

HLADINA NT-proBNP: CITLIVÝ UKAZATEL KLINICKÉHO STAVU NEMOCNÝCH S AKUTNÍM SRDEČNÍM SELHÁNÍM

Radek Pudil¹, Miloš Tichý², Jaroslav Gregor³, Rudolf Praus¹, Václav Bláha⁴, Jan Vojáček¹, Jaroslav Malý³

¹Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, I. interní klinika FN Hradec Králové

²Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF a FN Hradec Králové

³Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, II. interní klinika FN Hradec Králové

⁴Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Cílem studie bylo porovnat klinický stav, hladiny NT-proBNP, kardiotorakální index a echokardiografické parametry u pacientů se symptomy levostranného srdečního selhání. V souboru 96 pacientů ($67,63 \pm 0,77$ let, 45 žen) mělo 9 klinický obraz edému plic, u dalších 6 byl přítomen kardiogenní šok. Studie prokázala statisticky významné zvýšení hladiny NT-proBNP u všech pacientů v porovnání s kontrolní skupinou ($8575,89 \pm 9665,02$ pg/ml, $91,27 \pm 76,63$ pg/ml, $p < 0,001$). Statisticky významné rozdíly hladiny NT-proBNP byly zjištěny mezi jednotlivými skupinami v závislosti na tíži klinické symptomatologie (u nemocných s edémem plic $9373,67 \pm 6899,29$ pg/ml, u nemocných s kardiogenním šokem $28998,67 \pm 6813,59$ pg/ml). Zatímco kardiotorakální index byl zvýšený ve skupině všech pacientů ($0,59 \pm 0,06$, vs. $0,41 \pm 0,04$, $p < 0,001$), mezi podskupinami podle klinické tíže stavu nebyly zjištěny významnější rozdíly. Podobné výsledky jsme zjistili i u dalších parametrů (velikost levé komory srdeční, hodnota ejekční frakce, masa levé komory srdeční), které se významně lišily od kontrolní skupiny, avšak mezi jednotlivými podskupinami nemocných jsme nezjistili významnější rozdíly. Průměr dolní duté žíly byl ve skupině všech pacientů významně větší ($22,17 \pm 3,38$ cm, vs. $15,39 \pm 1,89$ cm, $p < 0,001$) s trendem ke vzestupu u klinicky závažnějšího selhávání.

Práce ukazuje, že hladina NT-proBNP v době přijetí odráží relativně přesně a v některých případech spolehlivěji tíži srdečního selhání, než je tomu u některých běžně užívaných parametrů.

Klíčová slova: akutní srdeční selhání, NT-proBNP, ejekční frakce, kardiotorakální index.

PLASMA NT-proBNP: A SENSITIVE MARKER OF THE CLINICAL STATUS IN PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE

The aim of the study was to compare clinical symptoms, plasma NT-proBNP levels, cardiothoracic ratio and echocardiographic parameters in patients with acute left ventricular failure. Study population consisted of 96 patients (pts) (67.63 ± 10.77 years, 45 females), 9 of them had symptoms of lung oedema, and 6 of them had cardiogenic shock. The study showed a significant increase in plasma NT-proBNP in all patients (8575.89 ± 9665.02 pg/ml, vs control group 91.27 ± 76.63 pg/ml, $p < 0.001$). Significant differences have been found in plasma NT-proBNP levels depending on the degree of clinical severity (in pts with lung oedema 9373.67 ± 6899.29 pg/ml, in pts with cardiogenic shock 28998.67 ± 6813.59 pg/ml). While the cardiothoracic ratio was increased in all patients (0.59 ± 0.06 , vs. 0.41 ± 0.04 , $p < 0.001$), there were no significant differences between subgroups according to clinical severity. Similar findings were observed in other parameters (left ventricle dimensions, ejection fraction, left ventricle mass) which significantly differed from the control group, but there were no differences between subgroups according to clinical severity. Vena cava inferior diameter was increased in all patients (22.17 ± 3.38 cm, vs. 15.39 ± 1.89 cm, $p < 0.001$) with a trend to increase in more severe failure. The study showed that plasma NT-proBNP at the time of admission can reflect the degree of heart failure accurately and is sometimes more sensitive than some other commonly used clinical parameters.

Key words: acute heart failure, plasma NT-proBNP, ejection fraction, cardiothoracic ratio.

Interv Akut Kardiolog 2005;4:70–73

Úvod

Přes velké pokroky v terapii onemocnění kardiovaskulárního systému dochází v posledním desetiletí ve vyspělých zemích k nárůstu výskytu srdečního selhávání. Odhaduje se, že prevalence symptomatického srdečního selhání v evropské populaci kolísá v rozmezí 0,4–2% se středním věkem těchto pacientů kolem 74 let. Tato skupina pacientů představuje v Evropě více než 10 milionů lidí a spolu se zvyšujícím se věkem evropské populace toto číslo narůstá. Správná diagnostika a terapie těchto pacientů je proto nejenom významným zdravotnickým, etickým, ale také ekonomickým problémem.

Některé studie z posledních let ukazují možnost užití stanovení hladin natriuretických peptidů (NP) v diagnostice a optimalizaci terapie srdečního selhání^(1, 2, 3), znalosti jejich hladin lze využít také pro stratifikaci rizika a odhad prognózy těchto nemocných^(4, 5, 6).

Přední místo v těchto indikacích v současnosti zaujímá stanovení mozkového natriuretického peptidu (brain natriuretic peptide, BNP)⁽⁷⁾. Mozkový natriuretický peptid vzniká z prekurzoru pre-proBNP (134 aminokyselin), který je dáleštěn na aktivní molekulu BNP (32 aminokyselin, biologický poločas 20 minut) a neaktivní N-terminální peptid (NT-proBNP,

76 aminokyselin, biologický poločas 60–120 minut). Hladiny BNP a NT-proBNP jsou tedy v okamžiku jejich uvolnění do cirkulace ekvimolární a lze je využít ke stanovení^(8, 9, 10). V praxi se však ukazuje, že hladina NT-proBNP je stálejší nejen pro delší biologický poločas, ale také pro vyšší stabilitu molekuly při dalším zpracování odebraného vzorku krve^(11, 12).

Hlavním stimulem vedoucím ke zvýšené produkci a uvolňování BNP do cirkulace je přítomnost objemového a tlakového přetížení vláken myokardu komor. Pro své účinky, mezi které patří prohloubení diurézy, natriurézy, navození vazodilatace a mírný antitogenní

Tabulka 1. Charakteristiky kontrolní skupiny a podskupin sledovaného souboru pacientů

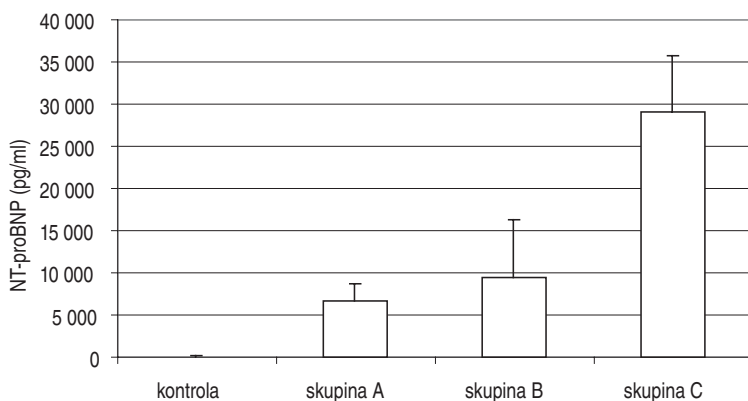
	kontrolní skupina (N=26)	všichni pacienti (N=96)	podskupina A (N=81)	podskupina B (N=9)	podskupina C (N=6)
věk (roky)	46,74 ± 16,75	67,63 ± 10,77*	67,44 ± 10,77*	68,34 ± 8,81*	67,34 ± 6,47*
NT-proBNP (pg/ml)	91,27 ± 76,63	8575,89 ± 9665,02*	6756,99 ± 1886,56*	9373,67 ± 6899,29*	28998,67 ± 6813,59*
CTI	0,41 ± 0,04	0,59 ± 0,06*	0,58 ± 0,06*	0,6 ± 0,05*	0,58 ± 0,06*
LS (cm)	3,49 ± 0,37	4,41 ± 0,75*	4,38 ± 0,78*	4,46 ± 0,59†	4,66 ± 0,39†
PK (cm)	2,57 ± 0,26	2,85 ± 0,45‡	2,85 ± 0,47	2,5 ± 0,16	2,96 ± 0,36
Septum (cm)	1,08 ± 0,10	1,16 ± 0,13†	1,15 ± 0,13	1,26 ± 0,08‡	1,13 ± 0,09
LKESD (cm)	3,45 ± 0,37	4,4 ± 0,08*	4,38 ± 0,84*	4,44 ± 0,4†	4,65 ± 0,15†
LKEDD (cm)	5,11 ± 0,35	6,33 ± 0,57*	6,37 ± 0,6	5,92 ± 0,92	6,12 ± 0,39
EF (%)	63,65 ± 5,06	37,12 ± 15,37*	38,08 ± 15,76*	35 ± 10,61*	27,5 ± 12,04*
ZS (cm)	1,07 ± 0,07	1,1 ± 0,06	1,08 ± 0,12	1,16 ± 0,05	1,08 ± 0,08
MI (gr.)	0,35 ± 0,48	2,2 ± 0,72*	2,08 ± 0,66*	2,25 ± 0,43*	3,2 ± 0,44*
TRI (gr.)	0,34 ± 0,52	1,74 ± 0,83*	1,67 ± 0,83*	2 ± 1,2*	2,6 ± 0,54*
DDŽ (mm)	15,39 ± 1,89	22,17 ± 3,38*	21,75 ± 3,36†	21,67 ± 1,25†	25,5 ± 2,69*
LVIM (g/m ²)	120,83 ± 12,45	165,31 ± 41,33*	157,96 ± 38,51†	213,15 ± 46,62†	184,34 ± 32,89

Podskupina A = pacienti s dušností na podkladě srdečního selhání (bez edému plic a kardiogenního šoku), podskupina B = pacienti s edémem plic, podskupina C = pacienti s kardiogenním šokem.

CTI = kardiotorakální index, LS = velikost levé síně, PK = vnitřní průměr pravé komory srdeční, Septum = šíře mezikomorové přepážky, LKESD = endsystolický průměr levé komory srdeční, LKEDD = enddiastolický průměr levé komory srdeční, EF = ejekční frakce, ZS = tloušťka zadní stěny levé komory srdeční, DDŽ = průměr dolní duté žíly, LVIM = index masy levé komory srdeční

* p < 0,001 vs. kontrolní skupina, † p < 0,01 vs. kontrolní skupina, ‡ p < 0,05 vs. kontrolní skupina

Graf 1. Hladina NT-proBNP u nemocných podle tíže klinické symptomatologie v době přijetí



Legenda: Skupina A – nemocní, u kterých byla přítomna dušnost, avšak neměli klinické známky edému plic, skupina B – nemocní s edémem plic, skupina C – nemocní, u kterých se vyvinul během 24 hodin kardiogenní šok

efekt na hladkou svalovinu, je zvýšená produkce BNP považována za fyziologický děj, který je určitou protívahou zvýšené aktivace sympatického nervového systému a systému renin-angiotenzin-aldosteron. BNP je u zdravých jedinců trvale produkován některými tkáněmi mozku, odkud byl v 80. letech poprvé izolován, v malém množství je tvořen svalovinou srdečních předsíní a komor. Množství tvořeného BNP u zdravých lidí myokardem komor i síní je minimální, mnohonásobně stoupá u nemocných se srdečním selháním.

Na základě dosavadních pozorování se ukazuje, že hladina BNP stoupá u řady stavů, mezi které patří především srdeční selhání, méně pak u akutní formy ischemické choroby srdeční, plicní embolie, hypertenze, eklampsie a cirhózy jater či selhání ledvin^(13, 14). Výše hladiny NT-proBNP může sloužit jako diferenciálně diagnostický prostředek pro hodnocení etiologie dušnosti⁽¹⁵⁾. Stanovení hladiny NT-proBNP může mít i prognostický význam⁽¹⁴⁾.

Cílem naší práce bylo stanovit hladinu NT-proBNP u pacientů přijatých na oddělení in-

tenzivní péče s příznaky levostranného srdečního selhání, porovnat ji s klinickými příznaky tíže onemocnění a s echokardiografickými ukazateli funkce levé komory srdeční.

Materiál a metodika

Sledovaný soubor pacientů tvořilo 96 pacientů (průměrného věku 67,63 ± 10,77 let, 45 žen) přijatých na oddělení intenzivní péče II. interní kliniky FN v Hradci Králové s klinickými příznaky levostranného srdečního selhání. Etiologie onemocnění byla následující: u 11 pacientů byla příčinou srdečního selhání dilatační kardiomyopatie, u osmi chlopenní vady a u 77 byla příčinou ischemická choroba srdeční. Padesát pacientů bylo diabetiků, 63 bylo současně léčeno pro arteriální hypertenzi.

Podle klinického obrazu v době přijetí byl sledovaný soubor rozdělen na skupiny A, B a C. Do skupiny A byli zařazeni nemocní, u kterých byla dominujícím příznakem selhání dušnost, avšak bez klinických známek edému plic, skupinu B tvořili nemocní s edémem plic a skupinu C nemocní, u kterých se vyvinul během 24 hodin kardiogenní šok.

Kontrolní skupinu představovali zdraví neobězní normotonici (n=26, 46,74 ± 16,75 let), kteří byli v rámci preventivních prohlídek vyšetřeni na II. interní klinice FN v Hradci Králové. U žádného z nich nebyla po rozboru anamnézy zjištěna přítomnost onemocnění kardiovaskulárního systému a žádný z nich neužíval jakékoliv léky. U všech bylo provedeno kardiologické vyšetření (fyzikální vyšetření, elektrokardiogram, rtg plic a echokardiografické vyšetření).

Hladina NT-proBNP byla stanovena metodou elektrochemiluminiscence na přístroji Elecsys 1010 (Roche Diagnostics) ze vzorků nesrážlivé krve odebraných v době přijetí pacienta. Po odběru byly vzorky centrifugovány a plazma byla uchována až do doby stanovení při teplotě minus 20 °C.

U všech pacientů bylo do 24 hodin od přijetí provedeno echokardiografické vyšetření podle standardních postupů se změřením velikosti hlavních srdečních oddílů a průměru dolní duté žíly^(16, 17). Závažnost insuficiencí na atrioventrikulárních chlopenních ústích byla hodnocena semikvantitativně s využitím čtyřstupňové škály (I-IV/IV). Masa levé komory srdeční byla stanovena podle Devereuxe a indexována na povrch těla⁽¹⁸⁾. Přítomnost hypertrofie levé komory srdeční byla definována jako hodnota masy levé komory srdeční nad 134 g/m² u mužů a 110 g/m² u žen.

Kardiotorakální index byl stanoven jako poměr mezi maximální šíří srdce a šíří hrudní dutiny na AP snímku plic.

Data jsou uvedena jako aritmetické průměry a směrodatné odchylky, při statistickém porovnání mezi skupinami bylo užito statistických metod ANOVA testů.

Výsledky

Skupinu pacientů tvořily podskupiny A (81 pacientů), B (9 nemocných) a C (6 nemocných), mezi jednotlivými podskupinami pacientů nebyly zjištěny statisticky významnější věkové rozdíly. Skupina pacientů byla statisticky významně starší v porovnání s kontrolní skupinou.

Zatímco v kontrolní skupině byl průměr hladiny NT-proBNP $91,27 \pm 76,63$ pg/ml, ve skupině všech pacientů byl statisticky velmi významně vyšší ($8575,89 \pm 9665,02$ pg/ml, $p < 0,001$). Po rozdělení pacientů do podskupin podle tíže klinických znaků byl zaznamenán statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými podskupinami (graf 1). Zatímco u pacientů se známkami srdečního selhávání byla hladina NT-proBNP $6756,99 \pm 1886,56$ pg/ml, u pacientů s edémem plic $9373,67 \pm 6899,29$ pg/ml, u pacientů s kardiogenním šokem $28998,67 \pm 6813,59$ pg/ml.

Kardiorakální index skupiny všech pacientů byl statisticky významně zvýšen ($0,59 \pm 0,06$, vs. $0,41 \pm 0,04$, $p < 0,001$), avšak mezi jednotlivými podskupinami nebyly zjištěny významné rozdíly.

Při hodnocení echokardiografických parametrů celé skupiny pacientů a kontrolní skupiny jsme zaznamenali statisticky významné zvýšení průměru levé síně ($4,41 \pm 0,75$ cm, vs. $3,49 \pm 0,37$ cm, $p < 0,001$), velikosti pravé komory ($2,85 \pm 0,45$ vs. $2,57 \pm 0,26$ cm, $p < 0,05$), endsystolického ($4,4 \pm 0,08$ cm, vs. $3,45 \pm 0,37$ cm, $p < 0,001$), enddiastolického průměru levé komory srdeční ($6,33 \pm 0,57$ cm, vs. $5,11 \pm 0,35$ cm, $p < 0,001$) a tomu odpovídalo snížení ejekční frakce ($37,12 \pm 15,37\%$ vs. $63,65 \pm 5,06\%$ $p < 0,001$). Při rozboru hodnot těchto ukazatelů s výjimkou hodnoty ejekční frakce nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi jednotlivými podskupinami v závislosti na tíži onemocnění.

Zajímavé bylo hodnocení průměru dolní duté žíly, který byl ve skupině všech pacientů zvýšen ($22,17 \pm 3,38$ cm, vs. $15,39 \pm 1,89$ cm kontrolní skupiny, $p < 0,001$). Při bližším hodnocení se ukázalo, že jeho hodnota dokáže odrážet i tíži srdečního selhání. Podobně vycházelo i semikvantitativní echokardiografické hodnocení závažnosti insuficiencí na atrioventrikulárních ústích.

Index masy levé komory srdeční ve skupině všech pacientů byl statisticky významně zvýšen ($165,31 \pm 41,33$ g/m², vs. $120,83 \pm 12,45$ g/m², $p < 0,001$), mezi jednotlivými podskupinami pacientů však nebyl nalezen žádný významnější trend (tabulka 1).

Diskuze

Stanovení hladin natriuretických peptidů proniklo v posledních několika letech do kli-

nické praxe. S postupně narůstajícím počtem sdělení sledujících hladiny NP u řady dalších onemocnění (nejenom kardiovaskulárního systému) se ukazuje, že vyvstává potřeba správné indikace vyšetření a správné interpretace naměřené hladiny. Současná doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhávání vycházejí ze silné negativní prediktivní hodnoty hladiny NP, která velmi snižuje pravděpodobnost kardiální etiologie onemocnění⁽¹⁹⁾. Na základě řady studií pak tato doporučení uvádějí relativně velký potenciální význam pro stratifikaci rizika těchto nemocných a možnost vedení jejich terapie. Podobný pohled na význam stanovení NP mají i doporučené postupy American College of Cardiology/American Heart Association⁽²⁰⁾.

Cílem naší studie bylo stanovit hladinu NT-proBNP u pacientů s příznaky jednostranného srdečního selhání, porovnat ji s klinickými příznaky tíže onemocnění a s některými echokardiografickými ukazateli funkce levé komory srdeční.

Ačkoliv byla tato práce provedena jako pilotní a její výsledky jsou provázeny řadou limitací (soubor neumožňuje s dostatečnou statistickou silou zhodnotit vliv pohlaví na hladinu NP, dále existenci vlivu cirkadiálních rytmtů na hladinu NP, vliv předchozí terapie – použití diuretik, inhibitorů ACE, betablokátorů, příjem sodíku aj.), přesto studie přinesla některé zajímavé výsledky. Mezi očekávané patřilo výrazné zvýšení hladiny NT-proBNP u všech pacientů se srdečním selháním, které bylo statisticky významně vyšší v závislosti na tíži klinického stavu pacienta v době přijetí. Očekávaným bylo také zjištění celkově horších echokardiografických parametrů funkce levé komory srdeční. Avšak po rozdělení na podskupiny podle tíže

onemocnění jsme nezjistili žádný významnější rozdíl či trend mezi velikostí levé komory srdeční a klinickým stavem nemocných.

Velmi zajímavé výsledky byly zjištěny při vyhodnocení skupiny parametrů, které by mohly více odrážet akutní změnu v cirkulaci nemocného⁽²¹⁾. Mezi tyto parametry jsou řazeny přítomnost insuficiencí na atrioventrikulárních chlopních, které mohou za určitých podmínek zprostředkovat odrážet tlak v srdečních komorách, dále velikost levé síně srdeční či průměr dolní duté žíly, který je některými autory považován za ukazatel kapacitního naplnění cirkulace⁽²²⁾. Zde hladiny NT-proBNP a tyto jednotlivé parametry podstatně přesněji odrážely klinický stav nemocného. Jako zcela nedostačující parametr se ukázala hodnota kardiorakálního indexu. Ve skupině všech pacientů byla její průměrná hodnota statisticky signifikantně zvýšena, avšak našli jsme několik nemocných s hodnotou kardiorakálního indexu nepřesahujícího normu. Podobně jsme nezaznamenali statisticky významnější rozdíly v jeho velikosti, které by byly dány klinickou symptomatologií.

Závěr

Na základě námi získaných výsledků je možné shrnout, že hladina NT-proBNP velmi dobře odráží tíži klinického stavu pacienta, v některých případech pravděpodobně s větší citlivostí, než běžně používané metody klinického vyšetření nemocných. Naše studie stejně jako i řada dalších^(23, 24) ukazuje potenciální pole dalšího výzkumu v oblasti diagnostiky a terapie srdečního selhávání^(25, 26).

Publikace byla podpořena Kardiovaskulárním výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM 0021620817.

Literatura

1. Denus S, Pharand C, Williamson D. Brain Natriuretic Peptide in the Management of Heart Failure. *Chest* 2004; 125: 652–668.
2. Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, van den Berg MP, Pinto YM, van Veldhuisen DJ. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002; 86: 143–149.
3. Cappellin E, Gatti R, Spinella P, De Palo CB, Woloszczuk W, Maragno I, De Palo EF. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) fragments proANP (1–30) and proANP (31–67) measurements in chronic heart failure: a useful index for heart transplantation? *Clin Chim Acta.* 2001; 310: 49–52.
4. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1735–1743.
5. Bettencourt P, Fries F, Azevedo A, Dias P, Pimenta J, Rocha-Goncalves F, Ferreira A. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol.* 2004; 93: 45–48.
6. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, Barlera S, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; For the Val-HeFT Investigators. 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.
7. Daly C, Fox K, Henein M. Natriuretic peptides in the diagnosis of heart disease—first amongst equals? *Int J Cardiol.* 2002; 84: 107–113.
8. Hall C. Essential biochemistry and pathophysiology of NT-pro BNP. *Eur J Heart Failure* 2004; 6: 257–260.
9. Shimizu H, Masuta K, Asada H, Sugita K, Sairenji T. Characterization of molecular forms of probrain natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chim Acta.* 2003; 334: 233–239.
10. Shimizu H, Masuta K, Aono K, Asada H, Sasakura K, Tamaki M, Sugita K, Yamada K. Molecular forms of human brain natriuretic peptide in plasma. *Clin Chim Acta.* 2002; 316: 129–135.
11. Hammemer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Puschendorf B, Mair J. Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clinica Chimica Acta* 2001; 310: 193–197.

12. Shimizu H, Aono K, Masuta K, Asada H, Misaki A, Teraoka H. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples. *Clin Chim Acta*. 1999; 285: 169–172.
13. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang JH, Ishikawa T, Kurokawa H, Kondo T, Nagamura Y, Ezaki K, Watanabe Y, Hishida H. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta*. 2000; 301: 19–30.
14. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, Luchner A, McDonagh T, Mair J, Nieminen M, Francis G. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1710–1718.
15. Morrison K, Harrison A, Krishnawamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a Rapid B.-Natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202–209.
16. Schoeller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards Subcommittee. *J Am Soc Echocardiography* 1989; 2: 358–367.
17. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography: Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072–1083.
18. Devereux RB, Koren MJ, deSimone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: Application to hypertensive heart disease. *Eur. Heart J*. 1993; 14: 8–15.
19. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–1560.
20. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the ACC/AHA task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376–1398.
21. Sutton T M, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards M, Yandle TG. Plasma Natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2280–2287.
22. Vorvouri E, Schinkel A, Roelandt J, Boosma F, Sianos G, Bountiokos M, Sozzi F, Rizzelo V, Bax J, Karvounis H, Poldermans D. Screening for the left ventricular dysfunction using a hand-carried cardiac ultrasound device. *Eur J of Heart Failure* 2003; 5: 767–774.
23. Maisel A, McCord J, Nowak R, Hollander J, Wu A, Duc P, Omland T, et al. Bedside B.type Natriuretic peptide in the emergency Diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J AM Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–7i.
24. Clerico A, Edmin M. Diagnostic Accuracy and Prognostic Relevance of the Measurement of cardiac Natriuretic Peptides: A Review. *Clin Chem* 2004; 6: 33–50.
25. Vítovec J, Špinarová L. Natriuretické peptidy – Diagnostika a léčba. *Remedia* 2004; 14: 177–181.
26. Oral I. Natriuretické peptidy – současný stav klinického využití jejich stanovení. *Vnitřní Lék* 2003; 49: 521–523.