

Периоперационные изменения аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пожилых больных, оперированных в условиях общей и спинальной анестезии

С. И. Ситкин, И. К. Другова, Е. С. Мазур

Тверская государственная медицинская академия, Тверь

Perioperative changes aminoterminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in elderly patients operated on under general and spinal anesthesia

S. I. Sitkin, I. K. Drugova, E. S. Mazur

Tver state medical academy, Tver

Натрийуретические пептиды и NT-proBNP широко используются для прогнозирования периоперационных сердечных осложнений. У 62 больных пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией выполнены операции открытой аденомэктомии. У 32 пациентов – в условиях общей, у 30 – в условиях спинальной анестезии. В раннем послеоперационном периоде в группе со спинальной анестезией зафиксировано увеличение уровня NT-proBNP более чем в 2 раза. Регресс спинального блока создает условия для перегрузки объемом у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Лабораторный мониторинг NT-proBNP в периоперационном периоде у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией помогает выявить больных с доклинической формой сердечной недостаточности и провести своевременную корригирующую терапию. *Ключевые слова:* NT-proBNP, спинальная анестезия, сердечная недостаточность.

Natriuretic peptide and NT-proBNP is widely used to predict perioperative cardiac complications. In 62 elderly patients with concomitant cardiovascular disease were performed open prostatectomy surgery. In 32 patients had general anesthesia, 30 – spinal anesthesia. In the early postoperative period in the group with spinal anesthesia, recorded an increase in NT-proBNP more than 2 times. Regression of spinal block creates conditions for volume overload in patients with concomitant cardiovascular disease. Laboratory monitoring of NT-proBNP in the perioperative period in patients with concomitant cardiovascular disease can help identify patients with preclinical form of heart failure and conduct timely corrective therapy. *Key words:* NT-proBNP, spinal anesthesia, heart failure.

Натрийуретические пептиды известны в клинической медицине уже более 30 лет [12]. История открытия натрийуретических пептидов начинается с 1981 г., когда De Bold A. J. в эксперименте на крысах показал сильный диуретический эффект экстракта предсердий, введенного внутривенно [11]. Выделенное из предсердий вещество получило название предсердный натрийуретический пептид (atrial natriuretic peptide – ANP). С 1985 о сердце уже стали говорить как об эндокринном органе [10]. В 1988 г. Sudoh. T. и соавт. [27] выделили из головного мозга свиньи пептид, похожий по строению и фармакологическому действию на предсердный натрийуретический фактор, названный ими мозговым натрийуретическим пептидом (brain natriuretic peptide – BNP), впоследствии этот пептид выявили в кардиомиоцитах

человека. В 1990 г. теми же японскими исследователями в эндотелии сосудов был выявлен новый натрийуретический пептид [28], получивший название – С-тип натрийуретического пептида.

На сегодняшний день известно, что физиологическая роль натрийуретических пептидов заключается в увеличении натрий- и диуреза, блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, торможении высвобождения аргинина и вазопрессина; ослаблении вазоконстрикторного действия эндотелина-1 [8]. Таким образом, натрийуретические пептиды – физиологические антагонисты ангиотензина-II в отношении стимуляции секреции альдостерона, усиления реабсорбции натрия и повышения сосудистого тонуса. Помимо этого, ANP и BNP усиливают проницаемость вен, вызывая перемещение жидкой части

плазмы во внесосудистое пространство (снижение преднагрузки) и уменьшают тонус симпатической нервной системы (влияние на постнагрузку). В мозге, сосудах, почках, надпочечниках и легких выделены соответствующие рецепторы натрийуретических пептидов – А, В и С.

В последние 10 лет предметом пристальных научных исследований является мозговой натрийуретический пептид [31], гормон с натрийуретическим и вазодилатирующим действием. Он синтезируется кардиомиоцитами в ответ на перегрузку сердца объемом, давлением или на ишемию [15]. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) синтезируется в кардиомиоцитах сначала в неактивной форме в качестве про-гормона (proBNP) и скапливается в секреторных гранулах. При высвобождении из гранул специфическая протеаза расщепляет proBNP на N-терминальный фрагмент (NT-proBNP), биологически инертную молекулу из 76 аминокислот, и собственно физиологически активную часть – BNP. В результате оба компонента попадают в кровоток в эквивалентных концентрациях, однако NT-proBNP по сравнению с BNP имеет более длительный период полураспада (120 мин против 20 мин). Поэтому его определение в плазме считается более удобным и информативным, чем определение BNP.

В настоящее время определение уровня NT-proBNP является стандартом в диагностике сердечной недостаточности во всем мире [1]. В самом большом на сегодняшний день исследовании уровня NT-proBNP для контроля эффективности лечения хронической сердечной недостаточности была показана его высокая прогностическая эффективность [14]. Результаты многочисленных исследований показали, что клиническое определение NT-proBNP в плазме позволяет оценить тяжесть и прогнозировать дальнейшее течение таких патологических состояний, как хроническая сердечная недостаточность [7], острая сердечная недостаточность [30], стенокардия [9], острый коронарный синдром [24], кардиомиопатия [21], артериальная и легочная гипертензии, включая тромбоэмболию легочной артерии [6, 16]. Повышение уровня NT-proBNP у больных с почечной недостаточностью является наиболее ранним признаком водной перегрузки организма [25], а измерение уровня NT-proBNP у больных, получающих заместительную почечную терапию, позволяет оптимизировать проведение диализных процедур [17].

Таким образом, на рубеже XX и XXI вв. в руках клиницистов появился лабораторный метод,

позволяющий непосредственно у постели больного проводить объективную оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку возникновение любых «некомфортных» условий для работы сердца, будь то нагрузка объемом, давлением или недостаток кислорода, приводит к выбросу кардиомиоцитами мозгового натрийуретического пептида. Учитывая тот факт, что оперативное вмешательство и ранний послеоперационный период могут оказывать негативное влияние на сердце, то возникла идея прогнозировать исход операций и периоперационные сердечно-сосудистые осложнения на основе изменений плазменной концентрации NT-proBNP [2–5, 13, 19, 20, 32]. Метаанализ, проведенный в 2009 г. [26], включил в себя все проспективные исследования, имевшиеся на тот период, где изучалась связь между периоперационным уровнем BNP, NT-proBNP с краткосрочными (до 43 дней после операции) и долгосрочными (более 6 мес после операции) сердечно-сосудистыми осложнениями или смертью. Были проанализированы данные 15 публикаций (4856 пациентов). Результаты метаанализа показали, что повышенные уровни как BNP, так и NT-proBNP у больных, подвергающихся большим несердечным операциям, имеют высокую корреляционную связь с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью от всех причин как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде.

О повышенном интересе анестезиологов к исследованию BNP и NT-proBNP в периоперационном периоде говорит красноречивое название статьи, вышедшей в 2009 г. в итальянском журнале анестезиологов (*Minerva Anestesiol.*): «Что анестезиологам надо знать о В-типе натрийуретического пептида». Авторы публикации дают подробную информацию о физиологии и патофизиологии натрийуретических пептидов, а также рекомендации по определению их уровня в крови у пациентов как во время анестезии, так и у больных в отделении неотложной терапии [22]. Несмотря на высокий интерес клиницистов к изучению натрийуретических пептидов (PubMed в настоящее время выдает 3220 статей по данной тематике), встречаются лишь единичные работы, посвященные исследованию влияния регионарной анестезии на уровень BNP и NT-proBNP в крови. Так, группа авторов из Германии опубликовала результаты своего исследования, в котором они оценивали влияние длительной грудной эпидуральной анальгезии на плазменный уровень ANP и BNP у пациентов, имеющих

повышенные риски кардиальных осложнений, и подвергнувшихся большим абдоминальным операциям [29]. В группе больных, получающих длительную эпидуральную инфузию бупивакаина и суфентанила, в раннем послеоперационном периоде были достоверно ниже частота сердечных сокращений, плазменные концентрации адреналина, ANP и BNP, по сравнению с пациентами, получающими пациент-контролируемую анальгезию. Авторы сделали вывод, что длительная эпидуральная инфузия местного анестетика и наркотического анальгетика создает для сердца более комфортные условия работы, что сопровождается уменьшенным выбросом кардиомиоцитами BNP.

Аналогичные результаты получили исследователи из Дании [18], показавшие, что высокая грудная эпидуральная анальгезия улучшает работу сердца у пожилых пациентов в кардиохирургии, что подтверждается более низкими послеоперационными значениями NT-proBNP. В то же время в сети PubMed нам встретилась единственная работа японских исследователей, анализирующих уровень предсердного натрийуретического пептида в зависимости от инфузионной нагрузки при спинальной анестезии у пожилых пациентов, оперированных на сосудах нижних конечностей [23]. Авторами были проанализированы 2 группы больных по 10 человек в каждой. 1-я группа получила предварительную инфузию 6% гидроксипроксиэтилкрахмала в дозе 8 мл/кг, 2-я группа не получала никакой предварительной инфузии. В результате было выявлено, что систолическое артериальное давление снизилось значительно на 10-й и 30-й мин после спинальной анестезии в обеих группах, и не было зарегистрировано никакой разницы между группами в частоте возникновения гипотензии. Зафиксировано снижение концентрации ANP на 23% во 2-й группе и повышение на 86% в группе гидратации. Учитывая малое количество исследований, посвященных оценке периоперационных изменений NT-proBNP при спинальной анестезии, нами было предпринято изучение динамики данного пептида у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, оперированных в условиях спинальной анестезии.

Цель исследования – изучить динамику NT-proBNP у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в интра- и раннем послеоперационном периоде, оперированных в условиях общей и спинальной анестезии.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный характер. У 62 пациентов мужского пола были выполнены операции открытой аденомэктомии по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Средний возраст больных составил $68,4 \pm 4,5$ года. Все пациенты имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (постинфарктный кардиосклероз, артериальную гипертензию II–III ст., хроническую сердечную недостаточность I–IIA). В зависимости от вида анестезии все больные были разделены на 2 группы. 1-я группа включала 32 пациента, которые отказались от спинальной анестезии, поэтому им вмешательства выполнены в условиях сбалансированной общей анестезии. Индукцию анестезии проводили фентанилом (0,05–0,1 мг) и пропофолом (2 мг/кг). Перевод на ИВЛ осуществляли на фоне миоплегии лидокаином (1 мг/кг). В дальнейшем миорелаксация поддерживалась тракриумом. Поддержание анестезии осуществляли смесью закиси азота с кислородом 1:1, пропофолом и фентанилом. 2-я группа состояла из 30 больных, которым операции выполнены в условиях спинальной анестезии (маркаин-спинал 0,5%). Верхний уровень сенсорного блока не превышал Th9–Th10. Послеоперационное обезболивание в группах было одинаковым и заключалось комбинации НПВС (кеторолак) и наркотических анальгетиков (промедол).

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы в периоперационном периоде изучалась вариабельность ритма сердца по данным компьютерной ритмокардиографии. Оценивалась динамика стрессового индекса – индекса Баевского (SI). Уровень NT-proBNP определялся по технологии «point of care» иммунохроматографическим методом с помощью анализатора DXPRESS и картриджей (Life Sign, США). Верхняя граница нормы (cut point), определенная фирмой-изготовителем картриджей, составила 125 pg/ml у больных в возрасте до 75 лет и 450 pg/ml старше 75 лет. Исследование проводилось за 1 ч до операции и через 1, 12 и 24 ч после операции. Интраоперационный мониторинг включал в себя: АД, ЧСС, SpO₂, ЭКГ, SI. Объем кровопотери в группах был одинаковым и составил 300 ± 50 мл. Объем инфузии в течение первых сут в сравниваемых группах был различным и составил в 1-й группе 1600 ± 250 мл, во 2-й группе – 2700 ± 250 мл.

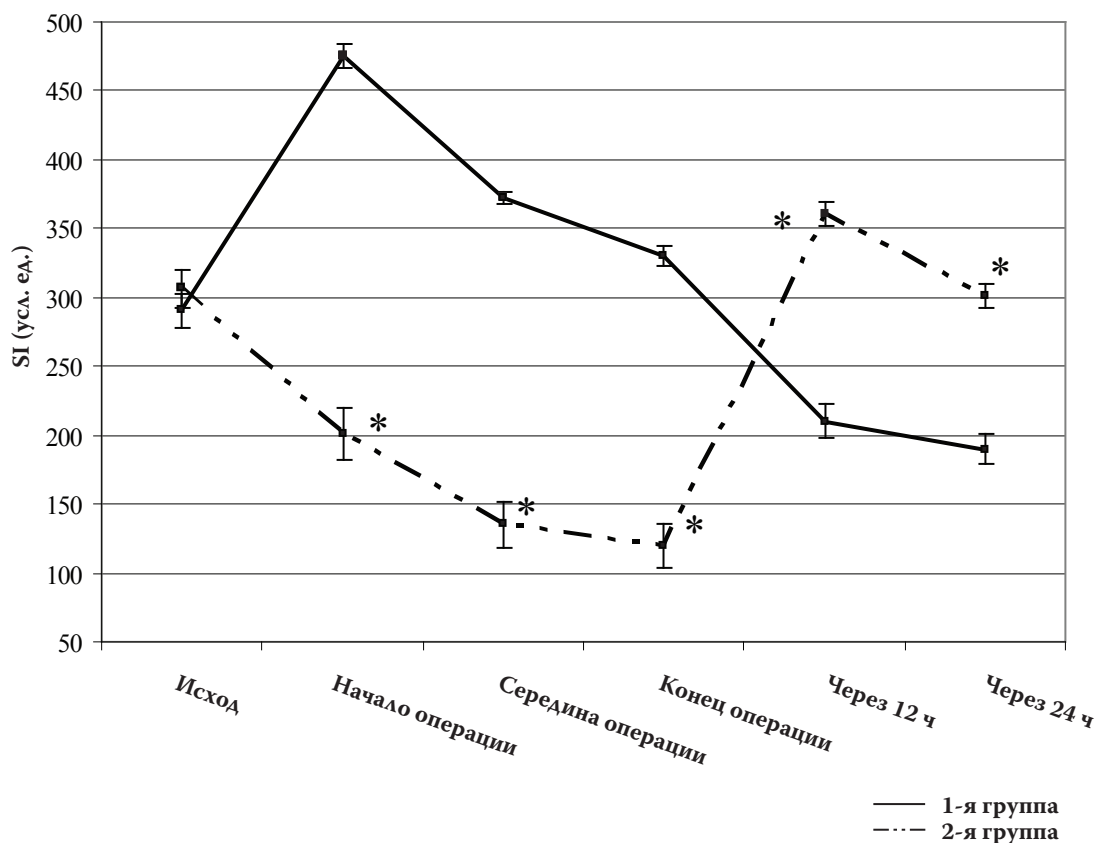
Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета Statistica v. 6.0 (StatSoft) и Microsoft Excel. Оценка средних значений дается в виде среднего арифметического $M \pm m$, где m – ошибка среднего значения. Достоверность различия средних величин оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Интраоперационные значения АДср у больных 1-й группы составили $107,1 \pm 2,8$ мм рт. ст., что на 13% больше, чем во 2-й группе, где величина АДср не превышала $93,4 \pm 1,8$ мм рт. ст. Через 12 ч после операции значения АДср в сравниваемых группах достоверно не различались.

На рисунке представлена динамика значений SI в исследуемых группах. У всех больных, оперированных в условиях сбалансированной общей анестезии, регистрировался сдвиг вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатического звена вегетативной нервной

системы. Данные изменения были особенно выражены в начале и середине операции. Так, значения SI в начале операции были на 64,2%, в середине операции на 28,5%, а в конце на 14,2% выше исходных данных. Через 12 и 24 ч после операции величина SI снижалась и составила соответственно $210,5 \pm 4,7$ усл. ед. и $190,8 \pm 4,1$ усл. ед., что было ниже исходных значений соответственно на 25 и 33%. У пациентов, оперированных в условиях спинальной анестезии, не выявлено достоверных интраоперационных изменений показателей SI, что указывало на отсутствие повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Значения SI в середине и конце операции были в 2 раза ниже, чем в 1-й группе. Однако через 12 и 24 ч у пациентов 2-й группы отмечалось увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. При этом значения SI повысились соответственно в 3 и 2,5 раза по отношению к данным в конце операции и были выше аналогичных значений в 1-й группе соответственно в 1,8 и 1,5 раза.



Динамика стрессового индекса (SI) в периоперационном периоде

* $p < 0,05$ статистически достоверные различия по отношению к данным другой группы.

Динамика уровня NT-проBNP в плазме крови (пк/моль) в группах (M±m)

| Группы больных | Исход | Операция | Через 12 ч п/о | Через 24 ч п/о |
|-------------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| 1-я группа (n=32) | 608±124,2 | 534,3±139,5 | 374,6±92,8 | 490,4±118,1 |
| 2-я группа (n=30) | 662,2±128,9 | 505±130,1 | 1310,2±237* ** | 901,3±104,7* |

* $p < 0,05$ статистически достоверные различия по отношению к данным другой группы.

** $p < 0,05$ статистически достоверные различия по отношению к данным предыдущего этапа исследования.

В таблице представлена динамика уровня пропептида NT-проBNP в плазме крови в исследуемых группах в периоперационном периоде. Как видно, исходные значения пептида в исследуемых группах достоверно не различались. Среди больных, оперированных в условиях сбалансированной общей анестезии, не зарегистрировано достоверных изменений изучаемого показателя на всех этапах исследования. У пациентов 2-й группы через 12 ч после операции отмечалось увеличение значений NT-проBNP в плазме крови в 2,5 раза с 505 ± 130 пк/моль до $1310,2 \pm 237,6$ пк/моль. Через 24 ч уровень NT-проBNP в плазме крови больных 2-й группы снижался на 32%, но тем не менее превышал значения в 1-й группе более чем в 2 раза. Клинически в раннем послеоперационном периоде только у одного больного были зафиксированы признаки острой сердечной недостаточности, которая была купируема с помощью мочегонных и вазодилататоров.

Повышение нагрузки на сердечно-сосудистую систему у пациентов 2-й группы развивается по мере снижения симпатической блокады и уменьшения емкости сосудистого русла. Большой объем инфузионной поддержки, проводимый во время операций, выполненных в условиях спинальной анестезии, создает условия для перегрузки объемом у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией в раннем послеоперационном периоде, когда после регресса симпатического блока возникает несоответствие

между объемом крови и емкостью сосудистого русла.

Выводы

У пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, оперированных в условиях спинальной анестезии, в раннем послеоперационном периоде, по мере регресса симпатического блока, регистрируются признаки сердечной недостаточности, что проявляется в повышении уровня NT-проBNP более чем в 2 раза одновременно с ростом симпатических влияний на сердечный ритм.

Исходя из полученных данных, можно предположить, что инфузионная поддержка больным пожилого и старческого возраста, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию и оперированных в условиях спинальной анестезии должна быть лимитированной. Коррекцию возникающей гипотонии, необходимо проводить не внутривенными вливаниями различных растворов, а адrenomиметиками.

Лабораторный мониторинг NT-проBNP в периоперационном периоде у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией помогает выявить больных с ранней доклинической формой сердечной недостаточности, что позволяет провести своевременную корригирующую терапию.

Литература

1. Андреев Д. А. Натрийуретические пептиды В-типа при сердечной недостаточности: диагностика, оценка прогноза и эффективности лечения // *Лабораторная медицина*. 2003; 6: 42–46.
2. Козлов И. А., Харламова И. Е. Повышенный уровень натрийуретического пептида В-типа (NT-проBNP) как фактор риска у кардохиргических больных // *Общая реаниматология*. 2010; VI (1): 49–55.
3. Мороз В. В., Добрушина О. Р., Стрельникова Е. П., Корниенко А. Н., Зинина Е. П. Предикторы кардиальных ослож-

нений операций на органах брюшной полости и малого таза у больных пожилого и старческого возраста // *Общая реаниматология*. 2011; VII (5): 28–33.

4. Мороз В. В., Никифоров Ю. В., Кричевский А. А., Асеев В. М., Гусева О. Г. и др. Значение сердечного пептида NT-проBNP в оценке риска ревазуляризации миокарда у больных со сниженной фракцией изгнания левого желудочка // *Общая реаниматология*. 2010; VI (2): 38–42.
5. Шумаков Д. В., Шевченко О. П., Орлова О. В. и др. Прогностическое значение натрийуретического пептида В-типа

- у кардиохирургических больных // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. 2007; (1): 54–61.
6. *Allanore Y., Borderie D., Meune C. et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers // *Arthritis Rheum.* 2003; (48): 3503–3508.
 7. *Alter P., Rupp H., Rominger M.B., Vollrath A. et al.* B-type natriuretic peptide and wall stress in dilated human heart // *Mol Cell Biochem.* 2008; 314: 179–191.
 8. *Azzazy H. M., Christenson R.H.* B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics // *Heart Fail. Rev.* 2003; 8: 315–320.
 9. *Bibbins-Domingo K., Gupta R., Na B., Wu Alan H.B., Schiller N.B., Whooley M.A.* N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease // *JAMA.* 2007; 297 (2): 169–176.
 10. *De Bold A.J.* Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart // *Science.* 1985; 230 (4727): 767–770.
 11. *De Bold A. J., Boreinstein H. B., Veress A. T., Sonnenberg H.A.* A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats // *Life Sci.* 1981; 8: 89–94.
 12. *De Bold A.J.* Thirty years of research on atrial natriuretic factor: historical background and emerging concepts // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2011; 89 (8): 527–531.
 13. *Feringa H. H., Bax J. J., Elhendy A., de Jonge R. et al.* Association of plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass // *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 111–115.
 14. *Franke J., Frankenstein L., Schellberg D., Bajrovic A. et al.* Is there an additional benefit of serial NT-proBNP measurements in patients with stable chronic heart failure receiving individually optimized therapy? // *Clinical Research in Cardiology.* 2011; 100 (12): 1059–1067.
 15. *Hall C.* Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP // *Eur. J. Heart. Fail.* 2004; 6 (3): 257–260.
 16. *Hildebrandt P., Boesen M., Olsen M. et al.* N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for leftventricular dimensions and prognosis // *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 15: 313–317.
 17. *Jacobs L. H., Mingels A. M., Wodzig W.K., van Dieijen-Vissers M. P., Kooman J.P.* Renal dysfunction, hemodialysis, and the NT-proBNP/BNP ratio // *Am. J. Clin. Pathol.* 2010; 134 (3): 516–517.
 18. *Jakobsen C. J., Bhavsar R., Nielsen D. V., Ryhammer P.K. et al.* High Thoracic Epidural Analgesia in Cardiac Surgery: Part 1-High Thoracic Epidural Analgesia Improves Cardiac Performance in Cardiac Surgery Patients // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012; Jul 5. [Epub ahead of print].
 19. *Kaneko T.* Preoperative NT-proBNP predicts perioperative cardiac events in hip joint fracture surgery of the elderly // *Masui.* 2012; 61 (6): 574–578.
 20. *Mahla E. M., Baumann A., Rehak P. et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery // *Anesthesiology.* 2007; 106: 1088–1095.
 21. *Maron B.J., Tholakanahalli V.N., Zenovich A. G. et al.* Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 2004; 109: 984–989.
 22. *Noveanu M., Hartwiger S., Mueller C.* What anesthesiologists should know about B-type natriuretic peptide // *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75: 698–702.
 23. *Ogata K., Fukusaki M., Miyako M., Tamura S. et al.* The effects of colloid preload on hemodynamics and plasma concentration of atrial natriuretic peptide during spinal anesthesia in elderly patients // *Masui.* 2003; 52 (1): 20–25.
 24. *Omland T., Persson A., Ng L. et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes // *Circulation.* 2002; 106: 2913–2918.
 25. *Prnjavorac B., Abduzaimović K., Jukić J., Sejdinović R. et al.* Use of amino-terminal pro-B type natriuretic peptide as the parameter for long-term monitoring of water overload in patient with chronic kidney diseases // *Med. Glas. Ljek komore Zenicko-doboj kantona.* 2011; 8 (1): 116–120.
 26. *Ryding, Alisdair D.S. Kumar, Saurabh, Worthington, Angela M., Burgess, David.* Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Noncardiac Surgery: A Meta-analysis // *Anesthesiology.* 111 (2): 311–319.
 27. *Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.* A new natriuretic peptide in porcine brain // *Nature.* 1988; 3: 332 (6159): 78–81.
 28. *Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H.* C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 168: 863–870.
 29. *Suttner S., Lang K., Piper S.N., Schultz H. et al.* Continuous intra- and postoperative thoracic epidural analgesia attenuates brain natriuretic peptide release after major abdominal surgery // *Anesth Analg.* 2005; 101 (3): 896–903.
 30. *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; 98 (3): 386–390.
 31. *Weber M., Hamm C.* Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NTproBNP in clinical routine // *Heart.* 2006; 92: 843–849.
 32. *Yeh H. M., Lau H. P., Lin J. M. et al.* Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery // *Br. J. Surg.* 2005; 92: 1041–1045.