

Il monitoraggio della terapia con il peptide natriuretico cerebrale. Argomenti contro

Bruno Andreuzzi, Maurizio Mangiavacchi, Daniela Pini, Annamaria Municinò, Luca Genovese, Luca Tomaello, Edoardo Gronda

Dipartimento di Cardiologia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 68S-72S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Bruno Andreuzzi

Dipartimento di
Cardiologia
Istituto Clinico
Humanitas
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (MI)
E-mail: bruno.andreuzzi
@humanitas.it

Introduzione

Il peptide natriuretico atriale è un polipeptide (28 aminoacidi) contenuto in granuli di deposito a livello atriale ed in minore misura ventricolare¹. Può venire rilasciato in quantità relativamente alte per stimoli anche modesti da stiramento del tessuto atriale e ventricolare. In condizioni "basali", cioè di normalità, la sua concentrazione plasmatica è circa 5 volte quella del peptide natriuretico cerebrale (BNP), ma sotto sovraccarico volumetrico, la concentrazione di BNP sale maggiormente di quella del peptide natriuretico atriale, superandola. L'utilizzo pratico del peptide natriuretico atriale è piuttosto limitato².

Il BNP (così chiamato perché originariamente isolato nel tessuto cerebrale porcino, ma in realtà secreto prevalentemente dal miocardio ventricolare) viene prodotto sotto forma di un polipeptide precursore di 108 aminoacidi: il proBNP. Il frammento C-terminale, la forma attiva, denominato "BNP" si trova in circolo assieme al frammento N-terminale (NT-BNP)³. Questo è solo in piccola parte contenuto in granuli di deposito, ma prevalentemente sintetizzato "al bisogno"² e quindi viene rilasciato in modo proporzionale allo stimolo ricevuto, rendendolo adatto a monitorare nel tempo lo stato di sovraccarico volumetrico e/o pressorio cui il cuore può venire sottoposto. Sia il BNP che il frammento N-terminale del pro-ormone (NT-proBNP) sono stati dimostrati utili nella diagnosi, nella valutazione della prognosi e nel monitoraggio della terapia nei cardiopatici. Il costo del dosaggio

di BNP è relativamente basso, circa 20 dollari negli Stati Uniti⁴.

Il BNP ha una potente azione natriuretica-diuretica e vasodilatatrice, con rilascio della muscolatura liscia vascolare; inibisce il tono simpatico, l'asse renina-angiotensina-aldosterone, la sintesi delle catecolamine e dell'endotelina⁵. In uno studio sperimentale sui topi si è anche evidenziato un aumento della componente collagene-miocardica in quelli privati della produzione endogena di BNP: questo potrebbe far pensare ad un ruolo del BNP anche nell'evitare un negativo rimodellamento ventricolare⁶.

Diagnosi

Vari studi hanno testato l'affidabilità del BNP nella diagnosi di insufficienza cardiaca; fra questi è opportuno citare lo studio Breathing Not Properly^{7,8}, in cui 1586 pazienti giunti in pronto soccorso per dispnea venivano sottoposti a dosaggio di BNP (utilizzando 100 pg/ml come valore di riferimento) e a valutazione clinica (anamnesi ed esame obiettivo). La diagnosi finale era confermata da due cardiologi, all'oscuro dei dati di BNP, sulla base della clinica, dell'elettrocardiogramma, dell'ecocardiogramma e della radiografia del torace più eventuali ulteriori altri esami "usuali" nella gestione dei pazienti con sindrome da insufficienza cardiaca, ritenuti necessari (il 4.7% studio nucleare; il 7.6% cateterismo cardiaco). Sulla base del solo giudizio clinico la sensibilità nella diagnosi di insufficienza cardiaca era del 49%, contro il 90% del dosaggio di BNP;

la specificità era peraltro del 96% sulla base del giudizio clinico contro il 75% sulla base del dosaggio di BNP. Aggiungendo il dosaggio di BNP al giudizio clinico, l'accuratezza diagnostica passava dal 74 all'81%. Degno di nota è il fatto che nei pazienti reputati a bassa probabilità (< 21%) di insufficienza cardiaca sulla base del giudizio clinico, il 17% finiva per avere in realtà l'insufficienza cardiaca e tali pazienti venivano correttamente individuati (90% dei casi) dal dosaggio di BNP. Va rilevato che il dosaggio di BNP correlava bene anche con la classe funzionale NYHA (nei pazienti con diagnosi accertata di insufficienza cardiaca): 244 ± 286 pg/ml nei pazienti in classe I; 389 ± 374 pg/ml in classe II; 640 ± 447 pg/ml in classe III; 817 ± 435 pg/ml in classe IV. Va anche segnalato che in questo studio, il dosaggio di BNP ha permesso di escludere una causa cardiaca "attuale" dell'insufficienza cardiaca nella genesi della dispnea, in pazienti con nota disfunzione di pompa (il 5% dei pazienti arruolati nello studio appartenevano a tale categoria).

Secondo alcuni, la sensibilità del dosaggio di BNP nella diagnosi di insufficienza cardiaca pare particolarmente favorevole nei pazienti di età > 55 anni. In uno studio su 1252 pazienti, di età compresa tra 25 e 74 anni, la sensibilità del test nella popolazione generale era del 76% (84% nei 289 pazienti con cardiopatia ischemica); nei pazienti con età > 55 anni, saliva rispettivamente all'89 e 92%⁹.

Il dosaggio di BNP come ausilio nella diagnosi di insufficienza cardiaca è stato quindi approvato, negli Stati Uniti, dalla Food and Drug Administration ed è contemplato nelle linee guida europee sulla diagnosi di insufficienza cardiaca¹⁰. Va considerato che nei pazienti con insufficienza renale i valori di BNP sono aumentati, in maniera proporzionale con il grado di disfunzione renale, pur in assenza di insufficienza cardiaca. Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'aumento del BNP è però notevolmente superiore. In un'analisi dello studio Breathing Not Properly¹¹ i valori di BNP risultavano rispettivamente di 561.6, 647.5, 745.6 e 850.7 pg/ml nei pazienti con insufficienza cardiaca e di 85.4, 131.7, 297.2 e 285 pg/ml nei pazienti senza insufficienza cardiaca con valori di clearance della creatinina rispettivamente > 90 ml/min/m², tra 89 e 60 ml/min/m², tra 59 e 30 ml/min/m² e < 30 ml/min/m². I relativi valori discriminanti migliori parevano quindi essere, nei pazienti con insufficienza renale 70.7, 104.3, 201.2 e 225 pg/ml.

Il dosaggio di BNP non distingue se l'insufficienza cardiaca sia secondaria a deficit diastolico o sistolico e può pertanto essere di ausilio all'ecocardiogramma nella diagnosi dei pazienti con deficit diastolico di pompa, in caso di normale funzione sistolica¹².

Il livello ematico di BNP si alza anche nel caso di disfunzione del ventricolo destro da ipertensione polmonare; in tal caso è anche proporzionale al livello dell'ipertensione polmonare¹³.

Valore prognostico ed utilità nel monitoraggio della terapia

Il dosaggio dei livelli ematici di BNP pare possa essere di notevole utilità anche nell'indicare la prognosi della sindrome da insufficienza cardiaca.

In uno studio su 72 pazienti ambulatoriali con insufficienza cardiaca cronica¹⁴, i valori di BNP, dopo ottimizzazione clinica della terapia medica, variavano tra 5.4 e 686 pg/ml (si confermava, va notato, una correlazione fra la classe funzionale NYHA ed il valore di BNP: 21.6 ± 2.8 pg/ml in classe I; 108.6 ± 16.3 pg/ml in classe II; 197.1 ± 27.2 pg/ml in classe III; 363 ± 67.8 pg/ml in classe IV); non si notavano invece differenze significative fra cardiopatia ischemica e non ischemica. Nel follow-up 6 pazienti morirono per causa cardiaca; 7 vennero trapiantati in classe I della UNOS (United Network for Organ Transplantation); 6 pazienti vennero trapiantati in classe II UNOS; 59 pazienti sopravvissero senza necessità di trapianto: 34 rimasero stabili, 12 peggiorarono, 13 migliorarono. Nei 13 pazienti "migliorati" il valore basale di BNP era di 42.4 ± 8.6 pg/ml; nei 34 pazienti "stabili" era di 102 ± 16.1 pg/ml; nei 12 pazienti "peggiorati" era di 256.9 ± 28.5 pg/ml. Tali differenze erano statisticamente altamente significative, con $p < 0.0001$ fra "deteriorati" e "migliorati" e fra "deteriorati" e "stabilizzati", non raggiungevano invece la significatività statistica "migliorati" e "stabilizzati". La libertà da eventi clinici nei pazienti con BNP inferiore o superiore a 107.5 pg/ml (75° percentile dei valori di BNP rilevati) era rispettivamente del 92.5 e 37.5% ($p < 0.0001$). Il singolo dosaggio di BNP aveva una capacità di predire la prognosi, sovrapponibile a quella di un complesso sistema prognostico, comprendente presenza o assenza di cardiopatia ischemica, frequenza cardiaca a riposo, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, pressione arteriosa media, presenza o assenza di ritardo di conduzione intraventricolare, consumo massimo di ossigeno alla prova da sforzo cardiopolmonare, Na sierico.

In 112 pazienti con insufficienza cardiaca cronica grave (classe funzionale NYHA III e IV), un valore persistentemente elevato dei livelli ematici di BNP (> 240 pg/ml), dopo ottimizzazione della terapia medica dello scompenso (comprendente ACE-inibitori e betablocanti), è risultato indicativo di cattiva prognosi a 2 anni, con specificità del 73.7% per mortalità, e 89.1% per morbilità e mortalità combinate (sensibilità rispettivamente del 73.1 e 70.2%). Fra i vari parametri clinici, sierologici e strumentali presi in considerazione, soltanto il dosaggio di BNP e di interleuchina-6 (specificità rispettivamente del 56.6 e 56.4%; sensibilità del 69.2 e 59.6%, per valori > 3 pg/ml) mantenevano un significativo valore predittivo all'analisi multivariata. Nei pazienti con BNP > 240 pg/ml ed interleuchina-6 > 3 pg/ml, specificità e sensibilità salivano rispettivamente a 79.1 e 89.1%; 92.3 e 81.8%¹⁵.

Simili risultati sono stati ottenuti in uno studio analogo, su un sottogruppo di 91 pazienti partecipanti ad uno studio sulla terapia con atenololo nello scompenso cardiaco. In questi pazienti i valori di BNP nei sopravvissuti erano rispettivamente di 38 ± 68 pg/ml nel gruppo in terapia con atenololo, 34 ± 34 pg/ml nel gruppo placebo; nei deceduti tali valori erano invece 146 ± 163 e 322 ± 668 pg/ml¹⁶.

Livelli persistentemente elevati di BNP, in terapia medica ottimizzata, sono anche risultati predittivi di morte improvvisa, secondo uno studio su 452 pazienti con frazione di eiezione scintigrafica $< 35\%$. Nei pazienti con BNP < 130 pg/ml la sopravvivenza libera da morte improvvisa era del 99%; nei pazienti con BNP superiore a tale livello risultava invece dell'81% (differenza statisticamente significativa, $p = 0.0006$)¹⁷.

Il BNP pare anche avere valore prognostico nella cardiopatia ischemica.

In un sottogruppo dello studio TIMI 16¹⁸, che comprendeva 2525 pazienti, un valore elevato di BNP rilevato a 40 ± 20 ore dalla presentazione con quadro di sindrome coronarica acuta, correlava con un aumento dell'incidenza di avventi avversi a 30 giorni e a 10 mesi. Nei pazienti morti a 30 giorni il valore basale di BNP era in media 153 contro 80 pg/ml nei pazienti vivi; a 10 mesi i valori erano 143 contro 79 pg/ml. L'aumento del rischio era proporzionale all'aumento del livello ematico di BNP: la sopravvivenza a 10 mesi era del 99% per valori di BNP basale tra 5 e 43.6 pg/ml; 97% tra 43.7 e 81.2 pg/ml; 95% tra 81.3 e 137.8 pg/ml; 91% tra 139.9 e 1456.6 pg/ml. In questo studio il valore meglio discriminante fra prognosi buona e cattiva risultava di 80 pg/ml: a 10 mesi l'incidenza di morte era dell'1.8 contro il 6.5%; l'incidenza di scompenso cardiaco era dell'1.7 contro il 4.4%; l'incidenza di infarto miocardico era del 4 contro il 7.6%.

In uno studio su 609 pazienti (204 con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST, 220 con infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST e 185 con angina instabile) è stato dosato l'NT-proBNP. L'NT-BNP veniva dosato entro 3 giorni dall'ingresso in ospedale. Il livello di NT-BNP era di 442 pmol/l nei vivi a 51 mesi, 1306 pmol/l nei morti ($p < 0.0001$)¹⁹.

In uno studio su 120 pazienti con quadro clinico di angina instabile ma con elettrocardiogramma normale all'ingresso in ospedale, sottoposti a coronarografia, il BNP era di 102 ± 20 pg/ml nei pazienti con coronaropatia, 9 ± 1.5 pg/ml nei pazienti senza coronaropatia ($p < 0.001$)²⁰.

In un'analisi nell'ambito dello studio TIMI 18²¹, su 1676 pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST, un valore basale di BNP > 80 pg/ml, comportava una mortalità del 2.5 contro lo 0.7% ($p = 0.006$) a 7 giorni; dell'8.4 contro l'1.8% ($p < 0.0001$) a 6 mesi. Anche il rischio di sviluppare scompenso cardiaco era aumentato: il 5.9 contro l'1% ($p < 0.0001$) ad 1 mese; il 9.1 contro l'1.8% ($p < 0.0001$)

a 6 mesi. Nei pazienti con troponina I negativa, l'alto valore di BNP comportava una mortalità del 4.5 contro lo 0.7% ($p = 0.004$) ad 1 mese, del 7.5 contro l'1.2% ($p = 0.0003$) a 6 mesi.

In uno studio su 666 pazienti con infarto miocardico acuto²² nei quali venivano valutati i livelli plasmatici di BNP, NT-proBNP, noradrenalina e la frazione di eiezione scintigrafica, si è dimostrato un valore predittivo indipendente del BNP (e NT-proBNP) e della frazione di eiezione per morte, insufficienza cardiaca e recidiva infartuale. La sensibilità, specificità, valore prognostico positivo, valore prognostico negativo per evento combinato morte-insufficienza cardiaca erano infatti rispettivamente: 80, 72, 25 e 97% per l'NT-proBNP (discriminante a 162 pmol/l); 71, 76, 25 e 96% per il BNP (discriminante a 30 pmol/l); 57, 57, 13 e 92% per la noradrenalina (discriminante a 2670 pmol/l); 78, 64, 25 e 95% per la frazione di eiezione (discriminante al 40%). Da notare peraltro che nei pazienti con frazione di eiezione $< 40\%$ un valore di NT-proBNP superiore alla mediana, comportava un rischio di morte del 37% a 3 anni contro il 14% nei pazienti con frazione di eiezione $> 40\%$ ($p < 0.001$); lo stesso comportamento si notava per quanto riguarda i ri-ricoveri per insufficienza cardiaca (18 contro 8%; $p < 0.001$) e per la recidiva infartuale (26 contro 16%; $p < 0.05$). L'utilizzo combinato quindi della frazione di eiezione e dell'NT-proBNP parrebbe quindi di particolare utilità: nel citato studio, la mortalità a 3 anni dei pazienti con frazione di eiezione $> 40\%$ e NT-proBNP sotto la mediana (162 pmol/l) era del 5%, contro il già citato 37% dei pazienti con bassa frazione di eiezione ed alti livelli plasmatici di NT-proBNP.

Il valore prognostico del dosaggio di BNP nelle cardiopatie potrebbe avere una ricaduta anche sull'approccio alla terapia in questi pazienti. Nell'Australia-New Zealand Heart Failure Study²³, condotto su 415 pazienti con disfunzione cardiaca su base ischemica randomizzati a trattamento con carvedilolo verso placebo, si è notato come il carvedilolo riducesse la mortalità (in maniera peraltro non statisticamente significativa) ed i ripetuti ricoveri per insufficienza cardiaca prevalentemente nei pazienti con elevato livello basale di BNP. La mortalità nei pazienti con BNP > 24 pg/ml era del 19.2% nel gruppo placebo, 11% nel gruppo trattato ($p = 0.1$); in quelli con BNP inferiore a tale livello le percentuali erano rispettivamente 6.1 e 8.5 ($p = 0.5$). La riospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con valori alti di BNP era rispettivamente 29 contro 16% ($p = 0.02$); in quelli con valori bassi le percentuali erano rispettivamente 3 e 7.4 ($p = 0.17$).

Il livello ematico del BNP può essere di guida alla terapia.

In uno studio su 69 pazienti²⁴, i 33 pazienti il cui trattamento veniva guidato dai valori ematici di NT-BNP avevano un'evoluzione nettamente migliore a quella dei 36 pazienti il cui trattamento veniva guidato clinicamente: in base ad un endpoint combinato di morte car-

diovascolare, ricovero ospedaliero, scompenso cardiaco non necessitante di ricovero, si verificavano 19 eventi nel gruppo guidato dall'NT-BNP, contro 54 eventi nel gruppo di controllo ($p = 0.02$).

Nello studio Val-HeFT (su 4284 pazienti con insufficienza cardiaca)²⁵ i pazienti trattati con valsartan (che dimostravano miglioramento emodinamico e prognostico) presentavano una riduzione dei livelli ematici di BNP (21 ± 5 pg/ml), mentre si assisteva ad un aumento (23 ± 5 pg/ml) nei pazienti trattati con placebo ($p < 0.0001$).

In una diversa analisi dei dati dello studio Val-HeFT²⁶, in cui i valori di BNP erano divisi in quartili, si confermava l'aumento della mortalità-morbilità correlato all'aumento del BNP (9.7, 14.3, 20.7 e 32.4% rispettivamente dal 1° al 4° quartile).

In uno studio su 21 pazienti sottoposti ad impianto di assistenza ventricolare al circolo²⁷ i livelli ematici di BNP scendevano in tutti, 2 mesi dopo l'intervento (1670 ± 590 vs 680 ± 340 pg/ml; $p < 0.05$). I pazienti venivano divisi in tre gruppi: morti in assistenza ventricolare; non svezabili dall'assistenza ventricolare, ma trapiantati con successo; svezati dall'assistenza. I primi due gruppi partivano da un livello ematico di BNP (1650 ± 770 e 2080 ± 1400 pg/ml, rispettivamente) nettamente più alto rispetto al terzo (1080 ± 740 pg/ml). Nei primi due gruppi si assisteva ad un calo progressivo dei valori di BNP, mentre nel terzo gruppo già nella prima settimana il BNP veniva dimezzato (410 ± 210 contro 1530 ± 270 pg/ml nel primo gruppo e 1110 ± 520 pg/ml nel secondo). Questi dati (peraltro da confermare su casistiche più ampie) indicherebbero un'utilità del dosaggio seriato del BNP nel valutare i pazienti in assistenza ventricolare che potrebbero evolvere verso un recupero della funzione di pompa.

Conclusioni

Il dosaggio di BNP pare utile, nella pratica clinica, sotto vari aspetti. Nei pazienti che lamentano dispnea, senza evidenza di malattia di base che la possa giustificare e senza segni clinici di scompenso cardiaco in atto, può essere di ausilio nell'esclusione di una cardiopatia organica significativa, senza dover necessariamente ricorrere ad un ecocardiogramma in prima battuta, con un certo vantaggio anche dal punto di vista economico. Anche nei pazienti con nota cardiopatia, nelle stesse condizioni, può confortare nell'esclusione di un aggravamento della cardiopatia.

Nei pazienti che giungono con sospetta sindrome coronarica acuta, può essere di aiuto nella stratificazione prognostica, indirizzando verso un atteggiamento aggressivo o conservativo.

Ma è sicuramente nella gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca, che tale test può essere di maggiore utilità. In particolare per valutare l'efficacia della terapia, per aiutare nella titolazione dei farmaci, per la va-

lutazione prognostica. Non è escluso che in un prossimo futuro non possa anche sostituire, almeno in casi selezionati, la valutazione emodinamica invasiva, nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato²⁸.

Bibliografia

1. Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 1990; 37: 1148-60.
2. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
3. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 1175-83.
4. Colucci WS. Evaluation of the patient with suspected heart failure. In: Rose BD, ed. *Up to date*. Wellesley, MA, 2003.
5. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusion in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3871-6.
6. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239-44.
7. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
8. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, 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.
9. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
10. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
11. McCullough PA, Duc P, Omland T. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
12. Lubien BS, 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. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-8.
14. 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: 1934-41.
15. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
16. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436-42.

17. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
18. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
19. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-8.
20. Funck F, Jourdain P, Guillard N, et al. Utility of BNP measurement in the emergency room in patients with suspected unstable angina with a normal ECG. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96: 181-5.
21. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non ST elevation myocardial infarction. B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264-72.
22. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786-92.
23. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999; 99: 786-92.
24. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 335: 1126-30.
25. Latini R, Masson S, Anand I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Val-HeFT trial. *Circulation* 2002; 106: 2454-8.
26. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y, 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.
27. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist system. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1942-9.
28. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21-9.