mueller	Miễn dịch men	78 (38–145)
Protera	Miễn dịch điện hóa huỳnh quang	6,1 ± 4,1



Sơ đồ 1.3. Phương pháp định lượng NT-proBNP huyết thanh [9]

Điều tra trong dân số để tìm ra ngưỡng giá trị NT-proBNP huyết thanh nhằm phát hiện ra những bất thường về cấu trúc và chức năng tim mạch, cũng như dự báo các biến cố tim mạch trong tương lai. Các nghiên cứu trong dân số chung, giá trị dự báo các biến cố tim mạch của nồng độ NT-proBNP tiên đoán tốt hơn BNP [12].

Galasko và cộng sự nghiên cứu 734 người ≥ 45 tuổi trong dân số để xác định giá trị bình thường của nồng độ NT-proBNP. Đối tượng là những người có huyết áp $< 160/90$ mmHg, độ lọc cầu thận ≥ 60 ml/phút, không có bất thường trên siêu âm tim và không có tiền sử thiếu máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại biên, đột quỵ, tăng huyết áp, đái tháo đường, suy tim hoặc dùng thuốc lợi tiểu quai [17].

Bảng 1.4. Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở người khỏe mạnh phân theo tuổi và giới [17]

	Tuổi 45-59		Tuổi ≥60	
	Nam	Nữ	Nam	Nữ
N	134	144	51	60
Trung vị (ng/L)	20	49	40	78
Trung bình (ng/L)	28	61	53	86
Trung bình + 2SD (ng/L)	82	145	143	195
Ngưỡng >97,5% bách phân vị (ng/L)	100	164	172	225

Độ tập trung giá trị bình thường của NT-ProBNP huyết tương đối với nam dưới 50 tuổi là <84 pg/ml, đối với nữ dưới 50 tuổi là <155 pg/ml và đối với nam 50-65 tuổi <194 pg/ml, nữ 50-65 tuổi <222 pg/ml [48]. Khoảng giới hạn xét nghiệm của nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 5-35000 pg/ml.

Hoàng Anh Tiên nghiên cứu giá trị nồng độ NT-pro-BNP huyết thanh ở người Việt Nam khỏe mạnh bình thường đối với nam là $31,88 \pm 28,84$ pg/ml và nữ là $43,38 \pm 16,43$ pg/ml [1].

Công thức chuyển đổi qua lại giữa pmol/L và pg/ml đối với NT-ProBNP [48]: $\text{pmol/l} \times 8,475 = \text{pg/ml}$; $\text{pg/ml} \times 0,118 = \text{pmol/l}$

1.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ NT-proBNP

Trong nghiên cứu dân số cộng đồng, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan nghịch với phân suất tổng máu thất trái và tương quan thuận với khối lượng cơ thất trái. Ngoài ra, nhiều yếu tố khác liên quan đến nồng độ NT-proBNP huyết thanh là tuổi, giới, thành phần cơ thể và chức năng thận.

1.5.1. Giới tính

Nồng độ NT-proBNP ở phụ nữ cao hơn nam giới [12],[52]. Sự khác biệt này có lẽ gián tiếp bởi estrogen, giả thuyết này được chứng minh qua khảo sát rằng những phụ nữ bổ sung estrogen cho thấy tăng nhẹ nồng độ BNP huyết

thanh hơn những người không bổ sung estrogen. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây chứng minh nồng độ peptide thải natri có liên quan với androgen hơn là estrogen. Nghiên cứu trong dân số phụ nữ trẻ, không thấy có sự liên quan giữa NT-proBNP và estrogen, nhưng có tương quan nghịch chặt chẽ với nồng độ testosterone tự do [12].

Ngoài ra, giả thuyết cho rằng các hormon giới tính ở phụ nữ trực tiếp tác động đến gen biểu hiện peptide thải natri niệu gây tăng phóng thích nồng độ NT-proBNP [52].

1.5.2. Tuổi

Nhiều nghiên cứu cho thấy mối tương quan thuận giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với lớn tuổi. Điều này có thể giải thích là do tăng khối lượng cơ tim và giảm độ lọc cầu thận [12],[52]. Mặc dù, phân tử NT-proBNP và BNP được phân tách ra với mức nồng độ như nhau nhưng sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và BNP với độ tuổi là khác nhau.

1.5.3. Béo phì

Nhiều nghiên cứu cho thấy mối tương quan nghịch giữa nồng độ BNP/NT-proBNP với chỉ số khối cơ thể [12],[52]. Cơ chế này là do các thụ thể thanh thải peptide thải natri niệu trong mô mỡ [52]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh không gắn kết với thụ thể thanh thải. Vì vậy, thành phần cơ thể chắc hẳn là ảnh hưởng đến tổng hợp và phóng thích peptide thải natri niệu hơn là sự thanh thải [12]. Krauser và cộng sự đề nghị rằng chỉ số khối cơ thể gây giảm tiết các peptide thải natri niệu [52].

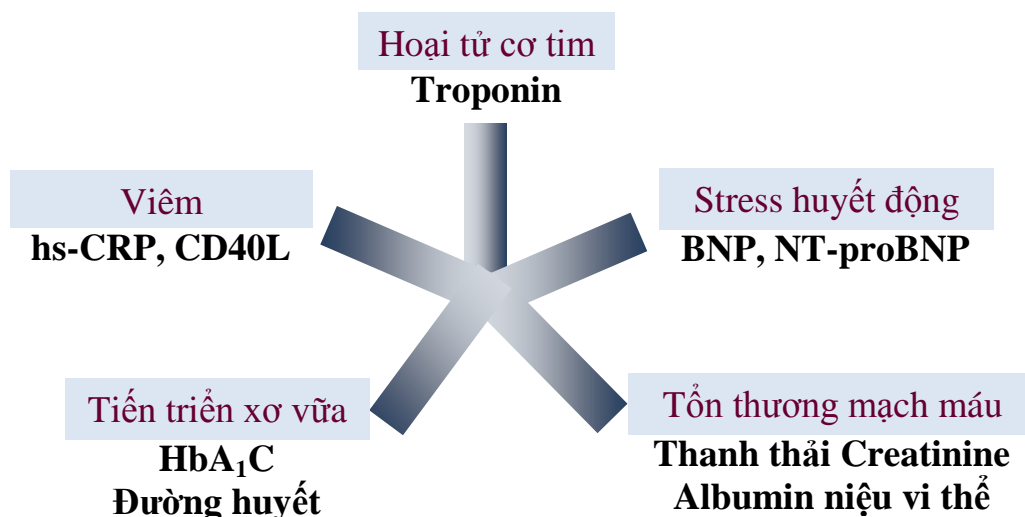
Hơn nữa, nghiên cứu Dallas Heart chứng minh mối tương quan nghịch giữa trọng lượng cơ thể với NT-proBNP và không tương quan đến khối mỡ cơ thể dựa vào kết quả phân tích đa biến được hiệu chỉnh bởi tuổi, giới, chủng tộc, đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sử NMCT, khối cơ và thể tích cuối tâm trương thất trái [10].

Bảng 1.5. Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và thành phần cơ thể [10]

NT-proBNP giảm	Tỷ số chênh (95% CI)	
	Nam	Nữ
BMI (mỗi 5 kg/m ²)	1,42 (1,20-1,68)	1,19 (1,08-1,31)
Khối lượng mỡ cơ thể (mỗi 10 kg)	1,05 (0,85-1,32)	0,94 (0,79-1,11)
Khối lượng nạc cơ thể (mỗi 10 kg)	1,55 (1,21-1,99)	1,63 (1,20-2,20)
NT-proBNP thấp: tứ vị thấp nhất (<7,6 ng/L nam và <20,4 ng/L nữ)		

2. NỒNG ĐỘ NT-proBNP HUYẾT THANH TRONG HỘI CHỨNG VÀNH CẤP

Năm 2003, Morrow và Braunwald đã cho thấy vai trò quan trọng của các chất chỉ điểm sinh học ở bệnh nhân HCVC, BNP và NT-proBNP giữ vai trò trong thay đổi huyết động ở bệnh nhân HCVC [40].



Sơ đồ 2.1. Chất chỉ điểm sinh học trong HCVC [40]

2.1. Dự đoán các biến cố tim mạch trong dân số chung

Nhiều nghiên cứu quan tâm đến giá trị tiên đoán nguy cơ tử vong hoặc các biến cố tim mạch của nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong dân số. Nghiên cứu tiên cứu về nồng độ NT-proBNP, CRP và albumin/ creatinin niệu, và theo dõi 5 năm ở 626 người từ 50-89 tuổi. Sau khi điều chỉnh các yếu tố nguy cơ tim mạch và creatinin huyết thanh, nồng độ NT-proBNP >80th bách phân vị sẽ tăng nguy cơ tử vong gấp 2 lần và 3,24 lần các biến cố tim mạch chính. Giá trị dự đoán nguy cơ của NT-proBNP tốt hơn CRP siêu nhạy [30].

Trong nghiên cứu 2656 dân số và theo dõi 9,4 năm, nồng độ NT-proBNP và albumin/creatinin niệu có giá trị dự báo tử vong tim mạch, nhưng hs-CRP không có ý nghĩa dự báo [44].

Tương tự, nghiên cứu trên 1135 dân số ở độ tuổi trung bình 71 tuổi và theo dõi trong 10 năm [58]. Kết quả là 136 trường hợp tử vong do tim mạch,

những trường hợp có nồng độ NT-proBNP huyết thanh >309 ng/L tăng nguy cơ tử vong tim mạch 4,1 lần (2,86-5,88), $p<0,001$. Ngoài ra, các yếu tố giúp dự báo nguy cơ tim mạch khác gồm troponin I, cystatin C và CRP.

Nghiên cứu trên 1991 dân số không có suy tim dựa vào khám lâm sàng và siêu âm tim, và được theo dõi 5,6 năm. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh có ý nghĩa tiên lượng tử vong sau khi điều chỉnh các nguy cơ truyền thống và siêu âm tim bất thường [39].

2.2. Thời điểm định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Những nghiên cứu xác định thời điểm tốt nhất để định lượng nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân hội chứng vành cấp vẫn còn ít.

Giá trị nồng độ NT-proBNP của bệnh nhân trong 3 giờ đầu sau khi xuất hiện triệu chứng thiếu máu cơ tim trong giới hạn bình thường và đạt đỉnh sau 24 giờ [19].

Trong nghiên cứu FRISC-II trên 3489 bệnh nhân HCVC vành cấp không ST, thời điểm định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 38 giờ sau đau thắt ngực và giảm dần dần sau 6 tháng ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên [32].

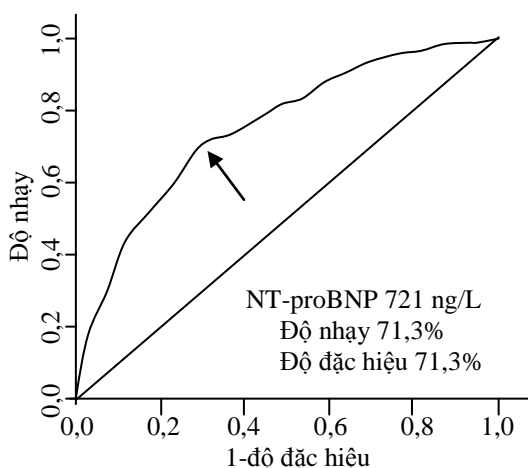
Nghiên cứu của Weber và cộng sự trên 765 bệnh nhân HCVC cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh được phóng thích sau HCVC có giá trị phân tầng nguy cơ các biến cố tim vào thời điểm 24-36 giờ đầu của bệnh [56].

Nghiên cứu PRISM trên 1791 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên, nồng độ NT-proBNP trong 72 giờ sau nhập viện là yếu tố tiên đoán tử vong hoặc NMCT tái phát trong 30 ngày [21].

Tóm lại, thời điểm định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở bệnh nhân HCVC là <24 giờ hoặc sau 2-5 ngày khi khởi phát triệu chứng đau thắt ngực [41],[52].

2.3. NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong

Theo dõi tỷ lệ tử vong trong vòng 3,6 năm trên 1552 bệnh nhân bệnh động mạch vành, số bệnh nhân tử vong ở nhóm NT-proBNP ≤ 721 ng/L là 49 và 122 bệnh nhân ở nhóm NT-proBNP > 721 ng/L (6,6% so với 29,5%; OR= 5,2; $p < 0,001$) [43]. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân bệnh động mạch vành là 721 ng/L (độ nhạy 71,3% và độ đặc hiệu 71,3%) [43].



Biểu đồ 2.1. Nồng độ NT-proBNP tiên lượng bệnh động mạch vành [43]

Bắt đầu năm 2002, một số nghiên cứu lớn đã chứng minh một cách thuyết phục mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên với các biến cố tim mạch hoặc tử vong ngắn hạn và dài hạn [22],[25].

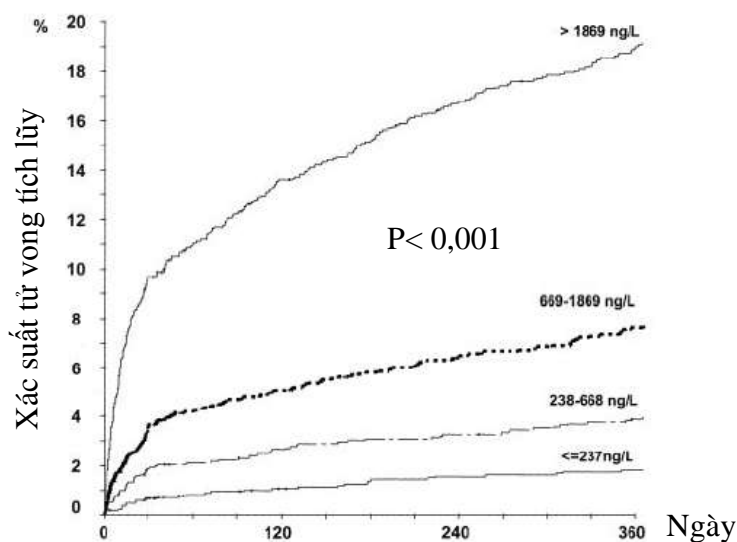
Nghiên cứu FAST trên 755 bệnh nhân đau thắt ngực nhập viện tại đơn vị tim mạch can thiệp nghi ngờ HCVC không có ST chênh lên cho thấy giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 400 ng/L (111-1646). Mức giá trị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng khác nhau giữa các nguyên nhân gây đau ngực (bảng 2.1) [25].

Bảng 2.1. Giá trị nồng độ NT-proBNP theo các nguyên nhân đau ngực

	NT-proBNP lúc nhập viện (ng/L)
Không phải nguyên nhân tim mạch/ Không rõ nguyên nhân	126 (49–415)
ĐTNKÔĐ/ĐTN	409 (130–1,389)
NMCT cấp	1,089 (326–3,668)

Trong 407 bệnh nhân bệnh động mạch vành không ổn định, nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP ≥ 1654 ng/L có nguy cơ tử vong hơn 26 lần so với nhóm NT-proBNP ≤ 112 ng/L [25].

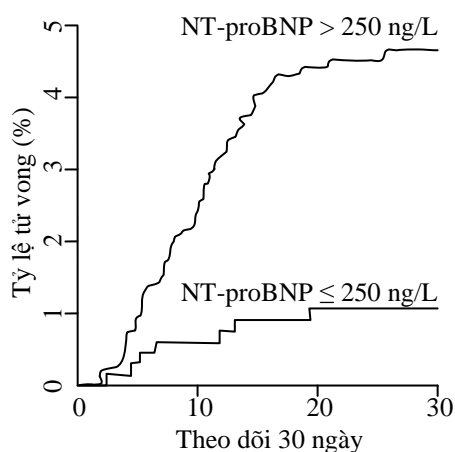
Thử nghiệm GUSTO-IV trên 6809 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên, giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 669 ng/L [22]. Tỷ lệ tử vong 1 năm ở các nhóm tứ vị (NT-proBNP ≤ 237 ng/L, 238-668 ng/L, 669-1869 ng/L và > 1869 ng/L) khác nhau có ý nghĩa là 1,8 – 3,9 – 7,7 và 19,2, $p < 0,001$. Nguy cơ NMCT trong 30 ngày ở các nhóm tứ vị là 2,7 – 5,4 – 5,7 – 7,5% với $p < 0,001$.



Biểu đồ 2.2. Tử vong 1 năm theo tứ phân vị nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên [22]

Trong một phân tích khác của thử nghiệm GUSTO-IV, nồng độ NT-proBNP huyết thanh ở nhóm tử vong hoặc NMCT trong 30 ngày cao hơn nhóm sống còn hoặc không NMCT ($p < 0,001$) [57]. So sánh với nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP ≤ 237 ng/L, nguy cơ tử vong 30 ngày tăng gấp 3 lần ở nhóm NT-proBNP > 1896 ng/L ($p < 0,012$). Ngoài ra, các yếu tố khác giúp tiên lượng tử vong hoặc NMCT trong 30 ngày ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên gồm tuổi, cân nặng, nhịp tim, độ thanh thải creatinine, đoạn ST lõm xuống và troponin T.

Nghiên cứu PRISM trên 1791 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên, điểm cắt nồng độ NT-proBNP huyết thanh giúp tiên lượng tử vong hoặc các biến cố tim mạch ngắn hạn 30 ngày là 250 ng/L [21]. Tần suất tử vong hoặc NMCT tăng có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP cao (> 250 ng/L) sau 7 ngày (5,3% so với 1,6%; $p < 0,001$) và 30 ngày (9,8% so với 2,9%; $p < 0,001$). Nguy cơ tương đối tử vong hoặc NMCT khi nồng độ NT-proBNP > 250 ng/L là 2,68 (95% CI: 1,66-4,34; $p < 0,001$).

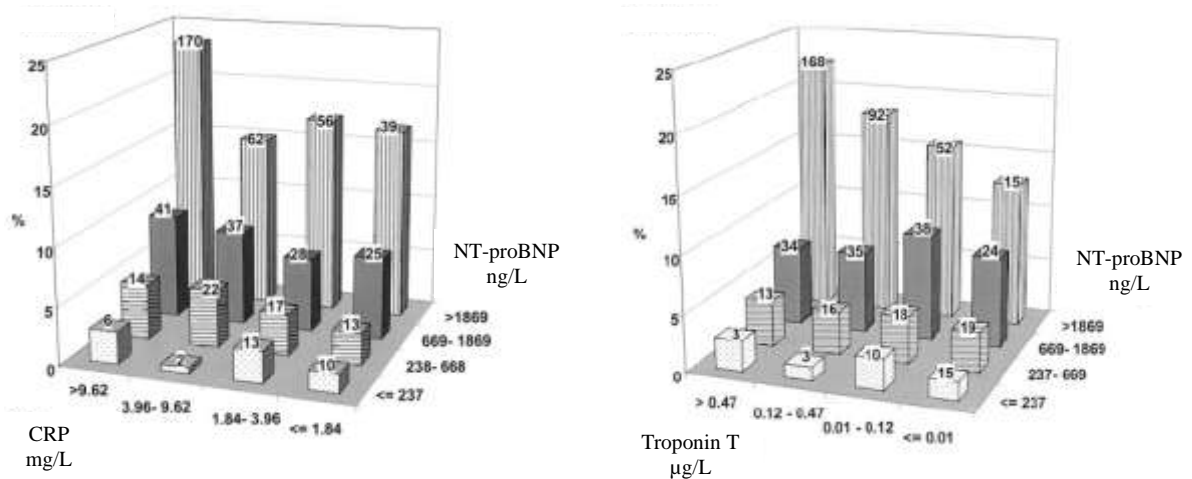


Biểu đồ 2.3. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tử vong 30 ngày ở bệnh nhân HCVC không ST chênh lên [21]

Thử nghiệm FRISC-II trên 3489 bệnh nhân HCVC không ST chênh lên [32]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 526 ng/L (207-1237) và sau 6 tháng là

238 ng/L (114-519). Giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP tăng cao ở nhóm tử vong hơn so với nhóm sống còn, 1140 ng/L (359-2523 ng/L) so với 511 ng/L (197-1184 ng/L), $p < 0,001$. Kết luận: NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong dài hạn (2 năm) ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên.

Nhìn chung, các nghiên cứu đều cho thấy mức nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên là yếu tố tiên lượng tử vong và độc lập với các yếu tố tiên lượng khác như tuổi, giới, đái tháo đường, tiền sử NMCT, troponin T, CRP, thanh thải creatinin và nhịp tim [22],[25],[32]. Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP huyết thanh có thể phối hợp với các yếu tố khác giúp tiên lượng tử vong hoặc các biến cố tim mạch tốt hơn.



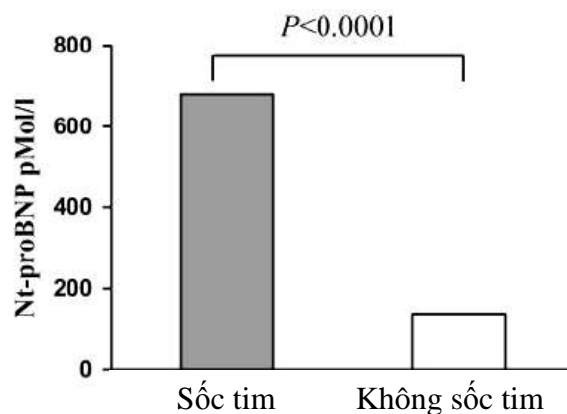
Biểu đồ 2.4. Tiên lượng tử vong 1 năm ở bệnh nhân HCVC của nồng độ NT-proBNP kết hợp với CRP hoặc Troponin T [22]

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh là yếu tố tiên lượng độc lập nguy cơ tử vong ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên sau khi hiệu chỉnh các dấu hiệu lâm sàng, điện tâm đồ và men troponin. Nhóm bệnh nhân có nồng độ troponin T $< 0,01 \mu\text{g/L}$ thì mức nồng độ NT-proBNP là 204 (72-738) ng/L [25]. Nhóm bệnh nhân có nồng độ troponin T $\geq 0,01 \mu\text{g/L}$, mức nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 1639 (491-5,382) ng/L. Mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với nồng độ troponin T là $r = 0,45$, $p = 0,01$.

Bệnh nhân NMCT cấp có nguy cơ tử vong cao hơn bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định. Mọi liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh với tử vong ở bệnh nhân NMCT cấp cũng được đề cập trong các nghiên cứu.

Tác giả Lorgis nghiên cứu trên 3291 bệnh nhân NMCT cấp có độ tuổi trung bình 68 ± 14 tuổi [34]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh là 1053 pg/ml (300-3472 pg/ml). Giá trị trung vị của tứ phân vị là 367 (119-1050), 696 (201-1950), 1536 (534-4146) và 3774 (1168-9724) pg/ml, có tỷ lệ tử vong tim mạch tương ứng là 3,0%; 5,5%; 12,5% và 24,2%, $p < 0,001$.

Nghiên cứu trên 560 bệnh nhân NMCT cấp của tác giả Vergès và cộng sự cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng cao có ý nghĩa ở nhóm đái tháo đường so với không đái tháo đường, phụ nữ so với nam giới, nhồi máu vùng trước so với vùng khác [53]. Trong nghiên cứu có 43 bệnh nhân tử vong tại bệnh viện. Nồng độ NT-proBNP ở nhóm tử vong là 800 (147-3915) pmol/L so với 143 (55-357) pmol/L nhóm sống còn, $p < 0,0001$. Đặc biệt, nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân NMCT cấp có choáng tim tăng cao có ý nghĩa so với nhóm chứng, 680 (164-1577) so với 137 (53-336) pmol/L, $p < 0,0001$.



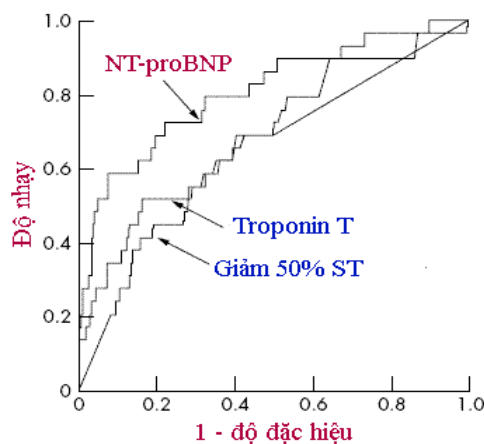
Biểu đồ 2.5. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân NMCT cấp choáng tim và không choáng tim [53]

Tác giả Khan và cộng sự khảo sát trên 384 bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng cao ở nhóm tử vong là 5815,8

(20,1-11269,9) so với 767,6 (0,3-11779,0) fmol/ml, $p < 0,001$ [26]. Tỷ số rủi ro tử vong 1 năm ở mức nồng độ NT-proBNP 1459 fmol/ml là 2,99 (95% CI: 1,71-7,66, $p = 0,022$).

Nghiên cứu trên 1179 bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên cho thấy giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng cao có nguy cơ tử vong hoặc suy tim mạn trong 30 ngày, ở nhóm NT-proBNP (104,4-308 pg/ml) có nguy cơ tăng 1,43 lần và 2,86 lần ở nhóm NT-proBNP (>308 pg/ml) so với nồng độ NT-proBNP trung vị là 104,4 pg/ml [50].

Bên cạnh đó, nghiên cứu của Björklund và cộng sự trên 782 bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên cho thấy giá trị trung vị của nồng độ NT-proBNP là 742 ng/L (395-1894) [7]. Tỷ lệ tử vong 1 năm sau NMCT cấp có ST chênh lên ở nhóm NT-proBNP >742 ng/L cao hơn nhóm NT-proBNP <742 ng/L (6,5% so với 23,5%) và nguy cơ tử vong tăng gấp 4,4 lần (95% CI: 2,2-9,0, $p < 0,001$). Đặc biệt, NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tốt hơn Troponin và thay đổi 50% đoạn ST.



Biểu đồ 2.6. Đường cong tử vong 1 năm theo NT-proBNP, troponin T và thay đổi đoạn ST ở bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên [7]

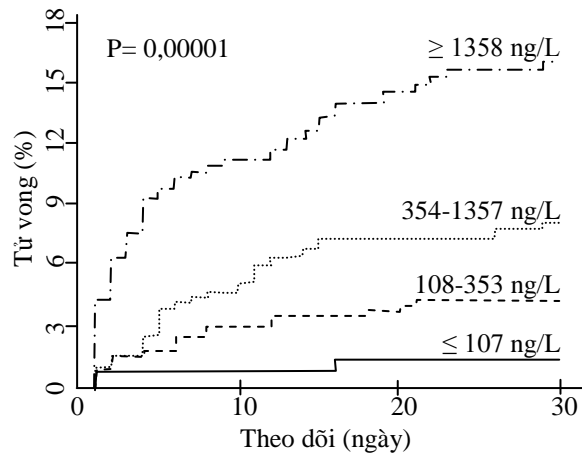
Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu về giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong tiên lượng ở bệnh nhân HCVC và ghi nhận những khác biệt giữa nhóm NMCT cấp có ST chênh lên và HCVC không có ST chênh lên.

Nghiên cứu trên 609 bệnh nhân HCVC trong đó 204 NMCT cấp có ST chênh lên, 220 NMCT không có ST chênh lên và 185 ĐTNKÔĐ được theo dõi 51 tháng. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân HCVC, NMCT cấp có ST chênh lên là 1034 pmol/L(390-2076), NMCT không có ST chênh lên là 644 pmol/L (217-1507) và ĐTNKÔĐ là 179 pmol/L (62-477) [46]. Nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP huyết thanh cao (>545 pmol/L) nguy cơ tử vong tăng gấp 3,9 lần so với nhóm bệnh nhân với nồng độ NT-proBNP thấp [46]. Quan trọng hơn là nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan chặt chẽ với tử vong, ngay cả khi chỉnh lý các yếu tố tuổi, phân độ Killip và phân suất tổng máu thất trái qua siêu âm tim (Bảng 2.2).

Bảng 2.2. Mô hình đa biến tiên lượng tử vong ở bệnh nhân HCVC

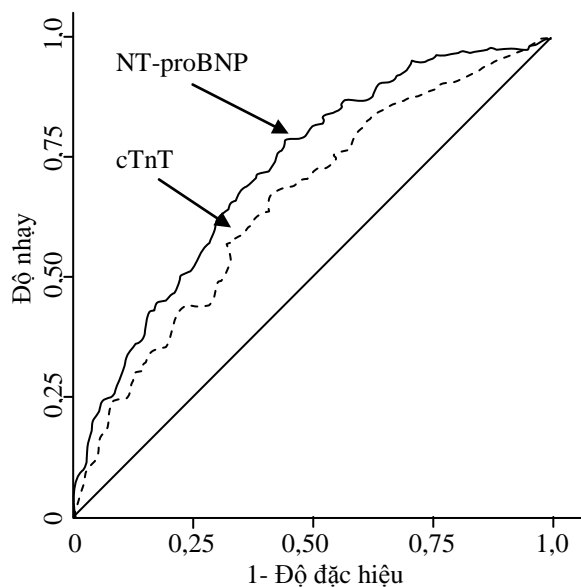
Yếu tố	RR (95% CI)	p
Tuổi >66	2,5 (1,4-4,3)	0,001
LVEF <47%	1,9 (1,1-3,1)	0,01
Độ killip >1	3,2 (1,9-5,5)	<0,0001
NT-proBNP >545 pmol/L	2,1 (1,1-3,9)	0,02
LVEF (left ventricular ejection fraction): phân suất tổng máu thất trái		

Nghiên cứu 1756 bệnh nhân HCVC tại 11 đơn vị mạch vành ở Ý, trong đó 1138 bệnh nhân được chẩn đoán HCVC không có ST chênh lên. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP là yếu tố tiên lượng độc lập với điện tâm đồ và men troponin, và liên quan chặt chẽ với tỷ lệ tử vong trong 30 ngày [18]. Tỷ lệ tử vong ở nhóm nồng độ NT-proBNP <108 ng/L là 1% và nhóm NT-proBNP >1357 ng/L là 18%.



Biểu đồ 2.7. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh và tỷ lệ tử vong 30 ngày ở bệnh nhân HCVC [18]

Ngoài ra, giá trị nồng độ NT-proBNP >437 ng/L là yếu tố tiên lượng tử vong tốt hơn troponin T $>0,1$ $\mu\text{g/L}$, diện tích dưới đường cong của NT-proBNP (0,727; 95% CI: 0,680-0,775) so với Troponin T (0,658; 95% CI: 0,604-0,712), $p=0,01$ [18]. Ở bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên, điểm cắt của nồng độ NT-proBNP là 437 ng/L (độ nhạy 70,8% và độ đặc hiệu 69%). Nhóm NMCT không có ST chênh lên và ĐTNKÔĐ là 794 ng/L (độ nhạy 76,9% và độ đặc hiệu 61,9%).



Biểu đồ 2.8. NT-proBNP và Troponin T trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân HCVC [18]

Tác giả Weber và cộng sự phân tích dữ liệu trong 2 nghiên cứu trên 2614 bệnh nhân HCVC, cho thấy nồng độ NT-proBNP >473 pg/ml giúp phân tầng nguy cơ các biến cố tim mạch 6 tháng ở nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp có nồng độ Troponin T bình thường ($\leq 0,01$ ng/ml) (Bảng 2.3) [55].

Bảng 2.3. Nồng độ NT-proBNP ở HCVC có Troponin T $\leq 0,01$ ng/ml [55]

	Bad Nauheim ACS (N= 1131)	PACS (N= 1483)
Troponin T (+)	157 so với 815 pg/ml	120 so với 611 pg/ml
Tử vong	2047 so với 154 pg/ml	637 so với 117 pg/ml
NT-proBNP>474pg/ml	Tử vong 12,3% so với 1,3% HR= 9,56 (95% CI: 2,42-37,7)	8,5% so với 1,5% HR= 5,02 (95% CI: 2,04-12,3)
PACS: Prognosis in Acute Coronary Syndromes. p< 0,001		

Tóm lại, nồng độ NT-proBNP huyết thanh là yếu tố tiên lượng chặt chẽ và độc lập với tần suất tử vong ở bệnh nhân HCVC được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lớn.

Bảng 2.4. Điểm cắt NT-proBNP và nguy cơ tử vong ở HCVC

Tác giả	N	Thời gian	NT-proBNP	OR (95% CI)
Hesschen[21]	1791 ^(*)	30 ngày	250 ng/L	2,68 (1,66-4,34)
Galvani[18]	1756 ^(***)	30 ngày	437 ng/L	-
James[22]	6809 ^(*)	30-365 ngày	669 ng/L	1,97 (1,48-2,61)
Weber[55]	1483 ^(***)	6 tháng	474 pg/ml	5,02 (2,04-12,33)
Björklund[7]	782 ^(**)	1 năm	742 ng/L	4,4 (2,2-9,0)
Omland[46]	609 ^(***)	51 tháng	545 pmol/L	2,4 (1,1-5,4)
^(*) : HCVC không có ST chênh lên ^(**) : NMCT cấp có ST chênh lên ^(***) : HCVC				

Bảng 2.5. NT-proBNP giữa tử vong và sống còn ở HCVC

Nghiên cứu	N	Nồng độ NT-proBNP		P
		Sống còn	Tử vong	
Lindahl[32]	3489 ^(*)	511 ng/L	1140 ng/L	< 0,001
Westerhout[57]	7800 ^(*)	635 ng/L	2926 ng/L	< 0,001
Vergés[53]	560 ^(**)	143 pmol/L	800 pmol/L	< 0,0001
Khan[27]	1033 ^(****)	782,5 pmol/L	4159,1 pmol/L	< 0,0001
Omland[46]	609 ^(***)	442 pmol/L	1306 pmol/L	<0,0001

(*): NMCT không có ST chênh lên và ĐTNKỒĐ
(**): NMCT cấp
(***): Hội chứng vành cấp

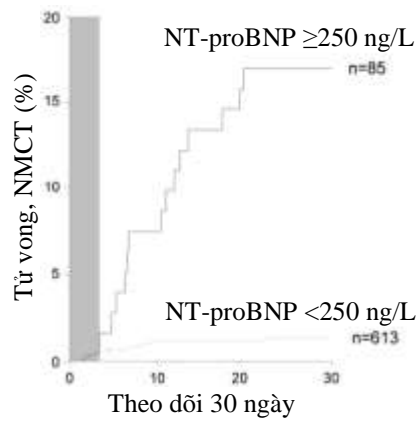
2.4. Tiên lượng các biến cố tim mạch chính

2.4.1. Nhồi máu cơ tim

Nghiên cứu GUSTO-IV trên 6809 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên cho thấy nguy cơ mắc biến cố NMCT cấp trong vòng 30 ngày có liên quan đến tình trạng tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh [22]. Tỷ lệ biến cố NMCT trong 30 ngày là 2,7% (46); 5,4% (91); 5,7% (98) và 7,5% (128) tương ứng các nhóm NT-proBNP (≤ 237 , 238-668, 669-1869 và >1869 ng/L), $p < 0,001$. Tuy nhiên, nồng độ NT-proBNP huyết thanh không phải là yếu tố tương quan độc lập với biến cố NMCT.

Nguy cơ tử vong hoặc NMCT của bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên ở nhóm NT-proBNP >1896 ng/L tăng gấp 2 lần so với nhóm NT-proBNP ≤ 237 ng/L [57].

Đánh giá giá trị tiên lượng các biến cố tim mạch chính (tử vong hoặc NMCT) trong vòng 30 ngày của nồng độ NT-proBNP huyết thanh vào thời điểm 72 giờ sau nhập viện trên 1401 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên cho thấy NT-proBNP >250 ng/L so với <250 ng/L là 16,5% so với 0,8%, $p < 0,001$ [21].



Biểu đồ 2.9. NT-proBNP và biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân HCVC không ST chênh lên [21]

Nghiên cứu trên 877 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên trong thử nghiệm FRISC [14], nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan chặt chẽ đến biến cố NMCT trong thời gian 6 tuần và 6 tháng [HR= 1,4 (1,2-1,7), p= 0,001 và HR= 1,4 (1,1-1,8), p= 0,006] sau khi hiệu chỉnh các yếu tố tuổi, giới, đái tháo đường, suy tim và tiền sử NMCT.

Nghiên cứu trên 1756 bệnh nhân HCVC, tỷ lệ các biến cố thiếu máu cơ tim gia tăng theo tứ phân vị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh (NMCT từ 2,3% đến 3,6%, p >0,05 và thiếu máu cơ tim tái phát từ 10,6% đến 18,6%, p= 0,005) [18].

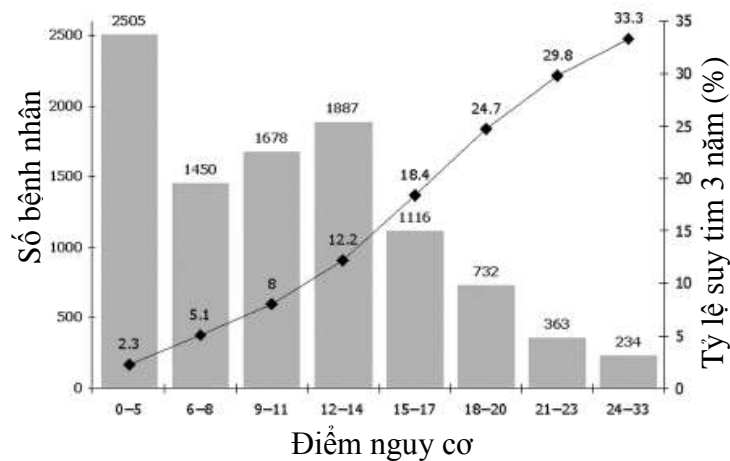
Nhiều nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan chặt chẽ với tử vong ở bệnh nhân HCVC là do liên quan chính đến tần suất rối loạn chức năng thất trái. Tác giả Rolandi nghiên cứu trên 393 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên có phân suất tống máu thất trái $\geq 40\%$ trong dữ liệu 1483 bệnh nhân của thử nghiệm PACS [49]. So sánh với nhóm NT-proBNP < 586 pg/ml, những bệnh nhân với nồng độ NT-proBNP huyết thanh ≥ 586 pg/ml có tần suất tử vong cao (9,6% so với 2,3%; p= 0,002), NMCT (9,6% so với 3,2%; p= 0,01) và tử vong hoặc NMCT (16,9% so với 5,5%; p= 0,001) trong vòng 6 tháng.

2.4.2. Rối loạn chức năng thất trái

Suy tim sau NMCT là một yếu tố tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu VALIANT trên 11040 bệnh nhân NMCT ổn định, 1139 (10,3%) bệnh nhân suy tim phải nhập viện trong khoảng thời gian trung bình 25 tháng [31]. Tần suất tích lũy của suy tim phải nhập viện tăng 3,4% mỗi năm, suy tim và tử vong tim mạch tăng 5,7% mỗi năm. Suy tim gây tăng nguy cơ tử vong gấp 8 lần. Các yếu tố chính giúp tiên đoán suy tim sau NMCT gồm lớn tuổi, đái tháo đường, tiền sử NMCT và giảm chức năng thận (Bảng 2.6).

Bảng 2.6. Thang điểm nguy cơ suy tim sau NMCT

Yếu tố	Điểm	Yếu tố	Điểm
Tuổi		Chủng tộc	
< 50	0	Da trắng hoặc Châu Á	0
51-60	4	Châu Phi hoặc Mỹ	6
61-70	5	Khác	4
71-80	9	Đái tháo đường	
> 80	10	Không	0
		Có	5
Tiền sử NMCT trước		Bệnh mạch máu ngoại biên	
Không	0	Không	0
Có	5	Có	5
Phân độ NYHA ngày 45		Blóc nhánh trái mới	
Độ I	0	Không	0
Độ II	3	Có	5
Độ III	5	Độ killip	
Độ IV	9	1 hoặc 2	0
		3 hoặc 4	3



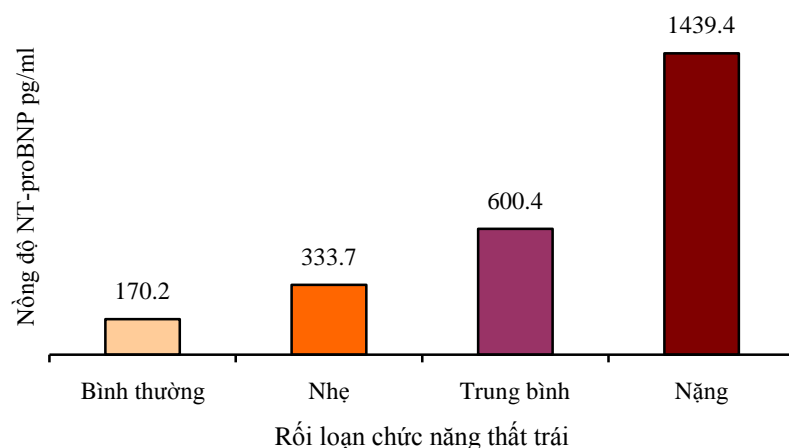
Biểu đồ 2.10. Tần suất suy tim sau NMCT theo thời gian [31]

Tác giả Galvani cho thấy tần suất suy tim nặng (phù phổi cấp hoặc choáng tim) tăng theo tứ phân vị của nồng độ NT-proBNP (từ 2,1% đến 9,0%; $p=0,0001$) ở cả bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên và HCVC không có ST chênh lên [18]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh là yếu tố tiên đoán độc lập với tình trạng suy tim nặng.

Nghiên cứu trên 4162 bệnh nhân HCVC cho thấy nồng độ BNP là yếu tố tiên đoán độc lập với nguy cơ suy tim sau HCVC [51]. Nhóm bệnh nhân có nồng độ BNP >80 ng/L sẽ tăng nguy cơ suy tim gấp 4,2 lần, $p<0,001$. Tần suất suy tim liên quan đến mức tăng của nồng độ BNP.

Nghiên cứu trên 1483 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên. Chức năng thất trái bình thường ($EF \geq 50\%$), rối loạn chức năng thất trái: nhẹ ($EF 40-49\%$), trung bình ($EF 30-39\%$) và nặng ($EF < 30\%$). Mức gia tăng nồng độ NT-proBNP liên quan có ý nghĩa với sự giảm chức năng thất trái ($p<0,0001$) [15].

Sự tương quan nghịch giữa phân suất tổng máu thất trái với giá trị nồng độ NT-proBNP lúc nhập viện ($r = -0,33$, $p<0,001$) và sau 1 ngày ($r = -0,51$, $p<0,001$) trong nghiên cứu trên 765 bệnh nhân HCVC [56]. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho rằng nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan nghịch với phân suất tổng máu thất trái [32],[42],[46].



Biểu đồ 2.11. Liên quan giữa NT-proBNP và chức năng thất trái sau HCVC không ST chênh lên [15]

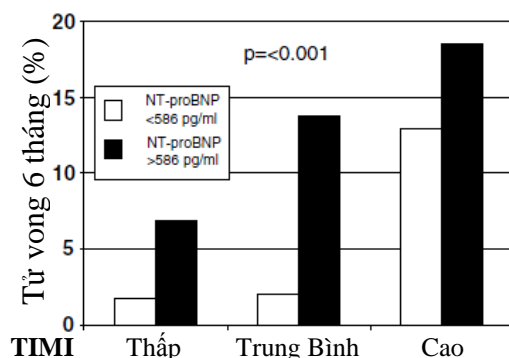
Kết quả nghiên cứu trên 418 bệnh nhân NMCT cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh khi xuất viện tăng có tương quan nghịch với phân suất tổng máu thất trái, $p < 0,001$. Ở những bệnh nhân suy tim, điểm cắt nồng độ NT-proBNP để phát hiện suy tim nặng (phân suất tổng máu thất trái $< 35\%$) là 348 pg/ml (độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 69%) [35].

2.5. Liên quan giữa NT-proBNP và các thang điểm tiên lượng

Hiện nay, nhiều thang điểm tiên lượng nguy cơ tử vong và/hoặc các biến cố tim mạch chính sau HCVC. Trong đó, thang điểm nguy cơ TIMI và mô hình nguy cơ GRACE cho thấy giá trị hiệu quả qua nhiều công trình nghiên cứu lớn và được Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ và Châu Âu công nhận. Gần đây, các nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa giá trị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong tiên lượng các biến cố tim mạch ở bệnh nhân HCVC với các thang điểm nguy cơ.

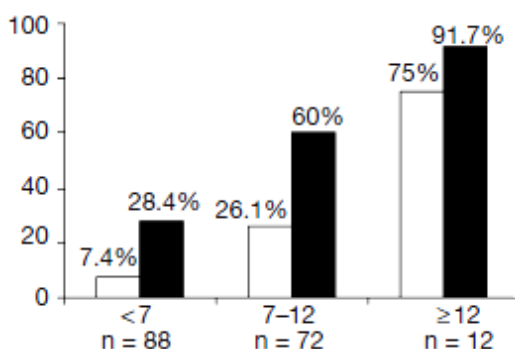
Bazzino và cộng sự nghiên cứu trên 1483 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên, nguy cơ tử vong hoặc NMCT mới trong 6 tháng gia tăng ở nhóm nguy cơ cao theo TIMI (4,7%, 11,6% và 25%, $p < 0,001$). Diện tích đường cong

ROC tăng từ $0,66 \pm 0,03$ lên $0,74 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) khi thang điểm nguy cơ TIMI được phân tầng bởi nồng độ NT-proBNP >586 pg/ml [5].



Biểu đồ 2.12. Tỷ suất tử vong theo NT-proBNP và thang điểm TIMI [5]

Bên cạnh đó, nghiên cứu trên 172 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên cho thấy nồng độ creatinine, NT-proBNP và thang điểm nguy cơ TIMI là những yếu tố tiên lượng tử vong hoặc các biến cố tim mạch trong 30 ngày và 6 tháng. Tỷ số nguy cơ tăng 1,41 lần cho mỗi điểm nguy cơ TIMI, 2,18 lần cho mỗi mg/dL creatinine và 2,65 lần cho NT-proBNP >400 pg/mL [36]. Tác giả đã thành lập mô hình TIMI mở rộng giúp tiên lượng ở bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên: [thang điểm TIMI + (2 x creatinine [mg/dL]) + (3, nếu NT-proBNP >400 pg/mL)]. Diện tích dưới đường cong của thang điểm TIMI là 0,65 (95% CI: 0,55-0,76) và mô hình TIMI mở rộng là 0,77 (95% CI: 0,68-0,86) với độ nhạy 62,8% và độ đặc hiệu 81,8%.

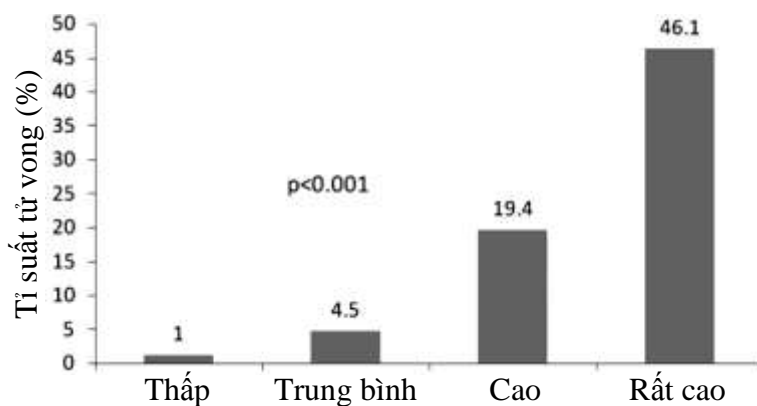


Biểu đồ 2.13. Tử vong và biến cố tim mạch trong 30 ngày và 6 tháng theo mô hình TIMI mở rộng [36]

Nghiên cứu trên 154 bệnh nhân HCVC không có ST chênh lên với phân suất tổng máu thất trái bình thường ($\geq 52\%$). Trong phân tích tương quan đa biến, cả thang điểm nguy cơ TIMI và nồng độ NT-proBNP huyết thanh đều tiên lượng chặt chẽ với tử vong (OR= 4,6; p= 0,001 và OR= 6,6; p< 0,001) [23]. Điểm cắt nồng độ NT-proBNP ở nhóm nguy cơ rất cao là 5225 pg/ml chiếm 46,1% tử vong. Thành lập mô hình nguy cơ TIMI mở rộng với nồng độ NT-proBNP huyết thanh:

- Nhóm nguy cơ rất cao: NT-proBNP >5225 pg/ml.
- Nhóm nguy cơ cao: nhóm nguy cơ cao theo TIMI hoặc nhóm nguy cơ trung bình theo TIMI với NT-proBNP >2827 pg/ml.
- Nhóm nguy cơ trung bình: nhóm nguy cơ trung bình theo TIMI với NT-proBNP ≤ 2827 pg/ml.
- Nhóm nguy cơ thấp: nhóm nguy cơ thấp theo TIMI với NT-proBNP ≤ 2827 pg/ml.

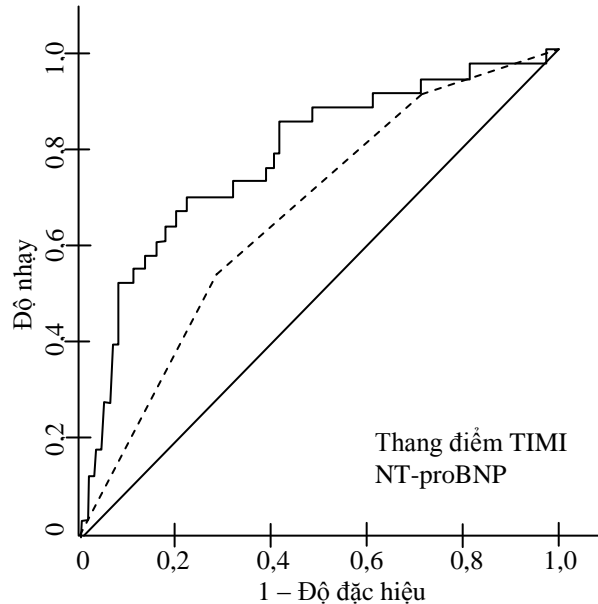
Diện tích đường cong của thang điểm nguy cơ TIMI là 0,772; p= 0,001 và TIMI mở rộng là 0,863; p< 0,001 [23].



Biểu đồ 2.14. Thang điểm nguy cơ TIMI kết hợp NT-proBNP [23]

Tác giả Khan và cộng sự nghiên cứu 473 bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên và đánh giá nguy cơ tử vong bằng thang điểm TIMI. Kết quả diện tích dưới đường cong của NT-proBNP trong vòng 24 giờ đầu là 0,79 (95% CI 0,70 to 0,88; p< 0,001) và thang điểm TIMI là 0,67 (95% CI: 0,58 to 0,76; p=0.001)

[28]. Tuy nhiên, kết hợp thang điểm TIMI và NT-proBNP không cải thiện tiên lượng nguy cơ tử vong có ý nghĩa. Nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh là yếu tố tiên lượng tử vong tốt hơn và độc lập ở bệnh nhân NMCT cấp có ST chênh lên. Định lượng NT-proBNP là một xét nghiệm rất dễ áp dụng hơn là thang điểm nguy cơ trên lâm sàng.



Biểu đồ 2.15. NT-proBNP và TIMI trong tiên lượng tử vong [28]

Tác giả Khan và cộng sự cũng nghiên cứu ở 1033 bệnh nhân NMCT cấp (NMCT không có ST chênh lên và NMCT cấp có ST chênh lên) cho thấy, nồng độ NT-proBNP ở nhóm tử vong là 4159,1 pmol/L cao hơn so với nhóm sống sót là 782,5 pmol/L ($p < 0,0001$). Nồng độ NT-proBNP trong nhóm nghiên cứu là 1106,6 pmol/L có giá trị tiên lượng tử vong trong 30 ngày (HR 2.24, 95% CI: 1.07-4.71, $p=0.034$). Diện tích dưới đường cong (AUC) của thang điểm nguy cơ GRACE là 0,84. Khi kết hợp thang điểm nguy cơ GRACE và NT-proBNP cải thiện tiên đoán nguy cơ tử vong là 0,85 (95% CI: 0.85-0.90, $p < 0.001$). Những bệnh nhân NMCT có nguy cơ tử vong cao khi nồng độ NT-proBNP huyết thanh >1100 pmol/L và điểm GRACE >149 [27].

Cho đến nay, tất cả các nghiên cứu đều cho thấy mối tương quan giữa nồng độ NT-proBNP với tử vong và biến cố suy tim sau HCVC. Ngược lại, mối

liên quan giữa nồng độ NT-proBNP với NMCT tái phát là yếu. Điều ngạc nhiên là tương quan mạnh giữa nồng độ NT-proBNP với độ rộng tổn thương bệnh động mạch vành và thiếu máu cơ tim. Khi nồng độ NT-proBNP tăng sau HCVC thì không thể tiên đoán NMCT tái phát, nhưng bệnh nhân NMCT tái phát có giá trị NT-proBNP tăng sẽ có nguy cơ tử vong cao hơn. Vì vậy, vai trò của nồng độ NT-proBNP trong tiên đoán các biến cố thiếu máu cơ tim sau HCVC là không rõ ràng. Mặc dù, về lý thuyết là hợp lý nhưng thực chất nồng độ NT-proBNP liên quan chặt chẽ với tình trạng suy tim sau HCVC và tử vong ở bệnh nhân HCVC hơn các biến cố thiếu máu cơ tim.

3. NỒNG ĐỘ NT-proBNP HUYẾT THANH TĂNG TRONG CÁC BỆNH LÝ KHÁC

Xét nghiệm nồng độ NT-proBNP huyết thanh trở thành một xét nghiệm thường quy nhằm chẩn đoán và đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân khó thở. Trong lâm sàng, chúng ta cần chú ý các nguyên nhân có thể làm tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh [4],[47].

Bảng 3.1. Nguyên nhân tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Nguyên nhân tim mạch
Suy tim và rối loạn chức năng thất trái
Thiếu máu cơ tim
Bệnh cơ tim: phì đại, thâm nhiễm, viêm cơ tim
Bệnh van tim: hẹp hở chủ, hẹp hở hai lá
Rối loạn nhịp: rung nhĩ, cuồng nhĩ
Phì đại thất trái trong tăng huyết áp
Nguyên nhân không do tim
Thiếu máu
Tai biến mạch máu não
Bệnh tim phổi: ngưng thở khi ngủ, thuyên tắc phổi, tăng áp phổi, tim bẩm sinh
Bệnh nguy kịch: nhiễm trùng, bông, hội chứng nguy ngập hô hấp người lớn

3.1. Suy tim

Ở những bệnh nhân khó thở do nhiều nguyên nhân khác nhau, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng là yếu tố tiên lượng mạnh với các kết cục bất lợi gồm tử vong [3].

Trong số những bệnh nhân suy tim cấp không ổn định, mức NT-proBNP huyết thanh khoảng 5000 ng/L là yếu tố tiên lượng chặt chẽ đến tử vong 76 ngày trong nghiên cứu ICON trên 720 bệnh nhân suy tim cấp không ổn định với độ nhạy 68% và độ đặc hiệu 72% [3].

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh khoảng 1000 ng/L là yếu tố phân tầng nguy cơ trong 1 năm qua nghiên cứu PRIDE (HR= 2,88; 95%CI= 1,64-5,06). Ở nhóm bệnh nhân có tăng nồng độ NT-proBNP, mức NT-proBNP huyết thanh sau điều trị có ý nghĩa tiên lượng tốt hơn lúc nhập viện [3].

Mặc dù, NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tốt ở bệnh nhân khó thở có hay không có suy tim. Khi kết hợp với các yếu tố tiên lượng khác như giảm chức năng thận, thiếu máu, tổn thương cơ tim hoặc viêm, giá trị tiên lượng của NT-proBNP trở nên vững chắc hơn [3].

Nghiên cứu của Hoàng Anh Tiến cho thấy sự tương quan thuận chặt chẽ giữa nồng độ NT-ProBNP và suy tim theo phân độ NYHA ($r=0,90$, $p<0,001$). NT-ProBNP là chỉ điểm đáng tin cậy trong chẩn đoán xác định cũng như đánh giá mức độ nặng của suy tim ở người Việt Nam [1].

Thử nghiệm Val-HeFT trên 5010 bệnh nhân suy tim mạn mức độ nhẹ-trung bình. NT-proBNP là yếu tố tiên lượng độc lập và có giá trị tiên đoán các biến cố mạnh hơn các yếu tố cổ điển như NYHA, tuổi, dẫn thất trái hoặc suy thận [38]. Thử nghiệm COPERNICUS trên 1011 bệnh nhân suy tim nặng và phân suất tống máu thất trái $<25\%$. Nồng độ NT-proBNP là yếu tố tiên lượng tử vong 1 năm (RR= 2,7; 95% CI= 1,7–4,3; $p< 0,0001$) [38].

Ở bệnh nhân suy tim mạn, nồng độ NT-proBNP huyết thanh là yếu tố tiên lượng chặt chẽ với các biến cố gồm tử vong, suy tim không ổn định. Những bệnh nhân suy tim ngoại trú, giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh >1000 ng/L là chất chỉ điểm nguy cơ mắc suy tim nhập viện và tử vong [38].

Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh trong chẩn đoán suy tim cấp cũng được nhiều nghiên cứu chứng minh. Trong nghiên cứu PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), mức nồng độ NT-proBNP huyết thanh chẩn đoán suy tim cấp là >900 pg/ml và giá trị NT-proBNP <300 pg/ml là loại trừ suy tim cấp với giá trị tiên đoán âm tính 99% [47]. Giá trị nồng độ NT-proBNP huyết thanh xác định bệnh nhân suy tim có triệu chứng và phân suất tống máu thất trái $\leq 40\%$ với độ nhạy 0,92, độ đặc hiệu 0,86, giá trị

tiên đoán dương và âm là 0,11 và 1,0 và diện tích dưới đường cong là 0,94. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và bệnh nhân nguy cơ cao hoặc có triệu chứng rối loạn chức năng tâm trương [47].

3.2. Bệnh cơ tim

Nồng độ NT-proBNP có thể tăng trong nhiều trường hợp bệnh cơ tim như bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim hạn chế và bệnh cơ tim viêm nhiễm [4].

Trong những bệnh nhân có phì đại thất trái tiên triển, nồng độ NT-proBNP tăng tỷ lệ thuận với khối lượng cơ thất trái. Hệ quả của tiến trình này là bệnh cơ tim phì đại là thường dẫn đến suy tim cấp không ổn định. Ở những bệnh nhân bệnh cơ tim phì đại, nồng độ NT-proBNP tăng liên quan đến mức độ nặng của tình trạng phì đại hơn là tắc nghẽn. Vì vậy, thật sự không ngạc nhiên khi nồng độ NT-proBNP có thể tăng ở những trường hợp không có rối loạn tắc nghẽn [4].

Bệnh cơ tim hạn chế gồm những bệnh cơ tim do viêm nhiễm như thoái hóa dạng tinh bột. Mặc dù, cơ tim được thay thế một cách điển hình bằng những mô không phải tế bào cơ tim, nồng độ NT-proBNP gia tăng ở những bệnh nhân này và đồng hành cùng với tiên triển và mức độ nặng của bệnh cơ tim.

Tình trạng viêm ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng của cơ tim, có thể dẫn đến tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh [4]. Thường gặp ở bệnh cơ tim đảo nghịch cấp, viêm cơ tim do nhiễm trùng và hóa trị. Nồng độ NT-proBNP tăng song song với tình trạng mức độ nặng của rối loạn cơ tim và giúp tiên lượng đến tiên triển rối loạn thất.

3.3. Bệnh van tim

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ở nhiều thể bệnh van tim và có ý nghĩa trong việc chẩn đoán và tiên lượng bệnh [4].

Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tăng NT-proBNP và khởi phát triệu chứng cũng như tiên lượng ở bệnh nhân hẹp chủ không triệu chứng. Ngoài ra, nồng độ NT-proBNP huyết thanh còn liên quan với mức độ hẹp van động mạch chủ. Nhưng thực ra, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương

quan với triệu chứng lâm sàng của hẹp chủ hơn là diện tích hẹp van. Nồng độ NT-proBNP cũng liên quan đến tỷ lệ sống còn sau phẫu thuật van [4]. Tương tự, một số nghiên cứu cho thấy sự liên quan giữa nồng độ NT-proBNP và bệnh hở van động mạch chủ.

Ở bệnh nhân hẹp van 2 lá, về lý thuyết là thất trái được “bảo vệ” về tải trọng thể tích hoặc áp lực. Tuy nhiên, nồng độ peptide thải natri niệu vẫn được định lượng để theo dõi diễn tiến và mức độ nặng của bệnh. Cơ chế phóng thích các peptide thải natri niệu có thể phản ánh sự căng dẫn cả nhĩ trái và phải, cũng như quá tải thể tích và áp lực thất phải do tăng áp động mạch phổi thứ phát [4].

Liên quan giữa nồng độ NT-proBNP huyết thanh và hở van 2 lá đã được chứng minh là tương đồng với mức độ hẹp van [4]. Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tương quan với tử vong ở bệnh nhân hở van 2 lá (HR= 1,23 cho mỗi tăng 10ng/L giá trị NT-proBNP; 1,07-1,48; p= 0,004) hoặc tử vong và suy tim (HR= 1,09 cho mỗi tăng 10ng/L; 1,0-1,19; p= 0,04).

3.4. Rung nhĩ

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ở những bệnh nhân rung nhĩ đơn độc, không có kèm theo suy tim hoặc bệnh tim khác [4]. Trong nghiên cứu lớn, nồng độ NT-proBNP trên 276 bệnh nhân rung nhĩ mãn cao hơn 1045 người nhịp xoang. Tương tự, một nghiên cứu trên 599 bệnh nhân nhập viện cấp cứu vì khó thở, trong đó có 13% rung nhĩ. Kết quả cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng ở những bệnh nhân rung nhĩ đơn độc không kèm suy tim cấp.

Ngược lại, mối liên quan giữa rung nhĩ và nồng độ NT-proBNP huyết thanh không có ý nghĩa ở 354 bệnh nhân suy tim mức độ trung bình-nặng (NYHA III-IV). Những thay đổi chất lượng mô nhĩ liên quan đến rung nhĩ và cơ nhĩ và/hoặc cơ thất sẽ phóng thích peptide thải natri niệu khi bị rối loạn nhịp [4].

3.5. Thiếu máu

Triệu chứng lâm sàng và mức độ nặng của thiếu máu có liên quan đến tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh. Cơ chế này chưa được giải thích. Tuy nhiên, điều này có thể là do thiếu máu mô của tế bào cơ tim [4]. Các nghiên cứu

cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng có ý nghĩa tiên lượng ở bệnh nhân thiếu máu không kèm suy tim, đột quỵ và hồng cầu hình liềm.

3.6. Bệnh nhân nguy kịch

Nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng ở những bệnh nhân nguy kịch như sốc nhiễm trùng và sốc không do tim khác. Mức tăng của nồng độ NT-proBNP tương đương với tình trạng suy tim cấp. Tình trạng suy giảm chức năng cơ tim thường gặp ở những bệnh nhân nguy kịch, nhưng không chắc chắn là nguyên nhân chính gây tăng nồng độ NT-proBNP [4]. Cơ chế này có thể do giảm khả năng co cơ tim, tăng sức căng thành tim, dẫn buồng thất và tăng gắng sức buồng tim phải ở những bệnh nhân hội chứng nguy ngập hô hấp cấp.

Các nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng trong 12-24 giờ sau nhập viện khoa săn sóc tích cực ở những bệnh nhân nhiễm trùng. Giá trị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh giúp tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm trùng. Trên 57 bệnh nhân sốc nhiễm trùng có 35% giảm chức năng thất trái qua siêu âm tim, nồng độ NT-proBNP huyết thanh có giá trị tiên lượng sống còn. Tương tự, nghiên cứu trên 49 bệnh nhân sốc nhập viện ICU, nồng độ NT-proBNP là yếu tố tiên lượng độc lập tử vong. Mặc dù, mức nồng độ NT-proBNP không tương quan với áp lực ổ đờ đầy hoặc chỉ số tim nhưng nó có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn các thang điểm tiên lượng như APACHE II.

3.7. Nhồi máu não

Nồng độ NT-proBNP huyết thanh thường tăng vào thời điểm nhập viện ở bệnh nhân nhồi máu não. Nhiều cơ chế khác nhau được đưa ra, bao gồm khả năng thích ứng dẫn mạch trong nhồi máu não hoặc hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm dẫn đến tăng huyết áp động mạch và căng thành thất trái [4]. Trong nghiên cứu trên 250 bệnh nhân, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng cao nhất sau khi xuất hiện triệu chứng và giảm sau 5 ngày và không có sự khác biệt ý nghĩa giữa thời điểm ngày thứ 5 và sau 6 tháng. Nồng độ NT-proBNP vào ngày thứ 2 tăng có liên quan đến tử vong trong 6 tháng.

3.8. Hội chứng bệnh tim phổi

Bởi vì tất cả các tế bào cơ tim có thể sản xuất ra NT-proBNP khi chúng bị kích thích, điều đó không ngạc nhiên, khi thất phải cũng sản xuất ra một lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh khi nó bị căng dẫn. Mặc dù, nồng độ NT-proBNP huyết thanh được phóng thích từ thất phải thấp hơn thất trái. Nhưng nồng độ NT-proBNP cũng tăng cao trong trường hợp tăng áp lực thất phải, chẳng hạn như bệnh tim bẩm sinh, thuyên tắc phổi, tăng áp động mạch phổi [4]. Ở bệnh nhân thuyên tắc phổi, nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan đến rối loạn chức năng thất phải. Hơn nữa, nồng độ NT-proBNP huyết thanh tăng liên quan các biến cố lâm sàng ở bệnh nhân thuyên tắc phổi. Nồng độ NT-proBNP là yếu tố tiên lượng và giúp theo dõi điều trị.

Ngoài ra, tình trạng quá tải thất phải cũng gây tăng nồng độ NT-proBNP, gặp trong ngưng thở khi ngủ và tăng áp động mạch phổi nguyên phát [4]. Fijalkowska và cộng sự khẳng định rằng nồng độ NT-proBNP huyết thanh không chỉ tăng mà còn là yếu tố tiên lượng tử vong trong 3 năm ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi.

Tóm lại, các tế bào cơ tim ở cả 4 buồng tim có khả năng gây phóng thích nồng độ NT-proBNP khi các tế bào này bị căng dẫn, gắng sức hoặc thiếu oxy. Do đó NT-proBNP huyết thanh không đơn thuần là chất chỉ điểm đối với tình trạng suy tim trên lâm sàng mà nó có thể tăng trong nhiều bệnh lý tim mạch như bệnh cơ tim, van tim, rối loạn nhịp, bệnh phổi và tổn thương do độc tố....Nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan đến xuất hiện triệu chứng, mức độ nặng và các biến cố kết cục.

KẾT LUẬN

Các peptide thải natri niệu (BNP và NT-proBNP) được phóng thích nhanh chóng sau tổn thương thiếu máu cơ tim cấp. Thiếu máu cơ tim gây ra tăng tình trạng căng giãn của tế bào cơ tim, dẫn đến rối loạn chức năng tâm thu và/hoặc tâm trương thất trái là tác nhân quan trọng gây phóng thích NT-proBNP huyết thanh. Những yếu tố khác trong thiếu máu cơ tim bao gồm tăng tần số tim, những cytokine tiền viêm và nội tiết tố thần kinh như co mạch, chống bài niệu, phì đại và tế bào tăng sinh cũng gây kích thích tổng hợp NT-proBNP. Ngoài ra, thiếu máu cơ tim là một cơ chế khác gây hoạt hóa biểu thị gen BNP tim dẫn đến tăng nồng độ NT-proBNP.

Việc định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh là một xét nghiệm máu đơn giản và dần dần trở nên phổ biến. Tuy nhiên, nồng độ NT-proBNP huyết thanh liên quan rất chặt chẽ với tử vong và biến cố tim mạch chính (suy tim và NMCT) sau HCVC và là yếu tố tiên lượng độc lập với các yếu tố tiên lượng cổ điển khác và trở thành một công cụ rất mạnh để đánh giá phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân HCVC.

Giá trị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh giúp tiên lượng tốt hơn các thang điểm nguy cơ hoặc có thể cộng thêm vào các thang điểm nguy cơ (TIMI và GRACE) để phân tầng nguy cơ và tiên lượng chính xác hơn.

Bên cạnh đó, chúng ta phải chú ý đến các yếu tố gây ảnh hưởng đến sự thay đổi giá trị của nồng độ NT-proBNP huyết thanh, chẳng hạn như tuổi, béo phì, chức năng thận và chất chỉ điểm sinh học này có thể tăng ở một số nguyên nhân khác như suy tim, bệnh van tim, bệnh nguy kịch...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

A. TIẾNG VIỆT

1. Hoàng Anh Tiến, Huỳnh Văn Minh, Lê Thị Phương Anh, Phạm Như Thế (2006), "Đánh giá sự biến đổi nồng độ NT-ProBNP ở đợt cấp của bệnh nhân suy tim mạn", *Tạp chí Tim mạch học Việt nam*, 43.

B. TIẾNG ANH

2. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, et al (2002), "Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes", *Circulation*, 106, pp.974-980.
3. Baggish AL, Kimmenade R and Januzzi JL (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing and Prognosis in Patients with Acute Dyspnea, Including Those with Acute Heart Failure", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.49A-55A.
4. Baggish AL, Kimmenade R and Januzzi JL (2008), "The Differential Diagnosis of an Elevated Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.43A-48A.
5. Bazzino O, Fuselli J, Bottoc F, et al (2004), "Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes", *Eur Heart J*, 25(859-866).
6. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al (2002), "Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent STsegment elevation", *Eur Heart J*, 23, pp.1809-1840.
7. Björklund E, Jernberg T, P Johanson P, et al (2006), "Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction", *Heart*, 92, pp.735-740.

8. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al (2001), "Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban", *N Engl J Med*, 344, pp.1879-1887.
9. Clerico A and Panteghini M, *Cardiac Natriuretic Hormones as Markers of Cardiovascular Disease: Methodological Aspects*, in *Natriuretic Peptides The Hormones of the Heart*, 1st, Editor. 2006. p. 65-90.
10. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al (2005), "Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study", *Circulation*, 112, pp.2163–2168.
11. De Lemos JA (2002), "Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application?", *Circulation*, 106(2868-2870).
12. De Lemos JA and Hildebrandt P (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides: Testing in General Populations", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.16A–20A.
13. DeFilippi C, Kimmenade R and Pinto Y (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Renal Disease", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.82A–88A.
14. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al (2009), "Prognostic Value of Biomarkers During and After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome", *J Am Coll Cardiol*, 54, pp.357–364.
15. Estrada N, Rubinstein F, Bahit MC, et al (2006), "NT-probrain natriuretic peptide predicts complexity and severity of the coronary lesions in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes", *Am Heart J*, 151(5), pp.1100e1-1100e7.
16. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al (2002), "Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)", *Eur Heart J*, 23, pp.1177-1189.

17. Galasko G, Lahiri A, Barnes SC, et al (2005), "What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease?", *Eur Heart J*, 26, pp.2269-2276.
18. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, et al (2004), "N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes", *Circulation*, 110, pp.128-134.
19. Gill D, Seidler T, Troughton R, et al (2004), "Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction", *Clinical Science*, 106, pp.135-139.
20. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al (1995), "Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction", *Circulation*, 92(6), pp.1558-1564.
21. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, et al (2004), "Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk", *Circulation*, 110, pp.3206-3212.
22. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al (2003), "N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable Coronary Artery Disease: A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy", *Circulation*, 108, pp.275-281.
23. Jarai R, Iordanova N, Jarai R, et al (2007), "Prediction of clinical outcome in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) using the TIMI risk score extended by N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels", *Wien Klin Wochenschr*, 119, pp.626-632.
24. Jernberg T, James S, Lindahl B, et al (2004), "Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease", *Eur Heart J*, 25, pp.1486-1493.
25. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P and Lindahl B (2002), "N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide on Admission for Early Risk Stratification of Patients With Chest Pain and No ST-Segment Elevation", *J Am Coll Cardiol*, 40, pp.437-445.

26. Khan SQ, Kelly D, Quinn P, et al (2007), "Myeloperoxidase aids prognostication together with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in high-risk patients with acute ST elevation myocardial infarction", *Heart*, 93, pp.826–831.
27. Khan SQ, Narayan H, Ng KH, et al (2009), "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome", *Clin Sci*, 117(1), pp.31-39.
28. Khan SQ, Quinn P, Davies JE and Ng LL (2008), "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is better than TIMI risk score at predicting death after acute myocardial infarction", *Heart*, 94, pp.40–43.
29. Kimmenade R, Januzzi JL, Bakker JA, et al (2009), "Renal Clearance of B-Type Natriuretic Peptide and Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide", *J Am Coll Cardiol*, 53(10), pp.884–890.
30. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al (2005), "N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults", *JAMA*, 293, pp.1609-1616.
31. Lewis EF, Velazquez EJ, Solomon SD, et al (2008), "Predictors of the first heart failure hospitalization in patients who are stable survivors of myocardial infarction complicated by pulmonary congestion and/or left ventricular dysfunction: a VALIANT study", *Eur Heart J*, 29(2), pp.748-756.
32. Lindahl B, Lindbäck J, Jernberg T, et al (2005), "Serial Analyses of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. A Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC)-II Substudy", *J Am Coll Cardiol*, 45(4), pp.533-541.
33. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al (2000), "Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable

- coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease", *N Engl J Med*, 343, pp.1139-1147.
34. Lorgis L, Zeller M, Dentan G (2009), "Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study", *BMJ*, 338, pp.b1605.
 35. Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, et al (2005), "NT-ProBNP in Outpatients After Myocardial Infarction: Interaction Between Symptoms and Left Ventricular Function and Optimized Cut-Points", *J Card Fail*, 11(5), pp.S21-27.
 36. Manenti ER, Bodanese LC, Camey SA and Polanczyk C, (2006), "Prognostic Value of Serum Biomarkers in Association with TIMI Risk Score for Acute Coronary Syndromes", *Clin Cardiol*, 29, pp.405–410.
 37. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al (2008), "Biology of the Natriuretic Peptides", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.3A–8A.
 38. Masson S and Latini R (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides and Prognosis in Chronic Heart Failure", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.56A–60A.
 39. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, et al (2006), "Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure", *Hypertension*, 47, pp.874-880.
 40. Morrow DA and Braunwald E (2003), "Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes Moving Toward a Multimarker Strategy", *Circulation*, 108, pp.250-252.
 41. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al (2007), "National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes", *Circulation*, 115, pp.e356-e375.
 42. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al (2005), "Plasma Levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Coronary Artery Disease and

- Relation to Clinical Presentation, Angiographic Severity, and Left Ventricular Ejection Fraction", *Am J Cardiol*, 95, pp.553-557.
43. Ndrepepa G, Braun S, Schömig A and Kastrati A (2007), "Accuracy of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide to Predict Mortality in Various Subsets of Patients With Coronary Artery Disease", *Am J Cardiol*, 100, pp.575-578.
 44. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, et al (2007), "N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population", *Eur Heart J*, 28, pp.1374-1381.
 45. Omland T and de Lemos JA (2008), "Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides in Stable and Unstable Ischemic Heart Disease", *Am J Cardiol*, 101[suppl], pp.61A-66A.
 46. Omland T, Persson A, Ng L, et al (2002), "N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Acute Coronary Syndromes", *Circulation*, 106, pp.2913-2918.
 47. Rehman S U, and Januzzi J L (2008), "Natriuretic Peptide Testing in Clinical Medicine", *Cardiology in Review*, 16, pp.240-249.
 48. Roche Diagnosis Corporation (2002), "ProBNP (ProBrain Natriuretic Peptide)", *Elecsys System 1010/2010/Modular Analytics E170*.
 49. Rolandi F, Guzmánmtsac L, Rubinstein F, et al (2006), "NT-proBNP Predicts Clinical Outcomes in Patients with NSTEMI-ACS and Preserved Left Ventricular Function", *Rev Argent Cardiol*, 74, pp.19-26.
 50. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al (2008), "Complementary Roles for Biomarkers of Biomechanical Strain ST2 and N-Terminal Prohormone B-Type Natriuretic Peptide in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction", *Circulation*, 117, pp.1936-1944.
 51. Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, et al (2009), "Concentrations of C-Reactive Protein and B-Type Natriuretic Peptide 30 Days after Acute

- Coronary Syndromes Independently Predict Hospitalization for Heart Failure and Cardiovascular Death", *Clin Chem*, 55(2), pp.265–273.
52. Steiner J and Guglin M (2008), "BNP or NTproBNP? A clinician's perspective", *Int J Cardiol*, 129, pp.5–14.
53. Vergès B, Zeller M, Desgrès J, et al (2005), "High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock", *Eur Heart J*, 26, pp.1734-1741.
54. Weber M and Hamm C (2006), "Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine", *Heart*, 92, pp.843-849.
55. Weber M, Bazzino O, Estrada JL, et al (2008), "N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide Assessment Provides Incremental Prognostic Information in Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal Troponin T Values Upon Admission", *J Am Coll Cardiol*, 51, pp.1188–1195.
56. Weber M, Kleine C, Keil E, et al (2006), "Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes", *Clin Res Cardiol*, 95, pp.270–280.
57. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al (2006), "Short- and Long-Term Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes", *J Am Coll Cardiol*, 48, pp.939-947.
58. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, et al (2008), "Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes", *N Engl J Med*, 358(20), pp.2107-2116.