

Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови

Сергей Руджерович Гиляревский^{1*}, Мария Владимировна Голшмид¹,
Ирина Михайловна Кузьмина²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

В статье обсуждается роль биомаркеров для установления диагноза сердечной недостаточности в разных клинических ситуациях. Приводятся доказательные данные, ставшие основанием для применения натрийуретических пептидов при предполагаемой сердечной недостаточности. Обсуждается необходимость использования натрийуретических пептидов у больных с синдромом такоубо. Обсуждается вопрос об ограниченной диагностической ценности использования натрийуретических пептидов у больных со сниженной функций почек, а также при других заболеваниях, при которых может увеличиваться концентрация натрийуретических пептидов в отсутствие сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, биомаркеры.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Интеграция биомаркеров в практику лечения больных с сердечной недостаточностью: роль определения уровня натрийуретических пептидов в крови. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):870-863. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-870-863

Integration of Biomarkers into the Practice of Treating Patients with Heart Failure: the Role of Determining the Blood Level of Natriuretic Peptides

Sergey R. Gilyarevskiy^{1*}, Maria V. Golshmid¹, Irina M. Kuzmina²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

A clinical role of biomarkers (especially, natriuretic peptides) is discussed in the article. The most important evidences of clinical effectiveness of using biomarkers in patients with suspected heart failure and in patients with confirmed diagnose of heart failure are reviewed. The need to use natriuretic peptides in patients with takotsubo syndrome is discussed. Limited diagnostic value of using natriuretic peptides in renal dysfunction, as well as in other diseases in which the concentration of natriuretic peptides may increase in the absence of heart failure, is also discussed.

Keywords: heart failure, natriuretic peptides, biomarkers.

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. Integration of Biomarkers into the Practice of Treating Patients with Heart Failure: the Role of Determining the Blood Level of Natriuretic Peptides. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):870-863. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-870-863

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

Введение

Современную кардиологию невозможно себе представить без использования биомаркеров, позволяющих количественно оценить выраженность повреждения миокарда или его напряжение. Такие биомаркеры необходимы в определенных клинических ситуациях для установления или исключения диагноза инфаркта миокарда или сердечной недостаточности (СН). Использование биомаркеров позволяет у многих больных уточнить тактику лечения,

либо отказаться от необоснованного применения терапии. Кроме того, оценка уровня соответствующих биомаркеров необходима для более точной стратификации риска развития осложнений заболевания сердца. В последнем варианте европейских клинических рекомендаций по тактике ведения больных с СН допускается, что в некоторых лечебных учреждениях может быть недоступно определение концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в качестве стандартной тактики обследования больных с предполагаемой СН [1]. В этих же рекомендациях отмечается роль повышенной концентрации МНУП и N-терминального фрагмента мозгового натрийуре-

Received / Поступила: 24.11.2017

Accepted / Принята в печать: 04.12.2017

тического пептида (N-МНУП) выше порогового уровня для решения вопроса о назначении антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) [1], а также подчеркивается важность оценки МНУП и N-МНУП у больных с остро развившейся одышкой для исключения других причин одышки, не связанных с СН. В частности, добавление антагонистов минералокортикоидных рецепторов к терапии β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II рекомендуется, если в течение предшествующих 6 мес больной был госпитализирован по поводу СН, или уровень МНУП превышает 250 пкг/мл, или N-МНУП превышает 500 и 750 пкг/мл для мужчин и женщин, соответственно.

Определение концентрации НУП считается одним из необходимых критериев диагноза СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсохрФВ) у больных с сохраненной функцией ЛЖ (для установления диагноза СН в таких случаях, кроме клинических проявлений и определенных доплерэхокардиографических показателей, требуется, чтобы МНУП и/или N-МНУП были более 35 и 125 пкг/мл, соответственно) [1].

В соответствии с рекомендациями по тактике ведения больных с СН определение МНУП и N-МНУП считается важным для исключения СН [1]. В таких рекомендациях указано, что клинические проявления, позволяющие предполагать наличие СН, не связаны с заболеванием сердца (класс рекомендаций I, уровень доказанности A), если уровень МНУП менее 100 пкг/мл и/или N-МНУП менее 300 пкг/мл

Несмотря на то, что в целом такие показатели могут использоваться при оценке наличия СН как со сниженной, так и сохраненной ФВ ЛЖ, но обычно концентрации МНУП и N-МНУП ниже при СНсохрФВ [2, 3]. При использовании таких точек разделения для уровней МНУП и N-МНУП, которые позволяют исключить наличие СН, прогностическое значение отрицательного результата для СН обоих будет сходным и высоким (0,94-0,98) как при острой, так и хронической СН, но прогностическое значение будет существенно ниже как при неострой СН (0,44-0,57), так и острой СН [1, 4-9]. Следовательно, использование НУП рекомендуют с целью исключения диагноза СН, но не его подтверждения [1].

История открытия мозговых натрийуретических пептидов и их физиологическая роль

Начало истории НУП можно отнести к 1956 г., когда в ходе выполнения ранних исследований с использо-

ванием электронного микроскопа было установлено, что в клетках предсердий выявляются гранулы, сходные с таковыми в эндокринных железах [10].

МНУП представляет собой семейство, состоящее из 4 натрийуретических пептидов человека, в составе которых имеется одинаковая кольцевая структура, состоящая из 17 пептидов [11]. Первый МНУП был выделен в 1983 г., и получил название «предсердный натрийуретический пептид» (ПНУП). ПНУП представляет собой полипептид, состоящий из 28 аминокислот. Основным источником ПНУП считают предсердия сердца; он быстро секретируется при растяжении предсердий. В здоровом сердце секретируется небольшое количество ПНУП, его повышенный уровень отмечается у больных с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и пороках митрального клапана.

В 1988 г. в тканях головного мозга свиней была установлена сходная молекула, которая получила название МНУП. Однако после этого были получены данные о том, что высокая концентрация МНУП отмечается в тканях сердца, особенно, в желудочках сердца. Кроме того, описаны два других натрийуретических пептида: натрийуретический пептид С-типа и Дендроаспис-натрийуретический пептид, или Д-натрийуретический пептид; считается, что такие пептиды действуют в периферических сосудах и предсердиях.

До активации МНУП в виде секреторных гранул с полипептидным предшественником, состоящим из 108 аминокислотных остатков, содержатся в желудочках сердца, и в меньшей степени, в предсердиях. Предшественник МНУП секретируется в результате ответной реакции на перегрузку объемом и обусловленное такой перегрузкой растяжение миокарда. После этого такой предшественник МНУП расщепляется с образованием биологически инертного N-МНУП, состоящего из 76 аминокислотных остатков, и далее – до биологического активного гормона МНУП, состоящего из 32 пептидов. Оба таких фрагмента секретируются в кровь в эквимолярных количествах, и каждый из них используется при обследовании больного с предполагаемой СН и других заболеваниях сердца. Высокое давление наполнения желудочков стимулирует высвобождение ПНУП и МНУП. Оба пептида оказывают диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект, который достигается за счет подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [12]. Кроме того, они повышают активность симпатического отдела вегетативной нервной системы как в целом, так в почках. Кроме того, МНУП может оказывать действие, предотвращающее развитие патологического фиброза и ремоделирования, которые отмечаются при прогрессирующей СН.

Несмотря на то, что ПНУП был открыт первым, как указывалось ранее, были получены данные о более высокой концентрации МНУП в тканях миокарда. В связи с этим МНУП более интенсивно изучался в качестве маркера повышенного наполнения желудочков. В результате исследования было установлено обоснованность использования МНУП как маркера, отражающего давления наполнения ЛЖ и дисфункцию ЛЖ.

За счет связывания с рецепторами НУП и действия эндопептидаз крови МНУП активно удаляется из кровотока; время полувыведения МНУП составляет около 20 мин. Для N-МНУП не отмечен клиренс, обусловленный связью с рецепторами, и в связи с этим его период полувыведения достигает 60-120 мин. В результате этого концентрации N-МНУП в 3-5 раз превышает таковую МНУП. Считается, что клиренс N-МНУП обусловлен преимущественно выведением через почки. Следовательно, почечный клиренс N-МНУП может снижать его диагностическую ценность у больных с почечной недостаточностью [13]. Концентрация МНУП и N-МНУП повышается у больных с почечной недостаточностью, причем, уровень N-МНУП в большей степени, чем МНУП. Концентрация N-МНУП может быть повышена просто за счет связанного с возрастом снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В случаях, когда расчетная СКФ составляет менее 60 мл/мин, уровень N-МНУП в крови может существенно повышаться, и его диагностическая ценность для установления диагноза СН становится неопределенной. Для концентрации МНУП в случае снижения СКФ менее 60 мл/мин предлагают использовать точку разделения 200 пкг/мл для исключения СН [13].

После забора образцов крови для анализа N-МНУП более стабилен при хранении по сравнению с МНУП. При комнатной температуре N-МНУП остается стабильным в образцах крови в течение 72 ч, в то время как МНУП – лишь в течение 4 ч.

Чувствительность и специфичность определения концентрации МНУП в крови для установления диагноза СН (т.е. для подтверждения того, что одышка, послужившая причиной обращения в приемное отделение, была обусловлена СН) при использовании точки разделения 100 пкг/мл, составляет 90 и 76%, соответственно [14]. Имеются данные о том, что диагностическая точность уровня МНУП (83%) превышает таковую при использовании как критериев СН NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), так и Фремингемских критериев (67 и 73%, соответственно) [15]. Следует, однако, отметить, что наибольшая точность установления диагноза СН достигалась при сочетанном использовании концентрации МНУП и результатов клинического исследования больного.

Доказательные основы использования натрийуретических пептидов для установления диагноза сердечной недостаточности

В ходе выполнения исследования Breathing Not Properly Study [14] концентрацию МНУП измеряли у 1586 больных, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу остро развившейся одышки. Результаты исследования свидетельствовали о том, что в группе больных, у которых был установлен диагноз СН, концентрация МНУП была выше по сравнению с больными, у которых не было СН (средняя концентрация МНУП в таких случаях составляла 675 ± 450 и 110 ± 225 пкг/мл; $p < 0,001$). Причем отмечалась прямая связь между увеличением тяжести СН при оценке с помощью функционального класса NYHA (New York Heart Association) и повышением концентрации МНУП ($p < 0,001$). Уровень МНУП в крови был наиболее сильным прогностическим фактором установления диагноза СН по сравнению с такими факторами, как данные анамнеза, результаты физического исследования, данными рентгенологического исследования грудной клетки и лабораторными показателями. Площадь под кривой AUC по данным ROC-анализа для МНУП составляла 0,91 [95% доверительный интервал (ДИ) от 0,90 до 0,93; $p < 0,001$] для установления диагноза СН.

Несмотря на то, что, как указывалось ранее, клиренс N-МНУП отличается от клиренса МНУП, считается, что использование обоих маркеров примерно одинаково эффективно отражает вероятность наличия СН. Возможность применения N-МНУП для подтверждения диагноза остро развившейся декомпенсации СН впервые была установлена в ходе выполнения исследования PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) [16]. Причем, площадь под кривой AUC по данным ROC-анализа для N-МНУП достигала 0,94 ($p < 0,001$) для установления диагноза СН.

В последующем в ходе выполнения исследования ICON (International Collaborative of NT-proBNP) [17] изучались оптимальные подходы к использованию концентрации N-МНУП у 1256 больных, обратившихся в связи с остро развившейся одышкой. У больных с остро развившейся декомпенсацией СН концентрации N-МНУП в крови были существенно выше по сравнению с больными без СН (4639 и 108 пкг/мл; $p < 0,001$), причем, была отмечена прямая связь между тяжестью клинических проявлений СН и уровнем N-МНУП в крови ($p = 0,008$). В ходе выполнения исследования ICON было отмечено увеличение концентрации N-МНУП с увеличением возраста. В связи с этим авторы пришли к выводу о целесообразности использования точки разделения для диагно-

стических концентраций N-МНУП с учетом возраста больного. Такой подход повышал прогностическую ценность положительного результата анализа. При использовании подхода со стратификацией точки разделения для диагностической концентрации N-МНУП в зависимости от возраста (для лиц моложе 50 лет – 450 пкг/мл и более; для лиц от 50 до 75 лет – 900 пкг/мл и более, и для лиц старше 75 лет – 1800 пкг/мл и более) чувствительность и специфичность маркера для установления диагноза острой СН достигала 90 и 84%, соответственно. Кроме того, результаты исследования свидетельствовали о том, что очень низкие концентрации N-МНУП практически исключают СН при очень высокой прогностической ценности отрицательного результата.

Следует отметить, что возможность использования оценки уровней МНУП и N-МНУП для исключения СН была подтверждена и в условиях первичного звена здравоохранения у больных с менее острым началом заболевания [18].

Отражение роли натрийуретических пептидов в последних вариантах клинических рекомендаций по тактике ведения больных с сердечной недостаточностью

В начале статьи уже указывалась роль применения НУП, которая отражена в европейских рекомендациях по тактике ведения больных с СН [1]. Следует также остановиться на последнем варианте американских рекомендаций по тактике ведения больных с СН, в которых роль биомаркеров отражена наиболее полно, и приводятся наиболее современные доказательные данные и наиболее прогрессивное мнение экспертов.

В последнем варианте американских рекомендациях по тактике ведения больных с СН, опубликованных в 2017 г., измерению концентрации биомаркеров в крови отводится важная роль в разных клинических ситуациях. Так, с классом рекомендаций I и уровнем доказательности A у больных, обращающихся за медицинской помощью в связи с развитием одышки, считается обоснованным использование в качестве биомаркеров концентрации МНУП для подтверждения диагноза СН или его исключения [19].

Указано, что использование в качестве биомаркеров МНУП у амбулаторных больных с хронической СН может влиять на клиническую оценку состояния больного, особенно в тех случаях, когда причина развития одышки неясна [4, 20-25]. В острой ситуации результаты оценки уровня НУП в качестве биомаркеров имеют более высокую чувствительность по сравнению со специфичностью и могут быть полезнее для исключения СН, а не для ее подтверждения [26]. Несмотря на то, что низкий уровень НУП исключает наличие СН,

и прогностическая значимость положительного результата для установления диагноза СН может обоснованно считаться выше при более высокой концентрации НУП в крови, врачи должны учитывать, что повышенная концентрация обоих НУП может быть связана с различными причинами, обусловленными как заболеванием сердца, так и другими заболеваниями [26-29]. В частности, ожирение относят к факторам, при которых уровень МНУП и N-МНУП в крови может быть снижен [15]. Факторы, при которых концентрация МНУП и N-МНУП в крови может повышаться, включают заболевания мышцы сердца (например, гипертрофия миокарда, инфильтративные кардиомиопатии, остро развившиеся кардиомиопатии, воспалительное заболевание миокарда, ишемическая болезнь сердца), клапанные пороки сердца, аритмии (фибрилляция и трепетание предсердий), применение кардиотоксичных средств, нарушение функции почек, анемию, а также наличие таких тяжелых заболеваний, как бактериальный сепсис, ожоги и синдром респираторного дистресса взрослых, инсульт и определенные поражения легких, которые могут приводить к отрицательному влиянию на сердце.

Эксперты подчеркивают важную роль оценки уровня биомаркеров в крови, и в частности, МНУП или N-МНУП и для оценки прогноза и дополнительной стратификации риска. У больных с СН считается обоснованным измерение концентрации МНУП или N-МНУП для оценки прогноза или тяжести заболевания (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [22, 30-35]. Следует отметить, что, по сравнению с предыдущим вариантом рекомендаций, считается полезным измерение исходного уровня МНУП и/или кардиоспецифичного тропонина для оценки прогноза у больных с остро развившимся утяжелением СН (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [36-44]. Т.е., подчеркивается, что полезно оценивать уровень МНУП в момент госпитализации.

Более высокие концентрации НУП в момент госпитализации обычно сопровождаются более высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов, включая смерть от любой причины и смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также более высокой частотой развития осложнений и исходов, включенных в комбинированные показатели, в разные периоды наблюдения за больными с декомпенсированной СН [26, 38-46]. Аналогично патологические концентрации циркулирующего кардиоспецифичного тропонина обычно выявляют у больных с остро развившейся декомпенсацией СН, часто в отсутствие явных признаков ишемии миокарда или сопутствующей ишемической болезни сердца; причем, в таких случаях имеется связь с неблагоприятными

клиническими исходами и более высоким риском смерти [41, 45, 47, 48].

Результаты исследований свидетельствуют об увеличении прогностического значения таких биомаркеров при стандартной оценке риска развития осложнений ССЗ [41, 47]. Следует, однако, отметить различия в моделях прогнозирования риска, а также точек разделения для разных реактивов и продолжительности наблюдения [47]. Более того, не у всех больных для оценки прогноза может требоваться измерение концентрации биомаркеров, особенно, в случаях тяжелой СН, при которой имеется неблагоприятный прогноз, а также в случае предшествующего стойкого повышения уровня биомаркеров в крови. Следовательно, использование концентрации НУП для более точной оценки прогноза не должно предшествовать применению соответствующих клинических подходов к ведению больных; причем, в каждом случае в первую очередь следует придерживаться индивидуального подхода.

Более того, считается полезным, хотя и в меньшей степени обоснованным (т.е. класс рекомендаций IIa) использование в качестве биомаркера МНУП у лиц с повышенным риском развития СН для профилактики дисфункции ЛЖ (систолической или диастолической) или СН [49, 50].

Такое мнение основано на следующих доказательных данных. В ходе выполнения крупного одноцентрового открытого исследования STOP-HF (St. Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) [51] участники с высоким риском развития СН (установленным на основании наличия АГ, сахарного диабета и/или диагностированного сосудистого заболевания, т. е., имели СН, соответствующую стадии А), но в отсутствие установленной систолической дисфункции или клинических проявлений СН при включении в исследование, были рандомизировано распределены в группу обследования с использованием оценки концентрации МНУП или группу стандартной тактики обследования. В группе вмешательства у лиц с уровнем МНУП более 50 пкг/мл выполнялась эхокардиография, и их направляли к специалисту по лечению ССЗ, который принимал решение о дальнейшей тактике обследования и лечения. Всех больных консультировали специально обученные медицинские сестры, которые обращали внимание на индивидуальный риск развития осложнений и напоминали участникам о необходимости соблюдать предписанный режим терапии и придерживаться здорового образа жизни. Применение тактики, включающей обследование, основанного на измерении МНУП, приводило к снижению комбинированного показателя частоты развития дисфункции ЛЖ (систолической или диастолической) без клинических проявлений как в сочетании с впервые

диагностированной СН, так и в ее отсутствие [51]. Сходные результаты получены и в ходе выполнения другого небольшого одноцентрового РКИ, которые свидетельствовали, что увеличение дозы антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β -адреноблокаторов приводит к снижению риска развития осложнений заболевания сердца у больных сахарным диабетом и повышенной концентрацией N-МНУП, но в отсутствие заболевания сердца при включении в исследование [52]. Разработка стандартизированной тактики обследования и вмешательства у лиц с высоким риском развития СН может представлять трудности в связи с различиями в определении риска развития СН, гетерогенности распространенности таких факторов в разных популяциях, различной продолжительностью периода до развития клинических проявлений СН или дисфункции ЛЖ, а также вариабельностью вмешательств для изменения факторов риска или применяемых методов лечения. Необходимы дальнейшие исследования для оценки соотношения между стоимостью и эффективностью такой тактики обследования и обусловленным им риском, а также для изучения влияния такой тактики на качество жизни и смертность.

Роль натрийуретических пептидов как косвенных показателей клинической эффективности терапии у больных с сердечной недостаточностью

Учитывая особенности современного этапа доказательной кардиологии, который характеризуется замедлением внедрения новых методов лечения в клиническую практику из-за необходимости проверки эффективности вмешательств в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований с оценкой частоты развития неблагоприятных исходов, по-видимому, может быть полезно применение косвенных (или «суррогатных») критериев оценки эффективности вмешательств. Для применимости такого подхода критерии изменения определенных косвенных показателей (т.е. не клинических исходов) должны соответствовать изменению частоты развития клинических исходов.

Несмотря на то, что результаты довольно давно выполненного мета-анализа, включавшего как данные об уровне МНУП (15 исследований), так и уровне N-МНУП (6 исследований) у больных с СНнФВ [51], не выявили наличие статистически значимой связи между изменением МНУП и/или N-МНУП и общей смертностью. В настоящее время его результаты не могут считаться достаточно убедительными, так как с момента опубликования такого анализа было выполнено несколько крупных рандомизированных клинических исследований, в которых была установлена

статистически значимая прямая связь между снижением концентрации МНУП и/или N-МНУП и снижением общей смертности. В частности, такая связь была установлена в крупном исследовании PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) [52]. Снижение смертности за счет применения сакубитрила/валсартана по сравнению с применением эналаприла сопровождалось статистически значимым снижением концентрации N-МНУП, которая через 4 нед и 8 мес после начала терапии была статистически значимо ниже при использовании валсартана/сакубитрила.

Кроме того, результаты недавно выполненного мета-анализа [53] свидетельствовали о том, что снижение концентрации НУП у больных с СНнФВ сопровождается снижением потребности в госпитализациях по поводу утяжеления СН, т.е. важного показателя, отражающего тяжесть течения и выраженность прогрессирования СН.

У больных с клиническими проявлениями СНнФВ статистически значимое абсолютное и относительное снижение концентрации НУП может рассматриваться как объективный механистический и прогностический маркер, который может указывать клинические преимущества оцениваемого вмешательства, и часто связан с улучшением прогноза. Кроме того, при совпадении с результатами оценки таких показателей, отражающих состояние больного, как тест с ходьбой в течение 6 мин и качество жизни, снижение концентрации НУП позволяет считать еще более убедительными выводы о клинически значимых преимуществах исследуемой терапии [54].

Результаты части исследования EPHECUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) с оценкой концентрации МНУП у 476 больных также свидетельствовали о том, что как исходный уровень МНУП, так и его относительные изменения в течение 1 мес после начала приема эплеренона были независимыми прогностическими факторами развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН у больных после перенесенного инфаркта при наличии клинических проявлений СН и ФВЛЖ менее 40% или наличии сахарного диабета и систолической дисфункции ЛЖ [54]. Таким образом, были получены данные о том, что эффективность применения эплеренона в ходе выполнения исследования EPHECUS могла быть связана со степенью снижения МНУП.

Статистически значимое снижение концентрации МНУП отмечалось за счет применения эплеренона по сравнению с плацебо и в ходе выполнения много-

центрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 226 больных с СН, соответствующей II или III функциональному классу по классификации NYHA (New York Heart Association) и ФВЛЖ $\leq 35\%$ [55]. В течение 36 мес после начала терапии прием эплеренона по 50 мг 1 р/сут приводил к снижению концентрации МНУП на $73,7 \pm 31,55$ пкг/мл, в то время как при применении плацебо уровень МНУП повышался на $18,2 \pm 25,4$ пкг/мл ($p=0,04$ для сравнения между группами). Такие данные подтверждают положительное влияние эплеренона на течение СН.

Роль натрийуретических пептидов в установлении диагноза синдрома такоцубо

В период острой фазы синдрома такоцубо концентрация МНУП или N-МНУП почти всегда повышена, часто до очень высокого уровня, который имеет более сильную прямую связь со степенью нарушения локальной сократимости [56-59]. Имеющиеся ограниченные данные позволяют предположить, что МНУП и N-МНУП могут быть более ценными биомаркерами по сравнению с тропонином, и рекомендуется оценивать их концентрацию во всех случаях предполагаемого синдрома такоцубо при доступности соответствующих реактивов. Поскольку концентрация таких пептидов очень редко бывает нормальной у больных с синдромом такоцубо, повышение уровня натрийуретических пептидов в крови включено в новые диагностические критерии Ассоциации специалистов по лечению сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [60]. Уровень N-МНУП в крови относится к ценным маркерам нарушенной функции миокарда и его восстановления. Низкая концентрация N-МНУП в момент госпитализации может быть надежным показателем благоприятного прогноза, а, следовательно, включена в предлагаемые критерии стратификации риска.

Причем следует отметить, что если фракция ФВЛЖ обычно восстанавливается к 12-й нед после развития заболевания, то изменения электрокардиограммы и МНУП в крови может восстановиться только через 6-12 мес, а иногда такие патологические изменения остаются стойкими, например, в случае формирования в миокарде рубцовой ткани [60].

Роль концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в определении характера плеврального выпота

Имеются данные о том, что оценка концентрации N-МНУП полезна не только для диагностики СН, но и для подтверждения природы осложнений, в частности

плеврального выпота. Результаты мета-анализа 10 исследований, включавших в целом 1120 больных, свидетельствовали о высокой концентрации N-МНУП в плевральном выпоте, обусловленном заболеванием сердца, которая в среднем достигала 6140 пкг/мл [61]. Результаты обобщенного анализа всех исследований свидетельствовали о том, что специфичность и чувствительность повышенного уровня N-МНУП в плевральном выпоте для подтверждения природы выпота, обусловленного СН, достигала 94%. Площадь под кривой АУС по данным ROC-анализа составляла 0,98 (при 95% ДИ от 0,96 до 0,99), а отношение шансов установления диагноза по сравнению с исключением СН достигало 246 (при 95% ДИ от 81 до 745). Причем у больных с СН была отмечена сильная прямая связь между концентрацией N-МНУП в крови и в плевральном выпоте.

Однако следует отметить, что в ходе выполнения анализа была отмечена большая вариабельность пороговой концентрации N-МНУП в плевральном выпоте в разных исследованиях, диапазон которой составлял от 599 до 4000 пкг/мл. Но, как бы там ни было, повышенный уровень N-МНУП в плевральном выпоте можно считать важным критерием выпота, об-

условленного СН, который имеет высокую диагностическую точность.

Заклучение

Таким образом, оценка концентрации НУП, и в первую очередь, N-МНУП и МНУП, играет важную роль для диагностики СН и для оценки риска развития неблагоприятных исходов. Использование таких биомаркеров может быть полезно в некоторых других случаях, в частности, для установления или исключения диагноза синдрома такоубо. В связи с этим представляется целесообразным обеспечение доступности определения концентрации N-МНУП и МНУП как стандартных биомаркеров, необходимых для оптимальной тактики лечения у широкого круга больных с заболеванием сердца.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

1. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Roberts E., Ludman A.J., Dworzynski K., et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350:h910. doi: 10.1136/bmj.h910.
3. Maisel A., Mueller C., Adams K., et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
4. Zaphiriou A., Robb S., Murray-Thomas T., et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:537-541. doi: 10.1016/j.ejheart.2005.01.022.
5. Fuat A., Murphy J.J., Hungin A.P.S., et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*. 2006;56:327-33.
6. Yamamoto K., Burnett J.C., Bermudez E.A., et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2000;6:194-200. doi: 10.1054/jcaf.2000.9676
7. Cowie M.R., Struthers A.D., Wood D.A., et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350:1349-53. doi: 10.1016/S0140-6736(97)06031-5.
8. Krishnaswamy P., Lubien E., Clopton P., et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001;111:274-9. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00841-5.
9. Kelder J.C., Cramer M.J., Verweij W.M., et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail*. 2011;17:729-34. doi: 10.1016/j.cardfail.2011.04.013.
10. Kirsch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-111.
11. Wilkins M.R., Redondo J., Brown L.A. The natriuretic-peptide family. *Lancet*. 1997;349(9061):1307-10. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07424-7.
12. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339(5):321-8. doi: 10.1056/NEJM199807303390507.
13. Schreiber D., Schraga E.D. Natriuretic Peptides in Congestive Heart Failure. Available at: emedicine.medscape.com/article/761722-overview#a9. Checked by 11/12/2017.
14. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161-7. doi: 10.1056/NEJMoa020233.
15. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:2442-50. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.12.014.
16. Januzzi Jr. J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S., et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-954. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.12.032.
17. Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J., et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631.
18. Wright S.P., Doughty R.N., Pearl A., et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1793-800. doi: 10.1016/j.jacc.2003.05.011.
19. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
20. Richards A.M., Doughty R., Nicholls M.G., et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1781-7. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01269-4.
21. Tang W.H., Girod J.P., Lee M.J., et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108:2964-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000106903.98196.B6.
22. Son C.S., Kim Y.N., Kim H.S., et al. Decision-making model for early diagnosis of congestive heart failure using rough set and decision tree approaches. *J Biomed Inform*. 2012;45:999-1008. doi: 10.1016/j.jbi.2012.04.013.
23. Kelder J.C., Cramer M.J., Van W.J., et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 2011;124:2865-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216.
24. Balion C., Don-Wauchope A., Hill S., et al. Use of Natriuretic Peptide Measurement in the Management of Heart Failure. 13(14)-EHC118-Efed. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
25. Booth R.A., Hill S.A., Don-Wauchope A., et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014;19:439-51. doi: 10.1007/s10741-014-9445-8.
26. Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A., et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:91-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.051.

27. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-82. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02059-4.
28. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002;90:254-8. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02464-5.
29. Chang A.Y., Abdullah S.M., Jain T., et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:109-16. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.040.
30. Anand I.S., Fisher E.D., Chiang Y.T., et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107:1278-83. doi: 10.1161/01.CIR.0000054164.99881.00.
31. Berger R., Huelsman M., Strecker K., et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105:2392-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000016642.15031.34.
32. Forfia P.R., Watkins S.P., Rame J.E., et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1667-71. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.046.
33. Maeda K., Tsutamoto T., Wada A., et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1587-93. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00912-8.
34. Neuhold S., Huelsmann M., Strunk G., et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:266-72. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.050.
35. Taub P.R., Daniels L.B., Maisel A.S. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting hemodynamic and clinical decompensation. *Heart Fail Clin.* 2009;5:169-75. doi: 10.1016/j.hfc.2008.11.009.
36. van Kimmenade R.R., Pinto Y.M., Bayes-Genis A., et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:386-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.043.
37. Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J., et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110:2168-74. doi: 10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE.
38. Cheng V., Kazanagra R., Garcia A., et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:386-91. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01157-8.
39. Fonarow G.C., Peacock W.F., Horwich T.B., et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol.* 2008;101:231-237. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.07.066.
40. Logeart D., Thabut G., Jourdain P., et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:635-41. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.044.
41. Maisel A., Hollander J.E., Guss D., et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1328-33. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.015.
42. Zairis M.N., Tsiaousis G.Z., Georgilas A.T., et al. Multimarker strategy for the prediction of 31 days cardiac death in patients with acutely decompensated chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2010; 41:284-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.017.
43. Peacock W.F.I., De Marco T., Fonarow G.C., et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358:2117-26. doi: 10.1056/NEJMoa0706824.
44. Lee D.S., Stitt A., Austin P.C., et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:767-75. doi: 10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00003.
45. Santaguida P.L., Don-Wauchope A.C., Ali U., et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19:507-19. doi: 10.1007/s10741-014-9444-9.
46. Santaguida P.L., Don-Wauchope A.C., Oremus M., et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2014;19:453-470. doi: 10.1007/s10741-014-9442-y.
47. Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R., et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation.* 2003;108:833-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34
48. Ilva T., Lassus J., Siirila-Waris K., et al. Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:772-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.06.009
49. Ledwidge M., Gallagher J., Conlon C., et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310:66-74. doi: 10.1001/jama.2013.7588.
50. Huelsmann M., Neuhold S., Resl M., et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1365-72. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.069.
51. Wessler B.S., Kramer D.G., Kelly J.L., et al. Drug and device effects on peak oxygen consumption, 6-minute walk distance, and natriuretic peptides as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4:578-88. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.961573.
52. Packer M., McMurray J.J.V., Desai A.S., et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131:54-61. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.114.013748
53. Savarese G., Musella F., D'Amore C., et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol HF.* 2014;2:148-58. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.007.
54. Olivier A., Girerd N., Michel J.B., et al. Combined baseline and one-month changes in big endothelin-1 and brain natriuretic peptide plasma concentrations predict clinical outcomes in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: Insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Int J Cardiology.* 2017;241:344-50. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.018.
55. Udelson J.E., Feldman A.M., Greenberg B., et al. Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:347-53. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.906909.
56. Madhavan M., Borlaug B.A., Lerman A., et al. Stress hormone and circulating biomarker profile of apical ballooning syndrome (Takotsubo cardiomyopathy): insights into the clinical significance of B-type natriuretic peptide and troponin levels. *Heart.* 2009;95:1436-41. doi: 10.1136/hrt.2009.170399.
57. Ahmed K.A., Madhavan M., Prasad A. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2012;23:259-64. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283526a57.
58. Frohlich G.M., Schoch B., Schmid F., et al. Takotsubo cardiomyopathy has a unique cardiac biomarker profile: NT-proBNP/myoglobin and NT-proBNP/troponin T ratios for the differential diagnosis of acute coronary syndromes and stress induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2012;154:328-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.077.
59. Nguyen T.H., Neil C.J., Sverdlow A.L., et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2011;108:1316-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.077.
60. Lyon A.R., Bossone E., Schneider B., et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:8-27. doi: 10.1002/ejhf.424.
61. Janda S., Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2010;10:58. doi: 10.1186/1471-2466-10-58. doi: 10.1186/1471-2466-10-58.

About the Authors

Sergey R. Gilyarevskiy – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Maria V. Golshmid – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Irina M. Kuzmina – MD, PhD, Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care

Сведения об авторах

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., руководитель научного отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского