

การนำระดับของ BNP มาใช้ทางคลินิกในภาวะหัวใจล้มเหลว

The clinical use of BNP levels in heart failure

พัชรินทร์ เทพอารีนันท์

Patcharin Tep-areenan

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

บทคัดย่อ

Brain (B-type) natriuretic peptide (BNP) เป็นเปปไทด์ตัวที่สองในกลุ่มของเปปไทด์ที่เพิ่มการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะ ซึ่งส่วนใหญ่สร้างและหลั่งจากหัวใจห้องล่าง การหลั่งของ BNP จะถูกกระตุ้นเมื่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจยืดเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่าผนังหัวใจจะยืดเพิ่มขึ้นจากปริมาตรและความดันที่เพิ่มขึ้นมากผิดปกติซึ่งจะทำให้ระดับของ BNP ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงมีการนำระดับของ BNP มาใช้ทางคลินิกเพื่อวินิจฉัยและคาดการณ์การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงติดตามผลการรักษา การวัดระดับของฮอร์โมนจากหัวใจอาจช่วยลดการรักษาตัวในโรงพยาบาลและการวินิจฉัยที่มีราคาแพงเช่น การตรวจหัวใจด้วยคลื่นความถี่สูง อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าระดับของ BNP ที่เพิ่มขึ้นไม่มีความจำเพาะกับโรคใดๆ รวมถึงยังเปลี่ยนแปลงตามอายุและเพศ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ต้องนำมาพิจารณาในการแปลผลด้วย

คำสำคัญ: brain natriuretic peptide, ภาวะหัวใจล้มเหลว

ABSTRACT

Brain (B-type) natriuretic peptide (BNP), the second natriuretic peptide, is mainly synthesized and released from ventricles. The BNP release is activated by an increase in myocardial stretch. In patients with heart failure, increased cardiac wall stretch, resulting from volume expansion and pressure overload, causes elevated levels of circulating BNP. Therefore, BNP levels are clinically used for the diagnosis and prognosis of heart failure. In addition, BNP also plays a role in therapeutic monitoring of heart failure. Measurements of BNP levels may decrease the requirement for hospitalization and more valuable investigations, for example echocardiography. However, there is evidence that elevated BNP levels have no specific for any diseases. Moreover, BNP levels are also affected by age and gender, thus suggesting that these factors require to be considered when interpreting BNP levels.

Keywords : brain natriuretic peptide, heart failure

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นปัญหาทางสุขภาพที่พบได้บ่อยมากทั่วโลก การวินิจฉัยที่รวดเร็วและถูกต้อง จะช่วยลดอัตราการป่วย (morbidity) และอัตราการตาย (mortality) จากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ในทางคลินิกนั้น การวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวส่วนใหญ่จะใช้การวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiography) การถ่ายภาพรังสีทรวงอก (chest radiography) และการตรวจหัวใจด้วยคลื่นความถี่สูง (echocardiography) ซึ่งวิธีเหล่านี้มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) น้อยมากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวระดับต่ำ (mild) และระดับปานกลาง (moderate)¹

ในปัจจุบันมีการนำความเข้มข้นของ brain (B-type) natriuretic peptide (BNP) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์เพิ่มการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะ (natriuresis) มาใช้สำหรับการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวกันอย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะต่อภาวะหัวใจล้มเหลว² บทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดเกี่ยวกับ BNP และการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการนำ BNP มาใช้เพื่อวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว

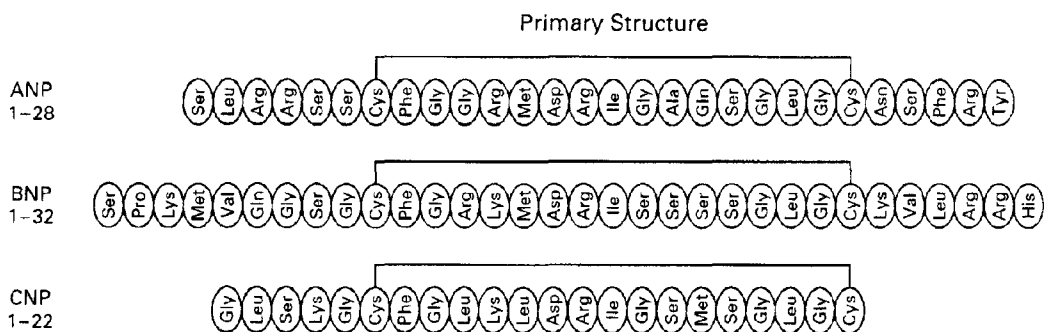
เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ขับโซเดียมทางปัสสาวะ (natriuretic peptides)

ในปีค.ศ.1981 de Bold และคณะพบว่าเมื่อฉีดสารสกัดจากเนื้อเยื่อของหัวใจห้องบน (atrial tissue) ให้หนู จะทำ

ให้หนูเกิดการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะอย่างรุนแรง³ ต่อมา Kangawa และ Matsuo พบว่าสารนี้เป็นเปปไทด์ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 28 ตัว และตั้งชื่อว่า atrial natriuretic peptide (ANP)⁴ ต่อมาในปีค.ศ. 1988 Sudoh และคณะพบเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะตัวที่สองโดยเปปไทด์นี้สกัดได้จากสมองหมู จึงมีชื่อว่า BNP ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 32 ตัว ต่อมาพบว่า BNP ยังสกัดได้จากหัวใจหมู หนู และมนุษย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของหัวใจห้องล่าง (ventricles)⁵ เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะตัวที่สาม หรือ C-type natriuretic peptide (CNP) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 22 ตัว ซึ่งพบได้ที่ระบบประสาทและเยื่อหุ้มหลอดเลือด⁶ จากภาพที่ 1 จะเห็นว่าเปปไทด์ทั้งสามมีโครงสร้างที่เหมือนกันคือ ส่วนกลางของสายเปปไทด์ประกอบด้วยกรดอะมิโน 17 ตัว และมีพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) 1 พันธะ⁷ เมื่อไม่นานมานี้ เปปไทด์ที่มีฤทธิ์ขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะตัวที่สี่ หรือ D-type natriuretic peptide (DNP) สามารถสกัดแยกจากพิษงูเขียว และเปปไทด์นี้ประกอบด้วยกรดอะมิโน 38 ตัว⁸

การสร้างและการหลั่ง BNP

BNP สกัดได้ครั้งแรกจากสมองหมูในปีค.ศ. 1988 ต่อมา BNP ของมนุษย์พบได้ที่สมอง และหัวใจห้องล่าง โดยปริมาณของ BNP ที่สร้างจากหัวใจห้องล่างจะมีค่ามากกว่าที่สร้างจากสมอง⁹ สารตั้งต้นของการสร้าง BNP คือ proBNP ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโน 108 ตัว จากนั้นจะถูกสลายจน



รูปที่ 1 แสดงการเรียงลำดับของกรดอะมิโนของ ANP, BNP และ CNP⁷

เหลือแต่ส่วนเปปไทด์ที่สามารถออกฤทธิ์ได้ (biological active peptide) ซึ่งเหลือกรดอะมิโนเพียง 32 ตัว⁷

การหลั่ง BNP จากหัวใจห้องล่างจะถูกกระตุ้นเมื่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจถูกยืด (myocardial stretch) ตัวอย่างเช่นภาวะที่หัวใจมีปริมาตรเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมาก (volume expansion) หรือมีความดันเพิ่มขึ้นผิดปกติ (pressure overload) โดยการสร้าง BNP จะเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนกับการเพิ่มขึ้นของปริมาตรเลือดหรือความดันภายในหัวใจห้องล่าง⁹

BNP ที่สร้างจากหัวใจนี้จะถูกหลั่งเข้าสู่ coronary sinus ตลอดเวลา และปริมาณของ BNP นี้สามารถวัดได้จากเลือดดำ โดยคนปกติมีความเข้มข้นประมาณ picomolar และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 22 นาที¹⁰

การออกฤทธิ์

natriuretic peptides ออกฤทธิ์โดยจับกับรีเซพเตอร์ (NPRs) ที่ผิวเซลล์ของอวัยวะเป้าหมาย NPRs ที่พบในเนื้อเยื่อของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ได้แก่ NPR-A, NPR-B และ NPR-C รีเซพเตอร์เหล่านี้พบได้ที่ไต หัวใจ เยื่อปอดหลอดเลือดต่อมหมวกไต และระบบประสาทส่วนกลาง NPR-A สามารถจับกับ ANP และ BNP ในขณะที่ NPR-B จะจับกับ CNP เท่านั้น NPR-A และ NPR-B เป็น transmembrane proteins ซึ่งจัดเป็น guanylyl cyclase family เมื่อเปปไทด์จับกับรีเซพเตอร์ NPR-A และ NPR-B จะเพิ่มการสร้าง cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ซึ่งเป็น second messenger และทำให้เกิด biological effects ในทางตรงกันข้าม NPR-C จะเป็นรีเซพเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดเปปไทด์เหล่านี้ ออกจากระบบไหลเวียนเลือด นอกจากนี้เปปไทด์ในกระแสเลือดยังถูกกำจัดโดยเอนไซม์ neutral endopeptidase ซึ่งพบภายในเซลล์ท่อไตและหลอดเลือด^{8,11,12}

BNP จัดเป็น cardiac neurohormone ออกฤทธิ์โดยจับกับรีเซพเตอร์ NPR-A ฤทธิ์ของ BNP ได้แก่ ทำให้หลอดเลือดคลายตัว (vasodilation) และเพิ่มการขับทิ้งโซเดียมทางปัสสาวะโดยยับยั้งฤทธิ์ของ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)⁷ ซึ่งฤทธิ์เหล่านี้ของ BNP ทำให้เกิดข้อดี

แก่ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเนื่องจากช่วยหักล้างผลของ RAAS ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเหล่านี้¹³

การวัดระดับ BNP ในพลาสมา

โดยปกติการวัดระดับ BNP ในพลาสมาจะวัดในตัวอย่างเลือด (blood sample) ที่นำมาจากหลอดเลือดดำ brachial ซึ่งเก็บในช่วงเวลา 8-10 นาฬิกาและไม่ต้องงดอาหาร ตัวอย่างเลือดจะเก็บใน polyethylene tubes ที่มี EDTA-sodium และ aprotinin พลาสมาที่ได้ต้องนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -70°C จนกระทั่งทำการตรวจวัด¹⁴ Davidson และคณะแสดงให้เห็นว่าตัวอย่างเลือดที่เก็บใน polyethylene tubes ที่มี EDTA จะทำให้การวัดความเข้มข้นของ BNP ในพลาสมา มีความถูกต้อง¹⁵ Murdoch และคณะพบว่า BNP สามารถคงสภาพ (stable) ที่อุณหภูมิห้องทำให้การวัดระดับ BNP มีความสะดวกในทางคลินิกมากขึ้น อย่างไรก็ตามจะต้อง assay โดยใช้ whole blood ไม่ใช่พลาสมา¹⁶

BNP สามารถ assay โดยใช้ whole blood หรือใช้พลาสมาที่ทำให้เป็นกรดด้วย Sep-Pak C18 reverse-phase cartridges ในปัจจุบันความเข้มข้นของ BNP สามารถวัดโดยวิธี radioimmunoassay (RIA) ซึ่งมี 3 วิธี ได้แก่ (1) extraction RIA (Phoenix Pharmaceuticals) (2) non-extraction RIA (Peninsula Laboratories) และ (3) non-extraction immunoradiometric assay (CIS BIO International) ซึ่งวิธีนี้มีความไว ความแม่นยำและง่ายกว่าวิธีอื่นๆ¹⁷⁻¹⁸

มีรายงานว่าระดับของ BNP สามารถบอกระดับการเกิดโรคหัวใจต่างๆ เช่น congestive heart failure, ischemic heart disease และ atrial fibrillation รวมถึงความผิดปกติในการทำงานของไต (renal dysfunction)¹⁸⁻¹⁹ Wallen และคณะพบว่าระดับของ BNP ในผู้สูงอายุมีค่ามากกว่าวัยกลางคน โดย BNP ในผู้สูงอายุชายมีค่าเท่ากับ 22.8 ± 24.2 pg/ml และผู้สูงอายุหญิงมีค่าเท่ากับ 26.6 ± 18.4 pg/ml ในขณะที่คนที่มียุ 40 ปีมีค่าเท่ากับ 22.8 ± 24.2 pg/ml และผู้สูงอายุหญิงมีค่าเท่ากับ 26.6 ± 18.4 pg/ml ในขณะที่คนที่มียุ 40 ปีมีค่าเท่ากับ 4 ± 4.8 pg/ml นอกจากนี้ Jensen และคณะยังรายงานว่าระดับของ BNP มีค่าแตกต่างกัน ระหว่างผู้หญิงและผู้ชาย

โดยผู้หญิงจะมีระดับของ BNP ค่อนข้างสูงกว่าผู้ชาย¹⁴

จากการศึกษาที่ผ่านมาในทารกและเด็กที่มีสุขภาพแข็งแรงพบว่า ความเข้มข้นของ BNP ในพลาสมา มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังคลอดเนื่องจากระยะคลอดจะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือดอย่างมากทำให้เพิ่มปริมาณเลือดและความดันในหัวใจห้องล่างซ้าย ซึ่งมีผลกระตุ้นการสร้างและการหลั่ง BNP หลังจากนั้นความเข้มข้นของ BNP จะเพิ่มอย่างช้า ๆ จนมีระดับใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 3 เดือน²⁰

ความสัมพันธ์ระหว่าง BNP และภาวะหัวใจล้มเหลว

มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับการนำระดับของ BNP ในพลาสมา มาใช้วินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว²¹⁻²³ ตัวอย่างเช่น Mukoyama และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจจากสาเหตุต่างๆ พบว่าความเข้มข้นของ BNP ในพลาสมาเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว²¹ ต่อมา Motwani และคณะ ได้เสนอให้นำระดับของ BNP ในพลาสมา มาใช้เพื่อคัดแยกผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเป็นโรคหัวใจเนื่องจากการศึกษาพบว่าระดับของ BNP ในพลาสมาสามารถแยกผู้ป่วยที่มีค่า ejection fraction ต่ำ (<40%) หลังจากเกิด infarction ได้²² เมื่อไม่นานมานี้ Luchner และคณะ แสดงให้เห็นว่า BNP เป็น diagnostic marker ที่มีความไวและจำเพาะซึ่งบอกถึงความผิดปกติในการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular dysfunction)⁹ นอกจากนี้ Yamamoto และคณะ แสดงให้เห็นว่า BNP ยังเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีกว่า ANP สำหรับบอกความผิดปกติในการทำงานเมื่อหัวใจห้องล่างซ้ายบีบตัว (left ventricular systolic dysfunction) และความผิดปกติในการทำงานเมื่อหัวใจห้องล่างซ้ายคลายตัว (left ventricular diastolic dysfunction)²³

มีรายงานจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่า BNP ที่ความเข้มข้นเท่ากับ 80 pg/ml มี sensitivity สูง (93-98%) ในการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่มีอาการ²⁴⁻²⁶ และระดับของ BNP เปลี่ยนแปลงเป็นสัดส่วนกับ New York Heart Association Classification ดังแสดงในตารางที่ 1²⁵

NYHA Classification level	Mean BNP level pg/ml±SD
I	244±286
II	386±374
III	640±447
IV	817±435

ตารางที่ 1 แสดงระดับของ BNP ที่สัมพันธ์กับ New York Heart Association (NYHA) classification²⁵

จากการศึกษาของ Morrison และคณะพบว่า BNP ที่ความเข้มข้นเท่ากับ 94 pg/ml มี sensitivity เท่ากับ 86% ในการแยกอาการหายใจลำบาก (dyspnea) ที่มีสาเหตุมาจากภาวะหัวใจล้มเหลว²⁷ นอกจากนี้ Dao และคณะพบว่า การนำระดับของ BNP มาใช้วินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่มีอาการหายใจลำบากนั้นจะมีความแม่นยำมากกว่าการซักประวัติ หรือการถ่ายภาพรังสี²⁴

อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวโดยใช้ระดับของ BNP นั้น ต้องทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของ BNP ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวมีค่าแตกต่างกันมาก ตัวอย่างเช่น BNP มีค่าเท่ากับ 1076±138 pg/ml จากการศึกษานี้ของ Dao และคณะ ในขณะที่ BNP มีค่าเพียง 675±450 pg/ml²⁴ จากการศึกษาของ Maisel และคณะ²⁵ และที่น่าสนใจคือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายแต่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่า BNP มีค่าเท่ากับ 141±31 pg/ml จากการศึกษานี้ของ Dao และคณะ²⁴ ในขณะที่จากการศึกษาของ Maisel และคณะพบว่า BNP มีค่าเท่ากับ 348±390 pg/ml²⁵ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าระดับ BNP ที่เพิ่มขึ้นนี้มีความไวต่อความผิดปกติในการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายแต่ไม่จำเพาะกับโรคใดๆ นั่นคือความเข้มข้น ของ BNP อาจเพิ่มขึ้นจากสาเหตุอื่นได้แก่ myocardial infarction, ventricular hypertrophy, cardiomyopathy, tuberculosis, lung cancer, pulmonary embolism, renal failure และ chronic obstructive pulmonary disease²⁷⁻²⁸

นอกจากนี้ระดับของ BNP ยังเป็น prognostic marker อย่างดีที่บ่งถึงอัตราการป่วยและอัตราการตายของผู้ป่วยจากภาวะหัวใจล้มเหลว²⁹⁻³⁰ ตัวอย่างเช่น Harrison และคณะ พบว่าผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่กลับมาพบแพทย์ตามนัดในช่วง 6 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาล ถ้ามีความเข้มข้นของ BNP เท่ากับ 480 pg/ml จะมีโอกาสเกิดภาวะฉุกเฉินและต้องกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลอีกหรืออาจเสียชีวิตได้²⁹ ระดับของ BNP ที่เพิ่มขึ้นนี้ยังแสดงถึง prognosis ที่แยกลง²⁹⁻³⁰

ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่าระดับของ BNP สามารถบ่งถึงการทำงานของหัวใจห้องล่างในการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษา³¹⁻³² Tsutomoto และคณะศึกษาโดยประเมินปริมาตรและขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายรวมถึงระดับ BNP ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและได้รับยา spiranolactone หรือ placebo พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ spiranolactone ขนาด 25 มิลลิกรัมเป็นเวลา 4 เดือน จะมีความเข้มข้นของ BNP ลดลงจาก 200 ± 66 pg/ml เหลือเพียง 89.7 ± 27 pg/ml³¹

อย่างไรก็ตาม Vasan และคณะรายงานวาระดับของ BNP ไม่สามารถบอกขนาด (mass) ของการเกิดหัวใจห้องล่างโต (ventricular hypertrophy) และการทำงานของหัวใจผิดปกติขณะหัวใจบีบตัว (systolic dysfunction) ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการได้ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่มีอาการแต่ไม่มีประวัติหัวใจห้องล่างโตหรือภาวะหัวใจล้มเหลวพบว่าระดับของ BNP ที่มากกว่า 80 pg/ml จะมีความไวและความจำเพาะที่บ่งถึงความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว³²

สรุป

BNP เป็นเปปไทด์ซึ่งส่วนใหญ่สร้างและหลั่งจากหัวใจห้องล่าง ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจะมีระดับของ BNP เพิ่มขึ้น เนื่องจากการหลั่งของเปปไทด์นี้ถูกกระตุ้นเมื่อผนังห้องหัวใจยืดจากความดันและปริมาตรที่เพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ ในปัจจุบันมีการนำระดับของ BNP มาใช้วินิจฉัยการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งมีความจำเพาะและประหยัด

ค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ยังสามารถทำนายแนวโน้มการเกิดและความรุนแรง รวมถึงการติดตามผลการรักษาในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังสามารถทำนายแนวโน้มการเกิดและความรุนแรง รวมถึงการติดตามผลการรักษา ในปัจจุบันการหาค่าระดับของ BNP นั้นสามารถทำได้หลายวิธี ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าการนำค่าที่ได้จากการทำ assay แต่ละชนิดมาเปรียบเทียบกัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวกลุ่มเดียวกันจะช่วยเพิ่มความแม่นยำของค่าที่วัดได้ และอาจมีการพัฒนา assay ที่มีความไวและความจำเพาะมากขึ้น

อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าการวินิจฉัยโดยใช้ระดับของ BNP นั้นไม่มีความจำเพาะกับโรคใดๆ เนื่องจากมีโรคหลายชนิดที่ทำให้ความเข้มข้นของ BNP ในพลาสมาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ระดับของ BNP ยังขึ้นกับอายุและเพศซึ่งปัจจัยเหล่านี้ต้องนำมาพิจารณาในการแปลผลด้วย ดังนั้นอาจยังไม่มีค่าที่ได้จากการวิเคราะห์ทางห้องทดลองใด ๆ ที่จะนำมาแทนการซักประวัติและการตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน

เอกสารอ้างอิง

1. Clarke KW, Gray D, and Hampton JR. Evidence of inadequate investigation and treatment of patient with heart failure. *Br Heart J* 1994; 72: 584-7.
2. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology* 2000; 93: 19-25.
3. deBold AJ, Borenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
4. Kangawa K and Matsue H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 131-9.
5. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 322: 78-81.
6. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, et al. C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863-70.
7. Epstein FH. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998; 339: 321-8.
8. Stein BC and Levin R. Natriuretic peptide: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-23.

9. 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: H1684-9.
10. Holmes SJ, Espiner BA, Richards AM, et al. Renal, endocrine and haemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91-6.
11. Suga S, Nakao K, Hosoda S, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1989; 130: 229-39.
12. Levin ER. Natriuretic peptide C-receptor: more than a clearance receptor. *Am J Physiol* 1993; 264: E483-9.
13. Mohideen MR. Brain natriuretic peptide is more than a maker. *Ceylon Med J* 2002; 47: 81-2.
14. Jensen KT, Carsens J, Morton JJ, et al. A new fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma: reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 78: 594-7.
15. Davidson NC, Coutie WJ, Struthers AD, et al. Terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hours in whole blood in vitro. *Circulation* 1995; 91: 1276.
16. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997; 78: 594-7.
17. Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, et al. Analytical agreement and clinical correlates of plasma natriuretic peptide measured by three immunoassays in patients with heart failure. *Clin Chem* 1997; 43: 2439-40.
18. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptide (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patient with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 307-11.
19. Wallen T, Landahl S, Del Chicca MG, et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Inter Med* 1997; 242: 307-11.
20. Yoshibayama M, Kamiya T, Saito Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 207-9.
21. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system? *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
22. Motvani JG, McAlfine H, Kennedy N, et al. Plasma BNP as an indicator for angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
23. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormone marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-94.
24. Dao Q, Krishnaswamy P, Nowark RM, 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: 379-85.
25. 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: 161-7.
26. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.
27. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-9.
28. Cheung BM and Kumana CR. Natriuretic peptide-relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 280: 1983-4.
29. 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: 131-8.
30. 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.
31. Tsutamoto T, Wada A, Meada 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: 1228-33.
32. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 287: 1252-9.