

Kronik koroner kalp hastalığında serum beyin natriüretik peptid düzeyi ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve hastalığın derecesi arasındaki ilişki

The relationship between plasma brain natriuretic peptide levels and left ventricular end-diastolic pressure and the extent of coronary artery involvement in chronic coronary artery disease

Dr. Nevzat Uslu, Dr. Nurten Sayar, Dr. Ahmet Karabulut, Dr. Zekeriya Nurkalem, Dr. Ahmet L. Orhan, Dr. Özgür Sürgit, Dr. Özer Soylu, Dr. Hüseyin Uyarel, Dr. İbrahim Sarı, Dr. Şevket Görgülü, Dr. Mehmet Eren

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Son yıllarda beyin natriüretik peptidin (BNP) koroner kalp hastalığında (KKH) prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmada yüksek BNP seviyesinin, KKH'li semptomsuz hastalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncı (DSB) ve anjiyografi olarak hasta damar sayısı ile ilişkisi araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya koroner arter hastalığı tanısı veya şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan 100 hasta (30 kadın, 70 erkek; ort. yaş 56; dağılım 37-78) alındı. Hastalardan BNP ve diğer laboratuvar ölçümleri için kan alındıktan sonra sol ventrikül basınçları ölçüldü ve koroner anjiyografi uygulandı. Anjiyografi sonuçlarına göre hastalar, normal (n=35), tek damar hastalığı (n=16) ve çokdamar hastalığı (n=49) şeklinde üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Çokdamar hastalığı olan grupta diyabetes mellitus sıklığı, sol ventrikül DSB, BNP ve açlık kan şekeri düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti. Çokdamar hastalığı olan grupta ortalama kalp hızı, tek damar hastalığı grubuna göre daha yüksekti. Hasta damar sayısı ile BNP (r=0.463, p<0.001), sol ventrikül DSB (r=0.745, p<0.001) ve açlık kan şekeri (r=0.235, p<0.05) arasında anlamlı ilişki görüldü. BNP ile sol ventrikül DSB arasında ileri derecede anlamlı ilişki saptandı (r= 0.72, p<0.001). Çokdeğişkenli lineer regresyon analizinde BNP'nin anlamlı tek bağımsız belirtecinin sol ventrikül DSB olduğu görüldü (r=0.762, p<0.001).

Sonuç: Kronik koroner kalp hastalığında yüksek BNP düzeyleri artmış sol ventrikül DSB'yi göstermektedir. Ayrıca, çokdamar hastalığında BNP düzeyi daha fazla yükselmektedir.

Anahtar sözcükler: Biyolojik belirteç; koroner anjiyografi; koroner hastalık; natriüretik peptid, beyin; risk faktörü; ventrikül disfonksiyonu, sol.

Objectives: Recent studies suggest that brain natriuretic peptide (BNP) is associated with the prognosis of coronary heart disease. We studied the relationship between BNP and left ventricular (LV) end-diastolic pressure and the number of involved coronary arteries in patients with chronic coronary artery disease.

Study design: The study included 100 patients (30 women, 70 men; mean age 56 years; range 37 to 78 years) who underwent coronary angiography for definite or suspected coronary artery disease. Before angiography, baseline serum samples were obtained for plasma BNP, and LV end-diastolic pressure was measured. The patients were classified in three groups as normal (n=35), one-vessel disease (n=16) and multivessel disease (n=49).

Results: The incidence of diabetes mellitus and the levels of BNP and fasting blood glucose were significantly higher, and LV end-diastolic pressure and the mean heart rate were significantly increased in multivessel disease. Vessel involvement was significantly correlated with BNP (r=0.463, p<0.001), LV end-diastolic pressure (r=0.745, p<0.001), and fasting blood glucose (r=0.235, p<0.05). Correlation between BNP and LV end-diastolic pressure was highly significant (r= 0.72, p<0.001). Multivariate linear regression analysis showed LV end-diastolic pressure as the only independent determinant of increased BNP levels (r=0.762, p<0.001).

Conclusion: Increased plasma BNP levels are associated with increased LV end-diastolic pressure and increased vessel involvement in patients with chronic coronary artery disease.

Key words: Biological markers/blood; coronary angiography; coronary disease; natriuretic peptide, brain; risk factors; ventricular dysfunction, left.

Geliş tarihi: 22.12.2005 Kabul tarihi: 30.05.2006

Yazışma adresi: Dr. Nevzat Uslu, Cumhuriyet Mah., Uygarkent Sitesi, 10 Blok, D: 6, 34696 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 481 56 71 Faks: 0216 - 550 44 33 e-posta: drnuslu@yahoo.com

Beyin natriüretik peptid (BNP) 32 aminoasitlik bir peptiddir; asıl olarak duvar gerilimine yanıt olarak ventrikülden, kısmen de atriyal miyositlerden salınır.^[1] Prohormon olarak sentezlendikten sonra, aktif kısım olan BNP ve inaktif olan N-terminal BNP'ye (N-BNP) parçalanır.^[2,3] Diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri olan BNP, ayrıca, sempatik sinir sistemini ve renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe eder.^[4,5] Kalp yetersizliği ve akut koroner olaylarda BNP düzeyinin yükseldiği ve bu artışın morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilediği birçok çalışmada gösterilmiştir.^[6-8]

Sol ventrikül diyastol sonu basıncının (DSB) bilinmesi, koroner arter hastalığı semptomlarını değerlendirmede ve tedaviyi yönlendirmede yararlı olmaktadır. Ayrıca, prognoz ve takip tedavisi için de yol göstericidir.^[9] Sol ventrikül DSB'yi invaziv olmayan şekilde ölçmede en sık başvurulan yöntem ekokardiyografidir.^[10] Başka bir yaklaşım da kardiyak disfonksiyon ile ilişkili biyokimyasal belirteçlerin ölçümüdür. Bu belirteçlerden son dönemde en çok üzerinde durulan kardiyak kökenli natriüretik peptidlerdir. Sistolik ve diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu ile BNP arasındaki ilişki üzerine çok sayıda klinik araştırma olmasına karşın, BNP ile kronik koroner arter hastalığının yaygınlığı, hasta damar sayısı ve sol ventrikül DSB arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

Bu çalışmada, koroner arter hastalığında BNP ile sol ventrikül DSB arasındaki ve koroner arter hastalığının anjiyografik yaygınlığı ile BNP düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu, Şubat 2004 - Ekim 2004 tarihleri arasında koroner arter hastalığı tanısı veya şüphesiyle koroner anjiyografi istenen, efor testleri pozitif olan stabil koroner kalp hastalarından oluşturuldu. Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan 65 kişi (51 erkek, 14 kadın; ort. yaş 57; dağılım 40-78) çalışma grubunu, damar lezyonu saptanmayan 35 kişi (19 erkek, 16 kadın; ort. yaş 54; dağılım 37-75) de kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınmama ölçütleri şunlardı: Orta veya ileri derecede kapak darlığı veya kapak yetersizliği, kardiyomiopati, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, başka nedenli taşiaritmi ve bradiaritmi, elektrokardiyografik dal bloku, erken dönem akut miyokard infarktüsü veya kararsız angina pectoris, doğuştan kalp hastalığı ve semptomatik kalp yetersizliği. Her hastaya araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve katılım için onay alındı. Kateter öncesinde rutin biyokimyasal testler ve BNP için ve-

nöz kan örnekleri alındı. Daha sonra *pigtail* kateter kullanılarak sol ventrikül basınç kaydı, sonra da standart koroner anjiyografi yapıldı ve damar lezyonları değerlendirildi.

Anjiyografi ve sol ventrikül DSB ölçümü. Sol ventrikül DSB ve koroner anjiyografi kayıtları Shimadzu AUD 150 G-Digitex Premier-MH 2005 (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazı ile yapıldı. Önce, transfemoral yaklaşımla ve transdusere bağlı sıvı dolu 6F *pigtail* kateter ile sol ventriküle ulaşıldı. Basınç ölçümü için kalibrasyon yapıldı ve kalp seviyesine göre sıfır referans noktası oluşturuldu. Daha sonra kateter ve transduser arasındaki bağlantı açıldı ve 50 mm/sn hızda basınç ve EKG kaydı alındı. Basınç kayıtlarından sol ventrikül DSB ölçülürken 5 atımın ortalaması alındı. Eşzamanlı çekilen EKG'deki R dalgasının tepe noktasının basınç trasesine denk gelen noktası sol ventrikül DSB değeri olarak kaydedildi. Anjiyografik inceleme yapılırken, ventrikül duvar hareket bozukluğu olmaksızın intimal düzensizlik ve damar yapısında %20'den küçük plak bulunan hastalar normal gruba dahil edildi. Damar yapısında yaygın plak bulunan hastalar damar lezyonu bulunan gruba alındı. Hastalıklı damar sayısı belirlenirken, %40 üzerindeki darlıklar anlamlı olarak kabul edildi. Daha sonra hastalar, anjiyografi sonuçlarına göre, normal, tek damar hastalığı ve çokdamar hastalığı şeklinde üç gruba ayrıldı.

BNP laboratuvar incelemesi. Laboratuvar incelemeleri hastaların klinik ve anjiyografik özelliklerinden habersiz bir uzman tarafından yapıldı. Kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak santrifüj edildi ve plazma ayrılarak -20 °C'de donduruldu. Ölçümler *rapid fluorescence immunoassay* cihazı ile (Biosite Diagnostics, San. Diego, CA, ABD) yapıldı. Bu test 5 pg/ml ile 5000 pg/ml aralığındaki BNP düzeylerini doğru olarak saptayacak özelliktedir. Test öncesinde, örnekler oda ısısına getirilerek homojen olması sağlandı, hemolizli örnekler kullanılmadı. Sample porta transfer edilen 250 µl'lik örnek *murine* BNP monoklonal antikorları ile reaksiyona sokuldu ve poliklonal antikorlar floresan boya ile işaretlendi. Test cihazı iki dahili kontrol ve iki harici likit kontrolü içermekteydi; ayrıca, kontrol amaçlı olarak QC simülatör de kullanıldı.

İstatistiksel analiz. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 11.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi ve *post-hoc* Tukey HSD testi kullanıldı. Gruplar arasındaki frekansların karşılaştırılması ki-kare testiyle yapıldı. Değişkenler arasındaki kore-

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Normal (n=35)			Tek damar hastalığı (n=16)			Çokdamar hastalığı (n=49)		
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS
Erkek cinsiyet	19	54.3 ^[1]		15	93.8		36	73.5	
Ort. yaş			54.1±10.7			57.1±8.8			57.2±9.2
Aile öyküsü	2	5.7		3	18.8		6	12.2	
Diyabetes mellitus	2	5.7		1	6.3		14	28.6 ^[2]	
Hipertansiyon	16	45.7		5	31.3		24	49.0	
Kalp hızı (vuru/dk)			76.3±12.5			68±11.8			80.5±14.5 ^[3]
Beyin natriüretik peptid (pg/ml)			26.8±44.7			21.6±30.5			116.7±156.6 ^[4]
Sol ventrikül DSB (mmHg)			8.3±2.8			10.8±6			19.8±8.2 ^[5]
Açlık kan şekeri (mg/dl)			102.2±35.6			101.4±34.3			132.1±58.5 ^[6]
Total kolesterol (mg/dl)			182.1±46.5			197.5±45.4			186.9±44.2
LDL-kolesterol (mg/dl)			106.9±37.5			121.3±47.8			113.1±40.1
HDL-kolesterol (mg/dl)			43.6±8.7			43.1±8			45.3±9
Trigliserid (mg/dl)			148.1±92.4			143.6±84.5			148.9±94.4

Diğer iki gruba göre, [1] p<0.05; [2] p<0.05; [4] p<0.01; [5] p<0.001; [6] p<0.05. [3] Tek damar hastalığına göre, p<0.01. DSB: Diyastol sonu basıncı.

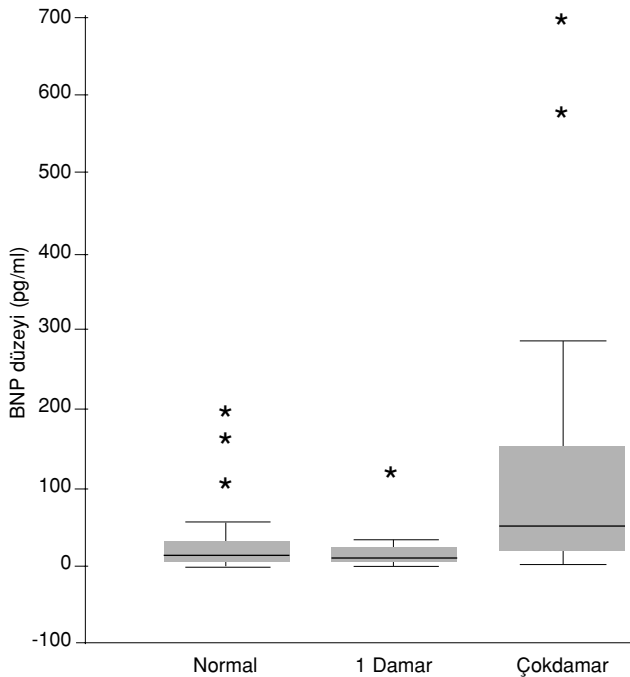
lasyon için Pearson ve Spearman'ın rho testi kullanıldı ve iki yönlü anlamlılık testi uygulandı. BNP'nin bağımsız belirleyicileri çoklu lineer regresyon analiziyle, koroner kalp hastalığı yaygınlığının belirleyicileri lojistik regresyon analiziyle araştırıldı. Analizlerde p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

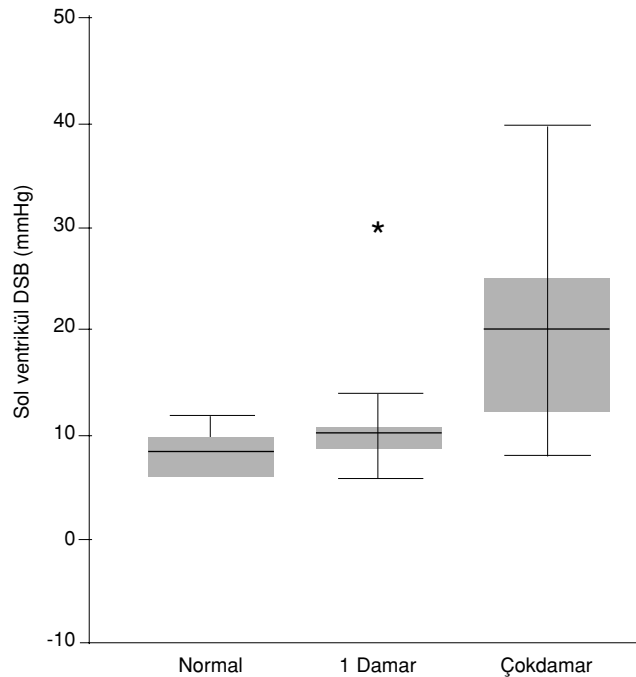
Hastaların demografik özellikleri: Anjiyografik değerlendirme sonrasında, damar hastalığı olmayan, tek damar hastalığı olan ve iki veya daha fazla damar hastalığı olan gruplar arasında yaş, aile öyküsü, hi-

pertansiyon, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid yönünden anlamlı farklılık bulunmadı. Çokdamar hastalığı olan grupta diyabetes mellitus sıklığı, sol ventrikül DSB, BNP ve açlık kan şekeri düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti. Tek damar hastalığı grubunda erkekler daha fazlaydı. Çokdamar hastalığı olan grupta ortalama kalp hızı, tek damar hastalığı grubuna göre daha yüksekti (Tablo 1).

BNP ve sol ventrikül DSB'nin hasta gruplarına göre dağılımı Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 1. Anjiyografik damar tutulumuna göre üç gruptaki beyin natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin dağılımı.



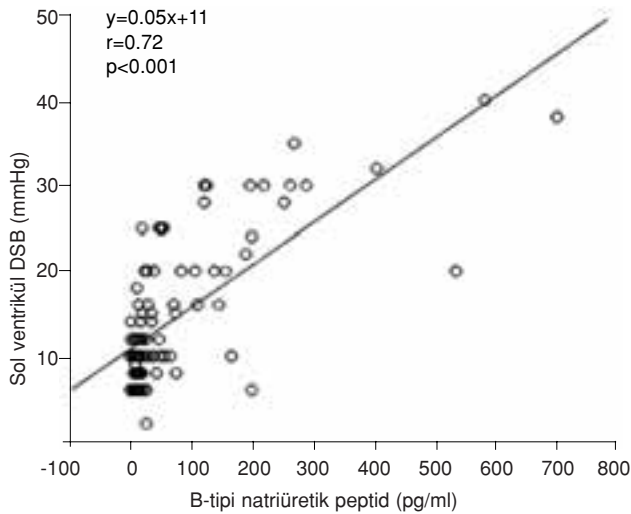
Şekil 2. Anjiyografik damar tutulumuna göre üç gruptaki sol ventrikül diyastol sonu basıncı (DSB) dağılımı.

Korelasyon analizi. Hasta damar sayısı ile BNP ($r=0.463$, $p<0.001$), sol ventrikül DSB ($r=0.745$, $p<0.001$) ve açlık kan şekeri ($r=0.235$, $p<0.05$) arasında anlamlı doğrusal ilişki vardı. Yaş, kalp hızı, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ile hasta damar sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. BNP ve sol ventrikül DSB arasında ileri derecede anlamlı doğrusal bağlantı vardı ($r=0.72$, $p<0.001$; Şekil 3). BNP ile yaş ($r=0.261$, $p<0.01$), DM ($r=0.321$, $p<0.05$) ve açlık kan şekeri ($r=0.223$, $p<0.05$) arasında zayıf-orta ilişki varken, hipertansiyon, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ile ilişki görülmedi. Öte yandan, sol ventrikül DSB ile yaş ($r=0.297$, $p<0.01$), DM ($r=0.369$, $p<0.01$) ve açlık kan şekeri ($r=0.235$, $p<0.05$) arasında zayıf-orta ilişki varken, hipertansiyon, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid ile ilişki yoktu.

Çoklu analizde BNP'nin belirteçleri: Yaş, kalp hızı, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, kan basıncı ve hasta damar sayısını içeren dokuz değişkenin alındığı lineer regresyon analizinde, BNP'yi anlamlı derecede etkileyen iki değişken hasta damar sayısı ($r=0.222$, $p<0.05$) ve yaş ($r=0.302$, $p<0.01$) idi. Aynı modele sol ventrikül DSB eklendiğinde, BNP'nin anlamlı tek bağımsız belirtecinin sol ventrikül DSB olduğu ($r=0.762$, $p<0.001$), hasta damar sayısı ve yaşın anlamlı etkide bulunmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, asemptomatik koroner arter hastalığında, serum BNP düzeylerinin sol ventrikül DSB ve koroner arter tutulumu ile ilişkisi gösterilmiştir. Kalbin



Şekil 3. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile serum BNP düzeyi arasındaki ilişki.

aynı zamanda endokrin fonksiyonunun olduğu ve natriüretik peptid salgılamada rol oynadığı anlaşıldıktan sonra, natriüretik peptidlerin etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, BNP'nin sol ventrikül DSB ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda semptomatik kalp yetersizliği olan hasta grubunda BNP ile sol ventrikül DSB arasında doğru orantı bulunmuştur.^[11-13] Çalışmamızda semptomsuz, sadece koroner arter hastalığı ya da şüphesi olan hastalarda sol ventrikül DSB'nin BNP ile ilişkisi araştırıldı. Sonuçta, hasta semptomsuz dahi olsa, yüksek BNP değerlerinin güçlü bir şekilde artmış sol ventrikül DSB'yi gösterdiği görüldü. BNP'nin kalp yetersizliğindeki yeri sağlamlaştıktan sonra, BNP'nin salınım mekanizması da göz önüne alınarak, son yıllarda koroner kalp hastalığında da prognostik faktör olabileceği ileri sürülmüştür. BNP salınımının iki şekilde olduğu varsayılmaktadır:^[14] Miyosit nekrozu ya da gerilimine bağlı oluşan salınım ve BNP'nin düzenleyici bir peptid olarak salınımı.

Akut koroner sendromlarda da artmış nörohormonal ve sempatik aktivite söz konusu olduğu için, BNP değerlerinin yükselebileceği belirtilmiştir.^[15] Ayrıca, BNP'nin sadece ölü hücrelerden değil, aynı zamanda iskemi altındaki hücrelerden de salındığı gösterilmiş ve akut koroner sendromlarda iskemi yaygınlığını tayinde bir parametre olabileceği vurgulanmıştır.^[16] Geçici iskemi oluşumunun gözlemlendiği koroner kalp hastalığı olanlarda, egzersiz sonrası dönemde ve elektif perkütan transluminal koroner anjiyoplasti sonrasında bakılan BNP düzeyleri de yüksek bulunmuştur.^[17,18] Campbell ve ark.^[19] göğüs ağrısı ile acil kliniğe başvuran 201 hastada BNP düzey yüksekliğinin akut iskemiden çok, altta yatan kalp hastalığına bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Bassan ve ark.^[20] ise, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran ve ST yükselmesi olmayan hastalarda, BNP seviyesinin CK-MB ve troponin I'den önce yükseldiğini saptamışlardır. Ancak, BNP'nin infarktüs için özgüllüğü düşük bulunmuştur. Bu nedenle, akut koroner sendromlarda daha çok iskemi yaygınlığını göstermede ve prognoz tayinindeki rolü üzerinde durulmuştur. N-terminal pro-BNP'nin stabil koroner arter hastalığında, klasik risk faktörleri ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonundan bağımsız olarak, uzun dönemde mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir.^[21] Ayrıca, stabil koroner arter hastalarında, plazma BNP düzeylerindeki artış ile lezyon yaygınlığı ve sol ön inen arter tutulumu arasında ilişki gösterilmiştir.^[22]

Beyin natriüretik peptidin koroner kalp hastalığında iskemi yaygınlığı ve prognoz tayinindeki yerinin sorgulandığı bu dönemde, anjiyografik olarak ko-

roner arter hastalığı yaygınlığının BNP ile ilişkisi üzerine yeterli sayıda çalışma yoktur. Çalışmamızda, anjiyografik olarak hasta damar sayısı ve sol ventrikül DSB ile BNP düzeyi arasında güçlü bir ilişki saptandı. BNP düzeyleri, normal grup ve tek damar hastalığı grubu arasında fark göstermezken, çokdamar hastalığı ve normal grup arasında anlamlı fark vardı. Başka bir çalışmada ise, kararsız angina pektoris N-terminal proBNP'nin stabil angina pektoris oranla iki kat daha yüksek olduğu görülmüş, akut infarktüste ise değer daha da artmıştır.^[23] Yine aynı çalışmada, anjiyografik olarak darlık saptanan damar sayısı ile NT-pro-BNP arasında ilişki saptanmış; ancak, çokdeğişkenli analizde bu bağlantının anlamlılığında azalma olmuştur. Çalışmamızda BNP ile de benzer sonuçlar elde edildi. Çokdeğişkenli analizde BNP çoklu damar hastalığı ile bağlantılı görünürken, bu değişkenlere sol ventrikül DSB de eklendiğinde anlamlılık kayboldu. Ancak, sol ventrikül DSB, kalp yetersizliğinde olduğu gibi, koroner kalp hastalığında da önemli bir klinik parametredir. Bulgularımıza dayanarak, BNP düzeylerinin koroner kalp hastalığında da sol ventrikül DSB yüksekliği hakkında klinisyeni yönlendirebileceği söylenebilir.

Çalışmanın sınırlılıkları. Çalışmaya nispeten az sayıda hasta alınmış ve cinsiyet açısından erkeklerin sayısı daha fazla olmuştur. Özellikle tek damar hastalığı olan grupta olgu sayısı, diğer iki gruba göre yetersiz kalmış; aynı grupta erkek hastaların oranı %90'ın üzerine çıkmıştır. Tek damar hastalığı olan grupla normal grup arasında BNP ve sol ventrikül DSB farkı olmaması buna bağlı olabilir.

Sonuç olarak, BNP'nin koroner kalp hastalığında, hasta semptomsuz dahi olsa, yüksek sol ventrikül DSB'yi tahmin etmede başvurulabilecek, ölçümü kolay bir biyokimyasal parametre olduğu söylenebilir. Yüksek BNP değeri aynı zamanda çokdamar hastalığı varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek BNP düzeyinin koroner kalp hastalığında erken risk tayini ve tedaviyi yönlendirmede yeri olabilir. Ancak, BNP'nin diğer etkenlerden bağımsız olarak ve tek başına çokdamar hastalığının göstergesi olduğunu ortaya koymak için geniş hasta gruplarının alındığı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-81.
2. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.
3. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998;280:1983-4.
4. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
5. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-60.
6. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997;96:509-16.
7. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913-8.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
9. Stevenson LW. Therapy tailored for symptomatic heart failure. *Heart Failure* 1995;87-107.
10. Schwammenthal E, Poescu BA, Popescu AC, Di Segni E, Guetta V, Rath S, et al. Association of left ventricular filling parameters assessed by pulsed wave Doppler and color M-mode Doppler echocardiography with left ventricular pathology, pulmonary congestion, and left ventricular end-diastolic pressure. *Am J Cardiol* 2004;94:488-91.
11. Haug C, Metzler A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993;16:553-7.
12. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-32.
13. Kuster GM, Tanner H, Printzen G, Suter TM, Mohacsi P, Hess OM. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly* 2002;132:623-8.
14. de Bold AJ, de Bold ML. Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications. *J Investig Med* 2005;53:371-7.
15. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.

16. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
17. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci* 1995;88:551-6.
18. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000;23:776-80.
19. Campbell DJ, Munir V, Hennessy OF, Dent AW. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in subjects presenting to the emergency department with suspected acute coronary syndrome: possible role in selecting patients for follow up? *Intern Med J* 2001;31:211-9.
20. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005;26:234-40.
21. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-75.
22. Sahinarslan A, Cengel A, Okyay K, Yazici HU, Elbey S, Cemri M, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2005;16:225-9.
23. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, von Beckerath N, Vogt W, Schomig A, et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:553-7.