

# Liên quan giữa Copeptin, NT-proBNP huyết thanh và biến cố tim mạch nặng trong nhồi máu cơ tim cấp

Đinh Đức Huy \*, Đỗ Quang Huân \*\*, Nguyễn Anh Vũ \*\*\*

Khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện tim Tâm Đức\*

Khoa Nội Tim mạch, Viện Tim TP. Hồ Chí Minh\*\*

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế\*\*\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu liên quan giữa Copeptin, NT-proBNP huyết thanh và biến cố tim mạch nặng trong theo dõi ngắn hạn ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên 78 bệnh nhân NMCT cấp tại bệnh viện tim Tâm Đức từ tháng 11/2017 đến tháng 10/2019. Copeptin và NT-proBNP huyết thanh được định lượng lúc bệnh nhân nhập viện. Các biến cố tim mạch nặng (tử vong, NMCT tái phát, suy tim, rối loạn nhịp nguy hiểm tính mạng) được ghi nhận đến thời điểm 30 ngày sau NMCT.

**Kết quả:** Nồng độ Copeptin và NT-proBNP huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có ít nhất một biến cố tim mạch sau NMCT cao hơn nhóm bệnh nhân ổn định ( $p < 0,05$ ). Copeptin và NT-proBNP là các yếu tố độc lập dự báo các biến cố tim mạch trong theo dõi ngắn hạn 30 ngày sau NMCT. Trong phân tích hồi quy đa biến, Copeptin là yếu tố dự báo cao nhất dự báo các biến cố tim mạch nặng.

**Từ khóa:** NMCT cấp, Copeptin, NT-proBNP.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng trong phát hiện, chẩn đoán sớm và tiên lượng nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp. Copeptin, peptide có 39

acid amin, là một thành phần trong tiền chất của hormone kháng lợi niệu tiết ra từ thùy sau tuyến yên, đại diện cho hệ Arginine Vasopressin, được ghi nhận tăng sớm và tăng cao trong huyết thanh ở bệnh nhân NMCT cấp [9]. Tiên lượng nặng hơn (tăng biến cố tử vong, suy tim) cũng được báo cáo ở những bệnh nhân NMCT cấp với nồng độ copeptin cao [6].

Peptide lợi niệu não hay peptide lợi niệu typ-B (BNP-Brain Natriuretic Peptide) có nguồn gốc chính từ tim, được cơ thất tổng hợp và tiết ra, đại diện cho hormon tim. Sau khi được tiết vào hệ tuần hoàn, pro-BNP (tiền hormon BNP) có 108 acid amin phân tách thành BNP hoạt hóa (32 acid amin) và NT-proBNP không hoạt hóa (76 acid amin). NT-proBNP huyết thanh liên quan chặt chẽ với các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp và là yếu tố tiên lượng độc lập tử vong và suy tim nặng sau NMCT [2].

Chúng tôi tiến hành đề tài: “Liên quan giữa Copeptin, NT-proBNP và biến cố tim mạch sớm trong nhồi máu cơ tim cấp” với 2 mục tiêu: (1) xác định nồng độ Copeptin và NT-proBNP huyết thanh ở bệnh nhân NMCT cấp; (2) tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ copeptin và NT-proBNP với các biến cố tim mạch nặng ở bệnh nhân NMCT cấp trong 30 ngày theo dõi.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Bảy mươi tám bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán NMCT cấp theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 4 [15]. Bệnh nhân được chia làm 2 nhóm: nhóm 1 (n=53) bao gồm các BN ổn định, không bị các biến cố tim mạch nặng, nhóm 2 (n=25) bao gồm các BN có ít nhất một biến cố tim mạch nặng.

Tiêu chuẩn loại trừ: Suy thận nặng (độ lọc cầu thận < 30 ml/ phút), đột quỵ cấp, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả cắt ngang có theo dõi. Các biến cố tim

mạch nặng được ghi nhận cho đến 30 ngày sau NMCT bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân, NMCT tái phát, rối loạn nhịp đe dọa tính mạng, suy tim [12].

- Xét nghiệm Copeptin huyết thanh (EIA, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, CA, USA) và NT-proBNP (ECLIA, Roche Elecsys 2010).

### Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

| Đặc điểm                 | Ổn định (n= 53) | Biến cố (n=25) | P      |
|--------------------------|-----------------|----------------|--------|
| Tuổi                     | 61 (34-85)      | 71 (46-95)     | < 0,05 |
| Giới (nam)               | 43 (81,1)       | 19 (76,0)      | > 0,05 |
| Hút thuốc                | 15 (28,3)       | 4 (16,0)       | > 0,05 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,3 ± 3,6      | 24,3 ± 3,0     | > 0,05 |
| Thời gian nhập viện      | 32,0 (1-168)    | 29,0 (1-120)   | > 0,05 |
| ≤ 12 giờ                 | 21 (39,6)       | 9 (36,0)       | > 0,05 |
| >12 giờ                  | 32 (60,4)       | 16 (64,0)      |        |
| Tăng huyết áp            | 9 (17,0)        | 7 (28,0)       | > 0,05 |
| ĐTĐ type 2               | 11 (20,8)       | 8 (32,0)       | > 0,05 |
| Rối loạn lipid máu       | 47 (88,7)       | 23 (92,0)      | > 0,05 |
| Bệnh mạch vành           | 10 (18,9)       | 3 (12,0)       | > 0,05 |
| NMCT ST chênh lên        | 23 (43,4)       | 8 (32,0)       | > 0,05 |
| Chỉ số sinh hoá          |                 |                |        |
| WBC (x10 <sup>9</sup> )  | 11,1 ± 3,5      | 11,0 ± 2,7     | > 0,05 |
| Hemoglobin (g/l)         | 13,8 ± 1,6      | 12,6 ± 2,0     | < 0,05 |
| PLT                      | 235,4 ± 44,7    | 272,2 ± 17,7   | < 0,05 |
| LVEF (%)                 | 49,2 ± 11,1     | 41,1 ± 14,1    | < 0,05 |

| Killip          |                          |                            |               |
|-----------------|--------------------------|----------------------------|---------------|
| Độ I            | 49 (92,5)                | 15 (60,0)                  | <b>0,001</b>  |
| Độ II           | 3 (5,7)                  | 2 (8,0)                    |               |
| Độ III          | 1 (1,9)                  | 6 (24,0)                   |               |
| Độ IV           | 0 (0,0)                  | 2 (8,0)                    |               |
| Điểm TIMI       | 3,37 ± 1,58              | 4,12 ± 2,30                | > 0,05        |
| Nguy cơ thấp    | 19 (35,9)                | 5 (20,0)                   | > 0,05        |
| Nguy cơ TB      | 21 (39,6)                | 11 (44,0)                  |               |
| Nguy cơ cao     | 13 (24,5)                | 9 (36)                     |               |
| Điểm SYNTAX     | 17,9 ± 9,5               | 21,0 ± 9,5                 | > 0,05        |
| Thấp            | 35 (66,0)                | 11 (44,0)                  | > 0,05        |
| TB              | 14 (26,4)                | 9 (36,0)                   |               |
| Cao             | 4 (7,6)                  | 5 (20,0)                   |               |
| Dấu ấn sinh học |                          |                            |               |
| Copeptin        | 0,77 ± 0,17              | 0,88 ± 0,23                | < <b>0,05</b> |
| NT-proBNP       | 808,2<br>(11,57- 4186)   | 3381,8<br>(55,3-22921)     | < <b>0,05</b> |
| Hs-Troponin I   | 9833,1<br>(1,3-173707,1) | 23165,1<br>(30,7-183470,9) | > 0,05        |

**Nhận xét:** Nhóm có biến cố tim mạch có tuổi trung vị là 71 (46-95) cao hơn tuổi của nhóm bệnh nhân ổn định 61 (34-85) ( $p < 0,05$ ). Nhóm có biến cố tim mạch có chức năng tâm thu thất trái (LVEF) xấu hơn, nhập viện với Killip nặng hơn nhóm bệnh nhân ổn định. Nồng độ Copeptin và NT-proBNP ở nhóm bệnh nhân có biến cố tim mạch cao hơn nhóm bệnh nhân ổn định ( $p < 0,05$ ).

Bảng 2. Tương quan giữa nồng độ Copeptin và NT-proBNP với một số yếu tố tiên lượng bệnh trong nghiên cứu

| Đặc điểm | Copeptin |                | NT-proBNP |                |
|----------|----------|----------------|-----------|----------------|
|          | r        | p-value        | r         | p-value        |
| Tuổi     | 0,2716   | < <b>0,05</b>  | 0,3796    | < <b>0,001</b> |
| Killip   | 0,3972   | < <b>0,001</b> | 0,3990    | < 0,001        |
| GRACE    | 0,4864   | < <b>0,001</b> | 0,4645    | < <b>0,001</b> |
| TIMI     | 0,4707   | < <b>0,001</b> | 0,1045    | > 0,05         |
| LVEF     | -0,3184  | < <b>0,05</b>  | -0,3878   | < <b>0,001</b> |

**Nhận xét:** Nồng độ Copeptin và NT-proBNP tương quan thuận với tuổi, phân độ Killip và điểm GRACE. Nồng độ Copeptin và NT-proBNP tương quan nghịch mức độ vừa với EF thất trái.

Bảng 3. Giá trị Copeptin và NT-proBNP dự báo các biến cố tim mạch nặng

| Điểm cắt                    | Độ nhạy % | Độ đặc hiệu % | AUC    | p      | 95% CI      |
|-----------------------------|-----------|---------------|--------|--------|-------------|
| Copeptin $\geq$ 1,09 ng/ml  | 24,00%    | 96,23%        | 0,6358 | < 0,05 | 0,49 - 0,78 |
| NT-proBNP $\geq$ 2910 pg/ml | 36,00%    | 96,23%        | 0,7155 | <0,001 | 0,58 - 0,85 |

**Nhận xét:** Nồng độ Copeptin  $\geq$ 1,09 ng/ml và NT-proBNP  $\geq$  2910 pg/ml có ý nghĩa cao trong dự báo các biến cố tim mạch nặng xảy ra trong 30 ngày.

Bảng 4. Kết quả phân tích đơn biến và đa biến mô hình hồi quy Cox các yếu tố dự báo biến cố tim mạch

| Đặc điểm                    | Đơn biến              |         | Đa biến               |       |
|-----------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|-------|
|                             | Hazard ratio (95% CI) | P       | Hazard ratio (95% CI) | p     |
| Copeptin $\geq$ 1,09 ng/ml  | 3,56 (1,42- 8,92)     | < 0,05  | 4,03(1,52-10,70)      | 0,005 |
| NT-proBNP $\geq$ 2910 pg/ml | 4,20 (1,89-9,71)      | < 0,001 | 3,22(1,22-8,445)      | 0,018 |
| Killip                      | 2,27(1,49-3,44)       | < 0,001 |                       |       |
| GRACE                       | 2,23(1,32-3,75)       | < 0,001 |                       |       |
| TIMI                        | 1,34 (0,80-2,29)      | > 0,05  |                       |       |

**Nhận xét:** Nồng độ copeptin, NT-proBNP, phân độ Killip và điểm GRACE cao là yếu tố dự báo độc lập các biến cố tim mạch xảy ra trong 30 ngày. Nồng độ Copeptin cao ( $\geq$ 1,09 ng/ml) là yếu tố dự báo cao nhất các biến cố tim mạch nặng xảy ra trong 30 ngày sau NMCT.

## BÀN LUẬN

### Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ và cũng là yếu tố tiên lượng trong NMCT cấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm BN có biến cố tim mạch là 71 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN không có biến cố tim mạch là 61. Tuổi cao là một yếu tố tiên lượng dài hạn cho các biến cố tim mạch (sống còn) sau NMCT cho đến 10 năm. Tuổi cao có liên quan đến tiên lượng nặng hơn trong khi nằm viện ở bệnh nhân sau NMCT [4]. Bệnh nhân có các biến cố tim mạch trong vòng

30 ngày sau NMCT trong nghiên cứu của chúng tôi có phân độ Killip cao hơn nhóm bệnh nhân không có các biến cố tim mạch. Phân độ Killip cao còn là một biến số độc lập dự báo các biến cố tim mạch. Theo Tsai Tzu-Hsien và cộng sự (2011) bệnh nhân NMCT với sốc tim (Killip IV) có tỷ lệ tử vong lên đến 80%. Ngoài ra, tỷ lệ tử vong tích lũy trong 30 ngày và 1 năm của bệnh nhân với Killip III cao hơn đáng kể so với Killip II và I ( $p < 0,001$ ). Phân tích đa biến cho thấy Killip III có khả năng dự đoán độc lập về tỷ lệ tử vong trong 30 ngày và 1 năm sau nhồi máu cơ tim [16].

Phân suất tống máu thất trái (LVEF) trung bình ở nhóm BN ổn định là 49,2% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN bị biến cố tim mạch nặng là 41,1% ( $p < 0,05$ ). Chức năng thất trái là một yếu tố quan trọng tiên lượng tử vong sau NMCT cấp. Phân suất tống máu thất trái (LVEF) là yếu tố dự báo tốt về chức năng thất trái sau NMCT cấp [3], [8].

### **Nồng độ copeptin và NT-proBNP trong nhồi máu cơ tim**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Copeptin và NT-proBNP ở nhóm BN có biến cố tim mạch sau NMCT cao hơn nhóm bệnh nhân ổn định ( $p < 0,05$ ).

Nồng độ NT-proBNP trong nghiên cứu tương quan thuận rất chặt chẽ với tuổi, phân độ Killip và phân suất tống máu thất trái, một yếu tố dùng để chẩn đoán suy tim ( $p < 0,001$ ). NT-proBNP là dấu ấn sinh học có giá trị trên lâm sàng để chẩn đoán suy tim và là yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng tử vong và suy tim ở bệnh nhân hội chứng vành cấp. NT-proBNP tăng cao có liên quan đến suy tim và biến cố thiếu máu cục bộ cơ tim tái phát sau NMCT cấp [11], [13].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ copeptin tương quan với tuổi, phân độ Killip và phân suất tống máu thất trái. Copeptin tăng cao hơn ở bệnh nhân tử vong và suy tim. Theo Ay M. O. và cộng sự (2017) nồng độ copeptin ở BN nhồi máu cơ tim ST chênh lên cao hơn rất có ý nghĩa so với nhóm BN NMCT không ST chênh lên và nhóm chứng ( $p < 0,01$ ) [1]. Theo Dominic K. và cộng sự (2008), Copeptin liên quan với phân độ Killip khi nhập viện ( $p < 0,05$ ), với rối loạn chức năng thất trái và biến cố suy tim sau NMCT cấp [5]. Lattuca và cộng sự (2019) nghiên cứu 401 bệnh nhân NMCT cấp nhận thấy bệnh nhân tử vong trong 30 ngày

theo dõi có nồng độ Copeptin cao gấp 10 lần nhóm chứng và Copeptin có giá trị tiên lượng dài hạn tốt hơn so với troponin tim [7].

Trong nghiên cứu, Copeptin và NT-proBNP là các yếu tố độc lập dự báo các biến cố tim mạch nặng trong ngắn hạn (theo dõi 30 ngày). Trong phân tích hồi quy đa biến, Copeptin và NT-proBNP đều góp phần dự báo các biến cố tim mạch nặng với Copeptin là yếu tố dự báo cao nhất. Trong nghiên cứu LAMP (2007), Copeptin và NT-proBNP là những yếu tố có khả năng dự báo tử vong và suy tim NMCT. Copeptin có giá trị dự báo mạnh mẽ biến cố tim mạch, đặc biệt ở những bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP cao ( $> 900$  pmol/ L) [14]. Nghiên cứu LAMP II (2011) sau đó trên 754 bệnh nhân NMCT không ST chênh lên cho thấy giá trị trung bình ở ngưỡng cao của copeptin liên quan mạnh với tỷ lệ tử vong tại thời điểm 6 tháng ( $p < 0,0005$ ). Copeptin kết hợp với điểm số GRACE giúp cải thiện phân tầng nguy cơ để nhận diện chính xác hơn bệnh nhân nguy cơ cao [10].

### **KẾT LUẬN**

Copeptin huyết thanh là một dấu ấn sinh học mới có giá trị tiên lượng độc lập ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. Copeptin ( $\geq 1,09$  ng/ml) và NT-proBNP ( $\geq 2910$  pg/ml) có khả năng dự báo các biến cố tim mạch sớm.

---

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Ay M. O., Erenler A. K., Dogan T., et al. (2017), “Diagnostic value of copeptin in acute myocardial infarction”, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(7), pp.1576-1582.
2. Clerico A., Passino C. (2017), “Predictive Value of NT-proBNP in Patients with Acute Myocardial Infarction”, *Clinical chemistry*, 63(5), pp. 1045-1046.
3. Dagues N., Hindricks G. (2013), “Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death?”, *European heart journal*, 34(26), pp.1964-1971.
4. Goldberg R. J., McCormick D., Gurwitz J. H., et al. (1998), “Age-related trends in short-and

long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995)", *The American journal of cardiology*, 82(11), pp. 1311-1317.

**5. Kelly D., Squire I. B., Khan S. Q., et al. (2008)**, "C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction", *Journal of cardiac failure*, 14(9), pp.739-745.

**6. Khan S. Q., O'Brien R. J., Struck J., et al. (2006)**, "C-terminal proVasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker In Acute Myocardial Infarction-The Leicester Acute Myocardial infarction Peptide (LAMP) Study", *Am Heart Assoc*.

**7. Lattuca B., Sy V., Nguyen L. S., et al. (2019)**, "Copeptin as a prognostic biomarker in acute myocardial infarction", *International journal of cardiology*, 274, pp.337-341.

**8. Lee H., Eisenberg M. J., Schiller N. B. (1995)**, "Serial assessment of left ventricular function after myocardial infarction", *American heart journal*, 130(5), pp.999-1002.

**9. Möckel M., Searle J., Hamm C., et al. (2015)**, "Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study", *European heart journal*, 36(6), pp. 369-376.

**10. Narayan H., Dhillon O. S., Quinn P. A., et al. (2011)**, "C-terminal provasopressin (copeptin) as a prognostic marker after acute non-ST elevation myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide II (LAMP II) study", *Clinical Science*, 121(2), pp. 79-89.

**11. Niu J. M., Ma Z. L., Xie C., et al. (2014)**, "Association of plasma B-type natriuretic peptide concentration with myocardial infarct size in patients with acute myocardial infarction", *Genet Mol Res*, 13(3), pp.6177-6183.

**12. Nordenskjöld A. M., Baron T., Eggers K. M., et al. (2018)**, "Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease", *International journal of cardiology*, 261, pp. 18-23.

**13. Radosavljevic R. M., Radovanovic N., Vasiljevic Z., et al. (2016)**, "Usefulness of NT-proBNP in the follow-up of patients after myocardial infarction", *Journal of medical biochemistry*, 35(2), pp.158-165.

**14. Sohail Q. K., Onkar S. D., Russell J. O., et al. (2007)**, "C-terminal proVasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker In Acute Myocardial Infarction-The Leicester Acute Myocardial infarction Peptide (LAMP) Study", *Circulation*, 115, pp.2103-2110.

**15. Thygesen K., J. S. Alpert, Jaffe A. S., et al. (2019)**, "Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)", *European heart journal*, 40(3), pp. 237-269.

**16. Tsai T. H., Chua S., Hussein H., et al. (2011)**, "Outcomes of patients with Killip class III acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention", *Critical care medicine*, 39(3), pp. 436-442.