

Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА-15 У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОЙ СТАДИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

<i>Цель</i>	Выявить взаимосвязи фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) с лабораторными и клинико-инструментальными показателями у пациентов с инфарктом миокарда в острой стадии.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включено 118 пациентов в возрасте до 70 лет с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST или без подъема сегмента ST, у которых проведено определение GDF-15 методом иммуноферментного анализа в первые 48 часов от начала клинической картины ИМ, наряду с рутинным обследованием. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U критерию Манна–Уитни, качественных показателей – по критерию χ^2 Пирсона. В качестве показателя наличия связи между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.
<i>Результаты</i>	Средний уровень GDF-15 у пациентов с ИМ составил $2,25 \pm 1,0$ нг/мл. Выявлены умеренные корреляционные связи GDF-15 с уровнями натрийуретического пептида ($r=0,36$, $p<0,01$), лейкоцитов ($r=0,32$, $p<0,01$), фракцией выброса по Симпсону ($r=-0,32$, $p<0,01$), слабые – с уровнями тропонина I ($r=0,21$, $p=0,02$), мочевины ($r=0,20$, $p=0,04$) и с толщиной межжелудочковой перегородки по данным эхокардиографии ($r=-0,26$, $p<0,01$). GDF-15 оказался выше у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST ($2,36 \pm 1,02$ против $1,99 \pm 0,96$, $p<0,05$) и при наличии зон гипо- или акинеза ($2,35 \pm 1,05$ против $1,85 \pm 0,70$, $p<0,05$). Не было выявлено зависимости GDF-15 от наличия у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска.
<i>Заключение</i>	GDF-15 коррелирует с основными маркерами повреждения миокарда, его уровень выше у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST вне зависимости от локализации инфаркта.
<i>Ключевые слова</i>	Фактор дифференцировки роста-15; GDF-15; острый инфаркт миокарда
<i>Для цитирования</i>	Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2020;60(11):42–48. [Russian: Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. <i>Кардиология</i> . 2020;60(11):42–48]
<i>Автор для переписки</i>	Сабирзянова Александра Андреевна. E-mail: s2101-sash@yandex.ru

Введение

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) относится к белкам суперсемейства трансформирующих факторов роста- β (TGF- β) и является маркером окислительного стресса и воспаления. В норме GDF-15 экспрессируется в плаценте, в предстательной железе и ряде других органов и тканей, но не в сердце [1].

Экспрессия GDF-15 бывает индуцирована в разных тканях под влиянием стрессоров, таких как гипоксия, воспаление или же острое повреждение. В экспериментальной модели сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, инфаркта миокарда (ИМ) у мышей, было обнаружено повышение экспрессии GDF-15 в тканях сердца [2, 3].

Сегодня GDF-15 признается новым биомаркером для оценки риска сердечно-сосудистых событий в различных клинических ситуациях, однако данных по истинной клинической ценности этого маркера при остром инфаркте миокарда (ОИМ) недостаточно.

В нескольких исследованиях у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) было показано, что уровни

GDF-15 в плазме крови коррелируют с наличием в анамнезе сахарного диабета, гипертонической болезни, перенесенного ИМ [4, 5]. А снижение клиренса креатинина у данной категории пациентов и более высокие концентрации натрийуретического пептида и С-реактивного белка, а также тропонина Т были связаны с более высокими концентрациями GDF-15 [4–6]. Было определено, что уровни GDF-15 повышены и связаны со смертностью пациентов с ОКС [4–7].

Уровень GDF-15 изучался у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), по результатам нескольких исследований было определено, что данный маркер коррелирует со структурными и функциональными показателями диастолической функции сердца [8], а добавление его как компонента в мультимаркерные шкалы увеличивает прогностическое значение этих шкал в плане риска развития и течения сердечной недостаточности [9].

GDF-15 зарекомендовал себя в качестве биомаркера, улучшающего стратификацию риска кровотечений

и смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, находящихся на антикоагулянтной терапии [10], на основании чего он был включен в шкалу оценки риска кровотечений ABC для данной категории пациентов [11].

Перед внедрением нового биомаркера в клиническую практику необходимо более детальное его изучение у разных категорий пациентов, в связи с чем целью нашего исследования стало выявление взаимосвязей GDF-15 с лабораторными и клинико-инструментальными показателями у пациентов с инфарктом миокарда в острой стадии.

Имеющиеся на сегодняшний день исследования у пациентов с ОКС, где изучался GDF-15, проводились за рубежом, что обуславливает актуальность нашего исследования.

Материалы и методы

В исследование было включено 118 пациентов с ОИМ, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения стали: возраст старше 70 лет; любое острое воспалительное заболевание и/или обострение хронического воспалительного заболевания в течение 6 месяцев до госпитализации; заболевания соединительной ткани; хроническая обструктивная болезнь легких; сахарный диабет 1 типа или 2 типа; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака менее чем за 6 месяцев до включения в исследование; острая сердечная недостаточность II класса и выше по T. Killip; сердечная недостаточность с фракцией выброса по Симпсону <40% по результатам эхокардиографии; любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозного лечения, в том числе фибрилляция предсердий; креатинин крови >160 мкмоль/л; повышение уровней трансаминаз в 3 и более раз от нормы; беременность и период лактации; алкоголизм или наркомания; онкологические заболевания в анамнезе.

У каждого включенного в исследование пациента был определен уровень GDF-15 методом иммуноферментного анализа. Забор венозной крови для анализа выполнялся в первые 48 часов от начала клинической симптоматики инфаркта миокарда, после чего образцы крови центрифугировались и замораживались при температуре -70°C. Иммуноферментный анализ проводился с использованием реактивов ELISA Kit for Growth Differentiation factor 15 (Cloud-Clone Corp., США). Диапазон определения составлял 0,156–10,0 нг/мл, чувствительность 0,065 нг/мл. Согласно имеющимся литературным данным [5, 6], для пациентов с ОИМ приняты следующие референсные значения GDF-15 для разделения пациентов на группы: <1,2 нг/мл, 1,2–1,8 нг/мл и >1,8 нг/мл.

Всем пациентам также было проведено следующее полное обследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови: креатинин, мочевины, калий, натрий, липидный профиль, определение высокочувствительного тропонина, натрийуретического пептида, скорости клубочковой фильтрации по MDRD, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Локальный Этический комитет одобрил протокол данного исследования.

Статистическая обработка собранных данных проводилась с помощью расчетно-вычислительной программы STATISTICA v10.0. Описание количественных показателей, имевших нормальное распределение, представляется в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ), в виде M±σ. Количественные показатели, чье распределение отличается от нормального, описываются с использованием значения медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. По t-критерию Стьюдента оценивалась статистическая значимость различий количественных показателей для нормального распределения, а также использовался непараметрический U критерий Манна–Уитни. Для качественных показателей был использован критерий χ² Пирсона. В качестве показателя тесной связи между количественными показателями рассчитаны коэффициент корреляции r Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при значениях p≤0,05.

Результаты

В исследование было включено 118 пациентов с ОИМ с подъемом или без подъема сегмента ST. Средний возраст пациентов составил 57,3±8,7 лет, при этом 82,2% были мужчины. У 65,3% пациентов была гипертоническая болезнь, у 12,7% имелся постинфарктный кардиосклероз, а 2,5% пациентов перенесли аорто-коронарное шунтирование в анамнезе. Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Средний уровень GDF-15 составил 2,25±1,0 нг/мл, минимальное значение GDF-15 оказалось 0,64 нг/мл, максимальное – 7,79 нг/мл. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1) пациенты, у которых уровни GDF-15 были значительно повышены (>1,8 нг/мл), – 79 (66,9%) человек; 2) пациенты с умеренно повышенным уровнем GDF-15 (1,2–1,8 нг/мл) – 27 (22,9%) человек; 3) пациенты, у которых уровни GDF-15 были повышены незначи-

Рисунок 1. Уровни GDF-15 у пациентов с инфарктом миокарда в острой стадии

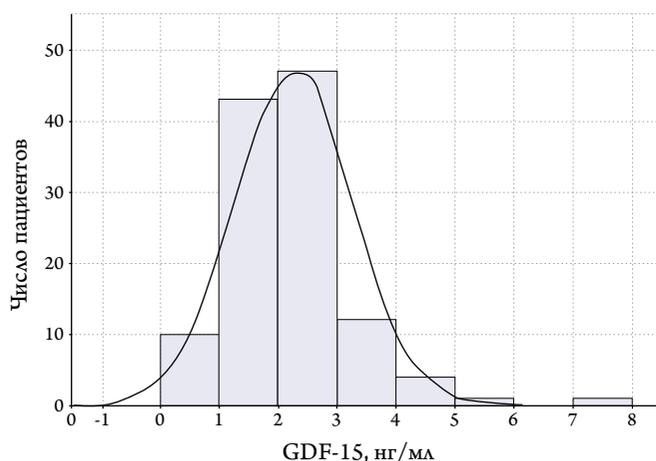


Таблица 1. Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Характеристики	Пациенты (n=118), М±σ
Возраст, лет	57,3±8,7
Мужской пол, %	82,2
Систолическое артериальное давление при поступлении, мм рт. ст.	129,6±19,2
Диастолическое артериальное давление при поступлении, мм рт. ст.	78,2±11,2
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	65,3
Курение, %	35,6
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %	12,7
Стентирование в анамнезе, %	5,9
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, %	2,5
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	6,8
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0±4,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,3
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,3±1,2
Креатинин, мкмоль/л	93,1±15,6
GDF-15, нг/мл	2,25±1,0
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	50,8±7,4

тельно (<1,2 нг/мл), – 12 (10,2%), человек. Уровни GDF-15 представлены на рисунке 1.

В результате проведенного анализа средний уровень GDF-15 у мужчин составил 2,26±1,02 нг/мл, у женщин 2,22±0,99 нг/мл (p=0,84). Также не было выявлено зависимости уровня GDF-15 от возраста пациентов.

Взаимосвязь различных количественных демографических, инструментальных и лабораторных показателей с GDF-15 представлена в таблице 2.

В результате исследования выявлена статистически значимая корреляционная связь GDF-15 умерен-

Таблица 2. Взаимосвязь основных количественных демографических, инструментальных и лабораторных показателей в исследовании с GDF-15

Показатель	GDF-15	
	r	p
Возраст	0,143	0,12
Индекс массы тела	-0,02	0,83
ФВ по Симпсону	-0,32	0,01
Толщина МЖП	-0,26	0,01
КДО	0,16	0,07
Масса миокарда ЛЖ	0,01	0,85
Многлобин	0,05	0,55
Тропонин	0,21	0,02
Натрийуретический пептид	0,36	<0,01
АСТ	0,17	0,05
АЛТ	0,03	0,89
Креатинин	0,16	0,07
Мочевина	0,2	0,04
Общий холестерин	-0,06	0,49
ЛПНП	0,01	0,88
ЛПВП	-0,08	0,36
Триглицериды	-0,17	0,05
Эритроциты	-0,2	0,02
Лейкоциты	0,32	<0,01
Тромбоциты	-0,05	0,55
АЧТВ	0,13	0,14
Протромбиновое время	0,19	0,03

ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЛЖ – левый желудочек, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

ного и слабого порядка со следующими лабораторными и инструментальными показателями: с уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида (r=0,36, p<0,01), тропонина I (r=0,21, p=0,02), лейкоцитов (r=0,32, p<0,01), мочевины (r=0,20, p=0,04), а также с полученными по данным ЭхоКГ ФВ по Симпсону (r=-0,32, p<0,01) и толщиной межжелудочковой перегородки (r=-0,26, p<0,01).

У 29,7% пациентов в исследовании был ОИМ нижней стенки левого желудочка (ЛЖ), у 28,8% переднебоковой стенки, передней – у 16,1%, переднеперегородочной –

у 4,2%, ниже-боковой – у 9,3%, боковой – у 5,1%, циркулярный ОИМ – у 2,5%, и у 4,2% пациентов был ОИМ неуточненной локализации. Взаимосвязи между повышенными уровнями GDF-15 и локализацией ОИМ обнаружено не было.

Были выявлены следующие различия по уровням GDF-15 в разных группах пациентов. GDF-15 оказался достоверно выше у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST ($2,36 \pm 1,02$ нг/мл), нежели в группе пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST ($1,99 \pm 0,96$ нг/мл; $p < 0,05$). Обе группы были сопоставимы между собой по гендерному составу, возрасту, индексу массы тела и соответствовали всем критериям включения и исключения из исследования в целом. Фракция выброса по Симпсону в группе пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST оказалась достоверно ниже. Однако в группе пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST значительно преобладало число пациентов с анамнезом гипертонической болезни, а также было больше в процентном соотношении пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, стентированием коронарных артерий и аорто-коронарным шунтированием в анамнезе, однако без статистической разницы по последним трем параметрам. Таким образом, пациенты с ОИМ без подъема сегмента ST имели более отягощенный анамнез при более высокой ФВ по данным ЭхоКГ, но достоверно более низкий уровень GDF-15 в нашем исследовании. Сравнительная характеристика двух групп пациентов с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST представлена в таблице 3.

При дальнейшем анализе уровней GDF-15 в подгруппах не было выявлено статистически значимой зависимости его концентрации с наличием у пациентов таких сердечно-сосудистых факторов риска, как курение, индекс массы тела, постинфарктный кардиосклероз и гипертоническая болезнь в анамнезе.

В то же время концентрации GDF-15 оказались значительно и достоверно выше у пациентов с наличием по данным ЭхоКГ зон гипо- или акинеза ($2,35 \pm 1,05$ нг/мл; $p < 0,05$), чем у пациентов без нарушений локальной сократимости ($1,85 \pm 0,70$ нг/мл; $p < 0,05$). И еще одним ЭхоКГ параметром для разделения на группы сравнения оказалась толщина межжелудочковой перегородки, в результате чего было определено, что уровни GDF-15 выше у пациентов без гипертрофии межжелудочковой перегородки ($2,51 \pm 1,09$ нг/мл против $2,10 \pm 0,94$ нг/мл; $p < 0,05$). При этом корреляционных взаимосвязей с такими ЭхоКГ параметрами, как масса миокарда ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ, получено не было.

Обсуждение

Определение GDF-15 у пациентов с ОИМ представляет интерес и имеет практическое значение, так как бы-

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп пациентов с ОИМ с подъемом и без подъема сегмента ST

Характеристики	ОИМ с подъемом сегмента ST (n=84), M±σ	ОИМ без подъема сегмента ST (n=34), M±σ	p
Мужской пол, %	85,7	73,5	0,11
Возраст, лет	56,88±9,57	58,38±6,16	0,78
Индекс массы тела, кг/м ²	28,01±4,74	28,06±4,52	0,92
Фракция выброса по Симпсону, %	49,69±7,23	53,73±7,13	<0,01
Курение, %	36,9	32,4	0,64
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	58,3	82,4	<0,01
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, %	9,5	20,6	0,10
Стентирование в анамнезе, %	4,8	8,8	0,39
Аорто-коронарное шунтирование в анамнезе, %	1,2	5,9	0,14
GDF-15, нг/мл	2,36±1,02	1,99±0,96	<0,05

ло показано, что повышенные уровни GDF-15 связаны с более высоким риском смерти и повторного ИМ в течение 1 года после события, как у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST [6, 7]. Поэтому изучение нового биомаркера и его взаимосвязей с другими клинико-лабораторными показателями является важным этапом перед внедрением данного показателя в клиническую практику.

По результатам нашего исследования, медиана уровня GDF-15 ($2,07$ ($1,55$ – $2,73$) нг/мл) оказалась выше, чем в проведенных ранее зарубежных исследованиях у пациентов с ИМ. Например, в одном из исследований медиана GDF-15 составила $1,47$ ($0,24$ – $31,86$) нг/мл, и в этом же исследовании не было выявлено разницы в концентрациях биомаркера у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST [12]. А в исследовании куда были включены только пациенты с ОИМ без подъема сегмента ST, медиана уровня GDF-15 составила $1,43$ ($1,03$ – $2,08$) нг/мл [6]. Возможно, что более высокий средний уровень GDF-15 в нашем исследовании связан с преобладанием пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST (71,2% от общего числа включенных в исследование пациентов), концентрации биомаркера в крови у которых оказались достоверно выше, чем в группе пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST. В свою очередь, статистически значимый более высокий уровень

GDF-15 в группах пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST и с наличием зон гипо- или акинеза может говорить о потенциальной способности биомаркера отражать степень и глубину поражения миокарда.

Имеются разные данные по поводу уровней GDF-15 в зависимости от гендерной принадлежности. В исследовании Rancho Bernardo у мужчин отмечались более высокие концентрации GDF-15 [13], а в исследовании PROVE IT-TIMI 22, напротив более высокие уровни биомаркера были у женщин [4]. Результаты Dallas Heart Study не показали разницы между мужчинами (0,67 (0,5–0,92) нг/мл) и женщинами (0,66 (0,48–0,9) нг/мл) [14], что согласуется с результатами нашего исследования, где не было выявлено достоверно значимых различий в уровнях GDF-15 по гендерному признаку.

Существуют данные о взаимосвязи GDF-15 и возраста пациента. Отмечалось, что с течением времени в среднем концентрации GDF-15 увеличиваются на 11%, например, в исследовании PIVUS от 1,10 (0,94–1,35) нг/мл исходно до 1,24 (0,99–1,69) нг/мл через 5 лет [15]. В нашем исследовании не было выявлено зависимости концентраций биомаркера GDF-15 от возраста пациента, однако следует помнить, что в исследование не включались пожилые пациенты старше 70 лет, в то время как в исследовании PIVUS уровни GDF-15 оценивались у участников в возрасте 70 и 75 лет. Это может говорить об отражении уровнем GDF-15 процесса старения, который, как известно, связан с кумулятивным оксидативным стрессом, гликозилированием белка и воспалением, то есть с теми процессами, которые также вызывают экспрессию GDF-15. Дизайн нашего исследования специально исключал подобные влияния на уровень GDF-15.

Имеющиеся на сегодняшний день результаты проспективных исследований говорят о том, что уровни GDF-15 положительно коррелируют с курением, наличием гипертонической болезни и сахарного диабета, перенесенным в анамнезе ИМ, нарушением функции почек [4, 5], а отрицательная корреляционная связь имеется с уровнями общего холестерина и липопротеинов высокой плотности [13, 16]. А также есть взаимосвязи между уровнями GDF-15 и концентрациями промозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка. Корреляции между ними были выявлены умеренные, но статистически значимые ($r=0,24$, $p<0,001$ для каждого) [4]. Также отмечалась положительная корреляционная связь между GDF-15 и уровнями тропонина T [4–6].

Однако в нашем исследовании не было выявлено статистически достоверной разницы и какой-либо значимой зависимости концентрации GDF-15 от наличия у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, индекс массы тела, постин-

фарктный кардиосклероз и гипертоническая болезнь в анамнезе, а также уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности.

Но в части корреляционных связей с некоторыми лабораторными параметрами наши результаты согласуются с уже имеющимися данными. Согласно полученным результатам уровень GDF-15 коррелирует с основными маркерами миокардиальной дисфункции и повреждения миокарда, а именно с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом и тропонином I, а также с уровнем лейкоцитов и мочевины, что соответствует определению GDF-15, как маркера воспаления в целом, а также согласуется с его возможностью отражать нарушения почечной функции.

По результатам исследования PIVUS было сделано наблюдение, что чем выше уровень GDF-15, тем больше выражены у пациентов ремоделирование миокарда и гипертрофия ЛЖ [15]. В моделях на мышах зарубежными авторами было показано антигипертрофическое и антиремоделирующее действие GDF-15 [2, 17]. Эти противоречивые данные до сих пор остаются поводом для дискуссий. Если GDF-15 обладает антигипертрофическим и антиремоделирующим действием, то логично предположить, что повышенные уровни биомаркера должны указывать на улучшение функции и нормальную геометрию ЛЖ. По результатам нашего исследования, концентрация GDF-15 оказалась выше у пациентов без гипертрофии МЖП по данным ЭхоКГ, однако судить о наличии взаимосвязей концентрации GDF-15 и гипертрофии ЛЖ однозначно не представляется возможным, так как при этом нами не было выявлено зависимости между данным биомаркером и индексом массы миокарда ЛЖ. Этот вопрос требует дополнительного изучения, и следует помнить, что ограничением для интерпретации результатов уже проанализированных исследований, связанных с GDF-15 и ЭхоКГ параметрами, является малая выборка пациентов.

Заключение

1. Концентрации GDF-15 значимо выше у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, а также у пациентов с наличием зон гипо- или акинеза по данным ЭхоКГ вне зависимости от локализации ИМ.
2. Не выявлено значимой зависимости уровней GDF-15 от возраста и гендерной принадлежности пациентов.
3. GDF-15 положительно коррелирует с основными лабораторными маркерами повреждения миокарда и миокардиальной дисфункции, а именно с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом и тропонином I.
4. Существует отрицательная корреляционная связь GDF-15 с ЭхоКГ параметрами, а именно с ФВ и тол-



Abbott

- Способствует восстановлению клеток сердца^{* 1, 2}
- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{* 3}
- Хорошо переносится при длительной терапии^{* 4, 5}

* У пациентов после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА¹⁻⁶

Омакор. Регистрационный номер: ЛС-000569. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Омега-3 кислот этиловые эфиры 90. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства***. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЗЖК). Результаты клинического исследования GISSH-Prevention, полученные за 3,5 года наблюдения, показали существенное снижение относительного риска смертности от всех причин, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 15% (I2=26) (p=0,0226) у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда, принимающих препарат Омакор по 1 г в сутки. Дополнительно, относительный риск смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снижались на 20% (I2=32) (p=0,0082). Результаты клинического исследования GISSH-Heart Failure, в котором пациенты с хронической сердечной недостаточностью получали препарат Омакор по 1 г в сутки в среднем в течение 3,9 лет, показали снижение относительного риска смертности от всех причин на 9% (p=0,041), снижение относительного риска смертности от всех причин и госпитализации по причине сердечно-сосудистой патологии на 8% (p=0,009), снижение относительного риска первичной госпитализации по причине желудочно-кишечных аритмий на 28% (p=0,013). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия, эндогенная гипертриглицеридемия IV или III типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии); в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу, соев, арахису или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемией I типа). **С осторожностью.** Установленная гиперчувствительность или аллергия на рыбу, возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, геморрагический диатез, пациенты с высоким риском кровотечения (вследствие тяжелой травмы, хирургической операции), вторичная эндогенная гипертриглицеридемия (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.*** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Препарат не должен применяться в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, независимо от приема пищи. Во избежание развития возможных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препарат Омакор может приниматься во время приема пищи. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Вторичная профилактика инфаркта миокарда. Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. **Побочное действие*.** Желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастрозофагальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). **Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка.** Особые указания отсутствуют. Должна быть проведена симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении препарата Омакор с пероральными антикоагулянтами или другими препаратами, влияющими на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП), наблюдалось увеличение времени свертывания крови. При этом геморрагических осложнений не наблюдалось. Ацетилсалициловая кислота: пациенты должны быть проинформированы о возможном увеличении времени свертывания крови. Совместное применение препарата Омакор с варфарином не приводило к какому-либо геморрагическим осложнениям. Однако необходим контроль соотношения протромбинового времени/международного нормализованного отношения (ПТВ/МНО) при совместном применении препарата Омакор с другими препаратами, влияющими на соотношение ПТВ/МНО, или после прекращения терапии препаратом Омакор. **Особые указания*.** Омакор должен применяться с осторожностью у пациентов с установленной гиперчувствительностью или аллергией на рыбу. В связи с умеренным увеличением времени свертывания крови (при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови или получающими антикоагулянтную терапию или другие препараты, влияющие на систему гемостаза (например, ацетилсалициловую кислоту или НПВП), при необходимости, доза антикоагулянта должна быть скорректирована. Необходимо учитывать увеличение времени свертывания крови у пациентов с высоким риском развития кровотечения. При терапии препаратом Омакор снижается уровень образования тромбосана A2. Существенного влияния на уровень других факторов свертывания крови не наблюдалось. У некоторых пациентов наблюдалось небольшое, но достоверное повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск приема препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с любыми признаками нарушения функции печени (в частности, при приеме в высокой дозе, т.е. 4 капсулы в сутки). Опыт применения препарата для лечения экзогенной гипертриглицеридемии (гиперхиломикронемии типа I) отсутствует. Опыт применения препарата при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами*.** Ожидается, что препарат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

* Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 27.09.2019 на основании ИМП от 29.08.2019.



1. Willson Tang W. H., Samara M. A. Polyunsaturated Fatty Acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57: 880-883. 2. Rupp Heinz. Omacor (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul; 26(7): 675-90. 3. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. Circulation 2002;105:1897-1903. 4. GISSH-Prevention investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSH-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008; 372 (9645): 1223-1230. 5. GISSH-Prevention investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSH-Prevention trial. Lancet. 1999; 354(9177): 447-455. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 29.08.2019.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
 ООО «Эбботт Лэбораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

RUS2120310 от 25.11.2019

щиной МЖП, концентрация GDF-15 достоверно выше у пациентов без гипертрофии МЖП.

недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, GDF-15 – фактор дифференцировки роста-15.

Сокращения

ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ХСН – хроническая сердечная

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.07.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(21):11514–9. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11514
2. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J et al. The Transforming Growth Factor- β Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351–60. DOI: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
3. Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nature Medicine*. 2011;17(5):581–8. DOI: 10.1038/nm.2354
4. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S et al. Growth Differentiation Factor-15 and Risk of Recurrent Events in Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome: Observations from PROVE IT-TIMI 22. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(1):203–10. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.213512
5. Wollert KC, Kempf T, Lagerqvist B, Lindahl B, Olofsson S, Allhoff T et al. Growth Differentiation Factor 15 for Risk Stratification and Selection of an Invasive Treatment Strategy in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2007;116(14):1540–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.697714
6. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N et al. Prognostic Value of Growth-Differentiation Factor-15 in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846
7. Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2007;28(23):2858–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm465
8. Dinh W, Füh R, Lankisch M, Hess G, Zdunek D, Schefold T et al. Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;97(1):65–75. DOI: 10.1590/S0066-782X2011005000058
9. Lok DJ, Klip IJ, Lok SJ, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, van Wijngaarden J et al. Incremental Prognostic Power of Novel Biomarkers (Growth-Differentiation Factor-15, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin-T) in Patients with Advanced Chronic Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2013;112(6):831–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.013
10. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
11. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) – bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016; 387: 2302–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8
12. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1057–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn600
13. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-Differentiation Factor-15 Is a Robust, Independent Predictor of 11-Year Mortality Risk in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740
14. Lew J, Sanghavi M, Ayers CR, McGuire DK, Omland T, Atzler D et al. Sex-Based Differences in Cardiometabolic Biomarkers. *Circulation*. 2017;135(6):544–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023005
15. Lind L, Wallentin L, Kempf T, Tapken H, Quint A, Lindahl B et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *European Heart Journal*. 2009;30(19):2346–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp261
16. Ho JE, Mahajan A, Chen M-H, Larson MG, McCabe EL, Ghorbani A et al. Clinical and Genetic Correlates of Growth Differentiation Factor 15 in the Community. *Clinical Chemistry*. 2012;58(11):1582–91. DOI: 10.1373/clinchem.2012.190322
17. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R et al. GDF15/MIC-1 Functions As a Protective and Antihypertrophic Factor Released From the Myocardium in Association with SMAD Protein Activation. *Circulation Research*. 2006;98(3):342–50. DOI: 10.1161/01.RES.0000202804.84885.d0