

Association of serum N-Terminal pro BNP in the Prediction of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Systolic Ventricular Dysfunction

Samad Golshani¹,
Babak Bagheri¹,
Ali Ghaemian¹,
Vahid Mokhberi¹,
Soheil Azizi¹,
Alireza Khaninian²,
Mehdi Nemati³

¹ Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Psychiatry & Behavioral Sciences Research Center, Department of Statistics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Resident in Cardiology, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 8, 2013 ; Accepted December 26, 2013)

Abstract

Background and purpose: Annually heart failure includes about three million emergency outpatient visits in the United States. In heart failure NT-proBNP will be released in response to increased myocardial stretch

Materials and methods: This study was conducted in 80 individuals attending Fatemeh Zahra Hospital, in Sari, 2010-2011. Patients with GFR \leq 60, age \geq 75, atrial fibrillation (AF) and hypertension (BP \geq 160.100) were excluded. The patients were carefully examined and 60 patients with DHF were divided into three groups; Group1 LVEF \leq 30%, group 2 LVEF \leq 31-39%, group 3 LVEF \leq 40-49%. Twenty healthy people with normal LVEF \geq 50% were also studied to determine the cut point.

Results: The highest level of NT-pro BNP was observed in group 1 (5370.10 ± 1781.90) and the lowest level was seen in group 4 (36.75 ± 24.32). Significant differences were found between the groups in NT-pro BNP level ($P < 0.001$). Also, incomplete and reverse correlation was observed between LVEF values and serum level NT-pro BNP ($R = -0.699$).

Conclusion: When LVEF reduced NT-pro BNP levels increased significantly which indicates an incomplete and reverse correlation between them. This finding allows using NT-pro BNP level for approximate estimation of ejection fraction in clinical practices.

Keywords: DHF, NT-pro BNP, LVEF

ارتباط سطح سرمی N-Terminal pro BNP و کسر جهش بطن چپ در بیماران با نارسایی سیستول قلبی

صمد گلشنی^۱
بابک باقری^۱
علی قائمیان^۱
وحید مخبری^۱
سهیل عزیزی^۱
علیرضا خلیلیان^۲
مهدی نعمتی^۳

چکیده

سابقه و هدف: نارسایی قلبی در آمریکا سالانه حدود ۳ میلیون ویزیت سرپایی اورژانس را شامل می‌شود. در نارسایی قلبی NT-pro BNP و در پاسخ به افزایش کشش میوکارده، از بافت میوکارده بطنی ترشح می‌شود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه روی ۸۰ فرد در بیمارستان حضرت فاطمه زهرا (س) ساری طی سال‌های ۸۹ تا ۹۰ انجام شد. بیماران با $GFR \leq 60$ ، سن ≥ 75 سال، با فیبریلاسیون دهلیزی و فشار خون بالا ($BP > 160/100$) از مطالعه خارج شدند. سپس بیماران به دقت مورد معاینه قرار گرفتند و ۶۰ بیمار مبتلا به نارسایی جبران نشده قلبی در سه گروه ۲۰ نفره با تعداد زن و مرد برابر تقسیم شدند؛ گروه اول: $LVEF \leq 30\%$ ، گروه دوم: $30\% < LVEF \leq 39\%$ و گروه سوم: $LVEF \leq 40\%$ تعداد ۲۰ نفر سالم با $LVEF \geq 50\%$ نیز جهت تعیین Cut Point نرمال وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: در بررسی NT-pro BNP بیشترین میزان مربوط به گروه اول با $1781/90 \pm 5370/10$ و کمترین میزان مربوط به گروه چهارم با $24/32 \pm 36/75$ بود. در مقایسه چهار گروه، اختلاف آماری معنی‌داری در میزان NT-Pro BNP بین گروه‌های مختلف مشاهده شد ($p < 0/001$). بین مقادیر LVEF با سطح سرمی NT-pro BNP همبستگی ناقص و معکوس مشاهده شد ($r = -0/699$).

استنتاج: با کاهش LVEF میزان NT-pro BNP به صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد که بین آن‌ها یک رابطه همبستگی ناقص و معکوس وجود دارد. این امر امکان تخمین تقریبی EF را با توجه به سطح سرمی NT-pro BNP در بالین میسر می‌کند.

واژه‌های کلیدی: نارسایی قلبی جبران نشده، NT-pro BNP، کسر جهشی بطن چپ

مقدمه

که در نهایت باعث عدم توانایی بطن چپ در پمپاژ خون به داخل سیستم شریانی می‌شود (۱). شیوع آن در جمعیت عمومی بین ۸/ تا ۲ درصد است.

نارسایی قلبی (Heart Failure) یک سندرم پیچیده بالینی است که ثانویه به اختلالات ساختار و یا عملکرد قلب (چه به صورت اکتسابی یا توارثی) ایجاد می‌شود

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۴۷-۹۱ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-Mail: dr.babakbagheri@yahoo.com

مؤلف مسئول: بابک باقری: ساری: مرکز آموزشی درمانی حضرت فاطمه زهرا (س)

۱. استادیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دستیار قلب، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۷/۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۱۰/۵

شیوع این بیماری در افراد مسن تر از ۷۵ سال رو به گسترش است (۲). تشخیص اولیه جهت طبقه‌بندی نارسایی قلبی به منظور درمان و تعیین پیش آگهی آن بسیار مهم است. با این وجود، طبقه بندی نارسایی قلبی به دلیل عدم اختصاصی بودن علائم آن و نبود یک استاندارد طلایی تشخیصی، مشکل است (۳).

Brain Natriuretic Peptid (BNP) هورمونی است که به طور غالب در پاسخ به کشش دیواره‌ای بطن‌ها ترشح شده و وجود مقادیر بالای آن نشانه نارسایی قلبی است. در هنگام افزایش کشش دیواره‌ای، کاردیومیوسیت سنتتاز یک پری پروپیتید (PreproBNP) ۱۳۴ اسید آمینه‌ای تولید می‌کند که سپس به صورت یک پپتید تنها و یک پروپیتید ۱۰۸ اسید آمینه‌ای (ProBNP) تجزیه می‌شود. در هنگام ترشح از کاردیومیوسیت‌ها، ProBNP به نسبت ۱:۱ به BNP (۳۲ اسید آمینه‌ای که از نظر فیزیولوژیکی فعال است) و NT-ProBNP (۷۶ اسید آمینه‌ای که فعالیت بیولوژیکی ندارد) شکسته می‌شود (۳، ۴). ناتریورتیک پپتیدها سبب مهار سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون، مهار فعالیت آدرنرژیک، ریلکس شدن میوکارد، افزایش GFR و مهار باز جذب سدیم در کلیه شده، در نتیجه باعث ناتریوروز، دیورز و گشادای عروق می‌شوند (۵، ۶). تعداد زیادی از مطالعات همگروهی بیمارستانی و اپیدمیولوژیک، سودمندی استفاده از BNP NT-pro را در تشخیص نارسایی قلبی و افت عملکرد سیستمیک قلب گزارش کرده اند (۱۵-۵). منطق و فرضیه استفاده از NT-pro BNP جهت تخمین کسر جهشی بطن چپ (LVEF)، به آن علت است که با افت عملکرد سیستمیک قلبی و افزایش کشش (Strain) بطن‌ها، میزان ترشح این هورمون افزایش می‌یابد (۸). در حال حاضر اکوکاردیوگرافی مفیدترین تست تشخیصی برای ارزیابی بیماران با نارسایی قلبی است (۹). با این حال اکو یک تست پر هزینه بوده و اغلب پزشکان در این روش تجربه کافی ندارند (۱۰). اکثر مطالعات قلبی نشان

داده‌اند که با افزایش نارسایی قلبی، NT-pro BNP افزایش می‌یابد، ولی به بررسی تخمین LVEF به کمک سطح سرمی این پپتید پرداخته‌اند و نیز استانداردسازی مناسبی از نظر دسته بندی بیماران بر اساس LVEF صورت نگرفته است (۱۵). در نتیجه هدف از این مطالعه تخمین تقریبی LVEF با توجه به سطح سرمی این هورمون به عنوان جانشین مناسب اکوکاردیوگرافی (که دسترسی مشکل تری دارد) می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه روی ۸۰ فرد در بیمارستان قلب حضرت فاطمه زهرا (س) ساری طی سال‌های ۸۹-۹۰ انجام شد بر اساس مطالعات قلبی (حداکثر ۱۷ نفر در هر گروه بودند) ۲۰ فرد نرمال و ۶۰ فرد بیمار جهت انجام مطالعه انتخاب شدند (۱۵). برای انتخاب این بیماران، از بین بیماران مراجعه کننده به بیمارستان فاطمه زهرا (س) ساری، افراد مبتلا به علائم و نشانه های نارسایی جبران نشده قلبی (DHF) (بدون توجه به اتیولوژی آن) انتخاب شدند. به علت تأثیر نارسایی کلیه، سن، فشار خون و فیبریلاسیون دهلیزی روی NT pro BNP، به ترتیب بیماران با نارسایی کلیه ($GFR \leq 60$)، افراد با سن ۷۵ سال و بالاتر سال، بیماران با فشار خون بالاتر از ۱۶۰/۹۰ و افراد با فیبریلاسیون دهلیزی از مطالعه خارج شدند (۱۱). سپس از بیماران به دقت شرح حال و معاینه فیزیکی به عمل آمد. پس از اطمینان از وجود بیماری، آن‌ها را به سه گروه ۲۰ نفره با تعداد برابر زن و مرد تقسیم شدند (همسان سازی جنسی) گروه‌ها شامل: گروه یک $LVEF \leq 30\%$ ، گروه دو ۳۹ درصد $LVEF \leq 31\%$ ، گروه سه $30\% \leq LVEF \leq 49\%$ بودند. هم‌چنین ۲۰ نفر داوطلب سالم با $LVEF \geq 50\%$ جهت تعیین Cut point نرمال به عنوان گروه چهارم وارد مطالعه شدند. اکوکاردیوگرافی با دستگاه VIVID5 و برای همه افراد انجام شد و کسر جهشی بیماران به روش SIMPSON محاسبه شد. نمونه‌گیری NT pro BNP نیز از همه بیماران در بدو ورود

جدول شماره ۲: میانگین NT-pro BNP به تفکیک جنسیت در هر گروه

گروه	کل Mean±SD	مرد Mean±SD	زن Mean±SD	سطح معنی داری
گروه ۱	۵۳۷۰/۶±۱۷۸۱/۹	۵۷۰۲/۲±۱۹۵۶/۷۰	۴۹۵۶/۱۰±۱۵۶۰/۴۰	p>۰/۰۵
گروه ۲	۲۸۵۶/۲±۱۰۵۵/۶	۳۰۱۱/۳۰±۱۴۴۹/۲۰	۲۷۰۱/۰۰±۴۴۵/۹۷	p>۰/۰۵
گروه ۳	۱۵۲۰/۹±۴۰۶/۷۵	۱۵۰۹/۵±۴۱۳/۰۳	۱۵۳۲/۳۰±۴۲۲/۳۶	p>۰/۰۵
گروه ۴	۳۶/۷۵±۲۴/۳۲۲	۲۹/۹۰±۲۷/۰۹	۴۳/۶۰±۲۰/۲۵	p>۰/۰۵

گروه ۱: LVEF ≤ ۳۰٪

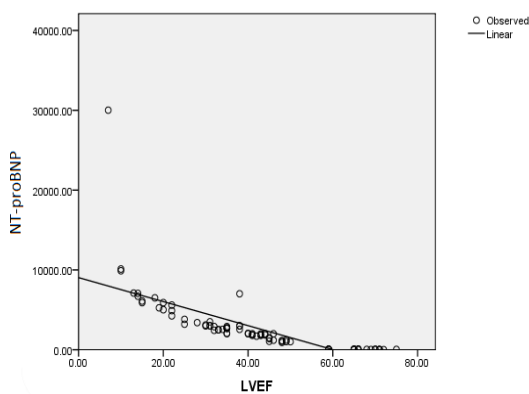
گروه ۲: ۳۰٪ < LVEF ≤ ۴۰٪

گروه ۳: ۴۰٪ < LVEF ≤ ۵۰٪

گروه ۴: LVEF > ۵۰٪

در آنالیز آماری بین گروه‌های مختلف، اختلاف آماری معنی داری بین گروه یک در مقایسه با گروه‌های دیگر، بین گروه ۲ در مقایسه با گروه سوم و کنترل مشاهده شد ($p < ۰/۰۰۱$). در بررسی میانگین NT-pro BNP به تفکیک جنسیت؛ بیشترین میزان آن در زنان گروه یک ($۵۷۰۲/۲۰ ± ۱۹۵۶/۷۰$) و کمترین میزان آن در زنان گروه چهار ($۲۹/۹۰ ± ۲۷/۰۹$) مشاهده شد. در آنالیز آماری میزان NT-pro BNP به تفکیک جنسیت در هر گروه به صورت جداگانه، اختلاف آماری معنی داری بین دو جنس در یک گروه مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$) (جدول شماره ۲).

در مطالعه ارتباط بین میزان تخمینی LVEF با NT-pro BNP، همبستگی ناقص و معکوس بین مقادیر LVEF با سطح سرمی NT-pro BNP مشاهده شد ($r = -۰/۶۹۹$) (تصویر شماره ۱). هم چنین برای تخمین تقریبی میزان LVEF از روی میزان سرمی NT-pro BNP،



تصویر شماره ۱: رابطه بین LVEF و NT-pro BNP

و به صورت مکرر انجام شد و به روش Immune assay مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات به دست آمده به کمک نرم افزار SPSS-16 و با آزمون‌های ANOVA و Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و برای به دست آوردن رابطه از رگرسیون استفاده شد.

یافته‌ها

تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه ۸۰ نفر بودند که ۵۰ درصد آنان را زنان تشکیل دادند. میانگین سنی بیماران برابر $۵۱/۳۸ ± ۱۵/۴۷$ سال بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: میانگین سن و کراتینین بیماران

گروه	سن Mean±SD	کراتینین Mean±SD
گروه ۱	۵۵/۱۰ ± ۱۴/۴۰	۱/۱۲ ± ۰/۲۸
گروه ۲	۵۷/۲۵ ± ۸/۹۳	۱/۰۳ ± ۰/۱۹
گروه ۳	۵۶/۱۵ ± ۱۲/۶۷	۱/۰۳ ± ۰/۲۴
گروه ۴	۳۷/۰۵ ± ۱۶/۰۲	۱/۰۱ ± ۰/۱۶

گروه ۱: LVEF ≤ ۳۰٪

گروه ۲: ۳۰٪ < LVEF ≤ ۴۰٪

گروه ۳: ۴۰٪ < LVEF ≤ ۵۰٪

گروه ۴: LVEF > ۵۰٪

در این بین کمترین میانگین سنی را بیماران گروه چهار ($۳۷/۰۵ ± ۱۶/۰۲$) داشتند که اختلاف آماری معنی داری بین این گروه و سه گروه دیگر مشاهده شد ($p < ۰/۰۰۱$). در بررسی سطح کراتینین GFR در زمان مراجعه بیماران، بیشترین میانگین کراتینین در گروه یک ($۱/۱۲ ± ۰/۲۸$) و کمترین میزان آن در گروه چهار ($۱/۰۱ ± ۰/۱۶$) مشاهده شد، اما در آنالیز آماری اختلاف معنی داری بین گروه‌ها مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$) (جدول شماره ۱).

بررسی NT-pro BNP در چهار گروه مورد مطالعه نشان داد که میانگین آن در گروه شماره ۱، بیش‌تر از سایر گروه‌ها ($۵۳۷۰/۶ ± ۱۷۸۱/۹$) بود، در حالی که در گروه شماره چهار (گروه کنترل) ($۳۶/۷۵ ± ۲۴/۳۲$) از سایر گروه‌ها کم‌تر بوده است (جدول شماره ۲).

آلدوسترون، بار قلبی را کاهش می‌دهد (۹). آزادسازی این پپتیدها در پاسخ به استرس همودینامیک (به علت هایپرتروفی یا گشادی بطن) یا افزایش در استرس دیواره، افزایش می‌یابد و در مطالعه Bajric و همکارانش (۱۰) و همچنین در پژوهش Kotaska (۱۴) نیز این موضوع به تأیید رسیده است.

در برخی از منابع ذکر شده است که سطح سرمی پپتیدهای ناتیروپتیک در جنس مؤنث بیش تر است (۹). اما در مطالعه ما میان دو جنس اختلاف معنی داری در سطح سرمی NT pro BNP مشاهده نشد ($p > 0.05$) که با نتایج مطالعه Cleland و همکارانش در سال ۲۰۱۲ هم‌خوانی دارد (۱۵) که تنها نمونه مشابه قابل استناد می‌باشد احتمالاً اختلاف فوق به علت تفاوت‌های جمعیتی یا حجم نمونه متفاوت است.

برای پاسخ به این سوال که آیا می‌توان با توجه به سطح سرمی این پپتید میزان LVEF را تخمین زد؟ داده‌های آماری مورد بررسی نشان داد میان LVEF با NT-pro BNP همبستگی ناقص و معکوس وجود دارد ($r = 0.699$) و Bajric و همکارانش نیز در مطالعه خود این دو فاکتور را مورد بررسی قرار دارند و به نتیجه تقریباً مشابهی دست یافتند ($r = 0.75$) و پیشنهاد کردند که سطح پلاسمایی این پپتید می‌تواند پیش‌گویی‌کننده خوبی برای میزان LVEF باشد (۱۰). در ادامه، نتایج مطالعه ما نشان داد که برای تخمین LVEF از روی سطح سرمی NT-proBNW می‌توان از فرمول " $LVEF = 50.8 - (0.005 \times NT\text{-}pro\text{BNP})$ " استفاده کرد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نتایج مطالعه ما نشان داد که با توجه به وجود رابطه همبستگی ناقص و معکوس بین میزان LVEF و NT-pro BNP، می‌توان میزان LVEF را با توجه به سطح سرمی NT-pro BNP و به کمک فرمول " $LVEF = 50.8 - (0.005 \times NT\text{-}pro\text{BNP})$ " به صورت تقریبی تخمین زد به طور حتم استفاده از این موضوع در کلینیک بسیار مفید خواهد بود.

بر اساس داده‌های حاصل از مطالعه، می‌توان از فرمول زیر (بر اساس روابط آماری به دست آمده است) استفاده کرد:

$$LVEF = 50.8 - (0.005 \times NT\text{-}pro\text{BNP})$$

بحث

LVEF پذیرفته شده‌ترین معیار عملکرد بطن چپ است. اگرچه این دو روش محدودیت‌های زیادی از جمله وابستگی به حجم دارد، ولی یک پیش‌گویی‌کننده قوی پیامد بالینی، تقریباً در همه شرایط عمده قلبی است و برای انتخاب درمان بهینه استفاده می‌شود (۹). اکوکاردیوگرافی، مفیدترین تست تشخیصی برای ارزیابی بیماران با نارسایی قلبی است (۹)، با این حال اکو یک تست پر هزینه بوده و اغلب پزشکان در این روش تجربه کافی ندارند (۱۰). وجود یک روش ارزان و ساده‌تر جهت تخمین LVEF می‌تواند در درمان و مدیریت بیماران بسیار کارآمد باشد. با توجه به این امر که میزان عملکرد کلیوی در سطح سرمی NT-pro BNP تأثیرگذار است (۱۱)، کراتینین بیماران اندازه‌گیری شد و مقایسه آن بین گروه‌های اول، دوم، سوم و گروه کنترل، اختلاف آماری معنی داری را نشان نداد ($p > 0.05$). در نتیجه این فاکتور مداخله‌گر روی سطح سرمی این پپتید، به صورت خودکار از مطالعه ما حذف شد.

اگر سطح پپتید NT-pro BNP بیش‌تر از 1800 pg/ml باشد، احتمال وجود نارسایی قلبی بسیار بالا خواهد بود (۳). بر این اساس در مطالعه ما در همه گروه‌ها به جز گروه کنترل میانگین NT pro BNP بیش‌تر از 1800 pg/ml بود. با توجه به این نکته که اساس گروه‌بندی بر اساس LVEF‌های متفاوت بود، وجود اختلاف معنی‌دار در بین میزان این پپتید در گروه‌های با LVEF متفاوت نشان داد که با کاهش میزان LVEF، میزان ترشح این هورمون افزایش می‌یابد که با نتایج مطالعات مشابه هم‌خوانی دارد (۱۰، ۱۳). در واقع این پپتید در زمان نارسایی قلبی فعال شده و از طریق ترشح سدیم و آب و مهار رهاسازی رنین و

References

1. Writing Group Members: Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-e151.
2. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Failure Reviews* 2000; 5(2): 167-173.
3. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 411-418.
4. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.
5. Cheung BMY, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA*. 1998; 280: 1983-1984.
6. Hirayama A, Kusuoka H, Yamamoto H, Sakata Y, Asakura M, Higuchi Y, et al. Serial changes in plasma brain natriuretic peptide concentration at the infarct and noninfarct sites in patients with left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart* 2005; 91(12): 1573-1577.
7. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin; new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-1929.
8. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Profile of Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000; 84(4): 421-424.
9. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2011. p. 1961.
10. Bajrić M, Baraković F, Kusljugić Z, Salkić N, Jahić E, Ascerić M, Ljuca F, et al. Amino Terminal pro-brain natriuretic peptide in prediction of left ventricular ejection fraction. *Bonsn J Basic Med Sci* 2008; 8(3): 282-286.
11. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the pro BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. Performing your original search, renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic, in PubMed will retrieve 25 records. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 91-97.
12. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of NT-pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89: 745-751.
13. Yılmaz MB, Cohen-Solal A, Mebazaa A. Very early management of acute heart failure syndromes. *Türk Kardiyol Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol* 2011; 39(5): 427-432.
14. Kotaska K, Popelova J, Tiserova M, Telekes P, Vrzanova M, Bronsky J, et al. NT-pro BNP and BNP values in cardiac patients with different degree of left ventricular systolic

- dysfunction. Biomed Pap Med Fac Univ Olomouc Czech Repub 2006; 150(1): 125-130.
15. Cleland JGF, Taylor J, Freemantle N, Goode KM, Rigby AS, Tendera M. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study. European Journal of Heart Failure 2012; 14(5): 487-494.