

Le facteur natriurétique de type B (BNP) en cardiologie : de l'outil diagnostique à l'hormone médicament

A. GOBINET, N. VALLI, L. BORDENAVE

Hôpital Haut-Lévêque - Service de Médecine Nucléaire – Pessac

1. Introduction

Le facteur natriurétique de type B ou BNP (brain natriuretic peptide) fut initialement isolé à partir du cerveau de porc (1). Il constitue le deuxième membre d'une famille d'hormones polypeptidiques natriurétiques qui comprend également l'ANP (atrial natriuretic peptide), le CNP (peptide natriurétique de type C) d'origine vasculaire endothéliale et le peptide natriurétique de type D de découverte plus récente. Il est apparu par la suite que le BNP était produit chez l'homme majoritairement par les myocytes des ventricules cardiaques (2), relargué dans la circulation générale de façon permanente et se comportait comme une véritable hormone de stress cardiaque. Depuis, plusieurs auteurs ont rapporté l'expression et/ou la libération de BNP dans d'autres tissus ou cultures cellulaires d'origine humaine ou animale (3-8). L'analyse de la littérature fait état d'un nombre florissant de travaux impliquant le BNP dans de nombreux processus physiopathologiques.

2. Structure, synthèse, récepteurs, effets biologiques et clairance du BNP

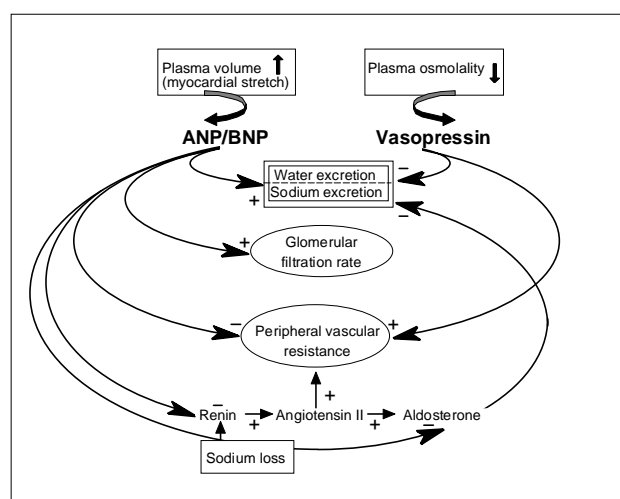
A partir d'un précurseur de type préproBNP (134 AA), est formé, à l'intérieur du cardiomyocyte, le proBNP (108 AA) dont le lieu de clivage (intracellulaire ou systémique) en BNP 32 (fragment C-terminal de 32 AA biologiquement actif) et NT-proBNP (76 AA) n'est pas définitivement établi (9). La structure de la molécule active comprend une boucle de 17 AA. Les peptides natriurétiques sont les ligands de 3 récepteurs : NPR-A, B et C dont les appellations ne correspondent pas à leurs affinités relatives pour l'ANP, le BNP et le CNP (10, 11). Ces trois récepteurs sont très largement répartis au niveau de divers tissus cibles et le BNP ne semble pas posséder de récepteur véritablement spécifique (11) (Tableau I). Les récepteurs transmembranaires NPR-A et B ont une activité de type guanylate cyclase entraînant l'augmentation de la production de GMPc, médiateur de la réponse cellulaire et des effets biologiques des peptides natriurétiques.

Le BNP, comme l'ANP est un antagoniste naturel du sys-

tème rénine-angiotensine-aldostérone tant au niveau périphérique que central, et joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hydrosodée et le maintien du volume plasmatique (9) (Figure 1). Leurs effets sont donc largement impliqués dans la régulation de la pression sanguine, du volume sanguin et de la balance hydrosodée. Le BNP inhibe la sécrétion d'ACTH et le système nerveux sympathique au niveau central et provoque en périphérie une augmentation de la filtration glomérulaire, de la diurèse, de la natriurèse, et une diminution des résistances vasculaires périphériques.

- TABLEAU I -
Récepteurs des peptides natriurétiques et leurs ligands
(d'après (10))

Récepteurs	Sélectivité des ligands
A	ANP ≥ BNP >> CNP
B	CNP > ANP ≥ BNP
C	ANP > CNP ≥ BNP



- FIGURE 1 -
Conditions d'hypersécrétion et actions physiologiques du BNP
(d'après (9))

Les effets des peptides natriurétiques sont par conséquent très variés sur de multiples sites : des actions au niveau

rénal et endocrine ainsi que des variations hémodynamiques ont été décrites chez l'animal et l'homme à des doses pharmacologiques (12-15). Après injection de BNP chez le sujet sain, une diminution du volume télédiastolique ventriculaire gauche, du volume d'éjection et du volume téléystolique, ainsi qu'une augmentation de la fraction d'éjection et de la fréquence cardiaque ont été observées (13). Une expression augmentée de l'ARNm du BNP a été rapportée chez des patients présentant un adénome corticosurrénalien avec hyperaldostéronisme primaire (3). A partir de tests réalisés *in vitro*, l'existence d'un possible mécanisme de rétro-contrôle coeur-endothélium a été évoqué, faisant intervenir le BNP comme un inhibiteur potentiel de l'action vasoconstrictrice de l'endothéline (14, 16). Les effets rénaux s'exercent à la fois sur les parties proximale et distale du tubule et l'effet maximal sur la réabsorption du sodium a lieu dans la partie distale du néphron (17). Par ailleurs, de nombreux autres effets ont été rapportés : citons les propriétés anti-athérogènes du BNP sur les cellules musculaires lisses (18) et les cellules endothéliales (19), des propriétés de modification du phénotype procoagulant des cellules endothéliales (20), de régulation de la pression intraoculaire (21).

La demi-vie plasmatique du BNP est de 22 minutes (12) et sa clairance a lieu selon deux voies : la première, par endocytose (*via* le NPR C) suivie d'une dégradation lysosomiale ; la deuxième par dégradation enzymatique (rupture de la boucle) par l'endopeptidase neutre 24.11 (NEP) (22) dont l'inhibition proposée en thérapeutique (23, 24) est controversée par d'autres (25). NPR-C et NEP sont largement exprimés au niveau du rein, du poumon et de la paroi vasculaire (26).

3. Dosage du BNP et valeurs de référence

Le dosage de BNP se fait sur prélèvement sanguin, entre 8 heures et 10 heures le matin, sans diète préalable. Il existe de nombreuses méthodes de dosage pour la forme biologiquement active (BNP 32 AA) (pour revue des méthodes : 27), mais aussi pour le fragment aminoterminal (NT-proBNP) (27-29) sans qu'aucune standardisation n'ait été fournie à ce jour. Certains auteurs ont également rapporté (en pathologie) la présence circulante du précurseur pro-BNP de 108 AA (30). Classiquement, les échantillons sont prélevés dans des tubes en polyéthylène contenant de l'EDTA et de l'aprotinine (500 U/mL d'inhibiteurs de kallibréine). Les tubes en polyéthylène offriront une meilleure garantie de stabilité que les tubes en verre (31). Après centrifugation, le plasma obtenu doit être congelé à -70°C avant dosage. De nombreux auteurs ont étudié la stabilité du BNP dans le sang total et dans le plasma en présence ou non d'aprotinine (31-36). Il semble que le BNP offre une stabilité satisfaisante à température ambiante pour permettre des dosages différés dans le temps et donc son utilisation en pratique courante d'un service de soins (37). De plus, plusieurs auteurs ont démontré que l'ajout

d'aprotinine dans les tubes lors du prélèvement sanguin n'apporte que peu de bénéfice pour le dosage du BNP (33, 36, 37).

Le dosage de BNP peut se faire sans extraction ou après acidification du plasma par passage sur colonnes de C18 (Sep-Pak). Il existe de nombreuses méthodes de dosages "maison" et des trousse commercialisées pour le dosage de BNP chez l'homme : des méthodes par compétition avec extraction (Phoenix pharmaceuticals, Advanced Chemtec), par compétition sans extraction (Peninsula Labs., Biomedica Gruppe), et immunométrique sans extraction (CIS bio international). Cette dernière trousse utilise deux anticorps monoclonaux dont l'obtention fait l'objet d'un brevet déposé par la firme japonaise Shionogi. Les méthodes immunoradiométriques semblent plus performantes parce que plus sensibles, plus spécifiques et de mise en œuvre plus facile que les méthodes par compétition (27). De nombreux travaux font état des valeurs de référence (27, 38-45) pour le BNP. Les étendues des valeurs normales sont superposables quelles que soient les méthodes à condition que les méthodes par compétition soient précédées d'une étape d'extraction (27). Il n'existe pas de rythme circadien du BNP (40), les taux de BNP ne sont pas influencés par la posture. En revanche, chez la majorité des individus sains, il existe un profil de sécrétion pulsatile pour le BNP (44). De plus, le BNP augmente de façon significative avec l'âge (41, 43). Les travaux de Jensen *et al.* (40) ont également décrit des taux légèrement plus élevés de BNP chez la femme que chez l'homme. Il n'a cependant jamais été observé de variations dans la sécrétion de BNP selon le cycle menstruel (45). Chez le nouveau-né à terme, le BNP présente un pic de concentration juste après la naissance et atteint la valeur adulte chez l'enfant à environ 3 mois de vie (38, 39).

4. Intérêt diagnostique du dosage du BNP

La connaissance des effets biologiques décrits plus hauts, explique tout naturellement l'implication du BNP dans de nombreuses situations physiopathologiques d'origine cardiovasculaire ou rénale. C'est dans l'insuffisance cardiaque (IC) que l'intérêt du dosage du BNP est le plus largement documenté dans la littérature (pour revue : 9, 26, 29, 30, 46). De nombreux auteurs s'accordent à proposer le dosage de BNP comme outil d'aide au diagnostic simple et fiable de l'IC afin de sélectionner les patients devant bénéficier d'investigations cardiaques supplémentaires (47). En effet, le diagnostic de l'IC pose encore des problèmes en pratique clinique courante, le diagnostic est souvent posé de façon abusive, conduisant à des prescriptions médicales inadéquates. La détection précoce des patients présentant une IC modérée permettrait de diminuer morbidité et mortalité associées à l'IC : le dosage du BNP est d'ailleurs proposé comme marqueur biologique de "screening" dans la population générale (47, 48).

Outre son intérêt dans l'IC, le BNP offre un champ d'utilisation vaste en cardiologie (**Tableau II**, d'après Sagnella (30)) notamment dans l'infarctus du myocarde (49-56) et dans l'angor instable (57). Signalons, de plus, des situations cliniques variées au cours desquelles des variations du taux de BNP ont été rapportées : cardiotoxicité de chimiothérapies anticancéreuses (58), patients porteurs de stimulateurs cardiaques (59), patients en insuffisance rénale (60-62), pathologies pulmonaires (63-69), néphropathie diabétique (70), corrections chirurgicales de malformations cardiaques congénitales (71, 72).

- TABLEAU II -
Implication du BNP dans diverses pathologies cardiaques (d'après (30))

	BNP
Essential hypertension	▲
Tachycardias	▲▲
Heart failure	▲▲▲
Isolated diastolic dysfunction	▲▲
Mitral stenosis	▲▲
Aortic stenosis	▲▲▲
Dilated cardiomyopathy	▲▲▲▲
Hypertrophic cardiomyopathy	
Non-obstructive	▲▲▲
Obstructive	▲▲▲▲
Myocardial infarction	
At admission	▲▲▲
During recovery	▲▲▲▲

▲ x 3 ▲▲ x 3-10 ▲▲▲ x 10-30 ▲▲▲▲ > x 30

5. Intérêt pronostique du dosage du BNP

Le BNP est rapporté comme un marqueur prédictif indépendant : i) de la fonction ventriculaire gauche, de l'insuffisance cardiaque ou de la mortalité chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde (9, 11, 28, 30, 53-56) ; ii) de la mortalité chez des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (26, 73) ; plus récemment de la morbidité et de la mortalité chez des patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche a- ou pauci- symptomatique (74). Enfin, dans la population âgée, le dosage du BNP permettrait également de prédire la mortalité totale (41).

6. Intérêt thérapeutique du BNP

Le bien-fondé de l'utilisation, comme agent thérapeutique, soit directe du BNP soit d'un inhibiteur de sa dégradation soit de leur association (effet synergique rapporté) résulte de la connaissance des effets biologiques décrits plus haut. Ces possibilités thérapeutiques ont été évaluées chez des patients présentant une insuffisance cardiaque quelle qu'en

soit l'origine (24, 26, 75-80), dans l'hypertension essentielle ou non (14, 25, 81, 82), chez des patients coronariens (83, 84) ou chez des transplantés cardiaques présentant des perturbations de la balance hydrosodée (25).

7. Conclusion

Depuis la découverte du BNP, il y a douze ans, l'intérêt pour ce marqueur grandit, si l'on en juge par le nombre de travaux rapporté dans la littérature : intérêt comme marqueur non seulement diagnostique (dans les premières années de son utilisation) mais également pronostique. La connaissance de ses propriétés natriurétique, diurétique et vasodilatatrice a fait naître l'idée d'une utilisation thérapeutique. La présence de récepteurs des peptides natriurétiques sur de nombreux types cellulaires ainsi que la notion récente de ses propriétés anti-athérogènes laissent augurer de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Références bibliographiques

1. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., *et al.* A Natriuretic Peptide in porcine brain. *Nature* 1988 ; 322 : 78-81.
2. Mukoyama M., Naka K., Hosoda K., *et al.* Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1402-12.
3. Lee Y.J., Lin S.R., Shin S.J., *et al.* Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 1476-82.
4. Ohsaki Y., Gross A.J., Le P.T., *et al.* Human small cell lung cancer cells produce brain natriuretic peptide. *Oncology* 1999;56(2) :155-9.
5. Ortego J., Coca-Prados M. Functional expression of components of the natriuretic peptide system in human ocular nonpigmented ciliary epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 258(1): 21-8.
6. Lai, K.N., Leung J.C., Yandle T.G., *et al.* Gene expression and synthesis of natriuretic peptides by cultured human glomerular cells. *J Hypertens* 1999 ; 17(4) : 575-83.
7. Vollmar A.M., Schulz R. Expression and differential regulation of natriuretic peptides in mouse macrophages. *J Clin Invest* 1995 ; 95(6): 2442-50.
8. Vollmar A.M., Wolf R., Schulz R. Co-expression of the natriuretic peptides (ANP, BNP, CNP) and their receptors in normal and acutely involuted rat thymus. *J Neuroimmunol* 1995 ; 57(1-2) : 117-27.
9. Mair J., Fridel W., Thomas S., *et al.* Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999 ; 59 : 132-42.
10. 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* 1992 ; 130 : 229-39.
11. Stein B.C., Levin R. Natriuretic peptides : physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 914-23.
12. Holmes S.J., Espiner B.A., Richards A.M., *et al.* Renal, endocrine and haemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 91-6.
13. Lazzeri C., La Villa G., Bisi G., *et al.* Cardiovascular function during brain natriuretic peptide infusion in man. *Cardiology* 1995 ; 86 : 396-401.

14. Takeda T., Kohno M. Brain natriuretic peptide in hypertension. *Hypertens Res* 1995 ; 18 : 259-66.
15. Van der Zander K., Houben A.J., Kroon A.A., *et al.* Effects of brain natriuretic peptide on forearm vasculature : comparison with atrial natriuretic peptide. *Cardiovasc Res* 1999 ; 44(3) : 595-600.
16. Protter A.A., Wallace A.M., Ferraris V.A., *et al.* Relaxant effect of human brain natriuretic peptide on human artery and vein tissue. *Am J Hypertens* 1996 ; 9 : 432-6.
17. Jensen K.T., Carstens J., Pedersen E.B. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998 ; 274 (1Pt 2) : F 63-72.
18. Arjona A.A., Hsu C.A., Wrenn D.S., *et al.* Effects of natriuretic peptides on vascular smooth-muscle cells derived from different vascular beds. *Gen Pharmacol* 1997 ; 28 (3) : 387-92.
19. Murohara T., Kugiyama K., Ota Y., *et al.* Effects of atrial and brain natriuretic peptides on lysophosphatidylcholine-mediated endothelial dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 ; 34 : 870-8.
20. Yoshizumi M., Tsuji H., Nishimura ., *et al.* Natriuretic peptides regulate the expression of tissue factor and PAI-1 in endothelial cells. *Thromb Haemost* 1999 ; 82 (5) : 1497-1503.
21. Fernandez-Durango R., Moya F.J., Ripodas A., *et al.* Type B and type C natriuretic peptide receptors modulate intraocular pressure in the rabbit eye. *Eur J Pharmacol* 1999 ; 364 : 107-13.
22. Kenny A.J., Bourne A., Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptides and some C-receptor ligands by endopeptidase 24.11 . *Biochem J* 1993 ; 291 : 83-8.
23. Lainchbury J.G., Nicholls M.G., Espiner E.A., *et al.* Regional plasma levels of cardiac peptide and their response to acute neutral endopeptidase inhibition in man. *Clin Sci* 1998 ; 95 : 547-55.
24. Lainchbury J.G., Richards A.M., Nicholls M.G., *et al.* Brain natriuretic peptide and neutral endopeptidase inhibition in left ventricular impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 723-9.
25. Geny B., Hardy H., Lonsdorfer J., *et al.* Enhanced natriuretic response to neutral endopeptidase inhibition in heart-transplant recipients. *Hypertension* 1999 ; 33 : 969-74.
26. Chen H.H., Burnett J.C. Jr. The natriuretic peptides in heart failure : diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians* 1999 ; 111(5) : 406-16.
27. Clerico A., Iervasi G., Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999 ; 31 : 487-98.
28. Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G., *et al.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin : new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998 ; 97 : 1921-9.
29. Yandle T., Fisher S., Espiner E., *et al.* Validating aminoterminal BNP assays : a word of caution. *Lancet* 1999 ; 353 : 1068-9.
30. Sagnella G.A. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 1998 ; 95 : 519-29.
31. Shimizu H., Aono K., Masuta K., *et al.* Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human blood samples. *Clin Chim Acta* 1999 ; 285 : 169-72.
32. Tsuji T., Imagawa K., Masuda H., *et al.* Stabilization of human brain natriuretic peptide in blood samples. *Clin Chem* 1994 ; 40 : 672-3.
33. Davidson N.C., Coutie W.J., Struthers A.D. N-Terminal Proatrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide are stable for up to 6 hours in whole blood in vitro. *Circulation* 1995 ; 91 (4) : 1276.
34. Murdoch D.R., Byrne J., Morton J.J., *et al.* Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay : implication for clinical practice. *Heart* 1997 ; 78 : 594-7.
35. Murdoch D.R., Byrne J., Farmer R., *et al.* Disparity between studies of the stability of BNP in blood : comparison of endogenous and exogenous peptide. *Heart* 1999 ; 81 : 212-3.
36. Buckley M.G., Marcus N.J., Yacoub M.H. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature : importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci* 1999 ; 97 : 689-95.
37. Gobinet A., Valli N., Filiatre H., *et al.* Stability of Brain Natriuretic Peptide (BNP) in human whole blood and plasma. *Clin Chem Lab Med* ; soumis.
38. Ationu A., Carter N.D. Brain and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in normal healthy children. *Br J Biomed Sci* 1993 ; 50 : 92-95.
39. Yoshibayashi 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.
40. Jensen K.T., Carsens J., Ivarsen P., *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 ; 57 : 529-40.
41. Wallèn T., Landahl S., Hedner T., *et al.* Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Int Med* 1997 ; 242 : 307-11.
42. Clerico A., Iervasi G., Del Chicca M.G. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Investig* 1998 ; 21 (3) : 170-9.
43. Sayama H., Nakamura Y., Saito N., *et al.* Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal ? *Coronary Artery Disease* 1999 ; 10 : 537-40.
44. Pedersen E.B., Pedersen H.B., Jensen K.T. Pulsatile secretion of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy humans. *Clin Sci (Colch)* 1999 ; 97 (2) : 201-6.
45. Maffei S., Clerico A., Iervasi G., *et al.* Circulating levels of cardiac natriuretic hormones measured in women during menstrual cycle. *J Endocrinol Invest* 1999 ; 22 (1) : 1-5.
46. Valli N., Gobinet A., Bordenave L. Review of ten years of the clinical use of Brain Natriuretic peptide (BNP) in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999 ; 134 : 437-44.
47. Mc Donagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R., *et al.* Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998 ; 351 : 9-13.
48. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure (editorial). *Lancet* 1998 ; 351 : 4.
49. Mukoyama M., Nakao K., Obata K. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res commun* 1991 ; 180 : 431-6.
50. Morita E., Yasue H., Yoshimura M., *et al.* Increased plasma level of BNP in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 88 : 82-91.
51. Choy A.M., Darbar D., Lang C.C., *et al.* Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction : comparison of clinical echographic and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994 ; 72 : 16-22.
52. Darbar D., Davidson N.C., Gillespie N., *et al.* Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentration in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 284-87.
53. Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V.V.S., *et al.* Plasma BNP as an indicator of left ventricular function and long term survival after acute myocardial infarction : comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996 ; 93 : 1963-69.
54. Arakawa N., Nakamura M., Aoki H., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute MI. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 1656-61.
55. Nagaya N., Nishikimi T., Goto Y., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 21-8.
56. Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G., *et al.* Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999 ; 81 : 114-20.

57. Kikuta K., Yasue H., Yoshimura M., *et al.* Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996 ; 132 : 101-7.
58. Nousiainen T., Jantunen E., Vanninen E., *et al.* Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1999 ; 62(2) : 135-41.
59. Horie H., Tsutamoto T., Ishimoto N., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999 ; 22(2) : 282-90.
60. Buckley M.G., Sethi D., Markandu N.D., *et al.* Plasma concentrations and comparisons of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in normal subjects, cardiac transplant recipients and patients with dialysis-independent or dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Sci* 1992 ; 83 : 437-44
61. Lang C.C., Choy A.M., Henderson I.S. *et al.* Effect of haemodialysis on plasma levels of brain natriuretic peptide in patients chronic renal failure. *Clin Sci* 1992 ; 82 : 127-31.
62. Nitta K., Kawashima A., Yumura W., *et al.* Plasma concentration of brain natriuretic peptide as an indicator of cardiac ventricular function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998 ; 18(5) : 411-5.
63. Lang C.C., Coutie W.J., Struthers A.D., *et al.* Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1992 ; 83 : 529-33.
64. Davies M., Espiner E., Richards G., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994 ; 343 : 440-4.
65. Ando T., Ogawa K., Yamaki K., *et al.* Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* 1996 ; 110 (2) :462-8.
66. Mitaka C., Hirata Y., Nagura T., *et al.* Increased plasma concentration of brain natriuretic peptide in patients with acute lung injury. *J Crit Care* 1997 ; 12 : 66-71.
67. Fleisher D., Espiner A.E., Yandle T.G., *et al.* Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea. *N.Z. Med J* 1997 ; 110 (1039) : 71-4.
68. 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 (1) : 202-8.
69. Fujii T., Otsuka T., Tanaka S., *et al.* Plasma endothelin-1 level in chronic obstructive pulmonary disease : relationship with natriuretic peptide. *Respiration* 1999 ; 66 : 212-9
70. Yano Y., Katsuki A., Gabazza E.C., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependant diabetic patients with microalbuminuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 2353-6.
71. Ationu A., Singer D.R.J., Smith A., *et al.* Studies of cardiopulmonary bypass in children : implications for the regulation of brain natriuretic peptides. *Cardiovasc Res* 1993 ; 27 : 1538-41.
72. Hayabuchi Y., Matsukoa S., Kuroda Y. Plasma concentrations of atrial and brain natriuretic peptides and cyclic guanosine monophosphate in response to dobutamine infusion in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 1999 ; 20(5) : 343-50.
73. Selvais P.L., Donckier J.E., Robert A., *et al.* Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure : influences of left ventricular dysfunction and coronary artery on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998 ; 28(8) : 636-42.
74. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 1799-1807.
75. Yoshimura M., Yasue H., Morita E., *et al.* Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991 ; 84 : 1581-88.
76. Lang C.C., Motwani J., Coutie W.J., *et al.* Influence of Candoxatril on plasma Brain Natriuretic Peptide in heart failure. *Lancet* 1991 ; 338 : 255.
77. Yasue H., Yoshimura M. Natriuretic peptides in the treatment of heart failure. *J Card Fail* 1996 ; 2 (4 suppl) : S277-85.
78. Hobbs R.E., Miller L.W., Bott-Silverman C., *et al.* Hemodynamic effects of single intravenous injection of synthetic human brain natriuretic peptide in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 896-901.
79. Clarkson P.B., Wheeldon N.M., MacFadyen R.J., *et al.* Effects of Brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated diastolic heart failure. *Circulation* 1996 ; 93 : 2037-42.
80. Nakamura M., Arakawa N. , Yoshida H., *et al.* Vasodilatory effects of B-type natriuretic peptide are impaired in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 414-20.
81. Richards A.M., Crozier I.G., Holmes S.J., *et al.* Brain natriuretic peptide : natriuretic and endocrine effects in essential hypertension. *J Hypertens* 1993 ; 11 : 163-70.
82. Lazerri C., Franchi F., Porciani C., *et al.* Systemic hemodynamics and renal function during brain natriuretic peptide infusion in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995 ; 8 : 799-807.
83. Okumura K., Yasue H., Fujii H., *et al.* Effect of brain (B-type) natriuretic peptide on coronary artery diameter and coronary hemodynamic variables in humans : comparison with effects on systemic hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 72 : 128-33.
84. Kato H., Yasue H., Yoshimura M., *et al.* Suppression of hyperventilation-induced attacks with infusion of B-type (Brain) natriuretic peptide in patients with variant angina. *Am Heart J* 1994 ; 128 : 1098-1104.