

<https://doi.org/10.36396/MS.2019.15.4.003>

Натрийуретические пептиды и растворимый ST2-рецептор: роль в диагностике, стратификации риска и лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

М.Д. МУКСИНОВА, О.Ю. НАРУСОВ, А.А. СКВОРЦОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Обзорная статья посвящена значению определения концентраций натрийуретических пептидов (НУП) и нового биомаркера sST2 для диагностики, оценки прогноза и лечения пациентов с сердечной недостаточностью. В статье обсуждаются слабые и сильные стороны этих биомаркеров и их место в современных рекомендациях. Подробно изложены результаты исследований, в которых продемонстрирована высокая прогностическая ценность sST2 у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Обоснованы возможность использования sST2 для стратификации риска и оценки эффективности лечения у больных с ХСН и его преимущество по сравнению с НУП. Обсуждены основные исследования, посвященные проблеме лечения больных с ХСН под контролем концентрации НУП, и детально проанализированы причины неудач работ, в которых не удалось показать превосходство НУП-управляемой терапии над стандартным подходом к лечению. Приведены теоретические предпосылки эффективности использования для этой цели sST2.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, прогноз, лечение, sST2, натрийуретические пептиды.

Natriuretic peptides and soluble ST2 receptor: role in the diagnosis, risk stratification and treatment of patients with chronic heart failure

M.D. MUKSINOVA, O.YU. NARUSOV, A.A. SKVORTSOV

Federal state budgetary institution National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Summary

The review paper dwells upon the importance to determine natriuretic peptide (NUP) and new sST2 biomarker concentrations for diagnosis, prognosis assessment, and treatment of patients with heart failure. It discusses strengths and weaknesses of these biomarkers and their place in modern recommendations. This paper provides a detailed description of study results indicating a high prognostic value of sST2 in patients with acute decompensated heart failure and stable congestive heart failure (CHF). The possibility of using sST2 for risk stratification and treatment efficiency assessment in patients with CHF, as well as its advantage over NUP are justified. It discusses the main studies dwelling upon the issue of NUP-guided therapy of patients with CHF and provides a detailed analysis of reasons for failure of works that could not demonstrate the advantage of NUP-guided therapy over the standard treatment approach. Theoretical prerequisites for the efficiency of using sST2 for this purpose are presented.

Key words: chronic heart failure, prognosis, treatment, sST2, natriuretic peptides.

Сведения об авторах:

Муксимова Марина Дамировна — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0001-6516-5322>

Нарусов Олег Юрьевич — к. м. н., ст. научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0003-2960-0950>, тел.: +7 (495) 414-6635; моб. тел.: +7 (916) 121-4785; e-mail: dnarusov@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Скворцов Андрей Александрович — д. м. н. вед. научный сотрудник отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Введение

Несмотря на значительные успехи в лекарственной терапии, разработку и внедрение в клиническую практику различных устройств, лечение больных с сердечной недостаточностью (СН) остается сложной и дорогостоящей задачей, а смертность от этой патологии — высокой. Наибольшая частота летальных исходов отмечается среди пациентов, перенесших декомпенсацию СН, достигая 17,4–23,2% [1–3]. По данным регистра OPTIMIZE-HF, 29,9% пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и 29,2% с сохраненной ФВ госпитализируются повторно в течение 90 дней после выписки [4]. Еще более высокие цифры получены в российском исследовании: 31% больных повторно госпитализируются в течение 30 дней, 42% — на протяжении 3 месяцев, еще 11% — в течение 180 дней, а за год — 60% [5]. Повторные госпитализации в стационар по причине острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) являются не только значимым прогностически неблагоприятным фактором, но и приводят к дополнительным финансовым тратам и создают серьезную проблему общественного здравоохранения [6]. Поэтому одним из важных критериев эффективности терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наряду со снижением смертности является ее способность уменьшать частоту повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией.

Одна из причин частых повторных госпитализаций — преждевременная выписка больных с ОДХСН из стационара. К сожалению, попытки решить задачу чисто экономическими методами оказались неэффективны. Так, в США была внедрена программа снижения госпитализации (HRRP), которая началась в октябре 2012 года и заключалась в штрафовании больниц в связи с повторными госпитализациями. Уровень повторных госпитализаций пациентов с СН в течение 30 дней снизился с 20,0% до внедрения HRRP до 18,4% на этапе штрафов HRRP ($p < 0,001$). Напротив, смертность за 30 дней увеличилась с 7,2 до 8,6% ($p < 0,001$). Та же тенденция прослеживалась в течение года, коэффициент повторных госпитализаций снизился с 57,2 до 56,3% ($p < 0,001$), а коэффициент смертности увеличился с 31,3 до 36,3% ($p < 0,001$) [7]. Иными словами, пациенты с СН стали умирать вне медицинских учреждений. Результат такой «оптимизации» был вполне предсказуем.

Вторая причина — неэффективное лечение пациентов с ХСН на амбулаторном этапе. Известно, что во многих регионах России из-за дефицита кардиологов наблюдение за этими пациентами осуществляют терапевты, что негативно сказывается на качестве медицинской помощи. Как правило, титрацию доз препаратов, назначенных в стационаре, не только не проводят, но и в ряде случаев их отменяют [8]. Решением может быть выделение группы пациентов высокого риска, которые требуют особого внимания со стороны врачей. Наиболее оптимальным для этой цели представляется ис-

пользование биомаркеров. Более того, активно изучается эффективность биомаркер-управляемой терапии. Существует обоснованная надежда, что такая стратегия сможет снизить не только стоимость лечения и количество повторных госпитализаций, но и смертность.

Патогенез СН многогранен, и в нем задействованы различные патофизиологические процессы. В настоящее время выявлено большое количество биомаркеров, которые отражают разные этапы и механизмы развития СН: повреждение миокарда, воспаление, фиброз, ремоделирование, состояние гемодинамики. Влияя на эти механизмы при помощи того или иного вида терапии, можно достичь снижения уровней биомаркеров и, соответственно, корректировать лечение в зависимости от их значений. Данный подход изучался только для натрийуретических пептидов (НУП), однако результаты исследований оказались противоречивы. В настоящее время стартовали работы с использованием относительно нового маркера — растворимого ST2-рецептора (sST2). Таким образом, несмотря на наличие теоретической основы, эффективность лечения под контролем биомаркеров не доказана, а значит, необходимы дополнительные исследования.

Что же мы знаем о НУП и sST2?

НУП: преимущества и недостатки

Самые изученные биомаркеры — это НУП, к которым относятся предсердный (ANP), мозговой (BNP) и С-натрийуретический (CNP). Это гормоны одного семейства, которые секретируются в предсердиях, желудочках сердца и эндотелиальных клетках сосудов [9]. Наибольшее применение в медицинской практике нашел BNP. Образование пептида *de novo* и секреция предшественника BNP (proBNP) регулируется степенью механического растяжения кардиомиоцитов, «миоцитарным стрессом», который является следствием повышения давления или объема в полостях сердца, что характерно для ХСН [9, 10]. К таким изменениям могут приводить систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, легочная гипертензия, клапанные пороки сердца, нарушения ритма сердца (фибрилляция/трепетание предсердий) [10]. К дополнительным факторам секреции НУП относятся ишемия миокарда (гипоксия) [11] и чрезмерная нейрогормональная активация (эндокринный и паракринный механизмы, модулирующие экспрессию генов BNP и ANP): норэпинефрин [12], эндотелин-1 [13], глюкокортикоиды, провоспалительные цитокины [11]. В периферической крови proBNP под действием специфического фермента расщепляется на активный, короткоживущий BNP и неактивный, но более стабильный N-концевой фрагмент proBNP (NT-proBNP). Оба пептида образуются в эквивалентных количествах, но период полувыведения NT-proBNP в 6 раз больше (120 минут против 20 минут), что и определяет его преимущество при использовании в клинике.

Механизм экспрессии BNP делает его наиболее показательным индикатором дисфункции ЛЖ, а его

концентрация прямо коррелирует с выраженностью симптомов СН [14]. Именно эти свойства BNP и NT-proBNP позволили использовать их для диагностики СН и определения прогноза у больных с СН, что нашло отражение в клинических рекомендациях [15–17]. В то же время у НУП имеется и ряд недостатков.

Во-первых, высокая биологическая вариация. По данным А. Wu и соавт., коэффициент критической разницы (RCV) для BNP составляет 138% (индекс индивидуальности 1,11), а для NT-proBNP – 92% (индекс индивидуальности 0,91) [18]. Схожие результаты были получены J. Агаццо и соавт. Причем более значительные колебания уровня NT-proBNP наблюдали у пациентов с исходно низким его значением. Но и при базальной концентрации NT-proBNP более 1300 пг/мл отмечены ее изменения в течение 3 недель от –30% до +37% без динамики клинического состояния больных [19].

Во-вторых, влияние на концентрации BNP и NT-proBNP ряда факторов. К ним относятся возраст (они выше у пожилых больных) [14, 20], пол пациента [21], нарушение почечной функции [21], гипертиреозидизм [22] и ожирение (у пациентов, страдающих ожирением, концентрации BNP и NT-proBNP в крови значительно ниже, чем у лиц со сниженной массой тела) [23, 24]. Такая зависимость затрудняет использование НУП для диагностики. Низкие концентрации НУП делают диагноз СН маловероятным (высокая отрицательная прогностическая ценность), но повышение уровня может быть следствием нескольких сердечных и несердечных заболеваний. Таким образом, существует диапазон значений, в котором трактовка повышения уровня НУП неоднозначна. Так, при острой одышке серая зона для BNP находится в пределах 100–400 пг/мл, для NT-proBNP у пациентов в возрасте моложе 50 лет – 300–450 пг/мл, 50–75 лет – 300–900 пг/мл, старше 75 лет – 300–1800 пг/мл [20].

И, наконец, влияние на концентрацию НУП терапии β-адреноблокаторами (β-АБ), которое имеет сложный, как правило, двухфазный характер. В начале лечения β-АБ концентрация BNP может увеличиваться (что не является следствием развития декомпенсации), но в последующем при длительном применении, как правило, происходит снижение концентрации пептидов, что совпадает с улучшением клинического состояния больного с ХСН и отражает эффект терапии на ремоделирование ЛЖ [25–28].

Растворимый ST2-рецептор – перспективный биомаркер СН

ST2-рецептор, представитель Toll-подобных/IL-1-рецепторов, существует как в трансмембранной (ST2L), так и в растворимой форме (sST2). sST2 связан с воспалительным и иммунным процессами, такими как регуляция тучных клеток и клеток CD4 (Т-хелперы типа 2), а также продуцирование Th2-ассоциированных цитокинов [29]. Повышение концентрации sST2 отмечается при заболеваниях, связанных с преобладающим Th2-ответом, в том числе при бронхиальной астме, ле-

гочном фиброзе, ревматоидном артрите, коллагеновых сосудистых заболеваниях, сепсисе, травмах, злокачественных новообразованиях, фибропролиферативных заболеваниях, глистных инфекциях и язвенных колитах [29]. В то же время высокий уровень sST2 ассоциирован с фиброзом миокарда, гипертрофией кардиомиоцитов и неблагоприятным ремоделированием сердца. Такое негативное влияние обусловлено действием sST2 в качестве рецептора-ловушки, который связывается с интерлейкином-33 и тем самым блокирует кардиопротективное влияние IL-33/ST2L взаимодействия [30].

Основной источник sST2 у здоровых людей и пациентов с различными заболеваниями в настоящее время полностью не установлен. Первоначально предполагалось, что при заболеваниях сердца sST2 продуцируется клетками миокарда в ответ на объемную перегрузку [31]. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что не менее, а возможно, и более важным источником маркера являются клетки эндотелия сосудов [32]. В экспериментальной модели острого инфаркта миокарда и ишемической СН была обнаружена существенная и устойчивая легочная продукция sST2 пневмоцитами II типа в ответ на нагрузку [33]. Экспрессия sST2 в легких при заболеваниях сердца была подтверждена в аспирате бронхов, полученным от пациентов с кардиогенным отеком легких [33]. По мнению авторов исследования, уровень ST2 характеризует состояние всего звена «сердце – сосуды – легкие», что отличает этот маркер от других.

У sST2 имеются и другие преимущества. Так, например, А. Wu и соавт. оценили RCV sST2 в 30%, что намного ниже, чем у BNP (138%) или NT-proBNP (92%) [34]. По данным S. Piper и соавт., RCV для sST2 у больных ХСН находится в диапазоне от 31% для 1 часа и до 47% для 6 месяцев, в то время как для NT-proBNP эти показатели составили 51 и 128% соответственно [35]. Кроме того, в отличие от НУП значения sST2 существенно не зависят от возраста, пола, индекса массы тела [36] и функции почек [37].

Таким образом, sST2 является стабильным показателем, который интегрально отражает напряженность трех ключевых звеньев патогенеза СН: воспаления, фиброза и миокардиального стресса. Вышеперечисленные качества дают теоретическое обоснование использованию sST2 при ХСН, что и послужило поводом к проведению большого количества исследований и метаанализов, в которых изучали прогностическую значимость sST2. Как же теория соотносится с практикой?

Протокол PRIDE, первое исследование sST2, в которое были включены 593 пациента, поступившие в отделение неотложной помощи с острой одышкой, показал, что уровни sST2 были значительно выше у пациентов с ОДСН, чем у пациентов без СН (0,50 против 0,15 нг/мл, $p < 0,001$). Однако NT-proBNP оставался лучшим биомаркером для диагностики СН [38, 39].

Хотя sST2 не является диагностическим маркером, он может быть полезен в стратификации риска пациентов с СН и является мощнейшим предиктором

смертности. В одном из первых исследований по оценке серийных измерений sST2, проведенным S. Voisot и соавт., продемонстрировано, что уровень sST2 быстро изменяется в ответ на лечение. Пациенты, у которых концентрация биомаркера снижалась на фоне лечения, имели хороший краткосрочный прогноз, и, напротив, у больных с увеличением значений sST2 за время госпитализации была высокая вероятность смерти через 6 месяцев [40].

В работе T. Breidthardt и соавт. средний уровень sST2 у умерших был выше (108 против 69 нг/мл; $p < 0,01$), а его снижение в течение первых 48 часов госпитализации меньше, чем у выживших (медиана –25% против –42%; $p < 0,01$) [41].

В рамках исследования CORONA изучали прогностическое значение sST2 у пациентов с ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) ишемической этиологии и старше 60 лет. Концентрация sST2 у больных была относительно невысокой – медиана составила 17,8 (13,0–25,0) нг/мл. Тем не менее уровень биомаркера выше медианы оказался тесно связан со смертью и госпитализацией из-за ухудшения СН, а также с госпитализацией по любой сердечно-сосудистой причине даже после коррективки по уровню NT-proBNP, С-реактивного белка и клиническим показателям [относительный риск (ОР) = 1,57 (1,05–2,34, $p = 0,03$), 1,30 (1,04–1,62, $p = 0,02$), 1,2 (1,07–1,52, $p = 0,006$)], 95% доверительный интервал (ДИ) для все случаев соответственно [42].

В исследовании МОСА с участием 5306 пациентов среди большого числа биомаркеров, измеренных при поступлении у пациентов с ОДХН, sST2 стал лучшим предиктором 1-летней смертности [43].

В большом международном исследовании PARADIGM-HF исходный уровень sST2 оказался независимым, в том числе после коррективки по NT-proBNP и высокочувствительному тропонину Т, предиктором госпитализации по поводу СН, сердечно-сосудистой смерти и их комбинации. При этом отмечена линейная связь между концентрацией sST2 и риском развития конечных точек. Кроме того, повышение уровня sST2 через 1 месяц наблюдения также было независимо связано с неблагоприятными исходами [44].

Наконец, исследование TRIUMPH, в которое были включены 496 пациентов с острой СН, не только подтвердило результаты вышеуказанных работ, но и продемонстрировало, что уровень sST2 повышается за несколько недель до наступления неблагоприятного события [45].

Результаты проведенного нами исследования также выявили высокую прогностическую ценность sST2. Всего были включены 159 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ в связи с ОДХСН. Комбинированная конечная точка (ККТ) включала смерть по сердечно-сосудистой причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и сердечно-сосуди-

стую смерть с успешной реанимацией. В момент госпитализации, при выписке, а затем через 3, 6 и 12 месяцев определяли концентрации целого ряда биомаркеров, включая sST2, NT-proBNP, высокочувствительный тропонин Т, копептин и галектин-3. ROC-анализ показал, что наибольшую чувствительность в отношении развития в течение года ККТ имели значения sST2, определенные при выписке, – площадь под кривой (AUC) составила 0,768 (при 95% ДИ от 0,682 до 0,854, $p < 0,0001$), в то время как для NT-proBNP этот показатель был несколько меньше – 0,727 (при 95% ДИ от 0,637 до 0,816). Более высокий риск достижения ККТ имели пациенты с уровнем sST2 > 37,8 нг/мл [ОР = 6,755 (при 95% ДИ от 3,026 до 15,082, $p < 0,0001$)] и NT-proBNP > 1696 пг/мл [ОР = 4,41 (при 95% ДИ от 1,41 до 9,624, $p < 0,0001$)]. Неблагоприятное прогностическое значение также имело недостаточное, менее чем на 28,3%, снижение концентрации sST2 за время госпитализации. Многофакторный анализ показал, что уровень sST2 при выписке из стационара является самым мощным предиктором развития ККТ при длительном наблюдении ($\beta = 0,519$, $p < 0,0001$) и способен улучшить любую клинко-биохимическую модель [46]. Проведенный анализ реклассификации подтвердил, что sST2 в качестве прогностического фактора превосходит другие биомаркеры и лишь незначительно уступает наиболее сильной комбинации – sST2 и NT-proBNP (индекс реклассификации составил –1,9) [47]. Надо отметить, что найденное нами при ROC-анализе пороговое значение концентрации sST2 – 37,8 нг/мл, которое делило пациентов на группы высокого и низкого риска, оказалось выше показателей, определенных в других исследованиях, – 33 нг/мл, 35 нг/мл и 36,3 нг/мл [48–50], что, по всей видимости, обусловлено более тяжелым контингентом больных, включенных в нашу работу. Следует сказать, что частота сердечно-сосудистых событий зависела не только от концентрации sST2 при выписке, но и от ее динамики во время амбулаторного лечения. Для снижения риска развития ККТ было необходимо достичь концентрации sST2 менее чем 30 нг/мл или снизить более чем на 24,9% [51]. Этот результат крайне важен, так как позволяет определить ориентиры для терапии, проводимой под контролем sST2.

В исследовании PROTECT попытались оценить эффективность терапии β -адреноблокаторов (β -АБ) в зависимости от исходной концентрации sST2. Наименьшая частота развития ККТ была в группе с низким значением концентрации sST2 (≤ 35 нг/мл) и высокой дозой β -АБ (> 50 мг метопролола), и, наоборот, наибольший риск развития ККТ имели пациенты с высоким уровнем биомаркера и низкой дозой β -АБ. Две остальные группы заняли промежуточное положение. Авторы делают вывод, что пациенты с высокой концентрацией sST2 имеют худший прогноз, но именно в этой группе и надо проводить агрессивную терапию, активно титруя β -АБ [52].

Результаты метаанализов, опубликованные A. Aimo и соавт. в 2017 году, подтвердили, что sST2 является

независимым предиктором развития неблагоприятных событий (смерть от всех причин, смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализация из-за СН) при острой СН и ХСН [53, 54]. Интересно, что риск повторной госпитализации связан только с концентрацией биомаркера, определенной в момент выписки из стационара [54].

Суммируя все вышесказанное, можно констатировать, что sST2 является мощным и независимым прогностическим фактором, который по своей силе по крайней мере не уступает NT-proBNP. При этом sST2 лишен недостатков, присущих НУП: у него меньшая зависимость от пола, массы тела и функции почек, небольшая биологическая вариабельность. Связь sST2 сразу с несколькими патогенетическими звеньями СН позволяет рассчитывать на успешное его использование для определения долгосрочного прогноза и лечения больных с ХСН.

Однако, несмотря на многочисленные работы, в настоящее время sST2 наряду с галектином-3 занимает в клинических рекомендациях скромное место. Так, в рекомендациях ESC 2016 года отмечается растущий интерес к «новым» биомаркерам СН, но подчеркивается, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать их использование в клинической практике [15]. В обновлении американского руководства ACCF / АНА 2017 года говорится, что контроль биомаркеров воспаления и фиброза, таких как галектин-3 и растворимый ST2, наряду с контролем других биомаркеров может улучшить прогностическую стратификацию у пациентов с ХСН и ОДСН. Однако рекомендация имеет низкий класс и уровень доказательности [17].

Место терапии под контролем НУП в клинических рекомендациях

В настоящее время в рекомендациях по лечению СН имеются сдержанные упоминания возможности использования НУП в качестве руководства к терапии, с низким классом доказательности. В частности, в соответствии с рекомендациями ESC 2016 года [15] следует начинать лечение валсартаном-сакубитрилом только у пациентов с высоким уровнем НУП. В рекомендациях ACCF/АНА 2013 года предусмотрено использование BNP или NT-proBNP для оптимизации терапии только пациентам с эуволемией и в контексте хорошо структурированной программы ведения ХСН [16]. Что касается острой СН, то терапия под контролем НУП не рекомендуется. В обновлении американских рекомендаций ACCF/АНА 2017 года указано, что в связи с отсутствием последовательных исследований, указывающих на улучшение исходов и прогнозов, в данном документе нет соответствующих рекомендаций по терапии под контролем биомаркеров [17]. В рекомендациях NICE 2014 года обобщены данные и сделан вывод, что использование НУП для руководства лечением ХСН может привести к потенциальному снижению смертности в некоторых подгруппах, хотя общая полезность

для всех пациентов с СН остается неопределенной [55]. В канадских рекомендациях имеются указания, что в амбулаторных условиях у пациентов с ХСН со сниженным ФВ рекомендуется лечение под контролем измерения BNP или NT-proBNP для уменьшения госпитализаций, связанных с СН, и потенциального снижения смертности, за исключением лиц старше 75 лет [56]. Однако данные рекомендации имеют низкий класс и уровень доказательности. В практическом руководстве по использованию НУП Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов, опубликованном в 2019 году, допустили, что в некоторых случаях определение уровня НУП в процессе лечения может принести пользу [57]. На чем же основываются клинические рекомендации, почему существует между ними разница в отношении использования НУП?

Клинические исследования и метаанализы по изучению терапии под контролем НУП

Так или иначе, вопрос о пользе лечения под контролем биомаркеров остается открытым. Результаты проведенных исследований по использованию НУП с этой целью противоречивы. Чтобы понять причину этих различий, рассмотрим наиболее значимые работы более подробно.

Первое пилотное исследование терапии под контролем NT-proBNP показало благоприятный эффект этой тактики. В это небольшое исследование, проведенное в эпоху, когда бета-блокаторы были мало распространены в лечении СН, были включены 69 пациентов с ФВЛЖ <40% после перенесенной декомпенсации. Лечение с целевым значением NT-proBNP <1691 пг/мл (200 пкмоль/л) было связано со снижением риска развития ККТ, включавшей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию и декомпенсацию ХСН (19 событий в группе NT-proBNP против 54 в группе стандартной терапии, $p=0,02$) [58]. Первые положительные результаты дали толчок дальнейшему изучению этой проблемы.

В многоцентровом контролируемом исследовании STARS сравнили группы стандартного лечения СН и терапии под контролем BNP с целевым значением ниже 100 пг/мл у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК). В группе BNP титрация доз препаратов происходила более агрессивно, средние дозы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и β -АБ были выше ($p<0,05$) при одинаковой дозе диуретиков. В этой же группе наблюдали снижение риска смерти от ХСН или госпитализации в связи с ХСН – всего 24% пациентов достигли конечной точки по сравнению с 52% в группе стандартного лечения, $p<0,001$ [59].

В исследовании R.Berger и соавт. пациенты с ХСН-нФВ были рандомизированы в одну из трех групп: стандартное лечение, лечение СН, осуществляемое с помощью программы медсестер, и терапия под руководством NT-proBNP. В группе НУП больные находились на более интенсивной терапии. Им чаще назначали тройную комбинацию [иАПФ/блокаторы

рецепторов к ангиотензину II (БРА) + β -АБ + блокаторы минералкортикоидных рецепторов (АМКР)] и титровали дозы препаратов, которые в итоге в среднем превысили 50% от целевых. Именно у пациентов этой группы отмечено наиболее выраженное снижение концентрации NT-proBNP к концу 18-месячного периода наблюдения и удалось достичь снижения частоты развития ККТ – госпитализации из-за ХСН/смерти – 37% против 50% у больных в группе лечения с помощью программы медсестер и 65% в группе стандартной терапии ($p < 0,05$) [60].

Результаты еще одного исследования – PROTECT, также показали, что существенное снижение NT-proBNP ассоциировано со значительным снижением сердечно-сосудистых событий, а также с улучшением структуры и функции сердца. Целью лечения в группе NT-proBNP было снижение биомаркера до уровня менее 1000 пг/мл, который удалось достичь у 44,3% пациентов. В связи со значимым снижением количества исходов по первичной конечной точке у больных в группе терапии под контролем НУП – 58 эпизодов против 100 в группе стандартной терапии ($OR=0,44$, $p=0,02$), исследование было остановлено досрочно. При эхокардиографическом контроле выявлено достоверно более значимое улучшение систолической (увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение объемов ЛЖ) и диастолической функции ЛЖ в группе НУП, что явилось дополнительным подтверждением успеха такой тактики лечения. В этой работе терапия под контролем НУП была эффективна, в том числе и у пациентов старше 75 лет [61].

Схожие результаты получены и в нашем исследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, у больных ХСНнФВ, госпитализированных в связи с декомпенсацией. Критерием включения являлся уровень NT-proBNP при выписке более 1400 пг/мл. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: лечение под контролем NT-proBNP и стандартная терапия. В качестве контроля выступала группа пациентов низкого риска с уровнем NT-proBNP < 1400 пг/мл. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. ККТ включала смерть по сердечно-сосудистой причине, первую повторную госпитализацию по причине декомпенсации СН, декомпенсацию СН с необходимостью введения внутривенных диуретиков и сердечно-сосудистую смерть с успешной реанимацией. Целью лечения под контролем NT-proBNP, так же как и в исследовании PROTECT, было снижение уровня маркера менее 1000 пг/мл или более чем на 50% от исходного. Среднее снижение концентрации NT-proBNP в этой группе составило 53% (с 3750 пг/мл до 1585,5 пг/мл, $p=0,001$) по сравнению с 10,2% в группе стандартной терапии (с 2783 пг/мл до 2189 пг/мл, $p=0,037$), $p=0,001$, снижение более чем на 50% было достигнуто у 74% пациентов группы НУП-управляемого лечения, у 30% через 6 месяцев наблюдения концентрация NT-proBNP была меньше 1000 пг/мл. В группе NT-proBNP пациенты статистически значимо реже достигали ККТ по сравнению со стандартной терапией

за счет уменьшения числа госпитализаций из-за СН (4 против 14, $p=0,007$) и случаев сердечно-сосудистой смерти (4 против 10, $p=0,033$), что сопровождалось улучшением эхокардиографической картины – уменьшением объема ЛЖ с одновременным увеличением ФВ ЛЖ. По данным нашей работы, значимого снижения частоты сердечно-сосудистых событий удается достичь только при уменьшении концентрации NT-proBNP более чем на 40% [отношение шансов (ОШ) = 0,1 (при 95% ДИ от 0,01 до 0,8, $p=0,01$)], наименьший риск развития ККТ был при достижении уровня NT-proBNP < 988,5 пг/мл [$OR=0,14$ (при 95% ДИ от 0,04 до 0,54, $p=0,001$)], а наибольший – с концентрацией выше 3059,5 пг/мл [$OR=56$ (при 95% ДИ от 1,9 до 16,1, $p=0,00$)] [62].

Чем же отличаются исследования, в которых не удалось продемонстрировать эффективность НУП-управляемой терапии? Рассмотрим более подробно наиболее важные из них, выделив вероятные причины неудачи.

Исследование PRIMA: целевым значением NT-proBNP выбрана концентрация при выписке. На момент завершения наблюдения 80% больных имели исходный или даже более высокий уровень биомаркера [63]. Аналогичный дизайн и результат имело исследование STARBRITE – целевой показатель BNP был неоправданно высоким, а у более 61,5% пациентов концентрация BNP стала выше исходной [64].

В исследовании SIGNAL-HF были включены 252 пациента с ХСНII–IV ФК и ФВЛЖ < 50%. Одним из критериев включения было относительно небольшое повышение NT-proBNP: более 800 пг/мл у мужчин и 1000 пг/мл у женщин. Снижение концентрации НУП за время наблюдения было одинаково в обеих группах и в среднем составило всего 10%, и лишь у 19% пациентов группы контроля биомаркера оно превысило 50%. При этом отмечена тенденция к более выраженному снижению уровня NT-proBNP у пациентов моложе 75 лет ($-2,4\% \geq 75$ лет против $-20,3\% < 75$ лет, $p=0,06$) [65].

В исследовании TIME-CHF (499 пациентов в возрасте 60 лет и старше, ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ $\leq 45\%$) также включали больных с исходно невысокими концентрациями NT-proBNP (более 400 пг/мл для пациентов моложе 75 лет и более 800 пг/мл для больных старше 75 лет), целевым уровнем биомаркера были эти же значения. В целом NT-proBNP-управляемая терапия приводила к снижению частоты госпитализаций в связи с ХСН [$OR=0,68$ (при 95 ДИ от 0,5 до 0,92, $p=0,01$)]. Однако в подгруппе больных старше 75 лет этот эффект отсутствовал. И, наоборот, у пациентов в возрасте моложе 75 лет такое лечение сопровождалось уменьшением и смертности [$OR=0,41$ (при 95% ДИ от 0,19 до 0,87, $p=0,02$)] и количества госпитализаций по любой причине [($OR=0,7$ (при 95% ДИ от 0,49 до 1,01, $p=0,05$)] [66].

Благоприятное влияние терапии под контролем NT-proBNP на смертность среди больных моложе 75 лет и его отсутствие в более возрастной подгруппе отмечено и в исследовании BATTLESCARRED [67].

В исследовании UPSTER, включавшем пациентов после декомпенсации с ХСН II–IV ФК и ФВЛЖ <40%, также не было выявлено никаких преимуществ терапии под контролем BNP, за исключением времени до первой декомпенсации СН. Критерием включения являлось повышение концентрации BNP >150 пг/мл для больных моложе 75 лет и более 300 пг/мл для больных старше 75 лет. Эти же уровни НУП были определены в качестве целевых значений, а «ответчиками» на терапию считали пациентов со снижением концентрации биомаркера на 30% и более по сравнению с исходной. Надо отметить, что, несмотря на относительно невысокие значения НУП в качестве критерия включения, в исследование были набраны больные с тяжелой СН: 70% из них имели III–IV ФК, а средняя концентрация BNP составила 808 пг/мл в группе BNP и 899 пг/мл в группе стандартной терапии. Особенностью исследования было то, что терапия пациентов уже исходно была хорошо подобрана, а ее коррекция происходила одинаково в обеих группах с достижением целевых доз. Так, средняя доза иАПФ к концу наблюдения была доведена до 21 мг эналаприла. При этом только 60% пациентов группы BNP могли быть отнесены к «ответчикам». Именно у этих больных отмечено улучшение в отношении всех конечных точек, в том числе смертности и заболеваемости [68].

И, наконец, самая большая работа – исследование GUIDE-IT, включавшее 894 пациента со сниженной ФВ (<40%) и уровнем NT-proBNP > 2000 пг/мл или BNP >400 пг/мл. Целью лечения под управлением биомаркера было снижение концентрации NT-proBNP менее чем 1000 пг/мл. Через 12 месяцев наблюдения не было отмечено никакой разницы между группами в отношении как ККТ (госпитализация по поводу СН и смерть по сердечно-сосудистой причине), так и всех других конечных точек (общая смертность, количество госпитализаций и др.). Группы также не различались по динамике уровня NT-proBNP и числу пациентов, достигших его целевого значения: 46% в группе НУП-управляемой терапии и 40% в группе стандартного лечения. Важно отметить, что дозы препаратов также были одинаковы, но в отличие от исследования UPSTER они часто не достигали целевых, а интенсификации терапии не происходило даже в случае недостаточного снижения концентрации биомаркера [69].

Результаты большинства метаанализов показали, что лечение под контролем НУП ассоциировалось со снижением смертности [70–79]. Интересно, что снижение относительного риска смерти пациентов по любой причине отсутствовало в исследованиях с мониторингом BNP ($p=0,37$) и достигало 28% ($p=0,007$) в исследованиях с использованием NT-proBNP [74]. Метаанализ также подтвердил, что выживаемость больных старше 75 лет не зависит от выбранной тактики лечения [72]. Это, вероятно, обусловлено наличием большого количества сопутствующих заболеваний у пожилых пациентов. Риск смерти у больных СН со сниженной ФВ в отсутствие различных коморбидных состояний

(транзиторные ишемические атаки, инсульты, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и др.) снижается при (NT-pro) BNP-управляемой терапии ($OR=0,61$, 95% ДИ 0,42–0,88, $p=0,008$), что нельзя сказать при их наличии. Примечательно, что у пациентов со сниженной ФВ в отличие от больных ХСНсФВ такие заболевания, как почечная недостаточность и артериальная гипертензия, не влияли на эффективность НУП-управляемой терапии. В то же время у больных с сохранной ФВ без артериальной гипертензии в отличие от пациентов с повышенным артериальным давлением более эффективным было стандартное лечение ($p=0,02$) [79].

Недавний метаанализ, включающий 3968 пациентов с СН (1982 больных с терапией под контролем НУП и 1986 больных со стандартным лечением), показал, что терапия под руководством биомаркера не снижает смертность, но уменьшает количество госпитализаций, связанных с СН, на 19% ($p=0,03$). В то же время проведенный субанализ подтвердил эффективность НУП-управляемой терапии в отношении снижения риска смерти от всех причин у пациентов в возрасте до 75 лет ($OR=0,70$, 95% ДИ 0,53–0,92) и со сниженной ФВ ЛЖ ($OR=0,84$, 95% ДИ 0,71–0,99), но не у больных старше 75 лет ($OR=1,07$, 95% ДИ 0,84–1,37) и с ХСНсФВ ($OR=1,33$, 95% ДИ 0,83–2,11) [72].

Обсуждая ограничения проведенного метаанализа, авторы указывали на разнородность включенных в работу исследований: они имели разные дизайны и цели при лечении под контролем НУП, в них включались больные как с низкой, так и с сохранной ФВ ЛЖ. Кроме того, многие результаты этого метаанализа имеют пограничную статистическую значимость, а общее качество доказательств варьировалось от низкого до очень низкого [72].

Таким образом, эффективность использования НУП при лечении СН остается спорной, а результаты исследований – противоречивыми. Неудачи, на наш взгляд, обусловлены следующими причинами: включение в исследования больных невысокого риска, то есть с относительно низкими концентрациями НУП, а также пациентов преклонного возраста, недостаточно активное лечение и умеренное снижение уровня биомаркера. Однако существует и другая сторона этого вопроса. Критикуя сам принцип НУП-управляемой терапии, скептики указывают, что лечение должно соответствовать клиническим рекомендациям и быть оптимальным, а следовательно, одинаковым, независимо от тактики, что и продемонстрировало исследование UPSTER. К сожалению, в обычной клинической практике это далеко не так, и целевые дозы препаратов достигаются достаточно редко [80]. Обсуждая результаты исследования GUIDE-IT, J. Januzzi и соавт. обращают внимание на то, что пациенты наблюдались у специалистов по лечению СН, но тем не менее терапия не была максимальной и не проводилась ее интенсификация даже при высокой концентрации NT-proBNP [81].

В целом стремление внедрить мониторингирование НУП, как и другого биомаркера, для лечения больных ХСН — это попытка получить объективный, легкий в использовании и понятный, как гликированный гемоглобин при сахарном диабете, показатель, ориентируясь на который любой врач мог бы корректировать лечение. Известно, что и врачи, и больные часто избегают увеличений доз препаратов, в первую очередь иАПФ и β -АБ, опасаясь гипотонии, особенно в случае стабильного клинического состояния. В такой ситуации высокий уровень маркера может служить дополнительной мотивацией к более агрессивному лечению. При этом следует добиваться значительного, не менее 50%, снижения уровня НУП. Кроме того, определение НУП может помочь с определением причины тех или иных жалоб. Так, значимое увеличение уровня биомаркера у клинически стабильного пациента может быть поводом для более тщательного его обследования или коррекции диуретической терапии для предотвращения декомпенсации. Даже в исследовании UPSTER, в котором пациенты получали максимально возможную терапию, лечение под контролем BNP сопровождалось увеличением срока до первой декомпенсации ХСН [ОР=0,54 (при 95% ДИ от 0,33 до 0,88, $p=0,01$)] [68]. Таким образом, важно определить алгоритм действий, которым должны руководствоваться врачи при тех или иных изменениях уровня НУП. Надо отметить, что вопрос о целесообразности дальнейшего усиления терапии при достижении целевого уровня биомаркера остается нерешенным.

Терапия СН под контролем sST2 — новые перспективы?

Быстрое реагирование концентрации sST2 в ответ на лечение, способность с большой точностью прогнозировать неблагоприятный исход у пациентов с СН, повышение его уровня заблаговременно до наступления события и низкий показатель вариации делают его хорошим кандидатом для мониторинга, в том числе руководства для оптимизации терапии при СН. Немаловажным является связь sST2 сразу с несколькими патогенетическими механизмами. К настоящему времени нет ни одного завершившегося исследования эффективности sST2-управляемой терапии. Однако такие работы начаты во Франции (исследование STADE-HF) [82] и в России в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

Планируя исследование, мы ориентировались на результаты наших предыдущих работ. Всего предполагается включить 120 пациентов с ХСНнФВ III–IV ФК, госпитализированных в связи с ОДХСН. Перед выпиской у всех будут определены концентрации sST2 и NT-proBNP. Пациенты с уровнем sST2 $\geq 37,8$ нг/мл рандомизируются в группы стандартного лечения и терапии по контролю sST2. Цель — снижение концентрации биомаркера до 30 нг/мл или минимум на 30%. Больные с повышением только NT-proBNP > 1700 пг/мл войдут в группу НУП-управляемой терапии. Цель — снижение уровня NT-proBNP до 1000 пг/мл и ниже или не менее чем на 50%.

Пациенты низкого риска войдут в контрольную группу. Надо заметить, что мы не противопоставляем эти 2 биомаркера. Возможно, самым эффективным окажется использование одновременно и sST2, и NT-proBNP. НУП быстро реагируют на изменение давления наполнения ЛЖ, механизм же регулирования sST2 более сложный. Таким образом, значительное повышение NT-proBNP требует коррекции диуретической терапии, в то время как увеличение концентрации sST2 при относительно стабильном уровне NT-proBNP говорит о необходимости усиления базового лечения. К сожалению, в отношении этого подхода имеются не только медицинские проблемы, но и, возможно, в первую очередь финансовые. Завершение исследования планируется в 2020 году.

Заключение

На сегодняшний день НУП являются эталонными биомаркерами для диагностики и стратификации риска больных с СН, что нашло свое отражение в европейских, американских и российских рекомендациях. Важно, что серийное измерение концентрации BNP/NT-proBNP может служить дополнительным критерием 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. Однако польза использования мониторингирования BNP и NT-proBNP при ХСН остается спорной, а результаты исследований противоречивыми. Согласно результатам проведенных метаанализов, эффективность такого подхода выше у пациентов в возрасте до 75 лет, имеющих сниженную ФВ ЛЖ, и без наличия большой коморбидности.

Наш собственный опыт свидетельствует о том, что максимального успеха данная тактика может принести при лечении больных СН, имеющих самый высокий риск смерти по сердечно-сосудистой причине/госпитализаций из-за ХСН. К этой категории в первую очередь относятся пациенты с ОДХСН после выписки из стационара с наиболее высокими концентрациями биомаркеров, требующие оптимизации терапии в амбулаторных условиях. Такая тактика дополнительно мотивирует и больного, и врача, обеспечивая более эффективную титрацию основных средств терапии больных СН (иАПФ/БРА, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов, β -АБ, АМКР), что в итоге позволяет достичь снижения концентрации NT-proBNP на 50% и более в течение первых 6 месяцев амбулаторного наблюдения после выписки из стационара — основного условия гарантии успеха терапии больных с СН под контролем биомаркеров.

sST2 является новым современным биомаркером СН. От НУП его выгодно отличает значимо меньшая биологическая вариабельность и гораздо менее выраженная зависимость от функции почек и массы тела. Результаты многочисленных исследований и метаанализов свидетельствуют, что на сегодняшний день sST2 готов для клинического

использования и применения в качестве маркера оценки прогноза. В то же время, являясь мощным маркером для стратификации риска, sST2 обладает способностью быстро и четко реагировать изменением концентрации в ответ на лечение декомпенсированного больного с СН, заблаговременно до наступления сердечно-сосудистого события предопределять его развитие, имеет низкий уровень вариации и высокую информативность повторного определения. В этой связи, на наш взгляд, sST2 на сегодняшний день мо-

жет быть маркером выбора для ведения больных во время и после ОДХСН. Тем не менее не исключено, что наиболее перспективным будет одновременное определение концентраций sST2 и НУП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.09.2019

Принята в печать 23.09.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Maggioni A., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Fabbri G., Urso R., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A., Nielsen O., Zannad F. and Tavazzi L. EUR Observational 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): 808-817. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>.
- Harjola V., Follath F., Nieminen M., Brutsaert D., Dickstein K., Drexler H., Hochadel M., Komajda M., Lopez-Sendon J., Ponikowski P. and Tavazzi L. 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): 239-248. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq002>.
- Maggioni A., Dahlström U., Filippatos G., Chioncel O., Leiro M., Drozd J., Fruhwald F., Gullestad L., Logeart D., Metra M., Parissis J., Persson H., Ponikowski P., Rauchhaus M., Voors A., Nielsen O., Zannad F. and Tavazzi L. EURObservational Research Programme: The Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12(10): 1076-1084. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq154>.
- Fonarow G., Stough W., Abraham W., Albert N., Gheorghide M., Greenberg B., O'Connor C., Sun J., Yancy C. and Young J. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 50(8):768-777. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.064>.
- Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2014;15(2):67–75. [Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registry of hospitalized patients with decompensated circulation («Pavlov's hospital registr»). Report 2. Clinical significance and prognostic role of some parameters determined during physical and instrumental examination of patients with decompensated circulation. *Russian Heart Failure Journal*. 2014; 15(2): 67–75. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/rhfj.2014.2.1934>.
- Antman E., Bax J., Chazal R., Creager M., Filippatos G., Halperin J., Houser S., Lindenfeld J., Pinto F., Vardas P., Walsh M., Williams K. and Zamorano J. Updated Clinical Practice Guidelines on Heart Failure: An International Alignment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(13):1474-1475. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.012>.
- Wadhwa R., Joynt Maddox K., Wasfy J., Haneuse S., Shen C., Yeh R. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program With Mortality Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, and Pneumonia. *JAMA*. 2018;320(24):2542. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19232>.
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В., Шербинина Е.В., Иванченко Е.Ю. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-) *Журнал «Сердечная недостаточность»*. 2016; 5(98):299-305. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaysberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V., Shechbinina E.V., Ivanchenko E.Yu. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016; 5(98):299-305. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/rhfj.2016.5.2239>.
- Yasue H., Yoshimura M., Sumida H., Kikuta K., Kugiyama K., Jougasaki M., Ogawa H., Okumura K., Mukoyama M. and Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90(1):195-203. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.1.195>.
- Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S., Noguchi T., Sase K., Kihara Y., Goto Y., Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:742–748. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.11.030>.
- Cameron V.A., Rademaker M.T., Ellmers L.J., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M. Atrial and brain natriuretic peptide expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblast infiltration the infarct. *Endocrinology*. 2000;141:4690–4697. <https://doi.org/10.1210/endo.141.12.7847>.
- Magga J., Marttila M., Mntymaa P., Vuolteenaho O. and Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology*. 1994;134:2505–2515. <https://doi.org/10.1210/endo.134.6.8194476>.
- Bianciotti L.G., de Bold A.J. Modulation of cardiac natriuretic peptide gene expression following endothelin type A receptor blockade in renovascular hypertension. *Cardiovascular Research*. 2001;49:808–816. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00311-4](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00311-4).
- Maisel A., Mueller C., Adams K., Anker S., Aspromonte N., Cleland J., Cohen-Solal A., Dahlstrom U., DeMaria A., Di Somma S., Filippatos G., Fonarow G., Jourdain P., Komajda M., Liu P., McDonagh T., McDonald K., Mebazaa A., Nieminen M., Peacock W., Tubaro M., Valle R., Vanderhyden M., Yancy C., Zannad F. and Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(9):824-839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., Falk V., Gonzalez-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; Authors/Task Force Members; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(8):891–975. <https://doi.org/10.1002/ehf.592>.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr., Drazner M.H., Fonarow G.C., Geraci S.A., Horwich T., Januzzi J.L., Johnson M.R., Kasper E.K., Levy W.C., Masoudi F.A., McBride P.E., McMurray J.J., Mitchell J.E., Peterson P.N., Riegel B., Sam F., Stevenson L.W., Tang W.H., Tsai E.J., Wilkoff B.L. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31829e8807>.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Colvin M.M., Drazner M.H., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Givertz M.M., Hollenberg S.M., Lindenfeld J., Masoudi F.A., McBride P.E., Peterson P.N., Stevenson L.W., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e161. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000509>.
- Wu A., Smith A., Wiecek S., Mather J., Duncan B., White C., McGill C., Katten D. and Heller G. 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):628-631. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00741-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00741-0).
- Arajo J., Azevedo A., Lourenço P., Rocha-Gonçalves F., Ferreira A., Bettencourt P. Intraindividual Variation of Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Patients With Stable Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(9):1248-1250. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.017>.

20. Januzzi J., van Kimmenade R., Lainchbury J., Bayes-Genis A., Ordóñez-Llanos J., Santalo-Bel M., Pinto Y. and Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *European Heart Journal*. 2005;27(3):330-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631>.
21. Luchner A., Behrens G., Stritzke J., Markus M., Stark K., Peters A., Meisinger C., Leitzmann M., Hense H., Schunkert H. and Heid I. 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):859-867. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft048>.
22. Schultz M., Faber J., Kistorp C., Jarlov A., Pedersen F., Wiinberg N. and Hildebrandt P. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clinical Endocrinology*. 2004;60(1):54-59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x>
23. Wang T., Larson M., Levy D., Benjamin E., Leip E., Wilson P. and Vasan R. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000112582.16683.ea>
24. Khan A., Cheng S., Magnusson M., Larson M., Newton-Cheh C., McCabe E., Coviello A., Florez J., Fox C., Levy D., Robins S., Arora P., Bhasin S., Lam C., Vasan R., Melander O. and Wang T. Cardiac Natriuretic Peptides, Obesity, and Insulin Resistance: Evidence from Two Community-Based Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(10):3242-3249. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1182>.
25. Davis M., Richards A., Nicholls M., Yandle T., Frampton C., Troughton R. Introduction of Metoprolol Increases Plasma B-Type Cardiac Natriuretic Peptides in Mild, Stable Heart Failure. *Circulation*. 2006;113(7):977-985. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.567727>.
26. Stanek B., Frey B., H Ismann M., Berger R., Sturm B., Strametz-Juranek J., Bergler-Klein J., Moser P., Bojic A., Hartter E. and Pacher R. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):436-442. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01383-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01383-3).
27. The RESOLVD Investigators. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction pilot study. *Circulation*. 2000;101:378-384. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.4.378>.
28. Doughty R., Whalley G., Walsh H., Gamble G., Lopez-Sendo n J., Sharpe N. Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2004;109(2):201-206. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000108928.25690.94>.
29. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D., Bazan J. and Kastelein R. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479-490. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>.
30. Pascual-Figal D., Januzzi J. The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):3B-7B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034>.
31. Weinberg E., Shimp M., De Keulenaer G., MacGillivray C., Tominaga S., Solomon S., Rouleau J. and Lee R. Expression and Regulation of ST2, an Interleukin-1 Receptor Family Member, in Cardiomyocytes and Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002;106(23):2961-2966. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038705.69871.d9>.
32. Bartunek J., Delrue L., Van Durme F., Muller O., Casselman F., De Wiest B., Croes R., Verstreken S., Goethals M., de Raedt H., Sarma J., Joseph L., Vanderheyden M. and Weinberg E. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2166-2174. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.027>.
33. Pascual-Figal D., Prez-Martinez M., Asensio-Lopez M., Sanchez-Ms J., Garcia-Garcia M., Martinez C., Lencina M., Jara R., Januzzi J. and Lax A. Pulmonary Production of Soluble ST2 in Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2018;11(12):e005488. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005488>.
34. Wu A., 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):995-999. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.02.029>.
35. Piper S., deCourcey J., Sherwood R., Amin-Youssef G., McDonagh T. Biologic Variability of Soluble ST2 in Patients With Stable Chronic Heart Failure and Implications for Monitoring. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(1):95-98. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.017>.
36. Rehman S., Mueller T., Januzzi J. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1458-1465. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.042>.
37. Bayes-Genis A., Zamora E., de Antonio M., Gal n A., Vila J., Urrutia A., De ez C., Coll R., Altimir S. and Lup n J. Soluble ST2 Serum Concentration and Renal Function in Heart Failure *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(11):768-775. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.09.005>.
38. Januzzi J., Peacock W., Maisel A., Chae C., Jesse R., Baggish A., O'Donoghue M., Sakhuja R., Chen A., van Kimmenade R., Lewandrowski K., Lloyd-Jones D. and Wu A. Measurement of the Interleukin Family Member ST2 in Patients With Acute Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(7):607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.05.014>.
39. Dieplinger B., Januzzi J., Steinmair M., Gabriel C., Poelz W., Haltmayer M. and Mueller T. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma — The Presage™ ST2 assay. *Clinica Chimica Acta*. 2009;409(1-2):33-40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.08.010>.
40. Boiso S., Beede J., Isakson S., Chiu A., Clopton P., Januzzi J., Maisel A. and Fitzgerald R. Serial Sampling of ST2 Predicts 90-Day Mortality Following Destabilized Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(9):732-738. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.06.415>.
41. Breidhardt T., Balmelli C., Twerenbold R., Mosimann T., Espinola J., Haaf P., Thalmann G., Moehring B., Mueller M., Meller B., Reichlin T., Murray K., Ziller R., Benkert P., Osswald S. and Mueller C. Heart Failure Therapy—Induced Early ST2 Changes May Offer Long-Term Therapy Guidance. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19(12):821-828. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.11.003>.
42. Broch K., Ueland T., Nymo S., Kjekshus J., Hulthe J., Muntendam P., McMurray J., Wikstrand J., Cleland J., Aukrust P. and Gullestad L. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic etiology. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):268-277. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs006>.
43. Lassus J., Gayat E., Mueller C., Peacock W., Spinar J., Harjola V., van Kimmenade R., Pathak A., Mueller T., diSomma S., Metra M., Pascual-Figal D., Laribi S., Logeart D., Nouri S., Sato N., Potocki M., Parenica J., Collet C., Cohen-Solal A., Januzzi J. and Mebazaa A. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):2186-2194. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.228>.
44. O'Meara E., Prescott M., Claggett B., Rouleau J., Chiang L., Solomon S., Packer M., McMurray J. and Zile M. 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):e004446. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004446>.
45. vanVark L., Lesman-Leegte I., Baart S., Postmus D., Pinto Y., Orsel J., Westenbrink B., Brunner-la Rocca H., van Miltenburg A., Boersma E., Hillege H. and Akkerhuis K. Prognostic Value of Serial ST2 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2378-2388. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.026>.
46. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Определение концентрации растворимого рецептора подавления опухоленности 2-го типа расширяет возможности стратификации риска у больных с декомпенсированной декомпенсацией 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., Tereshchenko S. N. Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 Increases Opportunities for Risk Stratification After Acute Heart Failure Decompensation. *Kardiologia*. 2017;57 (1): 48-58. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.48-58>.
47. Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Петрухина А.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(1S):53-64. [Protasov V. N., Narusov O. Yu., Skvortsov A. A., Protasova D. E., Kuznetsova T. V., Petrukhina A. A., Masenko V. P., Tereshchenko S. N. Multimarker Approach in Risk Stratification of Patients with Decompensated Heart Failure. *Kardiologia*. 2019;59(1S):53-64. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18087/cardio.2637>.
48. Anand I., Rector T., Kuskowski M., Snider J., Cohn J. Prognostic Value of Soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(3):418-426. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.001036>.
49. Januzzi J., Mebazaa A., Di Somma S. ST2 and Prognosis in Acutely Decompensated Heart Failure: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*. 2015;115(7):26B-31B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.037>.

50. Ky B., French B., McCloskey K., Rame J., McIntosh E., Shahi P., Dries D., Tang W., Wu A., Fang J., Boxer R., Sweitzer N., Levy W., Goldberg L., Jessup M. and Cappola T. High-Sensitivity ST2 for Prediction of Adverse Outcomes in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2011;4(2):180-187. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.110.958223>.
51. Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Мукинова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология*. 2018;58(12S):27-41. [Skvortsov A.A., Narusov O. Yu., Muksinova M.D., Protasov V.N., Protasova D.E., Kuznetsova T.V., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Clinical significance of serial biomarkers activity determination after acute heart failure decompensation: sST2 NT-proBNP role during long-term follow-up. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):27-41. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2634>.
52. Gaggini H., Motiwalla S., Bhardwaj A., Parks K., Januzzi J. Soluble Concentrations of the Interleukin Receptor Family Member ST2 and -Blocker Therapy in Chronic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(6):1206-1213. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.000457>.
53. Aimo A., Vergaro G., Passino C., Ripoli A., Ky B., Miller W., Bayes-Genis A., Anand I., Januzzi J. and Emdin M. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):280-286. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.09.010>.
54. Aimo A., Vergaro G., Ripoli A., Bayes-Genis A., Pascual-Figal D., de Boer R., Lassus J., Mebazaa A., Gayat E., Breidhardt T., Sabti Z., Mueller C., Brunner-La Rocca H., Tang W., Grodin J., Zhang Y., Bettencourt P., Maisel A., Passino C., Januzzi J. and Emdin M. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(4):287-296. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.12.016>.
55. Dworzynski K., Roberts E., Ludman A., Mant J. Diagnosing and managing acute heart failure in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2014; 349:g5695. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5695>.
56. Ezekowitz J., O'Meara E., McDonald M., Abrams H., Chan M., Ducharme A., Giannetti N., Grzeslo A., Hamilton P., Heckman G., Howlett J., Koshman S., Lepage S., McKelvie R., Moe G., Rajda M., Swiggum E., Virani S., Zieroth S., Al-Hesayen A., Cohen-Solal A., D'Astous M., De S., Estrella-Holder E., Fremes S., Green L., Haddad H., Harkness K., Hernandez A., Kouz S., LeBlanc M., Masoudi F., Ross H., Roussin A. and Sussx B. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(11):1342-1433. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.08.022>.
57. Mueller C., McDonald K., de Boer R., Maisel A., Cleland J., Kozhuharov N., Coats A., Metra M., Mebazaa A., Ruschitzka F., Lainscak M., Filippatos G., Seferovic P., Meijers W., Bayes Genis A., Mueller T., Richards M. and Januzzi J. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(6):715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>.
58. Troughton R., Frampton C., Yandle T., Espine E., Nicholls M., Richards A. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *The Lancet*. 2000;355(9210):1126-1130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02060-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02060-2).
59. Jourdain P., Jondeau G., Funck F., Gueffet P., Le Helloc A., Donal E., Aupetit J., Aumont M., Galinier M., Eicher J., Cohen-Solal A. and Juilli re Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(16):1733-1739. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.081>.
60. Berger R., Moertl D., Peter S., Ahmadi R., Huelsmann M., Yamuti S., Wagner B. and Pacher R. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided, Intensive Patient Management in Addition to Multidisciplinary Care in Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(7):645-653. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.078>.
61. Januzzi J., Rehman S., Mohammed A., Bhardwaj A., Barajas L., Barajas J., Kim H., Baggish A., Weiner R., Chen-Tournoux A., Marshall J., Moore S., Carlson W., Lewis G., Shin J., Sullivan D., Parks K., Wang T., Gregory S., Uthamalingam S. and Semigran M. 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):1881-1889. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.072>.
62. 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., Tereshchenko S.N. Therapy of High Risk Patients After Decompensation of Heart Failure Under NT-proBNP Control. Main Results. *Kardiologiya*. 2016;56(7):25-38. (InRuss.)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.7.25-38>.
63. Eurlings L., van Pol P., Kok W., van Wijk S., Lodewijks-van der Bolt C., Balk A., Lok D., Crijns H., van Kraaij D., de Jonge N., Meeder J., Prins M. and Pinto Y. Management of Chronic Heart Failure Guided by Individual N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Targets. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(25):2090-2100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.030>.
64. Shah M., Califf R., Nohria A., Bhapkar M., Bowers M., Mancini D., Fiuzat M., Stevenson L. and O'Connor C. The STARBRIT 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):613-621. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.04.012>.
65. Persson H., Erntell H., Eriksson B., Johansson G., Swedberg K., Dahlstr m 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):1300-1308. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq169>.
66. Pfisterer M., Buser P., Rickli H., Gutmann M., Erne P., Rickenbacher P., Vuillomenet A., Jeker U., Dubach P., Beer H., Yoon S., Suter T., Osterhues H., Schieber M., Hilti P., Schindler R., Brunner-La Rocca H. and TIME-CHF Investigators. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure Therapy. *JAMA*. 2009;301(4):383-392. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2>.
67. Lainchbury J., Troughton R., Strangman K., Frampton C., Pilbrow A., Yandle T., Hamid A., Nicholls M. and Richards A. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.095>.
68. Karlstr m P., Alehagen U., Boman K., Dahlstr m U. 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):1096-1103. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr078>.
69. Felker G.M., Anstrom K.J., Adams K.F., Ezekowitz J.A., Fiuzat M., Houston-Miller N., Januzzi J.L. Jr., Mark D.B., Pica I.L., Passmore G., Whellan D.J., Yang H., Cooper L.S., Leifer E.S., Desvigne-Nickens P., O'Connor C.M. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 318:713-720. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10565>.
70. Balion C., McKelvie R., Don-Wauchope A. C., Santaguida P. L., Oremus M., Keshavarz H., Raina P. B-type natriuretic peptide-guided therapy: a systematic review. *Heart Failure Reviews*. 2014; 19(4): 553-564. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9451-x>.
71. Felker G., Hasselblad V., Hernandez A., O'Connor C. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*. 2009;158(3):422-430. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.018>.
72. Porapakham P. B-Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy. *Arch Intern Med*. 2010;170(6):507. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.35>.
73. Savarese G., Trimarco B., Dellegrottaglie S., Prastaro M., Gambardella F., Rengo G., Leosco D. and Perrone-Filardi P. Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of 2,686 Patients in 12 Randomized Trials. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58287. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058287>.
74. Li P., Luo Y., Chen Y. B-type Natriuretic Peptide-guided Chronic Heart Failure Therapy: A Meta-analysis of 11 Randomised Controlled Trials. *Heart, Lung and Circulation*. 2013;22(10):852-860. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.077>.
75. Xin W., Lin Z., Mi S. Does B-type natriuretic peptide-guided therapy improve outcomes in patients with chronic heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*. 2014;20(1):69-80. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9437-8>.
76. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G., Ariano C., Giasi A., Cioppa C. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014;15(2):122-134. <https://doi.org/10.2459/jcm.0b013e328364bde1>.
77. Brunner-La Rocca H., Eurlings L., Richards A., Januzzi J., Pfisterer M., Dahlstr m U., Pinto Y., Karlstr m P., Erntell H., Berger R., Persson H., O'Connor C., Moertl D., Gaggini H., Frampton C., Nicholls M. and Troughton R. Which heart failure patients profit from natriuretic peptide guided therapy? A meta-analysis from individual patient data of randomized trials. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(12):1252-1261. <https://doi.org/10.1002/ehf.401>.

78. Troughton R., Frampton C., Brunner-La Rocca H., Pfisterer M., Eurlings L., Erntell H., Persson H., O'Connor C., Moertl D., Karlstrom P., Dahlstrom U., Gaggin H., Januzzi J., Berger R., Richards A., Pinto Y. and Nicholls M. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35(23):1559-1567. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu090>.
79. Pufulete M., Maishman R., Dabner L., Higgins J., Rogers CA., Dayer M., MacLeod J., Purdy S., Hollingworth W., Schou M., Anguita-Sanchez M., Karlstrom P., Shochat MK., McDonagh T., Nightingale AK., Reeves B.C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Systematic reviews*. 2018, 7(112):1-21. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0776-8>.
80. Komajda M., Anker S., Cowie M., Filippatos G., Mengelle B., Ponikowski P. and Tavazzi L. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(5):514-522. . <https://doi.org/10.1002/ehf.510>.
81. Januzzi J., Richards A. Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy After the GUIDE-IT Study. *Circulation*. 2018;137(20):2101-2103. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.033853>.
82. Curinier C., Solecki K., Dupuy A., Breuker C., Lotierzo M., Zerkowski L., Kalmanovich E., Akodad M., Adda J., Battistella P., Castet-Nicolas A., Kuster N., Marques S., Soltani S., Chettouh M., Verchere A., Belloc C., Roubille C., Fesler P., Mercier G., Cristol J., Audurier Y. and Roubille F. Evaluation of the sST2-guided optimization of medical treatments of patients admitted for heart failure, to prevent readmission: Study protocol for a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*. 2018;66:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2018.01.007>.