

# **Роль натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности**

Родюкова И.С., Верткин А.Л.

**Сердечная недостаточность (СН)** – одна из наиболее быстро растущих эпидемий (Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2008;117:e25-e146). Клинические признаки сердечной недостаточности характеризуются немотивированной усталостью, тахикардией, одышкой при нагрузке, а затем и в покое и появлением отеков на ногах по мере прогрессирования заболевания (ESC Guidelines, 2008), в то же время вышеуказанные симптомы крайне неспецифичны и появляются в поздней стадии СН. Использование таких объективных методов исследования как ЭКГ, рентгенографии легких (выявление застоя) и Эхо-кардиография, позволяют в большем проценте случаев установить диагноз СН, но и эти методы «пропускают» около 50% больных с СН (Christian Mueller, et al. Cost-effectiveness of B-Type Natriuretic Peptide Testing in Patients With Acute Dyspnea, Arch Intern Med. 2006;166:1081-1087).

Считается, что ЭХО-КГ является одним из наиболее доступных и объективных методов, позволяющих оценить миокардиальные нарушения и определить фракцию выброса левого желудочка у пациента с сердечной недостаточностью. Однако проведенные исследования показали практически сопоставимые исходы у пациентов с СН с сохраненной и уменьшенной фракцией выброса (ФВ) по данным ЭХО-КГ. Так в процессе наблюдения за более чем 4500 пациентами с СН в течение 15 лет, 53% которых имели редуцированную фракцию выброса, было показано, что выживаемость у этих пациентов ненамного выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ (Owan T et al. N Engl J Med 2006;355:251-259).

**Таким образом, возникает необходимость новых методов в диагностике СН, которые позволят быстро и четко установить диагноз и назначить необходимое лечение.**

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов с 2008 года для установления диагноза СН, помимо типичных симптомов, признаков и обследования, должен использоваться и уровень натрийуретических пептидов.

Первое понимание важности физиологической функции натрийуретических пептидов пришло в 1982г., когда de Bold и коллеги, проводя эксперименты на крысах, заметили повышение экскреции натрия и воды и падение артериального давления одновременно (1) при введении u1074 выжимки клеток из предсердной мышцы крыс. Активный гормон был назван «предсердный натрийуретический фактор» и последующие исследования показали отношение этой молекулярной структуры к уникальному семейству сердечных натрийуретических пептидов, состоящему из предсердного натрийуретического пептида (ANP), мозгового натрийуретического пептида (BNP) натрийуретического пептида С-типа (CNP). Предполагалось, что эта система отвечает за простой механизм натрия и объема гомеостаза, однако молекулы закодированы разными генами, имеют разные механизмы регуляции, отличительные основные месторасположения синтеза и хранятся как три различных предвестника молекул прогормона с разной длиной аминокислоты (2,3).

И ANP и BNP активируют одни и те же трансмембранные рецепторы гуанилатциклазы (рецептор натрийуретического пептида, NPR-A) в органах-мишенях для общих физиологических эффектов, которые включают увеличение почечной экскреции натрия и воды, расширение сосудов путем расслабления гладкой мускулатуры клеток сосудов, улучшение диастолической релаксации, ингибирование ренин-ангиотензин системы и предотвращение фиброза миокарда.

ANP хранится и выделяется как при нормальных, так и при нарушенных физиологических состояниях; кроме того, измерение ANP чревато рядом трудностей, связанных с его короткой полужизнью, - все это делает BNP более логичным выбором для клинического применения среди этих двух молекул; таким образом, BNP и его составные, становятся наиболее широко используемыми биомаркерами левожелудочковой систолической и диастолической дисфункции (4, 5).

Хотя BNP изначально выделен из свиного мозга (отсюда изначальное название натрийуретический пептид «мозга», англ. brain), полагается, что большинство генных продуктов BNP синтезируется и выделяется миокардом сердца (2). Есть два связанных маркера BNP-типа, получаемых из внутриклеточного 108-аминокислотного пептида, proBNP108, который синтезируется в основном в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах под влиянием их растягивания. Во время выпуска из кардиомиоцита, proBNP108 расщепляется на две равные эквимолярные доли биологически инертная аминок-терминальная (конечная) доля NT-proBNP и карбокси-терминальная доля BNP, который представляет биоактивную долю молекулы (6).

У пациентов с сердечной недостаточностью обнаруживаются измеряемые концентрации NT-proBNP, BNP и proBNP108 в периферической крови. В настоящее время доказано, что доступные сейчас пробы для определения NT-proBNP и BNP фактически измеряют смесь каждого пептида плюс большой объем proBNP108; это важно, поскольку proBNP108 демонстрирует биологическую активность (или ее отсутствие), схожую с биоактивным BNP, и здесь возникает вопрос, соотносятся ли разные взаимосвязанные пропорции proBNP108 с ухудшающимися состояниями сердечной недостаточности (7, 8).

После выделения, BNP быстро подвергается клиренсу несколькими механизмами, которые включают в себя энзимную деградацию при помощи нейтральной эндопептидазы (NEP) 24.11 и рецептор-опосредованный эндоцитоз через NPR-C рецепторы, оба механизма дополняет пассивная почечная экскреция. Биоактивный BNP имеет примерно 20-минутную полужизнь (6), что касается NT-proBNP, то предполагается, что 20-25% очищается пассивной почечной экскрецией, а остатки удаляются посредством других, менее понятных механизмов, таких как обработка ретикуло-эндотелиальной системой, либо экскреция с помощью органов с высокой степенью кровоснабжения, например, с помощью печени. Полужизнь NT-proBNP составляет от 60 до 120 минут (6).

#### **Основные исследования натрийуретических пептидов**

Исследования по натрийуретическим пептидам при сердечной недостаточности проводятся в нескольких направлениях (Табл. 1):

- 1) диагностика и сортировка пациентов в острых состояниях,
- 2) оценка и диагностика сердечной недостаточности при первичном оказании помощи,
- 3) скрининг популяции на левожелудочковую дисфункцию,
- 4) управляющая терапия при сердечной недостаточности.

**Таблица 1. Список основных исследований по использованию натрийуретических пептидов при сердечной недостаточности.**

<b>Область NP тестирования Исследовательская работа</b>	<b>Исследования (испытания)</b>	<b>Комментарии</b>
Диагностика и сортировка при острых состояниях	BNP Study - Maisel 2002 (12)	Основное исследование с BNP-тестированием у пациентов с острой одышкой.
	Lainchbury 2003 (17)	Первое исследование, продемонстрировавшее ценность тестирования NT-proBNP для оценки острой одышки.

		Сравнительные результаты по BNP и NT-proBNP были эквивалентными.
	Bayes - Genis 2005 (16)	NT-proBNP оказался полезным для краткосрочного прогнозирования.
	Mueller 2004 (18)	BNP и NT-proBNP эквивалентны для диагностической оценки одышки.
	Mueller 2006 (24)	Использование BNP для улучшения сортировки, диагностики и сокращения затрат.
	REDHOT – Maisel 2004 (14)	Показало превосходство BNP в клинической оценке тяжести сердечной недостаточности.
	PRIDE – Januzzi 2005 (19)	Основная оценка NT-proBNP по диагностике сердечной недостаточности.
	ICON – Januzzi 2006 (20)	Исследование NT-proBNP; предложены стратифицированные пороговые значения по возрасту для диагностики.
Оценка в условиях первичного приема	Cowie 1997 (4)	Первое исследование по оценке BNP как стратегии по диагностированию СН в амбулаторных исследованиях.
	Wright 2003 (28)	Первое исследование по оценке использования NT-proBNP в той же стратегии.
	Gustafsson 2005 (30)	Первая оценка ценности NT-proBNP в качестве первого шага до проведения эхо-кардиографии при первичной помощи.
Скрининг популяции по левой желудочковой дисфункции	Vasan 2002 (33)	Исследование BNP для определения левожелудочковой систолической дисфункции у бессимптомных пациентов.
	Redfield 2004 (34)	Изучение свойств BNP для скрининга популяции.
	Costello 2006 (35)	Исследование NT-proBNP в целях скрининга.
Работы по эффективности затрат на оценку скрининга популяций «в риске»	Mueller 2006 (24), Siebert 2006 (25)	Анализ, BNP и NT-proBNP: эффективность по затратам для диагностики и лечения СН в острых случаях.
	Galasko 2006 (36)	Использование NT-proBNP для

		скрининга пациентов высокого риска в сравнении с другими диагностическими возможностями.
--	--	--

Согласно проведенным исследованиям, постоянно ведется дискуссия между использованием BNP и неактивным NT-proBNP, каждый из которых претендует на звание «идеального» маркера СН, характеристиками которого являются органоспецифичность, т.е. ответственность только за определенный орган; раннее высвобождение при повреждении данного органа, лабильность в ответ на лечение, диагностирование заболевания в острой и хронической форме.

Существующая разница в выпуске и кинетике этих маркеров подразумевает и разные пороговые значения при различных клинических ситуациях, а также влияние разных факторов на значение маркеров (Таб. 2)

**Таблица 2. Оптимальные пороговые значения BNP и NT-proBNP и их изменения при разных клинических ситуациях.**

Состояние	BNP	NT-proBNP
Период полужизни	22 минуты (быстрее реагирует на терапию)	120 минут
Острая сердечная недостаточность	100 ng/L (12)	900 ng/L Альтернативный подход: 450 ng/L (< 50 лет) 900 ng/L (50-75 лет) 1800 ng/L >75 лет) (19, 20)
Почечная недостаточность	200 ng/L (39)	1200 ng/L (40) – более подвержен за счет механизма экскрекции
Амбулаторная оценка	В стадии клинических исследований (50 ng/L)	125 ng/L (< 75 лет) 450 ng/L (> 75 лет) Рекомендовано производителем
Гендерспецифичные особенности	Нет сильной связи с половой принадлежностью при наличии острой сердечной недостаточности.	
Ожирение	54 ng/L (при ИМТ >35)	-
Клапанные пороки сердца	-	-
Массивная тромбоэмболия	-	-
Сахарный диабет (повышение связано с протеинурией)	-	-

Несмотря на существенную разницу в структуре и функционировании этих маркеров, в настоящее время ведущими кардиологическими обществами рекомендуется использование как BNP, так и NT-proBNP для диагностики СН, в то же время продолжающиеся клинические исследования не позволяют дать преимущество одному из этих маркеров.

Целью данной статьи не явилась оценка «слабых» и «сильных» сторон биомаркеров. Нашей задачей является попытка привлечь читателя к более широкому использованию маркеров СН в клинической практике, и внедрение маркерной стратегии в помощь клиническому суждению на все этапы оказания медицинской помощи.

В то же время мы хотели бы обратить внимание именно на BNP и современные методы диагностики этого маркера, отвечающие стандартам новых технологий и имеющих базу клинических испытаний.

Безусловным лидером в условиях экстренного оказания медицинской помощи является определение маркеров у постели больного, так называемая диагностика РОС (от англ. «point-of-care»), которая, помимо преимуществ (оперативность, возможность принятия быстрого решения, раннее назначение лечения, мониторинг терапии), имеет строгие требования к применению:

- максимальное соответствие результатам центрального анализатора;
- высокая чувствительность и специфичность;
- количественная диагностика;
- простота метода;
- экономическая эффективность.

Одним из наиболее эффективных методов РОС-диагностики СН с помощью BNP является **система иммунофлуоресцентного анализа Triage®**, (производитель Alere Inc., США). Применение этого анализатора было использовано во многих клинических исследованиях и показало целый спектр преимуществ данной методики:

- простота забора крови (без этапа центрифугирования);
- время измерения 15 минут;
- 3 уровня контроля (не требует подтверждения результата в центральной лаборатории);
- чувствительность теста - 95%;
- специфичность анализа – 98%;
- использование на разных этапах оказания медицинской помощи.

Проведенные исследования сопоставимости **иммуноферментного анализа Triage® BNP** по сравнению с центральными анализаторами показал высокую чувствительность и специфичность данного метода (табл. 3).

**Таблица 3. Сопоставимость результатов диагностики РОС Triage® BNP с центральными анализаторами \*.**

<b>Анализатор</b>	<b>Пороговое значение</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>	<b>AUC on ROC</b>	<b>Аналитическая чувствительность</b>	<b>Определяемые значения</b>
Triage	100 пг/мл	80,6%	98,0%	0,955	<5 пг/мл	5-5000пг/мл
Beckman	100 пг/мл	80,6%	98,0%	0,955	1пг/мл	1-5000 пг/мл
Abbott AxSYM	100 пг/мл	74,2%	91,5%	0,900	15 пг/мл	15-4000 пг/мл
Bayer	100 пг/мл	87,4%	85,0%	0,919	2 пг/мл	2-5000 пг/мл

**\*MULTICENTRIC ANALYTICAL PERFORMANCE OF TRIAGE ACCESS BNP ASSAY. P. Beyne 1, M.O. Benoit 2, M. Cambillau2, C. Cosson3, C. Larramendy3, M. Martin4, G.Lefevre4 Departments of Biochemistry 1-Hospital Beaujon, 2- Hospital Europeen Georges Pompidou, 3- Hospital de Bicetre, 4- Hôpital Tenon AP-HP Paris, France.**

Использование BNP, как диагностического инструмента, при острых клинических случаях также применялось Maisel и коллегами в исследовании Breathing Not Properly Multinational Study, в исследовании перспективного диагностического оценочного теста,

произведенном на 1586 участниках в 7 центрах. В данном исследовании, авторы использовали один из первых диагностических анализов для демонстрации того, что при уровне BNP в 100 ng/L, BNP имеет 90% чувствительность, 76% специфичность, и 83% точность для диагностирования сердечной недостаточности у пациентов, поступающих с одышкой, и уровень BNP является более точным показателем, чем критерий NHANES (67% точность), и чем критерий Framingham (73% точность) при диагностировании сердечной недостаточности (12).

Исследователи Breathing Not Properly Study, позже сравнивали тестирование BNP с клиническими заключениями терапевтов в отделении неотложной помощи (ОНП) и обнаружили, что постановка «правильного диагноза» (т.е. острая сердечная недостаточность или нет) при добавлении BNP к клинической картине увеличило диагностическую точность с 74% до 81% (13).

Взаимосвязь между клинической оценкой и BNP также была использована в исследовании Rapid Emergency Department Heart Failure Trial (REDHOT), и подтвердило, что клиническое суждение о тяжести сердечной недостаточности в ОНП не является адекватным и вполне очевидно уступает BNP оценке (14). В исследованиях REDHOT и Breathing Not Properly, BNP имел сильную корреляцию со степенью тяжести сердечной недостаточности (12, 14) и имел сильные прогностические качества (14) по краткосрочному риску, что подтверждает крайне важное значение BNP для принятия решения по сортировке пациентов.

Дальнейшим продолжением в поддержку использования BNP при сердечной недостаточности у пациентов с одышкой в ОНП, явился мета-анализ Wang и коллег, который включал в себя 11 исследований, опубликованных с 1994г. по июль 2005г. Согласно проведенному анализу, показатель  $BNP < 100$  ng/L был утвержден как самый полезный тест для исключения сердечной недостаточности; также было отмечено, что BNP выше 250 ng/L повышает вероятность постановки диагноза СН в 4,5 раза (15). Позже, сравнительное исследование Mueller и коллег продемонстрировало схожие результаты по NT-proBNP и BNP среди пациентов с одышкой (18).

Таким образом, натрийуретические пептиды (и в частности BNP) в клинических исследованиях показали высокую чувствительность, часто превосходящую клиническую оценку при первичном обращении пациента. Более того, показатели этих пептидов иногда превышают пользу других диагностических тестов, таких как рентгенография органов грудной клетки (21) или эхокардиография (22). Рандомизированные исследования доказывают, что данные маркеры дают меньшее количество случаев неверной постановки диагноза СН, уменьшают период нахождения в стационаре и снижают общую стоимость лечения (23-25).

### **Первичная помощь (в амбулатории)**

Другим многообещающим применением тестирования BNP является амбулаторная оценка пациента при первичном оказании помощи. Следует отметить, что несколько характеристик патофизиологии сердечной недостаточности и биологии BNP делают данный вопрос достаточно спорным и интересным. Первым является тот факт, что при первичной помощи не все пациенты имеют ясную симптоматику; второй факт заключается в том, что повышение уровня натрийуретических пептидов обычно у таких пациентов ниже, чем уровни, которые могут наблюдаться в острой фазе; и таким образом, факторы, которые не так важны в ОНП (такие как пол, индекс массы тела, скрытые формы болезни сердца) будут иметь большую важность при оказании первичной помощи в амбулатории.

Первое исследование по оценке использования натрийуретических пептидов для диагностики СН в амбулаторных условиях было проведено Cowie и коллегами (4), в котором исследователи измеряли концентрации BNP у 122 пациентов, направленных в

отделение неотложной кардиологической помощи с впервые установленным диагнозом сердечной недостаточности, поставленным при оказании первичной помощи. Они обнаружили, что малые концентрации натрийуретических пептидов были в 5 раз выше у пациентов с сердечной недостаточностью, чем у пациентов с другими диагнозами.

Из этих первых исследований стало ясно, что уровни BNP были выше у пациентов с сердечной недостаточностью, по сравнению с теми, у кого такого заболевания нет. В настоящее время обсуждается, что скрининг пациентов на повышение данного маркера должен осуществляться терапевтом в общей популяции, что послужит расширению возможностей и правильного исключения диагноза СН как причины симптомов. Фактически, исследования подтвердили ценность измерения натрийуретических пептидов в качестве тестов для исключения СН как для пациентов, направленных амбулаторными терапевтами в диагностические клиники (29), так и для тех пациентов, которые были направлены на эхокардиографию (30). В настоящее время, использование тестирования натрийуретических пептидов является первым действием до направления пациента на эхокардиографию или до оценки специалистом (31, 32). Сейчас рекомендуемые пороговые точки для амбулаторной оценки установлены для NT-proBNP согласно таблице 2. Оптимальные пороговые точки для BNP еще не установлены, но они точно ниже рекомендуемого порогового значения в 100 ng/L, которое больше подходит для пациентов с тяжелой одышкой в ОНП, и предположительно должны составлять 20-50 ng/L. Для бессимптомных пациентов, тем не менее, исследователям не удалось обнаружить должного скринингового подхода как для «видимо здоровых» пациентов. Оценка BNP в исследовании Farmingham Study и позже в исследовании Redfield и коллегами для показали, что использование измерений BNP в качестве первого скринингового теста приведет к направлению на эхокардиографию 24% пациентов без симптомов, и 96% из них не будет иметь подтверждения систолической дисфункции (34). Тем не менее, данная неопределенность по вопросу роли натрийуретических пептидов для скрининга бессимптомных пациентов остается, и необходимы дальнейшие исследования до того времени, когда можно будет давать необходимые рекомендации.

### **Показатели «серых» зон**

В целом, уровни BNP и NT-proBNP напрямую связаны со степенью тяжести сердечной недостаточности и симптомов, а также с тяжестью имеющейся СН. В то же время распределение этих пациентов по принципу наличия или отсутствия заболевания и в частности по показателям натрийуретических пептидов, обязательно будут показатели «серых зон» - уровней пептидов, которые ассоциируются с неизвестными положительными предикативными показателями, которые затрудняют интерпретацию результатов тестов при клиническом использовании. Результаты по серым зонам определяются теми показателями, которые находятся между нижними и верхними уже определенными принятыми пороговыми значениями, при которых принято считать, что все значения ниже уровня имеют отрицательную предикативную ценность и, следовательно, есть высокая вероятность отсутствия СН; в то время как показатели выше уровня дают большую вероятность наличия СН (37). Другими словами, показатели «серых» зон находятся в неизвестной зоне с невозможностью исключения диагноза сердечной недостаточности.

Для BNP, предполагаемое значение в серой зоне составляет от 100 до 400 пг/мл. Существуют споры, что отрицательные предикативные ценности BNP и NT-proBNP для исключения сердечной недостаточности являются лучшим показателем, чем положительная их ценность для постановки диагноза. Есть несколько факторов, которые приводят к появлению показателей серых зон у пациентов с СН, и они включают нормальную физиологию, например, такой показатель как возраст (38). Возраст влияет на

показатели BNP и NT-proBNP и проявляется в виде повышенных показателей у престарелых пациентов без клинически явной СН; использование стратификации по возрасту для сокращения возможного ошибочного приписывания диагноза сердечной недостаточности по повышенным показателям NT-proBNP все еще обсуждается (20), кроме того, почечная недостаточность (39, 40), заболевания легких (например, эмболия легких) (41), или первичная легочная гипертензия (42), и другие сердечные диагнозы, такие как фибрилляция предсердий (43) или острая коронарная ишемия (44, 45) могут вести к повышению BNP (и NT-proBNP) в отсутствие очевидной сердечной недостаточности. Напротив, среди пациентов с сердечной недостаточностью и уровнями BNP и NT-proBNP в серой зоне, наблюдается высокий процент наличия несистолической сердечной недостаточности (14, 46). Высокий индекс массы тела (ИМТ) ассоциируется с подавляющим эффектом на выпуск BNP и NT-proBNP (47, 48) у более чем 20% пациентов с острой сердечной недостаточностью и ИМТ > 35кг/м<sup>2</sup>, которые имеют показатели натрийуретических пептидов ниже диагностического порогового значения. Остается очень важным тот факт, что, независимо от механизма выделения натрийуретических пептидов, повышение уровня этих маркеров коррелирует с неблагоприятным прогнозом (49,50).

Стратегия при попадании уровня BNP пациента в «серую» зону заключается в дополнительном обследовании, несомненном учете клинического заключения, в случае тяжелого состояния пациента – госпитализация, проведение дополнительного тестирования, исключение других причин повышения BNP.

### **Натрийуретические пептиды для мониторинга терапии пациентов с сердечной недостаточностью**

Одной из главных проблем при лечении СН остается фармакотерапия с индивидуальным подходом к пациенту, т.к. ведущими рекомендациями является титрование доз ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, а также оптимизация диуретической терапии (1, 2, 3,4), в то же время одной из причин неадекватного ведения таких пациентов является отсутствие утвержденного объективного маркера для выбора оптимальных лекарственных доз для каждого пациента (9). Таким образом, некоторые пациенты высокого риска могут получать не вполне адекватный метод лечения, в то время как другие пациенты могут напрасно получать диуретики (10). На настоящий момент так и не достигнута единая стратегия о том, какой метод является лучшим выбором (1, 11, 12). В большинстве случаев клинический статус отслеживается проявлениями клинических симптомов СН, весом пациента, контролем диуреза, которые безусловно имеют прогностическую ценность, но не отражают точно гемодинамические нарушения или сердечную дисфункцию (13, 14), и ни один из этих параметров не является утвержденным для повседневного мониторинга (1, 2).

Напротив, в настоящее время биомаркеры играют основную роль в управлении лечением сердечно-сосудистых заболеваний и схожих состояний (17). Очевидными примерами являются уровень холестерина и его фракций как цель гиперлипидемии, или глюкозы при сахарном диабете, или тропонинов при ОКС с целью проведения ранней интервенции. Для хронической СН, натрийуретические пептиды В-типа выступают в качестве потенциальных биомаркеров для мониторинга и оптимизации терапии СН.

У пациентов со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием, уровни BNP и NT-proBNP положительно соотносятся с показателями нагрузки давления левого желудочка во время обычной сердечной катетеризации (38). При острой декомпенсированной сердечной недостаточности, улучшение в клиническом состоянии, сопровождающееся снижением давления левого желудочка, обычно сопровождается падением уровней BNP и NT-proBNP (39-41). В одном из исследований была показана связь снижения уровня серийно определяемых значений BNP в течение 48-72 часов и уровня давления

заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) во время проведения лечения в подгруппе пациентов, имеющих положительный клинический ответ на лечение (39).

Таким образом, серийный мониторинг натрийуретических пептидов в совокупности с проведением клинической оценки может выявлять пациентов, не отвечающих параметрам предлагаемой терапии, и для которых инвазивная гемодинамическая оценка могла бы быть предпочтительной при планировании дальнейших вмешательств (11, 42).

Показатели уровней плазмы BNP и NT-proBNP могут использоваться для отслеживания ответной реакции на терапию сердечной недостаточности (18, 48-50). Уровни BNP или NT-proBNP падают вслед за началом диуретической и сосудорасширяющей терапии (49, 51), поскольку отмена диуретиков ассоциируется с подъемом уровней пептидов (52). Ингибиторы АСЕ и блокаторы рецептора ангиотензина также вызывают падение уровней натрийуретического пептида (18, 49).

Ответная реакция на бета-блокаторы еще более комплексная. Начало применения метопролола при стабильной сердечной недостаточности ассоциируется с начальным подъемом уровней BNP и NT-proBNP, что отражает изменения секреции в клиренсе и не связано с клинической декомпенсацией (53), а в дальнейшем – снижением уровней натрийуретических пептидов при длительной терапии бета-блокаторами. Схожие данные демонстрируются с карведилолом (48, 55), хотя есть некоторая очевидность того, что более новые сосудосуживающие бета-блокаторы могут вызывать начальное падение показателей BNP (56).

Многие исследования показывают, что уровни BNP и NT-proBNP идентифицируют тех пациентов с сердечной недостаточностью, которые имеют более высокий риск по неблагоприятным исходам во время проведения лечения и пост-контроля (18, 43, 44, 50).

Поскольку уровни BNP и NT-proBNP являются сильными маркерами степени тяжести сердечной дисфункции, прогноза и ответной реакции на терапию, то лечение, направленное на снижение уровней этих маркеров потенциально должно вести к улучшению исходов.

Таким образом, становится очевидным, что принципом ведения пациента с сердечной недостаточностью является максимальное снижение уровня натрийуретических пептидов.

Так, в отношении BNP-стратегии ведения пациентов с СН Jourdain P, et al., 2007 г. было показано достоверное снижение количества регоспитализаций и смертельных исходов в течение года и более. Позже более обширное мультицентровое исследование (“STARS-BNP”) изучало 220 пациентов с симптоматической систолической сердечной недостаточностью (NYHA II-IV, ФВ ЛЖ < 45%), которые были отобраны из 21 госпиталя и рандомизированы по клиническому лечению и по лечению, управляемому более низкими уровнями BNP ниже 100 pg/mL (58). Во время 15-месячного пост-контроля, было значительно меньше событий (смерти или госпитализации с сердечной недостаточностью) в группе BNP по сравнению с клинической группой (25 против 57;  $p < 0.001$ ). Более часто дозы лекарственной терапии менялись в группе BNP, в том числе дозы ингибиторов АПФ и бета-блокаторов были значительно выше. Для пациентов группы BNP в два раза чаще пересматривалась титрация медикаментов, чем было запланировано, но они менее часто нуждались в пересмотре клинической декомпенсации. По окончании исследования, 1/3 пациентов в группе BNP имела уровни BNP ниже 100 pg/mL.

Исследование «STARBRIGHT» насчитывало 130 пациентов из 3-х центров в США (59). Пациенты с систолической сердечной недостаточностью (ФВ ЛЖ < 35%) были отобраны при поступлении с декомпенсацией СН и были распределены в две группы (с BNP –управляемым лечением и стандартным ведением пациента). В группе BNP не появилось никакой разницы в количестве дней жизни и пребывания вне госпиталя пациентов, вероятно, из-за короткого периода наблюдения, но появились более низкие показатели BNP ( $p=0.02$ ) без значительной разницы в показателях креатинина или систолического АД. Впрочем, одним из важнейших открытий исследователей

STARBRIGHT было то, что пациенты с лечением, управляемым BNP, наиболее вероятно получали целевые дозы ингибиторов АПФ ( $p < 0.05$ ) и бета-блокаторов ( $p = 0.07$ ), и менее нуждались в диуретических медикаментах, что подтверждает концепцию, что повышенные уровни BNP служили исследователям напоминанием о необходимости оптимизации терапии. В 2009 году Felker GM et al. был опубликован обзор и обобщение результатов всех исследований, связанных с применением биомаркеров BNP и NT-proBNP в ведении пациентов с СН и показано достоверное снижение смертности при маркер-опосредованной терапии (Felker GM et al. *Am Heart J* 2009).

## Заключение

Совершенно очевидно, что натрийуретические пептиды, и в частности, BNP, могут существенно облегчить диагностику СН, уровень этих пептидов ответственен за тяжесть СН и позволяет определить прогноз пациента. Кроме того, проведенные рандомизированные клинические исследования позволяют использовать BNP для мониторинга клинического статуса пациента и управления лечением СН. Тем не менее, исследования, касающиеся натрийуретических пептидов, продолжаются и дают все новые данные о применении этих маркеров.

## Ссылки:

- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrialmyocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
- Yasue H, Yoshimura M, Sunida H et al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and those with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
- Komatsu Y, Nakao K, Suga S et al. C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology* 1991; 129:1104-1106.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1347-1351.
- Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988-994.
- Vanderheyden M, Bartunek I, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects, *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-268.
- Yandle TG, Richards AM, Gilbert A et al. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. / *Clin Endocrinol Metab* 1993; 76; 832-838.
- Liang F, O'Rear J, Schellenberger U et al. Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide. / *Am Coll Cardiol* 2007; 49:1071-1073.
- Davis M, Espiner E, Richards G et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 1994; 343:440-444.
- Clerico A, Lervasi G, Del Chicca MG et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BN?) measured by highly sensitive and specific immunoradio-metric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. / *Endocrinol Invest* 1998; 21:170-179.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347; 161-167.
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-422.
- Maisel A, Hollander JE, Guss D et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. / *Am Coll Cardiol* 2004; 44:1328-1333.
- Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005; 294:1944-1956.
- Bayes-Genis A, Lopez L, Zapico E et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. / *Card Fail* 2005; 11: S3-S8.

Lainchbury JG, Campbell E, FraAipton CM et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-735.

Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W et al. Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction—comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP). *Clin Chem Lab Mat* 2004; 42: 159-163.

Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-954.

Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-337.

Knudsen CW, Omland T, Clopton P et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116: 363-368.

Chen AA, Wood MJ, Krauser DG et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27: 839-845.

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; 350: 647-654.

Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1081-1087.

Siebert U, Januzzi JL Jr, Beinfeld MT et al. Cost-effectiveness of using N-terminal pro-brain natriuretic peptide to guide the diagnostic assessment and management of dyspneic patients in the emergency department. *Am J Cardiol* 2006; 98: 800-805.

Maisel A. Algorithms for using B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Git Path Cardiol* 2002; 1: 67-73.

Baggish A, Cameron R, Anwaruddin S et al. A clinical and biochemical critical pathway for the evaluation of patients with suspected acute congestive heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Algorithm. *Git Path Cardiol* 2004; 3:171-176.

Wright SP, Doughty RN, Pearl A et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1793-1800.

Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 537-541.

Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005; 11: S15-S20.

Brady AJ, Poole-Wilson PA. ESC-CHF guidelines for the aspirational and the practical. *Heart* 2006; 92:437-440.

Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 327-333.

Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288:1252-1259.

Redfield MM, Rodeheffer J, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 2004; 109: 3176-3181.

Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 345-353.

Galasko GI, Barnes SC, Collinson P et al. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? *Eur Heart J* 2006; 27:193-200.

Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: Application to the use of brain natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients. *Clin Chem* 2006; 52: 2229-2235.

Knudsen CW, Clopton P, Westheim A et al. Predictors of elevated B-type natriuretic peptide concentrations in dyspneic patients without heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly multinational study. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 573-580.

McCu Hough PA, Due 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; 41: 571-579.

Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91-97.

Melanson SE, Laposata M, Camargo CA Jr et al. Combination of D-dimer and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the evaluation of dyspneic patients with and without acute pulmonary embolism. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1326-1329.

Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with

primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.

Morello A, Lloyd-Jones DM, Chae CU et al. Association of atrial fibrillation and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in dyspneic subjects with and without acute heart failure: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am Heart J* 2007; 153: 90-97.

de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-1021.

James SK, Lindback J, Tilly J et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *Am Coll Cardiol* 2006; 48:1146-1154.

O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *J Card Fail* 2005; 11: S9-S14.

Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chie CU et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart j* 2005; 149: 744-750. >

Mehra MR, Uber PA, Park MH et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *Am Coll Cardiol* 2004; 43:1590-1595.

van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 386-390.

Brenden CK, Hollander JE, 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; 151:1006-1011.

Yeo KT, Wu AH, Apple FS et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338: 107-115.

Goetze JP, Kastrop J, Rehfeld JF. The paradox of increased natriuretic hormones in congestive heart failure patients: does the endocrine heart also fail in heart failure? *Eur Heart J* 2003; 24:1471-1472,

Hawkridge AM, Heublein DM, Bergen HR et al. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:17442-17447.

Giuliani I, Rieunier F, Larue C- Assay for measurement of intact B-type natriuretic peptide prohormone in blood. *Clin Chem* 2006; 52:1054-1061.

Krauser DG, Chen AA, Tung R et al. Neither race nor gender influences the usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing in dyspneic subjects: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Card Fail* 2006; 12: 452-457.

Chang AY, Abdullah SM, Jain T et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women: observations from the Dallas Heart Study. *Am Coll Cardiol* 2007; 49: 109-116.

5ayama H, Nakamura Y, Saito N et al. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal? *Coron Artery Dis* 1999; 10: 537-540.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-982.

Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.

Das SR, Drazner MH, Dries DL et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-2168.

Taylor JA, Christenson RI, Rao K et al. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006; 152: 1071-1076.

Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007; 167:400-407.

Takami Y, Horio T, Iwashima Y et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in nondialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 420-428.

DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am j Kidney Dis* 2005; 46: 35-44.

Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 506-512.

Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *Appl Physiol* 2005; 99:1676-1680.

Maizel A., Krishnaswamy P. Et al. "Rapid measurement of B-Type Natriuretic Peptide In the Emergencis Diagnosis of Heart Failure" The New Journal of Medicine, 2002, Vol.347, 161-167

Maizel A., Koon J., Krishnaswamy P., Kazanera N. "Utility of of B-natriuretic Peptide is a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular disfunction" American Heart Journal 2001, 141, 367-374

Tang WH, Francis GS. The difficult task of evaluating how to monitor patients with heart failure. / *Card Fail* 2005; 11:422-424.

Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). / *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-82.

Granger BB, Swedberg K, Ekman I et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005-2011.

Komajda M, Lapuerta P, Hermans N et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart j* 2005; 26: 1653-1659.

Lenzen MJ, Boersma E, Reimer W] et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart j* 2005; 26: 2706-2713.

Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart j* 2005; 26: 1115-1140.

Hlatky MA. Underuse of evidence-based therapies. *Circulation* 2004; 110: 644-645.»

Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. / *Am Coll Cardiol* 2003; 41: 56-61.

Nicholls MG, Lainchbury JG, Richards AM et al. Brain natriuretic peptide-guided therapy for heart failure. *Ann Med* 2001; 33: 422-427.

van Kraaij DJ, Jansen RW, Bouwels LH et al. Furosemide withdrawal improves postprandial hypotension in elderly patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1999; 159:1599-1605.

Nohria A, Tsang SW, Fang JC et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. / *Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-1804.

Nicholls MG, Richards AM. Disease monitoring of patients with chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 519-523.

Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW et al. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574-581.

Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261; 884-888.

McClean D, Aragon J, Jamali A et al. Noninvasive calibration of cardiac pressure transducers in patients with heart failure: an aid to implantable hemodynamic monitoring and therapeutic guidance. / *Card Fail* 2006; 12:568-576.

Braunschweig F, Fahrleitner-Pammer A, Mangiavacchi M et al. Correlation between serial measurements of N-terminal pro brain natriuretic peptide and ambulatory cardiac filling pressures in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 797-803.

Mo VV, De Lemos JA. Individualizing therapy in acute coronary syndromes: using a multiple biomarker approach for diagnosis, risk stratification, and guidance of therapy, *Curr Cardiol Rep* 2004; 6:273-278.

Anand IS, Fisher LD, Chiang YT et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107:1278-1283.

Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta ) et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168-2174.

Maeda K, Tsutamoto T, Wada A et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. / *Am Coll Cardiol* 2000; 36:1587-1593.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-167.

Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. / *Am Coll Cardiol* 2004; 43: 416-422.

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. 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: 195-203.

Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. / *Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412.

Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. / *Am Coll Cardiol* 2006; 47: 742-748.

Lam CS, Burnett JC Jr., Costello-Boerrigter L et al. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. / *Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1193-1202.

Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. / *Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-735.

Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide

levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 22-30.

Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. / *Card Fail* 2002; 8: 149-154.

Tang WH, Girod JP, Lee MJ et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003; 108: 2964-2966.

Tsutamoto T, Wada A, Sakai H et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 582-586.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. / *Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-982.

Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109:594-600.

Knudsen CW, Omland T, Clopton P et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. / *Am Coll Cardiol* 2005; 46: 838-844.

Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003;108: 13-16.

Nishikimi T, Matsuoka H. Routine measurement of natriuretic peptide to guide the diagnosis and management of chronic heart failure. *Circulation* 2004; 109: e325-326.

Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-337.

Richards AM, Crozier IG, Yandle TG et al. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-417.

Kazanegra R, Cheng V, Garcia A et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. / *Card Fail* 2001; 7: 21-29.

Johnson W, Omland T, Hall C et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. / *Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623-1629.

Knebel F, Schimke I, Pliet K et al. NT-ProBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. / *Card Fail* 2005;11:S38^11.

Stevenson LW. Are hemodynamic goals viable in tailoring heart failure therapy? Hemodynamic goals are relevant. *Circulation* 2006; 113:1020-1027,1033.

Latini R, Masson S, Anand I et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-299.

Latini R, Masson S, Wong M et al. Incremental prognostic value of changes in B-type natriuretic peptide in heart failure. *Am J Med* 2006; 119: 70 e23~30.

Cheng V, Kazanegra R, Garcia A et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. / *Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-391.

Nishikimi T, Matsuoka H. Plasma brain natriuretic peptide levels indicate the distance from decompensated heart failure. *Circulation* 2004; 109: e329-330.

Bettencourt P, Frieoes F, Azevedo A et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int / Cardiol* 2004; 93: 45-48.

Hartmann F, Packer M, Coals AJ et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110: 1780-1786.

Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne) et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138:1126-1132.

Richards AM, Doughty R, Nicholls MG et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999; 99: 786-792.

Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.

Braunschweig F, Linde C, Eriksson MJ et al. Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. *Eur Heart j* 2002; 23: 59-69.

Davis ME, Richards AM, Nicholls MG et al. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation* 2006; 113: 977-985.

Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004; 109: 201-206.

Fung JW, Yu CM, Yip G et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 406-410.

Sanderson JE, Chan WW, Hung YT et al. Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocker. *Br Heart j* 1995; 74: 502-507.

Fruhwald FM, 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 dyssynchrony. *Eur Heart J* 2007; 28: 1592-1597.

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. / *Am Coll Cardiol* 2007; 49:1733-1739.

Shah MR, Claise KA, Bov/ers MT et al. Testing new targets of therapy in advanced heart failure: the design and rationale of the Strategies for Tailoring Advanced Heart Failure Regimens in the Outpatient Setting: BRain Natriuretic Peptide Versus the Clinical CongesTion ScorE (STARBRITE) trial. *Am Heart j* 2005; 150: 893-898.

Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Schindler R et al. Management of elderly patients with congestive heart failure-design of the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Am Heart* / 2006; 151: 949-955.

Lainchbury JG, Troughton RW, Frampton CM et al. NTproBNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the "BATTLESCARRED" trial. *Eur j Heart Fail* 2006; 8: 532-538.

Schou M, Gustafsson F, Kjaer A et al. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28: p. 177-182.

Schou M, Gustafsson F, Nielsen PH et al. Unexplained week-to-week variation in BNP and NT-proBNP is low in chronic heart failure patients during steady state. *Eur j Heart Fail* 2007; 9: 68-74.

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. / *Am Coll Cardiol* 2004; 43:635-641.

Bruins S, Fokkema MR, Romer JW et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem* 2004; 50: 2052-2058.

Wu AH, Smith A, Wiecek S et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am / Cardiol* 2003; 92: 628-631.

Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J et al. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005; 51:486-493.

Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A et al. Clinical relevance of biological variation of B-type natriuretic peptide.vC(m *Chem* 2005; 51: 925-926.

Richards AM. Variability of NT-prbBNP levels in heart failure: implications for clinical application. *Heart* 2007; 93:899-900."

Cortes R, Rivera M, Salvador A et al. Variability of NT-proBNP plasma and urine levels in patients with stable heart failure a 2-year follow-up study. *Heart* 2007; 93: 957-962.

Araujo JP, Azevedo A, Lourenco P et al. Intra-individual variation of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with stable heart failure. *Am / Cardiol* 2006; 98:1248-1250.

Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. / *Card Fail* 2007; 13: 42-49.