

Мозковий натрійуретичний пептид: діагностичне та прогностичне значення при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури)

О. О. Сакович^{id}*^{A,B,C,D}, Я. О. Антонюк^{id}^{A,B,C,D}, А. Ф. Гуменюк^{id}^{B,C,D}, В. М. Жебель^{id}^{E,F}

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

мозковий натрійуретичний пептид, серцева недостатність, діагностика, прогноз.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 234-241

*E-mail:
elena.sakovich0804@gmail.com

Збільшення поширеності серцево-судинних захворювань спричинило стрімке зростання ризику розвитку серцевої недостатності (СН). Хронічна серцева недостатність протягом багатьох років посідає одну з провідних позицій у структурі кардіальної та загальної смертності в усьому світі, спричиняючи не лише негативні соціальні, але й економічні ефекти. Для оптимізації своєчасного виявлення цього патологічного стану поряд з ехокардіографічним обстеженням широко використовують лабораторну біомаркерну діагностику дисфункції серця. Одним із найвідоміших та найінформативніших біохімічних маркерів СН нині вважають мозковий натрійуретичний пептид (BNP).

Мета роботи – висвітлення результатів сучасних наукових досліджень, які ґрунтуються на принципах доказової медицини, щодо використання BNP і його попередника NT-proBNP для діагностики хронічної серцевої недостатності, прогнозу та спостереження за ефективністю лікування.

Для реалізації цієї мети проаналізували джерела фахової літератури, що індексуються у таких наукометричних базах, як ScienceDirect, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus, за період 2013–2024 рр.

Висновки. BNP і NT-proBNP є інформативними маркерами ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності, а також можуть бути рекомендовані для динамічного оцінювання стану пацієнтів та ефективності лікування. Необхідні наступні дослідження для уточнення межових діагностичних рівнів біомаркера в осіб із хронічною серцевою недостатністю на тлі коморбідних станів, як-от цукровий діабет 2 типу й ожиріння, а також враховуючи стать, вік, расові й етнічні особливості. Це сприятиме оптимізації своєчасної діагностики, призначенню відповідного лікування та поліпшенню прогнозу перебігу захворювання.

Keywords:

brain natriuretic peptide, heart failure, diagnosis, prognosis.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(3):234-241

Brain natriuretic peptide: diagnostic and prognostic value in chronic heart failure (a literature review)

O. O. Sakovych, Ya. O. Antoniuk, A. F. Humeniuk, V. M. Zhebel

The increase in the prevalence of cardiovascular disease has caused a rapid increase in the risk of developing heart failure. For many years, chronic heart failure (CHF) has occupied one of the leading positions in the structure of cardiac and all-cause mortality worldwide, resulting in not only negative social, but also economic effects. To optimize the timely detection of this pathological condition, laboratory biomarker-based diagnostics of heart dysfunction is widely used along with echocardiographic examination. Brain natriuretic peptide (BNP) is currently considered one of the most well-known and informative biochemical markers in heart failure.

The aim of the work was to cover the results of current scientific research according to the principles of evidence-based medicine regarding the use of BNP and its precursor NT-proBNP for the diagnosis of CHF, prognosis and monitoring of the treatment effectiveness. To achieve this goal, an analysis of literary sources published in scientometric databases such as ScienceDirect, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus for the period 2013–2024 was carried out.

Conclusions. BNP and NT-proBNP have been found to be informative markers for the early diagnosis of chronic heart failure and can also be recommended for dynamic assessment of patients' condition and the effectiveness of their treatment. It is proposed to continue the research on clarifying the threshold diagnostic levels of the biomarkers in patients with chronic heart failure and comorbid conditions such as type 2 diabetes mellitus, obesity, as well as in consideration of their sex, age, racial and ethnic characteristics, which in the future would promote the optimization of timely diagnosis, selection of appropriate treatment and improvement of further prognosis.

Незважаючи на істотний прогрес у розробленні заходів з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), протягом останніх десятиліть визначають прогресивне їх поширення. Виникнення та розвиток серцевої недостатності (СН) є неминучим фіналом ССЗ. Хронічна серцева недостатність (ХСН) – провідна причина не лише госпіталізацій, але й передчасної смерті, низької якості життя пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями [1,2,3]. Прогресування ХСН є значним тягарем для систем охорони здоров'я, оскільки потребує інтенсивного ліку-

вання, часто – госпіталізації, пов'язане з несприятливим прогнозом. Кожний шостий пацієнт із ХСН зі зниженою фракцією викиду (ХСН зн. ФВ) повідомляє про погіршення симптомів протягом 18 місяців після встановлення діагнозу. Серед пацієнтів із СН зн. ФВ частота дворічної смерті становить майже 22 %, а частота тридцятиденної повторної госпіталізації – 56 % [4,5].

Враховуючи профілактичний напрям сучасної медицини, надзвичайно важливою є своєчасна діагностика ХСН, що впливає на тривалість і якість життя кардіо-

логічних хворих [6,7]. Для вирішення цього завдання застосовують комплексний підхід із залученням методів інструментальної та лабораторної діагностики. Провідний із них – визначення плазмових рівнів відповідних біомаркерів, зокрема мозкового натрійуретичного пептиду BNP (brain natriuretic peptide, BNP) або його попередника NT-proBNP, що можна виконати ще на доклінічному етапі діагностики.

Мета роботи

Висвітлення результатів сучасних наукових досліджень, які ґрунтуються на принципах доказової медицини, щодо використання BNP і NT-proBNP для діагностики хронічної серцевої недостатності, прогнозу та спостереження за ефективністю лікування.

Для огляду обрано наукові публікації з наукометричних баз Web of Science, Scopus, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed. Під час пошуку інформації щодо біомаркерної діагностики ХСН використали такі комбінації ключових слів: «мозковий натрійуретичний пептид», «серцева недостатність», «діагностика», «прогноз». Після опрацювання публікацій для огляду обрали фахові джерела, що відповідали умовам запиту і були опубліковані у 2013–2024 рр.

Серцева недостатність – одна з найбільш значущих причин передчасної смерті в пацієнтів зі встановленим діагнозом ССЗ. Для оптимізації розподілу ресурсів охорони здоров'я у світі, який все ще долає наслідки безпрецедентної економічної кризи, життєво важливим є точне оцінювання епідеміологічних тенденцій [8]. Популяційні статистичні дані свідчать, що епідеміологічний тягар СН мав істотно зменшитися між 2000 і 2010 роком, але ця тенденція не підтверджена іншими континентальними чи загальнонаціональними опитуваннями. Натомість вони показали, що і захворюваність, і поширеність СН можуть зростати, зокрема через те, що постійно збільшується частка населення віком понад 70 років [9,10,11]. Протягом останніх десятиліть у всьому світі визначають стійку тенденцію до збільшення поширеності ХСН, незважаючи на успіхи в профілактиці, діагностиці та лікуванні кардіологічних захворювань і коморбідних станів [6].

Важливим чинником формування ХСН залишається есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ), котра посідає одну з провідних позицій у структурі кардіоваскулярної патології. Есенціальна артеріальна гіпертензія, яку виявляють за гіпертензивним ураженням серця – гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), входить у трійку «лідерів» серед причин розвитку ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СН зб. ФВ), її частка становить 59,9 % [12]. За останні десятиліття поширеність ГЛШ і пов'язаний із нею ризик ХСН зросли, незважаючи на суттєве покращення лікування та контролю артеріальної гіпертензії (АГ). Тому профілактика СН у пацієнтів із ГЛШ на тлі ЕАГ є складною та, на жаль, невирішеною медичною проблемою через її клінічний, економічний і соціальний впливи [13]. Попри те, що поширеність ХСН зростає, вона залишається вчасно не діагностованою, особливо серед осіб із СН зб. ФВ, яку діагностують у більшості хворих із вперше виявленою СН [14]. Утруднює вчасну діагностику ХСН похилий вік хворих, у яких скарги на втому превалюють над задишкою, ожирінням,

АГ [15]. Раннім доклінічним проявом ураження серця при ЕАГ є розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ), яка є підґрунтям для наступного формування СН зб. ФВ [16].

Основний інструментальний метод оцінювання дисфункції міокарда – ехокардіографія. Втім, цей метод має недоліки, зокрема є доволі дорогим і не завжди достатньо інформативним. Наприклад, при вираженому ожирінні, деформаціях грудної клітки нерідко виникають технічні складності під час візуалізації, що обмежують інтерпретацію даних, які одержали у результаті вимірювання порожнин серця, обрахунку показників трансмітрального та транстрикуспідального кровотоку, а від них залежить точність діагностики початкових стадій СН, коли немає типової клінічної картини [17]. Зауважимо, що метод деколи обмежено доступний, особливо на первинній ланці медичної допомоги, а оцінювання ДД ЛШ потребує динамічного контролю.

Для діагностики ХСН у пацієнтів із гіпертензивним ураженням серця науковці пропонують не тільки оцінювати морфологічні й функціональні зміни лівого шлуночка (ЛШ), але й визначати показник регресії ГЛШ, який пов'язаний з ефективністю лікування. Перспективним і необхідним вважають вивчення гістологічних змін кардіоміоцитів при формуванні гіпертензивного серця, що призводять до розвитку інтерстиціального фіброзу міокарда – одного з найбільш критичних уражень при переході від субклінічної ГЛШ до клінічно вираженої ХСН. У цьому контексті все більше уваги приділяють залученню в медичні дослідження хворих на ЕАГ, особливо з ГЛШ, визначенню циркулюючих біомаркерів для неінвазивної діагностики інтерстиціального фіброзу міокарда та міокардальної дисфункції [13].

Нейрогормональний профіль пацієнтів є додатковим до ЕхоКГ-діагностики інструментом, складові якого варто залучати для скринінгу субклінічної дисфункції шлуночків, коли явної симптоматики ХСН ще немає. Серед біомаркерів, що можуть допомогти визначити осіб, яким будуть корисні індивідуальні заходи з превенції ХСН навіть на доклінічному етапі, одним із найбільш вивчених та інформативних є сімейство натрійуретичних пептидів (НУП) [6,18].

Натрійуретичні пептиди беруть участь у підтримці та регуляції водно-сольової рівноваги та зниженні артеріального тиску [19]. Універсальним представником НУП є мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та його неактивний попередник NT-proBNP, що визначені як біомаркери біомеханічного стресу. Основна причина збільшення їх продукції – надмірне розтягнення окремих ділянок міокарда, об'ємне перевантаження порожнин серця, порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ, ішемічні фактори [20,21].

У великих рандомізованих контрольованих дослідженнях показано: у групах пацієнтів із симптомами ХСН перспективним виявилось використання доволі обмеженого переліку біологічних маркерів. Визначення саме BNP і NT-proBNP рекомендоване в рутинній клінічній практиці, регламентовано клінічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) та об'єднаними рекомендаціями Американської колегії кардіологів (ACC), Американської асоціації серця (AHA), Американського товариства з серцевої недостатності (HFSA), а

також Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності [2,3,6].

У 2019 році в *European Journal of Heart Failure* опубліковано практичні рекомендації Асоціації з серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів щодо використання концентрації НУП [22]. У цьому документі детально викладено найважливіші показання до визначення НУП, наведено 11 ключових принципів, на яких ґрунтується їх клінічне використання. Так, показано, що пацієнти з ожирінням мають нижчі концентрації НУП, і це спричиняє необхідність використання нижчих граничних рівнів біомаркерів (майже на 50 %). У хворих на стабільну СН, а також в осіб з іншими захворюваннями серця: інфарктом міокарда, ураженням клапанів серця, фібриляцією передсердь або емболією легеневої артерії – концентрації НУП мають високу прогностичну точність щодо смерті та госпіталізації з приводу СН. Скринінг із застосуванням НУП для раннього виявлення відповідних ССЗ, включаючи систолічну дисфункцію ЛШ, в осіб із серцево-судинними факторами ризику сприяє виявленню пацієнтів із підвищеним ризиком, а отже в них можна вживати цілеспрямованих профілактичних заходів для запобігання СН і на амбулаторному, й на стаціонарному етапі надання медичної допомоги [6,22,23].

Названі рекомендації пропонують для виключення ХСН незалежно від величини фракції викиду ЛШ використовувати такі порогові рівні біомаркерів: BNP – менше за 35 пг/мл, NT-proBNP – нижче ніж 125 пг/мл. Чутливість BNP і NT-proBNP при СН становить приблизно 97 % [24]. Застосування цих біомаркерів може бути значущим в амбулаторній практиці лікарів первинної ланки медичної допомоги, коли ЕхоКГ-дослідження буває обмеженим [2,6].

Відомо, що BNP можна використовувати в осіб із групи ризику як інструмент для виключення СН, якщо його рівень не підвищений. Так, біомаркер рекомендовано застосовувати на додаток до клінічного оцінювання стану хворого як інструмент диференційної діагностики задишки кардіального та некардіального походження (наприклад, при бронхіальній астмі) [25,26].

Нині в світі спостерігають тенденцію до збільшення частоти використання BNP у рутинній клінічній практиці для діагностики ХСН. За результатами когортного дослідження, що здійснили в Англії в 2004–2018 рр., у яке залучили 7 212 013 пацієнтів віком від 45 років, встановлено значне збільшення частоти тестування на BNP: з 0,25 на 1000 людино-років (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,23–0,26) у 2004 році до 16,88 на 1000 людино-років (95 % ДІ 16,73–17,03) у 2018 році зі значною тенденцією до зростання у 2010 році. Відповідно, збільшилася частота виявлення СН, особливо на первинній ланці медичної допомоги. На думку дослідників, така тенденція дає змогу лікарям поліпшити діагностику СН, і це сприятиме зменшенню необхідності наступних госпіталізацій. Разом із тим, автори наголошують на потребі ще більшого поширення використання BNP-тесту на етапах первинної та вторинної медичної допомоги [27].

Частоту та значення тестування на основі NT-proBNP у дорослих осіб із СН оцінювали у Стокгольмському регіоні в 2011–2018 рр. [5]. Виявили: незважаючи на

збільшення частоти визначення NT-proBNP, у рутинній клінічній практиці таке тестування здійснюють лише у половині пацієнтів після встановлення діагнозу ХСН, передусім в осіб із СН зн. ФВ і вираженими симптомами, а в осіб із СН зб. ФВ, в яких діагноз СН може бути менш достовірним, – для диференційної діагностики. У публікації підкреслено, що досі немає доказів високого рівня, які підтвердили б роль NT-proBNP у менеджменті лікування, оскільки в дослідженні GUIDE-IT не виявлено ефективність щодо зменшення госпіталізації та серцево-судинної смертності в групі лікування, в якій управляли біомаркерами.

Встановлено, що у пацієнтів із СН зб. ФВ рівні BNP нижчі, ніж у групі хворих на СН зн. ФВ через менший тиск об'ємного перевантаження та діастолічний тиск у порожнині ЛШ. Крім того, концентричне ремоделювання ЛШ при СН зб. ФВ порівняно з ексцентричним ремоделюванням при СН зн. ФВ призводить до зниження напруження стінки ЛШ, а отже до зменшення стимулу для секреції BNP кардіоміоцитами. У когортному дослідженні, в яке залучили 3690 пацієнтів із ССЗ, виявили: навіть без дисфункції серця підвищені рівні BNP асоціювалися зі збільшенням смертності та несприятливим віддаленим прогнозом [28].

У низці наукових робіт, крім діагностичного значення плазмового рівня BNP і його попередника, оцінювали прогностичну цінність цих показників. У дослідженні I-PRESERVE показано, що підвищення вмісту циркулюючого NT-proBNP у хворих на СН зб. ФВ можна вважати предиктором смертельних клінічних наслідків і фактором ризику повторних госпіталізацій [6,29]. За результатами дослідження ValHeFT Therapeutic Trial, підвищені плазмові рівні BNP і NT-proBNP є незалежними предикторами загальної та кардіоваскулярної смертності при невідкладній госпіталізації хворих на СН зн. ФВ ЛШ після корекції за віком, статтю, коморбідними станами та біохімічними показниками. У субдослідженні PARADIGM Trial, у яке залучили 51 292 пацієнти з СН зн. ФВ визначили: в осіб із початковим рівнем NT-proBNP понад 1000 пг/мл зниження концентрації біомаркера нижче ніж 1000 пг/мл після лікування призводило до зменшення смертності та частоти госпіталізацій на 59 % порівняно з тими, у кого вміст NT-proBNP залишався стабільно високим [6].

Подібні результати зафіксовано у метааналізах [6,30,31]. Досягнення нижчих плазмових рівнів BNP і NT-proBNP асоціювалося з поліпшенням прогнозу в пацієнтів із СН. Дослідження TIME-CHF, в котре залучили 499 пацієнтів із ФВ ЛШ ≤ 45 % віком ≥ 60 років, також показало прогностичну інформативність динамічного контролю плазмових рівнів NT-proBNP під час лікування. На тлі досягнутих нижчих рівнів біомаркерів визначили зменшення ризику повторних госпіталізацій і поліпшення прогнозу пацієнтів [32].

У дослідженні PONTIAC показано, що в осіб із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) без кардіоваскулярних захворювань в анамнезі визначення рівня BNP або його попередника сприяє своєчасній превенції виникнення дисфункції ЛШ або маніфестної СН. Подібні результати одержали в дослідженні STOP-HF [6].

Окремі автори встановили: визначення BNP або його попередника може допомогти виявити пацієнтів із

прогресуванням симптомів СН зн. ФВ, а також є доцільним під час контролю терапії. Поєднане інструментальне обстеження й визначення плазмових рівнів BNP у динаміці дає змогу оптимізувати терапію пацієнтів із ХСН: ЕхоКГ надає необхідну інформацію щодо структури та функції серця, а визначення BNP є особливо цінним для цілеспрямованої терапії проти стійкої нейрогормональної активації, що в останні десятиліття стала наріжним каменем у лікуванні ХСН. Така комбінована діагностика сприяє формуванню персоналізованого підходу в терапії ХСН, зокрема, для уточнення схеми титрування діуретиків [33,34].

Наголосимо, що BNP розщеплюється неприлізином, а отже не може бути точним інструментом для контролю ефективності лікування ХСН у пацієнтів, які приймають інгібітори неприлізину. У цих хворих краще орієнтуватися на рівень попередника BNP – NT-proBNP [25].

У 2020 році у «JACC: Heart Failure» опубліковано статтю «N-Terminal Pro-B-Type та клінічні наслідки: дослідження верицігуатної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду» [35]. Автори оцінювали лікувальний ефект нового засобу верицігуату (стимулятора розчинної гуанілатциклази) порівняно з плацебо під контролем NT-proBNP. Головний висновок дослідження полягав у тому, що лікувальний ефект препарату (порівняно з плацебо) щодо первинної комбінованої кінцевої точки був найбільшим у пацієнтів із рівнями NT-proBNP <8000 пг/мл при рандомізації та додатково посилювався, якщо ці рівні становили <4000 пг/мл. Результати можуть бути корисними для інформування клініцистів про те, як найкраще застосовувати це нове лікування в пацієнтів із СН зн. ФВ, кількість яких постійно збільшується, при нещодавньому погіршенні стану, попри те, що вони отримували достатню терапію, обґрунтовану чинними рекомендаціями.

Цікаві результати одержали в мультицентровому дослідженні UPSTEP при аналізі підгруп пацієнтів скандинавського походження із ХСН. Незважаючи на те, що захворюваність і смертність не знижувались на фоні рекомендованого медикаментозного лікування, керованих рівнями BNP, підгрупа пацієнтів із СН зн. ФВ, які досягли > 30 % зниження біомаркера, мала кращу виживаність порівняно з хворими, у котрих таке зниження не досягнуто [36]. Автори наголошують на важливості визначення біомаркерів для планування майбутніх випробувань у реальних популяціях хворих і підкреслюють переваги наступного впровадження тестування в клінічну практику.

У 2021 році у виданні «Pharmacology & Therapeutics» опубліковано аналітичний огляд Koichiro Kuwahara, де вивчали систему НУП при СН [37]. Автор оцінював фізіологічні функції сімейства НУП. Особливу увагу приділено фундаментальним дослідженням, які обґрунтували їхню роль у підтримці серцево-судинного гомеостазу, а також патофізіологічних наслідків для виникнення та прогресування СН. Вивчено клінічне значення та потенціал НУП як діагностичних та/або терапевтичних засобів. BNP разом із ANP (передсердним натрійуретичним пептидом) і міокардіальним ферментом тропоніном визнані єдиними відомими нині біомаркерами СН. Вважають, що ANP і BNP є перспективними щодо ширшого використання у клінічній практиці. Відм,

слід брати до уваги, що на рівні ANP і BNP впливають фактори, не пов'язані з серцем (наприклад, функція нирок, ожиріння). Саме тому важливим є розуміння того, як ці біомаркери слід правильно вимірювати й інтерпретувати. Автор наголошує: ухвалюючи рішення про стратегію лікування, важливо посилити звичайний догляд, одночасно контролюючи рівні ANP і BNP. Треба брати до уваги імовірність несприятливого прогнозу для пацієнтів, у яких рівні BNP знижуються недостатньо, незважаючи на адекватний звичайний догляд. У таких випадках можливий перехід на наступний етап лікування, як-от трансплантація серця або допоміжний пристрій ЛШ [37].

Зауважимо, що на рівень NT-proBNP впливає поєднання ХСН із фібриляцією передсердь (ФП). Відомо, що наявність у хворого ФП погіршує діагностичну точність біомаркера для виявлення ХСН. Під час мультицентрового обсерваційного дослідження DIAST-CHF встановлено, що визначення плазмової концентрації NT-proBNP у пацієнтів із ФП не є достатньо інформативною, особливо при СН зб. ФВ [38].

Рівень циркулюючого BNP може змінюватись не лише при серцевій, але й екстракардіальній патології, а також має певні особливості залежно від статі та раси. Згідно з відомостями фахової літератури, низка захворювань, як-от ЦД2, хронічне захворювання нирок, мозковий інсульт, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень, анемія, запалення, порушення функції нирок, можуть супроводжуватися підвищенням вмісту циркулюючого BNP і NT-proBNP навіть без СН. Також рівні BNP нерідко підвищені в осіб похилого віку [25,39,40].

У наукових публікаціях показано тенденцію до залежності інформативності біомаркера від ступеня вираженості СН і функції нирок. У сучасній фаховій літературі наведено неоднорідні відомості щодо прогностичного значення рівнів NT-proBNP у пацієнтів із порушенням функції нирок, а доказових досліджень за участю пацієнтів із СН зб. ФВ і СН із помірно зниженою ФВ досі недостатньо. В цьому контексті цікавими є результати одного з останніх досліджень, що здійснене у великій ретроспективній когорті послідовних пацієнтів із Німеччини, госпіталізованих із СН із помірно зниженою ФВ і стратифікованих за ступенем ниркової дисфункції. Головні висновки цього дослідження полягають у тому, що NT-proBNP асоціювався з надійною діагностичною, прогностичною цінністю та незалежно передбачав ризик 30-місячної смертності від усіх причин, особливо в пацієнтів зі збереженою функцією нирок, а NT-proBNP не мав ані діагностичної, ні прогностичної цінності в пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв [41].

На рівень циркулюючого BNP впливають такі фактори, як ожиріння, інсулінорезистентність, гіперандрогенемія в жінок та африканське походження особи [42]. Визначено, що у пацієнтів з абдомінальним ожирінням рівень НУП може бути менший за очікуваний; це пов'язано з підвищенням ендогенної активності неприлізину [6].

BNP відіграє певну роль у метаболізмі ліпідів при СН зб. ФВ. НУП можуть посилювати мітохондріальний біогенез і термогенез бурої жирової тканини [43]. Ці дані збігаються з результатами клінічних досліджень, де

повідомляли: НУП можуть збільшувати витрати енергії та окиснення жиру, включаючи жирову тканину та скелетні м'язи. У дослідженні ARIC показано, що вищі рівні BNP асоціюються з нижчими значеннями індексу маси тіла, артеріального тиску, а також меншим ризиком виникнення ССЗ. Отже, вищі рівні BNP, імовірно, відіграють захисну роль при СН зн. ФВ, а низькі рівні BNP можуть бути одним із факторів прогресування тяжкої ХСН у пацієнтів із кардіальною патологією та супутнім ожирінням.

Оскільки ожиріння – один із факторів ризику розвитку ЕАГ і ХСН, вивчають зв'язок між ожирінням і рівнями циркулюючого BNP. Виявлено, що рецептори BNP є в жировій тканині. Люди з ожирінням часто мають значно більшу кількість рецепторів кліренсу НУП у жировій тканині та нижчі рівні циркулюючого BNP у крові. Підвищеним рівнем рецепторів кліренсу НУП в осіб із ожирінням науковці обґрунтовують гіпотезу, що жирова тканина може бути «резервуаром» для циркулюючих НУП. Це може спричиняти виникнення АГ, яка часто асоціюється з ожирінням, тим самим призводячи до ХСН [42].

Остаточо не з'ясованими залишаються роль і зміни рівнів BNP при СН у пацієнтів із ЦД2. У 2019 році Європейське товариство кардіологів (ESC) опублікувало нову клінічну настанову щодо діабету, переддіабету і ССЗ [44]. У документі висвітлено питання щодо використання біомаркерів як прогностичних індикаторів ішемічної хвороби серця, СН, серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет. В настанові зазначено, що ЦД2 і спричинені ним пошкодження органів-мішеней є факторами, що утруднюють клінічну інтерпретацію пікових рівнів циркулюючих біомаркерів; це наведено також у дослідженні PLATO [45]. Автори наголошують на наявності абдомінального ожиріння в пацієнтів із ЦД2, що пов'язане з підвищеною ендогенною активністю неприлізину: це врешті призводить до зниження очікуваних рівнів циркулюючого BNP – потужного діагностичного та точного прогностичного біомаркера при СН [46,47].

Оскільки ЦД часто поєднується з ССЗ, коморбідні стани викликають особливе занепокоєння, зокрема це стосується поєднання ЦД2 з ЕАГ, коронарною хворобою серця тощо, які є провідними причинами виникнення ХСН. Асоціація негативного ефекту гемодинамічного стресу, що зумовлений ЕАГ, і метаболічних порушень, притаманних ЦД2, є найбільш несприятливою щодо розвитку ХСН і кардіальної смерті. Визначили, що така коморбідність погіршує перебіг і прогноз ХСН, тому рання доклінічна діагностика міокардіальної дисфункції на стадії зворотних змін є важливим компонентом індивідуальної кардіопревенції. Відомо, що серце, вивільняючи BNP, починає відігравати роль важливого ендокринного органа, що бере участь у регуляції метаболічного гомеостазу. Вважають, що метаболічний вплив BNP зберігається до кінця життя. Тому припускають перспективність контролю BNP для профілактики ЦД2 у людей похилого віку. Це підтверджують результати лонгітудинального популяційного когортного дослідження за участю осіб віком понад 65 років без поширених серцево-судинних або ниркових захворювань. Виявили асоціацію вищого рівня NT-proBNP із меншою імовірністю виникнення ЦД2 у

цих обстежених [48,49,50]. Пізніше одержали дані щодо зв'язку низького рівня BNP із підвищеним ризиком розвитку ЦД2 [51,52].

Хоча вищі рівні BNP і його попередника асоціюються з нижчим ризиком виникнення ЦД2, рекомендовано використовувати біомаркер для своєчасного моніторингу ризику мікро- та макросудинних ускладнень при ЦД2 [46,53,54]. Останні публікації підтверджують, що у хворих на ЦД2, особливо коли є коморбідні стани, визначення плазмового рівня BNP дає змогу виявляти множинні приховані, але потенційно небезпечні серцеві аномалії (ішемію міокарда, ДД ЛШ, гіпертрофію ЛШ і лівого передсердя), а також може бути корисним скринінговим тестом для виявлення осіб із високим ризиком, яким доцільне посилення потенційної терапії для зменшення кардіотоксичних ефектів ЦД2 [55].

Подібні результати отримали під час вивчення плазмових рівнів BNP у чоловіків, жителів Поділля, із коморбідним перебігом ЕАГ, ЦД2 і СН зн. ФВ. У цих пацієнтів визначили вищі рівні BNP, ніж у осіб з ЕАГ без ЦД2. Крім того, у групі коморбідних хворих виявлено асоціацію між вищим рівнем циркулюючого BNP і ГЛШ, ДД ЛШ. Це підтверджує доцільність визначення BNP під час скринінгових досліджень у хворих із поєднаним перебігом ЕАГ, ЦД2 і субклінічної ХСН, яке сприятиме підвищенню ефективності профілактичних заходів первинної діагностики, а також може бути корисним при вивченні експертних випадків [56].

У 2024 році у виданні «Cardiovascular Diabetology» опубліковано результати дослідження K. Shi et al. щодо кількісного аналізу саркопенії за допомогою MPT серця у хворих на діабет і СН зн. ФВ. У пацієнтів у нижньому тертілі індексу осьової грудної скелетної мускулатури (SMI) виявили погіршення систолічного напруження ЛШ у трьох компонентах разом зі збільшенням маси ЛШ і більш вираженим фіброзом міокарда. Крім того, торакальний SMI, а не індекс маси тіла був незалежно пов'язаний із рівнем NT-proBNP. Автори зробили висновок, що зменшення розміру скелетних м'язів грудної клітки пов'язане з несприятливими результатами у хворих на діабет і СН зн. ФВ [43].

Недостатньо вивчено відмінності в продукції BNP при захворюваннях серця залежно від статі. Це може ускладнювати його клінічну інтерпретацію як біомаркера ХСН. Окремі автори встановили, що рівні BNP у жінок вищі незалежно від наявності захворювання серця. Так, у когортному дослідженні встановили, що у жінок навіть без СН ініціальний рівень BNP вищий, ніж у чоловіків (29,0 пг/мл проти 9,6 пг/мл) [28]. Така особливість почасти зумовлена естрогенним статусом, але потребує продовження вивчення [57,58,59]. Результати можна використати під час наступних досліджень продукції BNP в аспекті статі пацієнтів із ССЗ, а також для визначення діагностичних рівнів у чоловіків і жінок [60,61].

Різноманітність етнічних і расових груп спонукає дослідників вивчати особливості продукції BNP і його попередника й у цьому контексті. Суттєві відмінності за рівнями BNP і NT-proBNP у представників різних етносів і рас виявили D. K. Gupta et al. [52]. Дослідники визначили рівні NT-proBNP у 3250 осіб, жителів США – країни, що має різноманітний етнічний і расовий склад населення. Серед обстежених – 56 % білих, 19 % афроамериканців,

15 % латиноамериканців, 5 % американо-індіанців, 5 % азіатів. Встановили, що рівень NT-proBNP істотно відрізнявся залежно від раси ($p < 0,001$), найнижчі значення – в афроамериканців. Латиноамериканці також мали нижчі рівні NT-proBNP порівняно з білими ($p < 0,001$), а в білих, американсько-індіанських та азіатських осіб рівні NT-proBNP не мали значущої різниці [52].

Дослідження ARIC, DHS, MESA, здійснені у різних штатах США за участю осіб без ознак СН, підтвердили: в афроамериканців рівень BNP нижчий порівняно з білими [62]. Крім того, афроамериканці мали нижчі рівні BNP порівняно з латиноамериканцями, американо-індіанцями й азіатами. Такі результати обґрунтували думку, що зниження продукції BNP може бути фактором расових та етнічних відмінностей щодо сприйнятливості до кардіометаболічних порушень, оскільки НУП здійснюють метаболічні регуляторні ефекти. Первинний або внутрішній дефіцит BNP може призвести до посилення вразливості до кардіометаболічних порушень (АГ, ЦД2 та ожиріння), а отже і до раннього формування ХСН. Це підтверджено за даними досліджень ARIC і MESA, під час яких виявлено зв'язок між низькими рівнями BNP і вищим ризиком виникнення ЦД2 [52]. У дослідженні REGARDS показано: рівні NT-proBNP істотно нижчі в афроамериканців порівняно з особами білої раси. Втім, у здорових афроамериканців (як і в осіб білої раси) з початково вищим рівнем біомаркера надалі виявили зв'язок з вищою смертністю від усіх причин і смертністю від ССЗ зокрема [63].

У клінічному аспекті визначення етнічних популяцій, що мають схильність до зниженого вироблення BNP і NT-proBNP, може допомогти у виявленні осіб, яким, найімовірніше, будуть корисні лікарські засоби, що підвищують плазмовий рівень цих біомаркерів (наприклад, сакубітрин / валсартан). Збільшення активності системи НУП, зокрема BNP, на думку дослідників, може бути перспективним підходом до зниження кардіометаболічного ризику, особливо в осіб, які мають відносний дефіцит BNP (як-от афроамериканці) [52]. Це сприятиме покращенню ефективності первинної, вторинної профілактики та лікування ССЗ, зокрема ХСН, у таких пацієнтів.

Разом із тим, у результаті дослідження PRIDE щодо гострої задишки у відділенні невідкладної допомоги показано: плазмові рівні NT-proBNP не відрізняються в афроамериканців і білих пацієнтів [52].

Незважаючи на те, що в сучасних міжнародних настановах з діагностики та лікування ХСН визначено орієнтовні діагностичні рівні BNP і його попередника, окремі автори наголошують: досі немає єдиної думки щодо інформативності межових рівнів біомаркерів. Це може бути пов'язано з тим, що у великих клінічних випробуваннях використовували неоднорідні критерії залучення пацієнтів, не завжди враховували наявність супутньої патології, особливості залежно від етносу й статі, які могли вплинути на результати [21,56].

Отже, перспективним є продовження досліджень щодо визначення інформативних рівнів BNP і NT-proBNP у пацієнтів із ХСН і коморбідними станами (ЕАГ, ІХС, ЦД2, ожиріння), а також враховуючи стать, вік, расові, етнічні особливості. Це сприятиме покращенню ранньої діагностики ХСН, а отже і поліпшенню якості й тривалості життя пацієнтів.

Висновки

1. Визначення плазмових рівнів BNP або NT-proBNP рекомендоване для діагностики ХСН, особливо на доклінічному етапі, а також під час динамічного спостереження за пацієнтами. Важливим є ширше використання BNP-тестування на первинній ланці медичної допомоги.

2. Динамічний контроль концентрації BNP або його попередника в плазмі крові може бути інформативним під час визначення ризику прогресування ХСН, а також ефективності лікування і на амбулаторному, і на стаціонарному етапі надання медичної допомоги.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні визначення порогових рівнів BNP і NT-proBNP для діагностики ХСН у коморбідних пацієнтів залежно від віку, статі, національності та раси.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 16.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 02.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.02.2024

Відомості про авторів:

Сакович О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0284-5069

Антонюк Я. О., д-р філософії, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4961-8912

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3934-1710

Жебель В. М., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6542-9313

Information about the authors:

Sakovych O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Antonjuk Ya. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Humeniuk A. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Zhebel V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

References

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diag-

- nosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195)
4. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-44. doi: [10.1016/j.jacc.2018.11.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049)
 5. Ferrannini G, Benson L, Lautsch D, Dahlström U, Lund LH, Savarese G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations, testing and associations with worsening heart failure events. *ESC Heart Fail*. 2023 Dec 19. doi: [10.1002/ehf2.14613](https://doi.org/10.1002/ehf2.14613)
 6. Voronkov LG, Berezin OE, Zharinova VY, Zebel VM, Koval OA, Rudik YS, et al. [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, All-Ukrainian Association of Specialists in Cardiac Failure, and the Ukrainian Association of Specialists in Emergency Cardiology]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2019;26(2):19-30. Ukrainian. doi: [10.31928/1608-635X-2019.2.1122](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122)
 7. Koval OA. [Early laboratory diagnosis and monitoring of the course of heart failure: changing modern approaches is the key to effective treatment and improved prognosis]. *Zdorovia Ukrainy*. 2022;(3-4):6-7. Ukrainian. Available from: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2022/Cardio_3-4_2022/Cardio_3-4_2022_st6.pdf
 8. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020;5:15. doi: [10.21037/amj.2020.03.03](https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03)
 9. Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P. The year in cardiology 2018: heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(8):651-61. doi: [10.1093/eurheartj/ehz010](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz010)
 10. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
 11. Krech R, Kickbusch I, Franz C, Wells N. Banking for health: the role of financial sector actors in investing in global health. *BMJ Glob Health*. 2018;3(Suppl 1):e000597. doi: [10.1136/bmjgh-2017-000597](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000597)
 12. Emdin CA, Conrad N, Kiran A, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, Anderson SG, et al. Variation in hospital performance for heart failure management in the National Heart Failure Audit for England and Wales. *Heart*. 2017;103(1):55-62. doi: [10.1136/heartjnl-2016-309706](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309706)
 13. Diez J, Butler J. Growing Heart Failure Burden of Hypertensive Heart Disease: A Call to Action. *Hypertension*. 2023;80(1):13-21. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373)
 14. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):541-9. doi: [10.1016/j.jacc.2014.05.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.030)
 15. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389)
 16. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):339-51. doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.019)
 17. Grigorescu ED, Lacatusu CM, Floria M, Mihai BM, Cretu I, Sorodoc L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes—Progress and Perspectives. *Diagnostics*. 2019;9(3):121. doi: [10.3390/diagnostics9030121](https://doi.org/10.3390/diagnostics9030121)
 18. Antoniuk YO, Gumeniuk AF, Sakovych OO, Zhebel VM. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020;(38):54-60. doi: [10.31393/bba38-2020-08](https://doi.org/10.31393/bba38-2020-08)
 19. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. doi: [10.1016/j.peptides.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012)
 20. Tan ES, Chan SP, Liew OW, Chong JP, Gerard Leong KT, Daniel Yeo PS, et al. Differential Associations of A-/B-Type Natriuretic Peptides With Cardiac Structure, Function, and Prognosis in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):461-74. doi: [10.1016/j.jchf.2023.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.011)
 21. Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2629. doi: [10.3390/ijms20112629](https://doi.org/10.3390/ijms20112629)
 22. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JG, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi: [10.1002/ehf2.1494](https://doi.org/10.1002/ehf2.1494)
 23. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Lay-Flurrie SL, Goyder CR, Taylor KS, Jones NR, et al. Natriuretic peptide testing and heart failure diagnosis in primary care: diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2022;73(726):e1-e8. doi: [10.3399/BJGP.2022.0278](https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0278)
 24. Novack ML, Zevitz ME. Natriuretic Peptide B Type Test [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556136/>
 25. Christopherson K, Kobeissi MM. Applying Evidence-Based Practice Guidelines in Primary Care: A Heart Failure Scenario. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2024;20(1):104878. doi: [10.1016/j.nurpra.2023.104878](https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2023.104878)
 26. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2020;13(2):e006541. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541)
 27. Roalfe AK, Lay-Flurrie SL, Ordóñez-Mena JM, Goyder CR, Jones NR, Hobbs FD, et al. Long term trends in natriuretic peptide testing for heart failure in UK primary care: a cohort study. *Eur Heart J*. 2021;43(9):881-91. doi: [10.1093/eurheartj/ehab781](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab781)
 28. Jehn S, Mahabadi AA, Pfohl C, Vogel L, Fadi Al-Rashid, Luedike P, et al. BNP and NT-proBNP Thresholds for the Assessment of Prognosis in Patients Without Heart Failure. *JACC*. 2023;12(10):100688. doi: [10.1016/j.jacc.2023.100688](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.100688)
 29. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724-35. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593)
 30. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, 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(3):e58287. doi: [10.1371/journal.pone.0058287](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058287)
 31. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1559-67. doi: [10.1093/eurheartj/ehu090](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu090)
 32. Davarzani N, Sanders-van Wijk S, Karel J, Maeder MT, Leibundgut G, Gutmann M, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure Reduces Repeated Hospitalizations—Results From TIME-CHF. *J Card Fail*. 2017;23(5):382-9. doi: [10.1016/j.cardfail.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.02.001)
 33. Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, Ponikowski P, Nkuliikiyinka R, Freitas C, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3791-803. doi: [10.1002/ehf2.14050](https://doi.org/10.1002/ehf2.14050)
 34. Simioniu C, Carluccio E, Ghio S, Rossi A, Biagioli P, Reboli G, et al. Echo and natriuretic peptide guided therapy improves outcome and reduces worsening renal function in systolic heart failure: An observational study of 1137 outpatients. *Int J Cardiol*. 2016;224:416-23. doi: [10.1016/j.ijcard.2016.09.034](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.034)
 35. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemayehu WG, Westenhout CM, Voors AA, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail*. 2020;8(11):931-9. doi: [10.1016/j.jchf.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.008)
 36. Karlström P, Johansson P, Dahlström U, Boman K, Alehagen U. Can BNP-guided therapy improve health-related quality of life, and do responders to BNP-guided heart failure treatment have improved health-related quality of life? Results from the UPSTEP study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:39. doi: [10.1186/s12872-016-0221-7](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0221-7)
 37. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863. doi: [10.1016/j.pharmthera.2021.107863](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863)
 38. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):100-9. doi: [10.1002/ehf2.13703](https://doi.org/10.1002/ehf2.13703)
 39. Dhinakaran K, Selvarajan N. Correlation of NT-proBNP levels with clinical and echocardiographic features in evaluation of patients admitted with heart failure. *Journal of Medical and Scientific Research*. 2023;11(4):275-9. doi: [10.17727/jmsr.2023/11-51](https://doi.org/10.17727/jmsr.2023/11-51)
 40. Kajikawa Y, Ueda A, Ikeda M, Hirota M. Estimation of brain natriuretic peptide values from N-terminal pro brain natriuretic peptide levels and other factors. *European Heart Journal*. 2023;44(Suppl 1). doi: [10.1093/eurheartj/ehac779.044](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac779.044)
 41. Schupp T, Abumayyaleh M, Weidner K, Lau F, Schmitt A, Reinhardt M, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Aminoterminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction Stratified by the Degree of Renal Dysfunction. *J Clin Med*. 2024;13(2):489. doi: [10.3390/jcm13020489](https://doi.org/10.3390/jcm13020489)
 42. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group

- Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-26. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886)
43. Shi K, Zhang G, Fu H, Li XM, Yu SQ, Shi R, et al. Reduced thoracic skeletal muscle size is associated with adverse outcomes in diabetes patients with heart failure and reduced ejection fraction: quantitative analysis of sarcopenia by using cardiac MRI. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):28. doi: [10.1186/s12933-023-02109-7](https://doi.org/10.1186/s12933-023-02109-7)
 44. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486)
 45. Åkerblom A, Wojdyła D, Steg PG, Wallentin L, James SK, Budaj A, et al. Prevalence and relevance of abnormal glucose metabolism in acute coronary syndromes: insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):563-9. doi: [10.1007/s11239-019-01938-2](https://doi.org/10.1007/s11239-019-01938-2)
 46. Berezin AE, Berezin AA. Circulating Cardiac Biomarkers in Diabetes Mellitus: A New Dawn for Risk Stratification-A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020;11(6):1271-91. doi: [10.1007/s13300-020-00835-9](https://doi.org/10.1007/s13300-020-00835-9)
 47. Palau P, Bertomeu-González V, Sanchis J, Soler M, de la Espriella R, Domínguez E, et al. Differential prognostic impact of type 2 diabetes mellitus in women and men with heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(6):463-70. English, Spanish. doi: [10.1016/j.rec.2019.09.002](https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.002)
 48. Belovol AN, Bobronnikova LR, Al'-Trawneh OV. [Pathogenetic features of the combined course of arterial hypertension and diabetes mellitus 2 type]. *Shidnoevropejskij zurnal vnutrisnoi ta simejnoi medicini*. 2017;(1):4-9. Russian. doi: [10.15407/internalmed2017.01.004](https://doi.org/10.15407/internalmed2017.01.004)
 49. Brutsaert EF, Biggs ML, Delaney JA, Djoussé L, Gottdiener JS, Ix JH, et al. Longitudinal assessment of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and risk of diabetes in older adults: The cardiovascular health study. *Metabolism*. 2016;65(10):1489-97. doi: [10.1016/j.metabol.2016.06.002](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.06.002)
 50. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324. doi: [10.1161/CIR.0000000000000691](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691)
 51. Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc*. 2020;4(6):bvaa052. doi: [10.1210/jendso/bvaa052](https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa052)
 52. Gupta DK, Walford GA, Ma Y, Jarolim P, Wang TJ; DPP Research Group. Racial/ethnic differences in circulating natriuretic peptide levels: The Diabetes Prevention Program. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229280. doi: [10.1371/journal.pone.0229280](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229280)
 53. Birukov A, Eichelmann F, Kuxhaus O, Polemiti E, Fritsche A, Wirth J, et al. Opposing Associations of NT-proBNP With Risks of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2930-7. doi: [10.2337/dc20-0553](https://doi.org/10.2337/dc20-0553)
 54. Rørth R, Jhund PS, Kristensen SL, Desai AS, Køber L, Rouleau JL, et al. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):40-9. doi: [10.1002/ehf.1359](https://doi.org/10.1002/ehf.1359)
 55. Chong VH, Singh JS, Dow E, McCrimmon RJ, Lang CC, Struthers AD. Using biomarkers to identify diabetic patients with multiple silent cardiac abnormalities. *European Heart Journal*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2942. doi: [10.1093/ehjci/ehaa946.2942](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2942)
 56. Antoniuk YO, Humeniuk AF, Pashkova YP, Sakovych OO, Zhebel VM. [The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Zaporozhye medical journal*. 2020;22(5):627-36. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2020.5.214729](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214729)
 57. Clerico A, Masotti S, Musetti V, Passino C. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J Lab Precis Med*. 2019;4:8. doi: [10.21037/jlpm.2019.01.03](https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.01.03)
 58. Kim HL, Kim MA, Choi DJ, Han S, Jeon ES, Cho MC, et al. Gender difference in the prognostic value of N-Terminal Pro-B type natriuretic peptide in patients with heart failure – a report from the Korean heart failure registry (KorHF). *Circulation Journal*. 2017;81(9):1329-36. doi: [10.1253/circj.CJ-16-1345](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1345)
 59. Sursaieva LM, Zhebel VM, Pashkova YP, Kulchevich LV, Shevchuk OK. [BNP: phenotypic features of plasma concentration of biomarkers through the prism of sexual dimorphism]. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2020;24(4):571-6. Ukrainian. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02)
 60. Romiti GF, Recchia F, Zito A, Visioli G, Basili S, Raparelli V. Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):121-30. doi: [10.1016/j.hfc.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.005)
 61. Sobhani K, Nieves Castro DK, Fu Q, Gottlieb RA, Van Eyk JE, Noel Bairey Merz C. Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):43. doi: [10.1186/s13293-018-0201-y](https://doi.org/10.1186/s13293-018-0201-y)
 62. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, deFilippi CR, Criqui MH, Maisel AS, et al. Differences in Natriuretic Peptide Levels by Race/Ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2017;120(6):1008-15. doi: [10.1016/j.amjcard.2017.06.030](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.030)
 63. Bajaj NS, Gutiérrez OM, Arora G, Judd SE, Patel N, Bennett A, et al. Racial Differences in Plasma Levels of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Outcomes: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *JAMA Cardiol*. 2018;3(1):11-7. doi: [10.1001/jamacardio.2017.4207](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4207)