

심부전환자의 기능수행능력 평가시 NT-proBNP의 유용성

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

김성해 · 김제상 · 백경기 · 양정채 · 성지동 · 전은석 · 이상훈 · 홍경표 · 박정의

Role of NT-proBNP in Evaluation of Functional Status in Congestive Heart Failure

Sung Hea Kim, MD, Je Sang Kim, MD, Kyung Kee Baek, MD,
Jeong-Chae Yang, MD, Jidong Sung, MD, Eun-Seok Jeon, MD,
Sang Hoon Lee, MD, Kyung Pyo Hong, MD and Jeong Ey Park, MD

Division of Cardiology, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : NT-proBNP, a sensitive and specific marker of congestive heart failure (CHF), is also useful in monitoring the effectiveness of treatment and in predicting prognosis. However, the usefulness of NT-proBNP for measuring the functional capacity as a component of the quality of life (QoL) in patients with CHF remains to be discovered. The Korean Activity Scale/Index (KASI) is a Koreanized tool for measuring the functional capacity in patients with cardiac diseases during daily activities, thus representing the physical domain of the QoL. The purpose of this study was to evaluate the relationship between NT-proBNP and the KASI. **Subjects and Methods :** Between July, 2003 and September, 2003, the NT-proBNP levels were measured in 76 patients with CHF that visited the OPD or who were hospitalized. They were asked to fill out a self-administered questionnaire, from which their KASI scores were obtained. NYHA Fc and Heart Failure scores were also obtained from a history taking and physical examination conducted by the investigator. **Results :** The level of NT-proBNP increased with increasing NYHA Fc ($p<0.001$ by Kruskal-Wallis test). The Spearman correlation coefficient between NT-proBNP and the KASI score was -0.730 ($p<0.001$), which was higher than that between the HF and KASI scores ($\rho=-0.557$, $p<0.001$). The level of NT-proBNP also had a positive correlation with the HF score ($\rho=0.706$, $p<0.001$). **Conclusion :** The level of NT-proBNP has a strong negative correlation with the KASI score, reflecting the functional capacity during daily activities. This suggests that NT-proBNP is useful in measuring the functional capacity as an element of the QoL in patients with CHF. (Korean Circulation J 2004;34(9):894-899)

KEY WORDS : Activity scale index ; Brain natriuretic peptides ; Heart failure.

서 론

심부전 환자에서 기능 수행 척도(functional status)

논문접수일 : 2004년 6월 1일

심사완료일 : 2004년 6월 28일

교신저자 : 성지동, 135-710 서울 강남구 일원동 50번지

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

전화 : (02) 3410-3419 · 전송 : (02) 3410-3849

E-mail : sungjd@samsung.co.kr

는 환자의 운동능력, 전반적인 상태 또는 질병의 중증도를 대변하는 중요한 변수 중 하나이다 이제까지 알려진 기능 수행 척도 평가 방법으로는 다음과 같은 방법들이 있다.

- 1) 운동부하검사와 산소소모량 검사.¹⁻³⁾
- 2) New York Heart Association Functional Class⁴⁾나 Canadian Cardiovascular Society Functional Class⁵⁾ 등의 범주형 도구

3) DASI(Duke Activity Status Index)⁶⁾와 KASI (Korean Activity Scale/Index)⁷⁾ 등의 연속형 도구

그 중 운동부하검사와 산소소모량 검사는 정확하고 신뢰할만한 평가 방법이지만 시행하는 것이 번거롭고 시간과 비용이 많이 든다. 이러한 문제로 실제 임상에서는 환자의 병력만 청취하여 환자의 대략적인 기능수행 능력을 평가하는 NYHA Fc나 CCS Fc 등의 도구들이 흔히 사용된다. 하지만 이러한 도구들은 정확성과 신뢰성이 높은 편이 아니며 I, II, III, IV와 같이 연속된 변수가 아닌 범주형의 결과로 나타나기 때문에 임상 연구에서의 사용은 제한적일 수 밖에 없다. 이를 보완하기 위해 개발된 것이 DASI이다. DASI는 환자에게 특정한 활동의 가능여부에 따라 가중치를 부여하여 합산하기 때문에 연속적 변수로 표현되며 비교적 편리하게 구할 수 있다. KASI는 DASI를 모델로 국내에서 개발된 도구이다. 이전의 연구에서 KASI score는 운동부하 검사의 운동시간과 밀접한 상관관계가 있었으며 실제 연구에 사용할 수 있는 유용한 도구임이 검증되었다.⁷⁾

위에서 언급한 검사와 도구 외에도 심부전 환자에서 기능 수행 척도를 평가할 수 있는 검사로 최근 BNP와 NT-proBNP가 주목을 받고 있다. BNP는 심부전환자의 진단에 도움을 주고, 질병의 중증도와 관련이 있으며, 약물 치료효과 판정에도 유용하다고 알려져 있다.⁹⁻¹⁶⁾

최근 몇몇 연구에서 BNP가 안정화된 심부전 환자에서 산소소모량 검사와 상관관계가 있으며 따라서 기능 수행능력 평가에 도움이 될 수 있다는 주장이 제기 되었다.¹³⁾¹⁴⁾ NT-proBNP는 BNP와 마찬가지로 심부전의 진단과 치료 효과 판정에 유용하며 재현성이 좋고 비용이 저렴하여 임상에 많이 이용되고 있다.¹⁷⁻²¹⁾ 그러나 NT-proBNP와 심부전 환자의 삶의 질과의 연관성에 대해서는 알려진 바가 없다. 삶의 질과의 연관성을 알아보기 위해서는 심부전 환자에서의 삶의 질을 측정하는 도구가 필요하겠으나 이에 대한 한국형 도구의 개발이 이루어진 바 없으므로, 한국형의 기능수행능력 평가 도구로서 개발되었으며 삶의 질의 요소 중 신체적 활동 능력을 잘 반영할 것으로 생각되는 KASI를 조사 도구로 하여 이와 NT-proBNP의 연관성을 알아보려고 하였다. 또한 심부전의 중증도를 반영하는 또 다른 지표인 Heart failure score와 KASI의 연관성을 같이 알아봄으로써 실험실 지표인 NT-proBNP가 임상적 징후들로 평가된 지표인 Heart failure score 보다 심부전 환

자의 삶의 질 중의 한 요소인 신체적 활동 능력을 잘 반영할 것인지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

2003년 7월 1일부터 2003년 9월 30일까지 심부전으로 본원 외래에 방문하거나 입원한 환자 중 급성 또는 만성심부전의 증거가 없고, 호흡기계질환, 관절질환, 또는 뇌졸중 등 심장질환 외의 질환으로 인한 운동능력 장애는 없는 76명을 대상으로 하였다. 모든 환자에게 KASI를 이용하여 기능수행능력을 평가하였다. KASI의 각 문항은 일상 생활, 스포츠와 같은 여가 활동, 집안 일, 성 생활 등 환자의 삶의 질과 밀접한 관련이 있는 각 측면으로부터 선정된 항목들에 대하여 질문하도록 되어 있으므로 삶의 질을 측정하는데 있어서 중요한 한 요소인 일상 생활 중의 육체적 활동의 제한에 대해 잘 평가할 수 있을 것으로 생각된다.⁷⁾⁸⁾ KASI는 일상생활의 특정한 활동 수행가능 여부를 묻는 15개 문항으로 구성된 자기기입식 설문이며, 이를 각 환자에게 시행하여 각 문항 당 정해진 가중치를 곱하여 KASI score를 산출하였다(Table 1). KASI score는 최소 0점에서 최고 76.8

Table 1. KSAI questionnaire and weight value

KASI (Korean Activity Scale/Index)			
Questionnaire			Weight
1 Going downstairs	Yes	No	4.5
2 Going up a hill	Yes	No	5.5
3 Slow walking	Yes	No	1.5
4 Regular walking	Yes	No	3.5
5 Rapid walking	Yes	No	6
6 Carrying heavy thing (about 30-40 kg)	Yes	No	8
7 Climbing	Yes	No	8
8 Running	Yes	No	8
9 Shower	Yes	No	3.6
10 Housework	Yes	No	3.7
11 Sexual intercourse	Yes	No	5.5
12 Light exercise (ex: gymnastics, bowling, archery)	Yes	No	3
13 Regular exercise (ex: tennis, badminton, golf)	Yes	No	5
14 Vigorous exercise (ex: soccer, basketball, handball)	Yes	No	9
15 Dressing oneself	Yes	No	2

점으로 점수가 높을수록 기능수행능력이 우수함을 의미한다. 또 모든 환자에서 KASI 시행과 같은 시점에서 외래방문 시 또는 입원 당일이나 다음날에 말초혈액을 채취하여 화학발광면역법(Elecsys 2010 ; Roche Diagnostics, USA)에 의해 NT-proBNP를 측정하였다. NYHA Fc와 CHF score(Framingham Heart Study)는 환자를 진찰한 순환기내과 의사가 병력청취와 신체검진을 통해 구하였다.

또 심초음파는 입원환자의 경우 입원일부터 7일 이내에, 외래환자의 경우 외래 방문일로부터 3개월 이내에 시행하였다.

모든 자료는 평균값±표준오차로 표현하였고, 통계 분석에는 SPSS11.0을 이용하였다. KASI score를 제외한 NT-proBNP, HF score 두 변수 모두 정규분포를 이루지 않아 비모수 검정법인 Spearman 상관계수를 이용하여 평가하였다.

또 NYHA Fc에 따른 각각의 군의 KASI score, NT-proBNP가 정규분포를 이루지 않아 군간의 차이는 비모수 검정법인 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. p값이 0.05 미만이면 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

76명의 환자 중 남자는 43명(56.6%) 여자는 33명이었다. 외래환자가 54명(71.1%) 입원환자는 22명이었다. 평균연령은 58 ± 15 세였고 NYHA class I ; 12명, II ; 43명, III ; 16명, IV ; 5명이었다. 평균 수축기 혈압은 132 ± 12 mmHg, 맥박수는 분당 75 ± 18 회 였

으며, 복용중인 약제로는 이뇨제가 68%로 가장 많았고 ACEI 혹은 ARB(62%), 베타차단제(42%), digoxin (21%) 순이었다. 심부전의 원인으로는 판막성 심부전이 21명(27.6%)으로 많았고 허혈성 심부전과 확장성 심근병증에 의한 심부전이 각각 20명(26.3%), 17명(22.4%)이었다. 76명의 환자 중 65명에서 심초음파를 실시하였고 이들의 평균 좌심실 구출율은 $44 \pm 17\%$, 평균 수축기 좌심실용적은 43 ± 14 mm, 평균 이완기 좌심실용적은 58 ± 14 mm이었다. 각 NYHA class에 따른 평균 좌심실 구출율은 I ; $55 \pm 12\%$, II ; $45 \pm 17\%$, III ; $42 \pm 16\%$, IV ; $28 \pm 12\%$ 였다. 각 NYHA class의 평균 NT-proBNP값은 I ; 140 ± 27.7 , II ; 1262 ± 262 , III ; 6019 ± 1361 , IV ; 13229 ± 6049 pg/mL였고, 평균 KASI 점수는 I ; 69.0 ± 3.5 , II ; 44.3 ± 2.5 , III ; 32.8 ± 4.3 , IV ; 12.0 ± 5.6 로, NYHA Class가 높아질수록 즉 심부전이 심할수록 NT-proBNP는 증가하고 ($p < 0.001$), KASI score는 유의하게 낮아졌다($p < 0.001$) (Table 2) (Fig. 1).

NT-proBNP는 KASI score와는 음의 상관관계를

Table 2. NT-proBNP and KASI score according to NYHA Fc

NYHA Fc	NT-proBNP (pg/mL)	KASI score
I	140 ± 27.7	69.0 ± 3.47
II	1262 ± 262	44.3 ± 2.52
III	6019 ± 1361	32.8 ± 4.3
IV	13229 ± 6049	12.0 ± 5.6

The level of NT-proBNP increased with increasay NYHA Fc ($p < 0.001$), but KASI score decreased ($p < 0.001$). NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, KASI: Korean Activity Scale/Index, NYHA Fc: New York Heart Association functional class

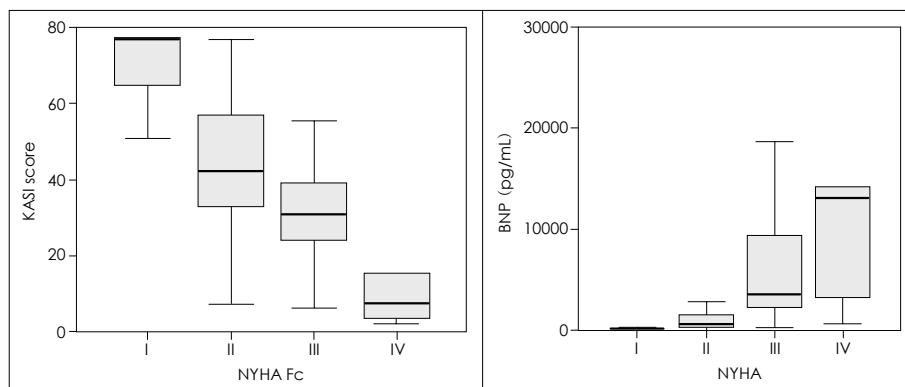


Fig. 1. NT-proBNP and KASI score according to NYHA Fc. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, KASI: Korean Activity Scale/Index, NYHA Fc: New York Heart Association functional class, BNP: brain natriuretic peptide.

고 찰

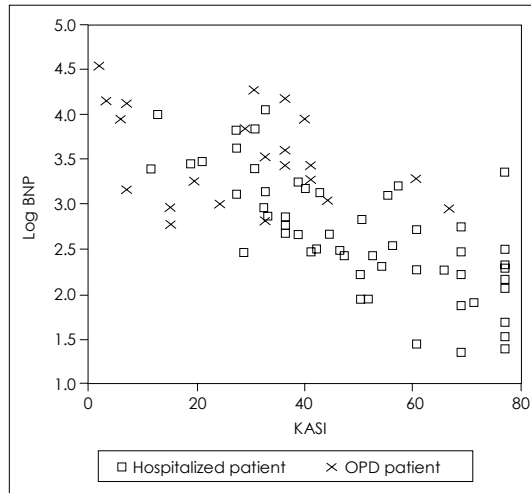


Fig. 2. Correlation between KASI score and NT-proBNP (Spearman correlation coefficient = -0.730 , $p < 0.001$). KASI: Korean Activity Scale/Index, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide, OPD: the out-patient department.

Table 3. Correlation between KASI score and NT-proBNP and heart failure score (ρ =Spearman correlation coefficient)

	KASI score	NT-proBNP	Heart failure score
KASI score (ρ)		-0.730	-0.557
NT-proBNP (ρ)	-0.730		0.706
Heart failure score (ρ)	-0.557	0.706	

All $p < 0.001$. KASI: Korean Activity Scale/Index, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

($\rho = -0.730$, $p < 0.001$) 가지며(Fig. 2), Heart failure score 또한 KASI score와 음의 상관 관계를 보이고 있으나($\rho = -0.557$, $p < 0.001$), NT-proBNP에 비해서는 다소 상관관계수가 낮은 경향을 보이고 있다. NT-proBNP와 Heart Failure Score 간에는 양의 상관관계가 있었다($\rho = 0.706$, $p < 0.001$) (Table 3).

이를 종합하면 심부전이 심해질수록 NT-proBNP는 증가하며, Heart Failure Score는 높아지며, KASI score는 감소함을 알 수 있다.

하지만 NT-proBNP는 KASI score사이의 음의 상관관계가 외래환자에선 유의하였지만($\rho = -0.734$, $p < 0.001$), 입원환자에서는 음의 상관관계를 보이는 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았다($\rho = -0.255$, $p = 0.053$).

BNP(Brain Natriuretic Peptide)는 심실 용적이나 압력 증가에 반응하여 심실에서 분비되는 호르몬으로 좌심실 수축기 기능이 저하되는 경우에 증가하며, 혈중 농도는 NYHA Fc에 따른 호흡곤란의 정도와 비례하고 심부전 환자에서 장기 예후를 반영하는 지표로 알려져 있다.⁸⁻¹⁶⁾ 특히 NT-proBNP는 재현성이 좋고 비용이 저렴하여 심부전환자의 진단과 치료 효과 판정에 많이 이용된다.¹⁷⁻²¹⁾

최근 몇몇 연구에서 BNP가 최고산소섭취량과 연관성을 보여 심부전환자에서 기능수행 능력을 평가하는데 유용할 것으로 보고하고 있다.¹³⁾¹⁴⁾

본 연구에서도 NT-proBNP는 NYHA Fc로 평가한 호흡곤란의 정도가 심할수록 증가하여 기존에 발표된 연구 결과와 잘 일치하였다. 그러나, NT-proBNP가 객관적인 운동능력지표와 연관성이 있다는 사실과 심부전 환자의 삶의 질을 반영할 것인가 하는 것은 다소 다른 문제라고 볼 수 있다. 운동부하검사 상 운동 가능 시간 또는 최고산소섭취량 등의 객관적인 운동능력 지표와 일상 생활 중의 기능수행 능력이 밀접한 관계를 가질 것은 틀림없으나, 일상 생활 중의 다양한 활동들에 대한 수행능력을 모두 반영한다고 보기는 어렵다. 따라서, NT-proBNP가 심부전 환자의 삶의 질을 반영하는지를 연구하기 위해서는 심부전에서의 삶의 질을 측정하기 위하여 특화된 측정 도구가 필요하겠으나, 국내에는 이러한 도구가 없으므로 삶의 질 중에서 신체적 활동 정도를 잘 반영할 것으로 보이는 KASI를 이용하여 NT-proBNP와의 연관성을 조사하였다. KASI는 Table 1에서 보는 바와 같이 일상 생활 중의 다양한 활동에 대한 가능 여부를 질문한다.

본 연구 결과에서 NT-proBNP는 KASI와 매우 연관성이 높으며 이는 NT-proBNP가 심부전 환자의 삶의 질을 잘 반영할 가능성을 시사한다고 하겠다. 또한 NT-proBNP는 주로 의사가 평가한 객관적 징후들로 구성되어 있는 또 다른 심부전의 중증도 지표인 Heart Failure Score 보다 KASI와의 연관성이 더 높은 것으로 보인다. 이는 NT-proBNP가 Heart failure score 보다 삶의 질을 더 잘 반영한다는 것을 시사한다고 볼 수 있다.

앞으로 NT-proBNP와 삶의 질과의 연관성을 더 연구하기 위해서는 심부전환자에게 특화된 삶의 질 도구

개발하여 적용하는 것이 필요하다고 하겠다.

하지만 입원환자군에서 NT-proBNP와 KASI score의 역상관계가 약했는데, 이는 입원 환자의 숫자가 적었던 것이 주된 이유일 것으로 보이나, 또한 NT-proBNP는 채혈을 통해 이루어지는 객관적인 검사인 반면 KASI score는 자기기입식 설문을 통한 주관적 검사이기 때문에 나타난 현상으로 생각된다. 즉 외래를 방문하는 안정화된 심부전 환자는 기능수행능력의 최근 변화가 없는 상태이므로 설문에 대한 답변의 신뢰성이 높은 반면, 입원환자의 경우 설문을 작성 시 과거 안정시의 기능 수행 능력에 비해 최근 악화시의 기능 수행 능력은 훨씬 낮은 상태이므로, 과거 안정시의 상태를 기준으로 답변을 하게 된다면 답변의 정확성이 떨어질 가능성이 있다. 따라서 최근 급격한 변화를 겪은 입원환자에서는 KASI score가 환자의 현재의 기능 수행 능력을 충분히 반영하지 못할 수 있다.

본 연구는 몇 가지의 제한점을 가지고 있는데, 3차병원의 환자를 대상으로 이루어졌으며, 대상의 크기가 비교적 작아 연령대가 다르거나 다른 임상적 특성을 가지는 집단에 적용할 경우 주의를 요할 것이다. 또한 KASI가 설문을 통해 얻어지기 때문에 문맹률이 높거나 학력이 낮은 환자군에서는 응답률과 정확도가 현저히 낮아질 수 있다는 기본적인 한계를 지니고 있다. 이럴 경우 KASI를 자기기입식이 아닌 설문조사자가 직접 개입하여 조사하는 방식으로 전환할 경우 정확도를 높일 수 있을 것으로 기대되나 이에 대해서는 검증된 바가 없다. 또한 KASI는 심혈관계 질환 환자 전반에서 사용될 의도로 개발된 범용 도구로 심부전환자에 특화되어 개발된 도구가 아니라는 점도 제한점이 될 수 있을 것이다.

결론적으로 NT-proBNP는 Heart Failure Score와 같이 기존에 알려져 있는 지표보다 심부전환자에서 삶의 질 요소 중 신체적 기능 수행 정도를 평가하는데 유용할 것으로 사료된다. 심부전 환자의 삶의 질을 측정하는 특화된 도구가 향후 개발된다면 이를 이용하여 본 연구결과를 추시함으로써 NT-proBNP의 유용성을 확인할 필요가 있을 것이다.

요 약

배경 및 목적 :

NT-proBNP는 심부전환자의 진단에 도움을 줄 뿐

아니라 질병의 중증도와 관련이 있으며 약물 치료효과 판정에도 유용하다고 알려져 있으나 심부전 환자의 삶의 질과의 연관성에 대해서는 알려진 바가 없다. 최근 삶의 질의 여러 요소 중 신체적 기능 수행능력을 정확히 평가하고자 Duke Activity Status Index를 모델로 Korea Activity Scale/Index(KASI)가 개발되었고, 본 논문에서는 NT-proBNP와 KASI의 연관성을 통해 심부전환자에서 기능수행능력 평가시 NT-proBNP의 유용성에 대해 알아보려고 한다.

방 법 :

심부전으로 진단 받은 외래환자 또는 입원환자 76명을 대상으로 일상생활의 특정한 활동 수행가능 여부를 묻는 15개 문항으로 구성된 자기기입식 설문조사를 시행하였고 각 문항 당 정해진 가중치를 부여하여 KASI Score를 산출하였다. NT-proBNP는 화학발광면역법에 의해 측정되었고 NYHA class와 CHF score는 설문 시행자가 병력청취와 신체검진을 통해 얻어졌다.

결 과 :

76명의 환자 중 남자는 43명(56.6%), 연령은 58 ± 15 세, NYHA class I ; 12명, II ; 43명, III ; 16명, IV ; 5명이었다. 각 NYHA class의 평균 NT-proBNP 값은 I ; 140, II ; 1262, III ; 6019, IV ; 13229 pg/mL였다. NT-proBNP와 HF score와의 Spearman 상관계수는 0.706로 유의하였고($p < 0.05$), NT-proBNP와 KASI score와의 Spearman 상관계수는 -0.730 ($p < 0.001$)로 HF score와 KASI score의 상관계수 -0.557 ($p < 0.001$)보다 높았다.

결 론 :

NT-proBNP는 일상 생활 중의 기능수행능력을 반영하는 KASI와 연관성이 높았으며, 심부전환자에서 삶의 질 요소 중 신체적 기능 수행 정도를 평가하는데 유용할 것으로 생각된다.

중심 단어 : NT-proBNP ; Korean Activity Scale/Index ; 심부전.

REFERENCES

- 1) Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Reector T, Smith R, Fletcher R. *Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. Circulation 1993;87:V15-16.*
- 2) Mancini DM, Eisen H, Kusssmaul W, Mull R, Edmunds LH

- Jr, Wilson JR. *Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation* 1991;83:778-86.
- 3) Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, Kargl D, Chaitman BR. *Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol* 1996;27:345-52.
 - 4) Harvey RM, Doyle EF, Ellis K. *Major changes made by the Criteria Committee of the New York Heart Association. Circulation* 1974;49:390.
 - 5) Campeau L. *Grading of angina pectoris. Circulation* 1976;54:522-3.
 - 6) Hlatky MA, Boinequ RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. *A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). Am J Cardiol* 1989;64:651-4.
 - 7) Sung JD, On YK, Kim HS, Chae IH, Sohn DW, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Lee YW. *Development of Korean Activity Scale/Index (KASI). Korean Circ J* 2000;30:1004-9.
 - 8) Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elinson J. *Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. Am J Cardiol* 1984;54:908-13.
 - 9) 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.
 - 10) 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. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med* 2002;347:161-7.
 - 11) McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. *B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure analysis. Circulation* 2002;106:416-22.
 - 12) Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. *Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet* 2000;355:1126-30.
 - 13) Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. *Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol* 2002;40:718-22.
 - 14) Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. *Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-41.
 - 15) 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.
 - 16) Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC Jr. *The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. J Card Fail* 2002;8:149-54.
 - 17) Song BG, Jeon ES, Kim YH, Kang MK, Doh JH, Kim PH, Ahn SJ, Oh HL, Kim HJ, Song JD, Lee SC, Gwon HC, Kim JS, Kim DK, Lee SH, Hong KP, Park JE, Lee SY, Lee JK. *Correlation between levels of n-terminal pro-B-type natriuretic peptide and degrees of heart failure. Korean J Med* 2004;66:33-40.
 - 18) Davidson NC, Coutie WJ, Struthers AD. *N-terminal proatrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are stable for up to 6 hours in whole blood in vitro. Circulation* 1995;91:1276-7.
 - 19) Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. *Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol* 1996;77:828-31.
 - 20) Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, Ford I, McMurray JJ, Dargie HJ. *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.
 - 21) Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. *Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. BMJ* 2002;324:1498.