

Динамика уровня мозгового натрийуретического пептида у больных острым коронарным синдромом после реваскуляризации

А.Л. Аляви*, С.Ф. Варисханова, Х.А. Маматкулов,
С.Ш. Хаитов, А.И. Аминов, С.Р. Кенжаев

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

Целью исследования явилось изучение динамики уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС + ST). Выявлено, что концентрация МНУП у больных ОКС зависит от локализации поражения и коррелирует со снижением систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и степенью сердечной недостаточности. На фоне реперфузионной терапии ОКС максимальная концентрация МНУП наблюдается на 3-и сутки, с последующим снижением ниже исходного уровня. Введение в схему терапии корвитина способствует планомерному прогрессивному снижению концентрации МНУП у больных ОКС + ST и исчезновению пика активности на 3-и сутки.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, реперфузионная терапия, мозговой натрийуретический пептид, корвитин.

Список сокращений

ОКС + ST – острый коронарный синдром
с подъемом сегмента ST
МНУП – мозговой натрийуретический
пептид
СН – сердечная недостаточность
ЛЖ – левый желудочек

Цель: изучить динамику уровня мозгового натрийуретического пептида (МНУП) у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКС + ST) после реваскуляризации.

Обоснование. В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли МНУП в ранней диагностике сердечной недостаточности и определении прогноза у больных с ОКС + ST.

Материал и методы. В исследование включены 68 больных ОКС + ST, которые были разделены на группы в зависимости от локализации поражения, метода реперфузионной терапии (системная тромболитическая терапия, транслюминальная баллонная ангиопластика), применения препарата корвитин.

Результаты исследования. Распределение больных в зависимости от класса острой сердечной недостаточности (по Killip) продемонстрировало увеличение концентрации МНУП от класса I к классу III–IV. Так, МНУП у больных с классом I по Killip был $984,20 \pm 123,79$ пг/мл, у больных с классом II – $1347,50 \pm 112,15$ пг/мл, и у больных с классом III+IV – $1432,67 \pm 162,71$ пг/мл. Статистически значимая разница была между группами с классом I и II по Killip, между группами I и III–IV ($p < 0,05$). Статистически достоверной разницы между группами II и III–IV по Killip не было.

Концентрация МНУП независимо от метода реперфузионной терапии (тромболитическая терапия или баллонная ангиопластика) к 3-м суткам наблюдения увеличилась. К 5-м суткам в обеих группах концентрация МНУП снизилась.

На 3-и и 5-е сутки наблюдений концентрация МНУП в группе больных, принимавших корвитин, была достоверно ниже, чем у больных, получавших только традиционную терапию ($p < 0,001$).

Выводы. Концентрация МНУП у больных ОКС зависит от локализации поражения (выше при поражении передней стенки ЛЖ) и коррелирует со снижением региональной и локальной систолической функции ЛЖ, увеличением КДОЛЖ и степенью сердечной недостаточности. На фоне реперфузионной терапии ОКС (в большей степени – на фоне первичной ангиопластики), максимальная концентрация МНУП наблюдается

* Адрес для переписки:

Аляви А.Л.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
Республика Узбекистан, 700115 Ташкент, ул. Фархода, 2

E-mail: bahrom3@yandex.ru

Статья получена 6 мая 2011 г.

Принята в печать 25 февраля 2012 г.

на 3-и сутки с последующим снижением ниже исходного уровня. Введение в схему терапии антиоксиданта корвитина способствует планомерному прогрессивному снижению концентрации МНУП у больных ОКС и исчезновению пика активности на 3-и сутки.

В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в ранней диагностике сердечной недостаточности и определении прогноза у больных с ОКС. Высокий уровень МНУП ассоциируется с величиной зоны инфаркта (5, 10). Содержание МНУП в крови этих пациентов повышается пропорционально степени дисфункции ЛЖ наряду с классом СН по Killip (4, 7), уровнем легочного капиллярного давления и в целом отражает суммарную величину индивидуального кардиоваскулярного риска (3, 4). Высокая концентрация МНУП является независимым предиктором повторных сердечно-сосудистых событий и смертности у больных ОКС + ST как в течение первых 30 дней (6, 11), так и спустя 10 мес после начала острой ишемии (9).

Целью настоящего исследования является изучение динамики концентрации МНУП у больных острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом ST в зависимости от локализации поражения, применяемых методов терапии и степени сердечной недостаточности по Killip.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 68 больных ОКС + ST, поступивших в отделение неотложной кардиологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи в течение 6 ч от начала ангинозного приступа. Средний возраст больных составил $57,62 \pm 4,64$ года, из них мужчин было 52 (76,5%).

Верификация диагноза основывалась на клинической и ЭКГ-симптоматике. В исследование не включались больные с повторными инфарктами миокарда, выраженной патологией других органов и систем, требующей медикаментозного лечения. Подъем сегмента ST в передних отведениях ЭКГ отмечался у 33 (48,5%) больных, в задних отведениях – у 35 (51%). Всем больным проводились реперфузионные мероприятия: 30 больным (группа ТЛТ) – системная тром-

болитическая терапия внутривенным введением стрептокиназы (1,5 млн МЕ в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия) в течение 60 мин; 38 больным (группа АП) – транслюминальная баллонная ангиопластика инфаркт-связанной артерии. Базисная терапия всем больным включала антиагреганты, антикоагулянты (под контролем АЧТВ), β -адреноблокаторы, иАПФ и статины. Дополнительно 14 больным в группе ТЛТ и 17 больным в группе АП назначался препарат корвитин в виде внутривенных инфузий в дозе 0,5 г препарата, растворенного в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида сразу после госпитализации, через 2 и 12 ч; на протяжении 2–3 суток – в дозе 0,5 г 2 раза в сутки с интервалом 12 ч; на 4–5-е сутки – в дозе 0,25 в 50 мл изотонического раствора 1 раз в сутки.

Всем больным исходно, на 3-и и 5-е сутки проводилось исследование концентрации (пг/мл) мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) иммуноферментным методом [Cobas 232 Roche CARDIAC (Германия)]. Определялась динамика МНУП в зависимости от локализации ЭКГ-признаков ишемического повреждения, проводимой реперфузионной терапии и применения корвитина в составе терапии.

Все данные заносились в сводные таблицы. Для параметрических величин рассчитывались среднее значение и стандартная ошибка, для непараметрических величин – частотное распределение. Достоверность межгрупповых различий рассчитывалась с использованием критерия Стьюдента для парных параметрических величин и критерия χ^2 для различия частотного распределения признаков.

Результаты собственных исследований

Клиническая оценка тяжести гемодинамических нарушений по Killip продемонстрировала у больных ОКС с подъемом ST по передней стенке более частую встречаемость III (21%) и IV (9%) классов и меньшую частоту встречаемости I класса (9%) по сравнению с больными с поражением задней стенки: III класс – 9%, IV класс – 0%, I класс – 29% соответственно (рис. 1), достоверность различия частотного распределения $\chi^2 < 0,05$. У 5 больных (15%) с поражением передней стенки ЛЖ в процессе наблюдения развивалась аневризма стенки ЛЖ; у больных с задним поражением

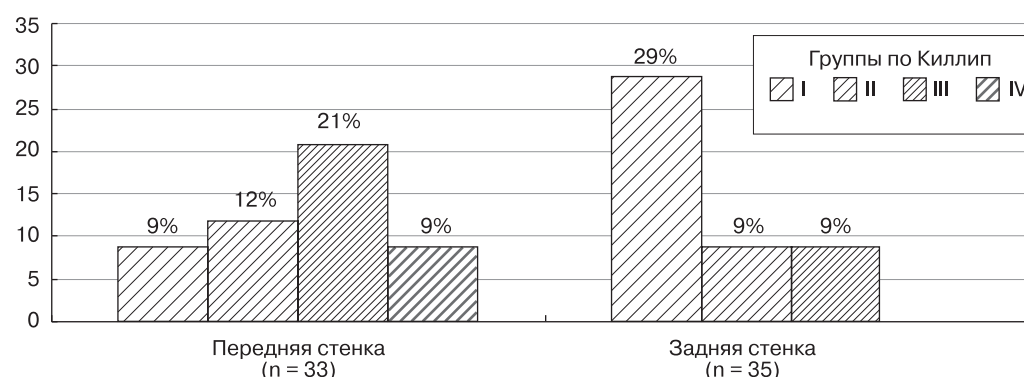


Рис. 1. Частота встречаемости различных классов ОЛЖН по Killip в зависимости от локализации поражения ($\chi^2 < 0,05$).

развития аневризмы ЛЖ не наблюдалось. Концентрация МНУП у больных с поражением передней стенки ЛЖ исходно была достоверно выше по сравнению с больным с поражением задней стенки. В обеих группах больных к 3-му дню терапии наблюдалось еще большее увеличение концентрации МНУП с последующим снижением к 5-му дню, однако относительная динамика показателей между группами была недостоверной. Таким образом, в течение всего периода наблюдения концентрация МНУП в группе с передней локализацией поражения превышала таковую в группе с задней локализацией ($p < 0,001$) (таблица 1).

Распределение больных в зависимости от класса сердечной недостаточности продемонстрировало увеличение концентрации МНУП с увеличением степени гемодинамических нарушений (МНУП у больных с классом I по Killip – $984,20 \pm 123,79$ пг/мл, с классом II – $1347,50 \pm 112,15$ пг/мл, с классом III + IV – $1432,67 \pm 162,71$ пг/мл); достоверность различия между группами I–II и I–III + IV менее 0,05. В процессе наблюдения относительная динамика МНУП в зависимости от класса по Killip не отличалась, за исключени-

ем пациентов, у которых концентрация МНУП была более 3000 пг/мл, без тенденции к снижению.

Концентрация МНУП независимо от метода реперфузионной терапии к 3-м суткам наблюдения увеличилась. К 5-м суткам в обеих группах она снизилась, причем АП способствовала достоверно более выраженному снижению показателя (54,74%, в группе ТЛТ – 32,71%; $p < 0,01$), что привело к значительно более низкой концентрации МНУП у больных, которым применялась АП в конце периода наблюдения ($p < 0,01$) (см. рис. 2).

Наибольший интерес представляет динамика концентрации МНУП у больных в зависимости от включения корвитина в терапию у больных ОКС: у больных ОКС на фоне традиционной терапии отмечалось значительное увеличение концентрации МНУП к 3-му дню наблюдения на 52,78% с последующим снижением на 32,29% от исходного уровня, в то время как на фоне дополнительного применения корвитина пик концентрации МНУП к 3-м суткам отсутствовал, а наблюдалось прогрессивное снижение на 23,52 и 60,21% соответственно к 3-м и 5-м суткам (разли-

Таблица 1. Показатели концентрации МНУП у больных ОКС в зависимости от локализации поражения и применяемой терапии

Признаки	По локализации		По реперфузионной терапии		По применению корвитина	
	ПС (n = 33)	ЗС (n = 35)	АП (n = 38)	ТЛТ (n = 30)	К- (n = 37)	К+ (n = 31)
МНУП	$1817,45 \pm 58,77$	$740,60 \pm 50,78^{***}$	$1251,58 \pm 102,72$	$1277,90 \pm 115,30$	$1259,11 \pm 104,32$	$1268,06 \pm 113,19$
МНУП 3	$1833,06 \pm 99,80$	$815,91 \pm 69,65^{***}$	$1353,95 \pm 127,55$	$1253,27 \pm 111,52$	$1636,81 \pm 109,06$	$918,90 \pm 100,15^{***}$
МНУП 5	$894,67 \pm 82,48$	$378,60 \pm 41,58^{***}$	$497,55 \pm 61,94$	$795,60 \pm 88,95^{**}$	$793,54 \pm 81,57$	$432,71 \pm 53,95^{***}$
МНУП 3%	$4,24 \pm 6,36$	$30,97 \pm 15,12$	$22,63 \pm 13,08$	$12,14 \pm 9,85$	$52,78 \pm 12,19$	$-23,52 \pm 5,76^{***}$
МНУП 5%	$-48,47 \pm 5,36$	$-41,77 \pm 6,36$	$-54,74 \pm 5,53$	$-32,71 \pm 5,68^{**}$	$-32,29 \pm 5,20$	$-60,21 \pm 5,68^{***}$

Примечание. Достоверность различия показателей между группами: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

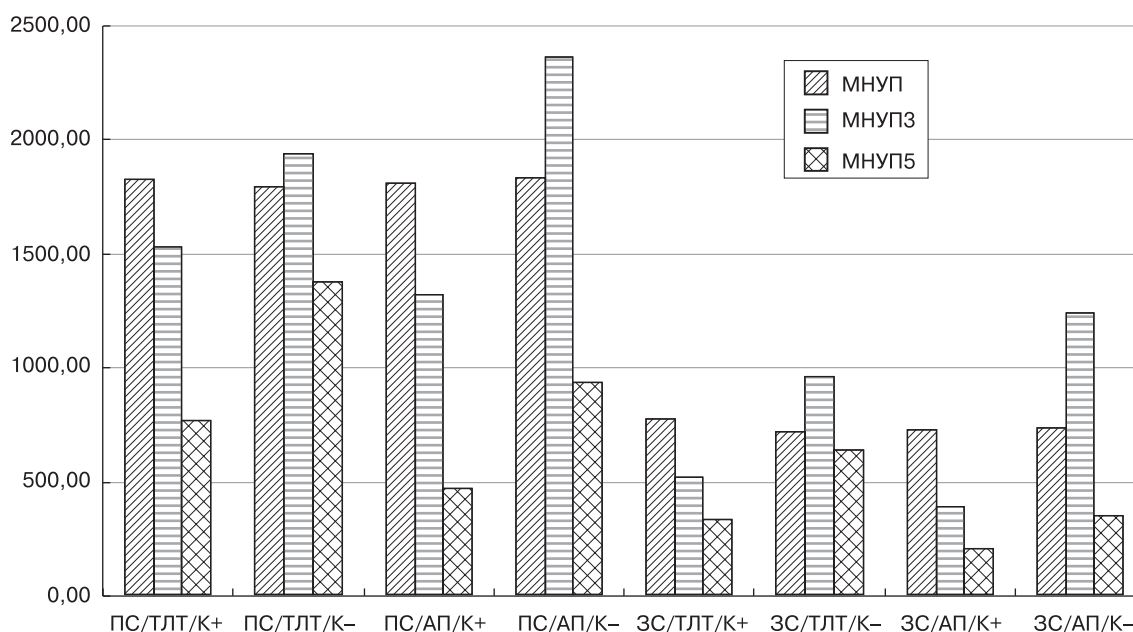


Рис. 2. Абсолютная динамика концентрации (пг/мл) МНУП у больных ОКС в зависимости от локализации поражения и метода лечения. ПС – передний сегмент, ЗС – задний сегмент, ТЛТ – тромболитическая терапия, АП – ангиопластика, К – корвитин.

чия динамики концентрации МНУП в течение всего периода наблюдения – $p < 0,001$). В результате и на 3-и и на 5-е сутки концентрация МНУП в группе больных, принимавших корвитин, была достоверно ниже, чем у больных, получавших только традиционную терапию ($p < 0,001$ для 3-х и 5-х суток наблюдения).

Поскольку в процессе исследования были выявлены различные закономерности в изменении параметров в зависимости от методов лечения, всех больных условно разделили на следующие группы: ПС/ТЛТ/К+, ПС/ТЛТ/К-, ПС/АП/К+, ПС/АП/К-, ЗС/ТЛТ/К+, ЗС/ТЛТ/К-, ЗС/АП/К+, ЗС/АП/К- (рис. 2). Такое распределение хотя и не выявило достоверных межгрупповых различий, что, вероятно, связано с малым количеством больных в группах, однако позволило обнаружить следующие закономерности: в течение всего периода наблюдения в группах с передним поражением концентрация МНУП была выше, чем в группах с задней локализацией процесса. В группах больных, принимавших корвитин, концентрация МНУП прогрессивно снижалась в течение всего периода наблюдения, в то время как в группах традиционной терапии отмечался пик концентрации на 3-и сутки с последующим снижением ниже исходного уровня. Изменения (как увеличение концентрации МНУП, так и снижение) были значительно больше выражены в группах больных, которым проводилась АП.

Обсуждение

В нашем исследовании обнаружена высокая концентрация МНУП у больных ОКС + ST, причем более выраженное повышение обнаружено у больных с поражением ПС. Выявлена зависимость концентрации МНУП от класса сердечной недостаточности по Killip. Эти результаты согласуются с данными других авторов о роли ишемии и нарушения гемодинамики в секреции МНУП кардиомиоцитами (8, 10, 12). Пик концентрации МНУП на 3-и сутки наблюдения, вероятно, связан с реперфузионным повреждением и патогенетически обусловлен активацией перекисного окисления липидов и повреждением мембран кардиомиоцитов свободными радикалами кислорода (1). Этот феномен объясняет более выраженную пиковую концентрацию у больных, которым проводилась первичная коронарная АП по сравнению с больными, получавшими системную ТЛТ, поскольку АП обеспечивает больший реперфузионный эффект (96% vs 60% при ТЛТ) (3). Применение антиоксиданта корвитина, блокирующего 5-липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, позволяет уменьшить реперфузионное повреждение, что клинически выражается в уменьшении частоты аритмических событий во время реперфузии (2), а в настоящем исследовании привело к исчезновению пика концентрации МНУП на 3-и сутки. В целом в условиях успешной реперфузии уже к 5-м

суткам терапии концентрация МНУП значительно снижалась с большим эффектом у больных, которым применялась АП, в связи с более эффективной реперфузией и подтверждалась большей выраженностью улучшения гемодинамического статуса больного, причем применение корвитина позволило усилить данный эффект.

Выводы

1. Концентрация МНУП у больных ОКС зависит от локализации поражения и коррелирует со степенью сердечной недостаточности.

2. На фоне реперфузионной терапии ОКС (в большей степени первичной АП) максимальное увеличение концентрации МНУП наблюдается на 3-и сутки с последующим уменьшением ниже исходного уровня.

3. Введение в схему терапии антиоксиданта корвитина способствует планомерному прогрессивному снижению концентрации МНУП у больных ОКС и исчезновению пика на 3-и сутки.

Список литературы

- Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кожухов С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике. *Ліки України*, 2002, 7–8, 2–11.
- Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Гавриленко Т.И. и др. Взаимосвязь уровней провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка и развития ранней постинфарктной дилатации полости левого желудочка сердца. *Укр. кардіол. журн.*, 2004, 4, 34–39.
- FRISC-2 investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. *Lancet*, 1999, 354, 708–715.
- Galvani M., Ferrini D. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur. J. Heart. Failure*, 2004, 6, 327–333.
- Hong Y.J., Ahn Y, Sim D.S. et al. Relation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Coron. Art. Dis.*, 2009, 20 (8), 518–524.
- James S., Lindahl B., Siegbahn A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*, 2003, 108, 275–281.
- McDonagh T.A. et al. NT-proBNP and diagnosis of HF: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur.J.Heart Failure*, 2004, 6, 269–273.
- Modena M.G., Aveta P., Menozzi A., Rossi R. Aldosterone inhibition limits collagen synthesis and progressive left ventricular enlargement after anterior myocardial infarction. *Amer. Heart J.*, 2001, 141, 1, 41–46.
- Olenchok B.A., Wiviott S.D., Murphys S.A. et al. Lack of association between soluble CD40L and risk in large cohort patient with ACS in OPUS TIMI-16. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2008, 26(2), 79–84.
- Palazzuoli A., Giannotti G., Iovine F., Nuti R. Natriuretic peptides in coronary disease with non-ST elevation: new tools ready for clinical application. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.*, 2007, 2 (1), 14.
- Sun Y.H., Wang G.L., Fu Y.Y., et al. Prognostic value of point of care B-type natriuretic peptide testing and GRACE score in patients with acute coronary syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2009, 37 (8), 716–720.
- Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M. et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.*, 2000, 23, 776–780.