

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) : UN NOUVEAU MARQUEUR EN URGENCE, UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE

D. JACQUES

Service de Réanimation Médicale, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite

Le brain natriuretic peptide (BNP) est une hormone sécrétée principalement par les ventricules de façon proportionnelle à leur contrainte pariétale. Son existence est connue depuis 15 ans mais son intérêt clinique est plus récent, lié à la commercialisation de méthodes de dosage rapide. Le BNP a été étudié dans de nombreuses situations, notamment dans le dépistage et le suivi des insuffisants cardiaques (IC). Il a également été proposé comme un moyen de déterminer rapidement l'étiologie d'une dyspnée aux Urgences.

1. Physiologie :

Le BNP a été découvert en 1988 (1). Il a été isolé initialement au niveau du cerveau de porc, d'où son nom. En conditions normales, le BNP est en fait principalement sécrété au niveau cardiaque par les ventricules et à un degré moindre par les oreillettes. Il est sécrété sous forme proBNP, puis clivé de façon enzymatique en BNP et en fragment N terminal inactif (NT-proBNP). Son action est triple : natriurétique, diurétique et vasodilatatrice. Son rôle se rapproche ainsi de celui du peptide natriurétique auriculaire (ANP) découvert au début des années 80. Une partie de ses effets passe par une inhibition du système rénine angiotensine aldostérone. La demi-vie du BNP est courte, autour de 20 mn. Celle du NT-proBNP est plus longue, autour de 90 mn.

2. Méthodes de dosage :

Les premières méthodes de dosage ont utilisé des techniques radioimmunologiques. Elles restent les méthodes de référence. Elles ont pour principal inconvénient l'impossibilité d'un rendu rapide. Secondairement ont été développées des techniques non radioimmunologiques permettant de donner un résultat en moins d'une demi-heure. L'appareil Triage des Laboratoires Biosite Diagnostics (ou Biomedical Diagnostics) utilise ainsi l'immuno-fluorimétrie. Les automates Elecsys et Modular des Laboratoires Roche dosent de façon plus récente le NT-proBNP par un test immunologique utilisant l'électrochimiluminescence. Le dosage du BNP par méthode radioimmunologique est habituellement exprimé en pmol/l tandis que les pg/ml sont utilisés par les autres techniques. La conversion est simple pour le BNP quand on sait qu'1 pmol/l correspond à 3,465 pg/ml.

Le dosage du BNP coûte autour de 30 à 35 euros. Celui du NT-proBNP est un peu moins onéreux mais le coût de l'automate est élevé.

3. Intérêt en clinique :

Les valeurs de BNP normales dépendent de l'âge et du sexe. Wang et al. en 2002 (2) ont

étudié plus de 900 sujets sains. La limite supérieure au 97,5^{ième} percentile était de 26 pg/ml pour un homme entre 20 et 50 ans et de 52 pg/ml pour un homme de plus de 70 ans. Chez la femme dans les mêmes tranches d'âge, les limites supérieures étaient de 38 et 71 pg/ml respectivement. Le BNP s'élève au-dessus de ces valeurs en réponse à une augmentation de pression ou de volume au niveau des cavités cardiaques. Les taux atteints sont variables et paraissent en partie liée à la masse de chaque cavité. Ainsi les ventricules sécrètent plus que les oreillettes ; le ventricule gauche (VG) sécrète plus que le ventricule droit (VD).

3.1. Diagnostic d'insuffisance cardiaque congestive devant une dyspnée aiguë :

Devant une dyspnée aiguë, le diagnostic d'IC congestive est parfois difficile. Les signes cliniques ou radiologiques d'IC peuvent être absents ou frustes même en situation aiguë (3). D'autres signes cliniques comme l'existence d'un bronchospasme peuvent orienter vers d'autres diagnostics. La coexistence avec une insuffisance respiratoire peut aussi compliquer la tâche du clinicien (4). Affirmer l'IC reste pourtant essentiel pour une prise en charge thérapeutique optimale. Si l'échocardiographie reste un examen clé, elle n'est pas toujours disponible en urgence. Quant aux méthodes invasives comme le cathétérisme cardiaque ou le cathétérisme artériel pulmonaire, elles n'ont pas leur place en dehors d'environnements particuliers.

Jusqu'aux années 80, la biologie n'était d'aucun secours dans ce domaine. La connaissance au début des années 90 (5) d'une élévation du BNP en cas d'IC a conduit progressivement à étudier l'intérêt diagnostique du BNP dans cette pathologie. Le développement de méthodes de dosage rapide depuis la fin des années 90 explique l'engouement actuel des cliniciens pour ce marqueur.

Davis et al. en 1994 (6) ont étudié 52 patients âgés présentant une dyspnée aiguë. Parmi eux, 20 présentaient une maladie pulmonaire, 12 une IC isolée et 20 une IC sur un terrain de maladie pulmonaire sous-jacente. Avec une valeur seuil de 76 pg/ml, le BNP avait une sensibilité de 93% et une spécificité de 90% pour détecter une IC. La fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche était par ailleurs négativement corrélée à log BNP de façon forte ($r = -0,70$, $p < 0.001$).

L'essentiel des travaux ultérieurs consacrés à l'intérêt du BNP aux Urgences a été réalisé ou coordonné par l'équipe d'Alan Maisel de San Diego en Californie. Une première étude monocentrique publiée en 2001 (7) a concerné 250 patients vus aux Urgences pour dyspnée. Le diagnostic final a été établi à distance par 2 cardiologues, en aveugle, après étude de l'ensemble du dossier. La dyspnée a été rattachée à une IC chez 97 patients (39%). Le taux de BNP moyen était de 1076 ± 138 pg/ml dans ce groupe contre 38 ± 4 pg/ml ($p < 0.001$) dans le groupe de patients sans IC. Avec une valeur seuil proche de celle de Davis et al. de 80 pg/ml, le BNP avait une sensibilité de 98% et une spécificité de 92% dans la détection d'une IC. La valeur prédictive négative (VPN) était particulièrement intéressante à 98%. En analyse multivariée, le BNP gardait un intérêt prédictif propre par rapport à d'autres variables. La connaissance des valeurs de BNP aurait ainsi pu corriger 29 des 30 faux diagnostics d'IC par excès ou par défaut.

La même équipe a publié un an plus tard (8) un travail mené sur un effectif étendu à 321 patients. Cette étude visait plus particulièrement à montrer l'intérêt du BNP dans les dyspnées aiguës pour distinguer les origines cardiaques des origines pulmonaires. La méthodologie était globalement la même. Une IC a été retenue chez 134 patients (42%) et une maladie pulmonaire chez 85 patients. Les premiers avaient un taux moyen de BNP de 759 ± 799 pg/ml et les seconds un taux moyen de

seulement 61 ± 92 pg/ml ($p < 0.001$). En prenant une valeur seuil de 94 pg/ml, le BNP permettait de diagnostiquer une IC avec une VPN de 98% et une valeur prédictive positive (VPP) de 83%. Pour un seuil de 240 pg/l, les valeurs prédictives passaient respectivement à 86 et 93 %. Parmi les patients de cette étude, 28 présentaient des antécédents de bronchopneumopathie chronique obstructive et des signes d'insuffisance cardiaque droite. Leur concentration moyenne du BNP était de 669 ± 715 pg/ml.

L'ensemble de ces résultats prometteurs a été confirmé par une étude plus large, multicentrique, menée sous la houlette du Dr Maisel (9). "The Breathing Not Properly Multinational Study" a concerné sept hôpitaux, dont 1 français, et 1586 patients admis aux Urgences pour dyspnée. Là encore le diagnostic final s'est fait de façon rétrospective au vu du dossier. La dyspnée a ainsi été rattachée à une IC chez 744 patients (47%). Une cause non cardiaque a été diagnostiquée chez 72 patients (5%) présentant des antécédents d'IC. Enfin 770 patients (49%) ne présentaient aucun passé ou aucun signe d'IC. Les taux de BNP étaient significativement différents entre les 3 groupes : 675 ± 450 pg/ml, 346 ± 390 pg/ml et 110 ± 225 pg/ml respectivement. La figure 1 schématise la distribution des valeurs dans chaque groupe. Le BNP s'est révélé plus performant que d'autres paramètres de l'examen pour diagnostiquer une IC. La précision diagnostique était de 83% avec une valeur seuil de 100 pg/ml. La VPN la plus élevée (96%) était obtenue pour un seuil à 50 pg/l. La VPP n'était pour ce seuil que de 71%. En augmentant le seuil à 150 pg/l, la VPP passait à 83% mais la VPN baissait à 85%. L'IC était avant tout liée à une défaillance du cœur gauche. Cependant, 99 patients (6%) présentaient un cœur pulmonaire chronique (CPC). Pour 78 d'entre eux, la dyspnée a été rattachée à ce CPC et le diagnostic final retenu a donc été celui d'IC congestive. Ainsi sur les 744 diagnostics d'IC, 10% avaient pour origine le cœur droit.

Deux autres travaux publiés dans les suites à partir du même collectif de patients ont affiné ces résultats. Le premier (10) a concerné le sous-groupe des

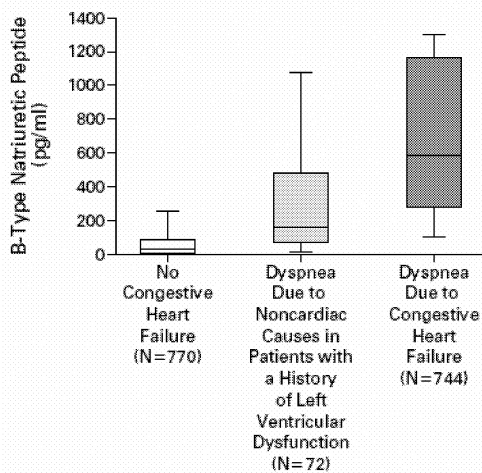


Figure 1. Box Plots Showing Median Levels of B-Type Natriuretic Peptide Measured in the Emergency Department in Three Groups of Patients.

Boxes show interquartile ranges, and I bars represent highest and lowest values.

Le premier (10) a concerné le sous-groupe des 452 patients IC ayant bénéficié d'une échocardiographie dans les 30 jours suivant leur passage aux Urgences. Parmi ceux-ci, 165 (37%) présentaient une fonction systolique VG préservée ($FE > 45\%$). En l'absence d'évaluation fine de la fonction diastolique dans cette étude, le terme « IC non systolique » a été préféré à celui d'« IC diastolique ». Le taux de BNP était significativement inférieur chez les IC non systoliques comparés aux IC avec dysfonction systolique (médiane : 413 vs 821 pg/ml). Le BNP ne permettait cependant pas de distinguer avec précision une IC non systolique d'une IC systolique. Il existait en effet un chevauchement important des valeurs entre les 2 groupes. Le BNP gardait par contre un intérêt pour séparer les patients présentant une IC non

systolique des patients sans IC.

Peut-être plus intéressante en pratique a été la prise en compte d'une insuffisance rénale sous-jacente pour interpréter le taux de BNP. Toujours tiré de « The Breathing Not Properly Multinational Study », un article publié au printemps 2003 (11) a ainsi montré que la valeur seuil optimale de BNP dépendait de la fonction rénale sous-jacente. Ainsi, lorsque les patients étaient

classés en sous-groupes en fonction de leur filtration glomérulaire estimée (FGE), la valeur seuil optimale de BNP passait de 71 à 225 pg/ml lorsque la FGE baissait de plus de 90 ml/mn/1,73 m² à une valeur comprise entre 15 et 30 ml/mn/1,73 m². Les patients présentant une fonction rénale plus altérée ou dialysés étaient exclus de cette étude.

Outre un intérêt diagnostique, le BNP dosé aux Urgences a également une valeur pronostique (12). Un suivi de 6 mois a été effectué chez 325 patients après passage aux Urgences pour dyspnée. Différents événements liés à l'IC ont été enregistrés au cours de ce suivi : mort d'origine cardiaque, réhospitalisation pour cause cardiaque, passages répétés aux Urgences pour IC. Avec un seuil de 480 pg/ml, le BNP a une sensibilité de 68%, une spécificité de 88%, et une précision de 85% pour prédire un événement ultérieur lié à l'IC. Les patients avec un BNP supérieur à 480 pg/ml avaient ainsi 51% de risque à 6 mois de présenter un événement d'origine cardiaque. A l'opposé, ceux avec un BNP inférieur à 230 pg/ml n'avaient que 2,5% de risque.

Une étude a cherché à comparer le BNP au NT-proBNP chez 250 patients admis pour dyspnée aux Urgences (13). Les techniques développées par les Laboratoires Biosite Diagnostics et Roche ont ainsi été comparées entre elles mais également confrontées aux méthodes de référence radioimmunologiques. Elles ont donné des résultats fiables. Les meilleures sensibilités et VPN ont été obtenues avec le BNP. Le NT-proBNP a donné les meilleures spécificités et VPP.

Globalement, l'ensemble de ces travaux montre que le BNP permet plus facilement d'écarter que d'affirmer le diagnostic d'IC congestive. Par ailleurs dans une population d'IC, le BNP monte avec la classe NYHA. Il est corrélé à différents paramètres hémodynamiques comme la fraction d'éjection ou les pressions de remplissage du ventricule gauche (14).

3.2. Embolie pulmonaire :

Dans l'étude de Morrison et al. déjà citée (8), comparant les dyspnées de cause cardiaque et pulmonaire, l'embolie pulmonaire (EP) a été classée parmi les maladies pulmonaires. Seuls 3 patients présentaient ce diagnostic. Leur taux moyen de BNP était de 207 ± 272 pg/ml. Une autre étude publiée 1 an plus tôt (15) sur une population de 11 patients a retrouvé un taux moyen de 25 pg/ml. En l'absence de dysfonction du VD, le BNP moyen était de 11 pg/ml. En présence d'une dysfonction VD, le taux moyen était plus haut à 139 pg/ml.

Kucher et al. (16) ont retrouvé des valeurs extrêmes à plus de 1000 pg/ml dans l'EP. Leur travail avait pour principal but d'étudier la valeur pronostique précoce du BNP parmi 73 EP. Celles-ci étaient réparties entre formes compliquées et non compliquées en fonction de la survenue de certains événements : décès, arrêt cardiaque réanimé, amines, ventilation mécanique, traitement de désobstruction (thrombolyse, fragmentation, chirurgie). Une mauvaise évolution a été recensée chez 27% des patients. Les formes non compliquées avaient un BNP initial médian à 39 pg/ml (extrêmes : 1 – 1560 pg/ml) contre 194 pg/ml (extrêmes : 4 – 1201 pg/ml) pour les formes compliquées. Avec une valeur seuil de 50 pg/ml, le BNP identifiait 95% des patients évoluant bien.

Ten Wolde et al. (17) ont également testé la valeur pronostique du BNP en terme de mortalité. Parmi 110 EP, la valeur seuil optimale était de 75 pg/ml. La VPN était alors de 99%.

En somme, les EP sans retentissement droit ne s'accompagnent pas d'une hausse du BNP. Celui-ci s'élève par contre en cas de cœur pulmonaire aigu mais jusqu'à des valeurs généralement inférieures à celles observées dans les défaillances ventriculaires gauches.

3.3. Syndrome coronarien aigu :

Une élévation du BNP a été constatée dans les syndromes coronariens aigus. Kikuta et al. notaient en 1996 (18) dans l'angor instable avant traitement un taux moyen de $39,5 \pm 29,4$ pg/ml. Après traitement, le BNP baissait à $15,8 \pm 11,0$ pg/ml. Des valeurs plus hautes ont été signalées par Leroy et al. plus récemment (19). Dans l'angor instable, le BNP moyen était ainsi de 152 ± 159 pg/ml. Un taux encore plus élevé à 210 ± 172 pg/ml était noté dans les infarctus sans onde Q. Surtout, la cinétique du BNP les premières heures pouvait aider au diagnostic.

3.4. Autres applications du BNP en dehors de l'urgence :

Citons brièvement quelques applications du BNP en dehors de l'urgence. Tout d'abord dans l'insuffisance cardiaque, le BNP aide au dépistage en centre de soins hors situation aiguë (20, 21). Le BNP a également une valeur pronostique dans l'IC décompensée (22). L'absence de baisse en cours de traitement est de mauvais pronostic (23). Cet intérêt pronostique est retrouvé dans l'infarctus du myocarde en terme de remodelage ou de mortalité (24).

4. Pièges à éviter

Le BNP augmente dans les pathologies s'accompagnant d'une dilatation des oreillettes (25). En dehors des atteintes cardiaques, le BNP s'élève également dans les états d'hyperhydratation ou d'hypervolémie comme la cirrhose ou la grossesse. L'élévation est cependant modeste, le BNP ne dépassant pas 150 pg/ml. Dans l'insuffisance rénale, l'augmentation peut être plus importante. Se mêlent les effets de l'hypervolémie et d'une éventuelle cardiopathie sous-jacente.

5. Le BNP en pratique :

Globalement, devant une dyspnée aiguë, le BNP a surtout un intérêt pour « éliminer » une IC congestive. Un taux inférieur à 100 pg/ml écarte de façon quasi-certaine le diagnostic d'IC. Entre 100 et 300 pg/ml (voire 500 pg/ml ?), il existe une zone d'incertitude ayant plusieurs causes. Tout d'abord les insuffisants cardiaques chroniques stabilisés peuvent garder des taux dans ces fourchettes et présentaient une dyspnée d'origine extra-cardiaque. Ensuite, d'autres pathologies peuvent s'accompagner d'une élévation du BNP jusqu'à des valeurs de 200 à 300 pg/ml : syndrome coronarien aigu, embolie pulmonaire ou insuffisance rénale par exemple. Par contre, pour des valeurs au-delà de 300 pg/ml (voire 500 pg/ml ?), le diagnostic d'IC décompensée est très probable. En dessous de 800 pg/ml, il peut s'agir d'une IC droite ou gauche, celle-ci pouvant être diastolique ou systolique. Entre 800 et 1000 pg/ml, l'IC est avant tout gauche, systolique ou non. Au-delà de 1000 pg/ml, il s'agit presque exclusivement d'une IC par dysfonction systolique du VG (10, 26). Des taux de BNP à plus de 1000 pg/ml ont toutefois été retrouvés dans certaines EP. Par conséquent, si la constatation d'un taux de BNP bas est simple à interpréter, une certaine réflexion voire une certaine prudence sont de mise en cas de taux élevé.

6. Conclusion :

L'intérêt actuel pour le BNP paraît justifié au vu de l'apport diagnostique potentiel de ce marqueur dans l'IC. Son coût encore élevé peut cependant en limiter les indications. D'autre part, l'interprétation d'un résultat élevé doit être prudente, surtout pour des valeurs intermédiaires. Enfin, il faut rappeler que comme tout autre examen biologique, celui-ci s'insère dans une démarche

diagnostique plus large. Les autres données de l'examen restent primordiales. Ainsi, sur les 250 dyspnées aiguës vues aux Urgences de l'étude de Dao et al (7), le diagnostic de présence ou d'absence d'IC était finalement juste 220 fois, soit une précision de l'évaluation du médecin urgentiste égale à 88%...

RÉFÉRENCES

1. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988 ; 332 : 78-81.
2. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002 ; 90 : 254-8.
3. Herman PG, Khan A, Kallman CE, Rojas KA, Carmody DP, Bodenheimer MM. Limited correlation of left ventricular end-diastolic pressure with radiographic assessment of pulmonary hemodynamics. *Radiology* 1990 ; 174 :721-4.
4. Render ML, Weinstein AS, Blaustein AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995 ; 107 : 162-8.
5. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, Shirakami G, Jougasaki M, Imura H. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990 ; 323 :757-8.
6. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994 ; 343 : 440-4.
7. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. 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.
8. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. 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.
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA ; 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.
10. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT, Clopton P, Steg G, Aumont MC, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kamin R, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA ; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 2010-7.
11. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS ; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. 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. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002 ; 39 :131-8.
13. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 42 : 728-35.
14. Jourdain P, Funck F, Fulla Y, Bellorini M, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Duboc D, Desnos M. Brain natriuretic peptide et insuffisance cardiaque. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2001 ; 94 : 124-9.
15. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Buller HR, Mulder BJ. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001 ; 86 : 1193-6.
16. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003 ; 107 :2545-7.
17. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, Buller HR. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003 ; 107 : 2082-4.
18. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996 ; 132 : 101-7.
19. Leroy G, Uzan L, Bugugnani MJ, Boukhsibi F, Phung H, Meddane M, Weingrod M, Stoltz JP, Halphen C, Haiat R. Intérêt des dosages répétés du brain natriuretic peptide pour le diagnostic d'angor instable. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2003 ; 96 : 305-10.
20. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997 ; 350 : 1349-53.
21. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrissey R, Garcia A, Chiu A, De Maria A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001 ; 141 : 367-74.
22. Kuster GM, Tanner H, Printzen G, Suter TM, Mohacs P, Hess OM. B-type natriuretic peptide for diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Swiss Med Wkly* 2002 ; 132 : 623-8.
23. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure : a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 386-91.
24. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003 ; 107 : 2786-92.
25. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 2280-7.
26. Vinch CS, Aurigemma GP, Hill JC, Gaasch WH, Volturo G, Tighe DA, Meyer TE. Usefulness of clinical variables, echocardiography, and levels of brain natriuretic peptide and norepinephrine to distinguish systolic and diastolic causes of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2003 ; 91 : 1140-3.