DOI: 10.18087/cardio.2634

Скворцов А. А. [1], Нарусов О. Ю. [1], Муксинова М. Д. [1], Протасов В. Н. [1],
Протасова Д. Е. [2], Кузнецова Т. В. [1], Масенко В. П. [1], Терещенко С. Н. [1]
[1] – ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а,
[2] – ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность,
декомпенсация сердечной недостаточности, биомаркеры, NT-proBNP, растворимый ST2-рецептор

Ссылка для цитирования: Скворцов А. А., Нарусов О. Ю., Муксинова М. Д., Протасов В. Н., Протасова Д. Е., Кузнецова Т. В. и др. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. Кардиология. 2018;58(S12):27–41

Резюме

Цель. Мониторирование концентрации современных биомаркеров для оценки эффективности длительного лечения больных после острой декомпенсации СН (ОДСН). *Материалы и методы.* В исследование было включено 100 пациентов с тяжелой декомпенсированной ХСН III–IV ФК и ФВ ЛЖ <40% вследствие ИБС, ДКМП или АГ. При выписке из клиники больные распределялись на группы низкого (NT-proBNP <1400 пг/мл) (контрольная, n=30) и высокого (NT-proBNP≥1400 пг/мл) риска (n=70). Пациенты высокого риска были рандомизированы на 2 группы лечения: группу мониторирования концентрации NT-proBNP (МКНП) (n=35) и группу стандартной терапии (n=35). На момент завершения исследования из больных этих двух групп была сформирована группа больных, некомплаентных требованиям протокола (n=10). *Целью* лечения было снижение концентрации NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или ≥50% от исходного уровня. Исходно при выписке, а также через 3 и 6 месяцев, лечения помимо NT-proBNP, определялись концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2 (sST2), копетина, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), галектина-3 и высокочувствительного тропонина Т (вчТрТ). *Результаты.* Наиболее сильные корреляционные связи выявлены между изменением за время наблюдения концентраций (Δ%) NT-proBNP, копептина и sST2 и изменением ФК ХСН, величины пройденной дистанции 6-мин теста ходьбы, баллов по ШОКС, качества жизни, ФВ ЛЖ и E/E' (p <0,001). Частота развития сердечно-сосудистых событий была напрямую связана со степенью снижения и/или повышения концентрации биомаркеров. Больные группы МКНП имели наименьший риск развития неблагоприятных клинических исходов при снижении концентрации NT-proBNP <988,5 пг/мл через 6 месяцев лечения или ≥ 50% от исходного уровня при выписке из стационара. У этих пациентов средняя Δ% составляла соответственно для NT-proBNP – 60,7±8,5%, для sST2–34,03±17,6% и для копептина –32,41±8,8% [ОР при 95% ДИ 0,08 (0,02–0,36), p <0,0001]. Значимое увеличение риска развития сердечно-сосудистых событий наблюдалось только при значительном повышении концентрации NT-proBNP >50% [ОР при 95% ДИ = 3,8 (1,13–13,0), p=0,03], и наибольшая частота их развития была зарегистрирована в группе некомплаентных пациентов (110%). Помимо NT-proBNP, для значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных в исследовании было необходимо достичь снижения концентрации sST2 менее чем 30 нг/мл или более чем на 24,9% (Δ%) к концу наблюдения [ОР (95% ДИ=0,1 (0,02–0,5), p=0,004]. *Заключение.* Среди современных биомаркеров изменение концентраций NT-proBNP, sST2 и копептина наиболее точно отражает изменение клинического, функционального статуса, качества жизни и ЭхоКГ параметров больных СН при длительном наблюдении. Наименьший риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных после перенесенной декомпенсации наблюдается при снижении концентрации NT-proBNP <988,5 пг/мл через 6 месяцев лечения или ≥50% от исходного уровня при выписке из стационара. Для снижения риска смерти/декомпенсации/госпитализации необходимо добиваться снижения концентрации sST2 более чем на –24,9% от исходных значений и менее чем 30 нг/мл при длительном лечении после перенесенной декомпенсации СН.

Skvortsov A. A. [1], Narusov O. Yu. [1], Muksinova M. D. [1], Protasov V. N. [1],
Protasova D. E. [2], Kuznetsova T. V. [1], Masenko V. P. [1], Tereshchenko S. N. [1]
[1] – FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry
of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia,
[2] – National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, Bldg. 3, Moscow 101990, Russia

Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up

Keywords: chronic heart failure, decompensated heart failure, biomarkers, NT-proBNP, soluble ST2 receptor

For citation: Skvortsov A. A., Narusov O. Yu., Muksinova M. D., Protasov V. N., Protasova D. E., Kuznetsova T. V. et al. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. Kardiologiia. 2018;58(S12):27–41

Summary

Aim. Monitoring of concentrations of modern biomarkers to evaluate the efficacy of long-term treatment of patients after acute decompensated HF (ADHF). *Materials and Methods.* The study included 100 patients with severe decompensated FC II–IV CHF and LV EF <40% due to IHD, DCMP or AH. At discharge from the hospital, patients were divided into groups of low (NT-proBNP<1400 pg/ml) (control, n=30) and high (NT-proBNP≥1400 pg/ml) risk (n=70). Patients at high risk were randomized to two treatment groups, a group of NT-proBNP monitoring (NPM) (n=35) and a group of standard therapy (n=35). At the end of the study, noncompliant patients were isolated from these two groups into a separate group (n=10). The aim of the treatment was decreasing the NT-proBNP concentration to less than 1000 pg/ml and/or ≥50% of the baseline level. In addition to the soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) receptor, concentrations of copeptin, neutrophil gelatinase associated lipocalin (NCAL), galectin 3, and high-sensitivity troponin T were measured at discharge from the hospital (baseline) and at three and 6 months of treatment. *Results.* The strongest correlations were found between changes in concentrations (Δ%) of NT-proBNP, copeptin, and sST2 and changes in CHF FC, 6-min walk distance, CCS, quality of life, LV EF, and E/E' (p<0.001). The incidence of cardiovascular events was directly related with the degree of decrease and/or increase in biomarker concentration. Patients of the NPM group had the lowest risk of adverse clinical outcome upon a decrease in NT-proBNP <988.5 pg/ml at 6 months of treatment or > 50% of the baseline level at discharge from the hospital. For these patients, the mean Δ% was 60.7±8.5% for NT-proBNP, 34.03±17.6% for sST2, and 32.41±8.8% for copeptin [OR at 95% CI 0.08 (0.02–0.36), p <0.0001]. A significant increase in the risk for cardiovascular events was observed only at a considerable increase in NT-proBNP >50% [OR at 95% CI 3.8 (1.13–13.0), p=0.03], and the highest incidence of cardiovascular events was observed in the group of noncompliant patients (110%). Besides NT-proBNP, to significantly decrease the risk of cardiovascular events, it was necessary to achieve a decrease in sST2 concentration to less than 30 ng/ml or by more than 24.9% (Δ%) at the end of follow-up [OR (95% CI: 0.1 (0.02–0.5), p=0.004]. *Conclusion.* Among the modern biomarkers, changes in NT-proBNP, sST2, and copeptin concentrations most accurately reflect changes in the clinical and functional status, quality of life, and EchoCG parameters in HF patients during long-term monitoring. The lowest risk for adverse clinical outcomes was observed in post-decompensation patients with a decrease in NT-proBNP <988.5 pg/ml after 6 months of treatment or ≥50% of baseline upon discharge from the hospital. The sST2 concentration has to be reduced by more than 24.9% of baseline and less than 30 ng/ml in the course of long-term treatment after decompensated HF.

Наблюдение и лечение больных после острой декомпенсации СН (ОДСН) является важнейшей проблемой мирового здравоохранения [1–4]. Пациенты после перенесенной декомпенсации имеют наиболее высокий риск смерти/повторной госпитализации на протяжении всего первого года после выписки из стационара. Годичная смертность у этих больных составляет 16,4–23,2%, достигая 29% при учете госпитальной летальности [2, 4–6]. Частота повторных госпитализаций пациентов после ОДСН особенно высокá в течение первых 30 дней после выписки из стационара и может доходить до 20–25% [3], составляя 56,4% от общего числа госпитализаций в течение года [2].

В этой связи оценка риска пациента в отношении развития повторной декомпенсации/смерти в течение первого года после перенесенной ОДСН крайне важна и актуальна, что позволяет врачу своевременно провести необходимые лечебные мероприятия и не допустить развития худшего сценария событий у конкретного больного. Но определение исходного риска лишь позволяет нам выделить пациентов, требующих более пристального наблюдения и лечения в будущем. Серийное измерение концентрации биомаркера может выступать в качестве оценки эффективности проводимого лечения, успешности проводимых лечебных мероприятий и критерия перехода пациента из высокого риска развития возможной декомпенсации/госпитализации/смерти в более низкий риск наступления этих нежелательных событий при наличии известных доказанных отрезных значений для конкретного биомаркера.

Показано, что серийное измерение концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP)/N-концевого фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP) может служить дополнительным маркером оценки эффективности проводимого лечения, помимо изменения симптомов ХСН, а также тем инструментом, который может быть использован в качестве критерия при принятии решения у конкретного пациента [7, 8].

Современные биомаркеры [натрийуретические пептиды (НУП) (BNP/NT-proBNP), растворимый рецептор подавления туморогенности 2 (sST2), копетин (CT-proAVP), липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), галектин-3 (Gal-3), высокочувствительные тропонины T и I (вчТрТ и I) и др.], отражающие различные звенья патогенеза СН, в значительной мере расширяют и дополняют возможности клинико-инструментальных данных в оценке прогноза и стратификации риска больного СН [6, 9–12].

В то же время на сегодняшний день имеются лишь единичные исследования, оценивающие возможность использования длительного контроля концентрации современных биомаркеров в сопоставлении с НУП для оценки эффективности при лечении больных СН [13–15].

С нашей точки зрения, мониторирование концентрации современных биомаркеров может принести наибольшую пользу при лечении больных с ОДСН после выписки из стационара, имеющих самый высокий риск смерти по сердечно-сосудистой причине/госпитализаций из-за СН и требующих оптимизации рекомендованной терапии в амбулаторных условиях. Именно этой проблеме было посвящено данное исследование.

Материалы и методы

Общая характеристика обследованных больных

В исследование было включено 100 больных [74 (74,0%) мужчины и 26 (26,0%) женщин] с декомпенсированной ХСН III–IV ФК и низкой ФВ ЛЖ (<40%). Развитие ХСН было обусловлено ИБС, дилатационной кардиомиопатией и длительно существующей АГ с формированием декомпенсированного гипертонического сердца (69/17/14; 69,0%/17,0%/14,0%). Средний возраст больных составил 61,4±10,9 лет.

Критерии включения и невключения в исследование, выбор отрезных и целевых значений NT-proBNP, дизайн исследования были подробно представлены нами ранее [8].

Исследование было одноцентровым, проспективным, проводилось на базе ОЗМСН ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Согласно требованиям протокола полное обследование больных с декомпенсацией СН проводилось при поступлении и при выписке из стационара. После устранения симптомов декомпенсации в зависимости от концентрации NT-proBNP больные распределялись в группы высокого (NT-proBNP ≥1400 пг/мл) и низкого (NT-proBNP1400 пг/мл) риска. Основные группы лечения формировались из пациентов высокого риска в результате проведения рандомизации (в соотношении 1:1): группа больных, лечение которых было ориентировано на мониторирование концентрации NT-proBNP (МКНП), и группа стандартной терапии в соответствии с рекомендациями по ведению больных ХСН. Период интенсивного лечения больных каждой группы составил 6 месяцев, в течение которого пациенты ежемесячно посещали стационар для коррекции терапии, период дальнейшего наблюдения для оценки прогноза – до 1 года. Третья группа была контрольной, состояла из больных низкого риска. Подробная характеристика пациентов трех групп представлена в таблице 1.

В качестве цели терапии больных в группе МКНП была установлена концентрация NT-proBNP менее 1000 пг/мл и/или снижение исходного уровня пептида при выписке из стационара на 50% и более за 6 месяцев наблюдения.

Оценка прогноза

Основной конечной точкой в исследовании была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ), которая включала смерть больных по сердечно-сосудистой причине, первую по счету повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН, потребовавшую применения диуретиков парентерально в амбулаторных условиях, а также успешную реанимацию. Кроме того, отдельно учитывалось общее количество повторных госпитализаций из-за СН. Информация собиралась во время визитов пациентов и по телефону. В качестве контактных данных принимались телефонные номера пациента и ближайшего родственника. Пациенты имели возможность связи по телефону с врачом в любой момент времени. В случае смерти пациента в период наблюдения уточнялась дата смерти и причина, указанная в протоколе медицинской экспертизы (при ее отсутствии уточнялись обстоятельства смерти со слов близких). Пациенты, с которыми не удалось связаться во время очередного визита, считались цензурированными.

Клинические методы исследования

Общеклиническое обследование заключалось в оценке общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, наличии и выраженности отечного синдрома, величины ЧСС и АД, проведении клинического и биохимического анализов крови, регистрации ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, рентгенографии органов грудной клетки.

Для объективизации динамики клинического состояния пациентов использовалась Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) больного ХСН (в модификации В. Ю. Мареева). Данная шкала валидирована и представляет из себя 10 пунктов, представленных вопросами. Заполнение ШОКС проводилось врачом-кардиологом на основании опроса и данных физикального осмотра пациента. Сумма баллов опросника варьирует от 0 до 20. Количество баллов по ШОКС коррелирует с ФК СН.

Оценка качества жизни проводилась с помощью «Миннесотского опросника качества жизни при СН» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Данный опросник содержит 21 вопрос об активности в различных сферах жизни, каждый из ответов в зависимости от степени выраженности подразумевает субъективную оценку в баллах от 0 до 5, лучший вариант – 0 баллов (нет симптома или ограничения функции), наихудший – 5 баллов (нарушения максимально выражены). Количество баллов отражает качество жизни больного. Большая величина набранных баллов свидетельствует о низком уровне качества жизни и, напротив, наименьшее количество баллов свидетельствует о высоком уровне качества жизни. Работа с опросником проводилась больными самостоятельно и вмешательства или коррекции врача не предусматривала.

Оценка ФК СН. Для определения функционального состояния пациентов использовалась классификация ХСН

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Группа пациентов высокого риска, мониторирование NT-proBNP (n=35)	Группа пациентов высокого риска, стандартная терапия (n=35)	Группа пациентов низкого риска (n=30)	p*
Мужской пол, n (%)	22 (62,9)	32 (91,4)	20 (66,7)	0,01
Возраст, годы	63,74±8,4	62,0±12,5	58,0±10,8	0,09
Причина ХСН: ИБС, n (%) ДКМП, n (%) ДГС, n (%)	 26 (74,3) 5 (14,3) 4 (11,4)	 24 (68,6) 9 (25,7) 2 (5,7)	 19 (63,3) 3 (10,0) 8 (26,7)	 0,63 0,21 0,05
Курение, n (%)	9 (25,7)	13 (37,1)	13 (37,1)	0,65
Ожирение, n (%)	5 (14,3)	8 (22,9)	11 (36,7)	0,21
СД 2 типа, n (%)	11 (31,4)	10 (28,6)	15 (50,0)	0,16
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	26 (74,3)	23 (65,7)	17 (56,7)	0,3
ЧКВ со стентированием, n (%)	9 (25,7)	9 (25,7)	10 (33,3)	0,7
Имплантация КВД, n (%)	3 (8,6)	4 (11,4)	–	0,18
Имплантация СРТ, n (%)	5 (14,3)	6 (17,1)	1 (3,3)	0,2
Имплантация ЭКС, n (%)	5 (14,3)	8 (22,9)	2 (6,7)	0,15
ОНМК, n (%)	9 (25,7)	8 (22,9)	4 (13,3)	0,45
Постоянная форма ФП, n (%)	15 (42,9)	18 (51,4)	4 (13,3)	0,004
АГ, n (%)	26 (74,3)	21 (60,0)	21 (70,0)	0,4
КДО ЛЖ (мл)	218,4±60,7	239,6±41,3	228,2±64,4	0,3
КСО ЛЖ (мл)	146,7±51,2	162,6±36,7	155,4±52,9	0,38
ФВ ЛЖ (%)	29,7±6,1	29,6±6,1	34,4±3,8	0,001
Креатинин (мкмоль/л)	103,9±26,8	102,7±32,9	95,1±28,9	0,44
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	66,6±20,1	74,2±28,8	76,1±18,5	0,23
Уровень САД, мм. рт. ст	114,4±5,7	111,1±8,3	116,2±6,4	0,04

NT-proBNP – N-концевой предшественник натрийуретического пептида; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ДГС – декомпенсированное гипертоническое сердце; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КВД —кардиовертер-дефибриллятор; СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЭКС – электрокардиостимулятор.
Здесь и в таблице 2: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или M±sd, если не указано другое.
* – для различий между группами мониторирования NT-proBNP и стандартной терапии.

ОССН (2002 г.). Для более объективной оценки ФК ХСН использовался тест 6-мин ходьбы.

Трансторакальная ЭхоКГ с тканевой миокардиальной допплерографией. Комплексная трансторакальная ЭхоКГ с тканевой миокардиальной допплерографией выполнялась на ультразвуковом сканере Philips iE-33 кардиологическим датчиком с диапазоном частот от 1 до 5 МГц. Систолическая функция ЛЖ оценивалась в двухмерном режиме по методу дисков. Определение конечного систолического объема и конечного диастолического объема ЛЖ, объема левого предсердия выполнялось в апикальной четырехкамерной позиции. Определение ФВ ЛЖ осуществлялось по методу Симпсона. С целью оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсного допплера проводилось измерение параметров трансмитрального диастолического потока (E/A), A-Ar, а также времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT) и времени изоволюмического расслабления (IVRT). Скорость движения фиброзного кольца измерялась в режиме тканевого миокардиального допплера и использовалась для оценки давления наполнения ЛЖ по показателю E/E'.

Исследование активности нейрогормональных систем

Оценка уровня биомаркеров (NT-proBNP, hsTn-T, sST2, копептин, галектин-3, NGAL) проводилась в Отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Определение концентрации NT-proBNP и вчТрТ в сыворотке крови проводилось электрохемилюминисцентным способом (принцип «сэндвича») на анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария) с использованием соответствующих коммерческих наборов proBNPII и TroponinThs (Roche). Диапазон измерений NT-proBNP: 5–35000 пг/мл, для hsTn-T: 3–10000 пг/мл.

Определение концентрации растворимого ST2-рецептора проводилось с использованием иммуноферментного набора для количественного определения ST2 (Critical Diagnostics Presage®ST2 Assay, каталожный № BC-1065E),

который также работает по принципу иммуноферментного анализа («сэндвич») аналогично определению вышеописанных биомаркеров. Метод является высокочувствительным, диапазон измерений ST2: 2–200 нг/мл.

Определение концентрации копептина выполнялось иммунофлуориметрическим методом, основанным на технологии TRACE, на анализаторе Kryptor Compact Plus (Brahms, Германия) с помощью набора реагентов для определения С-концевого фрагмента прогормона аргинина-вазопрессина (CT-proAVP) – копептина «БРАМС Копептин К-050» (фирма TermoFisherScientific, Германия). Измеряемый диапазон 4,8–1200 пмоль/л. Аналитическая чувствительность 4,8 пмоль/л.

Определение концентрации NGAL в сыворотке крови выполнялось с помощью набора BioVendor Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, работающего по принципу иммуноферментного анализа. Чувствительность данного метода 0,02 нг/мл. Диапазон – 10 нг/мл.

Определение концентрации галектина-3 выполнялось с помощью иммуноферментного анализа. Технология была аналогична методу, примененному для оценки NGAL. Использовались коммерческие наборы Human Galectin-3 Platinum Elisa (eBioscience, США). Чувствительность тест-системы составила 0,12 нг/мл.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку материала проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 18. В работе использовались приведенные ниже методы статистического анализа. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмагорова–Смирнова. Для корреляционного анализа параметрических показателей использовался коэффициент корреляции Пирсона, для анализа непараметрических данных – коэффициент Спирмана. Для оценки достоверности межгрупповых различий применяли χ^2 метод, для дихотомических переменных использовался точный критерий Фишера, для непарного непараметрического анализа – метод Манн–Уитни. Для сравнения 3-х и более групп использовался ранговый анализ вариации Краскела–Уоллиса. Для оценки достоверности изменения показателей на фоне лечения использовали непараметрический знаковый и ранговый критерий Вилкоксона. Относительный риск рассчитывался с использованием бинарных переменных в регрессионном анализе Кокса. Исследуемые параметры представлены в зависимости от типа распределения непрерывных признаков в виде M±SD или Me (LQ; UQ), где M – среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана значения, интерквартильный интервал (LQ; UQ) с указанием 25-го и 75-го

Таблица 2. Общая характеристика пациентов ХСН высокого риска, включенных в исследование

Характеристика	Группа пациентов высокого риска, мониторирование NT-proBNP (n=31)	Группа пациентов высокого риска, стандартная терапия (n=27)	Группа некомплаентных пациентов высокого риска (n=10)	p*
Мужской пол, n (%)	19 (61,3)	24 (88,9)	10 (100%)	0,008
Возраст	63,7±8,6	62,5±13,3	59,8±8,8	0,6
Причина ХСН: ИБС, n (%) ДКМП, n (%) ДГС, n (%)	 23 (74,2) 5 (16,1) 3 (9,7)	 18 (66,7) 8 (29,6) 1 (3,7)	 7 (70,0%) 1 (10,0%) 2 (20,0%)	 0,8 0,3 0,3
Курение, n (%)	8 (25,8)	9 (33,3)	5 (50,0)	0,36
СД 2 типа, n (%)	9 (29,0)	7 (25,9)	3 (30,0)	0,95
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	23 (74,2)	17 (63,0)	7 (70,0)	0,66
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	6 (23, 1)	1 (10,0)	0,07
ЧКВ со стентированием, n (%)	8 (25,9)	6 (23,1)	3 (30,0)	0,9
Имплантация КВД, n (%)	3 (9,7)	2 (7,4)	2 (20,0)	0,53
Имплантация СРТ, n (%)	5 (16,1)	5 (18,5)	1 (10,0)	0,82
Имплантация ЭКС, n (%)	5 (16,1)	7 (25,9)	1 (10,0)	0,46
ОНМК, n (%)	6 (19,4)	4 (14,8)	5 (50,0)	0,06
Постоянная форма ФП, n (%)	13 (41,9)	15 (55,6)	4 (40,0)	0,52
АГ, n (%)	22 (71,0)	16 (59,3)	7 (70,0)	0,62
КДО ЛЖ (мл)	223,3±61,4	242,6±40,9	216,1±45,4	0,2
КСО ЛЖ (мл)	151,5±51,2	167,1±37,5	135,4±32,2	0,1
ФВ ЛЖ (%)	29,2±6,1	29,4±6,1	30,7±6,1	0,8
Креатинин (мкмоль/л)	103,46±28,2	103,1±32,1	102,7±33,7	0,9
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	67,3±20,6	72,8±28,6	76,9±27,8	0,5

* – для различий между группами мониторирования NT-proBNP, стандартной терапии и некомплаентных пациентов;
АКШ – аорто-коронарное шунтирование.

перцентилей их распределения. Критические значения уровня значимости принимались равными 5%.

Результаты

В исследование было введено 100 больных, перенесших ОДСН. Пациенты имели низкую ФВ ЛЖ (менее 40%), развитие СН было обусловлено наличием ИБС, дилатационной кардиомиопатии или декомпенсированного гипертонического сердца. Среди всех пациентов, поступивших в стационар в состоянии ОДСН, после компенсации симптомов СН нами были выделены больные высокого риска, у которых при выписке из стационара сохранялись высокие концентрации NT-proBNP (≥1400 пг/мл). После проведенной рандомизации больные в соотношении 1:1 были распределены в группу терапии (1), основанную на МКНП (n=35), и группу стандартной терапии (2) (n=35), лечение которых проводилось в соответствии с существующими рекомендациями. Во время проведения исследования не все больные соблюдали требования

Рис. 1. Изменение активности биомаркеров у больных ХСН высокого риска за период наблюдения

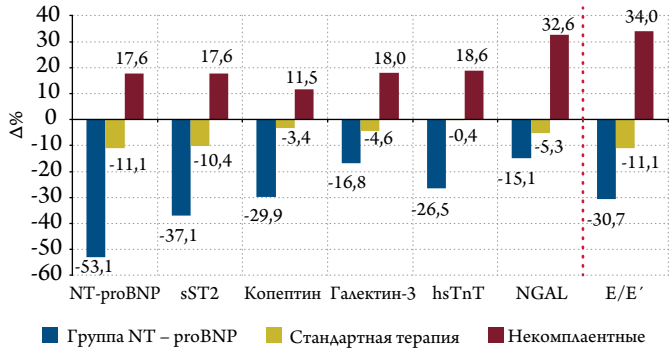


Таблица 3. Изменение концентраций биомаркеров у больных СН высокого риска за 6 месяцев наблюдения

Биомаркер	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p*	Δ (%) **
Группа мониторирования NT-proBNP (n=31)						
sST2, нг/мл	37,7 (23,9; 58,2)	33,3 (24,3; 46,0)	0,037	22,9 (12,7; 30,4)	0,0001	–34,5 (–46,3; – 27,3)
Копептин, пмоль/л	34,6 (26,6; 37,5)	30,2 (20,8; 32,1)	0,0001	23,0 (17,2; 28,4)	0,0001	–29,9 (–39,7; – 23,7)
Галектин-3, нг/мл	12,0 (9,9; 13,7)	11,7 (9,4; 12,8)	0,201	9,3 (6,9; 12,9)	0,0001	–17,1 (–28,1; – 8,6)
вчТрТ, пг/мл	29,3 (21,3; 43,4)	22,3 (15,5; 43,0)	0,022	22,8 (15,5; 44,1)	0,004	–26,5 (–31,2; – 1,7)
NGAL, нг/мл	85,5 (64,7;118,0)	91,0 (62,1; 107,5)	0,157	77,1 (58,9; 88,8)	0,0001	–15,1 (–31,7; – 7,1)
Группа стандартной терапии (n=27)						
sST2, нг/мл	39,7 (28,7; 51,3)	38,5 (31,2; 48,5)	0,975	30,9 (30,2; 47,3)	0,023	–10,4 (–22,0; – 4,0)
Копептин, пмоль/л	30,0 (23,9; 42,4)	34,8 (27,9; 37,7)	0,480	32,1 (24,8; 38,9)	0,937	–3,4 (–11,1; 17,9)
Галектин-3	12,2 (10,3; 15,4)	12,6 (9,9; 15,6)	0,569	11,6 (10,5; 14,0)	0,099	–4,6 (–6,6; 0,9)
вч ТрТ, пг/мл	25,3 (21,6; 58,9)	24,9 (17,0; 32,2)	0,151	23,3 (17,7; 39,7)	0,557	–0,9 (–15,2; 19,6)
NGAL, нг/мл	76,0 (62,1; 101,0)	78,8 (52,6; 105,0)	0,510	77,1 (63,7; 121,6)	0,826	–5,3 (–23,4; 13,1)
Группа некомплаентных пациентов (n=10)						
sST2, нг/мл	54,8 (35,8; 68,2)	62,3 (34,5; 82,2)	0,465	70,8 (48,3; 82,2)	0,043	17,5 (18,7; 47,4)
Копептин, пмоль/л	30,7 (18,9; 50,1)	40,3 (37,3; 47,5)	0,109	53,7 (34,3; 63,7)	0,068	22,3 (6,6; 40,9)
Галектин-3	12,2 (10,3; 15,8)	11,8 (10,5; 17,6)	0,144	14,2 (12,4; 17,3)	0,028	18,0 (11,2; 22,2)
вч ТрТ, пг/мл	27,4 (22,0; 44,9)	47,4 (29,8; 60,7)	0,068	49,5 (23,1; 53,2)	0,080	18,6 (0,3; 95,6)
NGAL, нг/мл	80,2 (58,7;129,2)	106,0 (69,2; 146,2)	0,225	132,0 (86,7; 170,5)	0,068	32,6 (6,9; 74,9)

p* – достоверность между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения, Δ (%) ** – процентное изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения; sST2 – растворимый ST2 рецептор; вч ТрТ – высокочувствительный тропонин Т; NGAL – липокалиин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.
Данные приведены в Med (25%;75%).

Таблица 4. Изменение концентраций биомаркеров у больных СН низкого риска через 6 месяцев наблюдения (n=30)

Биомаркер	Исходно	3 месяца	p	6 месяцев	p*	Δ (%) **
NT-proBNP, пг/мл	839,2 (508,3; 1029,8)	730,3 (417,6; 1103,5)	0,664	863,2 (451,9; 1360,8)	0,102	16,8 (– 47,5; 65,3)
sST2, нг/мл	20,3 (14,4; 28,3)	23,5 (13,1; 31,9)	0,013	17,4 (10,7; 34,2)	0,570	–0,8 (– 17,0; 29,6)
Копептин, пмоль/л	13,3 (9,2; 20,9)	10,7 (8,9; 19,7)	0,674	13,7 (10,1; 23,2)	0,575	2,6 (– 16,6; 49,1)
Галектин-3	12,4 (9,6; 14,3)	11,5 (3,2; 13,1)	0,776	10,5 (8,0; 13,6)	1,000	–1,6 (– 16,9; 4,1)
вч ТрТ, пг/мл	21,5 (17,2; 28,3)	20,2 (13,6; 28,7)	0,501	20,6 (13,1; 29,1)	0,691	0,7 (– 35,8; 26,3)
NGAL, нг/мл	66,7 (46,9; 82,2)	42,5 (38,8; 62,5)	0,026	56,3 (41,6; 74,5)	0,211	–4,8 (– 35,6; 7,7)

p* – достоверность между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения, Δ (%) ** – процентное изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения. Данные приведены в Med (25%;75%).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S12)

Леркамен®

Лерканидипин

Леркамен® Дуо

Лерканидипин + Эналаприл

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. **Показания к применению:** эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести. **Способ применения и дозы:** 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжёвывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печёночная недостаточность; тяжёлая почечная недостаточность/клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надёжной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. **Побочные эффекты:** препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Леркамен® Дуо: Регистрационный номер: ЛП №001184 **МНН:** Лерканидипин + Эналаприл. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** Дозировка 10 мг+10 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг). Дозировка 10 мг+20 мг: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лерканидипину, эналаприлу или к любому другому ингибитору АПФ и другим БМКК, производным дигидропиридина, а также к любому другому компоненту препарата; обструкция выносящего тракта левого желудочка, включая стеноз аортального клапана; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек (в том числе - в анамнезе); у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 $м^2$) на фоне применения препаратов, содержащих алискирен; нестабильная стенокардия; в течение первого месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, ритонавир, тролеандомицин), а также циклоспорином и грейпфрутовым соком; дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; детский возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; женщины, способные к деторождению и не пользующиеся надежными средствами контрацепции. **С осторожностью:** синдром слабости синусового узла (без одновременного применения искусственного водителя ритма сердца); левожелудочковая недостаточность, ишемическая болезнь сердца; почечная недостаточность (клиренс креатинина более 30 мл/мин); реноваскулярная гипертензия; цереброваскулярные заболевания; состояние после недавно выполненной трансплантации почки (опыт применения отсутствует); печеночная недостаточность; угнетение костномозгового кроветворения (нейтропения/агранулоцитоз); тяжелые аутоиммунные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); одновременное применение с иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом; одновременное применение с индукторами CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин); сахарный диабет; хирургические вмешательства и общая анестезия; пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления поваренной соли; гиперкалиемия; одновременное применение с препаратами лития; одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или препаратами, содержащими алискирен; анафилактоидные реакции при десенсибилизации к ядам перепончатокрылых; анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности; пациенты негроидной расы; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, в т.ч. диарея, рвота, а также на фоне применения диуретиков; первичный гиперальдостеронизм. **Способ применения и дозы:** Внутрь, принимать препарат следует по одной таблетке один раз в сутки. Принимать желательно утром, не ранее чем за 15 минут до еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Нельзя запивать грейпфрутовым соком. Препарат Леркамен® Дуо не предназначен для стартового лечения гипертензии. Терапию препаратом следует начинать после предварительного титрования доз монопрепаратов лерканидипина и эналаприла. Дозировка 10 мг+10 мг: при неэффективности монотерапии лерканидипином 10 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг+10 мг. Дозировка 10 мг+20 мг: при неэффективности монотерапии эналаприлом 20 мг, следует начать прием препарата Леркамен® Дуо в дозе 10 мг + 20 мг. Дозу препарата выбирает врач. **Побочное действие:** Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты при применении препарата Леркамен Дуо, а также эналаприла или лерканидипина в отдельности. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия; Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопальное состояние, боль в грудной клетке, нарушения ритма, стенокардия, тахикардия; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, боль в животе, нарушение вкуса; Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, гиперчувствительность / ангионевротический отёк; Нарушения общего характера: астения, усталость; Результаты обследований: гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению препарата Леркамен® Дуо: ЛП №001184 от 11.11.2011 с внесенными изменениями от 28.09.17. Препарат отпускается по рецепту.

1. Barrios V., Navarro A., Esteras A., Luque M., Romero J., Tamargo J., Prieto L., Carrasco J.L., Herranz I., Navarro-Cid J., Ruilope L.M. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elypse study. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V., Escobar C., Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364–1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMIG study. Br. J. Card., 2006; 13: 434-440.

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_3_2018_Print
Дата последнего утверждения/пересмотра 10.2018

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

По лицензии Recordati.
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
http://www.berlin-chemie.ru.

Рис. 2. Изменение концентрации NT-proBNP и sST2 у больных ОДСН в стационаре и при длительном амбулаторном наблюдении

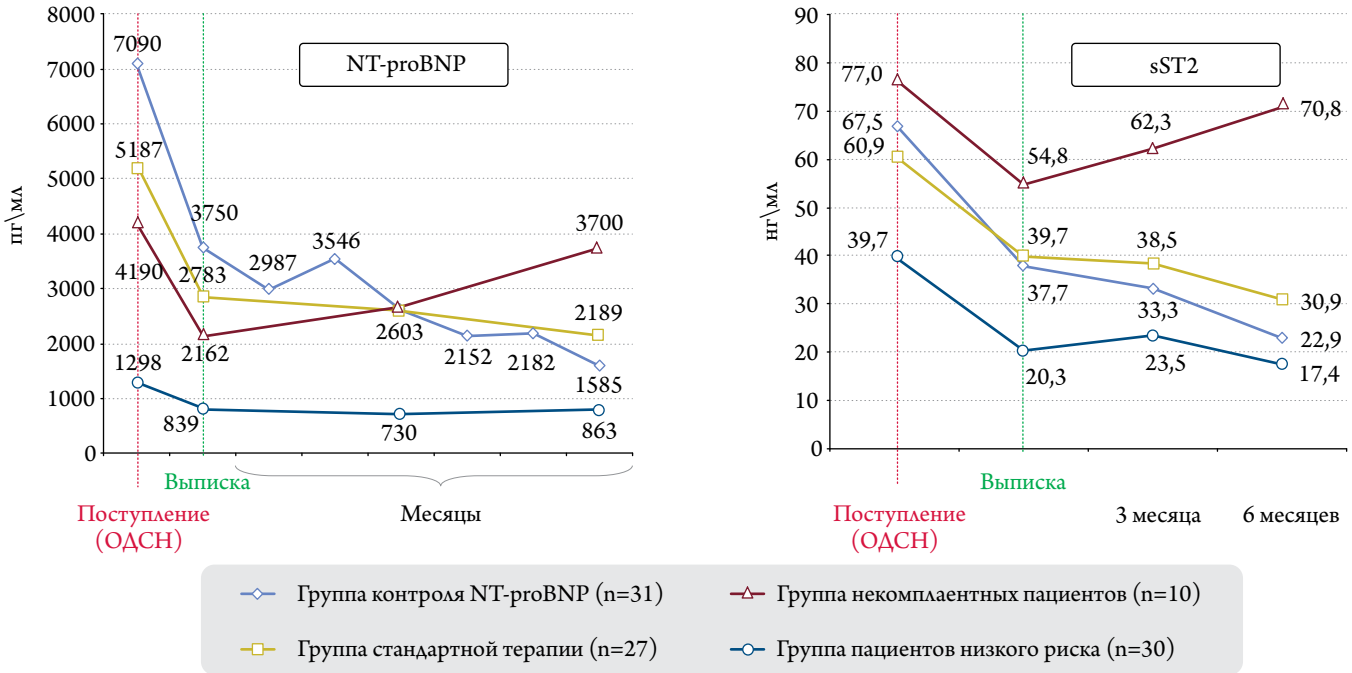


Таблица 5. Корреляционные связи между изменением Δ (%) концентрации биомаркеров и клинико-функционального состояния, качества жизни и ЭхоКГ параметров за 6 месяцев наблюдения

Показатель, Δ (%)	ФК СН	ШОКС	MLHFQ	ТШХ	КДО ЛЖ	КСО ЛЖ	ФВ ЛЖ	Е/Е'
NTproBNP	,508**	,634**	,596**	–0,576**	,371**	,489**	-,678**	,491**
sST2	,522**	,646**	,593**	-,456**	,356*	,346**	-,598**	,559**
копептин	,519**	,551**	,715**	-,551**	,449**	,574**	-,754**	,648**
вчТрТ	,252	,405**	,552**	-,318*	,352**	,403**	-,244	,219
Галектин-3	,475**	,327*	,380**	-,387**	,199	,301*	-,392**	,468*
NGAL	,310*	,140	,363**	-,232	,399**	,419*	-,232	,027

Достоверность: * – p <0,05, ** – p<0,001. Δ (%) – процентное изменение параметра между исходными значениями и значениями через 6 месяцев наблюдения; КЖ – качество жизни; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН; ТШХ – тест 6-мин ходьбы.

протокола (регулярность визитов и необходимость активной титрации доз лекарственных препаратов). В этой связи после проведенного анализа нами была выделена дополнительная группа больных высокого риска (3), не соблюдавших требования протокола лечения (n=10). В нее вошли как пациенты из группы МКНП (n=3), так и больные из группы стандартной терапии (n=7). Кроме того, по одному пациенту из 1-й и 2-й групп отказались от участия в исследовании практически сразу после рандомизации и были исключены нами из дальнейшего анализа. Контрольную группу (n=30) составили пациенты низкого риска, которые при выписке из стационара после компенсации симптомов СН имели концентрацию NT-proBNP менее 1400 пг/мл. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Основные результаты исследования с изложением вариантов проводимого лечения в зависимости от группы пациентов, оценкой влияния терапии на клинико-функциональное состояние и качество жизни, систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, были представлены ранее в статье «Терапия под контролем уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных с ХСН из группы высокого риска после декомпенсации: основные результаты» [8].

Данная публикация посвящена анализу изменения активности современных биомаркеров у больных в различных группах терапии при длительном наблюдении.

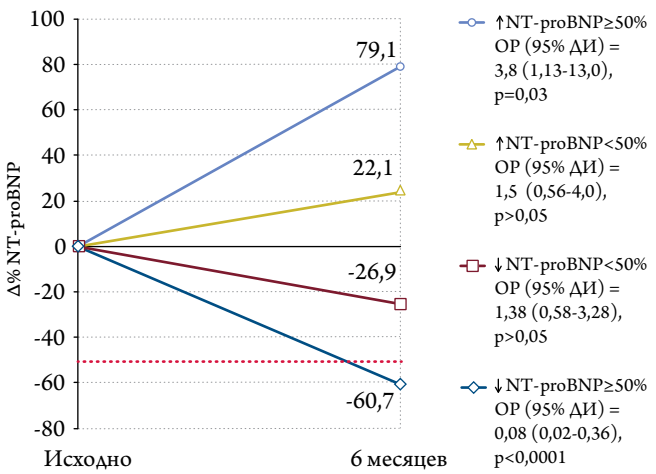
На момент компенсации симптомов СН у больных высокого риска было выявлено значимое снижение активности NT-proBNP до 3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл [Δ%=–36,6%] в группе МКНП; до 2783,0 (2021,5; 4827,5) пг/мл [Δ%=–40,8%] в группе стандартной терапии и до 2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл [Δ%=–46,4%] у некомплаентных пациентов (p=0,92 между группами).

Таблица 6. Структура сердечно-сосудистых событий у больных СН высокого и низкого риска

СС события	Группа мониторирования NT-proBNP (n=31)	Группа стандартной терапии (n=27)	Группа больных, не соблюдавших протокол лечения (n=10)	Пациенты группы низкого риска (n=30)	p*	p**	p***
Общее количество СС событий	10 (32%)	24 (88,9%)	11 (110%)	6 (20%)	0,002	0,003	p>0,05
Смерть по СС причине	4 (13%)	10 (37%)	2 (20%)	2 (6,6%)	0,033	p>0,05	p>0,05
Первая госпитализация из-за декомпенсации СН	4 (13%)	10 (37%)	7 (70%)	3 (10%)	0,019	0,002	p>0,05
Общее количество повторных госпитализаций из-за СН	4 (13%)	14 (51,8%)	8 (80%)	4 (13,3%)	0,025	0,007	p>0,05
Ухудшение СН (в/в диуретик)	2 (6,5%)	3 (11%)	2 (20%)	1 (3%)	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Успешная реанимация	-	1 (3,7%)	-	-	p>0,05	p>0,05	p>0,05

* – для различий между группой мониторирования концентрации NT-proBNP и группой стандартной терапии; ** – между тремя группами высокого риска; *** – между группой мониторирования концентрации NT-proBNP и группой пациентов низкого риска.

Рис. 3. Риск развития СС событий у больных после декомпенсации СН в зависимости от изменения концентрации NT-proBNP (наблюдение 10,5±2,1 месяца)



Влияние терапии на изменение концентраций биомаркеров у больных ХСН высокого риска

Результаты исследования нейрогормонального профиля у больных высокого риска представлены в таблице 3. В результате лечения в группе контроля NT-proBNP происходило значимое снижение концентраций практически всех исследуемых биомаркеров. Наиболее значимым через 6 месяцев наблюдения было изменение уровня NT-proBNP, составившее в итоге –53,0% (Δ%) [с 3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл до 1585,5 (976,6; 2742,5) пг/мл, p=0,001], а также концентрации sST2 и копептина В итоге у 74% больных этой группы удалось добиться целевого снижения концентрации NT-proBNP ≥50% от исходного уровня.

У больных в группе стандартной терапии снижение маркеров было выражено в гораздо меньшей степени и достоверным только для уровня NT-proBNP [с 2783,0 (2021,5; 4827,5) до 2189,0 (1954,0; 3688,5) пг/мл, (Δ%=-10,2%), p=0,037)] и sST2, что статистически значимо (p<0,001) отличалось от степени снижения этих маркеров у больных в группе мониторирования NT-proBNP.

В то же время в группе пациентов, не соблюдавших полностью требования протокола, регистрировалось выраженное повышение концентрации всех исследуемых биомаркеров за 6 месяцев наблюдения. Максимально выраженным было изменение уровня NT-proBNP [с 2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл до 3700,5 (2470,0; 8340,5) пг/мл (Δ%=47,9%) p=0,018]; также критериев статистической значимости достигали изменения концентрации sST2 и галектина-3 (рис. 1, табл. 3).

Важно подчеркнуть, что исходно при выписке из стационара больные из 3-х групп высокого риска не имели достоверных отличий по средним концентрациям копептина, галектина-3, вчТрТ и NGAL. Однако нами были зафиксированы выраженные межгрупповые различия по исходному уровню NT-proBNP и sST2. Наиболее высокие концентрации NT-proBNP были у пациентов группы МКНП [3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл], в то время как у некомплаентных требованиям протокола больных концентрации НУП при выписке из стационара были наиболее низкими [2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл]. В то же время у больных 3-й группы при относительно низких концентрациях NT-proBNP был зафиксирован значимо более высокий уровень sST2 по сравнению с двумя другими группами наблюдения, (табл. 3) что в итоге могло негативно влиять на клинические исходы больных этой группы в нашем исследовании (рис. 2).

К концу периода наблюдения именно у некомплаентных пациентов были зафиксированы наиболее высокие значения не только sST2, но и NT-proBNP, и именно эти больные имели наиболее высокую частоту развития различных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения.

У пациентов низкого риска статистически значимого изменения концентраций NT-proBNP, sST2, копептина,

галектина-3, вчТрТ и NGAL за период наблюдения зарегистрировано не было (табл. 4).

Взаимосвязь изменения концентраций биомаркеров с основными клиническими и функциональными показателями у больных после декомпенсации СН

При проведении корреляционного анализа наиболее сильные связи были выявлены между изменением концентраций (Δ%) NT-proBNP, копептина и sST2 и изменением показателей клинико-функционального статуса (ФК ХСН, величина пройденной дистанции при проведении 6-мин теста ходьбы, баллы по Шкале оценки клинического состояния), качеством жизни (баллы по Миннесотскому опроснику качества жизни больных ХСН) и основными ЭхоКГ параметрами, отражающими систолическую функцию ЛЖ и давление наполнения сердца (ФВ ЛЖ и Е/Е») у больных ХСН при длительном наблюдении (табл. 5). Важно подчеркнуть, что по выраженности выявленных корреляций и копептин, и sST2, по крайней мере, не уступали существующему «золотому стандарту» NT-proBNP, в том числе и по связи этих маркеров с изменением давления наполнения сердца.

Изменение концентрации биомаркеров и клинические исходы

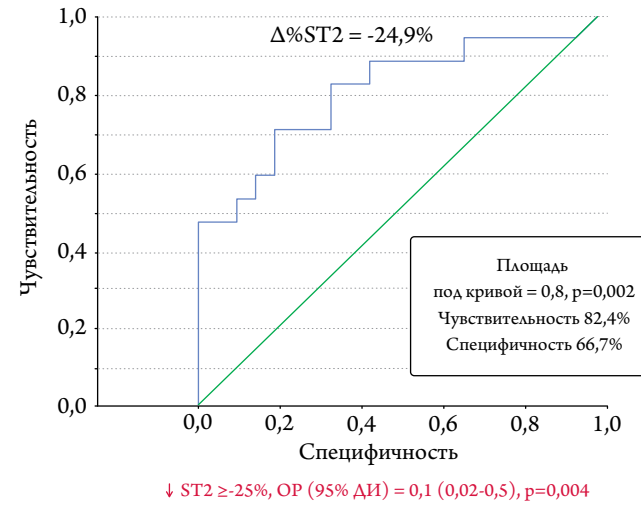
За период наблюдения (10,5±2,1 месяцев) достоверно мѐньшая частота развития эпизодов ККТ наблюдалась у пациентов в группе МКНП (32%), по сравнению с больными группы стандартной терапии (88,9%, p=0,002) и некомплаентными пациентами (110%, p=0,003) (табл. 6).

У пациентов низкого риска была зарегистрирована минимальная частота развития различных сердечно-сосудистых событий в нашем исследовании – 23% (7 у 30 больных этой группы), несмотря на тот факт, что в соответствии с протоколом исследования наблюдение за этими пациентами осуществлялось в условиях обычной амбулаторной практики и терапия оставалась без существенных изменений после перенесенной декомпенсации за весь период исследования.

Частота развития сердечно-сосудистых событий в исследовании была напрямую связана со степенью снижения концентрации биомаркеров за период наблюдения. Больные группы МКНП имели наименьший риск развития неблагоприятных клинических эпизодов при снижении уровня этого пептида ≥ 50% от исходного значения при выписке из стационара (в среднем Δ% NT-proBNP = –60,7±8,5%) (ОР=0,08; 95% ДИ: 0,02–0,36; p<0,0001).

Важно подчеркнуть, что в случае или умеренного снижения концентрации NT-proBNP ((<50%, Δ% = –26,9±15,9%), или умеренного повышения уровня этого пептида (<50% (Δ%=+22,1±14,9%)) больные имели практически равный шанс развития сердечно-сосудистых событий за период

Рис. 4. Оптимальное значение изменения концентрации sST2 для снижения риска развития СС событий у больных после ОДСН через 6 месяцев наблюдения



наблюдения: соответственно ОР=1,38; 95% ДИ: 0,58–3,28 и ОР=1,5; 95% ДИ: 0,56–4,0; p>0,05. Однако значительное повышение концентрации биомаркера [>50% (Δ% NT-proBNP =+79,1 (54,41; 114,17)] значимо увеличивало риск развития сердечно-сосудистых событий – ОР=3,8; 95% ДИ: 1,13–13,0; p=0,03 (рис. 3).

При анализе развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН высокого риска в зависимости от достигнутой концентрации NT-proBNP было обнаружено, что наименьший риск имели больные, у которых удалось достичь снижения концентрации NT-proBNP <988,5 пг/мл (нижний квартиль) через 6 месяцев лечения (ОР=0,14; 95% ДИ: 0,04–0,54; p=0,001). В последующем риск больных возрастал поквартильно в зависимости от увеличения уровня NT-proBNP.

Также мы проанализировали изменение концентрации других маркеров у больных, достигших снижения концентрации NT-proBNP ≥50%. Наиболее интересные и показательные данные были получены в отношении изменения уровня sST2 и копептина у больных группы высокого риска. Среднее снижение (Δ%) уровня копептина у больных в этой группе составило 32,41±8,8% (до 21,99 (15,7; 26,78) пмоль/л), а sST2 – -34,03±17,6% (до 22,09 (10,48; 32,5) нг/мл) через 6 месяцев наблюдения. Дальнейший анализ показал, что значимого снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у больных в исследовании удавалось достичь только при снижении концентрации sST2 более чем на 24,9% (Δ%) к концу наблюдения (ОР=0,1; 95% ДИ: 0,02–0,5; p=0,004) (рис. 4). В то же время пациенты с недостаточной степенью снижения sST2 (менее 24,9%) или имевшие через 6 месяцев лечения значение sST2 ≥30 нг/мл или копептина ≥28,0 пмоль/л были подвержены наиболее высокому риску развития сердечно-сосудистых событий: ОР=5,3; 95% ДИ: 1,27–21,97; p=0,025 и ОР=4,9;

95% ДИ: 1,24–19,2; p=0,02 соответственно. Отрезные значения для галектина-3 и NGAL не имели статистической ценности.

Обсуждение

Целью настоящей работы явилось исследование изменения активности современных биомаркеров у больных СН при длительном лечении после перенесенной ОДСН. Больные наблюдались в различных группах в рамках протокола, исследовавшего возможности проведения амбулаторной терапии этой тяжелой категории пациентов под контролем NT-proBNP. Основные результаты этого исследования были опубликованы ранее [8].

В рамках данной публикации мы проанализировали важнейший фрагмент нашей работы, оценивавший влияние различных вариантов терапии в этом исследовании на изменение концентрации новых биомаркеров СН: sST2, копептин, вчТрТ, галектин-3 и NGAL. Выбор данных биомаркеров был обусловлен тем, что дополнительно к NT-proBNP каждый исследуемый маркер отражает изменения в определенных звеньях патологических процессов, имеющих место при СН: sST2 – воспаление, фиброз миокарда, миокардиальный стресс; копептин – активность системы аргинин-вазопрессин (отечный синдром); галектин – фиброз и ремоделирование миокарда; вчТрТ – повреждение кардиомиоцитов; NGAL – появление или усугубление нарушения функции почек.

Изменение концентраций данных маркеров может косвенно свидетельствовать о степени прогрессирования или, наоборот, уменьшении патологического процесса у больных СН, что было четко продемонстрировано в нашем исследовании. Проведенный корреляционный анализ показал, что изменение клинико-функционального статуса, качества жизни и основных ЭхоКГ параметров, отражающих систолическую функцию ЛЖ и давление наполнения сердца (ФВ ЛЖ и Е/Е»), за период наблюдения наиболее тесно было связано с изменением активности трех биомаркеров: NT-proBNP, sST2 и копептина. Полученные нами данные в значительной степени дополняют и объясняют более ранние наши и зарубежные публикации и исследования, которые показали, что именно эти три биомаркера имеют важнейшее значение в стратификации риска и определении прогноза больных СН [6, 9–12]. Причем согласно результатам нашего анализа, посвященного прямому сопоставлению возможностей этих трех биомаркеров, оказалось, что по сравнению с копептином и стандартной клинико-биохимической моделью (включающей значения NT-proBNP) sST2 является более сильным предиктором наступления сердечно-сосудистой смерти/госпитализации из-за СН у больных после декомпенсации СН при кратко- (90 дней), средне- (180 дней) и долгосрочном наблюдении [16].

Но определение исходного риска лишь позволяет нам выделить пациентов, требующих более пристального наблюдения и лечения в будущем. Если биомаркер используется также и для оценки эффективности проводимого лечения, практикующий врач должен иметь четкое представление о необходимом уровне снижения концентрации этого маркера в результате проводимой терапии, который должен свидетельствовать об успешности или неуспешности проводимых лечебных мероприятий и переходе пациента из группы высокого риска развития возможной декомпенсации/госпитализации/смерти в группу более низкого риска наступления этих нежелательных событий.

Важнейшей задачей этого протокола являлось определение отрезных значений нового биомаркера, помимо классического NT-proBNP, который мог бы в последующем быть использован для контроля эффективности проводимой терапии у больных СН. Актуальность поиска нового биомаркера для больных СН диктуется в первую очередь тем, что такие классические НУП, как BNP и NT-proBNP, имеют широкий спектр ограничений, затрудняющих интерпретацию результатов их определения. Хорошо известно, что концентрации BNP и NT-proBNP зависят от функции почек, ИМТ, возраста и пола, выраженной интра- и межиндивидуальной вариации, также при их определении необходимо учитывать наличие так называемой «серой зоны» [17–21]. В этой связи не случайно, что в нашем исследовании уменьшения риска развития ККТ можно было ожидать только в случае снижения концентрации NT-proBNP ≥50% через 6 месяцев активного лечения пациентов после ОДСН. В то же время больные, имевшие менее выраженное как снижение, так и повышение концентрации пептида в исследовании, фактически достоверно не отличались по риску развития декомпенсации/госпитализации/смерти в нашем протоколе. В других аналогичных исследованиях необходимый процент снижения уровня пептида по сравнению с исходными значениями для снижения риска развития смерти/декомпенсации больных СН также составлял не менее 30–40 [7, 22]. С другой стороны, отсутствие необходимого влияния на снижение концентрации NT-proBNP было общим характерным моментом для всех отрицательных или нейтральных исследований, использовавших контроль НУП при принятии решения в процессе лечения больных ХСН. Такие исследования, как BATTLESCARRED, STARBRITE, PRIMA, SIGNAL-HF, UPSTEP отличались именно этим – недостаточным снижением концентрации НУП, не выходившим за пределы не только референсной, но даже интраиндивидуальной вариабельности пептида [22–26].

Важность выраженного снижения активности НУП также была ранее продемонстрирована в «классическом» исследовании Val-HeFT при лечении больных стабильной ХСН [27, 28]. Согласно результатам этого масштабного

исследования, наименьший риск смерти (13,6%) был зарегистрирована в группе пациентов, имевших более чем 45%-е снижение концентрации BNP в ходе исследования. В двух промежуточных квартилях (изменение концентрации BNP от –13% до –45% и от –13% до +30%) смертность была практически одинакова и составляла соответственно 15,5 и 15,1%, что напрямую соотносится и с результатами нашего протокола.

Помимо всех отмеченных выше недостатков, присущих НУП, BNP отличается от NT-proBNP еще более выраженными индексами вариабельности (референсная вариабельность доходит до 138%, а индекс индивидуальности составляет 1,11 [19]), что, по нашему мнению, послужило одной из важнейших причин неуспешности всех ранее проведенных протоколов, в которых данный маркер использовался в качестве ориентира при лечении больных ХСН. Принимая во внимание также и факт появления комбинированных блокаторов рецепторов неприлизина/ангиотензина, BNP на сегодняшний день не может быть рекомендован для контроля эффективности лечения больных СН.

Как показали результаты нашего протокола, из 6 исследованных новых биомаркеров, помимо NT-proBNP, изменение концентраций копептина и sST2 было наиболее тесно связано с изменением клинического и функционального статуса, качества жизни, а также наиболее важных ЭхоКГ параметров больных СН при длительном наблюдении и лечении. Учитывая данные ранее проведенных клинических исследований, а также результаты наших работ, показавших превосходство sST2 над копептином при их прямом сопоставлении при оценке риска больных СН после перенесенной ОДСН [16, 29], наибольшего внимания заслуживал анализ возможности использования растворимого ST2 рецептора также и для контроля эффективности проводимого лечения. Целесообразность такого выбора обусловлена и тем, что sST2 не только не уступал, но и несколько превосходил NT-proBNP при оценке прогноза больных СН при длительном наблюдении после перенесенной декомпенсации [6].

Более того, как свидетельствуют результаты настоящего исследования, исходно больные 3-х групп наблюдения не имели существенных отличий по средним концентрациям копептина, галектина-3, вчТрТ и NGAL, но не по уровню NT-proBNP и sST2. При выписке из стационара после ОДСН значимо более высокие концентрации NT-proBNP были выявлены у пациентов группы МКНП (3750,0 (2224,0; 6613,0) пг/мл), особенно по сравнению с больными, некомплаентными требованиям протокола (2162,0 (1684,5; 5750,0) пг/мл). В то же время при исходно низких концентрациях NT-proBNP, позволявших предполагать наличие наиболее благоприятного прогноза у больных 3-й группы после выписки из стационара, эти же пациенты имели парадоксально высокий уровень sST2 (54,8 (35,8; 68,2) нг/мл), существенно превышавший значения пептида у больных 2-х других групп наблюдения (соответственно 37,7 (23,9; 58,2) нг/мл и 39,7 (28,7; 51,3) нг/мл). В итоге этот факт мог сыграть ключевую роль в развитии негативного сценария наступления клинических исходов у некомплаентных больных при длительном наблюдении. Через 6 месяцев лечения именно в группе некомплаентных пациентов были зафиксированы наиболее высокие значения не только sST2, но и NT-proBNP, и именно эти больные имели наиболее высокую частоту развития различных сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, полученные нами результаты наглядно подтверждают концепцию, согласно которой sST2 значительно дополняет и расширяет возможности NT-proBNP в стратификации риска больных СН [6, 9, 10].

Также важными аргументами возможного выбора в будущем sST2, как потенциально более оптимального маркера эффективности лечения больных СН и низкой ФВ ЛЖ по сравнению с NT-proBNP, являются следующие: sST2 гораздо менее зависим по сравнению с НУП от функции почек, ИМТ, имеет несопоставимо более низкую, нежели чем NT-proBNP интраиндивидуальную (11 против 33%) и референсную (30 против 92%) вариабельность, а также индекс индивидуальности (0,25 против 0,92) [30–33].

Как следует из полученных нами результатов, для снижения риска развития сердечно-сосудистой смерти/госпитализации из-за СН при длительном наблюдении больных после ОДСН необходимо добиваться уменьшения концентрации sST2 более чем на 24,9% к 6-му месяцу лечения. Эта цифра близка по значению к референсной биологической вариабельности маркера, и значительно превышает его интраиндивидуальную вариабельность [30, 31], а также отличается от значения в ранее проведенных работах, оценивавших степень снижения sST2 за время госпитализации больных ОДСН в сопоставлении с их прогнозом при последующем наблюдении. В исследовании PARADIGM-HF оценивалось изменение концентраций sST2 у больных на фоне терапии эналаприлом или сакубитрил/валсартаном через 1 и 8 месяцев наблюдения. Несмотря на относительно небольшое изменение (–7% и –5%), sST2 оказался независимым предиктором развития нежелательных сердечно-сосудистых событий при наличии линейной зависимости между изменением концентрации этого маркера и прогнозом больных СН [13]. Результаты клинического исследования TRIUMPH подтверждают данные протокола PARADIGM-HF о том, что серийное измерение sST2 независимо от NT-proBNP служит предиктором развития смерти/декомпенсации/госпитализации больных на протяжении года после ОДСН. Характер изменения кривой концентрации маркера имел ключевое значение, и «U» – кривая, как и в нашем исследовании, ассоциировалась в подавляющем процен-

КОНГРЕСС
ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА
СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
2019

НИЖНИЙ НОВГОРОД 30.03.2019

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СЛЕДИТЕ ЗА НОВОСТЯМИ WWW.OSSN.RU

те случаев с негативным сценарием развития различных нежелательных событий [14].

В исследовании PROTECT также анализировалось серийное изменение концентрации sST2 при длительном наблюдении, однако поиска отрезного значения не проводилось. Тем не менее было показано, что лучший прогноз имели пациенты со снижением значений уровня пептида, превышавших его биологическую вариабельность (то есть более 30%) [15]. Важно подчеркнуть, что результаты этого протокола находятся в полном соответствии с нашими данными: у пациентов, имевших снижение концентрации NT-proBNP ≥50% и, как следствие, минимальный риск развития ККТ, к концу периода наблюдения снижение значений sST2 составило 34% [до 22,09 (10,48; 32,5) нг/мл].

Самое удивительное, что наши результаты по необходимой степени снижения концентрации sST2 при длительном наблюдении практически совпадают с результатами более раннего протокола Bayés-Genís A. с соавт. В своем исследовании авторы этой работы показали, что для достижения благоприятного прогноза при длительном наблюдении было необходимо достичь минимум 25%-го снижения концентрации sST2 через 2 недели после выписки пациента из стационара после ОДСН [34] – практически 100%-е совпадение с результатами нашего исследования, которые свидетельствуют о необходимости достижения аналогичной степени снижения активности этого маркера через 6 месяцев лечения больных после декомпенсации СН.

Заключение

Среди современных биомаркеров изменение концентраций NT-proBNP, sST2 и копептина наиболее точно отражает изменение клинического, функционального статуса, качества жизни и ЭхоКГ параметров больных СН при длительном наблюдении.

Частота развития сердечно-сосудистых событий (смерти/декомпенсации/госпитализации) у больных после ОДСН напрямую связана со степенью снижения и/или повышения концентрации биомаркеров. Наименьший риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных после перенесенной декомпенсации наблюдается при снижении концентрации NT-proBNP ≥50% от исходного уровня при выписке из стационара (ОР=0,08; 95% ДИ: 0,02–0,36; p<0,0001). Значимого увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий следует ожидать только при значительном повышении концентрации NT-proBNP >50% (ОР=3,8; 95% ДИ: 1,13–13,0; p=0,03).

Для снижения риска смерти/декомпенсации/госпитализации при длительном наблюдении больных СН необходимо добиваться снижения концентрации sST2 более чем на 24,9% от исходного уровня (ОР=0,1; 95% ДИ: 0,02–0,5; p=0,004). Пациенты с недостаточной степенью снижения sST2 (менее чем 24,9%) или превышением значений sST2 ≥30 нг/мл через 6 месяцев лечения после ОДСН имеют наиболее высокий риск развития сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов не заявлен.

Выражаем благодарность всем сотрудникам Отдела заболеваний миокарда и СН ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure–associated hospitalizations in the United States. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(12):1259–67. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.038
2. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European Journal of Heart Failure. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
3. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH et al. Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-Day Mortality and Readmission. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2009;2(5):407–13. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256
4. Harjola V-P, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. European Journal of Heart Failure. 2010;12(3):239–48. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq002
5. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J et al. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European Journal of Heart Failure. 2010;12(10):1076–84. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154
6. Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Насонова С. Н., Масенко В. П. и др. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2017;57(1):48–58. [Skvortsov A. A., Protasov V. N., Narusov O. Yu., Koshkina D. E., Nasonova S. N., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Soluble supression of tumorogenicity 2 increases opportunities in patients long-term risk stratification after acute heart failure decompensation. Kardiologiia. 2017;57(1):48-58.]. DOI: 10.18565/cardio.2017.1.48-58
7. Januzzi JL, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(18):1881–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.072
8. Скворцов А. А., Кошкина Д. Е., Нарусов О. Ю., Протасов В. Н., Масенко В. П., Терещенко С. Н. Терапия под контролем NT-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации. Основные результаты. Кардиология. 2016;56(7):25–38. [Skvortsov A. A., Koshkina D. E., Narusov O. Yu., Protasov V. N., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Therapy of High Risk Patients After Decompensation of Heart Failure Under NT-proBNP. Control. Main Results. Kardiologiia. 2016;56(7):25-38.]. DOI: 10.18565/cardio.2016.7.25-38
9. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P et al. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart

Failure. Circulation: Heart Failure. 2011;4(2):180–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958223
10. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J et al. Head-to-Head Comparison of 2 Myocardial Fibrosis Biomarkers for Long-Term Heart Failure Risk Stratification. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(2):158–66. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087
11. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG et al. Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-Year Mortality in Patients with Acute Destabilized Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2007;13(1):42–9. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.09.004
12. Balling L, Kistorp C, Schou M, Egstrup M, Gustafsson I, Goetze JP et al. Plasma Copeptin Levels and Prediction of Outcome in Heart Failure Outpatients: Relation to Hyponatremia and Loop Diuretic Doses. Journal of Cardiac Failure. 2012;18(5):351–8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.019
13. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang L-M, Solomon SD et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). Circulation: Heart Failure. 2018;11(5). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004446
14. Van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, Postmus D, Pinto YM, Orsel JG et al. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients with Acute Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(19):2378–88. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.026
15. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S et al. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients with Chronic Heart Failure. JACC: Heart Failure. 2014;2(1):65–72. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.005
16. Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Осмоловская Ю. Ф., Кузнецова Т. В. и др. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. Кардиология. 2017;17(9):20–33. [Skvortsov A. A., Protasov V. N., Narusov O. Yu., Koshkina D. E., Osmolovskaya Yu. F., Kuznetzova T. V., Masenko V. P., Tereschenko S. N. Head to Head Comparison of Suppression of Tumorogenicity 2 and Copeptin Significance for Prognosis of Patients After Acute Heart Failure Decompensation. Kardiologiia. 2017;57(9):20–33.]. DOI: 10.18087/cardio.2017.9.10028
17. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. Circulation. 2004;109(5):594–600. DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA
18. Januzzi JL. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. European Heart Journal. 2005;27(3):330–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631
19. Wu AHB, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. The American Journal of Cardiology. 2003;92(5):628–31. PMID: 12943894
20. Luchner A, Behrens G, Stritzke J, Markus M, Stark K, Peters A et al. Long-term pattern of brain natriuretic peptide and N-terminal pro brain natriuretic peptide and its determinants in the general population: contribution of age, gender, and cardiac and extra-cardiac factors. European Journal of Heart Failure. 2013;15(8):859–67. DOI: 10.1093/eurjhf/hft048
21. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(1):91–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.051
22. Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U, on behalf of the UP-STEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. European Journal of Heart Failure. 2011;13(10):1096–103. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr078
23. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG et al. N-Terminal Pro–B-Type Natriuretic Peptide-Guided Treatment for Chronic Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;55(1):53–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.095
24. Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlström U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure - SIGNAL-HF (Swedish Intervention study – Guidelines and NT-proBNP AnaLysis in Heart Failure). European Journal of Heart Failure. 2010;12(12):1300–8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq169
25. Eurlings LWM, van Pol PEJ, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AHMM et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRo-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMprove heart fAilure morbidity and mortality?) study. Journal of the American College of Cardiology. 2010;56(25):2090–100. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.07.030
26. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM et al. The STARBRITE Trial: A Randomized, Pilot Study of B-Type Natriuretic Peptide–Guided Therapy in Patients With Advanced Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2011;17(8):613–21. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.04.012
27. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation. 2003;107(9):1278–83. PMID: 12628948
28. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T et al. Prognostic Value of Changes in N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(12):997–1003. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.069
29. Dieplinger B, Gegenhuber A, Kaar G, Poelz W, Haltmayer M, Mueller T. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department. Clinical Biochemistry. 2010;43(9):714–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.002
30. Dieplinger B, Januzzi JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — The PresageTM ST2 assay. Clinica Chimica Acta. 2009;409(1–2):33–40. DOI: 10.1016/j.cca.2009.08.010
31. Wu AHB, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. American Heart Journal. 2013;165(6):995–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.02.029
32. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A et al. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2013;19(11):768–75. DOI: 10.1016/j.cardfail.2013.09.005
33. Coglianese EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL et al. Distribution and Clinical Correlates of the Interleukin Receptor Family Member Soluble ST2 in the Framingham Heart Study. Clinical Chemistry. 2012;58(12):1673–81. DOI: 10.1373/clinchem.2012.192153
34. Bayes-Genis A, Pascual-Figal D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdés Chávarri M et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. Revista Espanola De Cardiologia. 2010;63(10):1171–8. PMID: 20875357

Материал поступил в редакцию 08/09/2018