

Il monitoraggio della terapia con il peptide natriuretico cerebrale. Argomenti a favore

Marco Metra, Savina Nodari, Claudio Pedrinazzi, Patrizia Rocca, Alessandra Manerba, Enrico Vizzardi, Rossella Danesi, Livio Dei Cas

Cattedra e U.O. di Cardiologia, Università degli Studi, Spedali Civili, Brescia

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 59S-67S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Marco Metra

*Cattedra e U.O.
di Cardiologia
Università degli Studi
Spedali Civili
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia
E-mail:
metramarco@libero.it*

Il peptide natriuretico cerebrale (BNP) è una molecola dotata di attività vasodilatatrice, diuretica e natriuretica, secreta principalmente a livello del miocardio ventricolare in risposta allo stiramento dei miociti e all'azione di mediatori neuroumorali, quali l'endotelina, le catecolamine e il sistema renina-angiotensina¹⁻⁴. Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca l'aumento della pressione telediastolica ventricolare e l'attivazione neuroumorale sono responsabili di un incremento della secrezione di BNP, le cui concentrazioni plasmatiche risultano aumentate in misura direttamente proporzionale alla gravità dell'insufficienza cardiaca^{5,6}. Studi recenti hanno dimostrato che il dosaggio plasmatico del BNP è una metodica utile per la diagnosi di insufficienza cardiaca e per la stratificazione prognostica del paziente⁵⁻⁹. È stato anche evidenziato che nel paziente affetto da insufficienza cardiaca la variazione della concentrazione plasmatica del BNP nel tempo è un parametro valido per orientare le scelte terapeutiche e valutarne l'efficacia^{10,11}.

Struttura e funzioni del peptide natriuretico cerebrale

I peptidi natriuretici sono una classe di ormoni costituita da tre molecole: il peptide natriuretico atriale (ANP), il BNP e il peptide natriuretico di tipo C (CNP). L'ANP e il BNP sono molecole simili dal punto di vista strutturale e vengono prodotte a livello del miocardio¹². In particolare, il BNP viene secreto dai miociti ventricolari sia nel soggetto sano che nel paziente affetto da insuffi-

cienza cardiaca, mentre l'ANP è secreto dai miociti atriali nel soggetto sano e dai miociti sia atriali che ventricolari nel paziente con insufficienza cardiaca¹³. Il CNP appare invece strutturalmente differente e la sua produzione e secrezione avviene prevalentemente a livello del sistema nervoso centrale e dei vasi periferici¹². La sintesi di ANP e BNP è estremamente limitata in condizioni normali nel soggetto adulto. In corso di insufficienza cardiaca, viceversa, l'aumento della pressione di riempimento ventricolare e dello stress parietale causa la riespressione di geni attivi nella vita fetale con conseguente secrezione di ANP e BNP. Questo ne fa due ormoni la cui secrezione è strettamente correlata con le pressioni di riempimento ventricolari e, quindi, con la presenza di insufficienza cardiaca.

L'ANP e il BNP vengono sintetizzati sotto forma di pro-ormoni (proANP e proBNP). Il proANP viene incluso in granuli di deposito localizzati a livello citoplasmatico e viene successivamente clivato per formare ANP attivo e un frammento N-terminale (NT-proANP), che vengono rilasciati in circolo. La regolazione della secrezione dell'ANP sembra dunque avvenire a livello del processo di rilascio dai granuli di deposito. Viceversa, la regolazione del BNP avviene a livello della sua espressione genica¹⁴. Una volta sintetizzato, il proBNP va incontro nel citoplasma ad una reazione di clivaggio con formazione di BNP attivo e di un frammento N-terminale (NT-proBNP) che vengono entrambi immessi nel torrente circolatorio. Contrariamente a quanto avviene per l'ANP, l'espressione del gene codificante per il proBNP può incrementare rapi-

damente in risposta a stimoli appropriati¹⁵, tra cui il più importante è lo stiramento dei miocardiociti²⁻⁴.

Globits et al.¹⁶ hanno osservato che la concentrazione plasmatica di ANP è correlata più al volume che alla pressione atriale, e questa osservazione è stata confermata dall'evidenza che l'incremento della pressione atriale con stiramento secondario dei miociti prodotto dalla costrizione dei grossi vasi causa, in un modello sperimentale, l'incremento della concentrazione plasmatica di ANP. Tale incremento non si evidenzia in caso di tamponamento cardiaco, che causa un incremento della pressione atriale senza distensione delle pareti². Lo stiramento delle pareti atriali e ventricolari è, quindi, lo stimolo fondamentale alla secrezione di fattori natriuretici.

Yasue et al.¹³ hanno evidenziato che i livelli sia di ANP sia di BNP aumentano in misura proporzionale alla gravità della disfunzione ventricolare sinistra. Il loro incremento è strettamente e direttamente correlato con la pressione telediastolica ventricolare sinistra¹⁷. Yoshimura et al.¹⁸ hanno evidenziato la stretta correlazione dei livelli di BNP con la frazione di eiezione e, soprattutto, con la pressione telediastolica ventricolare sinistra e capillare polmonare in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa ma non in pazienti affetti da stenosi mitralica. Questi dati suggeriscono che la secrezione di BNP dipende dal sovraccarico ventricolare ma non da quello atriale. Oltre allo stiramento dei miociti ventricolari, vi sono altri fattori che stimolano la sintesi e la secrezione dei peptidi natriuretici, quali la tachicardia¹⁹, i glucocorticoidi²⁰, gli ormoni tiroidei²¹, le catecolamine ed i peptidi vasoattivi come l'endotelina-1 e l'angiotensina II^{3,4,17}.

I peptidi natriuretici svolgono la loro azione biologica attraverso il legame con tre tipi di recettori ad elevata affinità (tipo A, B e C) posti sulla superficie delle cellule bersaglio. I recettori di tipo A e B sono collegati ad un sistema di trasmissione del segnale cGMP-dipendente e mediano molti degli effetti cardiovascolari e renali dei peptidi natriuretici. Il recettore di tipo A lega sia l'ANP che il BNP ed è localizzato soprattutto nei vasi di grosso calibro, mentre il CNP si lega al recettore di tipo B, localizzato in particolare a livello del sistema nervoso centrale. Entrambi i tipi di recettore si ritrovano inoltre nei reni e nelle ghiandole surrenali. Il recettore di tipo C è invece coinvolto nei meccanismi di clearance dei peptidi natriuretici. Una volta avvenuto il legame, il complesso ormone-recettore viene internalizzato ed i peptidi natriuretici vengono degradati ad opera di sistemi enzimatici intracellulari, mentre il recettore ritorna sulla superficie della cellula. I peptidi natriuretici circolanti vengono anche inattivati mediante clivaggio da parte di endopeptidasi neutre prodotte a livello dei tubuli renali e dei vasi sanguigni¹².

L'ANP e il BNP sembrano avere un'azione sovrapponibile. Nel rene queste molecole incrementano la filtrazione glomerulare e inibiscono il riassorbimento di sodio, causando diuresi e natriuresi²². I peptidi natriuretici agiscono sulla muscolatura liscia vascolare provo-

cando vasodilatazione arteriosa e venosa con calo della pressione arteriosa e del ritorno venoso^{23,24}. L'ANP e il BNP possiedono inoltre importanti effetti simpato-inibitori centrali e periferici ed inibiscono l'asse renina-angiotensina-aldosterone. L'infusione endovenosa di ANP, infatti, blocca in modo diretto il rilascio di renina e aldosterone e inibisce gli effetti dell'angiotensina II sul rilascio di aldosterone^{23,25-27}. È stato anche evidenziato che il BNP ha un'attività lusitropa sul miocardio ventricolare, migliorandone la funzione diastolica²⁸, e può avere effetti antiproliferativi e antifibrotici sul tessuto vascolare e cardiaco^{29,30}. Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca gli elevati livelli plasmatici di ANP sono dovuti ad un aumento della secrezione da parte dei miociti atriali e ventricolari e ad una diminuzione della clearance, mentre l'aumento delle concentrazioni di BNP è dovuto essenzialmente ad un incremento della sua produzione e secrezione ad opera dei miociti ventricolari^{31,32}. È noto che, nelle fasi più avanzate dell'insufficienza cardiaca si assiste ad una perdita di efficacia dei peptidi natriuretici la cui patogenesi va ricercata nella riduzione dei recettori specifici e/o nell'aumentata attività dei meccanismi neuroumorali ad azione vasocostrittiva e/o nell'aumentato catabolismo da parte delle endopeptidasi²⁵.

Il peptide natriuretico cerebrale nella diagnosi di insufficienza cardiaca

Insufficienza cardiaca. L'insufficienza cardiaca è spesso difficilmente diagnosticabile data l'aspecificità dei suoi segni e sintomi³³. Questa difficoltà diventa particolarmente rilevante quando i sintomi sono lievi o quando il paziente presenta delle patologie associate, i cui sintomi possono mimare quelli dello scompenso cardiaco, come accade ad esempio per le pneumopatie e per l'obesità. Studi pilota hanno evidenziato che il riscontro di aumentati livelli plasmatici di BNP è in grado di discriminare l'insufficienza cardiaca dalle altre cause di dispnea in misura più accurata rispetto alla frazione di eiezione ventricolare sinistra, all'ANP e all'NT-ANP, con una sensibilità > 90% e una specificità pari all'80-90%^{34,35}. Questi dati sono stati confermati da una serie di studi condotti su piccoli campioni di pazienti con dispnea acuta. Morrison et al.³⁶ hanno, ad esempio, misurato i livelli plasmatici di BNP in pazienti presentatisi in pronto soccorso per dispnea acuta. Nei 134 pazienti con insufficienza cardiaca acuta i valori medi di BNP erano di 758.5 ± 798 pg/ml, significativamente più elevati rispetto a quelli riscontrati in 85 pazienti con dispnea dovuta a pneumopatia (61 ± 10 pg/ml).

L'utilità del dosaggio del BNP in pronto soccorso per la diagnosi differenziale della dispnea acuta è stata confermata da un recente ampio trial multicentrico⁹. In questo studio sono stati inclusi 1586 pazienti di età media 64 anni giunti in pronto soccorso sintomatici per dispnea. Di questi pazienti 744 sono risultati affetti da in-

sufficienza cardiaca acuta, 72 da dispnea non cardiogena in presenza di disfunzione ventricolare e 770 da dispnea non cardiogena in assenza di cardiopatia. I livelli plasmatici di BNP sono risultati più elevati nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta (675 ± 450 pg/ml) rispetto a quelli con dispnea non cardiogena (110 ± 225 pg/ml, $p < 0.001$). I 72 pazienti con dispnea non cardiogena in presenza di disfunzione ventricolare presentavano valori di BNP intermedi (media 346 ± 390 pg/ml), significativamente differenti rispetto agli altri due gruppi ($p < 0.001$). I dati di questo studio hanno evidenziato che il BNP è il fattore predittivo indipendente più accurato di insufficienza cardiaca. Un valore di soglia pari a 100 pg/ml ha mostrato una sensibilità del 90%, una specificità del 76% ed un'accuratezza dell'83% nel differenziare l'insufficienza cardiaca dalle altre cause di dispnea. Impiegando, come soglia per la diagnosi di insufficienza cardiaca, valori ancora più bassi di BNP si è ulteriormente aumentato il valore predittivo negativo di questo dosaggio. Infatti, valori di BNP < 50 pg/ml hanno avuto un valore predittivo negativo del 96% nell'escludere correttamente la presenza di un'insufficienza cardiaca. Appare dunque utile, nella pratica clinica, l'utilizzo di due valori soglia per il BNP: un valore elevato (pari a 100 pg/ml) per individuare con ragionevole sicurezza pazienti affetti da insufficienza cardiaca, data l'elevata specificità e l'alto valore predittivo positivo. Viceversa, un valore soglia minore (pari a 50 pg/ml) è utile per escludere la presenza di insufficienza cardiaca, in ragione della sua elevata sensibilità e dell'alto valore predittivo negativo³⁷.

Frammento N-terminale-proBNP. Recentemente, il dosaggio di NT-proBNP è stato preso in considerazione come metodica alternativa al dosaggio del BNP attivo per la diagnosi di insufficienza cardiaca. L'NT-proBNP è un peptide inattivo che si ritrova nel plasma in concentrazioni sovrapponibili a quelle del BNP nei soggetti sani. Tuttavia, a causa della sua emivita più prolungata, l'NT-proBNP raggiunge concentrazioni plasmatiche più elevate, rispetto al BNP, nei pazienti con insufficienza cardiaca (Fig. 1)³⁸⁻⁴⁰. L'emivita dell'NT-proBNP è pari a 60-120 min, sensibilmente maggiore rispetto a quella del BNP (22 min). Questo suggerisce che il dosaggio di NT-proBNP potrebbe essere più stabile e meno influenzabile da variazioni emodinamiche acute, quali quelle verificatesi per uno sforzo fisico, un pasto o un'emozione, rispecchiando i valori medi delle pressioni di riempimento ventricolari sinistre delle 12 ore precedenti^{40,41}. Il dosaggio del BNP dovrebbe invece risentire maggiormente di modificazioni emodinamiche anche a breve termine (1-2 ore). Un'altra importante differenza è che mentre il BNP attivo è metabolizzato dalle endopeptidasi e dai recettori di clearance di tipo C, l'NT-proBNP ha una clearance prevalentemente renale. Di conseguenza la sua concentrazione plasmatica tende ad aumentare nell'anziano, a causa della sua ridotta

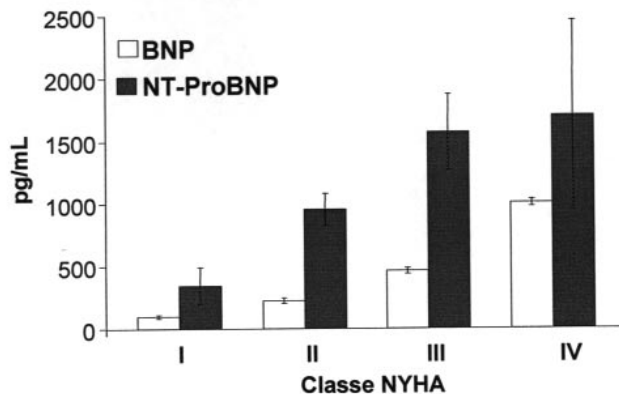


Figura 1. Livelli plasmatici di peptide natriuretico cerebrale (BNP) e di un frammento N-terminale (NT-proBNP) in pazienti con insufficienza cardiaca. Da Hunt et al.⁴⁰, modificata.

filtrazione glomerulare⁴². Per questo motivo i suoi valori di soglia sono più elevati per i soggetti con età > 75 anni, passando da un valore di 125 pg/ml ad un valore di 450 pg/ml⁴⁰. Anche l'insufficienza renale potrebbe inoltre di per sé causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP. Mancano, tuttavia, dati al riguardo.

Lainchbury et al.⁴³ hanno condotto uno studio per confrontare l'utilità del dosaggio del BNP e dell'NT-proBNP per la diagnosi di insufficienza cardiaca nei pazienti con dispnea acuta. Sono stati arruolati 205 pazienti, di età media 70 anni, giunti in pronto soccorso per dispnea e sottoposti ad un prelievo di sangue venoso per il dosaggio del BNP e dell'NT-proBNP. I risultati dello studio hanno mostrato che i pazienti con insufficienza cardiaca acuta presentano valori più elevati di entrambi gli ormoni rispetto ai pazienti con dispnea non cardiogena, e che i valori di BNP e NT-proBNP sono tra loro strettamente correlati. Secondo questi risultati entrambi questi dosaggi sono, quindi, utili per la diagnosi di insufficienza cardiaca acuta.

Insufficienza cardiaca diastolica. Le concentrazioni di BNP riflettono essenzialmente le pressioni di riempimento ventricolari sinistre^{16,17,32,33,41}. Era quindi logico attendersi un loro incremento anche nei pazienti con insufficienza cardiaca da prevalente disfunzione diastolica ventricolare sinistra. Questa rappresenta fino a più del 50% dei casi di insufficienza cardiaca ed ha una prognosi simile a quella dell'insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica, in numerose casistiche⁴⁴⁻⁴⁶. Per l'insufficienza cardiaca diastolica manca, d'altra parte, un parametro strumentale non invasivo facilmente ottenibile che ne permetta la diagnosi, come invece è la frazione di eiezione per la disfunzione sistolica⁴⁴. Questo ha portato a notevoli confusioni e difficoltà che hanno anche molto limitato i progressi in questo campo. Essendo un criterio diagnostico fondamentale la dimostrazione di un incremento delle pressioni di riempimento intraventricolari⁴⁷, il dosaggio del BNP plasmatico si presenta

come una metodica sia accurata che di facile esecuzione per la diagnosi.

In accordo con questi presupposti è stato documentato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di BNP o NT-proBNP in varie condizioni di insufficienza cardiaca diastolica⁴⁸⁻⁵⁰. Le concentrazioni di BNP sono risultate maggiori nei pazienti con disfunzione sia sistolica, rispetto a quelli con disfunzione solo diastolica. Valori ancora superiori sono stati osservati quando le due condizioni coesistevano⁵¹.

I livelli di BNP plasmatico sono anche strettamente correlati con la gravità della disfunzione diastolica. In uno studio su 294 pazienti, i valori di BNP sono risultati più elevati nei pazienti in cui era presente un pattern di riempimento di tipo restrittivo rispetto ai pazienti con pattern pseudonormale ed a quelli con solo un alterato rilasciamento (Fig. 2)^{51,52}.

Disfunzione ventricolare asintomatica. La disfunzione ventricolare asintomatica è frequente almeno quanto l'insufficienza cardiaca sintomatica. Un semplice test di screening per identificarla potrebbe permettere di individuare pazienti ad alto rischio di sviluppare insufficienza cardiaca e che quindi potrebbero beneficiare di specifici trattamenti farmacologici, come ad esempio gli ACE-inibitori ed i betabloccanti⁵³. Il dosaggio del BNP risulta meno accurato nell'identificare una disfunzione sistolica asintomatica che nel diagnosticare un'insufficienza cardiaca conclamata. Infatti, in presenza di una disfunzione di grado lieve, la concentrazione di BNP presenta valori in alcuni casi sovrapponibili a quelli dei soggetti normali. Questa osservazione concorda con il fatto che le concentrazioni di BNP sono direttamente proporzionali alla classe funzionale NYHA^{9,18}, alla capacità funzionale⁵⁴ e, soprattutto, alla pressione telediastolica ventricolare sinistra ed alla pressione capillare polmonare^{41,55,56}.

Maisel et al.⁵² hanno studiato 200 pazienti con anamnesi negativa per insufficienza cardiaca, sottoposti ad ecocardiogramma per sospetta disfunzione ventricolare si-

nistra. I pazienti che presentavano un ecocardiogramma alterato avevano una concentrazione plasmatica di BNP maggiore rispetto ai pazienti con ecocardiogramma normale (328 vs 30 pg/ml, $p < 0.001$). Un valore di BNP ≥ 75 pg/ml è risultato in grado di predire una disfunzione ventricolare, sistolica o anche diastolica isolata, con una specificità pari al 98%.

McDonagh et al.⁷ hanno utilizzato l'ecocardiografia ed il dosaggio di NT-proANP e del BNP plasmatici per diagnosticare una disfunzione ventricolare sinistra su 1252 soggetti. I pazienti con disfunzione sistolica ventricolare asintomatica (frazione di eiezione $< 30\%$) presentavano una concentrazione plasmatica di BNP superiore rispetto ai soggetti sani (24 vs 7.7 pg/ml, $p < 0.001$). Una concentrazione plasmatica di BNP > 17.9 pg/ml ha mostrato una sensibilità del 77% ed una specificità dell'87% in tutti i partecipanti con, tuttavia, valori di sensibilità ancora maggiori (92%) e con specificità del 72% quando si consideravano solo i pazienti di età > 55 anni.

Da questi dati emerge, quindi, come il dosaggio del BNP nei pazienti di età > 55 anni sia, per la sua elevata sensibilità, proponibile soprattutto come metodica di screening, per escludere la presenza di una disfunzione ventricolare sinistra. Qualora si evidenzi un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche sarà poi necessario ricorrere ad un ulteriore test diagnostico (ecocardiografia, soprattutto). Il riscontro di concentrazioni plasmatiche di BNP lievemente aumentate non è, infatti, soprattutto nei pazienti asintomatici, specifico per una disfunzione ventricolare sinistra. Esso, infatti, può essere causato da molteplici condizioni patologiche, quali, ad esempio, l'ipertrofia miocardica anche senza segni di insufficienza⁵⁷ e la disfunzione ventricolare destra, qualsiasi ne sia la causa (cor polmonare, ipertensione polmonare primitiva, cardiopatie congenite, embolia polmonare, displasia ventricolare destra)^{51,58}. Le concentrazioni plasmatiche del BNP⁵⁹ o dell'NT-proBNP⁴¹ sono inoltre dipendenti anche dal sesso e dall'età e bi-

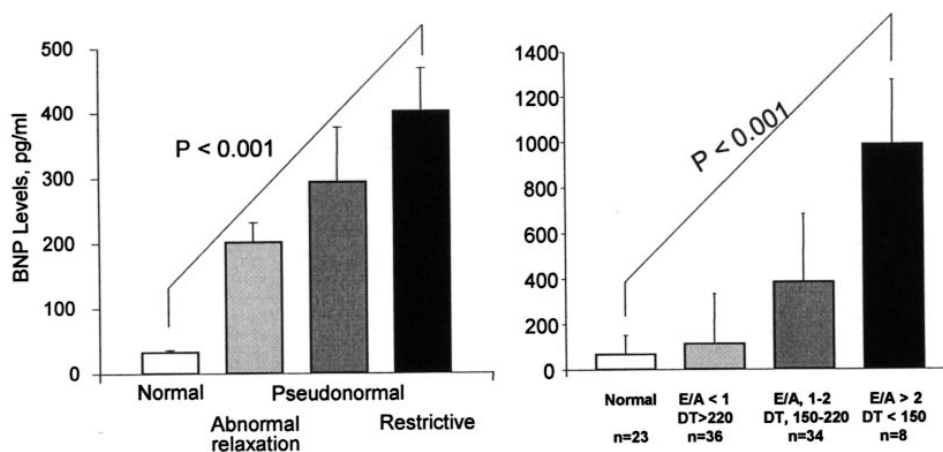


Figura 2. Concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico cerebrale (BNP) e severità della disfunzione diastolica valutata mediante eco-Doppler. DT = tempo di decelerazione. Da De Lemos et al.⁵¹ e Maisel et al.⁵², modificata.

sogna, quindi, tener conto di queste variabili nell'impiegarle a scopo diagnostico. In una recente rianalisi dei dati del Breathing Not Properly Multinational Study⁶⁰ il dosaggio del BNP ha rivelato, nei pazienti di età > 70 anni, una specificità particolarmente bassa con, soprattutto nel sesso femminile, una sovrapposizione piuttosto ampia tra soggetti normali e pazienti con insufficienza cardiaca (Fig. 3)⁶⁰. I valori medi di BNP nelle donne > 70 anni erano > 100 pg/ml⁶⁰, generalmente considerato valore soglia per distinguere tra normali e pazienti con insufficienza cardiaca⁹. Anche la sensibilità dell'85% per la diagnosi di insufficienza cardiaca diastolica, ottenuta in questo studio, può apparire come relativamente bassa⁶¹. Da questi dati emerge, quindi, la necessità di interpretare sempre i risultati del dosaggio del BNP relativamente alle caratteristiche demografiche e cliniche del paziente senza darvi valore assoluto.

Utilità prognostica del peptide natriuretico cerebrale

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, il riscontro di elevate concentrazioni di BNP è risultato associato ad un incremento della mortalità totale e da cause cardiovascolari indipendentemente dall'età, dalla classe NYHA, da un pregresso infarto miocardico e dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra^{10,62,63}. L'analisi multivariata ha poi dimostrato che il BNP è più strettamente correlato alla mortalità rispetto alla classe NYHA o alla frazione di eiezione ventricolare sinistra^{10,62,63}. In uno studio condotto su pazienti in follow-up ambulatoriale⁶⁴ la concentrazione plasmatica dei peptidi natriuretici ha avuto un valore predittivo di mortalità o necessità di trapianto cardiaco superiore al consumo miocardico di ossigeno di picco misurato durante test ergometrico cardiopolmonare. Uno studio condotto

su 452 pazienti con frazione di eiezione < 35% e classe NYHA I-II in follow-up ambulatoriale ha dimostrato inoltre che i livelli di BNP sono un fattore predittivo indipendente di morte improvvisa. Un valore di cut-off pari a 130 pg/ml è in grado di differenziare i pazienti ad elevato rischio di morte improvvisa. Infatti solo l'1% dei soggetti con valore di BNP inferiore alla soglia è deceduto improvvisamente durante il follow-up dello studio, rispetto al 19% dei pazienti con concentrazione di BNP superiore al cut-off⁶⁵.

Diversi studi hanno dimostrato che la concentrazione di BNP nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta è in grado di predire la ricorrenza di eventi cardiovascolari^{10,66}. In uno studio su 325 pazienti giunti in pronto soccorso per dispnea acuta quelli con concentrazione di BNP > 480 pg/ml avevano una probabilità pari al 51% di presentare un evento cardiovascolare. Una concentrazione plasmatica di BNP > 230 pg/ml risultava associata ad un incremento del rischio relativo di morte per insufficienza cardiaca entro 6 mesi (rischio relativo 24.1), mentre non è stato evidenziato in questi pazienti un incremento del rischio relativo di mortalità da cause non cardiache (rischio relativo 1.1).

Un recente studio prospettico ha utilizzato il dosaggio combinato del BNP, indicatore di sovraccarico ventricolare, e della troponina T, marker di danno miocardico, per la stratificazione prognostica dei pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca⁶⁷. In questo studio sono stati inclusi 98 pazienti, ed è stato evidenziato che il riscontro di una concentrazione di BNP > 440 pg/ml e/o di troponina T > 0.033 µg/l al momento del ricovero è in grado di identificare i pazienti ad alto rischio di morte o riospedalizzazione per cause cardiovascolari a distanza di 12 mesi. Il riscontro contemporaneo di aumentate concentrazioni sia di BNP che di troponina T individua un sottogruppo di pazienti a rischio ancora più elevato. Cheng et al.⁶⁸ hanno eseguito un monitoraggio

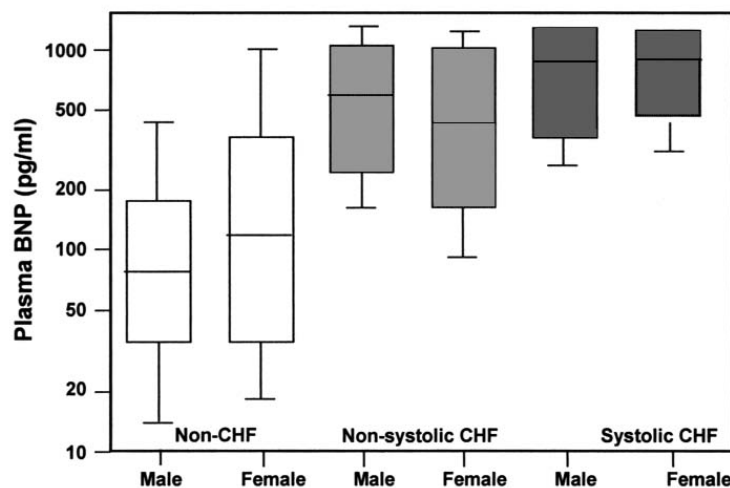


Figura 3. Valori medi \pm DS dei livelli plasmatici di peptide natriuretico cerebrale (BNP) in pazienti con dispnea ma senza evidenza di insufficienza cardiaca (Non-CHF), con insufficienza cardiaca da disfunzione diastolica (Non-systolic CHF) e con insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica (Systolic CHF). Da Maisel et al.⁶⁰, modificata.

quotidiano della concentrazione di BNP in 72 pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca in classe NYHA III-IV, ed hanno correlato il valore di BNP al momento del ricovero e quello al momento della dimissione con l'incidenza di morte o riospedalizzazione a 30 giorni. I risultati hanno evidenziato che la concentrazione di BNP alla dimissione è la variabile più strettamente correlata all'incidenza degli eventi avversi considerati. Anche un altro studio, condotto con NT-proBNP, ha mostrato come il dosaggio eseguito al momento della dimissione abbia un maggiore valore prognostico, rispetto a quello al momento del ricovero⁶⁹. Una recente analisi sui dati dello studio Val-HeFT⁷⁰ ha mostrato che le variazioni nel tempo della concentrazione plasmatica di BNP nei pazienti con insufficienza cardiaca si riflettono in una corrispondente variazione della morbilità e della mortalità.

Il dosaggio del peptide natriuretico cerebrale nel follow-up dei pazienti

Oltre che dal punto di vista diagnostico e prognostico, il dosaggio del BNP può essere utile per valutare il paziente nel tempo e per valutare l'efficacia della terapia. La decisione di intraprendere una particolare terapia, di incrementarne la dose o di ricorrere a strategie più invasive, come ad esempio l'impianto di defibrillatore, l'utilizzo di un cuore artificiale o il trapianto cardiaco, potrebbero basarsi non solo sui consueti criteri clinici, ma anche sulle concentrazioni plasmatiche di BNP⁷¹. Due studi prospettici hanno utilizzato il dosaggio del BNP per guidare la scelta e il dosaggio della terapia farmacologica. Troughton et al.¹¹ hanno randomizzato 69 pazienti a ricevere un trattamento guidato da criteri clinici o dal dosaggio di NT-proBNP. I pazienti nel secondo gruppo venivano trattati con dosi più elevate di ACE-inibitore e diuretico e assumevano più frequentemente un antialdosteronico. Dopo circa 10 mesi di follow-up

l'incidenza di eventi cardiovascolari è risultata inferiore nel gruppo sottoposto a dosaggio di NT-proBNP rispetto ai pazienti seguiti solo con criteri clinici (Fig. 4)¹¹. In un altro piccolo studio randomizzato su 20 pazienti⁷² coloro che assumevano dosi di ACE-inibitore tali da raggiungere il minor livello possibile di BNP presentavano un maggior calo del BNP plasmatico, una maggiore inibizione del sistema renina-angiotensina ed una maggiore riduzione della frequenza cardiaca rispetto ai pazienti trattati convenzionalmente.

Conclusioni

Il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche di BNP è destinato a diventare parte della valutazione di routine dei pazienti con sospetta insufficienza cardiaca. In un paziente che si presenta con dispnea, il riscontro di una bassa concentrazione di BNP può far ragionevolmente escludere la diagnosi di insufficienza cardiaca acuta. Il riscontro di una concentrazione molto elevata di BNP indica la presenza di un'insufficienza cardiaca, ma non esclude la presenza di altre patologie concomitanti (ad esempio una broncopneumonia) che possono avere contribuito all'insorgenza di dispnea. Incrementi lievi di BNP non sono specifici, poiché possono essere causati da varie condizioni patologiche e richiedono, quindi, un ulteriore approfondimento diagnostico. Il dosaggio del BNP si presenta, quindi, come una metodica utile soprattutto per lo screening dei pazienti al fine di identificare quelli con possibile insufficienza cardiaca.

L'incremento delle concentrazioni di BNP è correlato ad un incremento del rischio di mortalità e morbilità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica. In questi soggetti la ripetizione del dosaggio di BNP dopo l'inizio della terapia farmacologica è utile per verificare l'efficacia del trattamento.

L'evidenza che le modificazioni nel tempo della concentrazione di BNP si associano ad una parallela va-

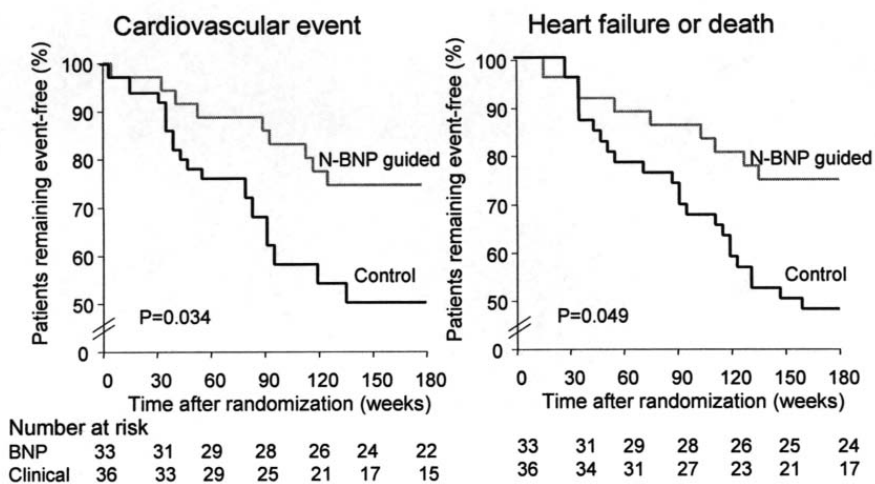


Figura 4. Riduzione di eventi cardiovascolari utilizzando il dosaggio del frammento N-terminale del peptide natriuretico cerebrale (N-BNP) per titolare la terapia. Da Troughton et al.¹¹, modificata.

riazione della mortalità e della morbilità rende auspicabile il raggiungimento di bassi valori di BNP attraverso una terapia farmacologica adeguata impiegando la riduzione del BNP plasmatico come un vero e proprio obiettivo terapeutico.

Bibliografia

- Chen HH, Burnett JC Jr. The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 406-16.
- Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62: 191-5.
- Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol* 1997; 273 (Part 2): H2678-H2686.
- Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000; 102: 3074-9.
- Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure: higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694-702.
- Selvais PL, Donckier JE, Robert A, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 636-42.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
- Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *BMJ* 2000; 320: 906-8.
- Maisel AS, Krishnaswami P, Nowak RM, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurements of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
- Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-92.
- 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.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and those with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
- Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, Beringer T. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides* 1998; 32: 319-25.
- Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-64.
- Globits S, Franck H, Pacher B, et al. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1998; 135: 592-7.
- 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 (Part 1): 825-32.
- Yoshimura M, Yassue H, Okomura K, et al. Different secretion patterns of atrial and brain natriuretic peptide in patients with CHF. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
- Riddervold F, Smiseth OA, Hall C, Groves G, Risoe C. Rate-induced increase in plasma atrial natriuretic factor can occur independently of changes in atrial wall stress. *Am J Physiol* 1991; 260 (Part 2): H1953-H1958.
- Nishimori T, Tsujino M, Sato K, Imai T, Marumo F, Hirata Y. Dexamethasone-induced up-regulation of adrenomedullin and atrial natriuretic peptide genes in cultured rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2125-30.
- Landenson PW, Bloch KD, Seidman JG. Modulation of atrial natriuretic factor by thyroid hormone: messenger ribonucleic acid and peptide levels in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid rat atria and ventricles. *Endocrinology* 1998; 123: 652-7.
- Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473-6.
- Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.
- Tonolo G, Richards AM, Manunta P, et al. Low-dose infusion of atrial natriuretic factor in mild essential hypertension. *Circulation* 1989; 80: 893-902.
- Dei Cas L, Metra M. Alterazioni fisiopatologiche. In: *Insufficienza cardiaca*. Milano: Masson, 1995: 5-89.
- Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221-7.
- Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R. Effects of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985; 76: 1807-11.
- Burnett JC Jr, Granger JP, Oppenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247 (Part 2): F863-F866.
- Clarkson PB, Wheeldon NM, Macleod C, Coutie W, MacDonald TM. Brain natriuretic peptide: effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 159-64.
- Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic peptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
- Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
- Burnett JC Jr, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231: 1145-7.
- Struthers AD. The diagnosis of heart failure. *Heart* 2000; 84: 334-8.
- Wei C, Hublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide

- system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
35. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
 36. 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.
 37. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-53.
 38. Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (Suppl 2): S13-S18.
 39. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, et al. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 1175-83.
 40. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287-96.
 41. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
 42. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide (BNP) correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21-9.
 43. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 728-35.
 44. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
 45. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
 46. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002; 105: 1503-8.
 47. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1277-82.
 48. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
 49. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1036-40.
 50. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440-5.
 51. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-22.
 52. Maisel AS, Koon J, Hope J, et al. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. *Am Heart J* 2001; 141: 374-9.
 53. Thambidorai SK, Troughton RW, Parakh K, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in primary diastolic dysfunction: a quantitative comparison with Doppler echocardiographic indices. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2003; 43 (Suppl A): 173A.
 54. Dei Cas L, Metra M, Nodari S, Dei Cas A, Gheorghiadu M. Prevention and management of chronic heart failure in patients at risk. *Am J Cardiol* 2003; 91: 10F-17F.
 55. 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.
 56. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, Espiner EA, Ikram H, Nicholls MG. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-7.
 57. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121-8.
 58. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2545-7.
 59. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
 60. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010-7.
 61. Massie BM. Natriuretic peptide measurements for the diagnosis of "nonsystolic" heart failure. Good news and bad. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2018-21.
 62. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
 63. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436-42.
 64. Isnard R, Pusset F, Trochu J, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 86: 417-21.
 65. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-7.
 66. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-8.
 67. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 691-5.
 68. Cheng VL, Krishnaswami P, Kazanegra R, et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.

69. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 499-506.
70. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-83.
71. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al, for the Australia-New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1781-7.
72. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 1999; 138: 1126-32.