

Визначення вмісту натрійуретичних пептидів у плазмі крові як діагностичний та прогностичний маркер при серцевій недостатності

Є.М. Бесага

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

Визначення концентрацій натрійуретичних пептидів (НУП), а саме В-типу натрійуретичного пептиду (BNP) та N-термінального прогормону BNP (NT-proBNP), сьогодні широко використовується в клінічній практиці та наукових дослідженнях в усьому світі й рекомендовано більшістю національних та міжнародних настанов з проблеми серцевої недостатності (СН). Від часу схвалення у 2000 р. FDA визначення BNP як додаткового методу діагностики СН відбулося швидке запровадження обох пептидів як доцільних й обов'язкових біомаркерів, що мають суттєве прогнозує значення для клінічних наслідків у разі як СН, так і гострого коронарного синдрому (ГКС).

Є докази того, що рівні НУП змінюються під впливом лікування і можуть бути корисними під час його корекції. Широка популяризація відносно доступних і недорогих тестів, з іншого боку, може призводити до надмірного і нераціонального призначення таких досліджень. Актуальним залишається питання кращої інтеграції визначення НУП в обсяг клінічних досліджень для прийняття обґрунтованого рішення з діагностики та лікування. Хоча рівні обох пептидів корелюють один з другим, значення кожного з них не може бути взаємозамінним. Вони мають різні періоди напівжиття, різні шляхи деградації і, що особливо важливо, різні діапазони і точки розподілу значень [1].

Фізіологія натрійуретичних пептидів

НУП – циркулюючі гормони серцевого походження, котрі мають відношення до регулювання внутрішньосудинного об'єму крові та тону судин. Передсердний (Atrial) НУП (ANP) вперше виділили з передсердь щурів у 1981 р. De Bold A.J. et al. Інші НУП – мозковий (Brain) або BNP і С-тип (CNP) – виявили у тканинах мозку свині. Згодом з'ясували, що синтез ANP відбувається головним чином у лівому передсерді, а BNP – у лівому шлуночку. CNP виявили переважно в центральній нервовій системі, хоча є свідчення про його суттєву експресію в ендотелії, макрофагах і фібробластах. Четвертий D-тип

уперше виділили з яду змій виду Green Mamba, згодом знайшли в сироватці крові людини і назвали за літерою абетки. Усі НУП мають схожу молекулярну структуру, складаються з амінокислотного ядра, С-карбоксильного та N-амінного фрагментів і незначно відрізняються за набором та кількістю амінокислот у своєму складі. ANP і BNP синтезуються у вигляді неактивних прогормонів, котрі під впливом протеаз розщеплюються на неактивний N-термінальний (NT-proANP і NT-proBNP) та активний С-термінальний фрагменти (власне гормони). CNP також містить два пептиди спільного походження [2, 3].

Установлено три головних натрійуретичних рецептори: ANP (NPR-A) і BNP (NPR-B), пов'язаних з гуанілил-циклазою. Використовують циклічний гуанозин монофосфат як внутрішньоклітинний месенджер, що опосередковує ендокринну активність пептидів. ANP і BNP зв'язуються переважно з NPR-A, а CNP – переважно з NPR-B. Усі три пептиди зв'язуються з третім рецептором – NPR-C, котрий не використовує гуанілил-циклазу і визначає кліренс НУП, видаляючи їх з обігу (рис. 1). Ці три типи рецепторів містяться майже в усіх тканинах та органах людини: нирках, наднирниках, серці, легенях, ендотелії, гладеньких м'язах судин і нервовій системі [4].

Синтез і секрецію BNP і ANP стимулюють розтягнення кардіоміоцитів передсердь та шлуночків, збільшення тиску наповнення в шлуночках серця, легенева гіпертензія та ін. Індукторами вивільнення BNP й ANP можуть бути ангіотензин II, ендотелін-1, катехоламіни та ішемія [5]. Накопичені дані свідчать, що три НУП діють не тільки як циркулюючі гормони, а й аутокринні та паракринні фактори.

Основні фізіологічні ефекти ANP і BNP такі:

- дилатація аферентних і констрикція еферентних гломерулярних артеріол, релаксація мезангіальних клітин, діурез, натрійурез;
- вазодилатація;
- пригнічення секреції реніну і синтезу альдостерону;

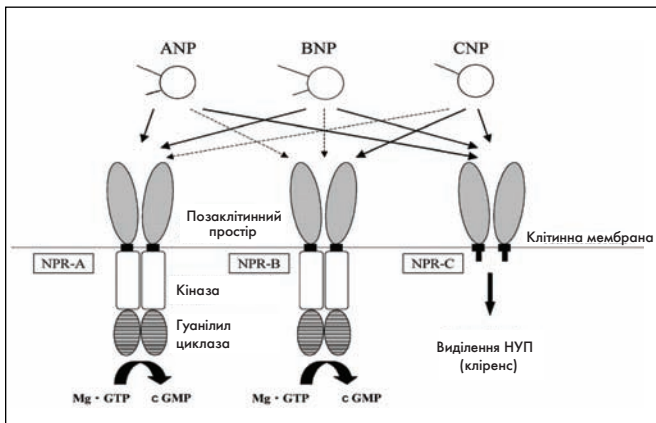


Рис. 1. Схема взаємодії натрійуретичних пептидів і натрійуретичних рецепторів [4]

- пригнічення проліферації гладеньких м'язів судин, мезангіальних клітин, серцевих фіброblastів, гіпертрофії кардіоміоцитів;
- ендохондральна осифікація;
- зменшення спраги, потреби в солі, гіпотензивна дія, пригнічення секреції вазопресину й адренокортикотропного гормону.

Сприятливими метаболічними ефектами BNP можна вважати його здатність обмежувати накопичення позаклітинного колагенового матриксу, запобігати проліферації гладенько-м'язових клітин, а також супресію тканинного та сироваткового інгібіторів активатора плазміногену [4].

Сучасні лабораторні технології дають можливість визначати всі три НУП, однак визначення BNP і його попередника NT-proBNP має низку переваг: вважається, що ANP відображає тільки розтягнення передсердь, змінюється під впливом таких випадкових факторів, як фізичне навантаження і зміна положення тіла, а період напіврозпаду активного ANP становить усього 3-4 хв; CNP розглядають як маркер насамперед дисфункції ендотелію [6, 7]. Відомо, що BNP і NT-proBNP продукуються в еквімолярних концентраціях, однак напіврозпад BNP триває близько 20 хв, а NT-proBNP – близько 120 хв. Відповідно концентрація NT-proBNP у сироватці крові завжди вища й у здорової дорослої людини становить близько 200 пг/мл, а концентрація BNP – близько 25 пг/мл [8]. NT-proBNP має більш повільний нирковий шлях елімінації, більшу стабільність *in vitro* порівняно з BNP, ферментативне руйнування котрого продовжується і після забору зразка крові, що зручніше для практичного визначення NT-proBNP та дає можливість використовувати цей метод для скринінгу [9].

Практичні настанови із застосування НУП у разі СН

Згідно з сучасними настановами Європейського товариства кардіологів 2008 р. [10] та ACCF/AHA 2009 р. [11] концентрації BNP та NT-proBNP у плазмі крові є корисними для діагностики СН та під час

лікування пацієнтів з декомпенсованою хронічною СН, і їх визначення впроваджено як інструмент для діагностики та лікування СН [16, 17]. Наявні докази підтримують застосування НУП для діагностики, визначення стадії СН, прийняття рішення про госпіталізацію/випуску та для ідентифікації пацієнтів з ризиком клінічних випадків. Використання цих діагностичних маркерів у невідкладних ситуаціях разом з клінічним дослідженням для диференціювання задишки внаслідок СН та інших причин може сприяти зменшенню тривалості госпіталізації та вартості лікування [15].

Підвищені рівні BNP асоціюються зі зменшеною фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), гіпертрофією ЛШ, підвищеним тиском наповнення ЛШ, гострим інфарктом міокарда та ішемією, водночас вони можуть супроводжувати такі стани, як емболія легеневої артерії та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіпоксемія, ниркова дисфункція, цирроз печінки, сепсис та інфекції. Виявлення підвищеної концентрації НУП сприяє діагностуванню дисфункції ЛШ або симптомної СН внаслідок гемодинамічних причин [14]. Крім того, НУП чутливі до таких біологічних факторів, як вік, стать, маса тіла. Рівні НУП можуть бути суттєво підвищені у жінок та в осіб віком за 60 років без СН та потребують ретельної індивідуальної інтерпретації у таких індивідуумів, щоб розрізнити кардіальні та некардіальні причини задишки [12, 13]. Рівні BNP мають тенденцію до менших значень у разі СН зі збереженою ФВ ЛШ та при ожирінні [19, 20].

Нормальна концентрація BNP <100 пг/мл, NT-proBNP <400 пг/мл у нелікованого пацієнта свідчить про нормальне напруження серцевої стінки, має високе негативне предиктивне значення і робить СН малоюмовірною причиною симптоматики. Це має відігравати важливу роль, особливо на етапі потрапляння хворого в стаціонар. Рівні BNP >400 пг/мл, NT-proBNP >2000 пг/мл вказують на можливу СН, необхідність проведення ехокардіографії та перегляду лікування (рис. 2) [10]. Швидкі зміни тиску наповнення ЛШ не можуть відобразитися у швидких змінах рівнів НУП через відносно довгий період їх напівжиття. Підвищені рівні НУП допомагають запідозрити СН або спонукають до розгляду СН, коли діагноз не ясний, але не можуть застосовуватися ізольовано для підтвердження або виключення наявної СН [21, 22].

Високі рівні НУП, незважаючи на оптимальне лікування, вказують на несприятливий прогноз [10]. Рівні НУП перебувають у відповідності до клінічної тяжкості СН за функціональним класом NYHA, вищі у пацієнтів, госпіталізованих через декомпенсацію, і схильні до зменшення протягом інтенсивної терапії [14]. Є дані про те, що НУП можуть бути застосовані як для оцінки прогнозу перед

випискою з лікарні, так і для моніторингу ефективності терапії СН [12, 18]. Однак вважається, що докази на користь застосування НУП для моніторингу та корекції медикаментозної терапії встановлено недостатньо чітко [10]. Згідно з іншою узгодженою думкою немає підстав пропонувати рівні BNP для ефективного застосування як цілі під час корекції лікування окремого пацієнта, зважаючи на те, що багато пацієнтів на тлі тривалого лікування в оптимальних дозах демонструють значно підвищені рівні BNP, а в деяких пацієнтів з тяжкою СН рівні BNP залишаються близькими до нормальних значень [11]. Застосування значень BNP для титрування доз лікувальних засобів з метою моніторингу ефективності лікування залишається спірним [23].

Особливості інтерпретації значень НУП у пацієнтів із задишкою

Рівень НУП, визначений як кількісний маркер СН, краще інтерпретувати як неперервну змінну. Чим вищий рівень НУП, тим більша вірогідність того, що причиною задишки є СН. Хоча використання рівнів розподілу може критикуватися, для повноцінного клінічного застосування специфічних значень підтвердження чи виключення проведено їх співставлення з еталонними тестами і підтверджена належна статистична вірогідність. Рівень виключення BNP <100 пг/мл допомагає усунути СН зі списку діагнозів, котрі диференціюються. Рівень підтвердження BNP >400 пг/мл є більш складним, тому що цей показник, як зазначено вище, може бути постійно підвищеним у разі хронічної СН і не відображає гострі, швидкі гемодинамічні зміни. Крім того, треба мати на увазі інші стани, що призводять до розтягнення стінок порожнини серця (емболія легеневої артерії, ГКС, первинна легенева гіпертензія та ін.) і ниркової недостатності. Таким чином, виділення двох рівнів розподілу забезпечує високу діагностичну точність, хоча залишається так звана сіра зона значень BNP у межах 100-400 пг/мл, що потребує застосування додаткових досліджень та клінічного досвіду для встановлення правильного діагнозу [1]. Відомо, що понад 75% пацієнтів з гострою задишкою мали значення BNP більше або менше рівнів розподілу, інакше при більшій питомій вазі пацієнтів із значеннями BNP у межах сірої зони, клінічна цінність методу була б меншою [15, 16, 24].

У результаті об'єднаного аналізу трьох епідеміологічних досліджень для NT-proBNP запропоновано спосіб інтерпретації, більш деталізований,

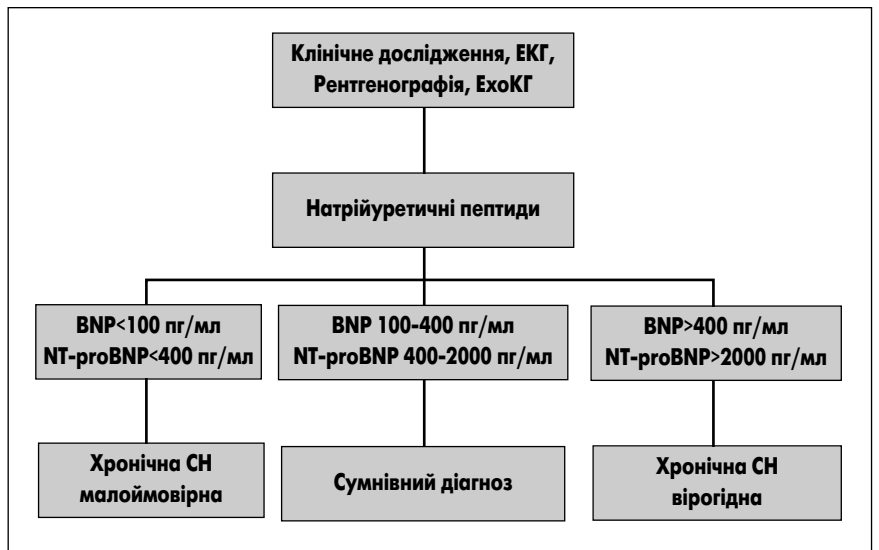


Рис. 2. Алгоритм діагностики СН з використанням НУП у нелікованих пацієнтів із задишкою згідно з ESC Guidelines 2008 [10]

ніж у Європейських настановах. Так, рівень виключення СН пропонується за дещо нижчих значень NT-proBNP <300 пг/мл, тоді як рівні підтвердження встановлено залежно від віку: висока вірогідність СН у пацієнтів віком до 50 років при значеннях >450 пг/мл, у 50-75 років >900 пг/мл, за 75 років >1800 пг/мл [25]. Таким чином, сіра зона для NT-proBNP у пацієнтів віком до 50 років становить 300-450 пг/мл і розширюється у старших вікових групах: 50-75 років – 300-900 пг/мл, за 75 років – 300-1800 пг/мл, що певною мірою ускладнює інтерпретацію цього показника порівняно з BNP.

Рівні НУП у «сірій» зоні потребують посиленої уваги лікаря і додаткових досліджень. Якщо передбачається помірна СН, то необхідно розглянути інші причини підвищення НУП, включно з некардіальною патологією, котра викликає напруження міокарда, легеневою гіпертензією та дисфункцією правого шлуночка внаслідок тромбоемболії легеневої артерії, ГКС, ФП, ХОЗЛ [16, 26]. Середньо-терміновий прогноз пацієнтів із задишкою, дисфункцією ЛШ та рівнем BNP у сірій зоні доволі непоганий, але наслідок може визначатися тяжкістю коморбідних станів. Зв'язок значень BNP у «сірій» зоні з СН більш вірогідний за умови наявності інших клінічних ознак, а саме анамнезу СН, попереднього застосування діуретиків [27]. У пацієнтів з ХОЗЛ, легеневою гіпертензією і дисфункцією ЛШ рівні НУП можуть підвищуватися у межах «сірої» зони, іноді до рівня підтвердження, що відображає правошлуночкову недостатність. Установлено, що точність НУП для діагностики СН за наявності попереднього захворювання легень зберігається [28, 29]. Вважається, що за кліренсу креатиніну <60 мл/хв рівні НУП для виключення СН мають бути вищими [30]. Рівні як BNP, так і NT-proBNP в осіб з ожирінням нижчі незалежно від

наявності СН. Можливою причиною такого факту є більша концентрація в адипоцитах рецепторів NPR-C, котрі зв'язують і забезпечують видалення НУП з обігу. Залежність між НУП та індексом маси тіла (ІМТ) подібна до лінійної, тому за більшого ІМТ раціональним є застосування для BNP нижчого рівня виключення, аж до <50 пг/мл при ІМТ>35 кг/м². Незважаючи на нижчі рівні, прогнозуюча здатність НУП у пацієнтів з ожирінням зберігається [31].

НУП відображають напруження серцевої стінки, а не скоротливість чи масу серця, тому вони не можуть бути використані для диференціювання систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ, хоча виявлена кореляція тяжкості діастолічної дисфункції з підвищеними рівнями BNP і NT-proBNP [32]. У деяких клінічних ситуаціях, наприклад у разі мітрального стенозу, гострої мітральної регургітації, ексудативного перикардиту, тампонади серця, рівні НУП не бувають дуже високими, незважаючи на тяжку симптоматику СН. Це пояснюють відсутністю значного збільшення напруження стінки ЛШ [33]. Рівні НУП можуть залишатися відносно низькими у випадках раптового, протягом години, виникнення симптоматики СН (наприклад, набряк легень), коли час від ініціювання пускового механізму до визначення НУП настільки короткий, що новий синтез BNP не встигає відбутися, а його запаси в секреторних гранулах відносно малі [15, 16].

Існує узгоджена думка, що в основі клінічного застосування НУП мають лежати два принципи: по-перше, НУП не є самостійним тестом, його цінність максимально проявляється у поєднанні з іншими доступними діагностичними методами та клінічними навичками лікаря, а інтерпретація завжди має відбуватися з урахуванням функції нирок та ІМТ; по-друге, рівні НУП для повного використання інформації повинні інтерпретуватися як неперервні змінні [1].

Наведені дані не вказують на явні переваги одного з двох застосовуваних на практиці НУП, хоча їх відмінності очевидні. BNP є активним гормоном з коротшим періодом напіврозпаду, зв'язується зі своїми рецепторами, руйнується під дією ендопептидази, тому менше залежить від функції нирок, перебуває у прямій кореляції з напруженням стінки ЛШ, тому теоретично має переваги при гострій СН. NT-proBNP – неактивний білок з більш тривалим періодом напіврозпаду, виводиться з організму нирками і залежить від їх функції. Із практичної точки зору, найбільшою перевагою BNP на відміну від NT-proBNP є простота інтерпретації через один для всіх вікових груп діагностичний рівень.

Прогностичне значення НУП

Визначення концентрацій НУП як кількісного маркера СН може бути корисним не тільки для діагностики, а й для стратифікації ризику і сприяти

прийняттю рішення про виписку. Первинні рівні НУП, визначені в приймальномому відділенні, ідентифікують ризик смерті або повторної госпіталізації протягом 30 днів. Доведено, що госпітальна смертність перебуває в лінійній залежності від рівня BNP і за його значення >1730 пг/мл втричі більша, ніж при BNP <430 пг/мл [34]. Установлено, що повторне визначення НУП під час виписки в еуволемічному стані збагачує прогностичну інформацію порівняно з рівнями НУП у разі госпіталізації, на тлі декомпенсації СН: чим нижчий рівень НУП під час виписки, тим нижчий ризик смерті та регоспіталізації. Деякі автори вважають, що рівні НУП під час виписки краще відображають стан ЛШ, повноцінність досягнення ознак еуволемії та є більш потужними прогностичними параметрами [35, 36]. На думку інших, більш важливим для прогнозу є приріст рівнів НУП за час перебування у стаціонарі [37]. Пацієнти, у котрих протягом госпіталізації рівні НУП підвищилися або недостатньо знизилися (BNP у межах 600-700 пг/мл, NT-proBNP >7000 пг/мл), мали підвищений ризик кардіоваскулярних випадків [38]. Є дані, що зміни рівнів NT-proBNP під час послідовного їх визначення, наприклад через три місяці, в амбулаторних пацієнтів додають значної прогностичної інформації [39]. Ретроспективний аналіз результатів дослідження Val-HeFT показав, що зміни BNP протягом чотирьох місяців пов'язані з відповідними змінами захворюваності та смертності [40]. Результати дослідження CARE-HF так само засвідчили, що для прогнозу цінність змін НУП у динаміці у разі застосування постійної ресинхронізуючої стимуляції шлуночків є більшою, ніж його початкові значення [41]. Таким чином, визначення НУП на таких етапах ведення/спостереження хворих з СН, як госпіталізація (пік декомпенсації), виписки (еуволемічний стан досягнуто, дози стандартної терапії не відтитровано), тривала стабілізація стану на тлі оптимізованої терапії, а також прирости НУП на кожному з етапів мають доведене прогностичне значення. Який з етапів визначення НУП є визначальним для прогнозу при СН, остаточно не з'ясовано. В одному з останніх досить масштабних досліджень у 354 пацієнтів з хронічною СН і систолічною дисфункцією ЛШ визначення NT-proBNP разом з іншими рутинними дослідженнями здійснили на початку і через 4-6 міс оптимізованого лікування, наслідок оцінили у середньому через 38,8 міс. З'ясовано, що сироваткові рівні NT-proBNP виявилися більш потужними предикторами смерті та першої незапланованої госпіталізації з приводу кардіоваскулярного (КВ) захворювання, ніж тест з шестихвилинною ходьбою, клінічне дослідження, електрокардіографія, біохімічні дослідження та ехокардіографія, причому на початку і через 4-6 міс після належних змін у фармакотерапії. Особливо важливо, що рівні НУП на тлі тривалої оптимізованої фармакотерапії

прогнозували смертність та випадки КВ госпіталізації краще, ніж початкові значення або абсолютні/відносні (у відсотках) зміни між початковим і наступним дослідженням, а індивіди з СН і рівнем NT-proBNP понад 1471 пг/мл мали підвищений ризик смерті (рис. 3). Таким чином, під час моніторингу НУП можна виявляти пацієнтів, котрі не відповідають належним чином на терапію, потребують додаткової уваги, застосування більш агресивного лікування або альтернативних стратегій терапії [42]. Висока прогнозуюча потужність BNP підтверджена метааналізом результатів 19 досліджень пацієнтів з СН і п'яти досліджень безсимптомних пацієнтів з систолічною дисфункцією ЛШ. У пацієнтів з СН підвищення BNP на кожні 100 пг/мл супроводжувалося збільшенням відносного ризику смерті на 35%. BNP був використаний у 35 мультिवаріантних моделях прогнозу, у дев'яти з них він виявився єдиною змінною, що досягла значущості [43].

Застосування НУП для підбору фармакотерапії

Залежність між зниженням рівня НУП та покращенням симптоматики і наступного наслідку у пацієнтів із СН припускає можливість підбору тривалого лікування, керуючись значеннями цих біомаркерів. У пілотному дослідженні, коли 69 пацієнтів з СН і систолічною дисфункцією ЛШ були рандомізовані таким чином, що отримували терапію на підставі рівнів НУП або згідно з існуючими правилами лікування на підставі НУП призвело до зменшення загальної кількості кардіоваскулярних випадків і подовжило час до першого випадку [44]. У ході багатоцентрового рандомізованого дослідження STARS-BNP намагалися досягнути значення BNP <100 пг/мл, титруючи

ючи дози фармакотерапевтичних засобів, і продемонстрували, що в такому випадку зменшилася комбінована первинна кінцева точка смерті та госпіталізації з приводу СН порівняно з лікуванням згідно з діючими настановами. Виходячи з того, що кращий прогноз може бути досягнутий за зниження BNP у межах 100-300 пг/мл, автори припустили, що цілком придатним і більш досяжним є цільовий рівень BNP <300 пг/мл. Треба додати, що значна частина пацієнтів у цьому дослідженні не отримувала цільових доз стандартної терапії, а критерії включення в дослідження були такими, що дослідили відносно молодих пацієнтів із систолічною СН без тяжкої супутньої патології [45]. Результати іншого дворічного дослідження із серійним визначенням BNP у 190 пацієнтів виявилися не такими привабливими: з'ясовано, що перевищення норми BNP у будь-який час дослідження було асоційоване з несприятливим прогнозом, а подальші зміни BNP (зменшення чи підвищення) залишалися пов'язаними з таким же ризиком несприятливих випадків [46]. На щорічній сесії Американської колегії кардіологів (2009) оприлюднені результати проспективного рандомізованого дослідження PRIMA на 345 пацієнтах підтвердили, що рівень NT-proBNP є потужним прогностичним маркером у хворих з хронічною СН, але стратегія використання цього показника для коригування терапії не відобразилася на клінічних наслідках порівняно зі звичайним (заснованим на клінічних критеріях) диспансерним веденням пацієнтів [47]. Разом з тим нещодавно проведено метааналіз чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень, у котрих вивчалися результати терапії при хронічній СН на підставі визначення BNP/NT-proBNP у 918 пацієнтів. У результаті встановлено, що стратегія лікування хворих з хронічною СН на підставі рівнів НУП асоційована з суттєвим зменшенням смертності від усіх причин порівняно зі стандартним веденням пацієнтів [48]. Незаперечними є тільки дані, що діуретики, інгібітори АПФ, блокатори ангіотензину II, антагоністи альдостерону (спіронолактон) і ресинхронізуюча стимуляція серця сприяють зниженню рівнів НУП. Бета-адреноблокатори у разі короткотривалого прийому (перші тижні, місяці) підвищують рівні НУП, але після 6-12 місяців застосування спричинюють їх зниження. Підвищення рівнів НУП може свідчити про неадекватне лікування. Підвищення або зниження рівнів НУП у межах 25% може бути наслідком біологічних коливань, незалежних від змін у клінічному статусі пацієнта. Терапія, спрямована на досягнення цільових значень BNP/NT-proBNP, залишається перспективним підходом, що потребує подальших досліджень [1].

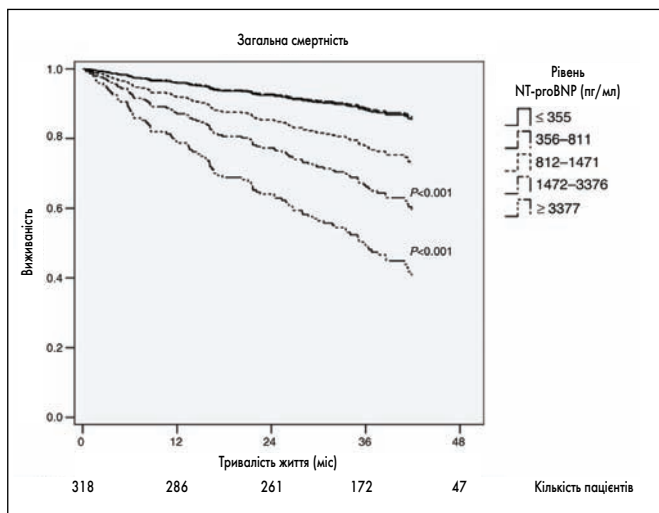


Рис. 3. Криві виживання Карпан-Мейер в підгрупах пацієнтів відповідно до квантилів NT-proBNP при повторному (follow-up) дослідженні (n=318)

Kubanek M. et al. Eur. J. Heart Fail. 2009 11:367-377; doi:10.1093/eurjhf/hfp003 [42]

Висновки

Визначення НУП сприяє роботі лікаря, котрий стикається у стаціонарі й амбулаторних умовах з різноманітними клінічними станами, що супроводжуються задишкою. BNP/NT-proBNP можуть бути корисними для ідентифікації або виключення серцево-судинних захворювань, диференціальної діагностики симптоматики, котра може бути спричинена СН, а також є інформативним інструментом оцінки прогнозу пацієнтів із СН. Плазмові концентрації цих речовин повинні інтерпретуватися в контексті клінічних обставин з обов'язковою оцінкою функції нирок. Серійні визначення НУП дозволяють зорієнтуватися, чи змінився прогноз пацієнта у відповідь на лікування. Остаточного не встановлено, чи може динаміка вмісту НУП застосовуватися для підбору терапії і яким чином.

Література

- Maisel A., Mueller C., Kirkwood A. Jr. et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice// *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 824-839.
- Vanderheyden M., Bartunek J., et al. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects// *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 261-268.
- Hall C., et al. Essential biochemistry and physiology of (Nt-pro) BNP// *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 257-260.
- Nishikimi T., Maeda N., Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection// *Cardiovasc. Research.* – 2006. – Vol. 69. – N 2. – P. 318-328.
- Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and Nt-proBNP in clinical routine// *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 843-849.
- Juffe A.S., Babuin L., Apple F.S. Biomarkers in acute cardiac disease// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1-11.
- Clerico A., Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review// *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 33-50.
- Wu A.H., Packer M., Smith A. et al. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study// *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 867-873.
- Mueller T., Gegenhuber A., Poelz W. et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease// *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 341. – P. 41-48.
- ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008// *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2389-2442.
- 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation// *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. e391-e479.
- Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G. et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations// *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1126-1130.
- Weinfeld M.S., Chertow G.M., Stevenson L.W. et al. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure// *Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 138. – P. 285-290.
- Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: a potential novel «white count» for congestive heart failure// *J. Card. Fail.* – 2001. – Vol. 7. – P. 183-193.
- Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea// *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 647-654.
- Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure// *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 161-167.
- Mueller C., Laule-Kilian R., Scholer A. et al. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea// *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1510-1514.
- Jordain P., Jondeau G., Funck F. et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1733-1739.
- Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels// *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 594-600.
- Mehra M.R., Uber P.A., Park M.H. et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure// *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 217-223.
- Wright S.P., Doughty R.N., Pearl A. et al. Plasma aminoterminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial// *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1793-1200.
- Tang W.H., Girod J.P., Lee M.J. et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure// *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2964-2966.
- McCullough P.A., Duc P., Omland T., et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure – an analysis from breathing not properly (BNP) multinational study// *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 571-579.
- McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I. et al. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies// *Eur. J. Heart Fail.* – 2004. – Vol. 6. – P. 269-273.
- Brenden C.K., Hollander J.E., Guss D., et al. Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study// *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – N 5. – P. 1006-1011.
- van Kimmenade R.R., Pinto Y.M., Bayes-Genis A., Lainchbury J.G., Richards A.M., Januzzi J.L. Jr. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure// *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – N 3. – P. 386-390.
- Leuchte H.H., Holzapfel M., Baumgartner R.A., et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 764-770.
- Mueller C., Laule-Kilian K., Frana B., et al. The use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease// *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 471-477.
- McCullough P.A., Duc P., Omland T., et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study// *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 571-579.
- Horwich T.B., Hamilton M.A., Fonarow G.C. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 85-90.
- Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M., et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – P. 41. – N 11. – P. 2010-2017.
- Babuin L., Alegria J.R., Oh J.K., Nishimura R.A., Jaffe A.S. Brain natriuretic peptide levels in constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1489-1491.
- Fonarow G.C., Heywood J.T., Heidenreich P.A., Lopatin M., Yancy C.W. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – N 19. – P. 1943-1950.
- Logeart D., Thabut G., Jourdain P., et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – P. 635-641.
- O'Brien R.J., Squire I.B., Demme B., Davies J.E., Ng L.L. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LV failure// *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5. – P. 499-506.
- Bettencourt P., Azevedo A., Pimenta J., Frieos F., Ferreira S., Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients// *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2168-2174.
- Dokainish H., Zoghbi W.A., Lakkis N.M., et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1223-1226.
- Moertl D., Hammer A., Huelsmann M. et al. Prognostic value of sequential measurements of amino-terminal pro-hormone of B-type natriuretic peptide in ambulatory heart failure patients// *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – N 4. – P. 404-411.
- Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.T., et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)// *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1278-1283.
- Fruhwald F.M., Fahrleitner-Pammer A., Berger R., et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dys-synchrony// *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – N 13. – P. 1592-1597.
- Kubaneck M., Goode K.M., Lanska V. et al. Prognostic value of repeated measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction// *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11. – P. 367-377.
- Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A., Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review// *Br. Med. J.* – 2005. – Vol. 330. – P. 625.
- Troughton R.W., Frampton C.M., Yandle T.G., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations// *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 1126-1130.
- Jourdain P., Jondeau G., Funck F., et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1733-1739.
- Miller W.L., Hartman K.A., Burritt M.F., et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure. The importance of change over time// *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 249-257.
- Eurlings L., Pinto Y. NT-proBNP guided management in chronic heart failure based on an individual target value (PRIMA-study)// ACC Congress, Orlando, March 29th 2009.
- Felker G.M., Hasselblad V., O'Connor C.M. et al. Biomarker guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 73. – N 10. (Suppl.) – P. A155. ■