

Клиническое применение мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) — NT-proBNP в кардиологической практике

Д. Б. Сапрыгин, В. А. Мошина
Москва

Резюме

Обзор литературы посвящен новым возможностям определения аминотерминального фрагмента проэкта мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при кардиоваскулярной патологии и некоторых «внесердечных» заболеваниях. В частности рассматривается роль маркера в выявлении обычно сложно диагностируемой диастолической дисфункции. Оценивается роль NT-proBNP как предиктора сердечных осложнений и летальных исходов при острой сердечной недостаточности, остром коронарном синдроме, особенно без подъема сегмента ST. Отдельно рассмотрены вопросы значимости теста у больных с нарушением функции почек, онкологических больных, находящихся на лечении химиотерапией, у пациентов с диабетом. Подчеркнут экономический эффект определения NT-proBNP при диагностике, подборе терапии, определении стадии сердечной недостаточности относительно инструментальных методов.

Натрийуретические пептиды.

Структура и физиологические аспекты

Приблизительно 50 лет назад было высказано предположение об эндокринной функции сердца. Было показано, что расширение предсердий усиливает натрийурез, а в их миоцитах были выявлены внутриклеточные гранулы, схожие с гранулами эндокринных клеток. Позже Flupp установил, что активным действием обладает натрийуретический фактор, впоследствии названный предсердным натрийуретическим пептидом (ANP). Информация об очистке, установлении структуры и функции ANP была изложена в 1985 году M. Cantin и J. Genest в статье под названием «Сердце — эндокринная железа». В ней авторы постулировали роль ANP как гормонального фактора, принимающего участие в водно-электролитном гомеостазе и регуляции артериального давления.

В 1988 году Sudoh выделил из мозга свиньи схожий с ANP натрийуретический пептид, названный им мозговым натрийуретическим пептидом (BNP). Последующие эксперименты показали, что BNP продуцируется в кардиомиоцитах и имеет общие периферические рецепторы с ANP.

Установлено, что ANP и BNP сначала синтезируются как неактивные прогормоны. Под

влиянием соответствующих стимулов к высвобождению они расщепляются и поступают в циркулирующую кровь в виде физиологически активных гормонов (ANP и BNP) и не активных N-терминальных пептидов, из которых наибольшее клиническое значение имеет NT-proBNP. Все натрийуретические пептиды имеют сходную молекулярную структуру, состоящую из 17 аминокислот и образуют кольцевой фрагмент с C и N-концевыми «хвостиками», аминокислотная последовательность которых различается у ANP и BNP.

Предшественником натрийуретического пептида типа B (BNP) является пропептид, состоящий из 108 аминокислотных остатков (proBNP), который хранится в секреторных гранулах кардиомиоцитов преимущественно левого желудочка. При высвобождении специфическая протеаза расщепляет proBNP на N-терминальный фрагмент (NT-proBNP), биологически инертную молекулу из 76 аминокислот, и собственно физиологически активную часть — BNP. В результате оба компонента попадают в кровоток в эквивалентных концентрациях.

BNP обладает выраженной физиологической активностью, которая направлена на процессы усиления натрийуреза, и как бы противостоит гемодинамическим эффектам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ведущим стимулом секреции BNP и NT-proBNP желудочками сердца является повышение растяжимости отдельных участков миокарда, в

Д. Б. Сапрыгин — д. м. н., проф., президент Российской ассоциации специалистов лабораторной диагностики;

В. А. Мошина — к. м. н., менеджер по продукции ЗАО «Рош-Москва».

том числе и из-за возрастания давления в камерах сердца, — региональное или глобальное нарушение систолической или диастолической функции левого желудочка. В последнее время появились данные, что одной из причин индукции пептидов может быть локальная ишемия.

Изначально разработанные иммунохимические методы были направлены на детекцию BNP. Однако вскоре выяснилось что методы, определяющие аминотерминальный фрагмент гормона — NT-proBNP, в равной степени могут быть использованы в клинической практике и, более того, определение этого компонента в крови имеет ряд преимуществ относительно детекции гормонально активной молекулы.

В частности, период полувыведения NT-proBNP составляет 60-120 минут, тогда как BNP выводится из кровотока достаточно быстро (20 минут). Кроме того, выяснилось, что концентрация NT-proBNP, в отличие от BNP, не зависит от суточных колебаний, а сам фрагмент высоко стабилен в плазме при комнатной температуре (до 5 дней). Поэтому в последние годы большинство исследований клинического характера были проведены именно с использованием теста на NT-proBNP.

В настоящее время надежно и строго доказательно обосновано, что выявление повышенных концентраций NT-proBNP с несомненностью свидетельствует о наличии у пациента дисфункции миокарда — сердечной недостаточности (СН). Проведенные исследования установили пороговый, дискриминантный уровень NT-proBNP: концентрации пептида менее 93 пг/мл для мужчин и 140 пг/мл для женщин позволяют надежно исключить сердечную недостаточность у 97% симптоматических пациентов. В практической же работе допускается, что уровень патологических значений («cut-off»), равный 125 пг/мл, является приемлемым как для мужчин, так и для женщин (тест-система NT-proBNP, «Elecys», Hoffman la Roche).

Основные направления применения NT-pro BNP у больных сердечной недостаточностью

В настоящее время стандартом в диагностике СН во всем мире становится определение уровня NT-proBNP. Необходимость определения NT-proBNP у больных СН обусловлена диагностической точностью и высокой прогностической способностью этого маркера. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2005 г.) и Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСН, 2007 г.) определение уровня натрийуретических пептидов необходимо в следующих клинических ситуациях:

– применение в первичном медицинском звене с целью скрининга, выделения группы больных с высокой вероятностью наличия СН (высокие плазменные уровни BNP и NT-proBNP) для дополнительного обследования с использованием современных инструментальных методов диагностики (эхокардиографии, ЯМР). У пациентов с нормальным уровнем пептидов должны быть рассмотрены другие причины затрудненного дыхания (ХОБЛ, заболевания крови и т.д.);

– диагностика ранних стадий СН, изолированной диастолической СН;

– объективизация функционального класса СН;

– мониторинг эффективности проводимой терапии у больных СН;

– оценка прогноза у больных СН.

Европейским обществом кардиологов была организована рабочая группа (Euro-Heart Failure Survey Program) по изучению роли NT-proBNP и BNP в клинической практике. Ниже представлен обзор последних клинических исследований.

Диагностика СН. Скрининг СН у амбулаторных больных

Существуют известные трудности в постановке диагноза СН на поликлиническом этапе, в особенности на ранних стадиях. Это связано с субъективизмом оценки клинических проявлений, низкой чувствительностью метода эхокардиографии (<60%), часто ограниченными возможностями проведения дополнительных методов обследования в условиях поликлиники. По данным Nielsen S. приблизительно 50% больных направляются врачами общей практики к кардиологам с недиагностируемой СН. Необходимость определения концентрации NT-proBNP у амбулаторных больных с подозрением на СН была убедительно показана во многих крупных международных исследованиях.

Gustafsson F et al. провели исследование с участием 367 больных (средний возраст 68 лет), которые были направлены врачами общей практики на эхокардиографию с подозрением на СН. Всем пациентам определялся уровень NT-proBNP (тест-система NT-proBNP, «Elecys», Hoffman la Roche) и выполнялась эхокардиография, оценивалась ФВ ЛЖ (фракция выброса левого желудочка). Снижение ФВ ЛЖ ≤40% было обнаружено у 9% больных. У этих же пациентов определялось значительное повышение уровня NT-proBNP.

При уровне «cut off», равном 125 пг/мл, чувствительность теста составила 97%, специфичность 46%. Пациенты наблюдались в течение 778 дней, из них 8% больных умерло. Частота смертельных исходов была достовер-

но выше в группе с уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл.

Был сделан вывод, что NT-proBNP может с успехом применяться в поликлинической практике с целью исключения СН у амбулаторных больных до проведения эхокардиографии. Уровень NT-proBNP < 125 пг/мл позволял исключить диагноз СН. Высокие уровни NT-proBNP сопряжены с высоким риском смертельного исхода вне зависимости от возраста, пола и ФВ ЛЖ.

Аналогичные результаты были получены Wright и др. в исследовании с участием 305 пациентов, а так же Neilsen S. в клинической оценке 345 больных старше 50 лет с одышкой и периферическими отеками, с подозрением на СН. NT-proBNP был важным дополнением к клиническим данным, что позволило улучшить диагностику СН на первичном этапе обследования и выбрать правильную тактику ведения пациента.

В 2003 году были опубликованы данные исследования Вау М, Kirk V, Parner J. (Дания) с участием 2230 пациентов, поступивших в центральную городскую больницу г. Копенгагена за 10 месяцев. Пациентам с целью верификации систолической дисфункции ЛЖ выполнялась эхокардиография. Повышение уровня NT-proBNP ≥ 357 ммоль/л было сопряжено со снижением ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ ($n=157$). Плазменные уровни NT-proBNP увеличивались у возрастной категории больных. Взаимосвязь NT-proBNP, возраста, пола, уровня креатинина и ФВ ЛЖ была проанализирована мультифакторным регрессионным анализом.

Было показано, что комбинация возраста и уровня NT-proBNP выступала важным предиктором снижения ФВ ЛЖ $\leq 40\%$.

Возможности NT-proBNP и BNP в диагностике диастолической дисфункции. Корреляция уровня NT-proBNP с показателями центральной гемодинамики

Традиционно хроническую сердечную недостаточность связывают со снижением систолической функции левого желудочка, сопровождающимся увеличением объемов сердца и снижением насосной функции. Однако за последние 10 лет стало очевидным, что у многих пациентов с ИБС, напротив, наблюдается диастолическая дисфункция с нарушениями наполнения и расслабления сердца. Точная диагностика диастолической формы СН затруднена. Это состояние часто остается нераспознанным. По некоторым оценкам, от диастолической СН сейчас во всем мире страдают 15-20 миллионов человек. Симптомы заболевания неспецифичны и зачастую наблюдаются при других состояниях.

В настоящее время доплеровская регистрация трансмитрального диастолического потока является ведущим неинвазивным методом оценки диастолической функции левого желудочка. Кроме того, перспективным является использование тканевой доплерографии, в частности метода, предложенного S. Nagueh и соавт. для определения давления в левом предсердии, который имеет высокую корреляцию с показателями, полученными инвазивными методами.

Однако вышеуказанные инструментальные методы позволяют оценить лишь характер заполнения ЛЖ (который может варьировать под воздействием не только изменений собственно диастолических свойств ЛЖ, но и изменений нагрузочных условий заполнения камер сердца) и, таким образом, лишь косвенно отражают особенности функционирования сердца в диастоле. Кроме того, использование тканевой доплерографии зачастую недоступно в больницах общего профиля. До сих пор не разработаны четкие критерии для выявления диастолической дисфункции у больных с мерцательной аритмией, стенозом левого АВ отверстия и других патологий, при которых деформируется спектр митрального кровотока.

Поскольку по мере роста диастолического давления в полости ЛЖ возрастает секреция мозгового натрийуретического гормона, было высказано предположение, что уровень NT-proBNP может достаточно точно отражать тяжесть имеющихся диастолических расстройств у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Carsten Tschope et al. (2004 г.) было проведено исследование, в котором изучалась роль NT-proBNP в диагностике диастолической дисфункции ЛЖ. У 68 пациентов с симптоматической изолированной диастолической дисфункцией (I-III ФК) при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и у 50 пациентов без признаков СН (группа контроля) определялись показатели диастолической функции методом тканевой доплерографии и проводилось инвазивное определение параметров гемодинамики (катетеризация правых и левых отделов сердца). Оказалось, что медиана уровня NT-proBNP в группе с доказанной диастолической дисфункцией была выше, чем в группе контроля (189,54 пг/мл против 51,89 пг/мл).

Объективизация функционального класса сердечной недостаточности (ФК СН)

В исследовании Karabulut A, et al. с участием 64 пациентов с ХСН и 36 здоровых людей (группа контроля) было показано, что уровень NT-proBNP был выше у пациентов СН по сравнению с группой контроля. При этом была вы-

явлена корреляция уровня NT-proBNP с ФК СН, в отличие от ФВ ЛЖ. Отмечалось значительное повышение его уровня у пациентов с III-IV ФК. Даже при I ФК СН уровень NT-proBNP был выше, чем в группе контроля. Также было установлено, что уровень NT-proBNP в группе контроля у женщин был выше, чем у мужчин.

Таким образом, было показано, что уровень NT-proBNP может быть использован для оценки тяжести заболевания и объективизации ФК СН.

NT-proBNP. Мониторинг эффективности терапии СН

Разработка надежных и простых критериев мониторинга терапии СН была и остается актуальной задачей современной кардиологии. Динамика клинических симптомов — вот на что ориентируется большинство врачей в своей практике. Гемодинамические параметры (фракция выброса ЛЖ, размеры полостей сердца) далеко не всегда коррелируют с симптоматикой СН. Кроме того, отсутствуют рекомендации по тактике ведения пациента в зависимости от полученных результатов.

Частично этим требованиям отвечает инвазивный гемодинамический мониторинг с помощью катетера

Сва-Ганца, внедренный в клиническую практику в 70-е гг. Недостатки этого метода очевидны — трудоемкость выполнения процедуры, требующая специальной подготовки персонала, осложнения, высокая стоимость расходных материалов и основной аппаратуры.

Нейрогуморальные маркеры СН (ренин, норадреналин, эндотелин-1, цитокины) имеют определенное прогностическое значение при СН. Однако большие межиндивидуальные различия, неуточненный диапазон их значений для каждой из стадий ХСН, значимая суточная вариабельность, нестабильность в крови после забора, требующая специальной обработки полученных образцов, делают вышеозначенные маркеры малоподходящими для рутинного использования в клинике.

Возможность применения плазменных концентраций NT-proBNP с целью контроля эффективности проводимой терапии СН впервые была показана Troughton et al. в рандомизированном исследовании с участием 69 пациентов с нарушенной систолической функцией ЛЖ и с симптомами СН, которые были разделены на две группы. В первой группе терапия проводилась под контролем уровня NT-proBNP (цель — снижение уровня NT-proBNP ниже 200 пмоль/л). Во второй группе эффект терапии оценивался по клиническим проявлениям. Частота неблагоприятных исходов, декомпенса-

ция СН и необходимость повторных госпитализаций, была выше во второй группе.

В исследовании, проведенном в Австралии и Новой Зеландии Richards AM et al. изучалась роль NT-proBNP в оценке эффективности терапии бета-блокатором карведилолом у больных хронической ишемической болезнью сердца. В исследование было включено почти 300 пациентов, которые были разделены на две подгруппы в зависимости от уровней NT-proBNP в начале исследования. Было показано, что повышение уровня NT-proBNP выше референтного предела «cut off» было независимым предиктором неблагоприятных исходов и у этих пациентов назначение бета-блокатора карведилола оказывало явный позитивный эффект по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, NT-proBNP является важным инструментом при выработке правильной тактики лечения пациента с СН. *Кроме того, мониторинг уровня NT-proBNP может быть использовано для подбора оптимальных лекарственных комбинаций в каждом отдельном случае, и, тем самым, повлиять на течение и исход заболевания, а также снизить стоимость лечения.*

NT-proBNP. Оценка прогноза у больных СН

В последнее время все больше появляется данных о высоком прогностическом значении маркера NT-proBNP у больных СН. В Университете г. Глазго было проведено проспективное исследование с участием 128 пациентов с доказанной СН, которым планировалась пересадка сердца. Срок наблюдения составил 280 дней. Медиана уровня NT-proBNP равнялась 1498 (544-3883) пг/мл. Повышение уровня NT-proBNP >1498 пг/мл было расценено как предиктор летального исхода Stanek и соавт. провели плацебо-контролируемое исследование действия ателолола у пациентов, принимающих высокие дозы эналаприла (40 мг/сут). Большинство больных имели II ФК ХСН. Отмечено, что из 50 пациентов с уровнем NT-proBNP менее 300 ммоль/мл в течение 4 лет скончалось 6 пациентов. Напротив, из 41 пациента с NT-proBNP выше 300 ммоль/мл, умерли 25 человек.

Прогностическая ценность NT-proBNP в сравнении с фракцией выброса левого желудочка была изучена Richards и др. в исследовании с участием 158 пациентов с СН. Конечными точками были показатели общей смертности, смертности от СН и госпитализации по поводу СН. Оба показателя: NT-proBNP и ФВ ЛЖ имели важное прогностическое значение. Однако NT-proBNP был более точным предиктором всех исходов, в то время как установление ФВ ЛЖ не позволяло прогнозировать риск декомпенсации СН и повторных госпитализаций.

В исследовании «ICON» (The International Collaborative of NT-proBNP Study), объединившее исследования «PRIDE», проанализировано 1256 больных, из которых 720 страдали острой сердечной недостаточностью. Так же, как и в предыдущих исследованиях было показано, что уровень NT-proBNP был значительно выше у пациентов с острой сердечной недостаточностью (4639 vs. 108 пг/мл), и коррелировал с тяжестью заболевания. Проспективный анализ показал, что пациенты, которые умерли в течение двух месяцев после появления клинических симптомов, имели значительно более высокие уровни NT-proBNP в крови. У пациентов со значительным увеличением уровня NT-proBNP (>5180 пг/мл) риск смерти за 76 дней наблюдения возрастал в пять раз. Более углубленный анализ, проведенный в работе, позволил установить зависимость уровней NT-proBNP от возраста. При этом если у пациентов всех возрастных групп уровень NT-proBNP был ниже 300 пг/мл — диагноз СН исключался.

Возможности NT-proBNP в верификации причины остро возникшей одышки в отделениях неотложной терапии

Важной задачей в отделениях неотложной терапии является верификация причины остро возникшей одышки. Для выяснения роли NT-proBNP в дифференцировании сердечного генеза одышки от других причин было проведено проспективное исследование «PRIDE» с участием 600 пациентов в США. NT-proBNP также использовался для оценки функционального класса сердечной недостаточности. Было включено 600 пациентов с остро возникшей одышкой на догоспитальном этапе. Диагноз острой СН был поставлен врачами на основании клинических признаков, традиционных данных обследования. Медиана уровня NT-proBNP у больных с одышкой, которым был установлен диагноз острой СН составила 4,054 пг/мл и 131 пг/мл в группе без острой СН. Уровни NT-proBNP >450 пг/мл для пациентов <50 лет и >900 пг/мл для пациентов >50 лет обладали высокой диагностической чувствительностью и специфичностью.

Был сделан вывод, что *тест на NT-proBNP имеет большую значимость в диагностике острой СН, чем оценка клинических проявлений.*

«Клиническое» направление в использовании NT-proBNP получило развитие при создании экспресс-метода определения маркера — в рамках «Point of Care». Использование этого метода дало возможность начать применение детекции NT-proBNP в диагностике неотложных состояний. Первая работа с применением

«быстрого» теста NT-proBNP в условиях многопрофильного стационара показала, что в приемном отделении пропускается 15% случаев декомпенсации СН, а у 11% пациентов с диагнозом ХСН выявляется другая причина клинической симптоматики. Использование «прикроватного» теста позволило бы правильно установить или исключить СН в 96% случаев неуточненного диагноза. Экспресс-метод детекции NT-proBNP реализован на приборе «Кардиак-Ридер» (Хоффманн ля Рош).

NT-proBNP. Стратификация риска у больных с острым коронарным синдромом (ОКС)

Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные с ОКС без подъема сегмента ST представляют гетерогенную по прогнозу группу: у одних он может быть весьма благоприятным, в то время как у ряда категорий больных показатели смертности в течение 1-го года могут достигать 39%. В связи с этим важным является проведение стратификации риска у данной группы больных.

В настоящее время разработаны критерии стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (TIMI Risk Score, ACC/AHA Classification). Одним из предикторов неблагоприятного прогноза у таких больных является повышение уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов — тропонина T (TnT) и тропонина I (TnI) с целью проведения стратификации риска у больных с ОКС была убедительно показана во многих крупных рандомизированных исследованиях. По данным Morita E., уровень BNP быстро повышается в первые 24 часа от начала инфаркта миокарда, а затем стабилизируется. В случае тяжелого трансмурального поражения возможен 2-й пик подъема BNP на 5-е сутки, вероятно связанный с постинфарктным ремоделированием ЛЖ. Уровень NT-pro BNP быстро и транзиторно повышается при нагрузочном тесте у пациентов с хронической стабильной стенокардией, и степень такого повышения коррелирует с размерами зоны ишемии, которые измерялись по данным изображений, полученных при однофотонной эмиссионной ядерной томографии. Более того, уровень BNP и NT-pro BNP транзиторно возрастает после проведения процедуры чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

В нескольких исследованиях было показано, что уровень NT-pro BNP выше у пациентов с нестабильной стенокардией, чем у больных при стабильной стенокардии и у практически здоровых людей. В одном из них величина подъема концентрации NT-pro BNP коррелировала с эхокардиографическими данными о местном нару-

шении подвижности стенки левого желудочка, но не с показателями гемодинамики, полученными при одновременной катетеризации сердца. Более того, после медикаментозной стабилизации, нарушения подвижности стенки регрессировали, а уровень NT-proBNP существенно снижался. Эти данные свидетельствовали о том, что ишемия миокарда повышает синтез и высвобождение BNP и NT-pro BNP, даже в отсутствии некроза миокарда и без предшествующей дисфункции левого желудочка. Обратимая ишемия может вызвать временное состояние избыточного стресса в стенке левого желудочка, что может быть достаточным стимулом для повышения уровня пептидов.

Впервые прогностическое значение NT-proBNP у 775 больных было показано в исследовании «FAST». Критериями включения были острая ангинозная боль и отсутствие подъемов сегмента ST на ЭКГ. В ходе исследования было показано, что NT-proBNP — предиктор плохой выживаемости больных, как в ближайший, так и в долгосрочный периоды наблюдения.

У 1698 участников испытания «OPUS-TIMI-16» спустя 40±20 часов с момента начала острого коронарного синдрома определялось содержание BNP плазмы. Было установлено, что исходный уровень BNP коррелировал с риском летального исхода, развития СН и инфаркта миокарда (ИМ) как через 30 дней, так и спустя 10 месяцев после развития острого коронарного синдрома. Более того, связь между долгосрочным риском смерти и уровнем BNP не зависела от изменений на ЭКГ, а так же от таких факторов как уровень тропонина Т, функционирования почек и наличия клинических признаков застойной сердечной недостаточности.

Omland et al. показали, что из 609 больных (204 — ИМ с подъемом сегмента ST, 220 — ИМ без подъема сегмента ST, 185 — нестабильная стенокардия) через 50 месяцев умерло 14% больных. При этом уровень NT-proBNP в группе умерших больных был значительно выше, чем в группе без смертельных исходов (1306 и 442 пмоль/л соответственно). Высокий уровень NT-proBNP выступал независимым предиктором смертности наряду с классом СН по «Killip», возрастом пациентов, фракцией выброса в том числе у больных с бессимптомной СН. В исследовании было высказано предположение о том, что уровень NT-proBNP коррелирует с размером инфарктной зоны. Прогностическое значение NT-proBNP также было показано в исследовании «GUSTO-IV» с участием 6800 пациентов, у которых определялся уровень BNP в среднем через 9 часов от начала ангинозного приступа. Целью этого исследова-

ния было оценить эффективность лечения блокатором рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa — абциксимабом, у больных, не подвергавшихся ранее реваскуляризации миокарда. Это исследование показало, что высокий уровень NT-proBNP у леченных пациентов был предиктором высокой смертности, развития клинически значимой сердечной недостаточности в течении 1 года наблюдения, но в меньшей степени, чем Тропонин ассоциировался с рецидивами ОКС в ближайшие 30 дней.

Jernberg et al. в исследовании «FRISC-II» с участием 2019 пациентов сравнивали инвазивную и неинвазивную тактики лечения у больных с ОКС. В исследовании изучались такие прогностические факторы как повышение уровня тропонина Т, клиренса креатинина, а так же ФВ ЛЖ. В результате было показано, что NT-pro BNP является независимым предиктором смертности пациентов в короткий и долгосрочный (2 года) периоды наблюдения. Кроме того, было высказано предположение, что повышение уровня NT-proBNP у больных с ОКС и нормальной фракцией выброса связано с диастолической дисфункцией ЛЖ. В этих исследованиях обозначилась перспектива практического использования NT-pro BNP для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода и показаны преимущества ранней антитромбоцитарной терапии.

Таким образом, можно с уверенностью констатировать, что сегодня клиницист обладает достаточной информацией для оценки степени коронарного риска у больных с ОКС, не сопровождающимся подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Применение в кардиохирургии

В исследовании, проведенном в НИИ Трансплантологии и искусственных органов (г. Москва) было показано, что NT-proBNP может использоваться с целью предоперационной подготовки больных ИБС с тяжелой дисфункцией миокарда, которым проводилась превентивная внутриаортальная баллонная контрпульсация. Ее эффективность и готовность пациента к операции определяли с учетом уровня NT-proBNP. Также было показано, что NT-proBNP является более чувствительным показателем функциональных резервов ЛЖ, по сравнению с традиционными критериями. Результаты показали, что повышение уровня этого пептида является предиктором периоперационных расстройств гемодинамики, независимым от возраста. NT-proBNP оказался более значимым предиктором постперфузионной острой сердечной недостаточности, чем фракция выброса ЛЖ, определенная с помощью эхокардиографии.

NT-proBNP у больных с патологией почек

В связи с тем, что NT-pro BNP выводится почками, ранее было высказано мнение о том, что повышение его уровня у больных с почечной патологией не может быть критерием в диагностике СН. Но в проведенных, достаточном крупном исследовании, было установлено, что *повышение уровня NT-proBNP у больных с патологией почек несет важную клиническую информацию.*

Collinson et al. изучали влияние почечной функции на уровни BNP и NT-proBNP. У 126 пациентов оценивалась корреляция NT-proBNP с гломерулярной фильтрацией (GFR). Было показано, что продукция NT-proBNP и BNP не зависит от уровня клубочковой фильтрации. В опубликованных в 2005 году результатах исследования deFilippi et al., было показано, что NT-proBNP и BNP имеют примерно одинаковую эффективность в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности у пациентов с начальными, умеренными или тяжелыми формами заболевания почек. Одновременно авторы установили, что повышение уровня NT-proBNP у пациентов с патологией почек указывает на наличие миокардиальной дисфункции.

NT-proBNP в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом

Одной из причин повышения смертности при диабете типа I является неудовлетворительная прогностическая оценка у пациентов с нефропатией. Диабетическая нефропатия — это клинический синдром, характеризующийся персистирующей альбуминурией, снижением гломерулярной фильтрации, повышением артериального давления. В ряде крупных международных исследований было показано, что NT-proBNP может рассматриваться как прогностический значимый маркер летальности от сердечно-сосудистых заболеваний пациентов с I типом диабета и с выраженной диабетической нефропатией без явных симптомов СН. У пациентов с нефропатией и уровнем NT-proBNP ниже среднего значения (110 пг/л) коэффициент выживаемости был сопоставим с эти показателем у больных с диабетом I типа. Увеличение NT-proBNP у пациентов с диабетической нефропатией выявлялось достаточно рано, когда функция почек была еще сохранена. Подобная прогностическая важность NT-proBNP обнаружена и при диабете II типа у пациентов с микроальбуминурией. В ряде исследований показано повышение уровня NT-proBNP у больных диабетом типа II с гипертензией, но отсутствием микроальбуминурии, что было связано с диастолической дисфункцией ЛЖ.

Повышение NT-pro BNP является новым независимым фактором, который позволяет предсказать сердечные осложнения у асимптоматических пациентов с диабетической нефропатией. Следовательно, определение NT-proBNP может быть дополнительным доступным методом, который может помочь в рациональном ведении диабетических пациентов с повышенным уровнем экскреции альбумина.

NT-proBNP у онкологических больных

Одним из осложнений химиотерапии является нарушение сократимости миокарда, которое может проявляться остро (в ходе лечения) или через некоторое время после окончания терапии. Применение маркеров, которые могли бы предсказывать развитие данного осложнения является весьма актуальным. Роль NT-proBNP у онкологических больных, нуждающихся в химиотерапии изучалась Sandri M. et al. у 52 пациентов с онкогематологией и агрессивной химиотерапией. NT-proBNP определялся перед началом химиотерапии, спустя 24 и 72 часа после окончания лечения. Эхокардиография выполнялась через 4 и 12 месяцев после химиотерапии. NT-proBNP был повышен у 36 пациентов. У 19 пациентов его уровень нормализовался через 72 часа, а у 17 больных оставался повышенным через 24 и 72 часа. У 16 пациентов возрастание уровня NT-proBNP выявлено не было. Методом эхокардиографии определялись параметры систолической и диастолической функций. Было выявлено, что в группе со стойким повышением уровня NT-proBNP через 4 месяца ухудшались параметры диастолической функции, а через 12 месяцев отмечалось значительное снижение ФВ ЛЖ.

На основании полученных данных был сделан вывод, что определение NT-proBNP может помочь в выделении группы больных с повышенным риском развития дисфункции миокарда вследствие кардиотоксической химиотерапии.

Экономическая эффективность применения NT-proBNP

В ряде крупных международных исследований было показано, что применение в клинической практике тестов NT-proBNP и BNP позволяет снизить стоимость обследования больных с СН и достаточно точно предсказывать наличие или отсутствие дисфункции ЛЖ до проведения эхокардиографии. Несмотря на то, что эхокардиография долгое время являлась золотым стандартом в диагностике систолической дисфункции, необходимо отметить, что данный метод является дорогостоящим, не всегда доступен и имеет ряд ограничений, в частности в диагностике острых состояний.

В одном из таких исследований 55 пациентам с СН был определен уровень BNP и не проводилось ЭХО-КГ. Тест на NT-proBNP был проведен 51 пациенту. У 6 больных СН тест на BNP оказался отрицательным (ложно — отрицательный результат), в то время как тест на NT-proBNP был ложно-отрицательным у одного пациента с верифицированной СН. Результаты исследования показали, что применение на ранних этапах диагностики тестов на NT-proBNP и BNP приводило к экономии средств из-за отсутствия необходимости в проведении дорогостоящего исследования — ЭХО-КГ. Экономическая эффективность NT-proBNP в диагностике и ведении пациентов с одышкой в отделениях неотложной терапии была также убедительно показана в исследовании «PRIDE».

На конгрессе Американской Ассоциации Сердца (AHA) в ноябре 2006 года были доложены результаты исследования, согласно которым использование теста NT-proBNP для диагностики сердечной недостаточности позволило сэкономить 600 миллионов долларов в системе

здравоохранения США. Доктор Gordon W. Мое, кардиолог и координатор исследования по применению теста NT-proBNP (Элексис, Рош) у больных с сердечной недостаточностью в Торонто, Канаде: «Наш экономический анализ показал, что добавление этого теста к стандартной клинической оценке уменьшало количество дней, проведенных пациентом в стационаре и количество госпитализаций в целом. По статистике приблизительно 1 миллион пациентов с сердечной недостаточностью госпитализируются каждый год в США и 80 000 в Канаде. Определение уровня NT-proBNP у этих больных позволило сэкономить приблизительно 1000 долларов США на 1 пациента.»

Заключая обсуждение новых аспектов клинической значимости определения NT-proBNP, следует подчеркнуть, что в настоящее время тест нашел широкое применение не только при кардиоваскулярной патологии, но и при некоторых клинических состояниях, сопровождающихся дисфункцией сократительной способности сердечной мышцы.

Литература

- de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863-70.
- Schulz H, Langvik TA, Lund SE, Smith J, Ahmadi N, Hall C. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 33-42.
- Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
- D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, et al. B-Type natriuretic peptide (BNP) limits infarct size in rat isolated heart via KATP channel opening. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2003; 284. P.1592-1600.
- Kishimoto I, Hamra FK, Garbers DL. Apparent B-type natriuretic peptide selectivity in the kidney due to differential proc. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 715-22.
- Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 1175-83.
- Schulz H, Langvik TA, Lund SE, Smith J, Ahmadi N, Hall C. Radioimmunoassay for N-terminal probrain natriuretic peptide in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 33-42.
- Wu A, Smith A, Wiecekorek S, et al. Biological variation for N-Terminal Pro- and Btype natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628-631.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
- Bay M, Kirk V, Parner J, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003; 89: 150-54.
- Nielsen LS, Svanegaard J, Wiggers P, Egeblad H. The yield of a diagnostic hospital dyspnoea clinic for the primary health care section. *J Intern Med* 2001; 250: 422-28.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-67.
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
- Lainchbury JG, Yandle TG, Campbell E, Richards M. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 184A.
- Lainchbury J, Campbell E, Frampton C, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Card* 2003; 42(4): 728-35.
- Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436-42.
- Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, RobbSD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: the new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 141A.

Полный список литературы см. на сайте umj.ru