- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:33:46

Opinione

Peptidi natriuretici e terapia di resincronizzazione elettrica cardiaca

Antonio Michelucci[1], Luigi Padeletti[1], Marzia Giaccardi[1,2], Rosanna Abbate[1]

[1]Dipartimento del Cuore e dei Vasi, Università degli Studi, [2]Fondazione Don Gnocchi, ONLUS, S. Maria agli Ulivi, IRCCS, Firenze

(G Ital Cardiol 2006; 7 (4): 296-298)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 17 gennaio 2006; accettato il 24 febbraio 2006.

Per la corrispondenza:

Prof. Antonio Michelucci

Dipartimento del Cuore e dei Vasi
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
michelucci@unifi.it

I peptidi natriuretici (PN) sono ormoni di origine cardiaca che giocano un ruolo determinante nella regolazione dell'omeostasi cardiocircolatoria[1-3]. L'aumento della loro concentrazione plasmatica, in pazienti affetti da scompenso cardiaco, è un meccanismo di compenso, derivante dai loro molteplici effetti emodinamici, quali l'azione diuretica, natriuretica, vasodilatante e inibitoria sulla secrezione di renina e aldosterone[1-4]. Dalla letteratura si evince, con sempre maggior evidenza, che i PN esercitano la loro azione protettiva non soltanto come ormoni circolanti, ma anche come fattori locali autocrini e/o paracrini[1-5], mediante un effetto antifibrotico ed antipertrofico[1,6]. Tale aspetto assume particolare importanza considerando che la fibrosi è un costituente essenziale del rimodellamento in corso di scompenso cardiaco[7,8], che renina[9] e aldosterone[10] possono stimolare la fibrosi e che la concentrazione plasmatica dei PN risulta correlata con il grado di rimodellamento cardiaco[11-15]. Un'ulteriore conferma del legame fisiopatologico tra grado di fibrosi e livello dei PN circolanti deriva dal fatto che entrambi sono favoriti da un meccanismo comune, cioè lo stiramento delle fibre miocardiche[3,5,16-21], costituente il maggior *trigger* di rimodellamento cardiaco[8]. Infine, studi recenti suggeriscono che, non solo i cardiomiociti, ma anche i fibroblasti sono in grado di sintetizzare i PN nel cuore umano[22,23]. Quindi il livello dei PN può esprimere la gravità del rimodellamento cardiaco e l'entità della fibrosi miocardica nei cuori scompensati. Si configura così un possibile ruolo dei PN come *target* della terapia per limitare il rimodellamento cardiaco e la fibrosi, al fine di ritardare sia il peggioramento della funzione cardiaca sia la progressione dello scompenso cardiaco. I concetti sino ad ora espressi assumono maggior valenza se visti alla luce degli ormai noti effetti della terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC), che si è dimostrata, come altre terapie per lo scompenso[10,24-29], in grado non solo di indurre il rimodellamento inverso (riduzione dei volumi del ventricolo sinistro, del grado di rigurgito mitralico e miglioramento della funzione sistolica), ma di ridurre inoltre lo stress miocardico, la fibrosi ad esso conseguente ed i livelli circolanti dei PN[30-34]. Appare quindi chiaro che i PN possono essere utilizzati per monitorare l'efficacia a breve ed a lungo termine della TRC[35,36]. Altri studi hanno mostrato come la riduzione dei PN avvenga, in particolare, nei pazienti cosidetti *responders*, ossia quelli che vanno incontro ad un miglioramento o dei parametri funzionali (riduzione della classe NYHA, aumento della distanza percorsa al test del cammino in 6 min) o dei parametri strumentali (aumento della frazione di eiezione, riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro) in seguito ad impianto di pacemaker biventricolare[37-39]. Così l'andamento dei livelli in circolo dei PN ci può essere di particolare aiuto anche per identificare i pazienti non *responders* alla TRC (circa il 20-30%), per i quali possono essere prese in considerazione terapie alternative quali i device di assistenza ventricolare, il trapianto cardiaco o il cuore artificiale.

Inoltre anche l'entità della riduzione dei livelli circolanti dei PN appare di rilievo clinico. I pazienti che presentano, infatti, una riduzione dei livelli circolanti di entità

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:33:46

maggiore (> 50%) sarebbero quelli che in modo più evidente beneficiano della TRC[40]. Un altro studio ha inoltre mostrato che l'interruzione della TRC comporta un aumento del livello ematico dei PN[36], il cui dosaggio ematico può risultare quindi utile guida per la messa a punto della terapia, sia medica sia elettrica, durante il follow-up del paziente portatore di pacemaker biventricolare. Infine, recenti risultati preliminari indicano come un'elevata concentrazione plasmatica dei PN pre-impianto sia un buon predittore di eventi cardiaci avversi maggiori quali la morte per scompenso, la morte improvvisa e le ospedalizzazioni non previste[41]. La valutazione dei livelli circolanti dei PN si configura quindi come un parametro di notevole utilità clinica per la valutazione ed il monitoraggio dei pazienti sottoposti a TRC. La conferma dei risultati ottenuti consentirà di effettuare in modo nuovo la selezione della terapia più appropriata nel singolo paziente scompensato (TRC, trapianto cardiaco, cuore meccanico) e di ridurre così il numero degli insuccessi (non *responders*).

Bibliografia

1. Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. Cardiovasc Res 2006; 69: 318-28.
2. McGrath MF, Kuroski de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. Trends Endocrinol Metab 2005; 16: 469-77.
3. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 290: H17-H29.
4. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. Eur J Heart Fail 2004; 6: 359-63.
5. McGrath MF, de Bold AJ. Determinants of natriuretic peptide gene expression. Peptides 2005; 26: 933-43.
6. Soeki T, Kishimoto I, Okumura H, et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 608-16.
7. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure. A combinatorial approach. Circulation 1999; 100: 999-1008.
8. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. Physiol Rev 1999; 79: 215-62.
9. Brilla CG. Renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial fibrosis. Cardiovasc Res 2000; 47: 1-3.
10. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. Herz 2000; 25: 299-306.
11. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation 1996; 93: 1963-9.
12. Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. Clin Physiol 2001; 21: 661-72.
13. Ferrara R, Mastrorilli F, Pasanisi G, et al. Neurohormonal modulation in chronic heart failure. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl D): D3-D11.
14. Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, et al. Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 1189-97.
15. Moe GW. BNP in the diagnosis and risk stratification of heart failure. Heart Fail Monit 2005; 4: 116-22.
16. de Bold AJ, Bruneau BG, de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. Cardiovasc Res 1996; 31: 7-18.
17. MacKenna D, Summerour SR, Villarreal FJ. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis. Cardiovasc Res 2000; 46: 257-63.
18. Atance J, Yost MJ, Carver W. Influence of the extracellular matrix on the regulation of cardiac fibroblast behavior by mechanical stretch. J Cell Physiol 2004; 200: 377-86.
19. de Bold AJ, de Bold ML. Determinants of natriuretic peptide production by the heart: basic and clinical implications J Investig Med 2005; 53: 371-7.
20. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J 1998; 135: 825-32.
21. Vanerheyden M, Goethals M, Verstreken S, et al. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2349-54.
22. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. Circ Res 2002; 91: 1127-34.
23. Calderone A, Bel-Hadj S, Drapeau J, et al. Scar myofibroblasts of the infarcted rat heart express natriuretic peptides. J Cell Physiol 2006; 207: 165-73.
24. Bruckner BA, Stetson SJ, Farmer JA, et al. The implications for cardiac recovery of left ventricular assist device support on myocardial collagen content. Am J Surg 2000; 180: 498-501.
25. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. Circulation 2000; 102: 1388-93.
26. Bruckner BA, Stetson SJ, Perez-Verdia A, et al. Regression of fibrosis and hypertrophy in failing myocardium following mechanical circulatory support. J Heart Lung Transplant 2001; 53: 457-64.
27. Shinohara H, Fukuda N, Soeki T, Sakabe K, Onose Y, Tamura Y. Effects of angiotensin II receptor antagonists on [^{123}I]metaiodobenzylguanidine myocardial imaging findings and neurohumoral factors in chronic heart failure. Heart Vessels 2002; 17: 47-52.
28. Kuhn M, Voss M, Mitko D, et al. Left ventricular assist device support reverses altered cardiac expression and function of natriuretic peptides and receptors in end-stage heart failure. Cardiovasc Res 2004; 64: 308-14.
29. Thompson LO, Skrabal CA, Loebe M, et al. Plasma neurohormone levels correlate with left ventricular functional and morphological improvement in LVAD patients. J Surg Res 2005; 123: 25-32.
30. Conaway DG, Sullivan R, McCullough PA. Improved symptoms, physical limitation, and self-efficacy after resynchronization in a patient with heart failure and a prolonged QRS duration. Rev Cardiovasc Med 2004; 5: 53-7.
31. Erol-Yilmaz A, Verberne HJ, Schrama TA, et al. Cardiac resynchronization induces favorable neurohumoral changes. Pacing Clin Electrophysiol 2005; 28: 304-10.
32. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Sacca L. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. Eur Heart J 2006; 27: 201-6.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.81 Wed, 09 Sep 2026, 02:33:46

33. Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, Schulze M, Schnabel A, Strasser RH. Long term biventricular resynchronisation therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. Heart 2005; 91: 601-5.
34. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 2005; 352: 1539-49.
35. Filzmaier K, Sinha AM, Breithardt OA, et al. Short-term effect of cardiac resynchronization on brain natriuretic peptide release in patients with systolic heart failure and ventricular conduction disturbance. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 104.
36. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. Am J Cardiol 2003; 91: 755-8.
37. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Atrial and brain natriuretic peptides as markers of response to resynchronisation therapy. Heart 2004; 90: 97-8.
38. Penicka M, Bartunek J, de Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. Circulation 2004; 109: 978-83.
39. Hernandez Madrid A, Miguelanez Diaz M, Escobar Cervantes C, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide to evaluate patients with heart failure treated with cardiac resynchronization. Rev Esp Cardiol 2004; 57: 299-305.
40. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Improvement of serum NT-proBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. J Card Fail 2005; 11 (Suppl): S42-S46.
41. Ricciardi G, Gori AM, Pappone A, et al. NT-pro-BNP identifies patients with high risk of cardiac events in the first six months after cardiac resynchronization therapy. (abstr) Europace Supplements 2005; 7: S31.