

Залежність змін концентрації циркулюючого амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду на тлі лікування декомпенсованої хронічної серцевої недостатності від вихідних клініко-гемодинамічних показників та їхньої динаміки за період лікування

Л.Г. Воронков, Т.В. Наземець, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, зміна концентрації амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду, клініко-гемодинамічні показники

Останніми роками визначення в плазмі крові вмісту циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду або амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) набуло статусу стандартного підходу в разі первинної діагностики серцевої недостатності та входить до складу рекомендованих лабораторних досліджень при цьому синдромі [1, 3, 6]. Поряд з тим, рівень NT-proBNP при госпіталізації є потужним прогностичним маркером подальшого виживання пацієнтів та їх повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу [10, 12].

З'являється все більше даних щодо використання зазначеного методу з метою об'єктивізації ефективності терапії у хворих із серцевою недостатністю. Враховуючи, що рівень циркулюючого NT-proBNP є високоінформативним маркером вираженості циркуляторних порушень, усунення останніх має приводити до його зниження і може свідчити про адекватність призначеного лікування [7, 13]. Утім, клінічну ефективність заходів, спрямованих на подолання декомпенсації (активна діуретична терапія, вазодилататори, оптимізація частоти скорочень серця – ЧСС), нерідко важко прогнозувати.

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок між змінами рівня амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду впродовж стаціонарного лікування і особливостями вихідних клініко-демографічних та гемодина-

мічних характеристик пацієнтів, а також з динамікою відповідних показників за госпітальний період у хворих з декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю.

Матеріал і методи

У дослідження було залучено 104 пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) III–IV функціональних класів (ФК) за NYHA, віком 22–75 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України протягом 2009–2010 рр.

Серед досліджених було 75 (72,1 %) чоловіків та 29 (27,9 %) жінок з ішемічною хворобою серця (ІХС), поєднаною з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 80 (76,9 %); ізольовану ІХС спостерігали в 11 (10,5 %) осіб. Пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) було 13 (12,5 %), інфаркт міокарда в минулому перенесли 25 (24 %) хворих. Постійну форму фібриляції передсердь (ФП) спостерігали у 56 (54 %) осіб, персистуючу ФП на момент залучення в дослідження зареєстровано у 20 (19 %) учасників; синусовий ритм на момент обстеження зберігався у 28 (27 %). Фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) становила від 12 до 60 % (33 [27; 40])¹.

¹ Тут і далі значення показника подано у вигляді: медіана [верхній і нижній квартилі].

Клінічний діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів на підставі збору анамнезу, фізикального обстеження, даних лабораторно-інструментального обстеження: загальноклінічних аналізів, електрокардіографії, ехокардіографії, рентгенографії органів грудної клітки. Діагноз ІХС встановлювали згідно із загальноприйнятими клінічними критеріями (стенокардія та/або документований перенесений інфаркт міокарда та/або відповідні дані коронарографії, попередньої велоергометрії), діагноз ДКМП – за критеріями ВООЗ після заперечення інших причин дисфункції серця.

У дослідження не залучали осіб віком понад 75 років, з гострими формами ІХС, гострими порушеннями мозкового кровообігу, залишковими явищами гострого порушення мозкового кровообігу, запальними та рестриктивними (гіпертрофічна кардіоміопатія) ураженнями серця, ревматичними хворобами, клапанными вадами серця; онкологічними та інфекційними захворюваннями серця; ендокринними захворюваннями (окрім цукрового діабету 2-го типу), гіпо- та гіпертиреозом, хронічним захворюванням нирок з рівнем креатиніну більше 220 ммоль/л, тяжким (IV стадії) хронічним обструктивним захворюванням легень, вагітністю.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічний огляд, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне визначення концентрації натрію, калію, креатиніну, білірубину, глюкози, креатинфосфокінази, трансаміназ, холестерину, реєстрували рутинну електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях та здійснювали ультразвукове дослідження серця за стандартною методикою.

Стан якості життя оцінювали за сумою балів на підставі заповнюваної хворим анкети MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), взятої за золотий стандарт для хворобо-специфічних анкет при цьому синдромі [11].

Клінічний стан хворого оцінювали за сумою балів шкали оцінки клінічного стану – ШОКС (Ю.В. Марєєв, 2000) у перший день госпіталізації та у день виписки із стаціонару [1]. Різницю між цими двома показниками (величину зниження) за період лікування було позначено у дослідженні як Δ ШОКС.

Рівень концентрації NT-proBNP у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартних наборів (Biomedica, Словаччина) у перший день гос-

піталізації та у день виписки із стаціонару. Величину зниження рівня пептиду за зазначений період лікування було позначено як Δ NT-proBNP. У середньому тривалість лікування становила 12 днів.

Схема медикаментозного лікування обстежених хворих упродовж перебування у стаціонарі передбачала застосування пероральних діуретиків (головним чином петльових), початкових доз інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, у частини хворих – дигоксину, кордарону, нітропрепаратів, спіронолактону. Хворим, які раніше не отримували β -адреноблокатори, перед випискою зі стаціонару ініціювали лікування препаратом цієї групи у стандартній початковій дозі.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного продукту Statistica for Windows. Для прийняття рішення про вид розподілу в групі застосовували критерії Лілієфорса і Шапіро – Уїлка, гіпотезу про різницю в групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за методом рангової кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження виявлено відмінності величин Δ NT-proBNP залежно від певних клініко-демографічних та гемодинамічних показників. Не встановлено залежності Δ NT-proBNP від етіологічного чинника ХСН (ІХС або ДКМП), статі пацієнта, ФК за NYHA ($P > 0,05$). Водночас, більшу редукцію NT-proBNP спостерігали у пацієнтів похилого віку. Так, у групі пацієнтів віком менше як 65 років показник Δ NT-proBNP (94 [0,00; 541]) був достовірно ($P = 0,02$) більшим порівняно з хворими віком понад 65 років (532 [17; 765]).

Рівень NT-proBNP достовірно більше знижувався у хворих із ФП – як постійною так і персистуючою – порівняно з пацієнтами із синусовим ритмом (табл. 1). Це можна пов'язати, насамперед, із достовірно ($P = 0,000$) більшими вихідними значеннями NT-proBNP у групі хворих із ФП – 2896 [1467; 3000] проти 1052 [638; 2633] при синусовому ритмі.

Редукція NT-proBNP залежала від ЧСС. Чим вищою була ЧСС при госпіталізації, тим більшими були зміни NT-proBNP упродовж стаціонарного лікування декомпенсованої ХСН (табл. 2).

Таблиця 1

Ступінь зниження NT-proBNP за період стаціонарного лікування декомпенсованої ХСН залежно від наявності та клінічної форми фібриляції передсердь

Групи хворих	Δ NT-proBNP, пк/мл	P
1. Постійна ФП (n=56)	272 [0,00; 725]	
2. Пароксизмальна та персистоюча ФП (n=20)	561 [137; 1058]	$P_{1-2}=0,113$
3. Синусовий ритм (n=28)	68 [-97,5; 207]	$P_{2-3}=0,002$ $P_{1-3}=0,11$
1. Персистоюча та постійна ФП* (n=76)	415 [0,00; 753]	
2. Синусовий ритм (n=28)	68 [-97,5; 207]	$P_{1-2}=0,022$

Як і у випадку ФП, це могло бути пов'язано із достовірно більшими вихідними значеннями NT-proBNP у групі хворих з ЧСС >100 за 1 хв (3000 [1467; 3000]) проти 1785 [976; 3000] при ЧСС ≤ 100 за 1 хв ($P=0,02$).

Таблиця 2

Ступінь зниження NT-proBNP упродовж стаціонарного лікування залежно від вихідної ЧСС у хворих, госпіталізованих з приводу декомпенсованої ХСН

Групи хворих	Δ NT-proBNP, пк/мл
ЧСС ≤ 100 за 1 хв (60–100), n=64	68 [-67; 612]
ЧСС > 100 за 1 хв (110–150), n=40	532 [187; 725]

Примітка. Різниця показника між групами достовірна ($P=0,007$).

Не виявлено залежності величини Δ NT-proBNP від вихідних ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану серця. У той же час, при розподілі хворих на три тертилі залежно від систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) з'ясували, що достовірно ($P<0,02$) вищі рівні Δ NT-proBNP мали хворі з СТЛА 60–70 мм рт. ст. (II тертиль; n=36; 579 [92; 994]) порівняно з пацієнтами з СТЛА 75–90 мм рт. ст. (I тертиль; n=34; 155 [0,00; 530]) та пацієнтами з СТЛА < 60 мм рт. ст. (III тертиль; n=34; 66 [-74; 646]). Зазначений факт потребує подальшої інтерпретації.

Також спостерігали достовірні відмінності між групами пацієнтів залежно від суми балів за ШОКС. Так, при розподілі хворих на дві групи, при якому в першій групі сума балів була > 10, показник Δ NT-proBNP (542 [0,00; 799]) був достовірно ($P=0,007$) більшим, ніж у групі пацієнтів із сумою балів ≤ 10 (101 [0,00; 405]). Цей факт, ймовірно, можна пов'язати із достовірно більшими вихідними значеннями NT-proBNP у групі хворих із сумою балів за

ШОКС > 10 – 2830 [1530; 3000] проти 1467 [760; 3000] при сумі балів за ШОКС ≤ 10 ($P=0,009$).

У результаті аналізу виявили залежність величини Δ NT-proBNP від середньодобової дози фуросеміду, отримуваної пацієнтом під час лікування. Так, у пацієнтів, що належали до II тертиля за середньодобовою дозою фуросеміду (80–120 мг/добу; n=39), показник Δ NT-proBNP становив 532 [196; 784] і при цьому достовірно ($P=0,02$) відрізнявся від такого у пацієнтів, які належали до III тертиля (140–300 мг/добу; n=34)) і I тертиля (≤ 60 мг/добу; n=31), – відповідно 55 [-30; 698] і 74 [0,00; 541].

При порівнянні Δ NT-proBNP із змінами основних клініко-гемодинамічних показників упродовж стаціонарного періоду лікування декомпенсованої ХСН виявили певні відмінності: у хворих із більшим зниженням ЧСС була сильнішою редукція NT-proBNP (табл. 3).

Таблиця 3

Ступінь зниження NT-proBNP залежно від редукції ЧСС під час стаціонарного лікування декомпенсованої ХСН

Групи хворих	Δ NT-proBNP, пк/мл
Δ ЧСС ≤ 25 за 1 хв (0–25), n= 52	49 [-79,5; 531]
Δ ЧСС > 25 за 1 хв (26–65), n=52	532 [150; 733]

Примітка. Різниця показника між групами достовірна ($P=0,002$).

Зниження ФК за NYHA, попри очікування, достовірно не вплинуло ($P=0,74$) на редукцію NT-proBNP. У той же час, більшим змінам суми балів за ШОКС, яка свідчить про клінічний ступінь циркуляторних розладів, відповідало достовірне зниження NT-proBNP під час лікування (табл. 4).

Таблиця 4

Ступінь зниження NT-proBNP залежно від редукції суми балів за шкалою оцінки клінічного стану

Групи хворих	Δ NT-proBNP, пк/мл
Δ ШОКС ≤ 4 бали (1–4), n=53	80 [0,00; 230]
Δ ШОКС > 4 бали (5–9), n=51	553 [51; 836]

Примітка. Різниця показника між групами достовірна ($P=0,0005$).

Серед 104 обстежених у 61 (59 %) пацієнта рівень NT-proBNP упродовж стаціонарного лікування знижувався, а у 43 (41 %) – змінювався мало (± 10 % від вихідної величини) або підвищувався. В першій групі, в якій рівень пептиду знижувався, у 57 (93 %) хворих відбувався перехід з III–IV ФК до II ФК, що було достовірно ($P=0,03$) частіше при порівнянні з другою групою, в якій рівень пептиду не змінювався або підвищувався та перехід до II ФК відбувався у 34

(79 %) випадках. Пацієнти, в яких рівень пептиду не змінювався або підвищувався, характеризувалися достовірно ($P=0,03$) нижчою ФВ ЛШ – 30 [25; 36] % проти 35 [28; 42] % та достовірно вищим СТЛА – 70 [50; 70] проти 60 [55; 75] мм рт. ст. порівняно з хворими із зниженням вмісту NT-proBNP ($P=0,04$).

Кореляційний аналіз дозволив виявити достовірні зв'язки між Δ NT-proBNP та такими вихідними показниками пацієнтів, як вік, ЧСС, сума балів за ШОКС, а також між Δ NT-proBNP та Δ ШОКС, Δ ЧСС упродовж стаціонарного лікування (табл. 5).

Таблиця 5

Коефіцієнти кореляції між Δ NT-proBNP та показниками пацієнтів, лікованих з приводу декомпенсованої ХСН ($n=104$)

Показник	Рівень Δ NT-proBNP пг/мл	
	r	P
Вік, роки	0,20	0,04
ЧСС за 1 хв	0,26	0,008
ШОКС, бали	0,20	0,04
Δ ШОКС	0,40	0,000
Δ ЧСС*	0,30	0,001

Примітка. * Різниця між вихідним і показником при виписці.

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити залежність динаміки рівня NT-proBNP на тлі лікування декомпенсованої ХСН від вихідних клініко-гемодинамічних характеристик госпіталізованих хворих та зв'язок із змінами деяких із зазначених показників упродовж стаціонарного лікування.

Результати дослідження можуть бути базою для здійснення наступного етапу роботи, а саме – визначення клініко-гемодинамічних предикторів ефективності лікування декомпенсованої ХСН, верифікованої зниженням концентрації циркулюючого NT-proBNP.

Висновки

1. Редукція рівня циркулюючого амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду на тлі лікування пацієнтів із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю не залежить від її етіології (ішемічна хвороба серця або дилатаційна кардіоміопатія), від статі хворого, вихідної величини фракції викиду лівого шлуночка.

2. Достовірно більшою мірою рівень циркулюючого амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду знижуєть-

ся у хворих віком понад 65 років, із фібриляцією передсердь (постійною і персистуючою), вихідним рівнем систолічного тиску в легеневій артерії в межах 60–70 мм рт. ст., вихідною частотою скорочень серця більше ніж 100 за 1 хв, а також із зниженням частоти скорочень серця під час лікування більш як на 25 за 1 хв, вихідною сумою балів за шкалою оцінки клінічного стану понад 10, зменшенням суми балів більш як на 4, а також у тих, які отримували фуросемід у дозі 80–120 мг на добу впродовж стаціонарного лікування.

3. Ступінь зниження рівня циркулюючого амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду впродовж лікування декомпенсованої хронічної серцевої недостатності виявляє прямий кореляційний зв'язок з вихідною величиною суми балів за шкалою оцінки клінічного стану, з вихідною частотою скорочень серця, а також із змінами зазначених показників за період стаціонарного лікування.

4. Група хворих із зниженням рівня циркулюючого амінотермінального фрагменту промозкового натрійуретичного пептиду за період лікування характеризувалася достовірно вищими вихідними величинами фракції викиду лівого шлуночка та нижчим рівнем систолічного тиску в легеневій артерії порівняно з пацієнтами, в яких терапія декомпенсованої хронічної серцевої недостатності не супроводжувалася істотним зниженням цього біомаркера.

Література

1. Агєєв Ф.Т., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г., Марєєв В.Ю. Національні рекомендації ВНТК та ТССН з діагностики та лікування ХСН (третій перегляд) // Серцева недостатність. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 52-78.
2. Амосова К.М., Конопльова Л.Ф., Гонза О.О. та ін. Особливості клініки, змін даних ЕКГ, морфофункціонального стану серця та толерантності до фізичного навантаження у хворих з первинною правошлуночковою серцевою недостатністю внаслідок хронічного перевантаження об'ємом, що верифікована за сироватковим вмістом NT-proBNP // Ліки України. – 2008. – № 6. – С. 48-51.
3. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрій А.Е. та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 4. – С. 114-121.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиа Сфера, 2002. – С. 305-312.
5. Aspromonte N., Feola M., Scardovi A. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography // J. Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 7. – P. 406-411.
6. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2389-2442.

7. Maisel A., Kirkwood A. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol. 10. – P. 824-839.
8. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 269-273.
9. Mueller C., Laule-Kilian R., Schindler C. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea // Arch. Int. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1081-1087.
10. Omland T., Persson A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2913-2918.
11. Rector T., Cohn L. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire reliability and validity during randomized double blind, placebo-controlled trial pemiobenetan // Amer. Heart J. – 1992. – Vol. 124. – P. 1017-1025.
12. Seino Y., Ogawa A., Yamashita T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: A more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 6. – P. 295-300.
13. Shelton R., Clark A., Goode K. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2353-2361.

Надійшла 01.06.2011 р.

Relation of N-terminal proB-type natriuretic peptide level changes under treatment of decompensated chronic heart failure to basic clinical, hemodynamical variables and their evolution over inpatient treatment period

L.G. Voronkov, T.V. Nazemets, A.V. Liashenko, T.I. Gavrylenko

In 104 patients from 22 to 75 years with chronic heart failure (CHF) changes of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (Δ NT-proBNP) levels were studied in relation to basic clinical, hemodynamical variables and their evolution over inpatient treatment period. Reduction of NT-proBNP levels over inpatient treatment period didn't depend on etiology of CHF, gender, NYHA status and left ventricular ejection fraction (LVEF). Reduction of NT-proBNP levels was significantly higher in patients with atrial fibrillation, heart rate > 100 beats/min, decrease of heart rate > 25 beats/min, levels of pulmonary hypertension 60–70 mm Hg, in age > 65 years, rating scale of clinic status (RSCS) > 10 by total score, decrease RSCS > 4 by total score, which received furosemide 80–120 mg daily over a period of inpatient treatment. Level of NT-proBNP reduction directly correlated with RSCS, heart rate, Δ RSCS, Δ heart rate. In group of patients with reduction of NT-proBNP levels over inpatient treatment period we established significantly higher LVEF and low levels of pulmonary artery systolic pressure as compared to patients without NT-proBNP reduction over inpatient treatment period.