

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ АКТИВНОСТИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В.А. КОКОРИН
В.А. ЛЮСОВ
О.Ю. ШАЙДЮК

*Российский государственный
медицинский университет,
г. Москва*

В статье представлены данные об активности различных нейрогуморальных систем у больных инфарктом миокарда и их роли в развитии наиболее опасных осложнений заболевания. Рассматривается возможность прогнозирования течения отдаленного периода инфаркта миокарда и развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от повышения активности отдельных нейрогормонов. Обсуждаются новые наиболее перспективные для внедрения в ближайшем будущем в широкую клиническую практику нейрогормональные маркеры (СТргоЕТ1, MRproADM и коцептин).

Ключевые слова: нейрогуморальные системы, инфаркт миокарда, прогностические маркеры, сердечная недостаточность.

Несмотря на внедрение в клинику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения, смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации продолжает превалировать в структуре общей смертности, составив в 2008 г. почти 57%. На долю ИБС приходится 47% всех случаев смерти, треть из которых, составляет летальность от инфаркта миокарда. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России намного выше, чем в странах Западной Европы и США и, что особенно тревожно, увеличивается на протяжении последних 30 лет.

Ежегодно в мире отмечается более 15 миллионов новых случаев инфаркта миокарда (ИМ). Отдаленные последствия ИМ сказываются спустя месяцы и годы. Так, по данным Американской Ассоциации Сердца в течение 6 лет после ИМ, 18% мужчин и 35% женщин переносят повторный ИМ, 22% мужчин и 46% женщин становятся инвалидами из-за развития тяжелой сердечной недостаточности (СН), а у 30–40% больных развивается дисфункция левого желудочка (ЛЖ).

Активация циркулирующих (плазменных) и локальных (миокардиальных) нейрогормональных систем играет важную роль в патогенезе ИМ и его осложнений и первоначально носит компенсаторный характер для поддержания адекватной насосной функции сердца в ответ на гемодинамическую перегрузку и уменьшение массы функционирующего миокарда, однако в последующем может приобретать дезадаптивный характер. Большинство нейрогуморальных сдвигов опосредуется в виде вазоконстрикторных и вазодилататорных реакций. Первые реализуются через симпатoadреналовую систему (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), вазопрессин, антидиуретический гормон, серотонин, эндотелин, тромбоксан А₂; вторые – через калликреин-кининовую систему, систему натрийуретических пептидов (НУП), простагландины I₂ и E₂, эндотелий зависимый расслабляющий фактор, адреномедуллин и другие.

Клиническая значимость повышения уровня отдельных нейрогормонов и оптимальные сроки их оценки продолжают уточняться. По данным Rouleau J.L. (1994) и соавт., определявших содержание нейрогормонов при выписке из стационара, большее число сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки после ИМ отмечалось при повышении активности ренина плазмы (АРП), альдостерона, норадреналина (НА), предсердного НУП и вазопрессина. Однако при многофакторном анализе независимыми прогностическими маркерами сердечно-сосудистой смертности являлись только активность ренина плазмы и ПНУП. Уровни АРП, альдостерона, предсердного НУП и вазопрессина служили предикторами комбинированной конечной точки (смертности, развития тяжелой СН и повторного ИМ) [29]. Benedict C.R. и соавт. (1996), напротив, выявили большую прогностическую значимость определения уровня норадреналина по сравнению с предсердным НУП и ренином [4].



Симпато-адреналовая система.

Инфаркт миокарда является стрессовой ситуацией, активирующей симпато-адреналовую систему (САС). Наиболее высокое содержание катехоламинов в крови у больных ИМ наблюдается в первые сутки заболевания, особенно в течение первого часа после появления болей. Степень гиперкатехоламинемии напрямую зависит от размеров зоны некроза. Катехоламины, действуя на β 1-адренорецепторы, вызывают повышение сократимости миокарда, учащение сердечного ритма с укорочением фазы диастолы, что приводит к уменьшению эффективного кровоснабжения интактного миокарда и способствует расширению зоны некроза. С другой стороны, стимуляция катехоламинами рецепторного аппарата миокарда вызывает увеличение циклического АМФ в кардиомиоцитах, активацию фосфолипаз, интенсификацию перекисного окисления липидов, что сопровождается накоплением свободных радикалов и нарастанием концентрации внутриклеточного кальция с повышением потребности миокарда в кислороде, усилением дисфункции и гибели кардиомиоцитов, формированием оглушенного и гибернирующего миокарда, развитием желудочковых аритмий. Кроме того, под влиянием катехоламинов усиливается агрегация тромбоцитов с выделением в больших количествах тромбоксана А₂, обладающего вазоконстрикторным эффектом, что значительно ухудшает микроциркуляцию и, тем самым, кровоснабжение интактного миокарда.

Повышенная активность САС вызывает активацию РААС, стимулируя β 1-адренорецепторы, расположенные на поверхности клеток юкстагломерулярного аппарата почек, циркулирующими катехоламинами.

При неосложненном течении инфаркта миокарда к моменту выписки больного из стационара содержание норадреналина и адреналина в крови приходит к норме, но остается повышенным у больных со сниженным сердечным выбросом. Сохраняющаяся в течение длительного времени гиперактивация САС способствует формированию и прогрессированию сердечной недостаточности вследствие значительного повышения потребности миокарда в кислороде, высокого периферического сопротивления сосудов, увеличения ОЦК, уменьшения плотности β -адренорецепторов в цитоплазматической мембране кардиомиоцитов в связи с их интернализацией в цитозольные везикулы, непосредственного кардиотоксического и проаритмогенного эффекта.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Активация РААС начинается в ранние сроки ИМ, отмечается у большинства больных и затрагивает как циркулирующее, так и тканевое звенья системы. Происходит увеличение содержания ренина и ангиотензина II (А-II) в крови, возрастает экспрессия АПФ и рецепторов к А-II в пораженном миокарде и перинфарктной зоне, а также активируются другие тканевые ферменты, способствующие образованию А-II [9]. Ведущая роль в образовании А-II в ранние сроки ИМ принадлежит циркулирующей РААС, а в последующем начинает преобладать его тканевый синтез. По мнению многих авторов в ремоделировании миокарда после ИМ ведущую роль играет тканевая РААС, регулируемая химазой, катепсинами и тонином, а не АПФ [16, 22]. Именно ангиотензин II, вырабатываемый в тканевой РААС, принимает самое непосредственное участие в процессах гипертрофии и гиперплазии - стимулирует рост фибробластов, синтез коллагена, изменения генетического ответа клетки, ведущего к активации апоптоза. Активация РААС ведет к повышению выработки некоторых цитокинов (P, L, E-селектинов, интерлейкинов-6 и 8, фактора некроза опухоли α) и эндотелина-1. Провоспалительные цитокины обладают отрицательным инотропным действием и вазоконстрикторным эффектом за счет нарушения эндотелий зависимой дилатации артериол. Кроме того, цитокины способствуют разрушению внеклеточного коллагенового матрикса миокарда, гипертрофии кардиомиоцитов и дилатации желудочков, усиливая процессы ремоделирование сердца [2].

Ангиотензин II стимулирует образование альдостерона и вазопрессина, что сопровождается повышением преднагрузки в результате увеличения объема циркулирующей крови за счет задержки натрия и воды, и периферической вазоконстрикции. А-II обладает ферментативной активностью в отношении брадикинина, вызывая его инактивацию, что снижает выработку эндотелием сосудов NO и простагландинов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции.

Альдостерон способствует отложению коллагена III типа в миокарде и стенках сосудов, вызывая их фиброзное ремоделирование. Повышенный уровень альдостерона в плазме у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при поступлении в стационар и в более поздние сроки ассоциируются с ранними и отдаленными неблагоприятными исходами, в том числе смертностью и повторными госпитализациями по поводу сердечной недостаточности [5, 27].

Доказана важная роль гиперактивации РААС в возникновении желудочковых нарушений ритма сердца у больных ИМ за счет повышения тонуса симпатической нервной системы, выброса катехоламинов и выведения калия с мочой [31].

К моменту выписки пациента из стационара уровни ангиотензина II, ренина и альдостерона плазмы крови в большинстве случаев снижаются. У больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ продукция циркулирующих и тканевых эффекторов РААС, напротив, повышается [9]. Повышенная активность РААС поддерживает высокий уровень вазопрессина, провоспалительных цитокинов и НУП в крови.

Все эти процессы приводят к патологическому ремоделированию ЛЖ и развитию как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда.

Система натрийуретических пептидов.

Мозговой натрийуретический пептид типа В (МНУП) продуцируется миокардом желудочков в ответ на повышение напряжения их стенки и является антагонистом ангиотензина II, эндотелина, вазопрессина и альдостерона. МНУП обладает вазодилатирующим, диуретическим и натрийуретическим свойствами, тормозит процессы клеточного роста и препятствует развитию фиброза. МНУП является наиболее изученным и широко используемым маркером тяжести ХСН и дисфункции ЛЖ [11, 13].

В последние годы большее распространение получило определение содержания не самого МНУП, а его неактивного N-терминального фрагмента предшественника (NTproBNP), который является более стабильным, дольше сохраняется в крови и по прогностической значимости не уступает МНУП [17]. К сожалению, хотя определение МНУП или NTproBNP и используется для диагностики СН и оценки эффективности проводимой терапии, но не дает никакой информации об этиологии заболевания или необходимой тактике лечения.

Morita E. и соавт. (1993) одними из первых выявили значительное повышение уровня МНУП у больных инфарктом миокарда и предположили, что степень активации МНУП может отражать тяжесть дисфункции ЛЖ [23]. De Lemos J.A. с соавт. (2001) предложили определение уровня МНУП для оценки риска при всех формах острого коронарного синдрома (ОКС). В исследовании OPUS-TIMI-16 авторами определялась концентрация МНУП в крови у 2525 пациентов с ОКС в среднем через 40 часов после возникновения симптомов ишемии. Увеличение содержания данного пептида ассоциировалась с повышенным риском смерти, развития сердечной недостаточности и повторного ИМ, как через 30 дней, так и спустя год после ОКС. Связь между долгосрочным риском смерти и уровнем МНУП не зависела от изменений на ЭКГ, уровня тропонина I, функции почек и наличия клинических признаков СН [10]. Последующие исследования подтвердили важную роль МНУП и NTproBNP как предикторов смерти и развития ХСН у больных, перенесших ИМ [26, 30].

Система вазопрессина.

Вазопрессин вызывает вазоконстрикцию коронарных и периферических артерий, увеличивая постнагрузку и способствуя развитию гипертрофии миокарда.

Активность системы вазопрессина при инфаркте миокарда оставалась до недавнего времени малоизученной, поскольку отсутствовала точная, воспроизводимая и надежная методика ее оценки. В 2007 г. Khan S.Q. и соавт. предложили определять концентрацию копептина, гликопептида из 39 аминокислот, являющегося C-концевым фрагментом прогормона вазопрессина [19]. Копептин секретируется в эквивалентном вазопрессину количестве и остается стабильным в течение нескольких суток. В исследовании LAMP оценивалась прогностическая значимость копептина по сравнению с NTproBNP у 980 больных ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST. Пик содержания копептина приходился на 1-е сутки ИМ. Во всей популяции больных уровень копептина, измеренный на 3-5 сутки, был значительно выше у умерших пациентов и больных с СН. Содержание копептина не зависело от пола, локализации ИМ, анамнеза



ИМ и артериальной гипертензии, проведенного тромболизиса. Концентрация копептина была выше у больных с анамнезом СН, диабетом, ИМ с подъемом сегмента ST, со 2-м и выше классом СН по Киллипу.

Результаты исследования LAMP показали, что у больных ИМ отмечается активация системы вазопрессина, а копептин является независимым от традиционных факторов риска предиктором смерти и развития СН. Точность прогноза увеличивается у пациентов с высоким уровнем NTproBNP (>900 пмоль/л). С помощью обоих маркеров можно стратифицировать больных ИМ в группы низкого, промежуточного и высокого риска. Тем не менее, ни один из этих биомаркеров не предсказывал развитие повторного ИМ.

По другим данным, у больных с подозрением на ИМ определение уровня копептина может позволить исключить этот диагноз уже в ранние сроки, особенно в сочетании с отрицательным тестом на тропонин Т [28].

Адреномедуллин.

Пептидный гормон адреномедуллин (АДМ), состоящий из 52 аминокислот, образуется в мозговом веществе надпочечников. Он также содержится в тканях легких, почек, сердца и эндотелии сосудов. Основное действие АДМ заключается в мощном сосудорасширяющем эффекте, в связи с чем его называют гипотензивным пептидом. Адреномедуллин подавляет не только базальный, фоновый уровень образования альдостерона, но и его секрецию, стимулированную высоким уровнем калия в плазме крови или действием ангиотензина II, а также обладает свойствами антиоксиданта.

Содержание адреномедуллина и его прогностическая значимость у больных ИМ впервые были изучены Nagaya N. и соавт. (1999). На 2-е сутки заболевания уровень АДМ в плазме достоверно повышался почти в 3 раза по сравнению с группой контроля, а концентрация адреномедуллина отрицательно коррелировала с уровнем фракции выброса (ФВ) ЛЖ при поступлении. Связи с другими показателями гемодинамики выявлено не было. Среди всех неинвазивных показателей повышенный уровень АДМ оказался единственным независимым предиктором отдаленной смерти после ИМ [24].

Katayama T. и соавт. (2005) изучили влияние уровня АДМ на систолическую функцию ЛЖ у пациентов с первичным ИМ после успешно выполненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Функция ЛЖ оценивалась по данным вентрикулографии сразу после ЧКВ и через 3 недели. Уровень ФВ ЛЖ у больных с повышенным и нормальным содержанием АДМ в острой фазе ИМ не отличался. В подострой фазе уровень ФВ и ее прирост были ниже при повышенном содержании АДМ. Многофакторный анализ подтвердил, что концентрация АДМ в плазме является независимым предиктором смерти и нарушения систолической функции ЛЖ. У пациентов с повышенным уровнем АДМ значительно чаще отмечалось развитие кардиогенного шока. Концентрация АДМ в ранние сроки ИМ коррелирует с выраженностью СН и риском смерти [18].

По данным Khan S.Q. и соавт. (2007) у больных ОКС более точным прогностическим маркером по сравнению с адреномедуллином является средний фрагмент его прогормона (MR-proADM). Концентрация MR-proADM определялась у 983 больных на 3-5 сутки ИМ [20]. Аналогичные результаты были получены и у больных с острой сердечной недостаточностью в исследовании BACH [8].

Dhillon O.S. и соавт. (2010) определяли уровень MR-proADM у больных ИМ без элевации сегмента ST. Его содержание оказалось повышенным как при поступлении, так и при выписке из стационара. Высокий уровень MR-proADM ассоциировался с повышенным риском летального исхода или развития СН. Уровень MR-proADM >1.11 нмоль/л являлся достоверным предиктором ранней смертности и при добавлении к шкале GRACE позволял увеличить ее прогностическую значимость [12].

Эндотелины.

Эндотелин-1 (ЕТ1) или более стабильный С-концевой фрагмент про-эндотелина-1 (СТproЕТ1) также являются независимыми предикторами смерти и развития ХСН после ИМ [7]. ЕТ1 – мощный сосудосуживающий пептид, содержащийся в эндотелии сосудов, а также в легких, почках и гладкой мускулатуре. Он активирует ЕТА- и ЕТВ-рецепторы. ЕТА-рецепторы расположены преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов и регулируют вазоконстрикцию и захват натрия, а ЕТВ-рецепторы

расположены в эндотелии и опосредуют высвобождение оксида азота, натрийурез и диурез. Эндотелин-1 оказывает негативное влияние на течение ИМ, увеличивая зону некроза и снижая коронарный кровоток. Содержание ET₁ увеличивается с первых часов ИМ, возвращаясь к нормальным значениям при неосложненном течении заболевания через 24 часа. Степень повышения ET₁ зависит от тяжести заболевания, достигая максимума у больных с кардиогенным шоком [6, 32]. При инфаркте миокарда с пристеночным тромбозом левого желудочка уровень ET₁ сохраняется повышенным и в более поздние сроки. Обнаружена положительная корреляционная зависимость между уровнем плазменной активности ET₁ в подостром периоде заболевания и размерами камер сердца, давлением наполнения ЛЖ, давлением в легочной артерии; отрицательная - с параметрами систолической функции ЛЖ [3]. Однако определение ET₁ может быть проблематичным из-за его нестабильности и связывания с рецепторами и другими белками. Измерение концентрации СТргоET₁ косвенно позволяет оценить активность эндотелиальной системы. СТргоET₁ также повышается при ИМ и его высокое содержание является предиктором летального исхода или развития СН, вне зависимости от возраста, класса СН по Killip и данных анамнеза. Наибольшая концентрация СТргоET₁ в плазме отмечается на 2-е сутки ИМ [21].

Niccoli G. и соавт. (2006) выявили, что высокий уровень эндотелина-1 связан с возникновением феномена no-reflow при чрескожной реваскуляризации миокарда у пациентов с первичным ИМ. Эти данные позволяют предположить, что применение антагонистов ET-1 может оказаться эффективным в лечении и предупреждении феномена no-reflow при экстренных и отсроченных эндоваскулярных вмешательствах [25].

Таким образом, активация нейрогормональных систем в остром периоде ИМ способствует расширению зоны некроза, развитию ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и острой сердечной недостаточности. Сохраняющееся повышение активности нейрогормональных систем в более поздние сроки после перенесенного инфаркта миокарда приводит к развитию патологического ремоделирования сердца, что проявляется синдромом хронической сердечной недостаточности, дисфункцией миокарда ЛЖ и нарушениями ритма сердца.

Несмотря на большое количество выявленных и изучаемых нейрогормонов, наши знания о роли этих пептидов в развитии ИМ и его осложнений по-прежнему весьма ограничены. Механизмы влияния нейрогормонов на прогноз также до конца не изучены. В большинстве исследований в качестве конечных точек используются показатели летальности или основные сердечно-сосудистые осложнения, поскольку их легко определить, но все они могут быть следствием различных патофизиологических процессов. Определяемые в настоящее время нейрогормоны не позволяют проводить целенаправленное лечение. Поэтому любые рандомизированные исследования, основанные на оценке уровня нейрогормонов для коррекции терапии, представляют огромный не только научный, но и практический интерес. Наиболее перспективными для внедрения в ближайшем будущем в широкую клиническую практику нейрогормонами являются СТргоET₁, MRргоADM и копептин.

Хотя есть данные, подтверждающие, что определение сразу нескольких нейрогормонов может повысить прогностическую значимость тестов, их оптимальная комбинация для диагностики и лечения ИМ до сих пор не установлена. Существуют доказательства того, что оценка «комплексной панели» нейрогормонов позволит улучшить диагностику, стратификацию риска и прогноза у больных ИМ, а также более точно выбирать препарат для воздействия на определенный процесс [7]. Определение сразу нескольких показателей может быть использовано при создании алгоритма для принятия клинических решений. Тем не менее, в настоящее время эта цель представляется все еще далекой.

Литература

1. Белов, Ю.В. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка/ Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Русский Медицинский Журнал. – 2002. – Т.10, №10. – С. 469-471.
2. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца // Клиническая медицина. – 2004. – №5. – С. 4-7.



3. Пивовар, С.Н. Динамика уровня эндотелина-1 и параметров функционального состояния сердца у больных с осложненным течением инфаркта миокарда / С.Н. Пивовар// Укр. мед. часопис 2000;4(18):140-143.
4. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators/ Benedict C.R. [et al.]// *Circulation* 1996;94(4):690-7.
5. High Plasma Aldosterone Levels on Admission Are Associated With Death in Patients Presenting With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction / Beygui F.[et al.] // *Circulation* 2006;114:2604-10.
6. Cernacek, P. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock / P. Cernacek, D.J. Stewart // *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:562-567
7. Chan, D. Biomarkers in acute myocardial infarction / D. Chan, Leong L.Ng. // *BMC Medicine* 2010, 8:34doi:10.1186/1741-7015-8-34.
8. Coletta, A.P. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, beta-interferon study, BACH, and ATHENA / A.P. Coletta, A.L. Clark, J.G. Cleland // *Eur J Heart Fail* 2009 Feb;11(2):214-9.
9. Dargie, H.J. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction / H.J. Dargie, M. McAlpine, J.J. Morton// *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9 (Suppl 2): S21-S24.
10. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / De Lemos J.A.[et al.]// *N Eng J Med* 2001;345:1014-1021.
11. Dickstein, K. Natriuretic peptides in detection of heart failure / K. Dickstein // *Lancet* 1998;351:P.4-7.
12. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin levels taken on admission and discharge in non-ST-elevation myocardial infarction The LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) II Study / Dhillon O.S. [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2010;56:125-133.
13. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure / Doust J.A. [et al.] // *Arch Intern Med* 2004;164:1978-84.
14. Ferguson, J.J. Highlights of the 48th scientific sessions of the American College of Cardiology. OPUS TIMI 16 / J.J. Ferguson // *Circulation* 1999;100:570-75.
15. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes / Galvani M. [et al.] // *Circulation* 2004;110:128-134
16. Grinstead, W.C. The myocardial renin-angiotensin system: existence, importance and clinical implications / W.C. Grinstead, J.B. Young // *Am Heart J* 1992;123:1039-1045.
17. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
18. Relationship Between Adrenomedullin and Left-Ventricular Systolic Function and Mortality in Acute Myocardial Infarction / Katayama T. [et al.] // *Angiology* January/February 2005;56:35-42.
19. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study / Khan S.Q. [et al.] // *Circulation* April 24, 2007;115:2103-2110.
20. Prognostic Value of Midregional Pro-Adrenomedullin in Patients With Acute Myocardial Infarction / Khan S.Q. [et al.] // *J Am Coll Cardiology* 2007;49:1525-1532.
21. C-terminal pro-endothelin-1 offers additional prognostic information in patients after acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study / Khan S.Q. [et al.] // *Am Heart J* 2007;154:736-742.
22. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: does the cardiac renin-angiotensin system play a role? / Lindpaintner K. [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; v. 20 (Suppl I), P. S41-47.
23. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction / Morita E. [et al.] // *Circulation* 1993 Jul;88(1):82-91.
24. Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction / Nagaya N [et al.] // *Heart* 1999 May; 81(5):483-487.
25. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. *Eur Heart J/ Niccoli G. [et al.]* 2006;27(15):1793-98.
26. Omland T., Persson A., Ng L. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // *Circulation* 2002;106:2913-2918.
27. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction / Palmer B.R.[et al.] // *Eur Heart J* 2008;29 (20):2489-2496.
28. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction / Reichlin T. [et al.] // *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-68.
29. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril / Rouleau J.L. [et al.] // *J Am Coll Cardiology* 1994;24:583-591.

30. Brain natriuretic peptide facilitates severity classification of stable chronic heart failure with left ventricular dysfunction / Sakurai S. [et al.] // Heart 2003;89:661-662.

31. Sigurdsson, A. The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and postmyocardial infarction / A. Sigurdsson, K. Sweldberg // Am Heart J 1996;132:229-234.

32. Tomoda, H. Plasma endothelin-1 in acute myocardial infarction with heart failure / H. Tomoda // Am Heart J 1993;125:667-672.

THE PROGNOSTIC IMPORTANCE OF NEUROHUMORAL ACTIVATION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

V.A. KOKORIN
V.A. LUSOV
O.Y. SHADYUK

*Russian State Medical
University, Moscow*

In this article data according activity of the different neurohumoral systems in patients with myocardial infarction and its' influence on development of the most dangerous complications is presented. The possibility of long-term clinical course of myocardial infarction and chronic heart failure development prediction in dependence of different neurohormones elevation is considered. The novel biomarkers (such as CTproET₁, MRproADM and copeptine) perspective for the clinical practice usage in the nearest future are discussing.

Key words: neurohumoral systems, myocardial infarction, prognostic markers, heart failure.