

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИАРИТМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*, И.Ж. Лория

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить изменение концентраций мозгового (NT-proBNP) и предсердного (NT-proANP) натрийуретических пептидов у больных с персистирующей формой фибрилляцией предсердий (ФП) при лечении различными антиаритмическими препаратами.

Материал и методы. В исследование было включено 123 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 39 до 83 лет. Больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты с артериальной гипертензией (АГ; n=61), 2 группу – пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС; n=62). После восстановления синусового ритма пациенты были распределены на 4 подгруппы. Пациенты 1А подгруппы для сохранения синусового ритма в течение последующих 6 мес принимали пропafenон, больным 2А подгруппы для удержания синусового ритма был назначен амиодарон, пациенты 1Б и 2Б подгрупп для контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) использовали бисопролол. В первые 3 суток после восстановления синусового ритма и через 6 мес всем больным проводилось исследование уровня натрийуретических пептидов в плазме крови.

Результаты. Увеличение NT-proBNP и NT-proANP выявлялось у пациентов с АГ и больных ИБС в первые сутки после восстановления синусового ритма и было обусловлено развитием пароксизма ФП. Через 6 мес лечения отмечалось уменьшение уровня NT-proBNP и NT-proANP у пациентов 1А (NT-proBNP: с $160,5 \pm 15,2$ пг/мл до $130,1 \pm 12,2$ пг/мл; NT-proANP: с $15,3 \pm 6,4$ нмоль/л до $11,5 \pm 5,3$ нмоль/л; $p < 0,05$ для обоих) и 2А (NT-proBNP: с $180,2 \pm 12,7$ до $120,6 \pm 10,9$ пг/мл; NT-proANP: с $17,1 \pm 7,1$ до $11,8 \pm 7,2$ нмоль/л; $p < 0,05$ для обоих) подгрупп. Значения NT-proBNP и NT-proANP сопоставимо снижались как у пациентов с АГ при лечении пропafenоном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона. У пациентов 1Б и 2Б подгрупп за время наблюдения не отмечено значимой динамики NT-proBNP и NT-proANP.

Заключение. В первые сутки после восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП выявлялось увеличение концентрации NT-proBNP и NT-proANP в плазме крови, а через 6 мес удержания синусового ритма значения этих показателей значимо снижались.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, натрийуретические пептиды, антиаритмическая терапия, стратегия лечения

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(4):365–370

Changes in the level of natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation treated with antiarrhythmic drugs

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*, I.Z. Loriya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. To study the changes of plasma levels of NT-proBNP and NT-proANP in patients with persistent atrial fibrillation (AF) treated with various antiarrhythmic drugs.

Material and methods. Patients with persistent AF (n=123) aged 39-83 years old were included into the study. The patients were divided into 2 groups: group 1 included patients with arterial hypertension (n=61), group 2 - patients with ischemic heart disease (IHD; n=62). After sinus rhythm restoration the patients were divided into 4 subgroups. Patients of 1A subgroup used propafenone to maintain sinus rhythm during the next 6 months, while patients of 2A subgroup used amiodarone. Patients of 1B and 2B subgroups used bisoprolol to control ventricular rate. Plasma natriuretic peptide levels were evaluated in all patients during the first 3 days after the sinus rhythm restoration and 6 months after.

Results. Increased levels of NT-proBNP and NT-proANP in the first days after the sinus rhythm restoration were found in patients of both groups and were associated with the episode of AF. After 6 months of treatment the reduction of NT-proBNP and NT-proANP levels was found in patients of 1A subgroup (NT-proBNP: from 160.5 ± 15.2 pg/ml to 130.1 ± 12.2 pg/ml; NT-proANP: from 15.3 ± 6.4 nmol/L to 11.5 ± 5.3 nmol/L, $p < 0.05$ for both) and of 2A subgroup (NT-proBNP: from 180.2 ± 12.7 to 120.6 ± 10.9 pg/ml; NT-proANP: from 17.1 ± 7.1 to 11.8 ± 7.2 nmol/L, $p < 0.05$ for both). NT-proBNP and NT-proANP levels were decreasing consistently both in hypertensive patients receiving propafenone and in IHD patients taking amiodarone. No significant changes in NT-proBNP and NT-proANP levels were found in patient of subgroups 1B and 2B during the follow-up.

Conclusion. Increased plasma levels of NT-proBNP and NT-proANP were found in the first days after the restoration of sinus rhythm in patients with persistent AF, and after 6 months of sinus rhythm maintenance these levels reduced significantly.

Key words: atrial fibrillation, natriuretic peptides, antiarrhythmic therapy, treatment strategy

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(4):365–370

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarzimanova@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике. Появление ФП сопровождается выраженными субъективными расстройствами и ведет к ухудшению качества жизни. Наличие у пациентов ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

Важную роль в регуляции структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы отводят системе натрийуретических пептидов (NUP). Предсердный (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) – сердечные гормоны, регулирующие объем жидкости в организме и уровень артериального давления (АД). Ведущим стимулом синтеза и секреции BNP и ANP является повышение напряжения стенки миокарда. Увеличение внутрисердечного давления, объемная перегрузка и расширение полостей сердца приводят к возрастанию уровня NUP [2].

В настоящее время накоплено много доказательств важнейшей роли системы NUP в определении сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН [3,4], и в меньшей степени – при ФП. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и диастолическая дис-

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна – к.м.н., доцент той же кафедры

Лория Иракли Жанович – аспирант той же кафедры

функция способствуют повышению давления в левом предсердии (ЛП) и усилению фиброзных изменений в устье легочных вен, что по современным представлениям является одной из главных причин возникновения ФП [5]. Уровень BNP значимо коррелирует с показателями объема ЛП. Показана связь между BNP и объемом ЛП при прогнозировании ФП у пациентов после торакотомии, у которых с увеличением объема ЛП и уровня BNP возрастала частота послеоперационной ФП [6].

Фибрилляция предсердий повышает уровень ANP за счет влияния аритмии на гемодинамику, причем при длительно персистирующей ФП с выраженной дисфункцией ЛЖ наблюдается истощение запасов ANP [7]. Секреция ANP, по-видимому, может отражать процессы адаптации ЛП, позволяющей корректировать нарушения гемодинамики и предотвратить дальнейшее ремоделирование.

Одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии остается изучение системы NUP при выборе различной тактики лечения пациентов с ФП. В работе Wozakowska-Karlon В. [8] оценивалась концентрация ANP и BNP в плазме крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП после проведения электрической кардиоверсии. Через 30 дней после восстановления синусового ритма определялось значимое снижение уровня ANP и BNP у всех пациентов. Kurosaki К. и соавт. [9] предложили использовать определение концентрации BNP в качестве прогностического маркера эффективности проведенной катетерной аблации пациентам с персистирующей формой ФП. Авторы сделали вывод, что наличие высокой концентрации BNP является независимым фактором риска раннего рецидива аритмии после выполнения процедуры.

До настоящего времени остаются малоизученными вопросы о влиянии проводимой антиаритмической терапии на прогрессирование ХСН у пациентов с ФП. В связи с этим исследование системы NUP в качестве раннего маркера повреждения миокарда у больных ФП является наиболее актуальным.

Цель исследования: изучить изменение концентрации мозгового (Nt-proBNP) и предсердного (NT-proANP) натрийуретических пептидов у больных с персистирующей формой ФП при лечении различными антиаритмическими препаратами.

Материал и методы

В исследование было включено 123 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте от 39 до 83 лет.

Критерием включения пациентов в исследование было наличие у больных документированного пароксизма ФП, продолжительностью не более 48 час, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторинге ЭКГ по Холтеру.

Критериями исключения были: симптоматическая артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), воспалительные заболевания сердца – эндокардиты, перикардиты, миокардиты, ревматические и врожденные пороки сердца, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдромы длинного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады, хронические обструктивные заболевания легких, тяжелая патология почек, печени, анемии, ожирение 3 степени, любые нарушения функции щитовидной железы и онкологические заболевания. Все больные до начала исследования подписывали письменное информированное согласие пациента. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

В зависимости от основного заболевания больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты с АГ (n=61), 2 группу – пациенты с ИБС (n=62).

Всем больным синусовый ритм был восстановлен медикаментозно в течение первых суток от момента госпитализации. После восстановления синусового ритма пациенты были распределены на 4 подгруппы. Пациенты 1А подгруппы для сохранения синусового ритма в течение последующих 6 мес принимали пропранолон (Пропанорм) в суточной дозировке 450 мг. Больным 2А подгруппы для удержания синусового ритма был назначен амиодарон (Кордарон) в суточной дозе 200 мг. Пациенты 1Б и 2Б подгрупп для контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) использовали биспролол (Конкор) в суточной дозе 5 мг. В первые 3 суток после восстановления синусового ритма всем больным проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование: стандартное электрокардиографическое исследование в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография, исследование уровня натрийуретических пептидов в плазме крови. Повторное обследование пациентов проводилось через 6 мес. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для определения концентраций NT-proBNP и NT-proANP в венозной крови больных применялся иммуноферментный набор на микрочастицах (MEIA) в ЭДТА-плазме (Biomedica Gruppe, Австрия). Приготовление и хранение плазмы крови проводилось в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкциях к наборам реактивов. Нормальными значениями считаются Nt-proBNP – 0-100 пг/мл; NT-proANP – 0,05-10 нмоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи статистического пакета SPSS Statistics 20.0 с использованием стандартных стати-

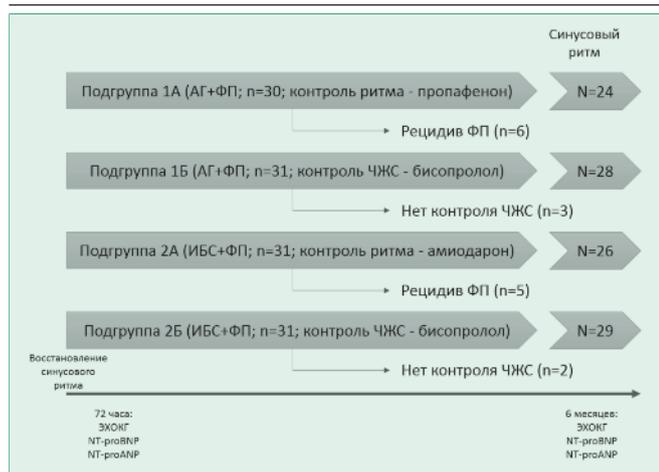


Рисунок 1. Дизайн исследования

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ЧЖС – частота желудочковых сокращений

стических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия Хи-квадрата. Для непараметрических данных при сравнении групп использовался U тест Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием корреляционного критерия г Пирсона и Спирмена. Значимыми считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Все пациенты в подгруппе 1А и 1Б, а также в группе 2А и 2Б были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность существования АГ среди пациентов подгрупп 1А и 1Б не имела значимых различий. Во 2 группе АГ наблюдалась у 25 (81%) больных в подгруппе 2А и у 27 (87%) пациентов – в 2Б подгруппе. Значимых отличий по тяжести течения ИБС между подгруппами 2А и 2Б не было выявлено. Среди больных 2 группы распространенность ХСН была выше, чем у пациентов 1 группы. У 23 (37%) больных 2 группы диагностирована ХСН III ФК. При этом в 1 группе 27 (44%) пациентов имели только I или II ФК ХСН.

Все пациенты, включенные в исследование, имели аритмический анамнез от 1 года до 20 лет, однако длительность существования пароксизмов ФП и продолжительность эпизода аритмии значимо не различалась во всех 4 подгруппах.

В первые сутки после восстановления синусового ритма уровни NT-proBNP и NT-proANP во всех 4 группах были выше нормальных значений, однако значимых различий между группами не имелось. Среднее значение Nt-proBNP у больных 1А подгруппы составило $160,5 \pm 15,2$ пг/мл, у пациентов 1Б группы – $158,2 \pm 8,6$ пг/мл. У больных 2 группы Nt-proBNP был несколько выше, чем у пациентов 1 группы. Среднее значение Nt-proBNP у больных

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

| Параметр | Группа 1 | | Группа 2 | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Подгруппа 1А (n=30) | Подгруппа 1Б (n=31) | Подгруппа 2А (n=31) | Подгруппа 2Б (n=31) |
| Средний возраст, лет | 57,3±7,45 | 55,52±3,89 | 65,63±8,27 | 69,37±10,1 |
| Мужчины, n (%) | 13 (43) | 12 (39) | 16 (52) | 17 (55) |
| АГ, n (%) | 30 (100) | 31 (100) | 25 (81) | 27 (87) |
| • 1 степень | 0 | 0 | 0 | 0 |
| • 2 степень | 16 (53) | 16 (52) | 6 (19) | 7 (22) |
| • 3 степень | 14 (47) | 15 (48) | 19 (61) | 20 (65) |
| Длительность АГ, лет | 8,7±7,7 | 9,3±8,1 | 11,2±8,7 | 12,5±7,6 |
| ИБС, n (%) | 0 | 0 | 31 (100) | 31 (100) |
| • Стенокардия напряжения II ФК | 0 | 0 | 15 (48) | 16 (51) |
| • Стенокардия напряжения III ФК | 0 | 0 | 14 (45) | 12 (39) |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 0 | 0 | 2 (6) | 3 (9) |
| ХСН (NYHA), n (%) | 12 (40) | 15 (48) | 31 (100) | 31 (100) |
| • I ФК | 6 (20) | 8 (25) | 8 (26) | 10 (32) |
| • II ФК | 6 (20) | 7 (23) | 12 (39) | 9 (29) |
| • III ФК | 0 | 0 | 11 (35) | 12 (39) |
| Длительность существования пароксизмов ФП, лет | 5,35±5,91 | 5,15±3,78 | 5,0±4,91 | 5,05±4,78 |

Для всех показателей $p > 0,05$ при сравнении между подгруппами в рамках одной группы
 АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ИМ – инфаркт миокарда;
 ФК – функциональный класс

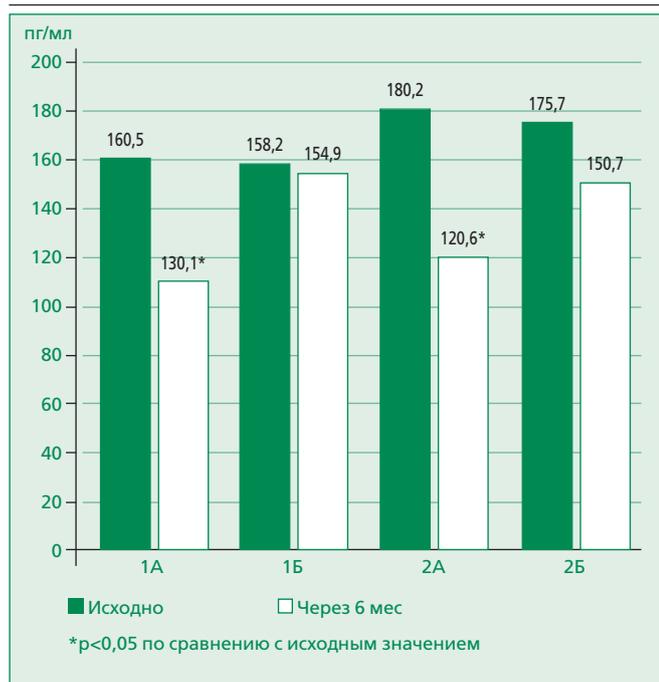


Рисунок 2. Изменение уровней Nt-proBNP у пациентов 1 и 2 групп



Рисунок 3. Изменение уровней NT-proANP у пациентов 1 и 2 групп

2А подгруппы составило $180,2 \pm 12,7$ пг/мл, у пациентов 2Б группы – $175,7 \pm 10,3$ пг/мл.

Через 6 мес удержания синусового ритма при приеме пропafenона у пациентов 1А подгруппы отмечалось значимое уменьшение концентрации Nt-proBNP в плазме крови – с $160,5 \pm 15,2$ пг/мл до $130,1 \pm 12,2$ пг/мл ($p < 0,05$). Аналогичные результаты наблюдались у пациентов 2А подгруппы. Сохранение синусового ритма на фоне терапии амиодароном приводило к достоверному снижению уровня NT-proBNP с $180,2 \pm 12,7$ до $120,6 \pm 10,9$ пг/мл. У пациентов 1Б и 2Б подгрупп через 6 мес лечения биспрололом значимых изменений NT-proBNP выявлено не было (рис. 2).

Уровень предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP) в первые сутки после восстановления синусового ритма был выше нормальных значений во всех исследуемых группах, и составил $15,3 \pm 6,4$ нмоль/л в 1А подгруппе, $16,7 \pm 8,2$ нмоль/л – в 1Б подгруппе, $17,1 \pm 7,1$ нмоль/л – в 2А подгруппе и $18,2 \pm 7,1$ нмоль/л – в 2Б подгруппе.

При повторном исследовании через 6 мес удержания синусового ритма у пациентов 1А подгруппы отмечалось значимое уменьшение концентрации NT-proANP – с $15,3 \pm 6,4$ нмоль/л до $11,5 \pm 5,3$ нмоль/л, у больных 2А подгруппы – с $17,1 \pm 7,1$ до $11,8 \pm 7,2$ нмоль/л ($p < 0,05$). У пациентов 1Б и 2Б подгрупп через 6 мес лечения биспрололом значимых изменений NT-proANP выявлено не было (рис. 3).

Высокие уровни Nt-proBNP и NT-proANP во всех 4 подгруппах в первые сутки после восстановления синусового ритма, вероятно, связаны с влиянием ФП на

изменение сократительной функции миокарда. Нерегулярный ритм и высокая ЧЖС в момент пароксизма ФП способствуют перерастяжению предсердий и выбросу натрийуретических пептидов. Сопоставимые значения показателей натрийуретических пептидов у пациентов с АГ и больных ИБС подтверждают наше предположение о ведущей роли ФП в возникновении и прогрессировании ХСН при любой патологии сердца.

Для изучения взаимосвязей между уровнем NT-proANP и размером левого предсердия (ЛП) у пациентов 1 и 2 групп был проведен корреляционный анализ. Выявлена положительная зависимость умеренной силы между концентрацией предсердного натрийуретического пептида и передне-задним размером ЛП у больных АГ с персистирующей формой ФП: $r = 0,6$ ($p < 0,05$) и положительная зависимость умеренной силы между концентрацией в плазме крови предсердного натрийуретического пептида и передне-задним размером ЛП у больных ИБС с персистирующей формой ФП: $r = 0,63$ ($p < 0,05$; рис. 4а и 4б).

Уровень предсердного натрийуретического пептида у пациентов с персистирующей формой ФП возрастал пропорционально увеличению размера ЛП.

Таким образом, увеличение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов выявлялось у пациентов АГ и больных ИБС в первые сутки после восстановления синусового ритма и было обусловлено развитием пароксизма ФП. При выборе стратегии удержания синусового ритма через 6 мес лечения отмечалось уменьшение уровня NT-proBNP и NT-proANP у пациентов 1А и 2А подгрупп. Значения NT-proBNP и

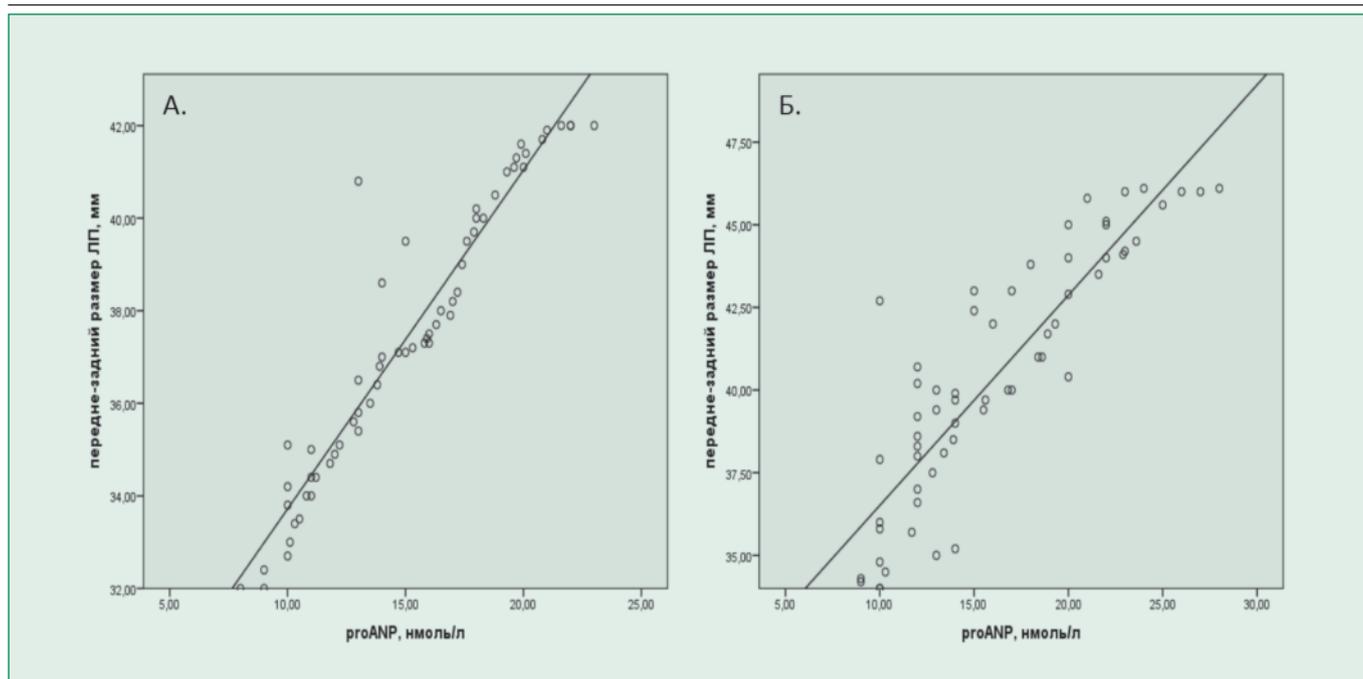


Рисунок 4. Корреляция между концентрацией предсердного натрийуретического пептида и передне-задним размером левого предсердия у пациентов АГ с персистирующей формой ФП (А) и у пациентов с ИБС с персистирующей формой ФП (Б)

NT-proANP сопоставимо снижались как у пациентов АГ при лечении пропafenоном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона. Стратегия удержания ЧЖС при лечении биспрололом не меняла уровень NT-proBNP и NT-proANP у пациентов 1Б и 2Б подгрупп.

Обсуждение

Одним из наиболее перспективных и интересных направлений в кардиологии является изучение системы натрийуретических пептидов у пациентов с различными нарушениями ритма. При анализе полученных результатов было установлено, что уровень натрийуретических пептидов сопоставимо снижался как у пациентов АГ при лечении пропafenоном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона. Уменьшение концентрации натрийуретических пептидов в плазме крови при назначении антиаритмических препаратов можно объяснить положительным влиянием проводимой терапии на сократительную функцию сердца. Длительное сохранение синусового ритма приводит к уменьшению объема ЛП, улучшению диастолической функции ЛЖ и снижению гормональной активности камер сердца. Важно и то, что уменьшение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов позволяют говорить о снижении миокардиально-го фиброза и улучшении прогноза пациентов.

Отсутствие влияния лечения бета-адреноблокаторов на значения мозгового натрийуретического пептида было продемонстрировано в работе Khand A.U. и соавт. (2015). В исследование было включено 47 пациентов ХСН с персистирующей формой ФП, определе-

ние уровня мозгового натрийуретического пептида выполнялось исходно и через 4 нед после назначения карведилола в суточной дозе 50 мг. Значения мозгового натрийуретического пептида не имели значимых различий до и после лечения [10].

В нашем исследовании не обнаружено значимого снижения натрийуретических пептидов при выборе тактики контроля ЧЖС, как и отсутствие эффекта проводимой терапии на состояние сократительной функции сердца. Это обусловлено тем, что, несмотря на достижение целевых значений ЧЖС при лечении биспрололом, длительное персистирование ФП поддерживает имеющееся «аритмогенное ремоделирование» миокарда, что способствует увеличению выработки высокой концентрации натрийуретических пептидов.

У больных АГ, как и у пациентов с ИБС была выявлена положительная зависимость умеренной силы между концентрацией мозгового натрийуретического пептида в первые сутки после восстановления синусового ритма и продолжительностью последнего пароксизма ФП, что доказывает ведущую роль аритмии в поддержании и прогрессировании ХСН.

Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды являются эндогенными гормонами, которые обладают антифиброзным, антигипертрофическим, антиапоптотическим и противовоспалительным эффектами [2]. Защитные эффекты натрийуретических пептидов относительно «аритмогенного ремоделирования» остаются до конца не изученными. Уровни натрийуретических пептидов увеличиваются при появлении ФП и при прогрессировании ХСН, длительное удержание

синусового ритма при назначении антиаритмической терапии способствует снижению концентрации NUP в плазме крови.

Заключение

В первые сутки после восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей формой ФП обнаружено увеличение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов. Уровень предсердного натрийуретического пептида возрастал про-

порционально увеличению размера ЛП. Через 6 мес удержания синусового ритма обнаружено достоверное и значимое уменьшение концентрации мозгового и предсердного натрийуретических пептидов как у пациентов АГ при лечении пропafenоном, так и у больных ИБС при назначении амиодарона.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Camm A.J. Atrial fibrillation and risk. *Clin Cardiol* 2012; 35 Suppl 1: 1-2.
2. Nishikimi T. Do plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) increase in diastolic dysfunction as well as in systolic dysfunction? *Circ J* 2012;76(11):2540-1.
3. Wei G., Yaqi R., Ningfu W., et al. N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide and cardiovascular risk in stable coronary artery disease: a meta-analysis of nine prospective studies. *Rev Cardiovasc Med* 2013;14(2-4):e92-8.
4. Van der Zee P.M., Verberne HJ, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels after symptom-limited exercise to baseline and ischemia levels. *Am J Cardiol* 2009;103(5):604-10.
5. Aldhoon B., Melenovský V., Peichl P., et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res* 2010;59(1):1-12.
6. Cai G.L., Chen J., Hu C.B., et al. Value of plasma brain natriuretic peptide levels for predicting postoperative atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *World J Surg* 2014;38(1):51-9.
7. Wozakowska-Kapłon B., Opolski G., Janion M., et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide is related to the duration of atrial fibrillation in patients with advanced heart failure. *Kardiol Pol* 2004;61(12):513-21.
8. Wozakowska-Kapłon B. Changes in plasma natriuretic peptide levels in patients with atrial fibrillation after cardioversion. *Int J Cardiol* 2010;144(3):436-7.
9. Kurosaki K., Tada H., Hashimoto T. Plasma natriuretic peptide concentrations as a predictor for successful catheter ablation in patients with drug-refractory atrial fibrillation. *Circ J* 2007; 71: 313-20.
10. Khand A.U., Chew P.G., Douglas H., et al. The effect of carvedilol on B-type natriuretic Peptide and cardiac function in patients with heart failure and persistent atrial fibrillation. *Cardiology* 2015;130(3):153-8.

Поступила: 02.07.2015

Принята в печать: 09.07.2015