

РОЛЬ N-ТЕРМІНАЛЬНОГО ПРОМОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ В СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

В осіб із цукровим діабетом (ЦД) та ожирінням спостерігається вищий ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті від будь-яких причин, аніж у осіб без ЦД. У зв'язку із цим перед лікарями постає питання стратифікації ризику в таких пацієнтів, для чого запропоновано застосовувати натрійуретичні пептиди (НУП). НУП виступають маркерами міокардіального стресу, які використовуються для діагностики, оцінки тяжкості та прогнозування перебігу серцевої недостатності (СН) (Januzzi J.L. et al., 2006; Bozkurt B. et al., 2021).

Існує три основні біологічно активні НУП: передсердний (ПНУП), мозковий (МНУП – brain natriuretic peptide, BNP) та С-типу. У нормі передсердний і мозковий пептиди виробляються переважно в передсердях, однак у разі патологічних станів шлуночки серця також розпочинають виробляти МНУП, якому притаманна набагато потужніша дія, ніж ПНУП (Pandey K.N. et al., 2021). Зв'язування ПНУП і МНУП із відповідним рецептором запускає каскад біохімічних реакцій, що зумовлюють у тканинах-мішенях екскрецію води та солі, чинять протизапальну, антигіпертрофічну й антифібротичну дії, а також пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему – РААС (Nakagawa Y. et al., 2019).

На рівень НУП у циркуляції впливають багато клінічних показників, у тому числі вік, стать, коморбідні стани та фармакопрепарати. Зокрема, між умістом НУП та індексом маси тіла (ІМТ) існує зворотний зв'язок, причини якого остаточно не встановлено. Показано, що в осіб із високим ІМТ синтез і вивільнення НУП є нижчими. Серед потенційних механізмів цього називають генетичні чинники, підвищення вмісту андрогенів у жінок у менопаузі, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність і надмірний уміст кортизолу. В осіб з ожирінням часто відзначається гіперінсулінемія, а високі рівні інсуліну пригнічують секрецію й активність НУП. І навпаки, низька концентрація НУП здатна спричинити інсулінорезистентність, непереносимість глюкози, збільшення кількості жирової тканини,

затримку рідини й підвищення ризику розвитку ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії та ССЗ (Bolivar Malachias M.V. et al., 2022; Beleigoli A.M. et al., 2009; Clerico A. et al., 2012; Santhekadur P.K. et al., 2017). Наявність низьких рівнів НУП на тлі ожиріння має велике значення в клінічній практиці, оскільки пацієнти з ожирінням часто мають задишку, водночас типові ознаки СН (підвищений тиск у яремних венах, третій тон серця, зміщення верхівкового поштовху та набряк гомілок) у них можуть не виявлятися. Паралельно на тлі ожиріння погіршується якість рентгенографічного й ехокардіографічного зображення серця, що зумовлює доцільність використання лабораторних біомаркерів СН. Для пацієнтів з ожирінням запропоновано застосовувати відмінні від загальної популяції порогові значення нормальних показників НУП (табл.), оскільки при застосуванні класичних порогових значень можна отримати хибнонегативний результат у 20% пацієнтів із гострою СН (Reinmann M., Meyer P., 2020).

ТАБЛИЦЯ. Запропоновані порогові концентрації НУП за гострої СН залежно від ІМТ

Група населення	Порогове значення (нг/л)
Загальна популяція	<100
ІМТ – 25-35 кг/м ²	<110
ІМТ – ≥35 кг/м ²	<54

Н-термінальний промозковий НУП (NT-proBNP) являє собою неактивну термінальну молекулу, яка є стабільнішою та має триваліший період напіврозпаду порівняно зі МНУП, що робить її кращим лабораторним маркером (Pandey K.N. et al., 2021). Уміст NT-proBNP обернено асоціюється з розвитком уперше виявленого ЦД 2 типу, що було підтверджено даними дослідження EPIC-Potsdam (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) (Birukov A. et al., 2020). Аналогічні результати було отримано й у дослідженні ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*), у якому низький рівень NT-proBNP (<31 пг/мл) був достовірно пов'язаний з імовірністю розвитку діабету (Lazo M. et al., 2013).

Визначення НУП здатне допомогти в прийнятті клінічних рішень щодо лікування пацієнтів із ЦД. Наприклад, у дослідженні PONTIAC (*NT-proBNP Selected Prevention of Cardiac Events in a Population of Patients with DM without a History of Cardiac Disease*) було встановлено, що пацієнти із ЦД 2 типу без клінічних доказів ССЗ із рівнем NT-proBNP >125 пг/мл отримують додаткові переваги (зменшення кількості госпіталізацій і смертей унаслідок ССЗ через 2 роки застосування) від інтенсифікації первинної профілактики за допомогою інгібіторів РААС і β-блокаторів (Huelsmann M. et al., 2013).

Збільшений ризик госпіталізації з приводу СН у осіб із ЦД 2 типу на тлі підвищеного NT-proBNP було зафіксовано й у інших випробуваннях (Scirica B.M. et al., 2014; Sambanis C. et al., 2008). У дослідженні CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) було зроблено цікавий висновок: високий рівень NT-proBNP ≥125 пг/мл виступав предиктором госпіталізацій із приводу СН, а сприятливий вплив канагліфлозину на частоту госпіталізацій на >10% був опосередкований зниженням умісту цього пептиду (Januzzi J.L. et al., 2020).

Слід пам'ятати, що препарати для лікування ЦД можуть впливати на рівень NT-proBNP. Зокрема, застосування піоглітазону сприяє підвищенню НУП і NT-proBNP, інгібітори дипептидилпептидази не впливають на вміст цих молекул, а інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу знижують уміст NT-proBNP в осіб із ЦД, хоча в малих дослідженнях виявлялися різні результати (Malachias M.V.B. et al., 2022).

Визначення NT-proBNP може допомогти у визначенні кардіоваскулярного ризику та прогнозуванні наслідків ССЗ в осіб із ЦД 2 типу (Gori M. et al., 2016; Looker H.C. et al., 2015). У масштабному (n=8401) дослідженні ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*) за участю осіб із дисглікемією NT-proBNP виявився найкращим



предиктором серцево-судинних подій і смертей серед 237 проаналізованих біомаркерів (Gerstein H.C. et al., 2015). Цікаво, що в пацієнтів із предіабетом чи ЦД 2 типу та супутніми ССЗ із нормальною фракцією викиду лівого шлуночка рівень NT-proBNP чітко асоціювався зі значущими кардіоваскулярними подіями, натомість у осіб із ССЗ та нормоглікемією такої асоціації не спостерігалось (Liu H.H. et al., 2021). Показники

NT-proBNP у циркуляції давали змогу прогнозувати загальну та кардіоваскулярну смертність у осіб із ЦД 2 типу й у інших дослідженнях (Wolsk E. et al., 2017; Tarnow L. et al., 2006; Bruno G. et al., 2013).

Згідно з аналізом даних дослідження ALTITUDE прогностична здатність NT-proBNP відповідала такій багатофакторній моделі для прогнозування смерті та серцево-судинних подій, яка включала 20 найвагоміших клінічних і лабораторних показників (Malachias M.V.B. et al., 2020). Ба більше, за даними S. Prausmüller і співавт. (2021), прогностична цінність NT-proBNP перевищувала таку моделі стратифікації ризику, запропонованої Європейським товариством кардіологів (ESC) та Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD), а також шкали SCORE. Зважаючи на гетерогенність наявних шкал для прогнозування клінічних наслідків, складність їх використання й обмежені предикторні властивості, використання для стратифікації ризику пацієнтів із ЦД 2 типу одного доступного та простого у визначенні біомаркера є надзвичайно привабливим (Malachias M.V.B. et al., 2022).

Відповідно до нового визначення СН слід діагностувати на підставі ознак і симптомів, спричинених структурними чи функціональними змінами, як-от задишки, а також за наявності високої концентрації НУП та/або об'єктивних доказів кардіогенного легеневого чи системного застою (Bozkurt B. et al., 2021). Приблизно у 20-35% пацієнтів із СН зі збереженою фракцією викиду спостерігається нормальна плазмова концентрація НУП, що зумовлює потребу в інших засобах установлення діагнозу (Verbrugge F.H. et al., 2022). Однак у пацієнтів із СН зі зниженою чи навіть незначно зниженою фракцією викиду концентрації НУП зазвичай знижені (Bozkurt B. et al., 2021). З огляду на значну поширеність недіагностованої СН у осіб із ЦД, підвищення NT-proBNP може сприяти ранньому встановленню діагнозу, а також виявленню осіб із високим ризиком розвитку СН. Пороговим значенням підвищеного NT-proBNP запропоновано вважати 125 пг/мл, оскільки перевищення цього показника асоціюється зі збільшеним ризиком серцево-судинних подій, госпіталізації з приводу СН і смерті. І навпаки, рівень

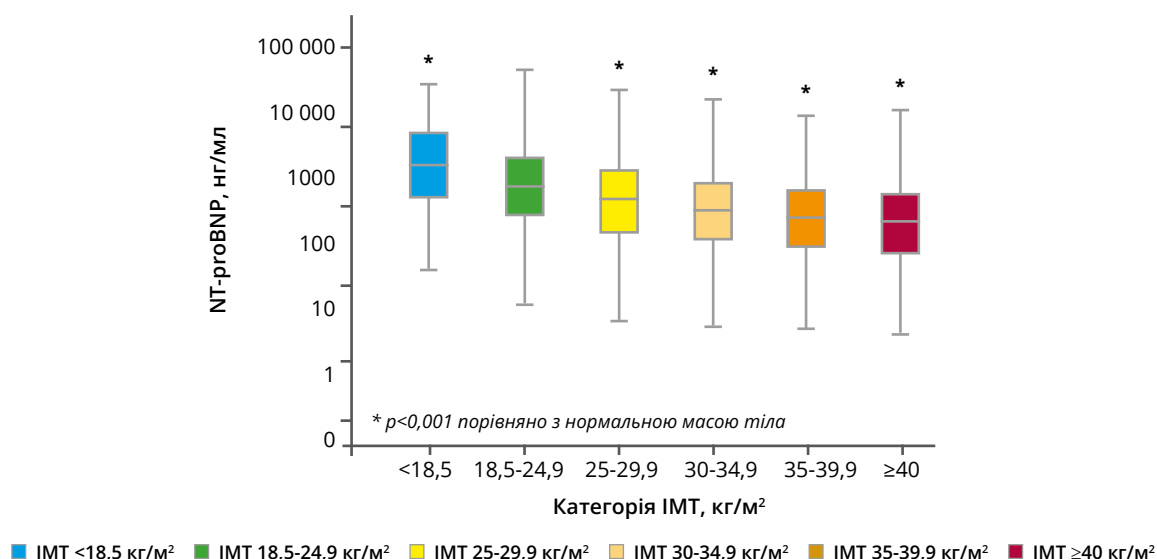


Рис. Уміст NT-proBNP у категоріях за ІМТ

Примітка: * показник достовірно відрізняється від такого в осіб із нормальним ІМТ (18,5-24,9 кг/м²), $p < 0,001$.

NT-proBNP <125 нг/мл має прогностичну цінність у виявленні осіб із ризиком кардіоваскулярних подій нижче помірного (Huelsmann M. et al., 2008). Цінність такого прогнозування підтверджує той факт, що страхові компанії вже визнали важливість визначення NT-proBNP у з'ясуванні ризику смерті та послуговуються цим показником, формуючи страхові пропозиції (Fulks M. et al., 2017).

В осіб з ожирінням у ході діагностики СН покладається виключно на НУП і NT-proBNP не можна, оскільки низькі рівні не дають можливості однозначно виключити СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (Buckley L.F. et al., 2018). Натомість за недостатньої маси тіла вміст NT-proBNP є вищим порівняно з особами з нормальною вагою (рис.), що може призводити до діагностичних помилок (Vergaro G. et al., 2021). Зниження NT-proBNP в осіб з ожирінням і СН пояснюється порушенням нейрогормональної активації. Імовірно, в цієї субпопуляції пацієнтів доцільним буде раннє призначення сакубітрілу/валсартану (Gaborit F.S. et al., 2020).

Цікаво, що в пацієнтів із нещодавнім гострим коронарним синдромом і ЦД 2 типу підвищення вмісту НУП або NT-proBNP спостерігається протягом кількох місяців до госпіталізації з приводу СН. Це свідчить про те, що погіршення стану серця відбувається поступово, ще до виникнення клінічно явної СН. Вчасне виявлення цього погіршення за допомогою періодичного моніторингу концентрації НУП у пацієнтів із ЦД 2 типу й високим кардіоваскулярним ризиком дає можливість рано помітити ризик декомпенсації та вчасно зреагувати (Wolsk E. et al., 2017).

Настанови ESC (2021) й Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів / Американського товариства СН (AHA/ACC/HFSA, 2022) рекомендують визначати МНУП або NT-proBNP для виявлення осіб із діабетом на стадії пре-СН. Установлення вмісту цих пептидів рекомендовано також для виключення СН, стратифікації ризику та прогностичної оцінки стану пацієнтів із ЦД, у тому числі тих, які не мають симптомів і ознак СН (McDonagh T.A. et al., 2021; Heidenreich P.A. et al., 2022). Загалом періодичне моніторування NT-proBNP є цінним інструментом контролю стану пацієнтів із ЦД та високим кардіоваскулярним ризиком (Mirzazada V. et al., 2022).

Хоча застосування НУП як предиктора несприятливих кардіоваскулярних подій є багатообіцяльним методом, існують певні обмеження. Зокрема, вміст НУП може зростати за наявності анемії, хронічної хвороби нирок, гіпертрофії лівого шлуночка, ішемії міокарда, фібриляції передсердь, інсульту, підвищеної частоти серцевих скорочень, перевантаження об'ємом, за вживання β-блокаторів і в осіб похилого віку (Munawar A. et al., 2018). Натомість у осіб з ожирінням і пацієнтів негроїдної раси спостерігаються нижчі концентрації НУП (Huelsmann M. et al., 2013; Idzerda N.M.A. et al., 2018; Januzzi J.L. et al., 2020). Отже, інтерпретуючи результати цього обстеження, варто враховувати клінічні характеристики пацієнта та його фармакотерапію.

Безперечно, вивчення NT-proBNP як незалежного предиктора смерті та наслідків ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу є перспективним і потребує подальших клінічних досліджень.