

Динамика NT-proBNP у больных дилатационной кардиомиопатией при шестимесячном наблюдении

В.И. ЦЕЛУЙКО, д. мед. н., профессор; Н.В. МАТВИЙЧУК; К.Ю. КИНОШЕНКО, к. мед. н., доцент

/Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины/

Резюме

Динамика NT-proBNP у больных на дилатационную кардиомиопатию при шестимесячном наблюдении

В.И. Целуйко, Н.В. Матвійчук, К.Ю. Кіношенко

Метою даного дослідження є вивчення рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у хворих на дилатационну міокардіопатию (ДКМП) і факторів, що впливають на його динаміку в процесі лікування. Було обстежено 33 хворих з діагнозом ДКМП віком 29–62 роки (середній вік – 49,24±1,51 року). Всім хворим було проведено комплексне обстеження: стандартна електрокардіографія (ЕКГ) в 12 відведеннях, тест з шестихвилинною ходьбою, ехокардіографія (ЕхоКГ), дослідження NT-proBNP в сироватці крові. Всі хворі отримували базисну терапію відповідно до рекомендацій з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів 2008 р.: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або сартани, блокатори β-адренорецепторів (карведилол, торгова назва Кардіостад [Stada, Німеччина]). У нашому дослідженні доза карведилолу становила від 12,5 до 100 мг на добу (середня доза – 34,09±3,17 мг на добу). Період спостереження становив 6 місяців. Згідно з сучасними уявленнями лабораторним показником діагностики та визначення ефективності проведеного лікування є визначення рівня NT-proBNP в сироватці крові. Залежно від динаміки рівня NT-proBNP всі хворі були розподілені на 2 групи: 1-ша група, в якій відзначалося зниження рівня NT-proBNP (13 осіб, 48%). У нашому дослідженні рівень NT-proBNP становив від 89,83 до 1095,76 пг/мл (середній рівень NT-proBNP – 317,5±35,87 пг/мл). Середня доза карведилолу в групі зі зниженням NT-proBNP була 34,4±3,5 мг, в групі з підвищенням NT-proBNP – 29,9±2,0 мг (відмінності недостовірні). Згідно з даними цього дослідження зниження рівня NT-proBNP в сироватці крові асоціюється з покращенням ряду клініко-інструментальних показників: зменшенням розмірів порожнин серця, збільшенням фракції викиду лівого шлуночка, підвищенням толерантності до фізичного навантаження. Результати статистичного аналізу АНОВА засвідчує, що на динаміку NT-proBNP достовірно впливають вік, стать, вихідні розміри серця за даними ЕхоКГ, прийом ІАПФ та блокаторів β-адренорецепторів, зокрема карведилолу (Кардіостад) (p<0,05).

Ключові слова: дилатационна кардіомиопатія, серцева недостатність, натрійуретичний пептид, карведилол

Summary

The Dynamics of NT-proBNP in Patients with Dilated Cardiomyopathy under Six Month Observation

V.I. Tseluyko, N.V. Matviichuk, K.U. Kinoshenko

The purpose is to examine the levels of NT-proBNP patients with DCM and influence onto dynamic during medical treatment. 33 patients with DCM were examined at the age 29 to 62 (mean age 49,24±1,51 years). All patients had full examination: with 12 chest leads, 6 minutes walking test, echo check, NT-proBNP test in serum. All patients were given standard treatment, according to guidelines for diagnostic and treatment of heart failure of the European cardio society 2008: ACE inhibitors or sartana – β-blockers (carvedilol under the brand Cardiostad [STADA, Germany]). The dose of carvedilol is ranged from 12,5 mg/day to 100 mg/day (average dose average dose – 34,09±3,17 mg/day). Observation period was 6 month. According to present concept the laboratory factor of diagnostic and treatment efficiency is detection of level NT-proBNP in blood serum. Depends on dynamics of the level NT-proBNP – all patients were divided onto 2 groups: first group – with increased level of NT-proBNP (20 people, 52%) after treatment, second – with reduction of NT-proBNP (13 people, 48%). In our study the level of NT-proBNP ranged from 89,83 to 1095,76 pg/ml (average level of NT-proBNP – 317,5±35,87 pg/ml). Average dose carvedilol in a group with a decrease in NT-proBNP was 34,4±3,5 mg in the group with increased NT-proBNP – 29,9±2,0 mg (differences are insignificant). Our research shows that reduction of level NT-proBNP in serum is associated with improvement in a number of clinical and instrumental indicators: reduction in size of heart cavities, an increase in left ventricular ejection, increased exercise tolerance. Results of statistical analysis ANOVA indicate that dynamics of NT-proBNP was significantly affected by age, sex, initial size of the heart according to echo-COP-ACE inhibitors and β-blockers (carvedilol – Cardiostad [STADA, Germany]), (p<0,05).

Key words: dilated cardiomyopathy, heart failure, natriuretic peptide, carvedilol

Согласно определению специальной исследовательской группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного общества и Ассоциации кардиологов дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – заболевание миокарда неизвестной этиологии, связанное с нарушением функции сердца и характеризующееся дилатацией и снижением сократимости

левого или обоих желудочков. Нарушение сократительной способности миокарда при ДКМП приводит к снижению сердечного выброса, увеличению остаточного объема крови в желудочках, их дилатации и развитию бивентрикулярной сердечной недостаточности. Больные ДКМП не имеют характерных жалоб или специфических клинических проявлений, позволяющих легко

провести дифференциальную диагностику. Как правило, первым проявлением заболевания является симптоматика бивентрикулярной сердечной недостаточности (СН), к которым относятся: слабость, повышенная утомляемость, одышка при нагрузке и в покое, головокружение или обмороки, кашель, отеки нижних конечностей, увеличение живота за счет асцита, снижение аппетита, тошнота, сердечбиение, аритмии.

Согласно современным представлениям лабораторным подтверждением СН является повышение уровня натрийуретических пептидов (МНУП и ПНУП). NT-proBNP (N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида) применяется для диагностики и определения эффективности проведенного лечения, а уменьшение его концентрации в плазме крови связано с лучшим прогнозом и снижением риска повторных госпитализаций у пациентов с СН.

Целью данного исследования является изучение уровня NT-proBNP у больных ДКМП и факторов, влияющих на его динамику в процессе лечения.

Материалы и методы исследования

Обследованы 33 больных с диагнозом ДКМП в возрасте 29–62 лет (средний возраст – $49,24 \pm 1,51$ года), из них 31 (94%) мужчина и 2 (6%) женщины. Среди обследованных отмечалось следующее распределение по возрастным группам: до 40 лет – 7 человек, 41–50 лет – 8 человек, старше 50 лет – 15 человек.

Диагноз ДКМП был установлен на основании исключения заболеваний, которые могли бы обусловить тяжелую застойную сердечную недостаточность (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС [стеноз коронарных артерий >50%], хроническое злоупотребление алкоголем [>40 мг в день – женщины, >80 мг в день – мужчины в течение 5 лет и более] с уменьшением симптомов ДКМП спустя 6 месяцев после прекращения употребления алкоголя, длительные суправентрикулярные тахикардии, системные заболевания, болезни перикарда, врожденные пороки сердца, легочное сердце, миокардит). Всем больным было проведено комплексное обследование: стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, тест с шестиминутной ходьбой, эхокардиография (ЭхоКГ), исследование NT-proBNP в сыворотке крови. Ультразвуковое исследование сердца проведено на аппарате SONOLINE G40 (Siemens, Германия), с оценкой размеров камер сердца, конечно-систолического (КСР) и конечно-диастолического размеров (КДР) левого желудочка, фракции выброса (ФВ), которые производились методом дисков (модифицированный метод Симпсона [Simpson]), массы миокарда. Лабораторные методы включали определение уровня в сыворотке крови NT-proBNP иммуноферментным методом. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2008) принято оценивать величину NT-proBNP менее 40 пг/мл как показатель отсутствия СН, 400–2000 пг/мл – вероятная СН, свыше 2000 пг/мл – достоверная СН. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с помощью программы «STATISTICA® for Windows 6.0».

Все больные получали базисную терапию согласно рекомендациям по диагностике и лечению СН Европейского общества кардиологов (2008): ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента (ИАПФ) или сартаны, блокаторы β -адренорецепторов. Диуретики и антагонисты альдостерона назначались по показаниям. В таблице 1 приведены данные по применению отдельных групп препаратов.

Все больные получали карведилол, торговое название Кардиостад (Stada, Германия). Доза препарата подбиралась индивидуально в зависимости от клинического состояния, уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Титрование карведилола проводилось до целевых или индивидуально переносимых доз. Рекомендованная доза карведилола для лечения взрослых с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) согласно рекомендациям

Украинской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации кардиологов – 50 мг в сутки. В данном исследовании доза препарата составила от 12,5 до 100 мг в сутки (средняя доза – $34,09 \pm 3,17$ мг в сутки). Период наблюдения – 6 месяцев.

Результаты и их обсуждение

Динамическое наблюдение за больными в течение 6 месяцев показало, что группа больных ДКМП была гетерогенна относительно ответа на назначенную терапию: у части больных отмечалось улучшение клинико-инструментальных показателей, у других – ухудшение. Данная тенденция прослеживалась и со стороны лабораторных показателей, в частности в отношении уровня NT-proBNP в сыворотке крови. В нашем исследовании уровень NT-proBNP составил от 89,83 до 1095,76 пг/мл (средний уровень NT-proBNP – $317,5 \pm 35,87$ пг/мл).

В зависимости от динамики уровня NT-proBNP все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа, в которой в результате лечения отмечалось повышение уровня NT-proBNP в сыворотке крови (20 человек, 52%), и 2-я группа, в которой отмечалось снижение уровня NT-proBNP (13 человек, 48%). Средний возраст больных в

Таблица 1. Частота использования отдельных классов препаратов у обследуемых больных дилатационной кардиомиопатией

Препарат	Больные дилатационной кардиомиопатией (n=33), %
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	24
Сартаны	9
Блокаторы β -адренорецепторов (карведилол)	33
Диуретики	14
Антагонисты альдостерона	33
Дигоксин	16

Таблица 2. Сравнение жалоб между двумя группами пациентов

Жалоба	Снижение NT-proBNP в группе (n=13), %	Повышение NT-proBNP в группе (n=20), %
Жалобы отсутствуют	15	10
Слабость	77	90
Головокружение	31	10
Утомляемость	84	90
Отеки	69	60
Сердцебиение	84	80
Перебои в работе сердца	84	75
Одышка	92	85

1-й групі склав 49,0±1,5 роки, во 2-й групі – 50,77±1,59 роки (р>0,05). Жалоби частіше відсутні в групі зі зниженням NT-proBNP (15%) порівняно з групою, в якій цей показник збільшився (10%). Хворі 1-ї групи частіше пред'являли скарги на загальну слабкість – 90% порівняно з більшістю 2-ї групи – 77%, однак дані були недостовірні. Порівняння скарг між двома групами представлено в таблиці 2.

При оцінці вираженості СН у хворих ДКМП було встановлено, що пацієнти 1-ї групи в 68% мають СН ІІА ст. і 32% – СН ІІБ ст., 2-ї групи – відповідно 57% і 43% (р>0,05). При проведенні інструментальних досліджень були отримані наступні результати. По даним стандартної ЕКГ в 12 відведеннях значительних відмінностей виявлено не було. Обстеженим хворим було проведено ЕхоКГ до і після лікування. При порівнянні показників ЕхоКГ в двох групах достовірних відмінностей між групами не було виявлено. Група, в якій відзначалося зниження NT-proBNP, характеризувалася зменшенням таких параметрів ЕхоКГ, як розмір лівого передсердя – ЛП (с 5,07±0,13 до 4,88±0,12 см, р<0,05), КДР (с 6,5±0,11 до 6,3±0,1 см, р<0,05), кінцево-діастолічний об'єм – КДО (с 222,17±9,06 до 208,61±7,9 мл, р<0,05), КСР (с 5,4±0,1 до 5,1±0,11 см, р<0,05), кінцево-систолічний об'єм – КСО (с 145,41±7,32 до 129,13±6,91 мл, р<0,05). Також в цій групі спостерігалося достовірне підвищення ФВ з 34,92±1,3% до 38,0±1,3% (р<0,05). В групі з підвищенням NT-proBNP навпаки, спостерігалося достовірне зниження ФВ з 33,47±1,85% до 30,23±1,67% (р<0,05). Результати представлені в таблиці 3.

В групі, де відзначалося зниження NT-proBNP, достовірно збільшилася толерантність до фізичної навантаження за даними тесту з шестиминутної ходьби: до початку лікування пройдений відстань становила 304,28±8,84 м, після лікування – 360,07±3,38 м (р<0,05). В групі з підвищенням NT-proBNP толерантність до фізичної навантаження залишалася такою ж: до початку лікування прой-

денне відстань становила 312,75±6,85 м, після лікування – 296,84±2,86 м.

Було проаналізовано залежність динаміки показників від приймаваної дози блокаторів β-адренорецепторів. Середня доза карведилола в групі зі зниженням NT-proBNP була 34,4±3,5 мг, в групі з підвищенням NT-proBNP – 29,9±2,0 мг (відмінностей недостовірні). Однак було відзначено, що в групі зі зниженням NT-proBNP більша частина (69%) хворих отримувала дозу карведилола 25 мг в сутки, в той час як в групі з підвищенням NT-proBNP кількість пацієнтів, отримували цю дозу, становило 50%. Розподіл добової дози карведилола в порівнюваних групах представлено в таблиці 4.

Автори провели однофакторний аналіз АНОВА, де в якості групуючої змінної використовували динаміку рівня NT-proBNP. Згідно клініко-анамнестическим даним встановлено прогностическа цінність показників – вік, статевий належ-

Таблиця 4. Розподіл добової дози карведилола в порівнюваних групах пацієнтів

Добова доза карведилола	Група зниження NT-proBNP (n=13)	Група підвищення NT-proBNP (n=20)
12,5 мг в сутки	1 (7,7%)	3 (15%)
25 мг в сутки	9 (69%)	10 (50%)
50 мг в сутки	2 (15,4%)	7 (35%)
100 мг в сутки	1 (7,7%)	0

Таблиця 5. Результати однофакторного аналізу АНОВА

Досліджуємі показник	F	Сігма
Вік	12,4442	0,000108*
Стать	86899,5	0,00*
ЛП, мм	8185,82	0,00*
КДР, мм	6365,03	0,00*
ФВ, %	20,1449	0,000002*
КСР, мм	4870,99	0,00*
УО, мл	1,06555	0,358115
ПП, мм	7954,08	0,00*
ПЖ, мм	16614,28	0,00*
ММ ЛЖ	2,02238	0,151222
Довготривале анамнеза захворювання	8131,39	0,00*
ГБ супутні	43603,57	0,00*
ИБС супутні	162395,3	0,00*
МА супутні	31206,77	0,00*
Алкоголь	22001,84	0,00*
АД систолічне	0,8107	0,453759
АД діастолічне	2,7783	0,077649
ЧСС	0,5388	0,588805
Пулс	0,9392	0,401777
Ріст	47,461	0,000000*
Маса тіла	0,1204	0,886989
Площа поверхні тіла	80610,6	0,00
ІМТ	77,0590	0,000000*
МА	21001,99	0,00
Інтервал QT	21,3466	0,000001*
Одышка (тест шестиминутної ходьби)	8,7900	0,000946*
Сартани	23323,20	0,00
Блокатори β-адренорецепторів	5,8285	0,007

Примечание: ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, КСР – конечно-систолічний розмір, КДР – конечно-діастолічний розмір, ФВ – фракція викида, УО – ударний об'єм, ПП – праве предсердие, ММ – маса міокарда, ГБ – гіпертонічна хвороба, ИБС – ішемічна хвороба серця, МА – мерцательная аритмия, ИМТ – индекс массы тела.

Таблиця 3. Порівняння даних ехокардіографії до і після шестимісячного спостереження між групами хворих

Дані	Група зниження NT-proBNP (n=13)		Група підвищення NT-proBNP (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
УЗІ: ЛП	5,07±0,13	4,88±0,12*	5,05±0,08	5,28±0,096
КДР ЛЖ	6,5±0,11	6,3±0,1*	6,87±0,14	6,9±0,16
КДО ЛЖ	222,17±9,06	208,61±7,9*	245,6±12,38	245,7±11,94
ПЖ	2,69±0,07	2,53±0,04	2,9±0,08	3,08±0,108
ФВ	34,92±1,3	38,0±1,3*	33,47±1,85	30,23±1,67*
КСР ЛЖ	5,4±0,122	5,1±0,11*	5,79±0,18	5,905±0,18
КСО ЛЖ	145,41±7,32	129,13±6,91*	175,37±12,12	183,032±12,075
УО*	75,6±3,58	76,50±3,47	76,38±2,44	68,64±2,74
ПП*	4,7±0,11	4,23±0,08	4,55±0,11	4,83±0,10
ММ ЛЖ	215,67±9,5	196,66±5,39	210,26±7,64	223,35±7,37

Примечание: * – р<0,05 в порівнянні з показниками до лікування; УЗІ – ультразвукове дослідження, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, КСР – конечно-систолічний розмір, КСО – конечно-систолічний об'єм, КДР – конечно-діастолічний розмір, КДО – конечно-діастолічний об'єм, ФВ – фракція викида, УО – ударний об'єм, ПП – праве предсердие, ММ – маса міокарда.

ность, длительность анамнеза заболевания, рост и индекс массы тела (ИМТ). Также важную прогностическую ценность имеют сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, мерцательная аритмия, ИБС, злоупотребление алкоголем. Полученные данные подтверждают, что на динамику NT-proBNP влияют исходные размеры интервала QT по данным ЭКГ, расстояние, пройденное во время теста с шестиминутной ходьбой, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ПЖ, ПП и ФВ по данным ЭхоКГ. Также статистически значимо влияет на динамику NT-proBNP наличие у пациентов мерцательной аритмии. При анализе проводимой терапии отмечено, что динамика уровня NT-proBNP статистически значимо зависит от факта приема ИАПФ и блокаторов β -адренорецепторов ($p < 0,05$). Результаты представлены в таблице 5.

Выводы

1. Согласно данным исследования снижение уровня NT-proBNP в сыворотке крови ассоциируется с улучшением ряда инструментальных показателей: уменьшением размеров полостей сердца, увеличением фракции выброса левого желудочка.
2. По данным теста с шестиминутной ходьбой уменьшение уровня NT-proBNP связано с повышением толерантности к физической нагрузке.
3. Результаты статистического анализа АНОВА свидетельствуют, что на динамику NT-proBNP достоверно влияет возраст, половая принадлежность, исходные размеры сердца по данным ЭхоКГ, прием ИАПФ и блокаторов β -адренорецепторов (карведилол – Кардиостад [STADA, Германия]), $p < 0,05$.

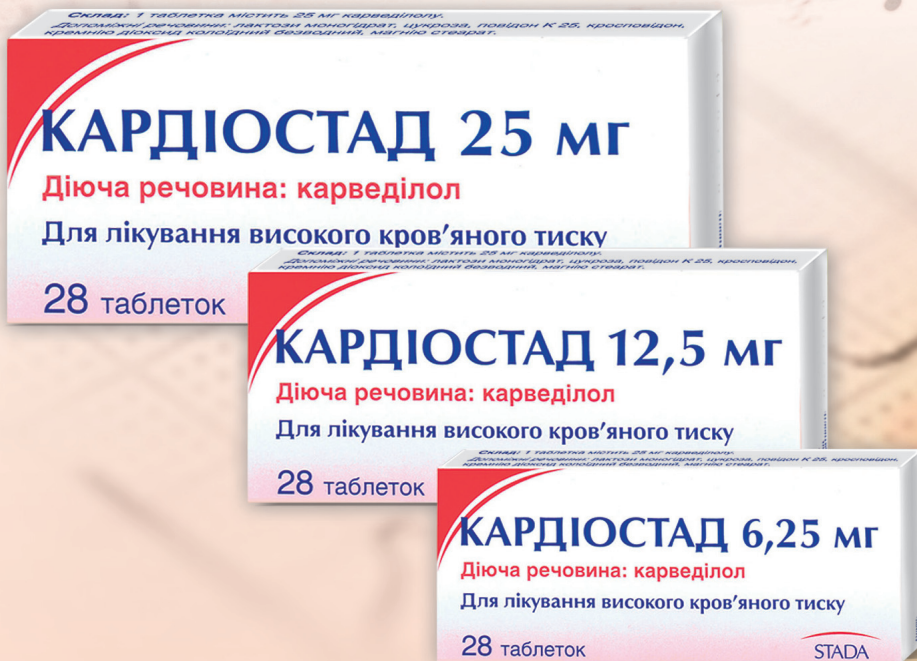
Литература

1. Рябенко Д.В. Дилатационная кардиомиопатия: актуальные аспекты иммунопатогенеза, достижения и перспективы новых подходов к лечению / Д.В. Рябенко // Сердечная недостаточность. – 2011. – №1. – С. 12–25.
2. Воронков Л.Г. Клиническое течение дилатационной кардиомиопатии: возможности влияния с помощью бета-адреноблокаторов / Воронков Л.Г., Сердюк Т.Е., Рябенко Д.В., Парашенюк Л.П. // Укр. кардіол. журн. – 1999. – №6. – С. 58–60.
3. Рябенко Д.В. Клінічна ефективність та безпечність тривалого лікування високими дозами карведилолу, еналаприлом і триметазидином у хворих із систолічною хронічною серцевою недостатністю / Рябенко Д.В., Онищенко О.В., Рей Е.С., Солобюкова Н.О. // Укр. кардіол. журн. – 2008. – №5.
4. Рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих / Робоча група: Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін. // Серцева недостатність. – 2011. – №1. – С. 101–116.
5. Bristow M.R. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure / M.R. Bristow // Circulation. – 2000. – Vol. 101 – P. 558–569.
6. Hiroyuki Ito. Differential Effects of Carvedilol and Metoprolol on Renal Function in Patients With Heart Failure / Hiroyuki Ito, Yuji Nagatomo, Takashi Kohno et al. // Circulation J. – 2010. – Vol. 74 – P. 1578–1583.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 – P. 2388–2442.
8. van den Berg M.P. Familial dilated cardiomyopathy : another risk factor for antracycline-induced cardioitoxicity? / van den Berg M.P., van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Veldhuisen D.J. et al. // Eur. J. of Heart Failure. – 2010. – Vol. 12, №12. – P. 1297–1300.
9. Persson H. 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) / Persson H., Erntell H., Eriksson B. et al. // Eur. J. of Heart Failure. – 2010. – Vol. 12, №12. – P. 1300–1309.
10. Mortara A. Nonselective beta adrenergic blocking agent carvedilol, improves arterial baroflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure / Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000 – Vol. 36 – P. 1612–1618.
11. Maisel A. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice / Maisel A., Muller C., Adams K. Jr. et al. // Eur. J. of Heart Failure. – 2008. – Vol. 10. – P. 824–839.
12. Tigen K. Beta-Blockers in the Treatment of Dilated Cardiomyopathy: Which is the Best? / K. Tigen, C. // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16 (26). – P. 2866–2871.

КАРДІОСТАД

карведілол

α , β -адреноблокатор з унікальними
клінічними можливостями



- «Золотий стандарт» в лікуванні хворих з ХСН
- Доведена ефективність
- Доступний пацієнтам

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів. Виробник «STADA», Німеччина.
Р.П. UA/3966/01/01 від 06.12.2006, UA/3966/01/02 від 06.12.2006, UA/3966/01/03 від 06.12.2006

Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, оф. 52.

Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання.
Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей.

STADA
Arzneimittel

Незмінні традиції
німецької якості з 1895 року