

Седов Д.С.¹, Федотов Э.А.², Ребров А.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

² Областная станция переливания крови, Саратов, Россия

Является ли N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе?

<i>Цель</i>	Оценка роли N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) как предиктора сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов, получающих программный гемодиализ (ПГД).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включено 74 пациента (мужчин – 64,8%) старше 18 лет, получающих ПГД. При обработке данных учитывались средние значения стандартных биохимических показателей за 16 месяцев. На момент включения в исследование определен уровень NT-proBNP, выполненная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и биоимпедансометрия. Оценена кумулятивная частота ССС в течение 16 месяцев у пациентов с различным уровнем NT-proBNP (quartile 1: <1127 пг/мл, quartile 1–4: 1127–3210 пг/мл, quartile 4: >3210 пг/мл) с использованием метода Каплана – Мейера. Для оценки NT-proBNP как предиктора ССС построены операционные характеристические кривые наблюдателя (ROC-кривые).
<i>Результаты</i>	Сывороточный уровень NT-proBNP составил 2114,5 [1127; 3210,4] пг/мл. В течение 16 месяцев ССС зафиксированы у 25,6% пациентов. Риск ССС увеличивался у пациентов по мере увеличения квартиля NT-proBNP при анализе кривых Каплана-Мейера (Log-Rank test, p=0,032). При этом ССС не развивались у пациентов с концентрацией NT-proBNP менее 1127 пг/мл. ROC-анализ показал хорошую предсказательную ценность NT-proBNP (p=0,006, AUC 0,71, 95% ДИ: 0,59–0,83). Оптимальный порог отсечения уровня NT-proBNP, прогнозирующего развитие ССС, составил 2093 пг/мл (чувствительность 84,2%, специфичность 58,2%). ССС развивались у пациентов с большими значениями объемных параметров миокарда, косвенными признаками гипергидратации (более высокие додиализный уровень натрия и систолическое давление в легочной артерии), меньшими объемами субституата за процедуру диализа и при наличии систолической дисфункции левого желудочка (p<0,05).
<i>Заключение</i>	Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов, получающих программную экстракорпоральную терапию, существенно превышает средние значения в общей популяции. Можно полагать, что NT-proBNP при концентрации в сыворотке крови в диапазоне 1127–2093 пг/мл может использоваться в качестве предиктора высокого риска развития ССС в диализной популяции. Выраженные структурные изменения миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка и гипергидратация – факторы, способствующие развитию ССС на ПГД. Большие объемы замещающего раствора на ПГД ассоциированы с меньшей частотой ССС в диализной популяции.
<i>Ключевые слова</i>	Хроническая болезнь почек; программный гемодиализ; NT-proBNP; сердечно-сосудистый риск; сердечно-сосудистые заболевания
<i>Для цитирования</i>	Sedov D. S., Fedotov E. A., Rebrov A. P. Is the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide a predictor of cardiovascular events in hemodialysis patients? <i>Kardiologiya</i> . 2020;60 (10):55–61. [Russian: Седов Д. С., Федотов Э. А., Ребров А. П. Является ли N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе? <i>Кардиология</i> . 2020;60(10):55–61]
<i>Автор для переписки</i>	Седов Дмитрий Сергеевич. E-mail: 77sedov77@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) преобладают среди других причин смерти пациентов на программном гемодиализе (ПГД) [1–3]. Важнейшим остается вопрос диагностики ССЗ и прогнозирования развития сердечно-сосудистых событий (ССС) с целью выделения групп риска на ПГД и разработки мер, на-

правленных на улучшение прогноза. Недавнее исследование показало, что такие маркеры, как N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP), связаны с развитием ССС в общей популяции [4]. При этом NT-proBNP имеет более длительный период полураспада и более стабилен *in vitro*,

что делает его определение более удобным и надежным [5]. В настоящее время остается открытым вопрос о возможности использования NT-proBNP для прогнозирования ССС на ПГД [6]. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества кардиологов (ESC, 2016 г.), уровнем NT-proBNP, влияющим на прогноз в общей популяции, является концентрация более 125 пг/мл [7]. В одной из ранее опубликованных работ показано, что сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов на гемодиализе значительно превышает средние популяционные значения [8]. Данный факт необходимо учитывать при оценке уровня NT-proBNP в диализной популяции, так как значения прогормона, оказывающие влияние на прогноз у пациентов на ПГД, могут отличаться от таковых в общей популяции.

Материал и методы

В течение 16 месяцев под наблюдением находились 74 пациента (48 мужчин – 64,8%) с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), получающих амбулаторное лечение ПГД методом гемодиализации на аппарате искусственная почка Fresenius 5008 (Германия) с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и высокопоточных диализаторов. Все пациенты получали адекватный диализ: 3 дня в неделю, не менее 4 часов эффективного времени за процедуру, фактическая доза диализа за сеанс гемодиализации (spKt/V) >1,4; недельный объем субституата (замещающего раствора) >63 л/нед.

Пациенты соответствовали критериям включения в исследование (возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие на участие в исследовании) и не имели критериев исключения из исследования (неудовлетворительная визуализация сердца при эхокардиографии (ЭхоКГ); клапанные пороки сердца (врожденные и/или приобретенные до начала заместительной почечной терапии); острые инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатиты В и С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез и т.п.) или хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.); хроническая обструктивная болезнь легких; онкологические, лимфопролиферативные заболевания, в том числе в анамнезе).

Всем участникам исследования ежемесячно проводились стандартные клинико-биохимические исследования. Учитывая лабильность показателей на ПГД, при статистической обработке использовались средние значения лабораторных показателей и дозы диализа за 16 месяцев. Всем пациентам на момент включения в исследование определен сывороточный уровень NT-proBNP методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использовани-

ем коммерческого набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Уровень прогормона исследовался на вторые сутки после процедуры ПГД. Результаты реакции учитывались на фотометре iMark (BioRad, США). Содержание NT-proBNP в анализируемых сыворотках и контрольных образцах определяли по калибровочному графику с использованием программы управления фотометром «Zemfra» и выражали в пг/мл. Референсной принимали концентрацию NT-proBNP <200 пг/мл, которая определена в сыворотке крови 165 здоровых лиц в возрасте 20–50 лет. В междиализный промежуток у всех пациентов определены стандартные эхокардиографические показатели на комплексе Acuson 128 XP/10 (Siemens-Acuson, США) и биоимпедансометрия на аппарате Body Composition Monitor (Fresenius, Германия).

Выделено три группы пациентов согласно сывороточному уровню NT-proBNP по мере увеличения квартильного уровня прогормона: quartile 1: <1127 пг/мл, quartile 1–4: 1127–3210 пг/мл, quartile 4: >3210 пг/мл.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Для описания признаков, распределение которых отличается от нормального, указаны медиана, нижний и верхний квартили (Med; 25–75%). Связь между показателями оценена с использованием непараметрического метода ранговых корреляций Спирмена. Для оценки различий количественных признаков в двух независимых группах использован критерий Манна–Уитни. Оценка различий частоты признака в нескольких независимых группах проводилась с использованием критерия Пирсона χ^2 . Кумулятивная частота ССС в зависимости от квартиля NT-proBNP оценивалась с использованием метода Каплана–Мейера. Операционные характеристические кривые наблюдателя (Receiver Operating Characteristic curve или, сокращенно, ROC-curve) были построены, чтобы оценить предсказательную ценность NT-proBNP как предиктора ССС. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$; $p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Результаты

Длительность наблюдения за пациентами составила 16 месяцев. Возраст мужчин 55,5 [41,5;63] лет, диализный стаж – 60 [32,5;123,5] месяцев, медиана возраста женщин – 60,5 [51;67] лет, медиана диализного стажа – 60,5

[33;95] месяцев. Медиана сывороточного уровня NT-proBNP составила 2114,5 [1127;3210,4] пг/мл, у мужчин – 2143,5 [1087,6;11482,1] пг/мл, у женщин – 2044,3 [1127;2580] пг/мл.

В таблице 1 представлены клинические, лабораторные и эхокардиографические характеристики исследуемой диализной популяции и результаты сравнения групп пациентов в зависимости от развития ССС в течение периода наблюдения. У пациентов с ССС сывороточная концентрация NT-proBNP, додиализный уровень сывороточного натрия, систолическое давление в легочной артерии (СДАА), а также приведенные объемные эхокардиографические показатели были существенно выше, чем

у пациентов без них ($p < 0,05$ для всех показателей, кроме толщины межжелудочковой перегородки ($p = 0,058$)). Стоит отметить, что наличие в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС у 17% пациентов) не повлияло на уровень прогормона ($p = 0,177$) и СДАА ($p = 0,8$) на ПГД.

Сердечно-сосудистые события чаще развивались у пациентов с имеющейся систолической дисфункцией левого желудочка ($\chi^2 = 9,8$, $ss = 1$, $p = 0,002$) и с меньшим объемом субституата ($p = 0,02$). Отмечена и тенденция к различию сывороточного уровня фосфора: уровень меньше в группе с ССС ($p = 0,07$).

При корреляционном анализе обнаружены взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и эхокардиогра-

Таблица 1. Клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели в зависимости от наличия ССС

Характеристика	Все пациенты (n=74)	Пациенты без ССС (n=55)	Пациенты с ССС (n=19)	Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия ССС за период наблюдения, p value
Пол, n мужчин/женщин	48/26	35/20	13/6	0,7
Возраст, лет	57,5 [42;64]	55 [42;63]	62 [53;67]	0,13
NT-proBNP, пг/мл	2114,6 [1127;3210]	1808 [843;2648]	2563 [2114;20543]	0,005
Объем субституата, л/нед	79 [69,6;91,3]	82,8 [71,6;92,3]	73,3 [66,8;78,5]	0,02
Натрий до диализа, ммоль/л	138,3 [139,9]	138,3 [137;139,2]	140 [137,6;140,7]	0,02
Фосфор, ммоль/л	1,55 [1,37;1,76]	1,58 [1,38;1,8]	1,47 [1,27;1,58]	0,07*
ММЛЖ, г	275,5 [230,5;325]	262 [219;320]	320 [266;351]	0,008
ИММ ЛЖ, г/м	141 [124;165]	133,5 [114;151]	168 [143;212]	0,0004
КДР, см	5,4 [5;5,7]	5,3 [4,9;5,6]	5,7 [5,3;6,13]	0,008
КСР, см	3,6 [3,3;4]	3,4 [3,2;3,74]	3,93 [3,72;4,6]	0,0004
КДО, см	146 [121;170]	141 [115;154]	172 [130;195]	0,03
КСО, см	54,5 [45;69,5]	48,8 [40;62]	67 [59;108]	0,0009
Толщина ЗС ЛЖ, см	1,2 [1,1;1,34]	1,2 [1,1;1,31]	1,25 [1,2;1,4]	0,04
Толщина МЖП, см	1,22 [1,13;1,4]	1,2 [1,1;1,37]	1,27 [1,21;1,45]	0,058*
Левое предсердие, см	4,22 [3,9;4,6]	4,11 [3,9;4,5]	4,79 [4;5]	0,004
Правое предсердие, см	4,06 [3,9;4,5]	4 [3,8;4,34]	4,51 [3,9;4,9]	0,02
Диастолический размер ПЖ, см	2,99 [2,81;3,1]	2,9 [2,8;3]	3 [2,95;3,3]	0,03
Толщина ПСПЖ, см	0,52 [0,5;0,58]	0,5 [0,5;0,56]	0,57 [0,52;0,6]	0,02
T-градиент, мм рт. ст.	30,1 [25,2;38]	27,5 [24;33]	40,5 [30,1;55]	0,0006
Раскрытие в систолу аортального клапана	1,79 [1,65;1,9]	1,83 [1,7;2]	1,7 [1,6;1,8]	0,009
СДАА, мм рт. ст.	35 [29;48]	33 [29;40]	48 [35;64,5]	0,008
Нижняя полая вена, см	2 [1,8;2,2]	1,91 [1,74;2,1]	2,18 [1,95;2,58]	0,03
ФВ ЛЖ, %	61 [56;65,3]	62 [60;66]	55,7 [45;60]	0,0007
Доля пациентов с систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ <50%), (количество пациентов, %)	13 (17,6%)	5 (9%)	8 (42,1%)	0,002

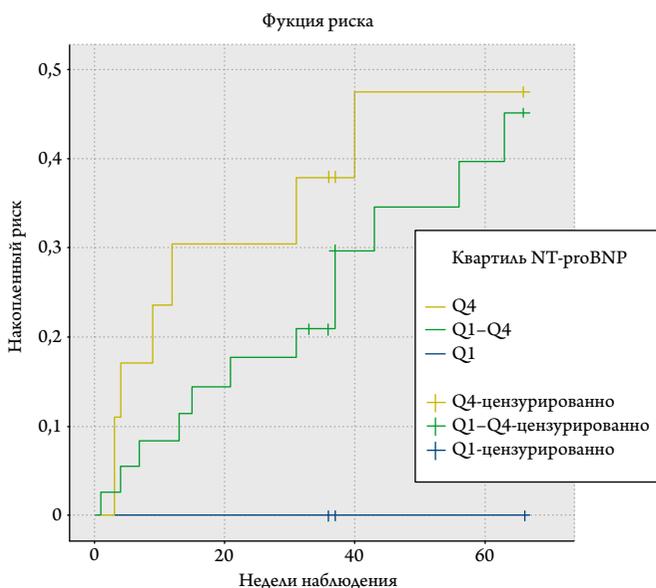
Данные представлены в виде Med; 25–75%. Приведена точная значимость критерия p . * – $p < 0,1$.

ССС – сердечно-сосудистые события, NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПЖ – правый желудочек; ПСПЖ – передняя стенка ПЖ; СДАА – Систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

фическими параметрами. Обратная взаимосвязь между уровнем прогормона и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,35$) подтверждает, что прогормон отражает выраженность систолической дисфункции и связан с прогнозом неблагоприятного исхода на ПГД. Положительные взаимосвязи между уровнем прогормона и индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,39$), конечно-диастолическим размером ($r=0,3$), конечно-систолическим размером ($r=0,37$), размером левого предсердия ($r=0,32$) и размером правого предсердия ($r=0,3$) отражают прямую связь уровня NT-proBNP с выраженностью структурных изменений миокарда ($p<0,05$ для всех перечисленных показателей).

Различные формы ИБС на додиализных стадиях ХБП по данным медицинской документации отмечены у 13 (17%) пациентов: инфаркт миокарда у 9 (69,2%), стабильные формы ИБС у 4 (30,8%) больных. В течение периода наблюдения на ПГД ССС зафиксированы у 19 (25,6%) пациентов (рис. 1). Фатальные события развились у 7 (36,8%) пациентов с ССС в течение года наблюдения: инфаркт миокарда – у 5 (26,3%), внезапная сердечная смерть – у 1 (5,2%) пациента, инфаркт головного мозга – у 1 (5,2%) пациента. При этом ССС возникали у пациентов с существенно более высоким уровнем NT-proBNP ($p=0,005$) (табл. 1). Концентрация NT-proBNP сыворотке не отличалась у пациентов с фатальными и нефатальными ССС ($p>0,05$).

Рисунок 2. Кривые Каплана–Мейера, демонстрирующие кумулятивную частоту сердечно-сосудистых событий в течение 16 месяцев наблюдения среди диализных пациентов с различным уровнем NT-proBNP



Квартиль 1: <1127 пг/мл, кварталы 1–4: 1127–3210 пг/мл, квартал 4: >3210 пг/мл (Log-Rank test, $p=0,032$).

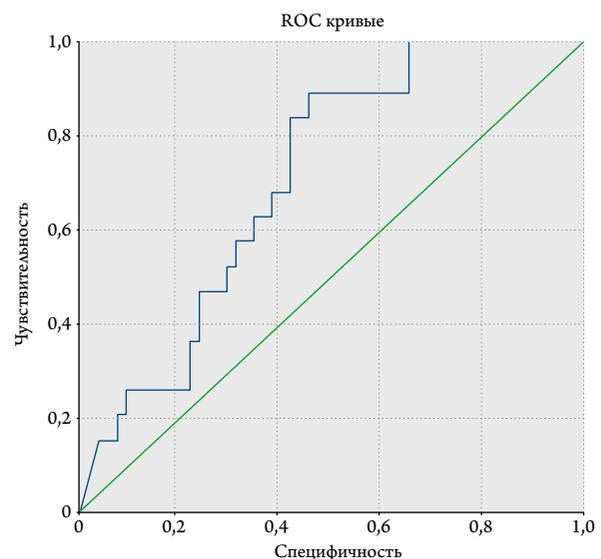
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 1. Структура сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе в течение 16 месяцев наблюдения



В течение 16 месяцев у пациентов с концентрацией NT-proBNP <1127 пг/мл не отмечено ССС, однако частота ССС возрастала с 32,4% ($n=12$) среди диализных пациентов с уровнем NT-proBNP 1127–3210 пг/мл ($n=37$) до 36,8% ($n=7$) у пациентов с самой высокой концентрацией NT-proBNP (>3210 пг/мл) ($n=19$) (рис. 2). При этом различия существенны при сравнении пациентов трех групп между собой ($\chi^2=8,3$, $сс=2$, $p=0,02$), но при попарном сравнении существенные различия обнаружены между пациентами с уровнем NT-proBNP ниже quartile 1 и quartile 1–4 ($\chi^2=7,4$, $сс=1$, $p=0,006$), и пациентами, имеющими уровень прогормона quartile 1 и quartile 4 ($\chi^2=8,2$, $сс=1$, $p=0,004$).

Рисунок 3. ROC-кривые, отражающие предсказательную способность NT-proBNP в прогнозировании сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе



Площадь под кривой AUC 0,71 (95% доверительный интервал 0,59–0,83, $p=0,006$). ROC (receiver operating characteristic) – операционные характеристические кривые наблюдателя; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида; AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой.

СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

↓ 26% Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН^{*,4}

УДОБСТВО:



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**

**ВКЛЮЧЕН
В РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ХСН⁵**

! ВКЛЮЧЕН В ЖНВЛ² И ОНЛС³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФОРСИГА®: РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002596 ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ФОРСИГА (FORSIGA)® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ДАПАГЛИФЛОЗИН. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА. у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости, комбинированной терапии с метформина, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформинам), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформинам), агонистами рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ПП1-1) экстендированного пролонгированного действия в комбинации с метформинам, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии, стартовой комбинированной терапии с метформинам, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска (возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. **НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПИ-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1-го типа, диабетический кетоацидоз, нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) стабильно менее 45 мл/мин/1,73 м², включая нарушение функции почек тяжелой степени и терминальную стадию почечной недостаточности, при применении по показанию «сахарный диабет 2 типа»: нарушение функции почек тяжелой степени и терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), при применении по показанию «сердечная недостаточность» (в связи с ограниченным опытом применения в клинических исследованиях), наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышенное значение гемоглобина. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностированной беременности терапия дапаглифлозином должна быть прервана. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его производные в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Сахарный диабет 2 типа. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформинам, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформинам), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформинам), агонистами рецепторов ПП1-1 — экстендированного пролонгированного действия, в комбинации с метформинам, препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформинам: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина — 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. **Сердечная недостаточность: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг один раз в сутки. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Изучены профиль безопасности. В клинических исследованиях СД2 более 13000 пациентов получали терапию дапаглифлозином. Первая оценка безопасности и переносимости проводилась в заранее запланированном анализе объединенных данных 13 рандомизированных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований, в которых 2368 пациентов принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295 пациентов получали плацебо. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов при СД2 (DECLARE) 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг и 8569 получали плацебо (медиана воздействия 48 месяцев). В общей сложности экспозиция дапаглифлозина составила 30622 пациенто-лет. В исследовании дапаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин 10 мг и 2368 получали плацебо (медиана воздействия 18 месяцев). Популяция включала пациентов с СД2 и без него, и пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². Профиль безопасности дапаглифлозина в исследованиях был в целом схожим по частоте и классу систем и органов. Частота НР представляется в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/100$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неупомянутой частоты (невозможно оценить по полученным данным). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд, грибовидные заболевания; очень редко — некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином), нечасто — снижение ОЦК, жажда, редко — диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто — головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто — запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, очень редко — ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — дисурия, полиурия; нечасто — никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто — дислипидемия, повышенные значения гемоглобина, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто — повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.

Ссылка на полную инструкцию: Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014

ХСН^{1,#} — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; СС — сердечно-сосудистый; СН — сердечная недостаточность.

* Включая неотложные обращения по причине СН. # Снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин в группе дапаглифлозина по сравнению с плацебо в исследовании DAPA-HF.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП-002596 от 21.08.2014.

2. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения 3. Перечень лекарств для обеспечения отдельных категорий граждан. 4. McMurtry JIV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.

5. Клинические рекомендации Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://scandio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 123112, Москва, 1-й Крамнойвзводский проезд, д.21, стр.1., 30 этаж Бизнес-центр «ОКО». Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-8650. Дата одобрения: 14.10.2020. Дата истечения: 13.10.2022.

При проведении ROC-анализа площадь под кривой (AUC) оказалась равна 0,71 (95% доверительный интервал 0,59–0,83, $p=0,006$), что говорит о хорошем качестве модели (рис. 3). Оптимальный порог отсечения уровня NT-proBNP, предсказывающего развитие ССС, составил 2093 пг/мл (чувствительность 84,2%, специфичность 58,2%). Таким образом, можно полагать, что концентрация NT-proBNP, равная 2093 пг/мл, может использоваться в качестве точки отсечения NT-proBNP для прогнозирования ССС в диализной популяции.

Обсуждение

Частота развития ССС за период наблюдения 16 месяцев у пациентов на ПГД оказалась в нашем исследовании достаточно высокой – 25,6%. Вполне объяснимо, что частота ССС (как фатальных, так и нефатальных) нарастает по мере увеличения квартильного уровня NT-proBNP. Это можно связать с тем, что концентрация NT-proBNP нарастает по мере прогрессирования структурных (ремоделирование миокарда) и функциональных (развитие систолической дисфункции левого желудочка) изменений сердца на ПГД, что закономерно увеличивает риск возникновения ССС [9].

Необходимо отметить, что ССС не развивались у пациентов с концентрацией прогормона менее 1127 пг/мл, что требует проведения дальнейших исследований, поскольку по данным ряда авторов уровень NT-proBNP < 1200 нг/л у пациентов с ХБП не всегда является диагностическим в отличие от данных значений в общей популяции [10].

В нашем исследовании NT-proBNP продемонстрировал хорошую прогностическую ценность в качестве предиктора ССС. Полученные результаты позволили установить, что концентрацию NT-proBNP 2093 пг/мл можно использовать в качестве точки отсечения NT-proBNP для прогнозирования ССС в диализной популяции с высокой чувствительностью (84,2%) и хорошей специфичностью (58,2%). Выше указанной концентрации чувствительность указанного предиктора ССС повышается, но одновременно снижается специфичность, что приводит к увеличению числа отрицательных результатов.

Необходимо также обсудить повышенный додиализный уровень сывороточного натрия и более высокое СДЛА пациентов, у которых развились ССС. Повышенная концентрация натрия до диализа ассоциирована

с большей междиализной прибавкой. В то же время повышение СДЛА возникает в ответ на возникновение постнагрузки у гипергидратированных пациентов. Таким образом, оба показателя косвенно свидетельствуют о наличии у пациентов гипергидратации, что увеличивает риск неблагоприятного исхода на ПГД [11].

Меньший недельный объем субституата у пациентов с ССС в исследуемой популяции соответствует имеющимся данным о том, что большие объемы замещающего раствора ассоциированы с меньшей частотой ССС и улучшают прогноз на ПГД [12].

Заключение

Сывороточный уровень NT-proBNP у пациентов, получающих программную экстракорпоральную терапию, существенно превышает средние значения в общей популяции. Можно полагать, что NT-proBNP при концентрации в сыворотке крови в диапазоне 1127–2093 пг/мл может использоваться в качестве предиктора высокого риска развития ССС в диализной популяции. Выраженные структурные изменения миокарда, систолическая дисфункция левого желудочка и гипергидратация – факторы, способствующие развитию ССС на ПГД. Большие объемы замещающего раствора на ПГД ассоциированы с меньшей частотой ССС в диализной популяции.

Ограничения

Исследование проведено на сравнительно небольшой выборке пациентов, которые взяты под наблюдение на разных сроках программной экстракорпоральной терапии. Время проспективного наблюдения в нашем исследовании было ограничено 16 месяцами, поэтому долгосрочная прогностическая способность NT-proBNP не изучена. Необходимо продолжить проспективное наблюдение и изучить полученные результаты на большей выборке пациентов. Взаимосвязь прогормона с объемными эхокардиографическими параметрами и гипергидратацией не описана подробно, поскольку это не было целью исследования. Следует проявлять осторожность при экстраполяции выводов настоящего исследования на пациентов из других диализных популяций.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 26.03.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(Suppl 3):iii28–34. DOI: 10.1093/ndt/gfy174
2. McCullough PA, Chan CT, Weinhandl ED, Burkart JM, Bakris GL. Intensive Hemodialysis, Left Ventricular Hypertrophy, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;68(5):S5–14. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.05.025
3. Bhatti NK, Karimi Galoughi K, Paz Y, Nazif T, Moses JW, Leon MB et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Disease in Advanced and End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(8):e003648. DOI: 10.1161/JAHA.116.003648

4. Kara K, Lehmann N, Neumann T, Kälsch H, Möhlenkamp S, Dykun I et al. NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:155–61. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.082
5. Zhu Q, Xiao W, Bai Y, Ping Y, Leiming L, Peng G et al. The prognostic value of the plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level on all-cause death and major cardiovascular events in a community-based population. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:245–53. DOI: 10.2147/CIA.S98151
6. Chen Y-H, Fu Y-C, Wu M-J. NT-ProBNP Predicts Total Mortality, Emergency Department Visits, Hospitalization, Intensive-Care Unit Admission, and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):238. DOI: 10.3390/jcm8020238
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. DOI: 10.1002/ejhf.592
8. Sedov D.S., Fedotov E.A., Rebrov A.P. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in hemodialysis patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):46–51. [Russian: Седов Д.С., Федотов Э.А., Ребров А.П. Диагностическое значение N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида у пациентов на программном гемодиализе. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):46–51]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3621
9. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, Chiodini P, Ravera M, Pieracci L et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(2):271–9. DOI: 10.2215/CJN.06980615
10. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *European Heart Journal*. 2012;33(16):2001–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq509
11. Tabinor M, Elphick E, Dudson M, Kwok CS, Lambie M, Davies SJ. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):4441. DOI: 10.1038/s41598-018-21226-y
12. Daugirdas JT. Lower cardiovascular mortality with high-volume hemodiafiltration: a cool effect? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;31(6):853–6. DOI: 10.1093/ndt/gfv412