

B-Tipi Natriüretik Peptidin Kalp Yetersizliğindeki Yeri

Dr. Türker YARDAN¹, Dr. Ahmet BAYDIN¹, Dr. Sabri DEMİRCAN²,
Dr. Dursun AYGÜN¹, Dr. Zahide DOĞANAY¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp¹ ve Kardiyoloji² Anabilim Dalları,
SAMSUN

- ✓ B-Tipi natriüretik peptid (BNP) basınç artışına ve volüm genişlemesine cevap olarak ventriküllerden salınan kalp kaynaklı bir nörohormon olup, diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Nefes darlığı ile başvuran hastalarda, altta yatan kalp yetersizliğinin ortaya konmasında BNP seviyelerinin belirlenmesi klinik önem taşımaktadır. Bununla birlikte, BNP'nin kalp yetersizliği hastalarının klinik sınıflandırılması, prognozlarının takibi ve verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de yararlı olduğu bilinmektedir. Yakın zamanda kullanıma giren ve rekombinant BNP olan nesiritid ciddi kalp yetersizliği durumunda diğer tedavi yöntemlerine ek olarak fayda sağlayabilir. Bu yazıda, BNP'nin kalp yetersizliğinin tanı, klinik değerlendirme, prognoz ve tedavisindeki rolü üzerinde durulmuştur.
Anahtar kelimeler: BNP, kronik kalp yetersizliği, nesiritid

- ✓ **The Role of B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure**
B type natriuretic peptide (BNP) is a cardiac neurohormone secreted mainly from ventricles in response to volume expansion and pressure overload and it has diuretic, natriuretic and vasodilator effects. Increased BNP level is important in determining heart failure in a patient presenting with respiratory failure. Additionally, it has been reported that BNP is useful in the diagnosis and classification of cardiac failure, determining the prognosis of cardiac failure, and assessing the efficiency of treatment in cardiac failure. Recently, it has been reported that nesiritid, a recombinant BNP is useful to use in addition to other therapy methods in severe cardiac failure. In this paper, we discuss the role in the diagnosis and prognosis of cardiac failure, and assessing the efficiency of treatment in cardiac failure.
Key words: BNP, Chronic heart failure, nesiritid

GİRİŞ

Hayat standartlarının yükselmesi ve kalp hastalıklarının tanı ve tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak kronik kalp yetersizliği (KKY), özellikle son on yılda belirgin bir artış göstermiştir. Halen Amerika'da 5 milyon KKY hastası bulunmakta ve bu sayıya her yıl 500 bin yeni olgu eklenmektedir⁽¹⁾. Ülkemizde kalp yetersizliğinin sıklığı konusunda kesin bir veri olmamakla birlikte koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve obezite gibi kalp yetersizliği ile seyreden hastalıkların prevalansı yüksek olduğu için ülkemizde de kalp yetersizliğinin sıklığının yüksek olduğu sanılmaktadır⁽²⁾.

KKY'de genellikle sol ventrikül fonksiyonla-

rında ilerleyici bir kötüleşme olup, hastalar yıllarca asemptomatik kalabilir. KKY'nin asemptomatik formu da sol ventrikül yetmezliği kadar yaygındır⁽³⁾. Prevalansı ve tedavi maliyeti yüksek bir hastalık olan KKY'nin, gelişmiş tüm tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen halen mortalitesi yüksek seyretmektedir. Bu nedenle, yeni çalışmalar altta yatan nörohormonal mekanizmaların net olarak ortaya konması ve bunlara yönelik tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi üzerine odaklanmıştır.

Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden

bir nörohormondur. Bu ailenin üyeleri Atrial Natriüretik Peptid (ANP), Brain Natriüretik peptid (BNP) ve C tipi Natriüretik peptid (CNP)'dir⁽⁴⁾. BNP ilk olarak domuz beyin dokusundan izole edilmiş olmakla birlikte⁽⁵⁾, yüksek konsantrasyonda miyokartta bulunduğu ve dolaşımdaki BNP'nin kardiyak ventriküllerden kaynaklandığı bilinmektedir.

ANP ve BNP dolaşımdaki ana kardiyak hormonlar olup kardiyak natriüretik peptidler olarak adlandırılırlar. ANP kalbin atriumlarından kaynaklanır. BNP ise ventriküllerden duvar gerilimi ve/veya basınç artışına cevap olarak plazmaya salınır. CNP ise vasküler endotelden salınır ve vasküler dokuda antiproliferatif, vazorelaksan ve parakrin etkiye sahiptir⁽⁶⁾.

Natriüretik peptidler için üç tip reseptör tanımlanmıştır. Bunlar NPR-A, NPR-B, ve NPR-C'dir⁽⁴⁾. Spesifik bir reseptöre sahip olmayan BNP, her üç reseptöre de bağlanmaktadır. Natriüretik peptidlerin reseptör aracılı yıkımıyla ilgili olan NPR-C reseptörleri daha çok böbrekte ve kan damarlarında bulunur. Natriüretik peptidler ayrıca akciğer ve böbreklerde bulunan nötral endopeptidaz tarafından da enzimatik olarak yıkılır⁽⁶⁾.

B Tipi Natriüretik Peptid (BNP)

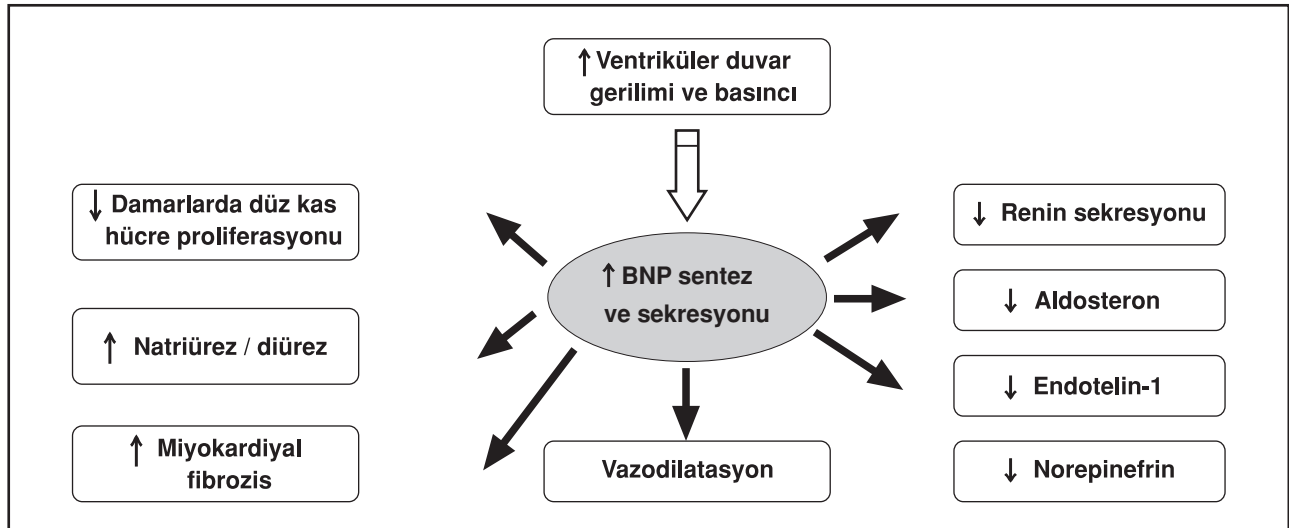
Kalpde miyosit içinde sentez edilen prepro BNP 134 aminoasitten oluşur. Buradan 26

aminoasitin ayrılmasıyla ProBNP meydana gelir. Kana salınan ProBNP, aktif formu olan BNP'ye ve inaktif formu olan NT-ProBNP'ye ayrılır. NT-ProBNP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir⁽⁷⁾. BNP'nin yarılanma ömrü 22 dakikadır. BNP ayrıca her 2 saatte bir pulmoner kapiller wedge basınç değişikliklerini yansıtabilmektedir⁽⁸⁾. BNP'nin granüllerde depolanması çok az olup, uyarı geldiğinde kısa sürede ve yüksek miktarda sentezlenir⁽⁹⁾.

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi, vazopressin ve sempatik sinir sistemi kan basıncını desteklerler. BNP ve onun fizyolojik benzerleri; aşırı su ve tuz tutulması veya kan basıncının artması durumunda bu sisteme zıt etki gösterirler. Santral sinir sisteminde ACTH salınımını inhibe ederken, böbreklerde glomerüler filtrasyon hızını arttırarak diürezis ve natriürezis sağlarlar. Aynı zamanda sistemik vasküler resistansı ve plazma volümünü azaltarak kalbi akut volüm yüklenmesine karşı korurlar⁽⁷⁾. Ayrıca otkrin-parakrin etkileri ile kalpte fibrozis ve hipertrofiyi inhibe ederler ve diyastolik fonksiyonu arttırırlar⁽¹⁰⁾ (Şekil).

Kalp Yetmezliği Tanısında BNP'nin Yeri

Son yıllarda yapılan araştırmalar BNP'nin KKY'nin teşhisi ve risk sınıflamasına olumlu katkıları üzerinde yoğunlaşmaktadır. BNP'nin



Şekil. Konjestif kalp yetersizliğinde BNP'nin fizyolojisi.

sol ventrikül disfonksiyonunda yükseldiği, yüksek hassasiyete ve özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir⁽¹¹⁾. BNP ayrıca diyastolik disfonksiyonun tespitinde de güvenilir bir yöntemdir⁽¹²⁾. Normal BNP değerleri için genel olarak yaş ve cinsiyete özgü referans aralıklarının kullanılması tavsiye edilmektedir. Ancak, birçok laboratuvar BNP seviyesi için 100 pg/ml'yi normal sınır olarak kullanmaktadır⁽⁶⁾. Plazma BNP konsantrasyonlarının glomeruler filtrasyon hızı ile ters ilişki göstermesi böbrek yetersizliğinde kalp yetersizliği için kullanılan sınır değerinin daha yüksek tutulması gereğini ortaya koymuştur^(13,14). BNP düzeyini arttıran diğer nedenler Tablo I'de gösterilmiştir^(2,15).

Tablo I. BNP Düzeyini Yükselten Nedenler.

Kalp yetersizliği
Miyokard infarktüsü
Konjenital kalp hastalıkları
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Pulmoner hipertansiyon
Pulmoner emboli
Tüberküloz
Akciğer kanseri
Kronik böbrek yetmezliği
Hormon replasman tedavisi
Kadın cinsiyet
Yaşlanma

BNP'nin KKY tanısında kullanımıyla ilgili ilk çalışmalardan biri, Davis ve ark.⁽¹⁶⁾ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada solunum sıkıntısı ile hastaneye başvuran 52 hastada, klinik değerlendirme, göğüs radyografisi, BNP seviyeleri, akciğer fonksiyon testleri yapılmış ve radyonüklid ventrikülografi ile ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçülmüştür. Solunum sıkıntısının kalp yetmezliğine veya akciğer kaynaklı olmasına göre hastalar incelendiğinde, BNP seviyesi kalp yetmezliği olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve BNP'nin kalp yetersizliği tanısındaki hassasiyeti %93, özgüllüğü %90 olarak tespit edilmiştir. Yine aynı çalışma, BNP'nin kalp yetersizliği açısından ANP ve

EF'den daha iyi bir tanısal gösterge olduğunu ortaya koymuştur.

Acil servise solunum sıkıntısı ile başvuran hastalarda kalp veya akciğer kaynaklı solunum sıkıntısının ayırımında BNP yararlı olabilir. Dao ve ark.⁽¹⁷⁾ acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran 250 hastada yatak başı hızlı BNP düzeyi tayini yapmışlar ve KKY tanısı alan hastalarda BNP düzeyinin KKY olmayanlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (1076±138 pg/ml'ye karşılık 38±4 pg/ml, p<0.001). Bu çalışmada ayrıca, KKY olmayıp pulmoner hastalığı olan hastalarda BNP düzeyi 86±39 pg/ml olarak saptanmıştır. Normal değeri 80 pg/ml olarak alındığında BNP'nin KKY tanısını koymadaki duyarlılığının % 98, özgüllüğünün ise %92 olduğu bildirilmiştir.

Kaan ve ark.⁽¹⁸⁾ yaptıkları başka bir çalışmada, ekokardiyografi (EKO) ile belirlenen sol ventrikül disfonksiyonunun BNP düzeyiyle ilişkisini araştırmışlardır. KKY olduğu bilinmeyen ve daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmamış grupta olguların yarısında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış ve bu olgularda BNP düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (328±29 pg/ml'ye karşılık 30±3 pg/ml p<0.001). KKY olduğu bilinen hasta grubunda ise EKO ile hepsinde anormal bulgulara rastlanmıştır ve bu grubun BNP düzeyi daha yüksek bulunmuştur (545 ± 45 pg/ml). Bir başka çalışmada, nefes darlığı ile başvuran hastalarda BNP bakılması, EKO ile ayırıcı tanı ihtiyacını %50 azaltmıştır⁽¹⁹⁾.

BNP, kalp yetersizliğindeki hastalığın ciddiyeti ve hastanın fonksiyonel kapasitesi ile ilişkilidir. Ayrıca artan BNP seviyelerinin New York Kalp Cemiyeti (NYHA) KKY sınıflaması ile orantılı olduğu tespit edilmiştir⁽²⁰⁾ (Tablo II).

Tablo II. NYHA'nın KKY Sınıflamasına Göre BNP Seviyeleri.

NYHA Sınıflaması	Ortalama BNP (pg/mL±SS)
Sınıf I	244±286
Sınıf II	389±374
Sınıf III	640±447
Sınıf IV	817±435

BNP düzeyleri sağ ventrikül fonksiyonlarının yanı sıra, pulmoner arter basınç değişiklikleri ile de ilişkilidir. Kruger ve ark.⁽²¹⁾ akut pulmoner emboli tanısı olan 50 hasta ile yaptıkları çalışmada; sağ ventrikül disfonksiyonu olmayan hastaların BNP düzeylerinin, sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastaların BNP düzeylerinden anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (55 ± 69 pg/ml'ye karşılık 340 ± 362 pg/ml, $p < 0.001$). Ayrıca bu çalışmada, sağ ventrikül diyastol sonu çapları ile BNP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda ölçülen pulmoner arter basıncı düzeyi ile BNP seviyeleri arasında anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir⁽²²⁾.

Sol ventrikül disfonksiyonunun saptanmasında önemli bir tanı aracı olan EKO; pahalı olması ve her zaman ulaşılamaması nedeni ile sınırlı kullanıma sahiptir. Bu nedenle özellikle bu hastalarda kullanım kolaylığı olan BNP seviyesinin ölçümü çekici bir yöntem olmaktadır. Ancak bizim deneyimlerimize göre; ileri sağ ventrikül yüklenmesine neden olan durumlarda da BNP düzeyinin artması, BNP'nin pratikte kullanımını sınırlamaktadır. Düşük BNP düzeyleri ayırıcı tanıda oldukça anlamlı iken, yüksek BNP düzeyleri ise sağ ve sol ventrikül disfonksiyonu ayırımında yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda EKO'nun daha değerli bilgi vereceğini düşünmekteyiz.

Kalp Yetersizliğinin Prognoz Tayininde BNP'nin Yeri

Kalp yetersizliğine bağlı ölümler sadece mekanik fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmamakta olup, bu ölümlerin yarısı aritmik bir süreç sonunda gerçekleşmektedir. BNP'nin sistemik vasküler direnç ve kalp debisi üzerine yararlı etkilerinin yanında katekolamin ve anjiotensin II salınımını sınırlandırması aritmik ölümleri azaltabileceğini düşündürmektedir. KKY'den ölen hastalarda artmış BNP düzeyine karşılık ikincil mesajcı olan cGMP düzeyinin düşük saptanması, BNP aktivitesinde bir bozulma olabileceğini düşündürmüştür. Nat-

riüretik peptid sisteminin kalp yetersizliği üzerine olan olumlu etkilerindeki bozulma, KKY hastalarında artmış mortaliteden sorumlu olabilir⁽²⁾.

Son zamanlarda BNP seviyesinin KKY'de morbidite ve mortalitenin tahmininde prognostik değere sahip olabileceği üzerinde durulmaktadır. Acil servise başvuran 325 hasta ile yapılan bir prospektif çalışmada, başvuru anındaki BNP seviyeleri belirlenmiş ve hastaların taburcu olduktan sonraki 6 aylık prognozları takip edilmiştir. Bu sürede hastaların ölüm, hastaneye yatırılma, tekrar acil servise başvuruları klinik son durum olarak incelenmiştir. Başvuru anındaki 480 pg/ml BNP düzeyinin, taburculuktan sonraki 6 aylık takipte konjestif kalp yetmezliğinin klinik son noktasını belirlemede; %68 hassasiyet, %88 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir⁽²³⁾.

Benzer bir çalışmada ise hastalar kalp yetersizliği klinik özelliklerine göre hafif, orta ve yüksek riskli olarak üç grupta incelenmiştir. Bu üç grupta ölçülen BNP seviyelerinde anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Hastaların klinik seyri 12 ay süre ile takip edildiğinde, iyileşme gösteren hastalarda başlangıç BNP seviyeleri 42.4 ± 8.6 pg/ml, stabil kalanlarda 102.2 ± 16.1 pg/ml ve kötüleşenlerde ise 256.9 ± 28.5 pg/ml olarak tespit edilmiştir⁽²⁴⁾.

Son zamanlarda akut koroner sendromlarda BNP seviyelerinin yükseldiği ve prognozun takibinde yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Akut miyokard infarktüsündeki (AMI) nörohormonal aktivasyonun zamanı ve derecesi sol ventrikül yetersizliğinin şiddeti ile ilişkilidir. İlk 2-3 gün içerisindeki geçici nörohumoral aktivasyon komplike olmayan AMI ile ilişkili iken, inatçı aktivasyon ise belirgin kalp yetersizliği, mortalite ve morbidite ile ilişkilidir⁽²⁵⁾. AMI olan hastalarda başvuru anındaki BNP seviyesi tespit edilip 30 günlük mortalite takibi yapılan bir çalışmada, ölen hastaların BNP değerlerinin yaşayanlardan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada BNP seviyesi 80 pg/ml üzerinde iken ölüm riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir⁽²⁶⁾.

KKY hastalarının takibinde önemli bir nokta da verilen farmakolojik tedavinin etkinliğinin izlenmesidir. Tedavi öncesi yüksek natriüretik peptid seviyeleri tedavi sonrası düzelen hemodinamik parametrelere paralel olarak düşmektedir⁽²⁷⁾. Medikal tedaviye yanıt olarak hemodinamik iyileşmenin gözlenmesi ventriküler fonksiyonların izlenmesinde ve etkin tedavi seçiminde BNP'nin yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, noniskemik konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda 4 aylık spironolakton veya plasebo ile tedaviden önce ve sonra nöro hormon seviyeleri, sol ventrikül hacmi ve kitlesi değerlendirilmiştir. 25 mg spironolakton alan hastalarda ortalama BNP konsantrasyonları başlangıç değeri olan 200±66 pg/ml'den 89.7±27 pg/ml'ye düşerken (p<0.01), kontrol grubunda anlamlı değişiklik olmamıştır. Aynı zamanda tedavi sonunda sol ventrikül fonksiyonunda da iyileşme görülmüştür. Ventriküler fonksiyondaki iyileşmeyle paralel olarak BNP seviyelerinin düşmesi, BNP'nin ventrikül fonksiyonlarını yansıtabileceğini ve iyi bir prognostik gösterge olabileceğini düşündürmektedir⁽²⁸⁾.

Kalp Yetersizliğinde BNP'nin Tedavi Amaçlı Kullanımı

BNP'nin fizyolojik özelliklerinin kalp fonksiyonları üzerine olumlu etkisi nedeniyle ilaç olarak kullanımı da gündeme gelmiştir. Rekombinant olarak üretilen ve sentetik bir BNP olan nesiritid, (Natreacor®) özellikle akut dekompanse kalp yetersizliğinde kullanılmaktadır. Bu ilacın kullanımı FDA (food and drug administration) tarafından da onaylanmıştır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda, intravenöz olarak verilen nesiritidin doza bağlı vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir^(29,30). Bu etki, nesiritidin hücre seviyesinde c-GMP düzeyini artırarak düz kas hücrelerinin gevşemesine neden olmasıyla açıklanmaktadır (2). Bu hastalarda, nesiritid aynı zamanda diürezis ve natriürezis artırırken, renin-angiotensin-aldosteron sistemini de inhibe etmektedir⁽³¹⁾. İnfüzyon esnasında kreatinin

klirensi ve idrar potasyum atılımı değişmezken, norepinefrin ve aldosteron seviyesi ise azalmaktadır⁽³²⁾.

Nesiritid kalp üzerine pozitif inotropik etki göstermemekle birlikte ventriküler yükü azaltarak kardiyak atılımı artırır. Kan basıncındaki azalma refleks taşikardiye veya plazma norepinefrin seviyesinin artmasına bağlı değildir. Nesiritide bağlı oluşan hipotansif etki beraberinde başka vazodilatör ajanların kullanımıyla daha da artar⁽³³⁾.

Dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda nesiritid infüzyonu, dozla ilişkili olarak pulmoner kapiler wedge basıncında, pulmoner arter basıncında ve sistemik kan basıncında azalma sağlar⁽³¹⁾. Ayrıca nesiritid, akut kalp yetersizliğinde dispne ve yorgunluk gibi belirtileri azaltırken, hemodinamik olarak sağ atriyum basıncında ve kardiyak indekste de iyileşme sağlar⁽³⁴⁾. Bu yararlı etkiler tedavinin birinci saatinde belirginleşir ve nesiritid infüzyonu boyunca devam eder⁽³²⁾.

Nesiritidin klinik kullanımını destekleyen çalışmalar daha çok kalp yetersizliğinin akut tedavisi üzerinde yoğunlaşmaktadır. PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor Therapy) çalışmasında, dekompanse kalp yetersizliğinin ilk 24 saat tedavisinde nesiritidin dobutamin ile karşılaştırıldığında, kalp hızını daha az arttırdığı ve proaritmi yapıcı etkisinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, dobutamin grubunda 6 aylık mortalite, düşük doz nesiritid alanlara göre daha yüksek bulunmuştur⁽³⁵⁾.

VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure) çalışmasında ise nesiritidin hemodinamik ve klinik etkileri nitrogliserin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. 24 saatlik tedaviden sonra dispne ve genel klinik durumdaki iyileşme, nesiritid alan grupta nitrogliserin alanlara göre daha belirgin olmuştur. Tedavinin 3. saatinde nesiritidin pulmoner kapiller wedge basıncını diğerlerinden daha iyi düşürdüğü tespit edilmiştir. Genel olarak bakıldığında nesiritid tedavisi nitrogliserinden daha etkin bulunmakla birlik-

te 6 aylık mortalite açısından aralarında belirgin fark bulunamamıştır⁽³⁶⁾.

Nesiritidin önerilen dozu başlangıçta 2 µg/kg damar içi bolus ardından 0,01 µg/kg/dk infüzyon şeklindedir. Bu başlangıç dozu, her 3 saatte bir 1 µg/kg bolus eklenerek atırılabilir⁽³⁷⁾.

Sonuç olarak nesiritid kalp yetersizliği tedavisinde etkili bir ajan olup, proaritmik olmaması, taşikardi yapıcı etkisinin düşük olması ve hızlı klinik iyileşme sağlaması nedeniyle avantajlı gözükmektedir. Bu sebeple özellikle dekompanse kalp yetersizliğinin acil tedavisinde nesiritidin, yeni bir tedavi yaklaşımı olarak yakın gelecekte yaygın kullanımı gündeme gelecektir.

Geliş Tarihi : 27.09.2004

Yayına kabul tarihi : 12.01.2005

Yazışma adresi:

Dr. Ahmet BAYDIN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Acil Tıp Anabilim Dalı,

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. On behalf of the membership of the advisory council to improve outcomes nation-wide in heart failure. *Am J Cardiol.* 1999; 83: (2A): 1A-38A.
2. Çam N, Vural M. Kalp Yetersizliği Tanı Tedavi ve Prognozunun Belirlenmesinde B-Tipi Natriüretik Peptidin Yeri. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2003; 31: 458-465.
3. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, et al. Predict death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 62-5.
4. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New Engl J Med* 1998;339:321-28.
5. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988; 332: 78-81.
6. Mair J, Friedl W, Thomas S, et al. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1999; 230: 132-42.
7. Azzazy HM, Christenson RH. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev.* 2003; 8: 315-320.
8. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin Physiol.* 2001; 21: 661-672.
9. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, et al: Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 159: 1427-1434.
10. Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC, et al. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 481-486.
11. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol.* 1998; 274: 1684-1689.
12. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002; 105: 595-601.
13. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-268.
14. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 285: F167-F177.
15. Cardarelli R, Lumicao TG Jr. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract.* 2003; 16: 327-333.
16. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet.* 1994; 343: 440-444.
17. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 379-385.
18. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al: A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 135: 419A.
19. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 63-70.

20. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 161–167.
21. Kruger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2004; 147: 60–5.
22. Nagaya N, Ando M, Oya H, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74: 180–184.
23. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2002; 39: 131–138.
24. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1934–1941.
25. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, 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.
26. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 21; 44: 335–339.
27. Johnson W, Omland T, Hall C, et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1623–1629.
28. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1228–1233.
29. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure: Nesiritide Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 246–253.
30. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial; Natreacor Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34: 155–162.
31. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation.* 1996; 94: 3184–3189.
32. Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, et al. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady -state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail.* 1998; 4: 37–44.
33. Nesiritide for decompensated congestive heart failure. *Med Lett Drugs Ther.* 2001; 43: 100–101.
34. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 246–53.
35. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T, et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrhythmias in the treatment of patients with acutely decompensated congestive heart failure: the PRECEDENT study. *Am Heart J.* 2002; 144: 1102–1108.
36. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287: 1531–1540.
37. Emerman CL. Safety and efficacy of nesiritide for the treatment of decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3 (suppl 4): 28–34.