

Роль мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) в оценке прогноза и эффективности лечения сердечной недостаточности у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

А.Л.Верткин, Д.Б.Сапрыгин, В.А.Мошина
Кафедра клинической фармакологии МГМСУ

Резюме. Очень важна стратификация риска у больных с нестабильной болезнью коронарных сосудов, т.е. с нестабильной стенокардией или с инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST. У больных с нестабильной болезнью коронарных сосудов отмечается взаимосвязь между риском смертельного исхода в ближайший и отдаленный периоды и уровнем в крови тропонина Т (маркера повреждения миокарда) и N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Мы попытались оценить прогностическое значение нейрогормональной активации в сердце по уровню содержания NT-proBNP в плазме крови больных с ИМ без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией. Высокие показатели содержания NT-proBNP у больных с нормальным выбросом фракции левым желудочком (ЛЖ) сердца могут также свидетельствовать о наличии у них диастолической дисфункции, которая также может способствовать оценке прогноза. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) позволяют улучшить исход заболевания у больных с нарушением функции ЛЖ, независимо от наличия или отсутствия у них сердечной недостаточности. Оценивали и роль ингибиторов АПФ эналаприла и валсартана в лечении больных без подъема сегмента ST с высоким уровнем NT-proBNP и повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений при отсутствии нарушений систолической функции ЛЖ.

Полученные нами данные показывают, что у больных с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST, высокие уровни NT-proBNP сопровождался повышенным риском смертельным исходом на 6-ом месяце и позволяли получить дополнительную информацию о концентрациях тропонина Т и других маркеров. NT-proBNP также отвечает за возникновение впоследствии сердечной недостаточности. Кроме того, эналаприл, ингибитор АПФ, оказывал положительное действие у многих категорий больных без подъема сегмента ST, не имеющих подтверждающих данных о наличии у них систолической дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности, у которых отмечается высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Лечение эналаприлом позволило снизить частоту смертельных случаев и возникновения впоследствии сердечной недостаточности. Валсартан и эналаприл способствуют уменьшению степени патологического ремоделирования ЛЖ и улучшению его диастолической функции.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, стратификация риска, диастолическая дисфункция, мозговой натрийуретический пептид (NT-pro BNP), тропонин Т, эналаприл, валсартан.

Role of brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) in the assessment of the prognosis and therapeutic effectiveness in heart failure in patients with acute non-ST-segment elevation coronary syndrome

A.L. Vertkin, D.B. Saprygin, V.A. Moshina

Summary. Risk stratification is very important in patients with unstable coronary artery disease, i.e. unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction. In patients with unstable coronary artery disease, there is a relation between the short- and long-term risk of death and blood levels of troponin T (a marker of myocardial damage) and N-terminal fragment of the BNP. We sought to evaluate the prognostic implications of cardiac neurohormonal activation as reflected by the plasma level of NT-proBNP in patients with non-ST-segment-elevation MI and unstable angina. High levels of NT-pro BNP in patients with normal left ventricular ejection fraction may also indicate diastolic dysfunction which also can contribute to prognosis. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors improve the outcome among patients with left ventricular dysfunction, whether or not they have heart failure. We assessed the role of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor enalapril, and ACE inhibitor valsartan in patients with non-ST-segment-elevation with high level of NT-proBNP and high risk for cardiovascular events but who did not have left ventricular systolic dysfunction.

Our findings show that in patients with unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction, high levels of NT-proBNP were accompanied by a greater risk of death at 6 months and added information to concentrations of troponin T, and other markers. Also, NT-proBNP was associated with the occurrence of subsequent heart failure. In addition, enalapril, an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, is beneficial in a broad range of patients with non-ST-segment-elevation without evidence of left ventricular systolic dysfunction or heart failure who are at high risk for cardiovascular events. Treatment with enalapril reduced the rates of death and the occurrence of subsequent heart failure. Valsartan and enalapril are able to alleviate the pathological remodeling of LV and to improve its diastolic function.

Key words: acute coronary syndrome with ST-segment elevation, risk stratification, diastolic dysfunction, cerebral natriuretic peptide (NT-pro BNP), troponin T, enalapril, valsartan.

Несмотря на очевидные успехи последнего десятилетия в области изучения патогенеза, диагностики и лечения острого коронарного синдрома (ОКС), он по-прежнему является главной причиной инвалидизации и смертности населения во всех развитых странах мира. В Западной Европе и США от ОКС ежегодно умирают более 900 000 человек. При этом 60–70% всех ОКС приходится на нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [15]. Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные с ОКС без подъема сегмента ST представляют гетерогенную по прогнозу группу: у одних он может

быть благоприятным, в то время как у ряда категорий больных показатели смертности в течение 1-го года могут достигать 39% [12]. В связи с этим представляется актуальным внедрение новых методов оценки прогноза у больных с ОКС с целью оптимизации лечения.

В настоящее время разработаны критерии стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (TIMI Risk Score, ACC/AHA Classification, 2002). Одним из предикторов плохого прогноза у таких больных является наличие сердечной недостаточности [3, 15, 27].

Определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) становится в настоящее время одним из стандар-

тов диагностики сердечной недостаточности [33]. BNP – это нейрогормон, синтезируемый в миокарде желудочков и выделяемый в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением. В последнее время показано преимущество определения NT-pro BNP (терминального участка прогормона BNP), который гораздо устойчивее BNP к выведению из системы кровообращения [32]. В ряде крупных исследований (FAST, GUSTO IV, TACTICS-TIMI 18, FRISC-II и др.) было показано, что NT-pro BNP является предиктором по отношению выживаемости больных с ОКС без подъема сегмента ST в ближайший и отдаленный периоды независимо от других факторов плохого прогноза, таких как возраст, сахарный диабет, перенесенный ранее инфаркт миокарда, электрокардиографические (ЭКГ)-изменения, сердечная недостаточность, а также уровни тропонина T, C-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина [5, 6, 8, 10–12, 16, 24, 27].

Наряду с этим определение уровня NT-pro BNP позволяет выявить у больных дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) раньше, чем появятся клинико-инструментальные ее признаки (Heart and Soul Study, 2004). Есть основания полагать, что стойкое повышение уровня NT-pro BNP у больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и имеющих сохраненную фракцию выброса (ФВ), связано с наличием диастолической дисфункции [15]. В связи с этим ранние терапевтические мероприятия, направленные на нейрогормональную коррекцию, могут удлинять период бессимптомной дисфункции ЛЖ, откладывать появление симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшать прогноз у данного контингента больных.

Стратификация риска у больных с ОКС без подъема сегмента ST необходима с целью оптимизации лечения. Так, "тропонинпозитивные" больные получают особую пользу от ранней агрессивной антитромботической терапии и интервенционных методов [8, 10, 17, 19, 23, 24], больные с повышением уровня C-реактивного белка – от раннего назначения статина [28].

Другая гипотеза, требующая уточнения, – это целесообразность добавления к традиционной терапии больным с ОКС без подъема сегмента ST, имеющим повышенный уровень NT-pro BNP, блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с целью профилактики развития клинически значимой сердечной недостаточности. При этом серьезных исследований, в которых нашлась бы подтверждение необходимости воздействия на ренин-ангиотензиновую систему именно при ОКС без подъема ST с сохраненной систолической функцией ЛЖ, не проводилось, что и определило цель настоящего исследования.

Целью данной работы было определение диагностического и прогностического значения мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) у больных с ОКС без подъема сегмента ST с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное исследование в параллельных группах больных, поступающих в кардиореанимационное отделение ГКБ №50. Основным

критерием включения в группу исследования было наличие ОКС без подъема сегмента ST и клинических признаков сердечной недостаточности. Критериями исключения были: наличие на ЭКГ признаков трансмуральной ишемии; постоянное лечение по поводу артериальной гипертензии препаратами групп ИАПФ или БРА; наличие в анамнезе по меньшей мере за месяц до госпитализации клинических признаков сердечной недостаточности II–IV классов по NYHA; сахарный диабет, фибрилляция предсердий.

Всем пациентам в момент поступления было проведено клинико-инструментальное обследование, включившее выполнение ЭКГ, эхокардиографии, измерение уровня артериального давления (АД), биохимическое исследование крови. Дважды определяли уровень тропонина T – ТpT (в момент поступления больного и через 8 ч). На 4-й день определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), в зависимости от которого проводили распределение больных по группам. При нормальном уровне NT-proBNP больного относили к группе 1, при повышенном – к группе 2. Больные в группе 2 были разделены на 3 подгруппы. В 1-й подгруппе к стандартной терапии добавляли эналаприл 2,5–10 мг 2 раза в сутки (рениприл, фирма "Фармстандарт"), в подгруппе 2 – валсартан 40–160 мг 1 раз в сутки (диован, фирма "Новартис"), больные 3-й подгруппы получали стандартную терапию с применением аспирина, гепарина, нитратов и β-блокаторов и статинов. Дозирование лекарственных препаратов проводили в зависимости от уровня АД.

Всего скринированы 132 пациента (59 женщин и 73 мужчины). В группу 1 отнесены 44 пациента, в группу 2 – 90 (по 30 больных в каждой подгруппе). По уровню АД и сопутствующей патологии до начала лечения подгруппы не имели достоверных отличий (табл. 1).

В дальнейшем осуществляли визиты на 14–21-й день, 95–105-й день и на 190–210-й день, на которых проводили физикальный осмотр больных, ЭКГ, эхокардиографию, тест с 6-минутной ходьбой, а также определяли уровень NT-pro BNP. Кроме того, проводили оценку качества жизни пациента, нежелательных эффектов, безопасности проводимой терапии, титрование дозы эналаприла или валсартана. Срок наблюдения за больными составил 6 мес.

Оценивали клинические исходы. Первичными конечными точками считали: появление клинических признаков сердечной недостаточности II–IV класс по NYHA; выявление систолической дисфункции со снижением фракции выброса (ФВ) до 40% и ниже; необходимость добавления к проводимой терапии сердечной недостаточности, диуретиков и сердечных гликозидов. Вторичными – смерть, развитие ОКС, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), повторные госпитализации в стационар по поводу патологии сердца.

Методы исследования

Основные анализы проводили в лаборатории ГКБ №50, уровни тропонина T и NT-pro BNP определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в лаборатории "Юнимед-лабораториз", тест-системой "ElecSys" (фирма "Roche", Швейцария). За диагностически значимый уровень NT-pro BNP было принято значе-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Группа 1 n=44	Группа 2А (эналаприл) n=30	Группа 2Б (валсартан) n=30	Группа 2С (контроль) n=30
Мужчины	26	16	15	16
Женщины	18	14	15	14
Возраст, лет (M±SD)	62,2±8,7	66,4±5,8	64,1±7,8	63,8±7,5
Артериальная гипертензия	20 (45,4%)	18 (60%)	16 (53,3%)	17 (56,6%)
Диастолическая дисфункция	9 (20,4%)	15 (50%)	18 (60%)	14 (46,6%)
Депрессия сегмента ST	18 (40%)	13 (43%)	12 (40%)	11 (36,6%)
Тропонин T>0,1 нг/мл	16 (36,6%)	9 (30%)	11 (36,6%)	10 (33,3%)
Нестабильная стенокардия	29 (65,9)	15 (50%)	14 (46,6%)	15 (50%)
Не Q-ИМ	15 (34,1)	15 (50%)	16 (53,3%)	15 (50%)

ние 334 пг/мл, тропонина Т – значение, превышающее 0,1 нг/мл. Эхокардиографическое исследование ультразвуковым сканером VIVID 7 GE (США), датчиком 2–4 МГц с использованием одно- и двухмерной эхокардиографии, обычного спектрального и тканевого доплеровского режимов. Для морфометрической характеристики ЛЖ в основном использовали индексированные показатели, рассчитанные на площадь тела пациента. Вычисление объемных параметров сердца, ФВ осуществляли по модифицированному методу Симпсона. Для количественной оценки диастолической функции ЛЖ использовали показатели трансмитрального кровотока при исследовании в импульсном доплеровском режиме: скорости раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения ЛЖ и их отношение (Е/А), а также время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, с). Также использовали метод тканевой доплерографии с использованием предложенной S.Nagueh и соавт. формуле для измерения давления в левом предсердии [25].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0. Для сравнения групп исследования использовали метод Манна–Уитни, а также ранговый дисперсионный анализ по Фридмену. Корреляцию значений NT-pro BNP и тропонина Т оценивали при помощи коэффициента Спирмена. Анализ выживания проводили методом Каплана–Мейера, оценку номинативных показателей – с использованием точного теста Фишера.

Результаты и обсуждение

Одним из критериев включения в исследование было наличие сохраненной систолической функции ЛЖ, основным показателем которой была нормальная ФВ ЛЖ. Медиана значения ФВ включенных пациентов (n=134) составила 55,7±6,1%. Из 134 скринированных пациентов признаки диастолической дисфункции были обнаружены у 58 (43,3%). При этом в группе 1, без повышения уровня NT-pro BNP, число пациентов с диастолической дисфункцией составило 9 (20,4%), в то время как в группе 2, с повышением NT-pro BNP, нарушение диастолической функции было диагностировано у 47 (52,2%) пациентов. При сравнении этих показателей получена статистически значимая разница ($p<0,05$). В группе 2А диастолическая дисфункция выявлена у 15 (50%) пациентов, в группе 2В – у 18 (60%) и в группе 2С у 14 (46,6%) пациентов.

До лечения в трех подгруппах морфофункциональные показатели ЛЖ существенно не отличались. После 6-месячного лечения в группах эналаприла и валсартана происходило уменьшение индексированных показателей диастолического диаметра и диастолического объема ЛЖ, а также толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ (различия между

группами статистически не значимы, $p>0,05$). Увеличение соотношения Е/А отмечалось у 13 (86,6%) из 15 пациентов группы 2А и 16 (88,8%) из 18 пациентов группы 2В. В группе контроля, напротив, отмечено снижение соотношения Е/А с $0,92\pm0,07$ до $0,87\pm0,07$ у 10 (71,4%) из 14 пациентов. При терапии эналаприлом и валсартаном наиболее выраженным было увеличение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (с $0,68\pm0,03$ до $0,77\pm0,05$ и с $0,70\pm0,05$ до $0,83\pm0,05$ соответственно, $p<0,05$) при практически неизменной величине скорости наполнения в систолу предсердий. Нормализация соотношения Е/А сопровождалась статистически значимым снижением времени изоволюметрического расслабления ЛЖ в обеих группах (с $103,09\pm11,8$ до $92,3\pm7,3$ и с $115,4\pm13,6$ до $91,6\pm6,7$ соответственно, $p<0,05$). В группе контроля снижения времени изоволюметрического расслабления не наблюдали.

Изменения давления в левом предсердии (ДЛП) после лечения отмечены в группах эналаприла и валсартана, причем статистически значимая разница получена в группе валсартана. Так, если у пациентов группы эналаприла среднее ДЛП снизилось с $14,8\pm0,6$ до $13,5\pm0,8$ мм рт. ст. ($p>0,05$), то у пациентов группы валсартана – с $15,2\pm0,5$ до $11,9\pm0,8$ мм рт. ст. ($p<0,05$). В группе контроля показатель ДЛП практически не менялся.

Таким образом, результаты исследования позволяют проследить более выраженное положительное влияние терапии эналаприлом или валсартаном по сравнению со стандартным лечением как на морфометрические показатели, так и на показатели диастолической функции ЛЖ у больных с ОКС без подъема сегмента ST с повышением уровня NT-pro BNP.

В предыдущих экспериментальных и клинических исследованиях уровень BNP определяли 1 раз – спустя, примерно, 2 дня после первых симптомов ОКС. Однако по одному измерению нельзя судить, отражала ли нейрогормональная активация острый (отправной) эпизод или предшествующую дисфункцию ЛЖ, в связи с чем более важным представляется определение данного маркера в динамике. В нашем исследовании уровень NT-pro BNP определяли через $86\pm6,9$ ч от начала болевого синдрома. В группе 1 (n=44) через 86 ч от начала заболевания медиана значения NT-pro BNP составила 149,2 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 12; 564; 75; 234). Медиана значения в группе 2 составила 562,3 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 335; 3719,1; 356; 465). Далее изучали динамику NT-pro BNP в плазме крови пациентов группы 2 на 21, 105 и 210-й дни с момента включения.

Было выявлено, что терапия эналаприлом или валсартаном в течение 6 мес приводила к статистически значимому снижению уровня NT-pro BNP в динамике, в отличие от группы стандартной терапии, в которой значимого снижения уровня NT-pro BNP не отмечено.

При анализе взаимосвязи различных биохимических маркеров было выявлено, что уровень NT-pro BNP был выше в группе с повышением уровня ТрТ ($p<0,05$). Также

Рис. 1. Неблагоприятные исходы в группах с повышением и без повышения уровня NT-pro BNP.

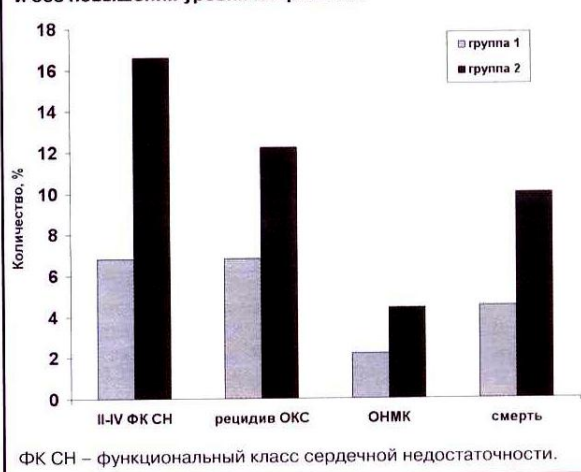
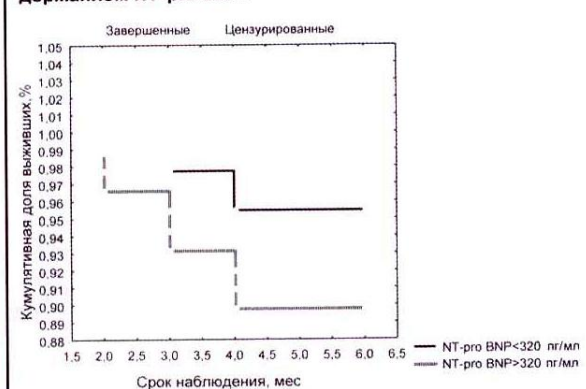


Рис. 2. Анализ выживаемости в группах с различным содержанием NT-pro BNP.



выявлено повышение уровня КФК в группе с повышенным содержанием ТрТ.

Прогностическое значение биохимического маркера нейрогуморальной активации – NT-pro BNP, а также маркера повреждения – ТрТ, у больных с ОКС без подъема сегмента ST оценивали по частоте клинических исходов. В табл. 2 представлены основные исходы в двух группах за 6 мес наблюдения.

Таким образом, частота неблагоприятных событий в группе 2 с повышением уровня NT-pro BNP превышала частоту исходов в группе без повышения NT-pro BNP. При сравнении количества случаев увеличения функционального класса по NYHA получена статистически значимая разница. Медиана значения NT-pro BNP в группе больных (n=15) с развитием сердечной недостаточности II–IV функционального класса составила 826,3 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 367; 3789; 381; 1230). Медиана значения NT-pro BNP в группе умерших больных составила 716,2 пг/мл (min, max, 25%, 75% – 367; 1456; 381; 1230).

На рис. 1 представлены основные клинические исходы в двух группах.

При анализе методом выживаемости в двух группах с повышением и без повышения уровня NT-pro BNP была получена статистически значимая разница.

В результате анализа было показано, что кумулятивная доля выживших в группе без повышения уровня NT-pro BNP была статистически выше кумулятивной доли выживших в группе с повышением уровня NT-pro BNP, $p < 0,05$ (рис. 2).

Проведенный анализ смертельных исходов (n=11) за 6 мес показал, что в 0,7% случаев показатели биохимических маркеров NT-pro BNP и тропонина были ниже диагностически значимых. В 1,4% случаев показатели NT-pro BNP были ниже 334 пг/мл, а уровень тропонина превышал 0,38 нг/мл. В 0,7% случаев NT-pro BNP превышал 556 пг/мл, при нормальном уровне ТнТ. В 2,23% умерших больных уровень тропонина находился в пределах 0,1–0,38, а NT-pro BNP 320–556 пг/мл. В 3,7% случаев

смертельных исходов были отмечены уровни тропонина $T > 0,38$ нг/мл и NT-pro BNP > 556 пг/мл. В ходе анализа также было выявлено, что из 11 умерших больных признаки диастолической дисфункции по рестриктивному типу были выявлены у 7 (63,6%) пациентов.

На рис. 3 представлены показатели смертности больных за 6 мес наблюдения в зависимости от уровней тропонина и NT-pro BNP.

Таким образом, выявлена взаимосвязь количества смертельных исходов в течение 6 мес наблюдения и уровня этих биохимических маркеров.

Также было проанализировано влияние различных режимов терапии у больных с ОКС без подъема сегмента ST с повышением уровня NT-pro BNP на частоту возникновения неблагоприятных исходов.

В группе эналаприла (n=30) 18 пациентов страдали артериальной гипертензией. Этим пациентам эналаприл назначали в начальной дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день) с последующим увеличением дозы до 20 мг/сут (10 мг 2 раза в день). Дозирование осуществляли в зависимости от уровня АД, целевым уровнем считались цифры АД 130/80 мм рт. ст. 7 пациентов получали эналаприл в дозе 20 мг/сут, 11 пациентов – в дозе 10 мг/сут. Пациентам с исходно нормальными цифрами АД эналаприл назначали в начальной дозе 5 мг/сут (2,5 мг 2 раза в день) с последующим титрованием дозы до максимально переносимой. В случае развития гипотонии (снижение значений систолического АД ниже 100 мм рт. ст. и диастолического АД ниже 60 мм рт. ст.) дозу препарата не увеличивали. У 9 пациентов без повышения уровня АД применяли эналаприл в дозировке 5 мг/сут, 3 пациентам эналаприл назначали в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день); 26 пациентов в группе эналаприла получали β-блокаторы, 16 – статины, 10 пациентов принимали пролонгированные нитраты, 24 пациента – аспирин. В группе валсартана (n=30) у 17 пациентов была выявлена артериальная гипертензия; 7 пациентов получали валсартан в дозе 80 мг/сут (1 раз в день), 10 пациентов – в дозе 160 мг/сут (1

Таблица 2. Основные результаты 6-месячного наблюдения

Конечные точки	Группа 1 n=44	Группа 2 n=90	Группа 2А (эналаприл) n=30	Группа 2Б (валсартан) n=30	Группа 2С (плацебо) n=30
Первичные					
Появление функционального класса II–IV по NYHA	3 (6,8%)	15 (16,6%)*	2 (6,6%)	6 (20%)	9 (30%)*
Вторичные					
ОНМК	1 (2,2%)	4 (4,4%)	1 (3,3%)	2 (6,6%)	1 (3,3%)
Рецидив ОКС	3 (6,8%)	11 (12,2%)	3 (10%)	5 (16,6%)	6 (20%)
Смерть	2 (4,5%)	9 (10%)*	2 (3,3%)	3 (10%)	4 (13,3%)

Примечание. * $p < 0,05$.

Рис. 4. Неблагоприятные исходы в подгруппах группы 2 за 6 мес наблюдения.

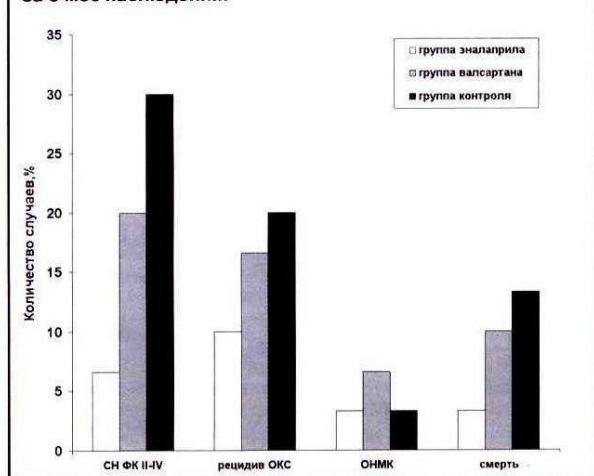
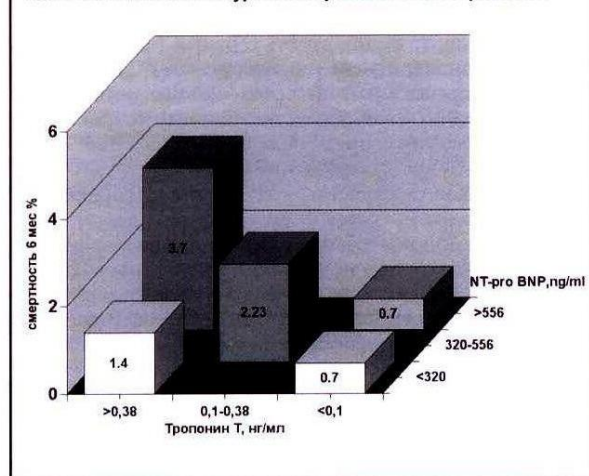


Рис. 3. Показатели смертности больных за 6 мес наблюдения в зависимости от уровней тропонина и NT-pro BNP.



раз в день), 13 пациентов принимали валсартан в дозе 40 мг/сут (1 раз в день). У 28 пациентов этой группы применяли β -блокаторы, у 14 – статины, 12 пациентов принимали пролонгированные нитраты, 27 пациентов – аспирин. В группе контроля ($n=30$) 18 пациентов страдали артериальной гипертензией. У 16 пациентов применяли бисопролол в дозе 10 мг/сут, 12 пациентов получали бисопролол в дозе 5 мг/сут, 19 пациентов – статины, 23 – аспирин. У 7 пациентов этой группы с целью снижения АД дополнительно был назначен гипотиазид в дозе 25 мг/сут. По уровню АД до начала лечения группы не имели достоверных отличий. После 6-месячной терапии все режимы показали примерно одинаковую эффективность по степени снижения АД у больных, страдающих артериальной гипертензией. В ходе исследования отмечена хорошая переносимость эналаприла и валсартана, исключения пациентов из исследования из-за побочных эффектов не было. Результаты анализа влияния различных режимов терапии на неблагоприятные исходы представлены в табл. 2 и на рис. 4.

Добавление к стандартной терапии эналаприла приводило к снижению случаев нарастания функционального класса, рецидивов ОКС, ОНМК и смерти в этой группе пациентов по сравнению с группой валсартана и стандартной терапии. Статистически значимая разница определялась в сравнении количества случаев II–IV функционального класса в трех подгруппах группы 2 ($p<0,05$). Наименьшую частоту этого исхода наблюдали в группе 2А (эналаприла), наиболее часто нарастание признаков нарушения кровообращения наблюдали в группе стандартной терапии (6,6 и 30% соответственно).

Выводы

Большинство результатов экспериментальных и клинических исследований последних лет, а также данного исследования позволяют сделать вывод, что определение маркера нейрогормональной активации – NT-pro BNP – может применяться у больных с ОКС без подъема сегмента ST с целью стратификации риска. При этом важным представляется определение данного маркера в динамике, потому что по одному измерению нельзя судить, отражает ли нейрогормональная активация острый (отправной) эпизод или предшествующую дисфункцию ЛЖ. NT-pro BNP наряду с тропонином Т является независимым фактором прогноза рецидива ОКС и смерти у больных с ОКС без подъема сегмента ST.

Кроме того, метод определения NT-pro BNP позволяет в ранние сроки диагностировать сердечную недостаточность у больных, перенесших ОКС, до появления ее клинико-инструментальных признаков. Повышение его уровня в динамике у больных с сохраненной систолической функцией может быть связано с наличием диастолической дисфункции и быть предиктором появления клинически значимой сердечной недостаточности. В нашем исследовании было показано, что терапия эналаприлом или валсартаном в течение 6 мес приводила к статистически значимому снижению уровня NT-pro BNP в отличие от стандартной терапии при динамичном измерении. При этом добавление к стандартной терапии эналаприла в ранние сроки заболевания приводило к снижению количества смертельных исходов, статистически значимо предотвращало нарастание явлений нарушения кровообращения у этой категории больных. Также было отмечено, что терапия эналаприлом или валсартаном по сравнению со стандартным лечением оказывает положительное влияние как на морфометрические показатели, так и на показатели диастолической функции ЛЖ у больных с ОКС без подъема сегмента ST с повышением уровня NT-pro BNP. Полученные данные об улучшении прогноза на фоне терапии эналаприлом позволяют рекомендовать добавление эналаприла к стандартной терапии больных с ОКС без подъема ST с повышением уровня NT-pro BNP в ранние сроки заболевания. Полученные показатели прогностической цен-

ности NT-pro BNP у больных с ОКС без подъема ST позволяют использовать этот биохимический маркер для выявления больных, которые имеют наибольший риск неблагоприятных исходов для оптимизации лечения.

Литература

1. Грацианский НА. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Современное состояние проблемы лечения. Кардиология. 1997; 1: 8–23.
2. Сапрыгин ДБ, Романов МО. Тропонин I и тропонин T – новые белковые маркеры повреждения миокарда. Лаборатория. 1998; 11: 8–10.
3. Antman E, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835–42.
4. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H et al. Plasma brain natriuretic peptide predicts survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1656–61.
5. Bazzino O, Fuselli J, Botto F and for the PACS group of investigators. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J May 2, 2004; 25: 859–66.
6. Christopher Heesch, Christian W. Hamm. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2004; 110: 3206–12.
7. Danesh J, Muir J et al. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. Eur Heart J 1999; 20: 954–9.
8. FRISC-2 investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. Lancet 1999; 354: 708–15.
9. Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 1558–64.
10. James SK, Lindahl B, Sieghart 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: 275–81.
11. Jernberg T, Vende T, Wallentin J. NT-pro BNP on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 437–45.
12. Jernberg T, James S. NT-pro BNP in unstable coronary artery disease: experiences from the EAST, GUSTO IV and FRISC II trials. Eur J Heart Failure 2004; 319–25.
13. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. Am Heart J 1996; 132: 101–7.
14. Kirsch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. Exp Med Surg 1956; 14: 99–111.
15. Lee HS, Cross SJ, Rawles JM et al. Patients with suspected myocardial infarction who present with ST depression. Lancet 1993; 342: 1204–7.
16. Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; 345: 1014–21.
17. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation 1996; 93: 1651–7.
18. Lüscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96: 2578–85.
19. Lindahl B, Venge P et al. The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with other prognostic markers. Eur Heart J 1998; 19: 51–8.
20. Marcello Galvani, Donatella Ferrini. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Eur J Heart Failure 2004; 327–33.
21. Marumoto K, Hamada M, Hicada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. Clin Sci (Colch) 1995; 88: 551–6.
22. Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 82–91.
23. Morrow DA, Braunwald E. Future of Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Circulation 2003; 108: 250.
24. Morrow DA, Murphy S et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy: Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. Circulation 2002; 106: 202–7.
25. Naguib S, Middleton K, Zoghbi W, Quinones M. Application of doppler tissue imaging for the evaluation of left ventricular relaxation and the estimation of filling pressures. ACC'97, Abstr. 1049–162.
26. Nereby IK, Storvick AB, Gilber WB et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I (CHECKMATE) study. Circulation 2001; 103: 1832–7.
27. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation 1996; 93: 1963–9.
28. Ridker P, Rifai N et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999; 100: 230–5.
29. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–26.
30. Talwar S, Squire IB, Doenic PF et al. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin-1 are raised in unstable angina. Heart 2000; 84: 421–4.
31. Toss H, Lindahl B, Sieghart A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96: 4204–10.
32. Vanderbeyden M, Bartunek J. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. Eur J of Heart Fail 2004; 3: 261–7.
33. Vettercourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. Eur J Heart Fail 2004; 3: 359–63.