

## Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения

Драпкина О. М.<sup>1,2</sup>, Шепель Р. Н.<sup>1,2</sup>, Джигоева О. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Натрийуретические пептиды (НУП) являются одними из самых значимых биомаркеров, использование которых в клинической практике прогрессивно увеличивается, а их диагностическая и прогностическая ценность в отношении различных хронических неинфекционных заболеваний не вызывает сомнений. С момента открытия этих маркеров активно проводились исследования по изучению биологических функций и патофизиологической роли НУП в широком спектре заболеваний, включая артериальную гипертензию и сердечную недостаточность (СН). Эти исследования показали, что НУП А-типа и В-типа представляют собой гормоны, секретируемые сердцем в системный кровоток в ответ на пред- или постнагрузку и препятствующие повышению артериального давления и задержке жидкости, а НУП С-типа продуцируется эндотелием сосудов и действует как местный медиатор, потенциально выполняющий защитные ангиопротективные функции. Поскольку система НУП является естественным антагонистом симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, интересно изучение дополнительных терапевтических стратегий с позиции применения новых классов препаратов для лечения артериальной гипертензии. Такими препаратами являются ингибиторы непрямого фермента, разрушающего НУП; их действие заключается в замедлении деградации эндогенных пептидов. Широко распространено в кли-

нической практике использование двойного ингибирования: рецептора ангиотензина и активности непрямого фермента для лечения СН с низкой фракцией выброса. Было показано, что ингибирование непрямого фермента также является эффективной стратегией в лечении пациентов с гипертонической болезнью. В статье рассмотрена роль системы НУП, ее значение в диагностике СН и регуляции артериального давления, а также обсуждены новые перспективные направления ингибирования непрямого фермента и активации эндогенного синтеза НУП.

**Ключевые слова:** натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ингибиторы непрямого фермента, сакубитрил/валсартан.

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 28/10-2021

Рецензия получена 29/10-2021

Принята к публикации 08/11-2021



**Для цитирования:** Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Джигоева О. Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3102. doi:10.15829/1728-8800-2021-3102

## Natriuretic peptides: new challenges — new solutions

Drapkina O. M.<sup>1,2</sup>, Shepel R. N.<sup>1,2</sup>, Dzhiyeva O. N.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; <sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Natriuretic peptides (NPs) are one of the most significant biomarkers, the practical use of which increases, and their diagnostic and prognostic value in patients with various chronic noncommunicable diseases is beyond doubt. Since the discovery of these markers, research has been actively carried out to study the biological and pathophysiological roles of NPs in a wide range of diseases, including hypertension and heart failure (HF). These studies showed that A-type and B-type NPs are hormones secreted by the heart in response to pre- or afterload, which prevent high blood pressure and fluid retention. In addition, C-type NPs are produced by the vascular endothelium and act as a local mediator with angioprotective properties. Since the NP system is a natural antagonist of the sympathoadrenal and renin-angiotensin-

aldosterone systems, it is interesting to study novel strategies to use new drug classes for hypertension. These drugs are neprilysin inhibitors, which destroys NPs; their action is to enhance the synthesis of endogenous peptides. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition is widespread in clinical practice in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Neprilysin inhibition has also been shown to be an effective strategy for hypertensive patients. The article discusses the role and value of NP system in the diagnosis of heart failure and blood pressure regulation, and also considers new promising directions for neprilysin inhibition and activation of endogenous NP synthesis.

**Keywords:** natriuretic peptides, heart failure, hypertension, neprilysin inhibitors, sacubitril/valsartan.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: o.dzhiyeva@yandex.ru

Тел.: +7 (916) 614-18-21

[Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Шепель Р. Н. — зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, главный внештатный специалист по терапии Минздрава России (Центральный федеральный округ), ORCID: 0000-0002-8984-9056, Джигоева О. Н.\* — к.м.н., с.н.с., доцент кафедры терапии и профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-5384-3795].

**Relationships and Activities:** none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Shepel R. N. ORCID: 0000-0002-8984-9056, Dzhioeva O. N.\* ORCID: 0000-0002-5384-3795.

\*Corresponding author:  
o.dzhioeva@yandex.ru

**Received:** 28/10-2021

**Revision Received:** 29/10-2021

**Accepted:** 08/11-2021

**For citation:** Drapkina O. M., Shepel R. N., Dzhioeva O. N. Natriuretic peptides: new challenges — new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3102. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3102

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, НУП — натрийуретические пептиды, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатoadренaловaя система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ANP — НУП А-типа, BNP — НУП В-типа, CNP — НУП С-типа, NT-proBNP — N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида, NPR-A, NPR-B, NPR-C — три подтипа рецепторов неприлизина.

## Введение

Натрийуретические пептиды (НУП) являются одними из самых значимых биомаркеров, использование которых в клинической практике прогрессивно увеличивается, а их диагностическая и прогностическая ценность в отношении различных хронических неинфекционных заболеваний не вызывает сомнений. С момента открытия этих маркеров активно проводились исследования по изучению биологических функций и патофизиологической роли НУП в широком спектре заболеваний, включая артериальную гипертензию (АГ) и сердечную недостаточность (СН). Эти исследования показали, что НУП А-типа (ANP) и НУП В-типа (BNP) представляют собой гормоны, секретируемые сердцем в системный кровоток в ответ на пред- или постнагрузку и препятствующие повышению артериального давления (АД) и задержке жидкости, а НУП С-типа (CNP) продуцируется эндотелием сосудов и действует как местный медиатор, потенциально выполняющий защитные ангиопротективные функции. Поскольку система НУП является естественным антагонистом симпатoadренaловaой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), интересно изучение дополнительных терапевтических стратегий с позиции применения новых классов препаратов для лечения АГ. Такими препаратами являются ингибиторы не-прилизина — фермента, разрушающего НУП; их действие заключается в усилении синтеза эндогенных пептидов. Известно использование двойного ингибирования: рецептора ангиотензина и не-прилизина для лечения СН с низкой фракцией выброса. Было показано, что ингибирование не-прилизина является эффективной стратегией в лечении пациентов с гипертонической болезнью. В этой статье будет рассмотрена роль системы НУП, ее значение в диагностике СН и в регуляции АД, а также обсуждены новые перспективные направления ингибирования не-прилизина.

### Патофизиологическая роль НУП

Семейство НУП в основном включает ANP, который обычно синтезируется и секретируется предсердными миоцитами, а также BNP и CNP [1].

Изначально BNP был выделен из ткани головного мозга свиньи (в 1988г) и был назван мозговым НУП, но последующие исследования показали, что его синтез и секреция происходят, в основном, в миоцитах желудочков [2]. Все три биоактивных пептида обладают натрийуретическим и диуретическим эффектом [3-7]. Имея схожую структуру, все пептиды проявляют схожее биологическое действие, включая натрийурез и вазодилатацию, связываясь со специфическими рецепторами на органах-мишенях. С момента их открытия были проведены исследования по изучению биологической и патофизиологической роли пептидов, которые показали, что система НУП регулирует АД и воле-мический статус [8-10].

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания уже на протяжении многих лет являются основной причиной смерти, а АГ является основным фактором риска инфаркта миокарда, инсульта, СН. Современная концепция антигипертензивной терапии подразумевает, что она проводится не столько с целью снижения АД, сколько для предотвращения повреждения органов-мишеней. Различные механизмы, включая систему НУП, участвуют в регуляции АД и водно-солевого баланса, и основная стратегия снижения АД у пациентов с АГ заключалась либо в подавлении триггеров повышения АД, либо в усилении факторов, которые участвуют в его снижении. Существующие антигипертензивные препараты были разработаны на основе стратегии ингибирования РААС или САС, но не на основе усиления гипотензивных факторов, именно поэтому эта терапия и называется “антигипертензивной”. Из-за благоприятного действия НУП при АГ были предприняты усилия по разработке терапевтических средств, усиливающих их действие [11-14]. Одним из таких примеров является ингибирование не-прилизина — фермента, который метаболизирует и инактивирует НУП. Именно поэтому ингибирование не-прилизина как антигипертензивная стратегия привлекает все большее внимание специалистов [15]. Неприлизин активно распределяется во многих органах и тканях, таких как почки, легкие, центральная нервная система и эпителий, и расщепляет кольцевую структуру

НУП, что является важной частью биологического действия [16-18]. Неприлизин — скорее неспецифический фермент, гидролизующий не только НУП, но и другие биоактивные пептиды, в т.ч. субстанцию Р, брадикинин и ангиотензины [19].

Существует три подтипа рецепторов неприлизина — NPR-A, NPR-B, NPR-C [20]. Два подтипа NPR-A и NPR-B, также известные как гуанилатциклаза-A и B (GC-A и GC-B), представляют собой трансмембранные белки, которые имеют схожие структуры: внеклеточный лиганд-связывающий домен и внутриклеточный домен, содержащий протеинкиназу и гуанилатциклазную часть [20]. Третий тип — это рецептор “клиренса” (NPR-C), основная функция которого — клиренс НУП из кровотока. Считается, что большинство эффектов НУП опосредовано повышением внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Связывание пептидов с внеклеточным доменом NPR-A или NPR-B активирует гуанилатциклазу внутриклеточного домена, увеличивая превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ [20]. Напротив, NPR-C не имеет ни протеинкиназа-подобного, ни гуанилатциклазного домена в его короткой внутриклеточной части.

И ANP, и BNP вызывают натрийурез и диурез, воздействуя на клубочки и внутренние мозговые собирательные каналы почек [21-23]. Пептиды расширяют афферентные артериолы, оказывая незначительное или ограничивающее действие на эфферентные артериолы [21]. Это приводит к повышению внутригломерулярного капиллярного давления, что увеличивает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [21]. Кроме того, ANP и BNP расслабляют мезангиальные клетки клубочка, увеличивая СКФ [22-24]. Другим местом действия в почках, по-видимому, является внутренний мозговой собирательный канал, где оба пептида ингибируют реабсорбцию натрия и воды [23, 24]. Объем жидкости также уменьшается за счет воздействия на эндотелий сосудов: ANP и BNP увеличивают проницаемость сосудов, перемещая объем жидкости во внесосудистое пространство [25]. Кроме того, было показано, что ANP и BNP блокируют активацию РААС и САС [26, 27]. Оба пептида снижают секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом и подавляют продукцию альдостерона в коре надпочечников [27, 28]. При применении ANP или BNP АД снижается, но при этом компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений относительно невелико из-за ингибирующего действия на симпатическую нервную систему [29]. Есть данные, что НУП действуют на жировую ткань, увеличивая липолиз или “потемнение” белой жировой ткани, улучшая инсулин-чувствительность и нивелируя инсулинорезистентность [29, 30].

#### Диагностическое и прогностическое значение НУП при СН

Согласно современным рекомендациям, BNP и N-концевой фрагмент натрийуретического пептида (NT-proBNP) считаются наиболее значимыми и надежными биомаркерами для диагностики СН и миокардиальной дисфункции. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической СН от 2021г рекомендуется, чтобы у всех пациентов с подозрением на острую СН анализировался уровень НУП в плазме (BNP и NT-proBNP), чтобы помочь идентифицировать острую СН [31]. Верхний предел нормы в неостром состоянии для BNP составляет 35 пг/мл, а для NT-proBNP — 125 пг/мл, в то время как в острых условиях пороговое значение для BNP составляет 100 пг/мл, а для NT-proBNP составляет 300 пг/мл [32]. Уровни BNP могут помочь врачам определить причину одышки, вызванную СН или другими причинами. Если уровень BNP <100 пг/мл, СН считается маловероятной, и рассматриваются альтернативные причины одышки. Если BNP составляет от 100 до 500 пг/мл, для диагностики СН следует использовать клиническую оценку. Если BNP >500 пг/мл, считается, что диагноз СН или миокардиальной дисфункции вероятен, и рекомендуется быстрая инициация лечения [33]. По данным Международного совместного исследования ICON (International Collaborative of NT-proBNP), возрастные ограничения NT-proBNP могут быть более полезными для диагностики СН. Так, острую СН можно исключить при принятии порогового значения 300 пг/мл, которое не зависит от возраста. В то же время, пороговые диагностические значения НУП у лиц с хронической СН зависят от возраста: у пациентов <50 лет пороговый уровень NT-proBNP >450 пг/мл, у пациентов в возрасте 50-75 лет >900 пг/мл, а у пациентов >75 лет — >1800 пг/мл [34].

В основе клинического использования НУП лежат два важных принципа. Во-первых, измерение BNP никогда не должно быть отдельным тестом. Этот показатель имеет наибольшую ценность, когда дополняет клинические данные наряду с другими доступными диагностическими инструментами. Результаты следует интерпретировать с учетом функции почек и индекса массы тела — двух наиболее важных факторов, влияющих на концентрацию НУП. Во-вторых, концентрацию НУП следует интерпретировать и использовать в качестве непрерывной переменной, чтобы в полной мере использовать эту информацию. Пороговые значения целесообразно использовать для упрощения диагностического алгоритма интерпретации НУП для врачей, не имеющих большого опыта в рутинном применении этого биомаркера.

Основные принципы использования НУП в клинической практике, следующие [35]:

- оценку НУП всегда следует использовать вместе с другой клинической информацией;
- НУП являются альтернативой оценки внутрисердечных объемов и давления наполнения;
- НУП следует оценивать у всех пациентов с симптомами, указывающими на СН, такими как одышка и/или утомляемость, поскольку их использование облегчает раннюю диагностику и стратификацию риска СН;
- НУП обладают очень высокой диагностической точностью в дифференциальной диагностике СН от других причин одышки: чем выше НУП, тем выше вероятность, что одышка вызвана СН;
- пороговые концентрации НУП для диагностики острой СН (высокого давления наполнения) у пациентов с остро возникшей одышкой в отделении неотложной помощи выше по сравнению с теми, которые используются для диагностики хронической СН у пациентов с одышкой при физической нагрузке (увеличение давления наполнения);
- пациенты с ожирением имеют более низкие концентрации НУП, что требует использования более низких пороговых концентраций (на ~50% ниже);
- у стабильных пациентов с СН, но также и у пациентов с другими заболеваниями сердца, такими как инфаркт миокарда, клапанные пороки, фибрилляция предсердий или тромбоэмболия легочной артерии, концентрации НУП имеют высокую точность прогноза смерти и госпитализации с декомпенсацией СН;
- скрининг с применением НУП для раннего выявления миокардиальной дисфункции у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний может помочь выявить пациентов с повышенным риском развития СН, что позволяет принимать целевые профилактические меры;
- BNP и NT-proBNP имеют сопоставимую диагностическую и прогностическую точность;
- у пациентов с шоком НУП не могут использоваться для определения причины (например, кардиогенный шок или септический шок), но остаются прогностическими;
- НУП не могут идентифицировать этиологическую причину СН, поэтому, если они повышены, их всегда следует использовать в сочетании с визуализацией сердца.

#### **НУП у пациентов с АГ: возможности и перспективы**

*Важно помнить: измерение концентрации НУП у пациентов с АГ не требуется, поскольку оно не имеет ни диагностического, ни прогностического значения.*

Вскоре после открытия НУП были предприняты два подхода для изучения патофизиологической роли пептидов в аспекте развития АГ: один был связан с измерением концентрации пепти-

дов в плазме, а другой — с оценкой натрийуретического и/или гипотензивного эффекта [36–39]. В клинических исследованиях первого подхода было обнаружено повышение уровней ANP и BNP в плазме крови у пациентов с эссенциальной или вторичной АГ, особенно у пациентов с гипертензией, характеризующейся повышенным объемом жидкости, например, при первичном альдостеронизме [36, 37]. Было обнаружено, что повышенные уровни НУП в плазме снижались после достижения целевых цифр АД у этих пациентов [37]. Фармакологические эффекты ANP или BNP на АД и диурез/натрийурез были исследованы у пациентов с АГ, и было показано, что величина ответа на экзогенные пептиды была аналогичной или даже увеличенной по сравнению с контрольной группой с нормальными значениями АД [40, 41]. Результаты исследований подтверждают, что ANP и BNP играют контррегулирующую роль в отношении повышения АД, и эта гипотеза также подтверждается в экспериментах, в которых либо антитела против ANP, либо антагонист рецептора дополнительно повышали АД на животных в моделях АГ, нейтрализуя или блокируя действие эндогенных пептидов [40–42].

Поражение сердца на фоне АГ развивается в результате дезадаптации сердца к перегрузке давлением, при котором возникают гипертрофия и фиброз левого желудочка. Предполагается, что усиленная продукция ANP и BNP приводит к повышенной секреции двух пептидов из предсердий и желудочков сердца, соответственно [43]. О прямом действии ANP или BNP на гипертрофию кардиомиоцитов и пролиферацию сердечных фибробластов сообщалось в экспериментах *in vitro* с использованием культивированных сердечных клеток [44–46]. Согласно этим сообщениям, ANP и BNP оказывают ингибирующее действие на гипертрофию миоцитов и пролиферацию сердечных фибробластов [44, 45]. Экспериментальные исследования предполагают, что, действуя как циркулирующие или аутокринные/паракринные факторы, ANP и BNP играют ингибирующую роль в отношении гипертрофии левого желудочка и фиброза, связанных с АГ.

Мало того, что почки являются органами-мишенями АГ, нарушение функции почек также вовлечено в развитие или обострение гипертензии. Уровни ANP и BNP в плазме повышены у пациентов с хронической болезнью почек, осложненной нарушением функции почек [47, 48]. Это увеличение объясняется не только повышенным высвобождением пептидов, реагирующих на повышение АД и задержкой жидкости, но и снижением клиренса НУП почками [48]. Сообщалось, что повышенные уровни пептидов являются предикторами ухудшения функции почек у пациентов с хронической болезнью почек [49].



Было проведено несколько исследований, демонстрирующих защитное действие ANP на кровеносные сосуды. Было показано, что ANP сохраняет функцию эндотелия, подавляя сосудистое воспаление и экспрессию молекул адгезии [50, 51]. Было показано, что эндотелиальные клетки сосудов активно продуцируют CNP, который предположительно функционирует как локальный регулятор сосудистой функции [52]. Следовательно, результаты экспериментов демонстрируют ангиопротективный эффект НУП от повреждения, связанного с АГ.

Как обсуждалось выше, предполагается, что НУП оказывают благоприятное действие при лечении пациентов с АГ, снижая уровни АД и обладая органопротективным эффектом от повреждений, связанных с АГ. Поэтому были предприняты попытки разработать антигипертензивные препараты, которые могут усиливать действие системы НУП. Были предприняты активные действия для разработки ингибиторов неприлизина, которые защищают НУП от ферментативной деградации и, тем самым, усиливают действие эндогенных пептидов. В исследованиях IMPRESS (Immunotherapy With Precision Biomarkers) и OVERTURE (the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) у пациентов с СН двойной ингибитор неприлизина и ангиотензинпревращающего фермента был сравним или превосходил эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, [53, 54]. Исследование OCTAVE (the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs Enalapril trial), которое было проведено с целью тестирования этого двойного ингибитора у пациентов с АГ, продемонстрировало его превосходство в снижении АД по сравнению с применением только эналаприла [55]. Однако омапатрилат не был одобрен в качестве терапевтического препарата для лечения АГ из-за того, что у пациентов, которые его принимали, ангионевротический отек возникал чаще, чем у пациентов, получавших эналаприл. Был проведен ряд клинических испытаний для изучения фармакологических свойств препарата LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у пациентов с АГ. Пр продемонстрировано более эффективное снижение АД при применении сакубитрила/валсартана, чем при использовании контрольных препаратов (олмесартан, валсартан) при лечении АГ [56, 57]. Помимо снижения системного АД, исследование PARAMETER

(Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor with Angiotensin Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly) показало превосходство сакубитрила/валсартана над олмесартаном в снижении центрального аортального давления, параметра артериальной жесткости у пожилых пациентов с систолической гипертензией [58]. Клиническое исследование Williams B, et al., в котором пациенты с чувствительной к соли гипертонической болезнью лечились этим препаратом по сравнению с одним валсартаном, продемонстрировало большее снижение уровней NT-proBNP в группе сакубитрила/валсартана [58].

## Заключение

НУП являются золотым стандартом среди биомаркеров для диагностики и оценки прогноза у пациентов с СН. У пациентов с АГ определение концентрации НУП не проводится, поскольку не имеет диагностического значения. Основанное на благоприятных эффектах сакубитрила/валсартана двойное ингибирование рецептора ангиотензина и активности неприлизина в настоящее время привлекает внимание как средство лечения пациентов с АГ. Сакубитрил/валсартан, посредством влияния на эндотелий-зависимую и независимую вазорелаксацию, продемонстрировал улучшенную способность снижать уровень АД по сравнению с валсартаном, что не зависело от количества потребляемой соли. Этот эффект был связан со значительным увеличением экскреции натрия с мочой и подавлением симпатической активности. Основываясь на данных исследований по СН, нельзя не учитывать эффект обратного ремоделирования миокарда благодаря активации системы НУП, и возможность использования этого препарата у пациентов, находящихся на более ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, что позволит своевременно осуществлять профилактику осложнений.

Таким образом, убедительно доказаны эффекты препарата, отмечен уровень его безопасности, сопоставимый с блокаторами рецепторов к ангиотензину второго типа, поэтому этот препарат в настоящее время является альтернативой стандартной терапии, используемой у пациентов с АГ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Del Ry S, Cabiati M, Clerico A. Natriuretic peptide system and the heart. *Front Horm Res*. 2014;43:134-43. doi:10.1159/000360597.
2. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81. doi:10.1038/332078a0.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure

- Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442. doi:10.1093/eurheartj/ehn309.
4. Huffman MD, Prabhakaran D. Heart failure: epidemiology and prevention in India. *Natl Med J India*. 2010;23:283-8. PMID: 21250584.
5. Weiwei C, Runlin G, Lisheng L, et al. Outline of the report on cardiovascular diseases in China, 2014. *Eur Heart J*. 2016;18(Suppl.):F2-11. doi:10.1093/eurheartj/suw030.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
7. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058. doi:10.1038/nrdp.2017.58.
8. Cao ZP, Xue JJ, Zhang Y, et al. Differential expression of B-type natriuretic peptide between left and right ventricles, with particular regard to sudden cardiac death. *Mol Med Rep*. 2017;16:4763-9. doi:10.3892/mmr.2017.7136.
9. Chen JH, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Pathophysiology of sudden cardiac death as demonstrated by molecular pathology of natriuretic peptides in the myocardium. *Forensic Sci Int*. 2012;223:342-8. doi:10.1016/j.forsciint.2012.10.018.
10. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, et al. Postmortem pericardial natriuretic peptides as markers of cardiac function in medico-legal autopsies. *Int J Legal Med*. 2007;121:28-35. doi:10.1007/s00414-006-0102-1.
11. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 1985;230(4727):767-70. doi:10.1126/science.2932797.
12. Needleman P, Blaine EH, Greenwald JE, et al. The biochemical pharmacology of atrial peptides. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 1989;29:23-54. doi:10.1146/annurev.pa.29.040189.000323.
13. Kato J. Natriuretic peptides. In: Caplan M. (Ed.), *Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier: London, UK, 2014. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.03972-6.
14. Ogawa T, de Bold AJ. The heart as an endocrine organ. *Endocr Connect*. 2014;3:R31-44. doi:10.1530/EC-14-0012.
15. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) *J Clin Pharmacol*. 2010;50:401-14. doi:10.1177/0091270009343932.
16. Sonnenberg JL, Sakane Y, Jeng AY, et al. Identification of protease 3.4.24.11 as the major atrial natriuretic factor degrading enzyme in the rat kidney. *Peptides*. 1988;9:173-80. doi:10.1016/0196-9781(88)90024-1.
17. Wilkins MR, Unwin RJ, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int*. 1993;43:273-85. doi:10.1038/ki.1993.44.
18. Kenny AJ, Bourne A, Ingram J. Hydrolysis of human and pig brain natriuretic peptides, urodilatin, C-type natriuretic peptide and some C-receptor ligands by endopeptidase-24.11. *Biochem. J*. 1993;291:83-8. doi:10.1042/bj2910083.
19. Erdős EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J*. 1989;3:145-51.
20. Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides*. 2005;26:901-32. doi:10.1016/j.peptides.2004.09.024.
21. Singhal PC, DeCandido S, Satriano JA, et al. Atrial natriuretic peptide and nitroprusside cause relaxation of cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol*. 1989;257(1 Pt 1):C86-93. doi:10.1152/ajpcell.1989.257.1.C86.
22. Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, et al. Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol*. 1991;69:1500-6. doi:10.1139/y91-225.
23. Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science*. 1986;231(4745):1572-3. doi:10.1126/science.3006248.
24. Light DB, Schwiebert EM, Karlson KH, Stanton BA. Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells. *Science*. 1989;243(4889):383-5. doi:10.1126/science.2463673.
25. Almeida FA, Suzuki M, Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *Life Sci*. 1986;39:1193-9. doi:10.1016/0024-3205(86)90351-6.
26. Igaki T, Itoh H, Suga SI, et al. Effects of intravenously administered C-type natriuretic peptide in humans: comparison with atrial natriuretic peptide. *Hypertens Res*. 1998;21:7-13. doi:10.1291/hyres.21.7.
27. Imaizumi T, Takeshita A. Influence of ANP on sympathetic nerve activity and chronotropic regulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1993;4:719-29. doi:10.1111/j.1540-8167.1993.tb01257.x.
28. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol*. 1984;247(5 Pt 2):F863-6. doi:10.1152/ajprenal.1984.247.5.F863.
29. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14:1345-51. PMID: 10877827.
30. Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, et al. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012;122:1022-36. doi:10.1172/JCI59701.
31. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
32. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12:2. doi:10.1186/s13036-017-0093-0.
33. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, et al. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2017;130:1351-7. doi:10.1016/j.amjmed.2017.08.003.
34. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-7. doi:10.1093/eurheartj/ehi631.
35. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ehf.1494.
36. Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Duff H. Radioimmunoassay and characterization of atrial natriuretic peptide in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:72-9. doi:10.1210/jcem-63-1-72.
37. Kato J, Kitamura K, Matsui E, et al. Plasma adrenomedullin and natriuretic peptides in patients with essential or malignant hypertension. *Hypertens Res*. 1999;22:61-5. doi:10.1291/hyres.22.61.
38. Kato J, Etoh T, Kitamura K, Eto T. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of cardiac load and volume retention

- in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*. 2005;18:354-57. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.09.016.
39. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med*. 1992;92:29-34. doi:10.1016/0002-9343(92)90011-y.
40. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. Effects of alpha-human atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *Hypertension*. 1985;7:812-7. doi:10.1161/01.hyp.7.5.812.
41. Kondo K, Kida O, Kangawa K, et al. Natriuretic and hypotensive effects of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in anaesthetized DOCA-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1986;13:97-101. doi:10.1111/j.1440-1681.1986.tb00322.x.
42. Kita T, Kida O, Kato J, et al. Natriuretic and hypotensive effects of brain natriuretic peptide in anaesthetized DOCA-salt hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989;16:185-90. doi:10.1111/j.1440-1681.1989.tb01543.
43. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res*. 1991;69:491-500. doi:10.1161/01.res.69.2.491.
44. Knowles JW, Esposito G, Mao L, et al. Pressure-independent enhancement of cardiac hypertrophy in natriuretic peptide receptor A-deficient mice. *J Clin Invest*. 2001;107:975-84. doi:10.1172/JCI11273.
45. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:2703-6. doi:10.1073/pnas.051625598.
46. Yamamoto Y, Higa T, Kitamura K, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in chronic hemodialysis patients. *Regul Pept Suppl*. 1985;4:110-2.
47. Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:819-22. doi:10.1210/jcem-63-4-819.
48. Akiba T, Tachibana K, Togashi K, et al. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol*. 1995;44(Suppl. 1):S61-64.
49. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, et al. Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem*. 2007;53:1264-72. doi:10.1373/clinchem.2006.083170.
50. Ladetzki-Baehs K, Keller M, Kierner AK, et al. Atrial natriuretic peptide, a regulator of nuclear factor-kappa B activation *in vivo*. *Endocrinology*. 2007;148:332-6. doi:10.1210/en.2006-0935.
51. Mtairag EM, Houard X, Rais S, et al. Pharmacological potentiation of natriuretic peptide limits polymorphonuclear neutrophil-vascular cell interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1824-31. doi:10.1161/01.atv.0000037102.31086.f4.
52. Suga S, Nakao K, Itoh H, et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system" *J Clin Invest*. 1992;90:1145-9. doi:10.1172/JCI115933.
53. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasoceptorase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9230):615-20. doi:10.1016/s0140-6736(00)02602-7.
54. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002;106:920-6. doi:10.1161/01.cir.0000029801.86489.50.
55. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004;17:103-11. doi:10.1016/j.amjhyper.2003.09.014.
56. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Zhang Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res*. 2015;38:269-75. doi:10.1038/hr.2015.1.
57. Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696 a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: the first clinical experience in patients with severe hypertension *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:308-14. doi:10.1111/jch.12667.
58. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study. *Hypertension*. 2017;69:411-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
59. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al., PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-20. doi:10.1056/NEJMPoa1908655.