

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

# Целевая терапия, основанная на серийных измерениях уровня мозгового натрийуретического пептида, в глобальной стратегии повышения выживаемости и улучшения клинических исходов пациентов с хронической сердечной недостаточностью (обзор литературы)

Настоящий обзор посвящен обсуждению современной стратегии целевой терапии хронической сердечной недостаточности и возможным перспективам улучшения выживаемости пациентов путем своевременной коррекции фармакотерапии в зависимости от динамики циркулирующего уровня мозговых натрийуретических пептидов (МНУП). Обсуждаются перспективы использования серийных измерений циркулирующего уровня МНУП и N-терминального фрагмента (N-terminal prohormone — NT-pro) МНУП (NT-pro-МНУП) с целью оценки ближайшего и отдаленного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, включая амбулаторных больных и лиц, госпитализированных по ургентным показаниям, различных возрастных групп. Приведены результаты основных клинических исследований и метаанализов, посвященных оценке эффективности целевой терапии хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый риск, мозговой натрийуретический пептид, целевая терапия, клинические исходы.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается потенциально фатальной стадией различных сердечно-сосудистых заболеваний (Roger V.L., 2010). Возможности своевременной диагностики и современного лечения позволяют существенным образом улучшить как ближайший, так и отдаленный прогноз этого заболевания (Kotajda M. et al., 2005). Вместе с тем пятилетняя выживаемость среди пациентов с манифестной ХСН остается невысокой, несмотря на все достижения современной медицины (Stewart S. et al., 2001). Более того, даже получая оптимальную фармакотерапию, больные с ХСН отнюдь не застрахованы от острой сердечной декомпенсации, внезапной сердечной смерти, потенциально фатальной аритмии, ургентной госпитализации вследствие ХСН или иных сердечно-сосудистых причин (Schou M. et al., 2013b). В связи с этим предпринимаются значительные усилия по индивидуализации терапии ХСН, в частности ее коррекции, основанной на динамике биологических маркеров, отражающих риск развития неблагоприятных клинических исходов. Настоящий обзор посвящен обсуждению современной стратегии целевой терапии ХСН и возможным перспективам улучшения

выживаемости пациентов путем своевременной коррекции фармакотерапии в зависимости от динамики циркулирующего уровня мозговых натрийуретических пептидов (МНУП).

## Клиническое значение циркулирующего уровня МНУП

К настоящему времени установлено, что циркулирующий уровень МНУП и N-терминального фрагмента (N-terminal prohormone — NT-pro) МНУП (NT-pro-МНУП) отражают тяжесть и стадию ХСН, обладают высокой диагностической и прогностической ценностью для пациентов с клиническими признаками ХСН независимо от ее этиологической принадлежности и состояния контрактильной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) (Maisel A.S. et al., 2002; Groenning B.A. et al., 2004; Januzzi J.L. et al., 2006; Felker G.M. et al., 2009). В соответствии с действующими клиническими соглашениями по диагностике, профилактике и лечению ХСН, измерение циркулирующего уровня МНУП и NT-pro-МНУП рекомендовано для исключения диагноза ХСН независимо от величины фракции выброса

(ФВ) ЛЖ и/или наличия признаков нарушения релаксационной способности миокарда при наличии подозрения на ХСН, а также для оценки риска развития неблагоприятных клинических исходов, включая смерть и потребность в ургентной госпитализации, у пациентов с манифестной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (McMurray J.J. et al., 2012; Yan-су C.W. et al., 2013).

Роль МНУП и NT-pro-МНУП как прогностического биомаркера для асимптомных пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ требует уточнения (Adams K.F.Jr. et al., 2010). Кроме того, не вполне установлена диагностическая и прогностическая ценность обоих пептидов для пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН независимо от состояния тотальной контрактильной функции миокарда (Pruett A.E. et al., 2013). Необходимо отметить, что два действующих клинических соглашения Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) (2012) и Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology)/Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) (2013) диаметрально противоположным образом рассматривают возможность использования серийных измерений циркулирующего

уровня МНУП и NT-pro-MНУП с целью оценки ближайшего и отдаленного прогноза для пациентов с ХСН, включая амбулаторных больных и лиц, госпитализированных по ургентным показаниям (McMurray J.J. et al., 2012; Yapcu S.W. et al., 2013).

Предполагалось, что динамика уровня МНУП и NT-pro-MНУП в сторону как повышения, так и снижения сможет индивидуализировать оценку клинического состояния пациента с ХСН, стать надежным индикатором риска развития неблагоприятных клинических событий, а также рассматриваться как аргумент в пользу изменения стратегии лечения (Miller W.L. et al., 2005b; Jourdain P. et al., 2007). Последнее обстоятельство касалось преимущественно повышения скорости титрации ингибиторов ангиотензинпревращающего фактора (иАПФ) и блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, дополнительного назначения диуретиков или повышения суточных доз этих лекарственных средств, а также, вероятно, более раннего назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Подобная концепция получила название «целевая терапия ХСН под контролем уровня циркулирующих биомаркеров» (biomarkers-guided chronic heart failure therapy) и выглядела очень привлекательно со всех точек зрения, включая и экономическую. По мнению многих экспертов, именно МНУП и NT-pro-MНУП как нельзя лучше подходили в качестве биомаркеров — кандидатов для серийного измерения, поскольку быстрая динамика синтеза и секреции пептидов, отражающая уровень напряженности биомеханического стресса миокарда, позволяла оценивать тяжесть развивающейся клинической ситуации в лонгитюде (Cioffi G. et al., 2006; Lam C.S.P. et al., 2007; Liang F. et al., 2007; O'Hanlon R. et al., 2007; Nishikimi T., 2012). Для внедрения в клиническую практику концепции «biomarkers-guided chronic heart failure therapy» оставалось только продемонстрировать успешность новой стратегии лечения ХСН в отношении улучшения клинических исходов, снижения смертности и потребности в госпитализации. Именно отсутствие единообразия и последовательного подтверждения данными, полученными в ходе специально спланированных рандомизированных клинических исследований, не позволило экспертам Европейского общества кардиологов (2012) ввести новый подход в структуру последней редакции соответствующего клинического соглашения по ХСН, тогда как специалисты Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации (2013) сделали это. Для понимания различия в позиции экспертов необходимо более детально рассмотреть теоретические и практические стороны вышеуказанной концепции.

### Дефиниция целевой терапии ХСН под контролем уровня циркулирующих биомаркеров

Целевая терапия ХСН под контролем циркулирующего уровня МНУП или NT-pro-

МНУП исходит из допущения, что изменение их уровня будет в большинстве случаев предшествовать клиническим событиям (O'Brien R.J. et al., 2003; Pruet A.E. et al., 2013). Если учесть, что любой пациент с ХСН является потенциальным кандидатом для будущей ургентной госпитализации вследствие прогрессирования дисфункции миокарда, и при этом его клинический статус будет прогрессивно ухудшаться с каждым новым эпизодом декомпенсации, то динамика МНУП или NT-pro-MНУП, оцененная с неким интервалом после последней выписки из стационара, может явиться индикатором качества и адекватности проводимого лечения (Pruett A.E. et al., 2013). Более того, исходя из динамики МНУП или NT-pro-MНУП можно предположить с некоторой долей вероятности, что коррекция оптимальной фармакотерапии, осуществленная у клинически стабильного больного, позволит достичь больших успехов в повышении выживаемости и предотвращении неблагоприятных клинических исходов (Jourdain P. et al., 2007). В частности, нарастание уровня МНУП может явиться основанием для дотитрации блокатора  $\beta$ -адренорецепторов или повышения дозы диуретика, или использования иных комбинаций лекарственных средств сообразно клинической ситуации (Japuzzi J.L. Jr. et al., 2011).

Еще более привлекательно выглядит возможность проведения самоизмерения пациентами с ХСН уровня NT-pro-MНУП с целью выявления негативной динамики (Powell L.H. et al., 2010). Действительно, возрастание уровня циркулирующего NT-pro-MНУП может быть отмечено задолго до появления первых клинических признаков декомпенсации ХСН, что дает существенный выигрыш во времени для осуществления необходимой модификации лечебной стратегии (Miller W.L. et al., 2005a; 2007). Это, в свою очередь, вероятно, позволило бы предотвратить наступление смертельного исхода, а также развитие иных кардиоваскулярных осложнений, требующих ургентной госпитализации. Учитывая крайне низкую (с позиций экспертов Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации) себестоимость измерения NT-pro-MНУП в амбулаторных условиях (2–3 дол. США на 1 измерение с помощью количественной системы triangle-test, дающей результат в течение 2–4 мин), предотвращение повторной госпитализации больного, а также минимизация усилий, направленных на выявление потенциальной угрозы для жизни в краткосрочной перспективе, может дать существенный экономический эффект (Adlbrecht C. et al., 2011). Остается только обеспечить пациентов с ХСН прибором для измерения уровня NT-pro-MНУП и наладить механизм передачи информации (чаще всего телефонный контакт) в ближайший госпиталь для последующей оценки и принятия решения (Miller W.L. et al., 2005a).

Однако не стоит забывать, что биологическая вариабельность циркулирующего

уровня МНУП значительно возрастает с увеличением возраста пациентов, а больные с ХСН — зачастую люди пожилого возраста (Redfield M.M. et al., 2002; Bruins S. et al., 2004; Wu A.H.B., Smith A., 2004; Araujo J.P. et al., 2006). Более того, результаты ряда исследований показали, что собственно верификации динамики в сторону повышения содержания NT-pro-MНУП для корректного краткосрочного прогноза не вполне достаточно. Так, оказалось, что только повышение циркулирующего уровня МНУП >500 нг/л сопровождается достоверным повышением риска смертельного исхода у больных с документированной ХСН (отношение шансов (ОШ) 2,101;  $p=0,0069$ ), тогда как снижение уровня этого пептида <500 нг/л не приводит к каким-либо изменениям вероятности развития неблагоприятных клинических событий. При этом реверсия риска госпитализации вследствие ХСН ассоциировалась только со снижением концентрации МНУП на >80% исходной (ОШ 0,318;  $p=0,0315$ ). Для NT-pro-MНУП полученные данные оказались аналогичными. Так, снижение риска смертельного исхода у пациента с ХСН отмечали только при уменьшении циркулирующего уровня NT-pro-MНУП <1000 нг/л (ОШ 0,119;  $p=0,0354$ ) (Miller W.L. et al., 2009).

Таким образом, о негативной динамике МНУП или NT-pro-MНУП можно говорить только в случае повышения циркулирующих уровней последних на >80% исходного. Тем не менее, эти факты ни в коей мере не умаляют достоинства как самоизмерений, так и госпитального мониторинга уровня МНУП. Во всяком случае, измерение содержания МНУП или NT-pro-MНУП перед выпиской пациента с ХСН из стационара многими исследователями рассматривается как необходимый инструмент в объективизации клинического состояния больного и оценке кардиоваскулярного риска (Anand I.S. et al., 2003; O'Brien R.J. et al., 2003; Bettencourt P. et al., 2004; Hartmann F. et al., 2004). Более того, получены данные о том, что прогностическая ценность концентрации МНУП или NT-pro-MНУП, измеренная в день госпитализации пациента с декомпенсированной ХСН, значительно уступает таковой при выписке из стационара (O'Brien R.J. et al., 2003). Вместе с тем результаты специально спланированных исследований, посвященных возможностям целевой терапии ХСН с помощью мониторинга циркулирующих уровней МНУП, не вполне однозначны.

### Результаты специально спланированных клинических исследований, посвященных эффективности концепции целевой терапии ХСН

В ранних исследованиях, включающих, как правило, небольшое количество паци-

ентов различного возраста и гендерной принадлежности, со значительной вариабельностью циркулирующего уровня МНУП, получены противоречивые результаты, касающиеся возможности целевой терапии ХСН улучшать клинические исходы, повышать качество жизни, благоприятно влиять на перспективы реверсии патологического кардиоваскулярного ремоделирования и снижать риск повторных госпитализаций (Troughton R.W. et al., 2000; Beck-da-Silva L. et al., 2005; Jourdain P. et al., 2007; Lainchbury J.G. et al., 2009; Pfisterer M. et al., 2009; Anguita M. et al., 2010; Berger R. et al., 2010; Eurlings L.W. et al., 2010; Persson H. et al., 2010; Januzzi J.L. Jr. et al., 2011; Karlström P. et al., 2011; Shah M.R. et al., 2011).

В небольшом ретроспективном исследовании случай — контроль R. De Vecchis и соавторы (2013) оценивали 4-месячную прогностическую ценность МНУП по отношению к комбинированной твердой конечной точке (смерть + потребность в повторной госпитализации) у пациентов с декомпенсированной ХСН, госпитализированных urgently. Оказалось, что снижение циркулирующего уровня МНУП на >60% исходного на 5-й день госпитализации является мощным предиктором снижения риска комбинированной конечной точки (ОШ 0,1508; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,049–0,463;  $p=0,001$ ). При этом исследователи обратили внимание на тот факт, что снижение скорости клубочковой фильтрации при поступлении в стационар <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциируется с существенным повышением риска неблагоприятного клинического исхода (ОШ 7,1785; 95% ДИ 1,574–32,725;  $p=0,0113$ ). При этом проведение терапии под контролем динамики циркулирующего уровня МНУП не давало каких-либо преимуществ перед традиционной (клинической) оценкой эффективности лечения в отношении риска наступления комбинированной конечной точки (De Vecchis R. et al., 2013). Напротив, в когорте 407 пациентов пожилого возраста с ХСН I–III функционального класса по NYHA (возраст >73 лет, 25% женщины, медиана ФВ ЛЖ 30%, медиана содержания NT-pro-MНУП 1955 пг/мл) дополнительная коррекция медикаментозного лечения в зависимости от динамики NT-pro-MНУП (повышение концентрации >30% исходного) не сопровождалась изменениями в частоте наступления комбинированной конечной точки (смерть + госпитализация вследствие кардиоваскулярных причин) (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,71–1,29;  $p=0,766$ ) (Schou M. et al., 2013a).

Результаты метаанализа, проведенного P. Li и соавторами (2013) и основанного на оценке клинических исходов у 2414 пациентов с ХСН на протяжении 12 мес наблюдения, свидетельствуют о достоверном снижении риска смерти от всех причин (относительный риск (ОР) 0,83; 95% ДИ 0,69–0,99;  $p=0,035$ ) и повторных госпитализаций вследствие прогрессирования ХСН (ОР 0,75; 95% ДИ 0,62–0,91;  $p=0,004$ ) в группе больных, эффективность лечения

которых контролировалась повторными измерениями циркулирующего уровня МНУП, по сравнению с лицами, подвергавшимися традиционной оценке результативности терапии. Авторы метаанализа отметили, что возраст пациентов и инициальный уровень МНУП являлись независимыми детерминантами повторных госпитализаций. Так, анализ в подгруппах позволил установить, что риск повторной госпитализации был значительно ниже у больных в возрасте <70 лет по сравнению с пациентами более старшего возраста (ОР 0,45; 95% ДИ 0,33–0,61;  $p=0,001$ ), а также у больных с исходным уровнем МНУП >2114 пг/мл, чем у лиц с уровнем МНУП <2114 пг/мл (ОР 0,53; 95% ДИ 0,39–0,72;  $p=0,001$ ). Сходные данные получены G. Savarese и соавторами (2013) на основании метаанализа результатов 12 рандомизированных клинических исследований, проведенных с включением пациентов ( $n=2686$ ) с документированной ХСН. В качестве первичной клинической конечной точки принимали общую смертность и/или госпитализацию вследствие ХСН и/или потребность в госпитализации по любым причинам. Анализ полученных данных показал, что лечение ХСН, проведенное под контролем повторных измерений циркулирующего уровня МНУП или NT-pro-MНУП, способствовало снижению общей смерти (ОШ 0,738; 95% ДИ 0,596–0,913;  $p=0,005$ ) и ХСН-зависимых повторных госпитализаций (ОШ 0,554; 95% ДИ 0,399–0,769;  $p=0,001$ ) по сравнению с традиционной терапией, но не оказывало влияния на госпитализацию от всех причин (ОШ 0,803; 95% ДИ 0,629–1,024;  $p=0,077$ ). Анализ в подгруппах показал, что целевая терапия ХСН под контролем NT-pro-MНУП достоверно снижала общую смертность (ОШ 0,717; 95% ДИ 0,563–0,914;  $p=0,007$ ), частоту ХСН-зависимых повторных госпитализаций (ОШ 0,531; 95% ДИ 0,347–0,811;  $p=0,003$ ), но не частоту госпитализаций от всех причин (ОШ 0,779; 95% ДИ 0,414–1,465;  $p=0,438$ ). Напротив, использование серийных измерений МНУП для изменения тактики лечения не оказывало влияния на общую смертность (ОШ 0,814; 95% ДИ 0,518–1,279;  $p=0,371$ ), частоту ХСН-зависимых повторных госпитализаций (ОШ 0,599; 95% ДИ 0,303–1,187;  $p=0,142$ ) или госпитализацию от всех причин (ОШ=0,726; 95% ДИ 0,609–0,964;  $p=0,077$ ).

В метаанализе, выполненном G.M. Felker и соавторами (2009), удалось показать, что проведение целевой терапии у больных с ХСН ( $n=1627$ ) ассоциируется с достоверным улучшением выживаемости по сравнению с традиционной фармакотерапией (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,55–0,86). Сходные результаты получены P. Poraakham и соавторами (2010). Авторы включили в метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности целевой терапии у пациентов с ХСН ( $n=1726$ ) с периодом наблюдения 3–24 мес (медиана 16 мес). Анализ полученных данных подтвердил, что в группе пациентов, коррекция лечения которых осуществлялась с использовани-

ем серийных измерений МНУП, общая смертность была достоверно более низкой, чем в контрольной группе (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,91;  $p=0,003$ ). При этом в подгруппе пациентов в возрасте <75 лет, получавших целевую терапию, данный показатель также был существенно ниже, чем в контрольной группе (ОР 0,52; 95% ДИ 0,33–0,82;  $p=0,005$ ). В то же время не удалось продемонстрировать снижение смертности среди лиц в возрасте >75 лет под влиянием целевой терапии (ОР 0,94; 95% ДИ 0,71–1,25;  $p=0,70$ ). Частота госпитализации от всех причин и выживаемость при отсутствии необходимости в госпитализации были сопоставимы в обеих группах (ОР 0,82; 95% ДИ 0,64–1,05;  $p=0,12$  и ОР 1,07; 95% ДИ 0,85–1,34;  $p=0,58$  соответственно). При этом отметим, что дополнительную титрацию иАПФ и блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов у пациентов с ХСН проводили в 21 и 22% случаях в группе целевой терапии и в 11,7 и 12,5% — в группе традиционной фармакотерапии соответственно.

Таким образом, целевая терапия превосходит традиционную фармакотерапию по способности снижать частоту повторных госпитализаций и вероятность смертельного исхода у пациентов ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в возрасте <75 лет. Для лиц более старшего возраста или у пациентов с асимптомной дисфункцией миокарда, а также у лиц с сохраненной ФВ ЛЖ благоприятный эффект целевой терапии ХСН, основанной на измерении МНУП, остался не доказанным (Bhaskar E., 2009; Copt S., Nendaz M., 2009). Необходимо отметить, что у большинства пациентов с ХСН циркулирующий уровень МНУП существенно повышен и никогда не снижается до целевых цифр. Тем не менее, состояние многих таких пациентов на протяжении весьма длительного периода остается стабильным. При этом в большинстве клинических исследований, повышение выживаемости пациентов с ХСН при использовании комбинации «иАПФ + блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов  $\pm$  антагонисты минералокортикоидных рецепторов» достигалось даже в случае отсутствия существенной динамики циркулирующего уровня МНУП, хотя имеются и противоположные наблюдения (Troughton R.W. et al., 2000; Yoshimura M. et al., 2002; Valle R. et al., 2007; Pfisterer M. et al., 2009). Насколько эти данные соотносятся с концепцией целевой терапии, пока не вполне ясно. Кроме того, неизвестно, будет ли оправдана целевая терапия у пациентов с ХСН при условии, что исходный циркулирующий уровень МНУП <500 нг/л (Valle R. et al., 2007). Еще одним нерешенным вопросом является выбор частоты повторных измерений МНУП или NT-pro-MНУП в плазме крови. Ожидается, что в рутинной клинической практике будет вполне достаточным контроль с частотой 1–2 раза в месяц (Eurlings L.W. et al., 2010).

Поскольку пациенты в возрасте <75 лет с манифестной систолической дисфункцией миокарда не составляют большинства лиц с документированной ХСН, то роль

целевой терапии может быть сведена к частному случаю, что, собственно, и явилось основанием для ограничения имплементации подобного подхода в странах Европы. За пределами обсуждения могли бы остаться все пациенты с нарушением почечного клиренса МНУП, такие как больные сахарным диабетом или лица с хроническим заболеванием почек. Тем не менее, для этих когорт возможна проведение целевой терапии ХСН, основанной на измерении МНУП или NT-pro-MНУП, также обсуждается (Mant D. et al., 2008; Winkler K. et al., 2008).

Тем не менее, в США МНУП-зависимая целевая терапия распространена на всех пациентов с ХСН независимо от их возраста, гендерной принадлежности, этиологии заболевания и состояния тотальной контрактальной способности миокарда. Использование МНУП-зависимой целевой терапии ХСН обусловлено ее высокой экономической целесообразностью, позволяющей существенно снизить расходы системы здравоохранения на лечение остро декомпенсированной ХСН и незапланированной госпитализации по неотложным показаниям. Безусловно, следует принимать во внимание перспективы повышения выживаемости пациентов среднего возраста со стабильной ХСН.

### Перспективы

Несмотря на относительный успех целевой терапии ХСН, возможности индивидуализированного лечения далеко не исчерпаны. Продолжается поиск оптимальных биологических маркеров и их комбинаций, позволяющих повысить эффективность подобного подхода. Однако не все биомаркеры, ранее зарекомендовавшие себя как надежные индикаторы риска развития неблагоприятных клинических событий у пациентов с ХСН, являются кандидатами для инкорпорирования в стратегию целевой терапии. Так, галектин-3 теперь рассматривается как фенотипический индикатор риска, проявляющий наиболее высокий прогностический потенциал у представителей общей популяции. Продолжаются исследования, направленные на оценку возможности использования серийных измерений ST2-протеина, фактора роста фибробластов и колептина. Вместе с тем уже выявлены серьезные ограничения, затрудняющие интерпретацию данных, полученных при измерении циркулирующего уровня этих биомаркеров. Так, динамический прирост концентрации колептина проявил прогностическую ценность для пациентов с острой сердечной недостаточностью, тогда как фактора роста фибробластов тестировался в основном для лиц с кардиогенным шоком. Насколько прогностический потенциал новых биомаркеров превосходит таковой МНУП и NT-pro-MНУП, еще предстоит определить в специально спланированных исследованиях.

Таким образом, в настоящее время целевая терапия ХСН под контролем серийных измерений циркулирующего уровня МНУП зарекомендовала себя как весьма

перспективный метод улучшения клинических исходов у пациентов в возрасте <75 лет с манифестной дисфункцией миокарда, ассоциированной со сниженной ФВ ЛЖ. Вероятно, следует продолжать исследование в этом направлении, поскольку прогностическая ценность МНУП и NT-pro-MНУП не идеальна, а роль новых биомаркеров, отобранных для проведения целевой терапии, недостаточно четко определена.

### Список использованной литературы

- Adams K.F. Jr., Felker G.M., Fraij G. et al.** (2010) Biomarker guided therapy for heart failure: focus on natriuretic peptides. *Heart Fail Rev.*, 15(4): 351–370.
- Adbrecht C., Huelsmann M., Berger R. et al.** (2011) Cost analysis and cost-effectiveness of NT-proBNP-guided heart failure specialist care in addition to home-based nurse care. *Eur. J. Clin. Invest.*, 41(3): 315–322.
- Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.-T. et al.** (2003) Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*, 107: 1278–1283.
- Anguita M., Esteban F., Castillo J.C. et al.** (2010) Usefulness of brain natriuretic peptide levels, as compared with usual clinical control, for the treatment monitoring of patients with heart failure. *Med. Clin. (Barc.)*, 135: 435–440.
- Araujo J.P., Azevedo A., Louregenco P. et al.** (2006) Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 98: 1248–1250.
- Beck-da-Silva L., de Bold A., Fraser M. et al.** (2005) BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congest Heart Fail.*, 11: 248–253.
- Berger R., Moertl D., Peter S. et al.** (2010) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure: a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55: 645–653.
- Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J. et al.** (2004) N-Terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*, 110: 2168–2174.
- Bhaskar E.** (2009) BNP-guided heart failure therapy in older patients. *JAMA*, 301(20): 2091.
- Bruins S., Fokkema M.R., Römer J.W.P. et al.** (2004) High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin. Chem.*, 50: 2052–2058.
- Cioffi G., Tarantini L., Stefanelli C. et al.** (2006) Changes in plasma N-terminal Pro-BNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function. *J. Card. Fail.*, 12: 608–615.
- Copt C., Nendaz M.** (2009) BNP-guided therapy of chronic heart failure: what is the evidence? *Rev. Med. Suisse*, 5(221): 2028–2030.
- De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G., Ariano C.** (2013) B-type natriuretic peptide. Guided vs. conventional care in outpatients with chronic heart failure: a retrospective study. *Minerva Cardioangiol.*, 61(4): 437–449.
- Eurlings L.W., van Poel P.E., Kok W.E. et al.** (2010) Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56: 2090–2100.
- Felker G.M., Hasselblad V., Hernandez A.F., O'Connor C.M.** (2009) Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. Heart J.*, 158(3): 422–430.
- Groenning B.A., Raymond I., Hildebrandt P.R. et al.** (2004) Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart*, 90(3): 297–303.
- Hartmann F., Packer M., Coats A.J.S. et al.** (2004) Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure. A substudy of the COPERNICUS Trial. *Circulation*, 110: 1780–1786.
- Januzzi J.L. Jr., Rehman S.U., Mohammed A.A. et al.** (2011) Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 58(18): 1881–1889.
- Januzzi J.L., van Kimmenade R., Lainchbury J. et al.** (2006) NT-pro-BNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-pro-BNP study. *Eur. Heart J.*, 27: 330–337.
- Jourdain P., Jondeau G., Funck F. et al.** (2007) Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49: 1733–1739.
- Karlström P., Alehagen U., Boman K., Dahlström U.; UPSTEP-study group** (2011) Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur. J. Heart Fail.*, 13(10): 1096–1103.
- Komajda M., Lapuerta P., Hermans N. et al.** (2005) Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur. Heart J.*, 26: 1653–1659.
- Lainchbury J.G., Troughton R.W., Strangman K.M. et al.** (2009) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-pro-BNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55: 53–60.
- Lam C.S.P., Burnett J.C. Jr., Costello-Boerrigter L. et al.** (2007) Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49(11): 1193–1202.
- Li P., Luo Y., Chen Y.M.** (2013) B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.*, 22(10): 852–860.
- Liang F., O'Rear J., Schellenberger U. et al.** (2007) Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49: 1071–1078.
- Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al.** (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 347: 161–167.
- Mant D., Hobbs F.R., Glasziou P. et al.** (2008) Identification and guided treatment of ventricular dysfunction in general practice using blood B-type natriuretic peptide. *Br. J. Gen. Pract.*, 58(551): 393–399.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al.** (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.*, 14(8): 803–869.
- Miller W.L., Burnett J.C., Hartman K.A. et al.** (2005a) Lower rather than higher levels of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-Pro BNP) predict short-term mortality in end-stage heart failure patients treated with nesiritide. *Am. J. Cardiol.*, 96: 837–841.

Miller W.L., Hartman K.A., Burritt M.F. et al. (2005b) Biomarker responses during and after treatment with nesiritide infusion in decompensated heart failure patients. *Clin. Chem.*, 51(3): 569–577.

Miller W.L., Hartman K.A., Burritt M.F. et al. (2007) Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation*, 116: 249–257.

Miller W.L., Hartman K.A., Grill D.E. et al. (2009) Only large reductions in concentrations of natriuretic peptides (BNP and NT-pro-BNP) are associated with improved outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *Clin. Chem.*, 55(1): 78–84.

Nishikimi T. (2012) Clinical significance of BNP as a biomarker for cardiac disease—from a viewpoint of basic science and clinical aspect. *Nihon. Rinsho*, 70(5): 774–784.

O'Brien R.J., Squire I.B., Demme B. et al. (2003) Pre-discharge, but not admission levels of NT-pro-BNP predict adverse prognosis following acute left ventricular function. *Eur. J. Heart Fail.*, 5: 499–506.

O'Hanlon R., O'Shea P., Ledwidge M. et al. (2007) The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J. Card. Fail.*, 13: 50–55.

Persson H., Erntell H., Eriksson B. et al. (2010) Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure — SIGNAL-HF (Swedish Intervention study — Guidelines and NT-proBNP Analysis in Heart Failure). *Eur. J. Heart Fail.*, 12: 1300–1308.

Pfisterer M., Buser P., Rickli H. et al. (2009) BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*, 301: 383–392.

Porapakham P., Porapakham P., Zimet H. et al. (2010) B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 170(6): 507–514.

Powell L.H., Calvin J.E.Jr., Richardson D. et al. (2010) Self-management counseling in patients with heart failure: the heart failure adherence and retention randomized behavioral trial. *JAMA*, 304: 1331–1338.

Pruett A.E., Lee A.K., Patterson J.H. et al. (2013) Biomarker Guided Therapy for Heart Failure: Focus on Natriuretic Peptides. *Curr. Cardiol. Rev.*, Nov. 17 [Epub ahead of print].

Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobson S.J. et al. (2002) Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40: 976–982.

Roger V.L. (2010) The Heart Failure Epidemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*; 7(4): 1807–1830.

Savarese G., Trimarco B., Dellegrottaglie S. et al. (2013) Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One*, 8(3): e58287.

Schou M., Gustafsson F., Videbaek L. et al. (2013a) Adding serial N-terminal pro brain natriuretic peptide measurements to optimal clinical management in outpatients with systolic heart failure: a multicentre randomized clinical trial (NorthStar monitoring study). *Eur. J. Heart Fail.*, 15(7): 818–827.

Schou M., Gustafsson F., Videbaek L. et al.; NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network (2013) Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). *Eur. Heart J.*, 34(6): 432–442.

Shah M.R., Califf R.M., Nohria A. (2011) The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure. *J. Card. Fail.*, 17: 613–621.

Stewart S., MacIntyre K., Hole D.J. et al. (2001) More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 3: 315–322.

Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. et al. (2000) Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*, 355(9210): 1126–1130.

Valle R., Aspromonte N., Carbonieri E. et al. (2007) BNP-guided therapy optimizes the timing of discharge and the medium term risk stratification in patients admitted for congestive heart failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 68(3): 154–164.

Winkler K., Wanner C., Drechsler C. et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators (2008) Change in N-terminal-pro-B-type-natriuretic-peptide and the risk of sudden death, stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in diabetic dialysis patients. *Eur. Heart J.*, 29(17): 2092–2099.

Wu A.H.B., Smith A. (2004) Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 6: 355–358.

Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 62(16): e147–239.

Yoshimura M., Mizuno Y., Nakayama M. et al. (2002) B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am. J. Med.*, 112(9): 716–720.

## Цільова терапія, заснована на серійних вимірюваннях вмісту мозкового натрійуретичного пептиду, у глобальній стратегії підвищення виживаності та поліпшення клінічних результатів пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (огляд літератури)

**О.Є. Березін**

**Резюме.** Огляд присвячений обговоренню сучасної стратегії цільової терапії хронічної серцевої недостатності й можливим перспективам поліпшення виживаності пацієнтів шляхом своєчасної корекції

фармакотерапії залежно від динаміки циркулюючого рівня мозкових натрійуретичних пептидів (МНУП). Обговорюються перспективи використання серійних вимірювань циркулюючого рівня МНУП і N-термінального фрагмента (N-terminal prohormone-NT-pro) МНУП (NT-pro-МНУП) із метою оцінки найближчого та віддаленого прогнозу для пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, включаючи амбулаторних хворих та осіб, госпіталізованих за ургентними показаннями, різних вікових груп. Наведено результати основних клінічних досліджень і метааналізів, присвячених оцінці ефективності цільової терапії хронічної серцевої недостатності.

**Ключові слова:** серцева недостатність, кардіоваскулярний ризик, мозковий натрійуретичний пептид, цільова терапія, клінічні наслідки.

## Brain natriuretic peptides guided therapy in global strategy to improve survival and improvement of clinical outcomes in patients with chronic heart failure (review)

**A.E. Berezin**

**Summary.** The review is devoted to discussion of modern strategy of guided chronic heart failure therapy and possible prospects for improved survival of patients through the timely correction of pharmacotherapy depends on the dynamics of the circulating levels of brain natriuretic peptides (BNP). The prospects of using serial measurements of circulating levels of both BNP and N-terminal prohormone-NT-pro (NT-pro-BNP) to assess the immediate and long-term prognosis for patients with chronic heart failure, including outpatients and those admitted for urgent indications of different age groups. The results of major clinical trials and meta-analyses that evaluated the effectiveness of the guided chronic heart failure therapy are presented.

**Key words:** heart failure, cardiovascular risk, brain natriuretic peptides, guided therapy, outcomes.

**Адрес для переписки:**

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 03.01.2014