

Kalp Yetmezliğinin Belirlenmesinde Biyokimyasal Bir Belirteç: B Tipi Natriüretik Peptid (BNP)

A Biochemical Marker in Determination of Hearth Failure: B Type Natriuretic Peptid (BNP): Review

Dr. Murat CAN,^a
Dr. Ebru UĐURBAŐ,^a
Dr. Selda DEMİRTAŐ^b

^aBiyokimya AD,
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi, ZONGULDAK
^bBiyokimya AD,
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANKARA

GeliŐ Tarihi/Received: 27.03.2007
Kabul Tarihi/Accepted: 28.05.2007

YazıŐma Adresi/Correspondence:
Dr. Murat CAN
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Biyokimya AD, ZONGULDAK
drcanmurat@yahoo.com

ÖZET Kalp yetmezliği önemli bir halk sağlığı problemidir. Kalp yetmezliği olan hastaların değerlendirilmesi, hastaneye tekrar başvuruların azaltılması için önemlidir. Geleneksel yöntemlerle kalp yetmezliği tanısı koymak bazen zor olabilmektedir. Ekokardiyografik inceleme sol ventrikül fonksiyonu ve boyutu hakkında yararlı bilgiler sağlayabilmektedir ancak bu yöntem kompleks ve zaman alıcı bir işlemdir. Kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak hormonların ölçümleri geçerli ve tekrarlanabilir non-invaziv tekniklerdir. Böylece bu yöntemler hastaneye başvuru ihtiyacını azaltmaktadır. Son zamanlarda FDA (food and drug administration), B-tipi natriüretik peptidi (BNP) yeni bir belirteç olarak onaylamıştır. BNP bir nörohormondur ve BNP'nin kardiyak miyositlerden sentez ve salınımı için ana uyaran miyositlerdeki gerilmedir. BNP seviyelerinin hastaların kardiyak fonksiyonları hakkında değerli bilgi vermesi, BNP'yi kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında kullanışlı bir belirteç yapmakta ve hastaneye olası yeniden başvuruları azaltmaktadır. BNP kalp yetmezliği olan hastaların tanısında ve risk değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Seri BNP ölçümü kalp yetmezliği olan hastalarda ani kardiyak ölüm, mortalite, morbidite ve hastaneye tekrar başvuruların azaltılmasında değerlidir. Bu makalenin amacı, kalp yetmezliğinde BNP ölçümünün analitik performansının değerlendirilmesi ve klinik uygulamada BNP ölçümlerinin nasıl kullanılacağı hakkında bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: NT-proBNP; kalp yetmezliği; beyin natriüretik peptid

ABSTRACT Heart failure is a major problem of public health. Evaluation of patients with heart failure is important for the prevention of recurrent hospitalizations. The diagnosis of heart failure may sometimes be difficult when using conventional tools. Echocardiographic investigation may provide useful informations about ventricular function and size but this method is complex and time consuming procedure. Measurements of cardiac hormones are validated and reproducible noninvasive techniques in patients with heart failure. So, these tools may reduce the need for hospitalization. Recently, the US Food and Drug Administration approved a new biomarker, B-type natriuretic peptide (BNP). BNP is a neurohormone and the main stimulus for BNP synthesis and secretion from cardiac myocytes is myocyte stretch. BNP levels provide valuable information about patient's cardiac function, making BNP a potentially useful marker for making discharge decisions and possibly reducing hospital readmissions. BNP is widely used for diagnosis and risk stratification of patients with heart failure. Serial measurement of BNP is valuable for decreasing sudden cardiac death, mortality, morbidity and hospital readmissions in heart failure patients. The purpose of this article is to review the analytical performance of BNP measurement in those with heart failure, and to describe how measurement of BNP can be used in clinical practice.

Key Words: Pro-brain natriuretic peptide (1-76); heart failure, congestive; natriuretic peptide, brain

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2008, 20:17-22

Kalp yetmezliği (KY) önemli bir halk sağlığı problemidir. Kalp yetmezliği hem kadınlarda hem de erkeklerde kardiyovasküler nedenlerle hastanelere başvuruların en sık ikinci nedenidir.¹ Center for

Disease Control (CDC) verilerine göre 1999 yılında dünyada dökümanite edilmiş 3 milyon KY hastası bulunurken, bu sayının 2030 yılında 5.7 milyona çıkması beklenmektedir.¹ Kalp yetmezliği olan hastalarda ani kardiyak ölüm gelişme riski genel popülasyona göre 6 ile 9 kat daha fazladır.² Ülkemizde KY'nin sıklığı konusunda kesin bir veri bulunmamaktadır ancak koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve obezite gibi kalp yetersizliği ile seyreden hastalıkların prevalansı yüksek olduğu için ülkemizde de KY sıklığının yüksek olduğu düşünülmektedir.³

Hastalığın erken teşhisindeki gecikmeler ve tedavinin etkinliğinin değerlendirmesindeki yetersizlikler miyokardiyal fonksiyonun kötüleşmesine, organ hasarına ve sonunda da ölümlere neden olmaktadır. Kalp yetmezliği tanısı koymak için kullanılan altın standart tanı yöntemi ekokardiyografidir.⁴ Bu yöntemin pahalı olması ve hastalara uygulanmasının pratik olmaması ekokardiyografinin kullanılmasını sınırlamaktadır. Bu kısıtlamalardan ötürü KY'nin değerlendirilmesinde hekimi yönlendirecek pratik bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır.

1988 yılında Sudoh ve ark., domuz beyninden salgılanan bir proteini tespit etmiştir ve brain natriüretik peptid (Beyinden salgılanan idrarla tuz atılımını sağlayan protein, BNP) adını vermiştir.⁵ Vücutta BNP'nin asıl kaynağının ventrikül olduğu gösterildikten sonra BNP ölçümünün KY'nin tanısında kullanılabileceğine dair bir çok çalışma yapılmıştır.

YÖNTEM

Bu derlemede, PubMed bilgisayar veri tabanı kullanılarak Mart 2007'ye kadar yayımlanmış olan literatür gözden geçirilmiştir. Veri tabanlarında tarama yapmak için "BNP, B type natriuretic peptide, heart failure" sözcükleri ve kombinasyonları kullanılmıştır.

BNP'İN BİYOKİMYASAL YAPISI VE ETKİLERİ

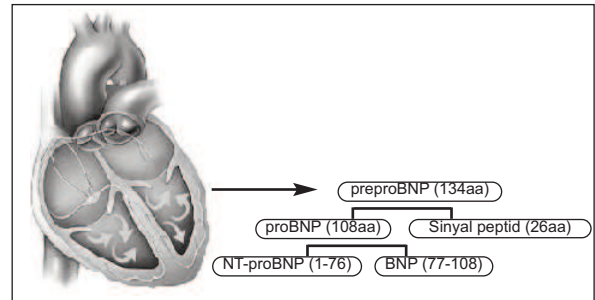
BNP miyositlerde preprohormon şeklinde sentezlenir. BNP'nin sentezi gen ekspresyonu ile düzenlenir ve sentez için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir.⁶

134 aminoasitten oluşan preproBNP'den 26 aminoasit içeren sinyal peptidinin ayrılmasıyla 108 aminoasitten oluşan proBNP meydana gelir. Kardiyak miyositte sentezlenen proBNP'nin, transmembran serin proteazı korin ile parçalandığı düşünülmektedir. Ancak bu işlemin miyosit içinde mi yoksa plazmada mı olduğu kesinlik kazanmamıştır.⁷ ProBNP'nin parçalanması sonucu biyolojik aktif form BNP (C-terminal, 32 aminoasit) ile inaktif form N-terminal proBNP (NT-proBNP, 76 aminoasit) oluşur (Şekil 1). BNP, biyolojik fonksiyonlarının büyük bir bölümünü natriüretik peptid reseptör-A üzerinden cGMP bağımlı sinyal kaskadını aktifleyerek gerçekleştirir. BNP, nötral peptidazlar ile reseptör aracılıklı endositoz yolu ile dolaşımdan uzaklaştırılırken, NT-ProBNP'nin dolaşımdan uzaklaşması renal yolla gerçekleşir. BNP'nin yarılanma ömrü 22 dk. sürerken, NT-ProBNP'nin yarılanma ömrü 120 dk.dır.

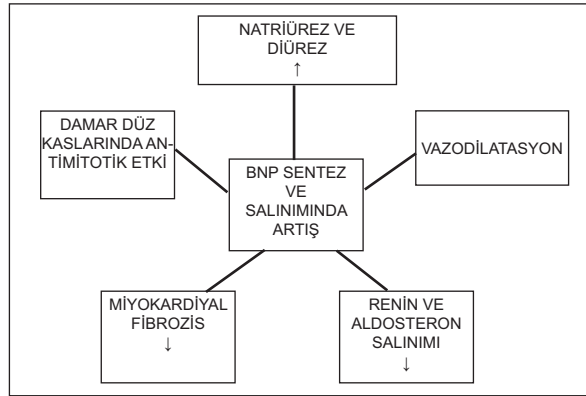
BNP, diüretik ve natriüretik etki göstermektedir.⁸ BNP'nin vasküler düz kas üzerine gevşeme etkisi arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bu sayede kardiyak ön ve ard yük azalır.⁹ Ayrıca renin ve aldosteron salınımını önleyerek sıvı ve elektrolit dengesini düzenler.¹⁰ Miyokardiyal dokuda fibrotik ve proliferatif süreci önler.⁸ Vasküler düz kas hücrelerinde antimitojenik etkisi ile proliferasyona engel olarak vasküler patoloji gelişmesini azaltır (Şekil 2).¹¹

BNP ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ VE REFERANS ARALIKLARI

BNP düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan immünoradyometrik metod (BNP-IRMA) doğru ve kesin sonuçlar elde edilen altın standart ölçüm



ŞEKİL 1: BNP ve NT-proBNP'nin sentezi.



ŞEKİL 2: BNP'nin biyokimyasal etkileri.

yöntemidir. Bu yöntemin dezavantajı otomatize olmaması ve sonuç verme süresinin 24 ile 36 saati bulmasıdır.¹² Hasta başı ölçüm yapan TRIAGE BNP immunofluorometrik metod ile BNP düzeylerini belirler. TRIAGE BNP, BNP-IRMA ile yapılan ölçümler kadar duyarlı olmasada, KY'nin belirlenmesinde BNP-IRMA'ya yakın sonuçlar ($r= 0.93$) elde edilmiştir.¹² TRIAGE BNP'nin avantajı otomatize olması, tam kan ile çalışması ve 15 dk. içerisinde sonuç vermesidir. Merkez veya acil laboratuvarlarda BNP ve NT-proBNP düzeylerini belirleyen ölçüm metodlarının analitik performansı hasta başında ölçüm yapan TRIAGE BNP'den da-

ha iyidir (Tablo 1). Ancak bu ölçümlerin dezavantajları sonuç verme süresinin daha uzun olması (30-90 dk) ve numune separasyonu gerektirmesidir.

Kardiyak natriüretik peptidlerin plazma düzeyleri sirkadiyen ritm, yaş, egzersiz ve vücut pozitüründen etkilenmektedir.¹⁷ İlaçlardan diüretikler, ACE inhibitörleri, adrenerjik agonistler, seks ve tiroid hormonları, glukokortikoidler ve sodyum alımı kardiyak hormonların dolaşımdaki düzeylerini etkilemektedir.¹⁷ Plazma BNP konsantrasyonları yaşla birlikte artış gösterir ve bayanlarda erkeklerden daha yüksektir (Tablo 2). BNP düzeyleri yaş ve cinsiyet gibi bir çok değişkenden etkilendiği için KY tanısında tek bir karar değeri belirlemek farklı sonuçlara neden olur, bu nedenle BNP düzeylerini değerlendirirken kişiye özel referans aralıkları kullanılması gerekmektedir.¹⁸

KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

TANI AMAÇLI KULLANIMI

Tanısal yararlılığı değerlendirmek için yapılan çalışmada, dispne şikayeti ile acil servise gelen 1586 hastanın BNP düzeyleri ölçüldüğünde, KY'nin tanısında laboratuvar bulgularının klinik değeren-

TABLO 1: BNP ve NT-proBNP'nin ölçüm metodları.

BNP	Ölçüm Metodu	Kesinlik DK*	Analitik Sensitivite (pmol/L)	Referans
BNP (SHIONOGI)	IRMA	8	0.75	13
TRIAGE BNP (BIOSITE)	F	11.2	1.44	14
AxSYM BNP (Abbott)	M	5.4	0.36	15
ADVIA CENTAUR BNP (Bayer)	K	3.2	0.24	15
NT-proBNP				
Elecsys NT-proBNP (Roche)	EK	0.8	0.6	15
Dimension Rxl NT-proBNP (Dade)	E	3.1	1.1	16

*Değişkenlik katsayısı (%)

IRMA: İmmunoradyometrik teknik, F:Fluoresanstechnik, M: Mikrotanecik enzim tekniği, K: Kemiluminesans tekniği,

EK: Elektrokemiluminesans tekniği, E: Enzim immün tekniği

TABLO 2: BNP ve NT-proBNP'nin referans aralıklarının üst sınırının (95 persentil) ölçüm yöntemleri, yaş ve cinsiyete göre değerleri.

	45-54 Kadın	45-54 Erkek	55-64 Kadın	55-64 Erkek	65-74 Kadın	65-74 Erkek	>74 Kadın	>74 Erkek	Ref
BNP									
BNP (SHIONOGI)	157	120	192	146	233	177	284	216	18
TRIAGE BNP (BIOSITE)	73	40	93	52	120	60	155	86	13
NT-proBNP									
Elecsys NT-proBNP (Roche)	169	83.9	247	161	285	241	738	486	*

*Üretici firmanın verileri (2005)

dirmeden daha doğru sonuçlar verdiği belirlenmiştir.¹⁹ 100 pg/mL karar değeri kullanıldığında tanısal doğruluğu %83.4, karar değeri 50 pg/mL olarak alındığında negatif prediktif değeri ise %96 bulunmuştur.

Acil servise dispne şikayeti ile gelen 600 hastada yapılan bir çalışmada NT-proBNP ölçümü ile klinik değerlendirme karşılaştırılmıştır.²⁰ NT-proBNP'nin karar noktası < 300 pg/mL alındığında negatif prediktif değer %99 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada NT-proBNP ölçümünün KY tanısında klinik değerlendirmeden üstün olduğu tespit edilmiştir.

BNP düzeyleri KY dışında renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, malignite gibi durumlarda yükseklebilmektedir.²¹ Diğer yandan obez kişilerde ve pulmoner ödemli hastalarda yanlış düşük sonuçlar gözlenebilmektedir.²¹

Pratikte dispne şikayeti olan kişilerde BNP için < 100 pg/mL veya NT-proBNP için < 300 pg/mL değerleri yüksek oranda KY tanısından uzaklaştırmaktadır. BNP için 100-500 pg/mL veya NT-proBNP için < 50 yaş 300-450 pg/mL ve 50-75 yaş aralığında 300-900 pg/mL değerleri KY tanısını desteklemektedir ancak ayırıcı tanıda akciğer hastalıklarını da değerlendirmek gerekir. BNP için > 500 pg/mL ve NT-proBNP için < 50 yaş > 450 pg/mL ve 50-75 yaşta > 900 pg/mL değerleri KY'nin göstergesidir.

PROGNOZUN BELİRLENMESİNDE KULLANIMI

Hastaneye yeniden başvuru oranı KY'de yüksektir. KY tanısı olan hastaların 6 ay içerisinde yeniden hastaneye yatış oranı %44 olarak bulunmuştur.²² Dispne şikayeti ile acil servise başvuran hastalar kardiyak patolojiler açısından 6 ay boyunca takip edilmiş ve BNP düzeyleri > 480 pg/mL olan hastalarda 6 ay içerisinde KY gelişme olasılığı %58 iken, < 230 pg/mL olan hastalarda bu oranın %2.5'e düştüğü görülmüştür.²³ Berger ve ark., 3 yıl boyunca 452 KY'li hastasını takip ettiklerinde sadece BNP düzeylerinin ani kardiyak ölümün göstergesi olduğunu bulmuşlardır.²⁴ Anand ve ark., 4305 stabil KY'li hastasının klinik gidişatı ile BNP düzeylerini değerlendirdiğinde istenmeyen kardiyak patolojilerin gelişiminin BNP düzeylerinde azalma olan-

larda daha düşük oranda gözlerken, BNP düzeylerinde artış görülenlerde daha yüksek oranda belirlenmiştir.²⁵

KRONİK KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA TEDAVİ İÇİN YOL GÖSTERİCİ

Kalp yetmezliğinin medikal tedavisi, hastaların semptomlarına ve sıvı retansiyonunun belirtilerine göre düzenlenir. Günümüzde tedavinin gidişatını gösteren spesifik bir gösterge bulunmamaktadır. Kawai ve ark., KY tedavisinde kullanılan b-blokerlerin, plazma BNP düzeylerinde düşmeye neden olduğunu göstermişlerdir.²⁶ Rousseau ve ark., ACE inhibitörlerinin KY hastalarına uygulanmasının, plazma BNP düzeylerinde anlamlı bir düşüğe neden olduğunu göstermişlerdir.²⁷ Troughton ve ark, semptomlarına ve NT-proBNP düzeylerine göre 10 ay takip edilen KY hastalarında hastaneye yatış ve mortalite oranlarını ölçmüşlerdir. NT-proBNP düzeylerine göre takip edilen grupta hastaneye yatış ve mortalite oranları, semptomlarına göre takip edilen gruptan daha düşük bulunmuştur.²⁸ Bu çalışmalar kronik KY hastalarının izlenmesinde BNP düzeylerinin faydalı olabileceğini göstermektedir.

İLAÇLARA BAĞLI GELİŞEN KARDİYOTOKSİSİTENİN BELİRLENMESİNDE KULLANIMI

Antrasiklinler kanser tedavisinde kullanılan ajanlardır ve uygulanan kümülatif doza bağlı olarak kalp yetmezliğine neden olurlar. Bu hastaların tedavileri süresince kardiyak toksisite açısından değerlendirilmeleri gerekir. Yüksek dozda ve uzun süreli antrasiklin tedavisinin geç dönemde gelişen kardiyotoksik etkilerinin seri BNP ölçümü ile belirlenebileceği gösterilmiştir.^{29,30} Son zamanlarda yaptığımız bir çalışmada düşük doz antrasiklin tedavisi sonucu erken dönemde gelişen kardiyotoksisitenin de seri BNP ölçümleri ile belirlenebileceğini gösterdik.³¹

TEDAVİ EDİCİ AJAN OLARAK KULLANIMI

Natriüretik peptidlerin biyokimyasal etkilerinden dolayı KY tedavisinde hastalara BNP verilebileceği düşünülmüştür. Bu amaçla rekombinant human BNP, nesiritide (Natrekor, Scios Inc. Fremont, CA, USA) geliştirilmiştir. Nesiritide, ABD ve birkaç ül-

kede dekompanse KY tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Kalp yetmezliği hastalarına damar yolundan verilen nesiritide, hızlı bir şekilde kalp dolum basınçlarını ve hastaların şikayetlerini azaltmaktadır.³² Ancak yeni yapılan çalışmalarda nesiritide tedavisinin mortaliteyi arttırdığı ve renal fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı belirtilmiştir.^{33,34}

TARAMA AMAÇLI KULLANIMI

BNP'nin başarılı bir tanı testi olması, akıllara BNP'nin asemptomatik kişilerde tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorusunu getirmiştir. Framingham çalışmasının sonuçlarına göre BNP'nin tarama testi olarak kullanılması uygun değildir.³⁵ Bu çalışmada 3177 katılımcıya BNP ölçümü

ve ekokardiyografi yapılmıştır. BNP'nin sol ventrikül kitlesini veya sistolik disfonksiyonu belirlemede tarama testi olarak kullanılmayacağı görüşü doğmuştur.

SONUÇ

Yapılan tüm çalışmalarda varılan ortak kanı BNP düzeylerinin, KY tanısında güvenle kullanılabilirliği şeklindedir. Seri BNP ölçümlerinin KY bulunan hastalarda ani kardiyak ölümü, mortaliteyi, morbiditeyi ve hastaneye yeniden başvuruyu önemli oranda azaltabileceği belirlenmiştir. BNP düzeyleri yaş ve cinsiyet gibi bir çok değişkenden etkilendiği için hasta sonuçları değerlendirilirken kişiye özel referans aralıkları kullanılması unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ancheta IB. B-type natriuretic peptide rapid assay: A diagnostic test for heart failure. *Diagn Crit Care Nurs* 2006;25:149-54.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2003 Update 2003. p.22-4.
3. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Onat A, editor. TEKHARF Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp sağlığı. 2. Baskı. İstanbul: Ohan Matbaacılık; 2000. s.16-23.
4. Devereaux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987;9:97-104.
5. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
6. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828-31.
7. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8525-9.
8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
9. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67: 1134-9.
10. Burnett JC Jr, Granger JP, Oppenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247:863-6.
11. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990;86:1690-7.
12. Del Ry S, Giannessi D, Clerico A. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:446-50.
13. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett Jc Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-82.
14. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, et al. Multi-center evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107-15.
15. Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *Am J Clin Pathol* 2005;123:439-45.
16. Di Serio F, Ruggieri V, Varraso L, De Sario R, Mastroianni A, Pansini N. Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension Rxl automated N-terminal proBNP (NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1263-73.
17. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999;31:487-98.
18. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002;90:254-8.
19. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
20. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
21. McKie PM, Burnett JC Jr. B-type natriuretic peptide as a biomarker beyond heart failure: Speculations and opportunities. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1029-36.
22. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
23. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8.

24. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
25. Anand I, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
26. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama H, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: A potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001;141:925-32.
27. Rousseau MF, Gurne O, Duprez D, Van Mieghem W, Robert A, Ahn S, et al. Beneficial neurohormonal profile of spironolactone in severe congestive heart failure: results from the RALES neurohormonal substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1596-601.
28. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
29. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, Collignon MA, et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In Vivo* 2005;19:567-76.
30. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induced reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:87-93.
31. Erkus B, Demirtas S, Yarpuzlu AA, Can M, Genc Y, Karaca L. Early prediction of anthracycline induced cardiotoxicity. *Acta Pædiatrica* 2007;96:506-9.
32. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.
33. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: A pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900-5.
34. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-91.
35. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;288:1252-9.