

НАТРІЙУРЕТИЧНИЙ ПЕПТИД ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

Шатковська Б.В., Деніна Р.В., Соловій Р.Д.

Івано-Франківський національний медичний університет

NT-proBNP розглядають як потужний прогностичний індикатор, як при гострих так і хронічних формах ІХС. Зростання його рівня у таких хворих є пусковим критерієм ремоделювання ЛШ, прогнозування розвитку СН і смерті. Підвищення рівнів NT-proBNP при ІХС не залежить від інших клініко-лабораторних та інструментальних показників, зокрема таких як стан функції нирок, рівнів тропоніну. Найбільш високий ризик мають ті хворі, у яких істотно збільшені концентрації NT-proBNP. У осіб з ГКС рекомендують оцінювати рівні NT-proBNP у максимально ранні терміни.

Ключові слова: мозковий натрійуретичний пептид, N-термінальний пептид, гострий коронарний синдром.

Постановка проблеми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) та інфаркт міокарда (ІМ) є одними з основних причин захворюваності та смертності. За останні 50 років зрозуміло, що каскад тромботворення при розриві атеросклеротичної бляшки викликає оклюзію коронарних артерій, припиняючи доставку крові і кисню до міокарда, внаслідок чого розвивається ІМ. Раніше розпочате лікування (тромболізис, аорто-коронарне шунтування і черезшкірні коронарні втручання) здатне запобігати розвитку некрозу міокарда і покращувати прогноз захворювання [5]. У зв'язку з цим використання біомаркерів некрозу міокарда стало найважливішим інструментом для покращення діагностики захворювання. Крім того, вони дозволяють визначити тактику і ступінь агресивності лікування.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Біомаркери дозволяють отримати кількісні параметри, які слугують оцінкою стану органів і систем і визначають ризики захворювань. Гострий ІМ (ГІМ) можна діагностувати при виявленні збільшення серцевого тропоніну I та T, як однієї з ознак: кардіалгії, нових змін на електрокардіограмі (ЕКГ), у тому числі патологічного зубця Q і візуальних підтверджень некрозу міокарда (сцинтиграфія). ЕКГ і серцевий тропонін є класичними маркерами ІМ, проте останнім часом були виділені білки сироватки крові, здатні виявляти осіб з високим ризиком розвитку ІМ і передбачати довгостроковий прогноз для таких хворих. Одним із таких маркерів біомеханічного стресу є мозковий натрійуретичний пептид (МНУП). МНУП виділяється у відповідь на стимуляцію кардіоміоцитів шлуночків [1, 3].

Ген МНУП у людини розміщений на хромосомі 1 і кодує прогормон із 108 амінокислот. Після вивільнення цей попередник ферментативно розщеплюється у крові на біологічно активний гормон МНУП, що складається з 32 амінокислот, і метаболічно неактивного N-термінального фрагменту, що складається з 76 амінокислот [9].

Плазмові концентрації МНУП контролюються шляхом рецептор-опосередованого ендцитозу за рахунок протеолізу пептидазами, найбільш вивченим з яких є нейтральна ендопептидаза (НЕП) [1]. НЕП – цинкмісний ендфермент, який знайдений на апікальному полюсі епітелію клітин проримальних каналців нефрону, в легенях, ендотелії судин.

BNP є фізіологічним антагоністом ангіотензину II, тому його звільнення призводить до збільшення натрійурезу, діурезу і вазодилатації (внаслідок інгібування секреції реніну та продукції альдостерону) [9].

Для NT-proBNP характерні більш тривалі періоди напіввиведення, краща стабільність *in vitro*, менша біологічна варіабельність, а також більш високі концентрації в крові, порівняно з BNP. Дані нещодавніх досліджень вказують на важливу про-

гностичну роль B-типу натрійуретичного пептиду не тільки у хворих з серцевою недостатністю (СН) та гострим коронарним синдромом (ГКС), але і при стабільній коронарній хворобі серця.

У проведеному протягом 5 років масштабному дослідженні, яке включало 8290 пацієнтів із стабільною стенокардією і збереженою функцією лівого шлуночка (ЛШ), було показано, що NT-proBNP є незалежним предиктором розвитку СН, смерті від серцево-судинних ускладнень та інсульту, але не від ГІМ [10]. Рівень NT-proBNP в плазмі крові хворих із стабільною ІХС корелює з віком, фракцією викиду ЛШ, кліренсом креатиніну, а також виявився потужним незалежним прогностичним фактором раптової серцево-судинної смерті [15].

Доведено, що після проведення черезшкірної коронарної реваскуляризації у хворих з ізольованим стенозом і стабільною ішемією спостерігається значне зниження концентрації NT-proBNP у плазмі крові [8, 12]. При обстеженні 345 хворих протягом 18–36 місяців з ІХС після успішно проведеної коронарної ангіопластики було відмічено, що підвищення рівня NT-proBNP було предиктором розвитку повторного стенозу та інших ускладнень [15].

Високий рівень МНУП асоціюється з величиною зони інфаркту [7]. Вміст МНУП в крові цих пацієнтів підвищується пропорційно ступеню дисфункції ЛШ поряд з класом СН за Killip, рівнем легеневої гіпертензії і в цілому відображає сумарну величину індивідуального кардіоваскулярного ризику [14].

Більш достовірно прогнозує подальший перебіг захворювання визначення NT-proBNP у хворих в проміжку між 24 і 96 годинами після появи ангінозного болю [6].

Висока концентрація NT-proBNP у крові хворих у цей період є незалежним предиктором погіршення їх стану, виникнення повторних ішемічних подій, розвитку СН, ІМ, смерті через 30 днів [16], так і через 10 місяців після ГІМ [8, 13].

Високий рівень МНУП також допомагає передбачити несприятливі події після ІМ [2, 16]. У літніх людей NT-pro BNP / BNP є більш інформативним щодо ризику серцево-судинної смертності протягом року більше, ніж шкала GRACE. В оцінці внутрілікарняного ризику смертності після ІМ BNP не тільки так само ефективний, як і шкала GRACE [11, 17], а й разом з нею покращує точність прогнозу.

При non-STEMI цей маркер пророкує внутрілікарняну смертність та розвиток серцевої недостатності протягом наступних 180 днів [4].

Мета дослідження: оцінити активність сироваткових рівнів NT-proBNP в гостру фазу інфаркту міокарда в залежності від способу реваскуляризації коронарних артерій.

Виклад основного матеріалу. Обстежено 50 хворих на ГІМ (STEMI), серед яких у 6 хворих засто-

сована тромболітична терапія (ТЛТ), у 35 – первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із стентуванням до 6-ти годин, у 9 хворих ЧКВ проведено через 24 години.

Вік хворих коливався від 40 до 70 років, середній вік склав (61,16±5,79) року. Серед обстежуваних було 124 (77,5%) чоловіки і 36 (22,5%) жінок.

У гострому періоді Q-ІМ верифікований у 26 (52,0%), QS-ІМ у 16 (32,0%), non Q-ІМ у 8 (16,0%) – хворих.

Найбільш частими ризик-факторами ІМ були шкідливі звички (паління, зловживання алкоголем) – 36,0%, фізичні навантаження у 30,0% хворих. Гіподинамія передувала розвитку ІМ у 16,0% хворих. Надмірна маса тіла (ІМТ>27 кг/м²) діагностовано у 18,0% хворих. Захворювання серцево-судинної системи в родині мали місце у 54,0% хворих.

Не менш важливим виявився й аналіз супутніх захворювань у хворих з ІМ. Цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози мали місце у 32,0% хворих, артеріальна гіпертензія (АГ) II ступеня – у 58,0% а АГ III ступеня спостерігалися в 22,0% хворих.

У 31 хворого діагностовано СН Killip- I, а у 19 – СН Killip- II. У 28,6% хворих верифіковано ураження правої коронарної артерії, у 48,6% – передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, а у 22,8% хворих спостерігалось багатосудинне ураження, у зв'язку з чим вони були скеровані на аорто-коронарне шунтування.

Визначення вмісту в сироватці хворих NT-proBNP проводили на момент госпіталізації та на 7 добу спостереження.

Дослідження проводили шляхом аналізу основних клініко-інструментальних методів обстеження, які включали: загальноклінічні обстеження: скарги, анамнез, об'єктивні дані, результати інструментальних (ЕКГ, коронарографія) та лабораторних досліджень.

Визначення рівнів у крові мозкового N-термінального фрагменту натрійуретичного пептиду проводили імуноферментним методом (NT-proBNP, «Peninsula Laboratories», США). Нормою

вважали рівень NT-proBNP 45,14 фмоль/мл, «сіра зона» 250-350 фмоль/мл.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики у пакетах програми STATISTICA 8.0 (StatsoftInc., США).

Отримані результати. У групі хворих, які отримали ТЛТ (металізе) на момент госпіталізації рівень NT-proBNP склав (474,34 ±04,12) фмоль/мл, на 7 добу даний показник зріс до (497,85 ±16,21) фмоль/мл (p> 0,01), що вказує на прогресування серцевої недостатності. У даній групі хворих протягом періоду спостереження мали місце порушення ритму по типу пароксизмів фібриляції передсердь (33,3%), шлуночкові екстрасистоли I-II клас за Lowp (50,0%), фібриляція шлуночків у 16,7% хворих.

У той же час у хворих, яким проводили первинне ЧКВ із стентуванням до 6-ти годин спостерігалась тенденція до зниження рівня NT-proBNP на 7-у добу з (407,44±21,2) фмоль/мл до (254,1±11,3) фмоль/мл (p<0,05). У даній групі хворих мали місце пароксизми фібриляції/тріпотіння передсердь (11,4%), шлуночкові екстрасистоли I клас за Lowp (22,8%), передсерді екстрасистоли (31,4%).

У хворих, яким проводили відтерміноване ЧКВ у першу добу ІМ, значення NT-proBNP досягло (490,04±02,3) фмоль/мл, а на 7-му добу – (503,02±23,99) фмоль/мл (p< 0,001).

Отже, високі рівні NT-proBNP у хворих яким застосовували ТЛТ, порівняно із хворими з первинним і відтермінованим ЧКВ, може слугувати додатковим, раннім предиктором несприятливого прогнозу розвитку раннього постінфарктного ремоделювання та прогресування серцевої недостатності.

Висновки і пропозиції. Отже, NT-pro BNP/BNP можуть слугувати не тільки маркером для діагностики СН у хворих з ГКС (як систолічної так діастолічної дисфункції ЛШ), але й показником поширеності ішемії, що пов'язано з найближчим та віддаленим прогнозом ГІМ по відношенню до фатальних серцево-судинних подій, розвитку повторних коронарних подій і СН.

Список літератури:

1. Ватутин Н. Т. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калиникина, Е. В. Скленая // Украинский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 115-121.
2. Копица Н. П. Прогностическая ценность мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом / Н. П. Копица, Н. В. Титаренко, Н. В. Белая // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 54-57.
3. Apple FS, Collinson PO. IFCC Task Force on clinical applications of cardiac biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays / F.S. Apple // Clin Chem. – 2012. – 58. – P. 54-61.
4. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation / J. Lund, Q.P. Qin, T. Ilva et al. // Circulation. – 2003. – 108. – P. 1924-1926.
5. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations / H. Tun-stall-Pedoe, D. Vanuzzo, M. Hobbs et al. // Lancet. – 2000. – 355. – P. 688-700.
6. Galvani M. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndrome / M. Galvani, D. Ferrini // Eur. J.Heart. Failure. – 2004. – 6. – P. 327-333.
7. Hong Y. J. Relation between N-terminal proB-type natriuretic peptide and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: virtual histology intravascular ultrasound analysis / Y. J. Hong, Y. Ahn, D. S. Sim et al. // Coron. Art.Dis. – 2009. – 20 (8). – P. 518-524.
8. James S. K. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy / S. K. James, J. Lindbäck, J. Tilly, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006.- 48. – P. 1146-1154.
9. Levin E. R. Natriuretic peptides / E. R. Levin, D. G. Gardner, W. K. Samson // N Engl J Med. – 1998. – 339. – P. 321-328.
10. G. Ndrepepa Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina / G. Ndrepepa, S. Braun, K. Niemöller et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2102-2107.
11. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome / S. Q. Khan, H. Narayan, K. H. Ng et al. // Clin Sci (Lond). – 2009. – 117. – P. 31-39.
12. Maisel A. The potential role of natriuretic peptide-guided management for patients hospitalized for heart failure / A. Maisel, Y. Xue, SJ Greene et al. // J Card Fail. – 2015. – 21. – P. 233-239.

13. Olenchock B. A. Lack of association between soluble CD40L and risk in large cohort patient with ACS in OPUS TIMI 16 / B. A. Olenchock, S. D. Wiviott, S. A. Murphys et al // J. Thromb. Thrombolysis. – 2008. – 26 (2). – P. 79–84.
14. Palazzuoli A. Natriuretic peptides in coronary disease with nonST elevation: new tools ready for clinical application / A. Palazzuoli, G. Giannotti, F. Iovine, R. Nuti // Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov. – 2007. – 2 (1). – P. 14.
15. Richards M. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease / M. Richards, M. G. Nicholls, E. A. Esspiner et al // J Am Coll Cardiol. – 2006. – № 47 (1). – P. 52–60.
16. Sun Y. H. Prognostic value of point of care B type natriuretic peptide testing and GRACE score in patients with acute coronary syndrome / Y. H. Sun, G. L. Wang, Y. Y. Fu et al // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2009. – 37 (8). – P. 716–720.
17. Tang E. W. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome / E. W. Tang, C. K. Wong, P. Herbison // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153 (1). – P. 29–35.

Шатковская Б.В., Денина Р.В., Соловий Р.Д.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Аннотация

NT-proBNP рассматривают как мощный прогностический индикатор как при острых так и хронических формах ИБС. Рост его уровня у таких больных является пусковым критерием ремоделирования ЛЖ, прогнозирования развития СН и смерти. Повышение уровня NT-proBNP при ИБС не зависит от других клинико-лабораторных и инструментальных показателей, в частности таких как состояние функции почек, уровней тропонина. Наиболее высокий риск имеют те больные, у которых существенно увеличены концентрации NT-proBNP. У лиц с ОКС рекомендуют оценивать уровни NT-proBNP в максимально ранние сроки.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, N-терминальный пептид, острый коронарный синдром.

Shatkovska B.V., Denina R.V., Soloviy R.D.

Ivano-Frankivsk National Medical University

NATRIURETIC PEPTIDE AND ACUTE CORONARY SYNDROMES

Summary

NT-proBNP is considered as a powerful prognostic indicator in acute and chronic forms of coronary artery disease. The increasing of NT-proBNP levels in patients is the starting criterion left ventricular remodeling, prognosis of heart failure and death. Increasing of NT-proBNP levels in patients with ischemic heart disease not depend of other clinical-laboratory and instrumental parameters, such as our state of renal function or troponin level. The highest risk have patients with significantly increased concentration of NT-proBNP. It's recommended to evaluate the level of NT-proBNP in patients with acute coronary syndromes on most early stages.

Keywords: brain natriuretic peptide, N-terminal peptide, acute coronary syndrome.