

УДК: 616.12-008.46-08-07:577.112.6

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОД КОНТРОЛЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ

О. Л. БАРБАРАШ, Е. Н. УСОЛЬЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение

*«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Кемерово, Россия*

Натрийуретические пептиды (НУП) являются важными биомаркерами в диагностике и определении прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Оценка динамики концентрации НУП (BNP, NT-proBNP) может быть использована в качестве критерия успешности проводимой терапии. Так, при достижении целевых уровней НУП можно прогнозировать благоприятный исход заболевания. В настоящее время лечение СН с учетом уровней НУП является частью рекомендаций по лечению СН (класс IIa) и улучшению ее исхода (класс IIb) в США, однако такой подход не используется в российских клиниках.

Цель. Представить современный взгляд на возможность использования НУП для оценки эффективности проводимой терапии пациентов с СН.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, оценка эффективности терапии.

HEART FAILURE TREATMENT UNDER CONTROL OF NATRIURETIC PEPTIDES CONCENTRATION

O. L. BARBARASH, E. N. USOLTSEVA

*Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia*

Natriuretic peptides (NUP) are important biomarkers in the diagnostics and determining of prognosis in patients with heart failure (HF). Evaluation of NUP (BNP, NT-proBNP) dynamics can be used as a success criterion of the ongoing therapy. Thus when reaching the target levels of NUP, a favourable disease outcome can be predicted. At the present time HF treatment with account of NUP levels is a part of HF treatment recommendations (class IIa) and improvement of its outcome (class IIb) in the USA; currently, this approach is not implemented in Russian hospitals.

Purpose. To present a modern understanding of the use of NUP levels in the assessment of therapy efficacy in patients with HF.

Key words: natriuretic peptides, heart failure, treatment efficacy evaluation.

Большинство используемых в настоящее время диагностических подходов для больных с СН не являются информативными в отношении выбора методов лечения и оценки их эффективности. Так, показатели, характеризующие функцию почек, уровень артериального давления и другие клинические маркеры, позволяют стратифицировать пациентов только на группу больных низкого риска, которых можно лечить в амбулаторных условиях, и тех, которые нуждаются в госпитализации и тщательном наблюдении, – пациентов высокого риска [54, 62].

С позиции этого в последние годы активно обсуждается роль различных биомаркеров в диагностике и прогнозировании течения СН. Роль натрийуретических пептидов в диагностике СН трудно переоценить, данный биомаркер используется для скрининговой оценки наличия и степени выраженности СН. Представляет большой

интерес возможность использования NT-proBNP с целью оценки адекватности лечения СН как в госпитальном периоде, так и после выписки из стационара [5, 11, 46, 49, 50, 55, 65].

В серии исследований выявлена высокая прогностическая значимость у пациентов с СН определения уровня NT-proBNP при поступлении их в стационар, а еще большее значение мониторингования этих биомаркеров в процессе лечения [5, 11, 46, 49, 50, 55, 65]. Доказана связь благоприятного исхода со значительным снижением концентрации NT-proBNP в динамике лечения пациентов с СН, что позволяет позиционировать данный биологический маркер в качестве критерия адекватности проводимой терапии [59].

В исследовании M. Schou с соавторами [50] доказано, что при эффективном лечении острой декомпенсации СН уже через 16 часов после посту-

пления наблюдаются нормализация показателей давления заклинивания легочных капилляров и сердечной гемодинамики, а также стойкое снижение уровня NT-proBNP. В случае когда не происходит нормализации анализируемых показателей гемодинамики, значимого снижения уровня NT-proBNP не регистрируется.

Концепция лечения СН с учетом концентраций НУП существует уже более десяти лет. Несмотря на то, что достигнуты значительные успехи в лечении пациентов с СН, частота госпитализаций и смертность при СН остаются высокими [26, 72]. Причиной этого может явиться недостаточная приверженность к лечению данной категории пациентов. Больные высокого риска часто остаются наиболее «недолеченными» по причине непереносимости терапии в связи с имеющимися гипотензией, азотемией и другими явлениями, не позволяющими достичь адекватных дозировок принимаемых препаратов. При этом НУП являются объективными маркерами необходимости коррекции терапии [39]. Доказано, что оба НУП (BNP, NT-proBNP) имеют диагностическую и прогностическую значимость при СН [2, 26].

Каков механизм повышения уровня натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности, а также клиническая и диагностическая ценность этой биологической системы? Имеются данные о том, что начиная со стадии асимптомной дисфункции ЛЖ повышение концентраций НУП в плазме периферической крови является одним из важных признаков хронической СН [40]. Многими исследователями было показано, что степень увеличения концентраций BNP строго коррелирует с тяжестью хронической СН [3, 27]. Активация системы НУП при хронической СН может быть связана не только с ухудшением внутрисердечной гемодинамики, но и с повышением активности определенных нейрогормональных систем. В настоящее время известно, что в физиологических условиях между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и НУП существуют контррегуляторные отношения [14]. Ряд исследований подтвердил первоначальные предположения о важной роли BNP, зарекомендовавшего себя как независимый маркер неблагоприятного прогноза, не только по отношению к выживаемости, развитию желудочковых нарушений ритма сердца и тяжести изменений гемодинамики у больных с хронической СН, но и к развитию сердечной недостаточности у пациентов после инфаркта миокарда и лиц пожилого возраста [18, 57, 63].

Известно, что N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида выделяется

из кардиомиоцитов в ответ на изменение нагрузки на ЛЖ. Его выделение также зависит от влияния нейрогуморальных факторов, активности симпатической нервной системы и ишемии миокарда. Главным стимулом к выделению BNP является повышение напряжения стенки левого желудочка, вызывающее растяжение миоцитов. Уровень НУП зависит от множества факторов. Доказано, что он выше у женщин, растет по мере увеличения возраста и снижения функции почек. Уровень НУП снижается у больных с повышением индекса массы тела [24]. Корреляция уровня этих пептидов с давлением наполнения левого желудочка умеренная [9], однако доказана их связь с размерами левого желудочка, его функцией, параметрами, отражающими диастолическую функцию и давление наполнения левого желудочка [51].

При динамическом изучении концентраций НУП в плазме крови установлено, что они могут меняться в разные периоды заболевания, тем самым отражая стадии патофизиологических процессов. Изменения уровня биомаркера у больных с хронической СН больше чем на 20–30 % по сравнению с уровнем предыдущего визита могут отражать изменения клинического статуса пациента, его веса, появление новых симптомов и другие явления [37, 41, 58].

Уровни НУП могут отражать риск неблагоприятного прогноза течения СН. Так, стойкие повышенные концентрации этих маркеров или постепенный их рост ассоциируются с высоким риском госпитализации или смерти при СН. Уровень НУП коррелирует с возрастом, почечной дисфункцией, нарушением функции левого желудочка, но может являться независимым предиктором неблагоприятного исхода вне зависимости от этих параметров [7]. При стабильном течении хронической СН увеличение уровня BNP на 100 пг/мл может свидетельствовать о повышении риска неблагоприятного исхода, а каждое дальнейшее его повышение на 100 пг/мл ассоциируется с 35 %-ным увеличением риска [21, 32]. Для NT-proBNP повышение риска для пациентов с СН очевидно с увеличением концентрации маркера на 200 пг/мл и становится еще более высоким с его дальнейшим повышением. Особенно высок риск неблагоприятного исхода СН при уровне NT-proBNP > 1000 пг/мл [40]. В исследовании VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure) получены данные о том, что снижение концентрации BNP < 100 пг/мл, а NT-proBNP < 1000 пг/мл при динамическом наблюдении свидетельствовало о низком риске неблагоприятных исходов СН [36].

Для оценки эффективности лечения СН НУП является более чувствительным показателем, чем

степень выраженности отеочного синдрома [69, 70]. Снижение уровня NT-proBNP при острой СН в течение госпитального периода (с 1-го по 7-й день госпитализации) при осложненном течении заболевания менее выражено (на 15 % и меньше), чем при благоприятном течении (снижение ≥ 50 %) [24]. В другой работе также отмечена при благоприятном течении заболевания возможность снижения уровня NT-proBNP в течение семи дней лечения острой СН на 58 % [58].

Концентрация NT-proBNP > 6779 нг/л при поступлении в стационар может быть предиктором повторной госпитализации и смерти, а уровень > 4137 нг/л после проведенного лечения – еще большим предиктором неблагоприятного исхода: повышение уровня NT-proBNP на 8 % относительно этого порога значительно увеличивало число смертей или повторных госпитализаций ($p < 0,0001$) [9]. С учетом большей вариабельности сопутствующей патологии у больных с СН [69] и биологической вариабельности уровня натрийуретического пептида [7, 9, 21, 24, 32, 36, 48, 52, 58, 69, 70] необходимо дальнейшее изучение связи изменений уровня NT-proBNP с исходом СН.

Госпитальное мониторирование показателей NT-proBNP более информативно для прогнозирования постгоспитальной выживаемости при СН, чем абсолютные показатели концентрации NT-proBNP, полученные при выписке [49]. У больных с острой СН снижение уровня NT-proBNP более чем на 30 % с момента поступления до выписки из стационара ассоциируется с благоприятным исходом, независимо от его уровня на момент окончания госпитального периода. Если снижение уровня NT-proBNP оказывается менее 30 %, то прогноз таких пациентов менее благоприятный, а в случае повышения концентрации NT-proBNP – неблагоприятный.

Следует обратить внимание на то, что уровень НУП может варьироваться в зависимости от характера проводимой терапии. Он снижается при применении петлевых диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, антагонистов кальциевых каналов [43]. В одной из работ показано сложное влияние приема постоянных доз бета-адреноблокаторов на уровень НУП – в первые 8–12 недель их уровень повышался с постепенным последующим его снижением [38]. Уровень обоих НУП может меняться при проведении ресинхронизирующей терапии [23, 56], а также изменении физических нагрузок [4]. Доказано, что прямой ингибитор ренина – алискирен значительно снижает концентрацию NT-proBNP [25].

Но в то же время в другой работе отмечено, что подобное снижение не сочеталось с уменьшением частоты развития неблагоприятных клинических событий [22].

Таким образом, отсутствие снижения концентрации НУП на фоне лечения пациентов с СН может свидетельствовать о неэффективности терапии и плохом прогнозе. Мониторинг уровня НУП может быть полезен для оптимизации лечения таких больных [48, 52, 73].

В нескольких исследованиях сравнили частоту развития неблагоприятных событий при ведении пациентов с учетом и без учета динамики уровня НУП. Результаты проведенных исследований оказались противоречивы. Так, в исследовании STAR-BRYTE не было получено различий по частоте развития неблагоприятных событий при лечении пациентов групп с различной стратегией контроля [68]. Этот факт можно объяснить с позиции того, что в данном исследовании целевой уровень BNP при подборе терапии составил 450 пг/мл, что более чем наполовину выше пороговой величины концентрации BNP, свидетельствующей о риске неблагоприятного течения заболевания. В исследовании PRIMA показана даже большая частота развития неблагоприятного исхода при тактике лечения с титрованием доз с учетом концентраций НУП [42].

Однако существует несколько исследований, демонстрирующих лучшие исходы заболевания при подборе терапии с учетом показателей НУП, например, исследование ARS-BNP [52] и ProBNP Outpatient Tailored Chronic HF Therapy (PROTECT) [19, 73]. Следует заметить, что в указанных исследованиях в группе пациентов, лечившихся с учетом показателей НУП, целевой уровень биологического маркера был достаточно низким. Кроме того, пациенты основной группы в процессе лечения достигали концентрации НУП значительно ниже по сравнению с пациентами, у которых лечение осуществлялось без учета динамики концентраций биомаркеров. В исследовании PROTECT при титровании доз препаратов с ориентиром на уровень НУП больные получали более агрессивные дозы бета-адреноблокаторов и блокаторов рецепторов кальциевых каналов по сравнению с пациентами, коррекция терапии у которых проходила по традиционным критериям.

У некоторых больных, несмотря на интенсивное лечение СН, не происходит значимого снижения уровней НУП, а у других пациентов не удается достичь целевого уровня НУП даже при агрессивном ведении. Эти факты диктуют необходимость дальнейших исследований данной проб-

лемы. Вместе с тем доказано, что даже незначительное снижение концентрации НУП лучше, чем полное его отсутствие. В одной из работ показана зависимость изменения риска развития неблагоприятного исхода не только от уровня НУП, но и от времени его снижения [12].

Доказано, что у пожилых больных значительно труднее добиваться снижения концентрации НУП, а титрование с использованием величин НУП может быть менее полезным [6, 47]. У этой категории больных чаще встречается развитие побочных эффектов при назначении различных групп лекарственных препаратов. Вместе с тем в одном из недавно завершившихся исследований доказано, что у больных в возрасте менее 75 лет при лечении с учетом показателей динамики НУП произошло снижение общей смертности на 41 % [8].

Проведение терапии СН под контролем концентраций НУП было исследовано только на 3 тыс. рандомизированных больных. Именно поэтому такая терапия не получила класса I рекомендаций [1, 2, 26, 31]. В новых рекомендациях Американской ассоциации кардиологов для данной позиции указан класс IIa (ACC /AHA [2], в рекомендациях США, Европы, Австралии/ Новой Зеландии – класс IIb [1, 26, 31].

Существует ряд вопросов, требующих решения. Необходимо понять, равнозначны ли оба НУП-маркеры для оценки эффективности различной тактики ведения пациента. Известно, что молекулы NT-proBNP и BNP имеют разное время полураспада. В некоторых работах получены данные о том, что контроль за показателями BNP может быть менее полезным, чем за NT-proBNP [10, 44]. Так, в мета-анализе [44] контроль маркера NT-proBNP снижал смертность на 28 %, а частоту повторных госпитализаций – на 47 %, а BNP – только на 19 и 40 % соответственно.

Важно учитывать и фактор времени оценки данного маркера. В одних испытаниях больных включали в исследование ближе к выписке из стационара [42, 48, 68], в других же включали амбулаторных пациентов с хронической СН. Вероятнее всего, у больных перед выпиской из стационара более высок риск неблагоприятного течения заболевания и применение тактики лечения под контролем НУП такой категории больных может быть более полезным. Следует отметить, что в большинстве случаев такую стратегию ведения пациентов используют опытные кардиологи. Важно и то, могут ли врачи других специальностей ориентироваться на данные маркеры?

Необходимо получить ответ на вопрос, насколько безопасна такая стратегия, например, в

отношении развития гипотензии, гиперкалиемии, ухудшения функций почек? В недавно проведенном исследовании TУME-CHF таких нежелательных осложнений не получено [64], но в других работах при более агрессивной тактике с учетом концентраций NT-proBNP происходило ухудшение функций или гиперкалиемия [35, 28].

Показаны преимущества данного подхода при лечении молодых пациентов с СН в сравнении с группой пожилых [6, 44, 47]. Однако в исследовании PROTECT, напротив, отмечена высокая эффективность такого подхода у пациентов старшей возрастной категории [30]. Ясность в этом вопросе очень важна, ведь чаще СН выявляется у пожилых пациентов.

Следует ли учитывать влияние на уровень NT-proBNP и BNP и других факторов, таких как пол, функции почек, масса тела, наличие фибрилляции предсердий, при использовании терапии под контролем биомаркеров? Не ясно влияние фракции выброса левого желудочка: только у 10 % больных в проведенных работах она была нормальной. В некоторых работах установлено, что эффективность такого лечения может быть ниже у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и первоначально очень высокими концентрациями NT-proBNP, поэтому контроль за НУП у такой категории больных менее полезен [45, 60].

Не до конца изучен вопрос, улучшает ли качество жизни данная стратегия ведения пациентов. Так, в исследовании TIME – CHF выявили одинаковое улучшение качества жизни как в основной группе, так и в группе контроля [33]. А в работе PROTECT качество жизни в достоверно большей степени улучшалось при лечении СН под контролем биомаркеров [61].

Данная стратегия ведения пациентов позволяет отслеживать изменения функций сердца. Так, повышенная концентрация НУП в отдаленном периоде может быть предиктором патологического ремоделирования левого желудочка [67]. Низкий уровень NT-proBNP или BNP, отражающий риск прогрессирования дилатации левого желудочка или снижение его фракции выброса, свидетельствует о незначительном ремоделировании левого желудочка [34].

Важно отметить экономический аспект терапии СН под контролем НУП. При такой тактике ведения пациентов требуются дополнительные затраты. Однако данный подход, применяемый на амбулаторном этапе, снижает затраты на госпитализацию. Европейский анализ показал, что такая терапия в целом экономически более перспективна [15, 16, 17]. Данные исследования TУME-CHF

свидетельствуют, что такая стратегия ведения одного пациента позволяет экономить до 3 тыс. долларов [16].

В настоящее время продолжается изучение различных аспектов такого вида лечения пациентов. С января 2013 года началось проспективное многоцентровое рандомизированное исследование **GUIDing Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment (GUIDE-IT)**, включающее 1 100 больных СН с фракцией выброса левого желудочка на момент выписки из стационара < 40 %. В данной работе сравниваются лечение под контролем НУП (целевое значение NT-proBNP < 1000 пг/мл) и стандартный вариант лечения пациентов. Первичной конечной точкой выбрано время до смерти от сердечно-сосудистых причин или до первой госпитализации по поводу СН. Вторичными конечными точками станут: общая смертность, общая заболеваемость, качество жизни, связанное со здоровьем, затраты, эффективность и безопасность терапии. Исследование будет проведено при участии больных из 40 районов США и Канады.

В будущем целесообразно проведение такого рода исследований у пациентов с острой СН для профилактики неблагоприятного течения заболевания [53]. Необходимо оценить и возможность использования других биомаркеров, которые до настоящего времени не изучены в проспективных исследованиях, например, растворимого sST2 и галектина-3. Показано, что после ИМ с дисфункцией левого желудочка повышение уровня sST2 у больных ассоциируется с менее благоприятным течением ремоделирования миокарда [66]. Высокий уровень галектина-3 может быть предиктором отсутствия эффектов при использовании статинов [29]. Однако необходимо проведение дальнейших рандомизированных исследований в этой области.

До сих пор отсутствуют данные о том, как часто для мониторинга СН необходимо измерять уровень NT-proBNP. Так, при лечении острой СН рекомендован ежедневный контроль клинических и некоторых лабораторных показателей, например, ежедневное взвешивание больного, контроль диуреза, а также показателей, отражающих функции почек. Однако у данной категории пациентов необходимо многократно контролировать и уровень NT-proBNP, добиваться его падения на 30 % и более.

Помимо диагностической и прогностической роли, определение уровня НУП в плазме крови может быть использовано в качестве мониторинга проводимой терапии, особенно у больных с тяжелой ХСН [13, 20]. Как показали исследования, отсутствие динамики концентраций НУП в плазме

крови или их повышение, несмотря на достижение клинического улучшения при лечении сердечной декомпенсации, являются неблагоприятными прогностическими признаками в отношении развития в ближайшее время эпизода повторной декомпенсации или летального исхода. В этом случае повторное динамическое определение уровня НУП в плазме крови позволяет выделить круг пациентов повышенного риска, которые, безусловно, нуждаются в более интенсивном наблюдении и дальнейшей оптимизации лечения.

Стратегия ведения пациентов с СН под контролем НУП приводит к достоверному снижению смертности и числа повторных госпитализаций, особенно у молодых пациентов с наличием систолической дисфункции сердца. Открытие и оценка новых биомаркеров, отражающих специфические патофизиологические процессы, позволят более тщательно подбирать терапию в определенной популяции больных, что имеет огромные преимущества [71].

ЛИТЕРАТУРА

1. 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006 / H. Krum [et al.] // *Med. J. Aust.* 2011. Vol. 194. P. 405–409.
2. 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 / C. W. Yancy [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. e147–239.
3. *Bold de A. J.* A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.* 1981. Vol. 8 P. 89–94.
4. *Passino C.* Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. 1835–1839.
5. *Al-Meslami B. M., Fahoum S. K., Shamia M. G.* NT-proBNP in monitoring treatment of patients with congestive heart failure // *Clin. Lab.* 2007. Vol. 53. P. 35–39.
6. 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 / M. Pfisterer [et al.] // *JAMA.* 2009. Vol. 301. P. 383–392.
7. *Veldhuisen van D. J.* B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 1498–1506.
8. B-type natriuretic peptide guided treatment of heart failure and all cause mortality: an individual patient data meta-analysis / R. W. Troughton [et al.] // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32 (Suppl. 1). P. 31.
9. *O'Neill J. O.* B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during manage-

ment of patients with severe heart failure // *Am. Heart J.* 2005. Vol. 149. P. 363–369.

10. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis / P. Porapakham [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170. P. 507–514.

11. Changes in plasma N-terminal proBNP levels and ventricular filling pressures during intensive unloading therapy in elderly with decompensated congestive heart failure and preserved left ventricular systolic function / G. Cioffi [et al.] // *J. Card. Fail.* 2006. Vol. 12. P. 608–615.

12. Characterization and prediction of natriuretic peptide ‘nonresponse’ during heart failure management: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) and the NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death (BATTLESCARRED) study / H. K. Gaggin [et al.] // *Jr. Congest Heart Fail.* 2013. Vol. 19. P. 135–142.

13. Charles C. J. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep // *Am. J. Physiol.* 1996. Vol. 271. P. 373–380.

14. Concentrations and molecular forms of C-type natriuretic peptide in brain and cerebrospinal fluid / K. Togashi [et al.] // *Clin. Chem.* 1992. Vol. 38. P. 2136–2139.

15. Cost analysis and cost-effectiveness of NT-proBNP-guided heart failure specialist care in addition to home-based nurse care / C. Adlbrecht [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 41. P. 315–322.

16. Cost-effectiveness of N-terminal Pro-B-type natriuretic-guided therapy in elderly heart failure patients: results from TIME-CHF (Trial of Intensified versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure) / Wijk S. Sanders van [et al.] // *JACC Heart Fail.* 2013. № 1. P. 64–71.

17. Cost-utility analysis of NT-proBNP-guided multidisciplinary care in chronic heart failure / D. Moertl [et al.] // *Int. J. Technol. Assess. Health. Care.* 2013. Vol. 29. P. 3–11.

18. Dendroaspis natriuretic peptide relaxes isolated human arteries and veins / P. J. M. Best [et al.] // *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 55. P. 375–384.

19. Design and methods of the Pro-B Type Natriuretic Peptide Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study / A. Bhardwaj [et al.] // *Jr. Am Heart J.* 2010. Vol. 159. P. 532–538.

20. Dietz J. R. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparation by atrial distention // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 247. P. 1093–1096.

21. Masson S. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52. P. 1528–1538.

22. Gheorghide M. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial // *JAMA.* 2013. Vol. 309. P. 1125–1135.

23. Shanmugam N. Effect of atrioventricular optimization on circulating N-terminal pro brain natriuretic peptide following cardiac resynchronization therapy // *Eur. J. Heart. Fail.* 2013. Vol. 15. P. 534–542.

24. Bayes-Genis A. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. P. 400–407.

25. McMurray J. J. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2008. Vol. 1. P. 17–24.

26. 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 / J. J. McMurray [et al.] // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 1787–1847.

27. Flynn T. G., de Bold M. L., de Bold A. J. The amino acid sequence of an atrial natriuretic peptide with potent diuretic and natriuretic properties // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1983. Vol. 117. P. 859–865.

28. Frequency and predictors of hyperkalemia in patients / j60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy // S. Muzzarelli [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109. P. 693–698.

29. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / L. Gullestad [et al.] // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2290–2296.

30. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the Prospective, Randomized ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study // H. K. Gaggin [et al.] // *J. Card. Fail.* 2012. Vol. 18. P. 626–634.

31. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline / J. Lindenfeld [et al.] // *J. Card. Fail.* 2010. Vol. 16. e1–e194.

32. Doust J. A. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review // *BMJ (Clinical Research ed.)*. 2005. Vol. 330. P. 625.

33. 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). / H. Persson [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12. P. 1300–1308.

34. Improvement in structural and functional echocardiographic parameters during chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: mechanistic insights from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) study / A. A. Mohammed [et al.] // *Jr. Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 15. P. 342–351.

35. Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy / M. T. Maeder [et al.] // *Am. Heart J.* 2012. Vol. 163. P. 407–414.

36. Latini R. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 70.

37. Araujo J. P. Intraindividual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98. P. 1248–1250.

38. Davis M. E. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 977–985.

39. Januzzi J. L. Jr. Use of biomarkers to ‘guide’ care in chronic heart failure: what have we learned (so far)? // *J. Card. Fail.* 2011. Vol. P. 622–625.

40. Kirsch B. Electron microscopy of the atrium of the heart // *Exp. Med. Surg.* 1956. Vol. 14. P. 99–111.

41. Schou M. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 177–182.
42. 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 / L. W. Eurlings [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 2090–2100.
43. Motiwala S. R., Januzzi J. L. Jr. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 93. P. 57–67.
44. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials / G. Savarese [et al.] // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8. P. 582–587.
45. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) / M. T. Maeder [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 15. P. 1148–1156.
46. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction / A. Bayes-Genls [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* 2004. Vol. 6. P. 301–308.
47. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial / J. G. Lainchbury [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 55. P. 53–60.
48. Berger R. 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.* 2010. Vol. 55. P. 645–653.
49. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients / P. Bettencourt [et al.] // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 2168–2174.
50. NT-ProBNP in acute heart failure: Correlation with invasive measured hemodynamic parameters during recompensation / F. Knebel [et al.] // *J. Card. Fail.* 2005. Vol. 11 (5 Suppl.). P. S38–41.
51. Chen A. A. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 839–845.
52. Jourdain P. Plasma brainnatriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 49. P. 1733–1739.
53. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T. J. Wang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 655–663.
54. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: Derivation and validation of a clinical model / D. S. Lee [et al.] // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 2581–2587.
55. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure / D. Logeart [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 635–641.
56. Cleland J. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 438–445.
57. Presence of dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure / J. A. Schirger [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* 1999. Vol. 74. P. 126–130.
58. Maisel A. Primary results of the HABIT Trial (heart failure assessment with BNP in the home) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. P. 1726–1735.
59. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath / A. Maisel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44. P. 1328–1333.
60. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial / I. S. Anand [et al.] // *Circ. Heart Fail.* 2011. Vol. 4. P. 569–577.
61. Quality of life and chronic heart failure therapy guided by natriuretic peptides: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study / A. Bhardwaj [et al.] // *Am. Heart J.* 2012. Vol. 164. P. 793–799.
62. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: Classification and regression tree analysis / G. C. Fonarow [et al.] // *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 572–580.
63. Roller K. J., Goeddel D. V. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors // *Circulation.* 1992. Vol. 86. P. 1081–1088.
64. Safety and tolerability of intensified, N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided compared with standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure: results from TIME-CHF / Wijk S. Sanders-van [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* 2013. Vol. 15. P. 910–918.
65. Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure / A. Bayes-Genls [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2007. Vol. 120. P. 338–343.
66. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction / R. A. Weir [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 243–250.
67. Kubanek M. The prognostic value of repeated measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction // *Eur. J. Heart Fail.* 2009. Vol. 11. P. 367–377.
68. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure / M. R. Shah [et al.] // *J. Card. Fail.* 2011. Vol. 17. P. 613–621.
69. Murdoch D. R. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy // *Am. Heart J.* 1999. Vol. 138 (6 Pt 1). P. 1126–1132.

70. Treatment of heart failure guided by plasma amino-terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations / R. W. Troughton // Lancet. 2000. Vol. 355. P. 1126–1130.

71. Troughton R., Felker G. M., Januzzi J. L. Natriuretic peptide-guided heart failure Management // European Heart Journal. 2014 Vol. 35. P. 16–24.

72. Lenzen M. J. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially

explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 2706–2713.

73. Januzzi J. L. 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. 2011. Vol. 58. P. 1881–1889.

Статья поступила 20.02.2014

Ответственный автор за переписку:

кандидат медицинских наук

Усольцева Екатерина Николаевна,
научный сотрудник лаборатории патофизиологии
ФГБУ «НИИ КИССЗ» СО РАМН

Адрес для переписки:

Усольцева Е. Н., 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел: 8(3842) 64-33-67
E-mail: usen84@yandex.ru

Corresponding author:

PhD

Ekaterina N. Usoltseva,
research associate of pathophysiology laboratory
of FSBI RI for CICVD, SB RAMS,

Correspondence address:

E.N. Usoltseva, 6, Sosnoviy blvd.,
Kemerovo, 650002
Tel.: +7 (3842) 64-33-67
E-mail: usen84@yandex.ru