

Natriuretic peptides and heart failure – useful in early diagnosis

Nátriuretické peptidy a srdcové zlyhávajúce – pomoc pri včasnej diagnostike ochorenia

Murín J¹, Rajecová O², Daňová K³, Pivovarníková H⁴, Margóczy R⁵, Pernický M¹, Kamenský G⁶

¹I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Rajecová O, Danova K, Pivovarnikova H, Margoczy R, Pernický M, Kamenský G. **Natriuretic peptides and heart failure – useful in early diagnosis.** Cardiology Lett. 2014;23(5):348–352

Abstract. Chronic heart failure is today an epidemic disease and every rehospitalization of a patient increases his mortality and morbidity. A bad prognosis of heart failure can be influenced by an early diagnosis and treatment of the disease. Part of heart failure diagnostics is not only clinical examination of the patient but also investigation of his serum NT-proBNP biomarker. The value of serum NT-proBNP at admission not only states the presence of heart failure but can also tell us the prognosis of the patient. The value at discharge can show us how successful we were in the hospital treatment, but can also tell us the further prognostic risk of the patient.

We try to bring here useful, practical information about the serum NT-proBNP biomarker in heart failure, with cut-off values for diagnosis of acute and chronic heart failure included.

Early and intensive heart failure treatment, guided by monitoring of serum NT-proBNP parameters, can improve long-term prognosis of heart failure.

Key words: heart failure – acute heart failure – diagnosis of heart failure – serum NT-proBNP – prognosis of heart failure

Murín J, Rajecová O, Daňová K, Pivovarníková H, Margóczy R, Pernický M, Kamenský G. **Nátriuretické peptidy a srdcové zlyhávajúce – pomoc pri včasnej diagnostike ochorenia.** Cardiology Lett. 2014;23(5):348–352

Abstrakt. Chronické srdcové zlyhávajúce má dnes epidemický rozmer výskytu a pri každej hospitalizácii pacienta sa zvyšuje jeho mortalita a morbidita. Zlý prognózu ochorenia možno ovplyvniť včasnou diagnostikou ochorenia. Súčasťou diagnostiky okrem klinického vyšetrenia je i stanovenie sérového biomarkera NT-proBNP. Jeho hodnota pri prijatí chorého odhaľuje nielen prítomnosť srdcového zlyhávajúce, ale i jeho prognózu. Hodnota pri prepúšťaní chorého zase svedčí o tom, ako úspešní sme boli pri jeho liečbe, ale poukazuje aj na rizikovosť pacienta v jeho ďalšom posthospitalizačnom období.

Hovoríme o dôvodoch a výhodách vyšetrenia sérového NT-proBNP pri srdcovom zlyhávajúci a pripomínáme dnes používané normy pre diagnostiku akútneho srdcového zlyhávajúce, ale i chronického srdcového zlyhávajúce. Len včasná liečba, a dostatočne intenzívna liečba srdcového zlyhávajúce (monitorovaná sérovými hodnotami NT-proBNP) vie zlepšiť stav chorého a jeho dlhodobú prognózu.

Kľúčové slová: srdcové zlyhávajúce – akútne srdcové zlyhávajúce – diagnostika srdcového zlyhávajúce – NT-proBNP – prognóza srdcového zlyhávajúce

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UN Bratislava, ²Roche Slovensko, s.r.o., Bratislava, ³OLM, Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava, ⁴synlabu slovakia s.r.o., Prešov, ⁵Stredoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb a.s., Banská Bystrica a ⁶V. internej kliniky LFUK a UN Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 20. augusta 2014; prijaté dňa 19. septembra 2014

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, nemocnica Staré mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

Chronické srdcové zlyhávanie (SZ) má dnes formu epidémie (výskyt 2–3 %) v populácii, ale vo veku nad 65 rokov je to vyše 10 % a vo veku medzi 75 a 80 rokov až 20 % (1). Uvádzajú sa pre to najmä dva dôvody – predlžovanie veku a lepšia liečba kardiovaskulárnych (KV) ochorení, ako hypertenzie, infarkt myokardu, arytmií a ďalších ochorení (2).

Diagnostika SZ je klinická a pozostáva z analýzy symptómov a prejavov SZ, niekedy pomáha dobrá odpoveď chorého na liečbu a v poslednej dekáde sa preukázalo, že významné miesto tu majú aj biomarkery (NT-proBNP, BNP, t. j. nátriuretické peptidy v krvi) (3, 4, 5, 6, 7). Včasná diagnostika je dôležitá pre začatie včasnej liečby, a tá je dôležitá nielen pre zlepšenie stavu pacientov, ale predovšetkým pre zlepšenie prognózy týchto závažne chorých.

Poznáme dva typy SZ:

1. „Systolické SZ“ (ejekčná frakcia (EF) býva < 50 %, hodnotená je obvykle pri echokardiografickom vyšetrení), kde viazne vyvrhovacia funkcia ľavej komory (LK). Tu poznáme aj liečbu ochorenia a uplatňujeme ju v praxi (Odporúčania ESC 2012) (8, 9).
2. „Diastolické“ SZ (správnejšie SZ so zachovalou EF, t. j. s EF > 50 %), kde viazne „plnenie“ LK a kde vyvrhovanie LK je primerané či dostatočné. Liečbu tohto ochorenia dnes nepoznáme – liečime komorbiditu a používame i liečbu systolického SZ (8). Práve v oblasti „diastolického SZ“ očakávame od včasnejšej diagnostiky prítomnosti ľavokomorovej dysfunkcie či SZ lepší výsledok liečby so zlepšením prognózy chorých.

Miesto nátriuretických peptidov pri srdcovom zlyhávaní

a) Čo sú nátriuretické peptidy (NP) a aké majú účinky?

Ide o tri hlavné hormóny: ANP (atriálny NP), BNP (mozgový, brain, NP) a CNP (C-typ NP), ktoré udržiavajú kardio-renálnu homeostázu. ANP a BNP sú syntetizované najmä v srdci a CNP najmä v endotelových bunkách (10, 11). Sú syntetizované ako pre-prohormóny, ktoré sú následne rozštiepené a tak vznikajú ich biologicky aktívne formy (ANP, BNP a CNP) (12, 13, 14). NT-proBNP je hormonálne neaktívna časť molekuly proBNP (15).

NP, produkované v kardiomyocytoch (v dôsledku hemodynamického alebo neuro-endokrinného dráždenia), pôsobia na cieľových bunkách prostredníctvom špecifických receptorov – sGC (solubilná guanylát-cykláza): jednak typu A (pre pôsobenie ANP a BNP), ale i typu B (pre pôsobenie CNP). Aktiváciou týchto receptorov v bunke sa zvyšuje koncentrácia cGMP a prispieva k diuretickému, nátriuretickému a vazorelaxačnému účinku (arteriálne i venózne pôsobenie), k účinkom inhibujúcim renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), ale aj sympatikový nervový systém (SNS), a k účinkom interferujúcim s aterosklerózou (t. j. k účinkom antifibrotickým,

antihypertrofickým, antiapoptotickým, protizápalovým, vaskuloregeneračným a lipolytickým) (10, 11, 16, 17, 18, 19).

Vzhľadom na uvedené dôvody sa NP považujú i za „dirigentov či hráčov“ v procese KV remodelácie a v procese vývoja srdcového zlyhávania. A neseritid (vlastne NP) je navrhovaný aj do liečby SZ.

b) Diagnostická a prognostická úloha nátriuretických peptidov

Oba typy NP (ANP, BNP) stúpajú v krvi paralelne a úmerne stupňu ľavokomorovej dysfunkcie a hemodynamického stresu, ale nerozlišujú navzájom od seba systolické alebo „diastolické“ SZ (20). Vieme tiež (skúsenosti autorov, publikované), že hodnota NP v krvi je spoľahlivým markerom prognózy jednak pri akútnom SZ, ale aj pri chronickom SZ (21, 22). V prípade chronického SZ dlhodobé monitorovanie NT-proBNP alebo BNP v krvi sa spája s prognózou pacientov, ale aj patogenetickým vývojom ochorenia, t. j. s ventrikulárnou remodeláciou, malígnymi ventrikulárnymi arytmiami, hospitalizáciou pre SZ, potrebou transplantácie liečby a s mortalitou (22). Tento prognostický odhad sérovej hladiny NP platí pre oba typy SZ (systolické i „diastolické“) (23). Stále však nemáme jednoznačné dôkazy, že liečba SZ, riadená monitorovaním sérových NP, je klinicky užitočnejšia než je liečba riadená symptómami chorého (štúdia PRIMA, 24). Aj tak sa však monitorovanie sérových NP ukazuje ako užitočné v liečbe SZ, v jej intenzite i trvaní.

NP dokážu tiež skôr odhaliť osobu s rizikom vývoja SZ, napríklad osoby s viacerými KV rizikovými faktormi, osoby po KV príhode a podobne (25). NP majú dôležitú úlohu pri SZ pri monitorovaní „neuro-hormonálnej liečby“, t. j. pri jej trvaní, pri jej intenzite, t. j. s „našepkaním“, aké treba podať konkrétnemu pacientovi dávky liečiv na SZ.

Týka sa to akútneho SZ (rýchlejšia diagnostika a tým aj liečba na oddelení intenzívnej starostlivosti upozorňuje, kedy pacient môže ísť na oddelenie a potom i domov, odhadne prognózu a potrebu následnej liečby), ale i chronického SZ (ako je uvedené). Liečba SZ, monitorovaná hladinou NP v krvi, redukuje mortalitu, morbiditu, rehospitalizácie a zlepši i kvalitu života chorých (26, 27, 28, 29). Len osoby ≥75 rokov majú benefit nižší, najskôr asi pre vysoký vek a sprievodné komorbidity (28).

c) Rozdiely medzi nátriuretickými peptidmi (NT-proBNP a BNP)

Existujú viaceré rozdiely medzi nátriuretickými peptidmi (biomarkermi), ktoré poukazujú na to, že NT-proBNP je potenciálne užitočnejším klinickým markerom ako BNP, napríklad:

1. NT-proBNP má šesťkrát dlhší biologický polčas (jednu až dve hodiny) ako BNP (22 minút), menší vplyv zmeny polohy a akútneho fyzického stresu (30, 15).

2. NT-proBNP má menšiu biologickú variabilitu ako BNP, menšie kolísanie koncentrácie v priebehu dňa (o 20 – 30 %) a normálne koncentrácie bývajú trikrát vyššie ako je to v prípade BNP (31).
3. Pri NT-proBNP bývajú zmeny sérových koncentrácií pri srdcovom poškodení, vrátane SZ, päťkrát vyššie, ako je pri BNP (32).
4. NT-proBNP má dlhšiu stabilitu vo vzorke krvi pacienta v porovnaní s BNP (NT-proBNP v EDTA-plazme a v heparinizovaných vzorkách má stabilitu pri izbovej teplote tri dni, pri teplote 4 °C aj dlhšie; BNP v EDTA-plazme je labilnejším parametrom jednak pri izbovej teplote, ale aj pri teplote 4 °C, stabilita býva < 4 hodiny a BNP sa nemôže preto odoberať do heparinizovaných skúmaviek, vyžaduje sa EDTA plazma (33, 34, 35).
5. Hodnoty sérového NT-proBNP sú užitočnejšie ako sérové hodnoty BNP pri skríningu LK dysfunkcie (36).
6. Hodnoty sérového NT-proBNP sa javia byť lepším markerom akútneho SZ ako sérové hodnoty BNP a tiež pri diagnostike SZ so zachovalou ejekčnou frakciou ľavej komory (37).
7. NT-proBNP sa ukázal ako lepší biomarker v porovnaní s BNP pri predikcii mortality a morbidita (významne), alebo rehospitalizácií pre SZ (významne) v štúdií Val-HeFT (38).

8. Vyšší stupeň štandardizácie (15).

- d) Ako hodnotíme náatriuretické peptidy v sére pri diagnostike srdcového zlyhávania

Pri akútnom srdcovom zlyhávaní je rozhodovacia „vstupná“ (diagnostická) hodnota NT-proBNP > 300 ng/l a ďalšie usmernenie tejto hodnoty treba vykonať zohľadnením veku (**tabuľka 1**).

Optimálne diagnostické rozhodovacie hodnoty (NT-proBNP) pre diagnostiku prítomnosti SZ sa zisťovali v štúdií ICON (International Collaborative of NT-proBNP) (5, 39). Táto štúdia bola dôležitá z hľadiska preukázania užitočnosti vyšetřovania sérového NT-proBNP pre diagnostiku a aj pre odhad krátkodobej prognózy osôb s dýchavičnosťou a s podozrením na akútne SZ. ESC odporúčania (2012) pre diagnostiku a liečbu chronického SZ uvádzajú vyšetřenie sérových NP jednak na vylúčenie alternatívnych príčin dyspnoe, ako je SZ a tiež na získanie prognostickej informácie o ochorení, ak ide o SZ – odporúčanie je v triede IIa s úrovňou dôkazov C (8).

Pri stabilnom chronickom SZ je rozhodovacia vstupná diagnostická hranica NT-proBNP podľa veku (**tabuľka 2**).

Tabuľka 1 Vstupné rozhodovacie hodnoty NT-proBNP pre akútne srdcové zlyhávanie podľa veku (5, 38)

Table 1 Optimal cut-offs of NT-proBNP at the diagnosis of heart failure in patients presenting with acute dyspnoea according to age (5, 38)

Kategória (Category)	Optimálna hranica ng/l (Optimal cut-point ng/l)	Senzitívnosť % (Sensitivity %)	Špecifickosť % (Specificity %)	PPV %	NPV %	Správnosť % (Accuracy %)
Potvrdenie dg. (Rule in cut-point)						
< 50 rokov (years) (n = 184)	450	97	93	79	99	94
50 – 75 rokov (years) (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 rokov (years) (n = 535)	1 800	85	73	92	55	83
Vylúčenie dg. (Rule out cut-point)						
Všetci pacienti (All patients)	300	99	60	77	98	83

NPV – negatívna prediktívna hodnota (negative predictive value), PPV – pozitívna prediktívna hodnota (positive predictive value)

Tabuľka 2 Vstupné rozhodovacie hodnoty NT-proBNP pre stabilné chronické srdcové zlyhávanie podľa veku (40)

Table 2 Optimal cut-offs of NT-proBNP – non acute, exclusion of heart failure according to age (40)

Kategória (Category)	Optimálna hranica ng/l (Optimal cut-point ng/l)	Senzitívnosť % (Sensitivity %)	Špecifickosť % (Specificity %)	PPV %	NPV %	Správnosť % (Accuracy %)
Platná hranica (Rule in cut-point)						
< 75 rokov (years) (n = 2 264)	125	88	92	96,7	80,6	
> 75 rokov (n =)	450					
Vylúčenie dg. (Rule out cut-point)						
Všetci pacienti (All patients)	< 125					

NPV – negatívna prediktívna hodnota (negative predictive value), PPV – pozitívna prediktívna hodnota (positive predictive value)

Záver

Včasná detekcia prítomnosti SZ je dôležitá pri akútnom i chronickom SZ. Od toho závisí skoršia liečba ochorenia, a tá je lepšia ako neskoršia liečba vzhľadom na morbiditu a mortalitu, ale aj rehospitalizácie.

Hodnota NT-proBNP v sére sa pri prepustení pacienta z nemocnice po zvládnutí akútneho SZ spája s dlhodobou prognózou chorého. Súčasne sa NT-proBNP stáva aj užitočným (úspešným) „monitorom“ ako máme chorého so SZ po prepustení liečiť. Hodnota NT-proBNP v sére totiž upozorňuje, či treba zintenzívniť liečbu hypertenzie, dyslipidémie alebo diabetu či ďalších rizikových faktorov, a tiež na to, že pacienta treba liečiť tak, aby sérová hodnota NT-proBNP klesla, najlepšie pod hodnotu $\leq 1\,000$ pg/ml a s kontrolou každé tri mesiace (41, 42). Týka sa to však aj liečby prítomných KV ochorení, ako je liečba ischemickej choroby srdca a samozrejme aj liečby samotného SZ. Dôležité sú nielen použité osvedčené lieky pre SZ, ale aj ich správne dávkovanie.

Návrh kontrol sérového NT-proBNP v súvislosti so zhoršením stavu pacienta so SZ, teda pri akútnom SZ, je takýto: diagnostické vyšetrenie pri klinickom zhoršení stavu pacienta (ambulantné či hospitalizačné), u hospitalizovaného pacienta je vhodné vyšetrenie pri prepustení a v ambulancii kardiologickej či internistickej (najlepšie na ambulancii SZ), optimálne týždeň či dva po prepustení pre akútne SZ a potom (asi) na konci 3. a 6. mesiaca. Jestvujú písomné doklady, že skoršia a intenzívnejšia liečba pacienta pri a po akútnom SZ zlepšuje prognózu chorých a znižuje rehospitalizácie.

Literatúra

- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. doi:10.1016/j.ejheart.2008.08.005
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and stroke Statistics 2011 Update: a report from AHA. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
- Bishu K, Deswal A, Chen H, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012;164:763-770.
- Lee CY, Burnett JR. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007;12:131-142.
- 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.
- Troughton R, Felker M, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J* 2014;35:16-24.
- Thygesen L, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC WG on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:2001-2006.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: A report of the ACC Foundation and AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810-1852.
- Levis ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
- Lee CY, Burnett JC jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 2007;12:131-142.
- Rubattu S, Volpe M. The atrial natriuretic peptide: a changing view. *J Hypertens* 2001;19:1923-1931.
- Tonne JM, Campbell JM, Cataliotti A, et al. Secretion of glycosylated pro-B-type natriuretic peptide from normal cardiomyocytes. *Clin Chem* 2011;57:864-873.
- Chauhan SD, Hobbs AJ, Ahluwalia A. C-type natriuretic peptide: new candidate for endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1878-1881.
- Focaccio A, Volpe M, Ambrosio G, et al. Angiotensin II directly stimulates release of atrial natriuretic factor in isolated rabbit hearts. *Circulation* 1993;87:192-198.
- Bruneau BG, de Bold AJ. Selective changes in natriuretic peptide and early response gene expression in isolated rat atria following stimulation by stretch or endothelin-1. *Cardiovasc Res* 1994;28:1519-1525.
- Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, et al. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use and implication in cardiovascular diseases. *Am Hypertens* 2008;21:733-741.
- Bordicchia M, Liu D, Amri A-Z et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest* 2012;122:1022-1036.
- Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:577-585.
- Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. for the Great Network. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: The Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol* 2013;168:2186-2194.
- Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Burnett JC jr. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of chronic heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;5:501-514.
- van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1498-1506.
- Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66-74.
- Eurlings LWM, van Pol PEJ, Kok WE, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide targets (PRIMA study). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2090-2100.

25. Bhardwaj A, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided management of acutely destabilized heart failure. Rationale and treatment algorithm. *Critical Pathways Cardiol* 2009;8:146-150.
26. Motiwala SR, Januzzi JL. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure. *Clin Pharm Therap* 2013;93:57-67.
27. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2 686 patients in 12 randomized trials *PLoS ONE* 2013;8:e58287.
28. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006;175:611-617.
29. Wu AH, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:355–358.
30. Mentz RJ, Felker GM. Natriuretic peptide-guided therapy for heart failure. *Circ J* 2011;75:2031-2037.
31. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 2005;108:23-36.
32. Pereira M, Azevedo A, Severo M, Barros H. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide after storage at –20 degrees C or –80 degrees C. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:1171-1174.
33. Chien TI, Chen HH, and Kao JT. Comparison of Abbott AxSYM and Roche Elecsys 2010 for measurement of BNP and NT-proBNP. *Clin Chim Acta* 2006;369:95–99.
34. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, et al. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:942-944.
35. De Lemos JA, McGuire DK, Khera A., Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J* 2009;157:746-753.
36. 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 Failur* 2005;11:S9-S14.
37. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the valsartan heart failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52:1528-1538.
38. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients (International Collaborative of NT-proBNP Study). *Eur Heart J* 2006;27:330-337.
39. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:2001-2006.
40. Gustafsson F, Badskjaer J, Hansen FS, et al. Value of N-Terminal proBNP in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in primary care patients referred for echocardiography. *Heart Drug* 2003;3:141-146.
41. Januzzi JL, Rehman SU. Use of amino-terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1881-1889
42. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997-1003.