

Nuovi markers biomorali di disfunzione ventricolare sinistra

Alberto Lazzaroni, Marco Negrini, Giuseppe Protasoni, Maurizio Azzini, Maurizio Bonaita, Carlo Turri, Denise Brusoni
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano
Divisione di Cardiologia e UCC
Direttore: Prof. Bruno Brusoni

L'insufficienza cardiaca è una delle malattie cardiovascolari più diffuse e attualmente in aumento nel mondo occidentale sia per l'incremento dell'aspettativa di vita media che per la crescente capacità della medicina di trattare con successo gli eventi ischemici acuti. Tale affezione colpisce attualmente dallo 0,4 al 2 % della popolazione adulta europea, con un aumento esponenziale all'avanzare degli anni e con un'età media di circa settantaquattro anni¹⁻⁸. In Italia la prevalenza supera i cento casi per mille soggetti nella popolazione di età superiore a settantacinque anni con un'incidenza di uno-cinque nuovi casi per mille soggetti/anno e si raddoppia per ciascuna decade oltre i quarantacinque anni. Nonostante i progressi nel trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco avvenuti in questi anni con la dimostrazione del favorevole effetto sulla sopravvivenza della terapia

con ace-inibitori, betabloccanti e antialdosteronici, le fasi avanzate della malattia sono comunemente caratterizzate da frequenti fasi di instabilizzazione con necessità di ricovero ospedaliero e conseguenti costi sociali³⁻⁷.

Si stima, infatti, che i costi relativi all'assistenza per lo scompenso cardiaco superino l'1-2 % della spesa sanitaria globale e circa i due terzi deriverebbero proprio dai ricoveri ospedalieri, questi ultimi gravati da un'alta incidenza di mortalità e morbilità.

Nello studio OPTIME CHF, il più ampio studio randomizzato disponibile in pazienti ricoverati per scompenso cardiaco acuto, la mortalità a sessanta giorni dal ricovero risultava essere del 9,6% mentre l'end-point combinato mortalità e riospedalizzazione veniva raggiunto dal 35,2% dei pazienti⁴⁻⁵. Secondo le più moderne concezioni, lo scompenso cardiaco è considerato una sindrome clinica caratterizzata dalla incapacità del cuore di mantenere una adeguata omeostasi pressoria vascolare

tale da assicurare una adeguata perfusione tissutale. A questo fa seguito l'attivazione di una cascata di risposte adattative endocrine, paracrine ed autocrine volte a controbilanciare questo squilibrio la cui conoscenza ha mutato non solo le nostre concezioni, ma anche completamente cambiato il trattamento dei pazienti scompensati⁵⁻⁶.

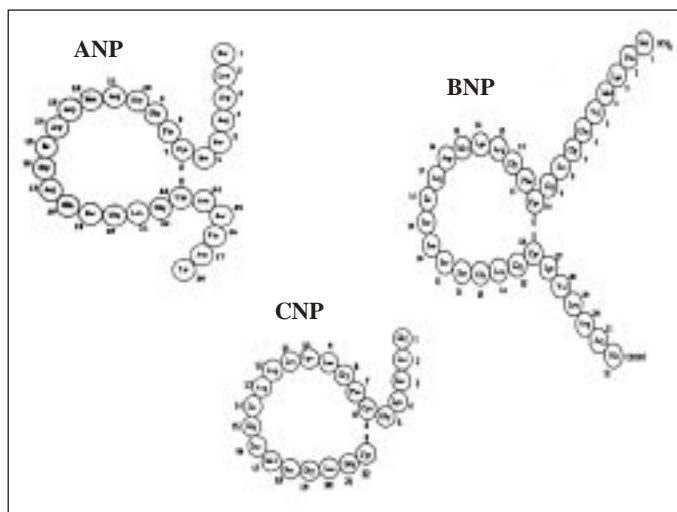


Fig. 1 - Sequenze aminoacidiche dei peptidi natriuretici.

Il sistema dei peptidi natriuretici

È oramai indubbiamente accettato che vari sistemi ormonali e umorali sono attivati in corso di scompenso cardiaco e ne condizionano in modo inequivocabile la fisiopatologia e la progressione. Lo scenario sta tuttavia rapidamente cambiando e i peptidi natriuretici atriali, fino ad oggi confinati nello stretto ambito della ricerca stanno entrando a pieno diritto nello scenario clinico dei pazienti

con insufficienza cardiaca come indicatori diagnostici e/o terapeutici⁹. Il sistema dei peptidi natriuretici si compone del peptide natriuretico atriale (ANP), il peptide natriuretico tipo B o "brain natriuretic peptide" (BNP), così denominato perché isolato per

la prima volta nel cervello di suino e il peptide C che costituiscono una famiglia di elementi strutturalmente correlati e che partecipano al controllo della funzione renale e cardiaca (Fig. 1).

In ambito cardiovascolare, l'ANP e il BNP sono le isoforme più importanti e studiate sia dal punto di vista fisiopatologico che diagnostico e prognostico

(Tab. 1). Sia l'ANP che il BNP vengono immagazzinati nei granuli neuroendocrini dei miociti atriali sotto forma di propeptidi che in seguito a stimoli specifici, tra cui il principale è lo "stretch" della parete, vengono convertiti in NT-proANP e NT-proBNP rispettivamente. A loro volta questi propeptidi vengono scissi, ad opera di una serie di endopeptasi in un segmento aminotermine inattivo (NT-ANP

Principali effetti biologici dei peptidi natriuretici

- Aumento della diuresi e natriuresi
- Inibizione della secrezione e produzione di fattori neuroormonali (aldosterone, angiotensina II, endotelina, renina, vasopressina)
- Diminuzione della pressione arteriosa
- Azione antiipertrofica sia a livello delle strutture miocardiche che sui tessuti vasali (specie per il CNP)

Tab. 1



e NT-BNP) ed una porzione terminale più breve che costituisce l'ormone attivo (ANP-BNP). A livello del circolo ematico si possono quindi ritrovare sia gli ormoni attivi (ANP e BNP) che hanno una velocità di degradazione in vivo molto rapida ed una emivita plasmatica di pochi minuti che i relativi pro-ormoni i quali hanno invece un'emivita molto più lunga con concentrazioni plasmatiche più alte rispetto ai peptidi attivi. Ne consegue che mentre i livelli ematici di ANP e BNP fluttuano rapidamente, quelli dei pro-ormoni sono molto più stabili nel tempo. Quindi il differente comportamento di queste molecole può essere utilizzato a livello clinico per valutare la dinamica della funzione cardiaca in quanto fenomeni di breve durata capaci sempre di influenzare la dinamica cardiaca (episodio di tachicardia parossistica, seduta emodialitica) sono meglio evidenziati dalla misura degli ormoni attivi mentre stimoli cronici potrebbero essere meglio valutati dal dosaggio dei pro-ormoni.

Il tipo C è prodotto dalle cellule endoteliali, dal sistema nervoso centrale e dal cuore e possiede una struttura chimica analoga a quella dei peptidi precedenti, presentando un anello intramolecolare formato da un ponte disolfuro, anche se la molecola termina a livello della cisterna distale¹⁰⁻³⁰. La struttura ad anello di aminoacidi è comune a tutti i membri della famiglia dei peptidi natriuretici ed è essenziale per la loro attività biologica in quanto è proprio attraverso questa porzione della catena che i peptidi si legano ai loro recettori specifici mentre la sua rottura mediante taglio idrolitico provoca la perdita dell'attività biologica³¹⁻³². Il CNP, come gli altri ormoni vasoattivi deriva da un prepro-ormone di 126 aminoacidi ed è stato isolato come un peptide di 22 aminoacidi a sua volta derivato dal taglio di un pro-ormone. Esso svolge la sua attività sul tono vasale senza effetto sulla natriuresi ed in lavori sperimentali è stata dimostrata la sua azione come vasodilatatore venoso, selettivo e potente, la cui azione non dipende dall'endotelio³³⁻³⁴. Infine va ricordata l'urodilattina che è invece prodotta e secreta dal rene e non circola nel plasma trovandosi solo nelle urine e il DNP (Dendroaspis Natriuretic Peptide) la cui sede di produzione è ancora da determinare. Una delle condizioni cliniche più conosciute che si accompagna a deplezione dei depositi tissutali degli ormoni con corrispondente riscontro di livelli circolanti elevati è proprio l'insufficienza cardiaca (Fig. 2). In questa condizione l'aumento del volume plasmatico determina attra-

verso un sistema tipo feed-back, uno stress di parete a cui fa seguito la secrezione dei peptidi natriuretici che agirebbero con meccanismo vasodilatatorio sui capillari glomerulari, inducendo aumento del flusso midollare e papillare e migliorando la frazione di filtrazione con conseguente incremento della diuresi e della natriuresi. Si ritiene ad esempio che stimoli in grado di provocare la distensione dell'atrio, come l'aumento del ritorno venoso, producano un'innalzamento rapido dei livelli circolanti di ANP, mentre le modificazioni dello stato di tensione della parete ventricolare sinistra e l'entità del sovraccarico volumetrico ventricolare determinano una secrezione di BNP. Più precisamente i peptidi contrasterebbero la vasocostrizione indotta dalle catecolamine aumentate nello scompenso cardiaco, inducendo vasodilatazione tramite una down-regulation dell'asse renina-angiotensina-aldosterone con conseguente inibizione della sintesi di aldosterone e dell'azione dell'angiotensina II¹¹⁻³².

In particolare la presenza del peptide atriale A sarebbe stata riscontrata in tutti gli stadi della vita dell'uomo fin dalla nascita nel cordone ombelicale, mentre dopo il periodo neonatale fino a tutta l'adolescenza non si è trovata alcuna differenza significativa tra i vari gruppi di età. Dopo la pubertà invece, il fattore natriuretico tende ad aumentare risultando nettamente più alto nelle persone anziane verosimilmente per lievi alterazioni della pressione atriale associate ad una riduzione della distensibilità ventricolare. Anche in gravidanza, condizione in cui il volume ematico aumenta

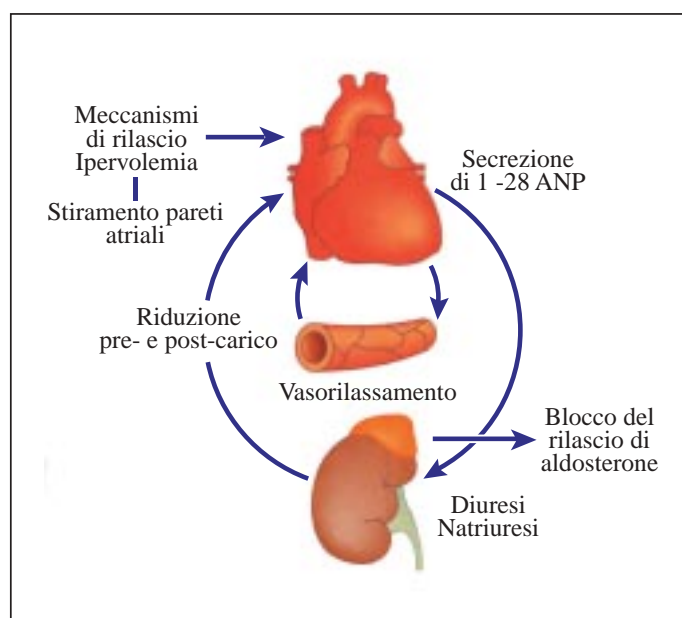


Fig. 2 - Sequenze aminoacidiche dei peptidi natriuretici.

del 40% sono stati descritti valori modicamente aumentati soprattutto con bruschi aumenti tra il terzo e il quinto giorno dopo il parto, suggerendo una correlazione tra la ridistribuzione dei volumi e la diuresi¹². La sua maggiore produzione avviene nell'atrio destro ove è quattro volte superiore a quello dell'atrio sinistro, mentre nei ventricoli non si rilevano quantità apprezzabili. Il meccanismo principale consiste nello stiramento delle pareti atriali ed è presente anche quando l'atrio è isolato e privo delle sue connessioni nervose. Inoltre nell'uomo sono stati riscontrati aumentati livelli ematici di peptide atriale in diverse condizioni che provocano appunto distensione atriale come l'aumento del ritorno venoso durante esercizio fisico, immersione in acqua, passaggio dalla posizione eretta a quella sdraiata e come pure in seguito ad infusione di liquidi e dopo carico salino. A questo proposito un interessante modello di indagine per lo studio delle modalità di rilascio dell'ormo-

del 40% sono stati descritti valori modicamente aumentati soprattutto con bruschi aumenti tra il terzo e il quinto giorno dopo il parto, suggerendo una correlazione tra la ridistribuzione dei volumi e la diuresi¹². La sua maggiore produzione avviene nell'atrio destro ove è quattro volte superiore a quello dell'atrio sinistro, mentre nei ventricoli non si rilevano quantità apprezzabili. Il meccanismo principale consiste nello stiramento delle pareti atriali ed è presente anche quando l'atrio è isolato e privo delle sue connessioni nervose. Inoltre nell'uomo sono stati riscontrati aumentati livelli ematici di peptide atriale in diverse condizioni che provocano appunto distensione atriale come l'aumento del ritorno venoso durante esercizio fisico, immersione in acqua, passaggio dalla posizione eretta a quella sdraiata e come pure in seguito ad infusione di liquidi e dopo carico salino. A questo proposito un interessante modello di indagine per lo studio delle modalità di rilascio dell'ormo-

ne natriuretico è rappresentato dalle rapide variazioni di volume cui è soggetto l'atrio durante gli interventi di cardiocirurgia¹³. Nella fase di preclampaggio, infatti, quando l'atrio è soggetto ad un rapido svuotamento, i livelli plasmatici del peptide tendono a scendere quasi a zero, mentre successivamente il graduale riempimento atriale riporta i valori circolanti della sostanza a livelli basali¹⁴⁻¹⁶ (Fig. 3).

L'ampio "range" esistente tra soggetto normale e condizioni patologiche ha portato a considerare il BNP come il peptide natriuretico più sensibile per il riconoscimento diagnostico delle condizioni di sovraccarico emodinamico¹⁵⁻¹⁷. Infatti fra i test di laboratorio il dosaggio del BNP e del suo precursore (pro-BNP) nel sangue periferico ha dimostrato di avere la più elevata specificità e sensibilità nella diagnosi differenziale della dispnea acuta (Fig. 4).

Esso ha un'emivita misurabile di circa venti minuti ed essendo soprattutto rilasciato dal ventricolo si ritiene che rappresenti in modo relativamente più specifico fenomeni di sovraccarico o danno ventricolare. Inoltre mentre nel soggetto normale le concentrazioni plasmatiche del BNP sono circa il 20% di quelle dell'ANP, nello scompenso cardiaco possono essere addirittura superiori in quanto poiché la massa ventricolare è molto maggiore rispetto a quella atriale uno stimolo cronico produce molte più molecole di BNP che di ANP. Dal recente trial clinico "Breathing Not Properly" un livello serico di BNP superiore a 100 ng/dl risulta avere un valore predittivo positivo superiore ai criteri clinici di Framingham e NANHES nella diagnosi dell'origine della dispnea¹⁸. Un valore di BNP nei

range di normalità esclude con alta affidabilità l'origine cardiogena di una dispnea possedendo un elevato valore

predittivo negativo¹⁹.

Recentemente alcuni ricercatori hanno studiato il profilo neuroumorale durante scompenso acuto e dai dati pubblicati si evince che tutti i pazienti arruolati nello studio avevano valori basali elevati di endotelina, norepinefrina, ANP, e BNP, renina e aldosterone a dimostrazione del fatto che lo scompenso acuto determina un'attivazione di diversi sistemi neuroormonali²⁰. Il comportamento di questi ultimi durante terapia si è però dimostrato diverso, in quanto l'ANP, le endoteline e il BNP sono diminuiti considerevolmente durante terapia con vasodilatatori e diuretici, mentre i valori di norepinefrina si sono mantenuti costanti durante i giorni successivi, diminuendo solo tardivamente. Ancora più spazio alle potenzialità diagnostiche della determinazione dei fattori natriuretici nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco viene anche da uno studio pilota²¹ condotto allo scopo di determinare se le variazioni della concentrazione del BNP si possa correlare con le variazioni acute della pressione capillare polmonare in tali soggetti. In questo studio sono stati esaminati 20 soggetti ricoverati per insufficienza cardiaca in III/IV classe funzionale nei quali veniva valutato l'effetto della terapia attraverso la misurazione della pressione capillare polmonare con metodica di Swan-Ganz e contemporaneamente misurati i valori di BNP a cadenza di ogni 2-4 ore per 24-48 ore. I risultati hanno

messo in evidenza una significativa correlazione fra il decremento della pressione capillare polmonare e i valori

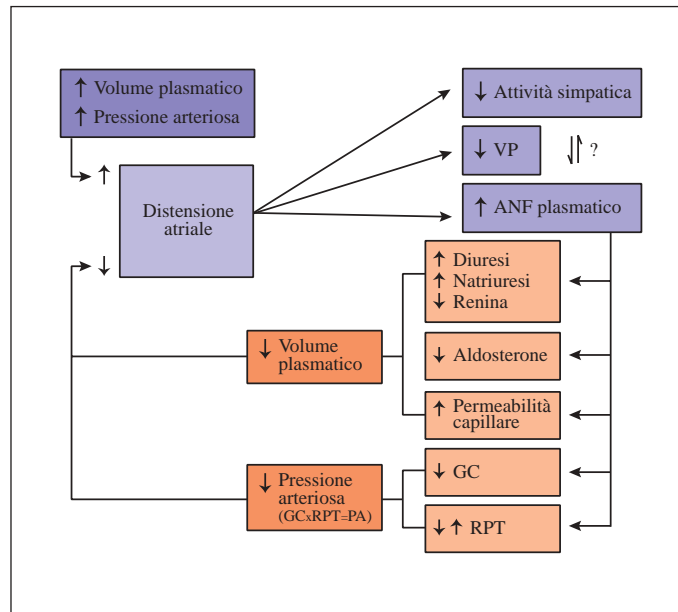


Fig. 3 - Possibile ruolo omeostatico dell'ANF nella regolazione del volume plasmatico e della pressione arteriosa.

ANF=fattore natriuretrico atriale
GC=gettata cardiaca
PA=pressione arteriosa
RPT=resistenze periferiche totali
VP=vasopressina

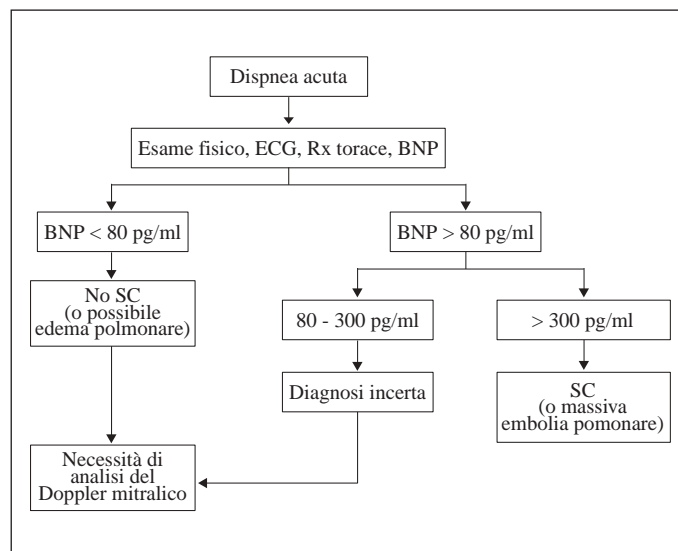


Fig. 4 - Informazioni fornite dall'eco Doppler e dal BNP nei pazienti con scompenso cardiaco acuto (da Maisel AS²⁰, modificata).



di BNP. La combinazione del BNP e dei dati ricavati dall'eco-doppler può fornire come proposto da alcuni autori un algoritmo diagnostico pratico e affidabile, in cui il peptide può essere utilizzato per escludere lo scompenso cardiaco (valori < 80 pg/dl) o per confermarlo (valori > 300 pg/ml). Secondo le linee guida europee per la diagnosi di scompenso cardiaco valori normali di BNP, in virtù dell'elevato valore predittivo negativo escluderebbero la diagnosi di scompenso cardiaco. Per dare un ordine di grandezza la maggior parte degli studi assume un valore soglia del BNP

intorno al 100 pg/ml cosicché soggetti con valori superiori meritano approfondimenti diagnostici con test ad alta specificità come l'ecocardiografia, mentre pazienti con valori inferiori hanno una bassa probabilità di avere disfunzione ventricolare e non dovrebbero essere avviati ad ulteriori test diagnostici. Un sostanziale progresso è stato

quello di introdurre sistemi di dosaggio del BNP eseguibili addirittura al letto del paziente attraverso una tecnologia che non necessita di inviare i campioni ematici presso laboratori di analisi²¹. Questo sistema che prevede l'utilizzo di un precursore del BNP (NT-BNP) fornisce valori del peptide strettamente correlati con valori effettivi e se opportunamente utilizzato facilita enormemente l'utilizzo del dosaggio come test di screening ad alta sensibilità. Il pro-BNP si distingue dagli altri peptidi natriuretici per alcune caratteristiche esclusive che lo rendono estremamente più pratico nell'impiego diagnostico e quindi preferibile per lo sviluppo di un test destinato ad un impiego routinario in ogni laboratorio (Tab. 2). Inoltre i livelli di BNP si sono dimostrati un potente marcatore prognostico e di stratificazione del rischio durante la fase dello scompenso cardiaco.

Harrison et al hanno seguito 325 pazienti per sei mesi dopo una visita di arruolamento in Pronto Soccorso per dispnea evidenziando che più alti livelli di BNP sono associati ad una prognosi progressivamente peggiore con un rischio relativo di decesso a sei mesi per scompenso cardiaco congestizio nettamente superiore nel gruppo con livelli di BNP superiori a 230 pg/ml²¹⁻⁴². Molti studi hanno validato questo metodo sia su popolazioni non selezionate che nella diagnostica differenziale rispetto alla dispnea non cardiaca, con risultati ampiamente soddisfacenti²². I sistemi attual-

mente disponibili sono in grado di dosare proprio il frammento NT-pro-BNP in pochi minuti ed in maniera completamente automatizzata e con le stesse modalità operative di un normale test immunologico di routine rendendo così questo dosaggio alla portata di qualsiasi laboratorio e con costi accessibili anche per il paziente. Inoltre è oramai dimostrato che il dosaggio di BNP fornisce informazioni prognostiche indipendenti dal contesto clinico anche in pazienti in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina, ed in pazienti con disfunzione ventricolare

asintomatica²⁴⁻²⁸. Anni or sono è stato pubblicato il primo studio che ha dimostrato la capacità da parte dei fattori neuroormonali di prevedere la risposta al trattamento con carvedilolo²³⁻²⁹. Su 415 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ischemica sono stati dosati il BNP e la norepinefrina: il carvedilolo ha ridotto i tassi di mortalità tra i pazienti con

più elevati livelli pretrattamento di BNP e più bassa attivazione di norepinefrina. Più recentemente un altro autore ha valutato l'andamento dei valori dell'ormone in trenta pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiomatica in terapia con carvedilolo: le concentrazioni di BNP hanno mostrato una stretta correlazione con il diametro telediastolico del ventricolo sinistro, la frazione di eiezione e l'indice di

massa ventricolare sinistra indicando un possibile spazio ad una terapia "hormone-guided". Infine l'efficacia del peptide come indicatore prognostico per l'insufficienza cardiaca verrebbe confermata dai dati di un lavoro di un gruppo giapponese effettuato in un reparto di medicina interna. Su 84 pazienti di età superiore a sessantacinque anni ricoverati per scompenso cardiaco cronico è stata riscontrata al follow-up, una significativa correla-

zione fra eventi successivi come riospedalizzazioni per nuovo episodio e valori di BNP a scopo prognostico e soprattutto per meglio pianificare i controlli successivi in tutti i pazienti dimessi con diagnosi di insufficienza cardiaca²⁵⁻²⁷. La futura frontiera dell'impiego del dosaggio dei peptidi natriuretici nella pratica clinica sembra indirizzata anche ad altre patologie e in attesa della validazione di studi prospettici potrebbe trovare impiego come indice di severità nell'embolia polmonare, come predittore della morte improvvisa e della severità clinica nelle sindromi coronari-

Caratteristiche del pro-BNP come test diagnostico

- Minor variabilità biologica intra-individuale
- Concentrazione nel sangue fino a 100 volte più elevata
- Più lunga emivita in vivo (1-2 ore)
- Migliore stabilità in vitro
- Nessun problema per conservazione e trasporto dei campioni

Tab. 2

Altre condizioni cliniche associate a valori aumentati di BNP

- Broncopneumopatia cronico ostruttiva
- Carcinoma polmonare
- Embolia polmonare
- Sindromi coronariche acute
- Anemia
- Tireotossicosi
- Pericarditi

Tab. 3

che acute. A questo proposito giova ricordare che in pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica si osserva generalmente un incremento dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici, sia in condizioni basali sia in corso di test da sforzo al cicloergometro, rispetto ai soggetti di controllo, anche se è ancora controverso se ciò sia da ricollegare alla presenza dell'ischemia miocardica di per sé o alla disfunzione ventricolare sinistra indotta dall'ischemia stessa²⁷⁻⁴⁰ (Tab. 3). Inoltre un rapido aumento dei livelli di ANP è stato documentato a distanza di pochi minuti da una procedura di rivascularizzazione mediante PTCA, verosimilmente secondario ad una fase transitoria di ischemia miocardica legata alla temporanea occlusione del vaso trattato e conseguente disfunzione ventricolare sinistra di natura ischemica²⁹⁻⁴¹. Infine il dosaggio plasmatico combinato di BNP, troponina I e PCR potrebbe consentire di ottenere una stratificazione prognostica in maniera semplice efficace e non invasiva in tutti i pazienti con cardiopatia ischemica. Già alcuni anni or sono alcuni autori avevano segnalato il ruolo predittivo del BNP nella stratificazione prognostica del post-infarto suggerendo la possibilità che attraverso il profilo neuroormonale si potesse individuare la tipologia di paziente e soprattutto il momento più opportuno per impostare una terapia betabloccante²⁶. Da ultimo poiché il BNP è un ormone sensibile allo stato volumetrico del circolo sanguigno ed è dotato di una breve emivita è possibile prevedere un suo futuro diagnostico nel guidare ed ottimizzare il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco²⁹.

La cromogranina A

L'ultima nata tra le molecole il cui dosaggio fornisce direttamente o indirettamente informazioni sull'attivazione del sistema neuroendocrino in corso di scompenso cardiaco è la cromogranina A (Cg A) che rispetto agli altri ormoni presenta caratteristiche peculiari. Infatti è una proteina di 49 KDa presente nei granuli secretori delle cellule neuroendocrine capace di fornire informazioni non su un unico sistema ma sull'attivazione neuroendocrina globale poiché viene secreta con tutti gli ormoni polipeptidici del sistema neuroendocrino e pertanto il suo incremento nel siero è un indice di attivazione neuroendocrina generalizzata³⁶⁻³⁷. Anche se si tratta di un concetto completamente nuovo è stato dimostrato che la Cg A aumenta con la progressione e la severità dello scompenso costituendo un potente predittore indipendente di mortalità. La cromogranina A ha inoltre una prolungata emivita plasmatica ed è così stabile da poter essere determinata in condizioni analitiche ben determinate anche nel siero. Sono in corso diversi studi per sta-

bilire il potere predittivo della cromogranina A nella cardiopatia ischemica in quanto sembra che il suo livello aumenti nelle fasi precoci di un infarto miocardico, con livelli stabili dalla II-III giornata, tale da essere considerata utile come possibile indice prognostico³⁸⁻³⁹.

Conclusioni

Lo scompenso cardiaco acuto rappresenta nella sua eterogeneità di entità cliniche una importante realtà epidemiologica. La determinazione dei livelli circolanti dei peptidi natriuretici atriali è attualmente utilizzata per classificare i pazienti con scompenso cardiaco in vari stadi a seconda della gravità della malattia risultando al contempo utile

come indicatore prognostico. Il BNP sintetizzato a livello del miocardio ventricolare è considerato in tutti gli studi collegato alla prognosi dello scompenso cardiaco congestizio ed essendo dotato di un valore predittivo negativo particolarmente marcato risulta di grande utilità nei Dipartimenti di Emergenza per lo screening dei pazienti con sintomatologia dispnoica

acuta (Tab. 4). Il suo dosaggio e soprattutto l'utilizzo recente del suo precursore (pro-BNP) che oltre a possedere una buona accuratezza diagnostica sarebbe più stabile e soprattutto misurabile con tecnica ELISA evitando così la tecnica RIA necessaria per estrarre dal plasma BNP, rappresenta un'evoluzione nella diagnostica dello scompenso cardiaco. In tale modo sarebbe possibile ipotizzare un algoritmo diagnostico dell'insufficienza cardiaca che prevede l'inserimento di questi markers già in fase di screening nei pazienti dispnoici in modo da avere risposte in tempi rapidi, e ricorrere così in seconda istanza alle tecniche di imaging sicuramente più impegnative dal punto di vista della gestione e dell'uso delle risorse.

Utilità del dosaggio di pro-BNP
- Escludere una diagnosi iniziale di disfunzione cardiaca in soggetti con sintomi tipici dello scompenso
- Stratificare il rischio nei pazienti scompensati cronici
- Valutare la prognosi di scompenso cardiaco dopo infarto miocardico acuto
- Guidare il trattamento terapeutico del paziente

Tab. 4

Bibliografia

1. Redfield MM: Heart failure an epidemic of uncertain proportions. *N Engl J Med* 2002; 347 (18): 1442-1444
2. The task force on heart failure of the european society of cardiology: Guidelines for diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-751
3. Ambrosio GB, Casiglia E, Spolaore P: Prevalence of congestive heart failure (CHF) in the elderly. A survey from a population in the Veneto region. *Acta Cardiol* 1994; 49: 324-327
4. McMurray J, Hart W, Rhodes G: An evaluation of the cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Br J Med Econ* 1993; 6: 99-110
5. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF: Short term intravenous for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-1548



6. Felker GM, Adams KF, Konstam MA: The problem of the decompensated heart failure: nomenclature, classification and risk stratification. *Am Heart J* 2003; 145: S 18-25
7. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC Jr: Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-1109
8. Yamani M, Massie BM: Congestive heart failure insights from epidemiology, implications for treatment. *Mayo Clinic Proc* 1993; 68: 1214-1218
9. Anderson JV, Donckier J, McKenna WJ, Bloom SR: The plasma release of atrial natriuretic peptide in man. *Clin Sci* 1986; 71: 151-155
10. Wei CM, Henlein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Edwards WD, Shaff HV, Burnett JC: Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-1009
11. Epstein M, Lontzenhiser RD, Friedland E, Aceto RM, Camargo MJF, Atlas SA: Increase in circulating atrial natriuretic factor during immersion-induced central hypervolaemia in normal humans. *J Hypertension* 1986; 4 (Suppl 2): S 93-S 99
12. Cusson JR, Gutkowska J, Ren: Plasma ANF in normal pregnancy. *N Engl J Med* 1985; 313: 1230-1231
13. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. In mechanism of disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328
14. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in human. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1414
15. Arad M, Elazar E, Shotan A et al: Brain and Atrial Natriuretic Peptides in patients with ischemic disease with and without heart failure. *Cardiology* 1996; 87: 12-17
16. Schriffin EL, Trembley J, Homet P, ST Lonis J: Vascular binding sites for atrial natriuretic peptide in rats down-regulation in volume expanded states is mediated by ANP (abstr). *Clin Res* 1986; 34: 486A
17. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E et al: Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111: 274-279
18. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22; (suppl): 6A-13A
19. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardanetto N et al: Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-374
20. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc PP et al: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167
21. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A et al: A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21-29
22. McDonald K, Ledwidge M, Cohill J et al: Elimination of early rehospitalization in a randomised, controlled trial of multidisciplinary care in high-risk, elderly heart failure population: the potential contribution of specialist care, clinical stability and optimal angiotensin-converting enzyme inhibitor dose at discharge. *Eur J Heart Fail* 2001; 209-215
23. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K: Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1656-1661
24. 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: 1349-1353
25. Kawai K, Hata K, Takahoka H, Kawai H, Yokoyama M: Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during B blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001; 141: 925-932
26. Richards AM, Nichols MG, Yandle TG et al: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-1929
27. Tamura K, Takahashi N, Nakatani Y, Onishi S, Iwasaka T: Prognostic impact of plasma brain natriuretic peptide for cardiac events in elderly patients with congestive heart failure. *Gerontology* 2001; 47: 46-51
28. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyè LA et al: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677
29. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG et al: Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 786-792
30. Clavell AL, Stingo AJ, Wei CM, Heublein DM, Burnett JC: C type natriuretic peptide: a selective cardiovascular peptide. *Am J Physiol* 1993; 264: R 290-R 295
31. Clavell AL, Stingo AJ, Aarhus LL, Burnett JC: Distinct biological action of C-type natriuretic peptide: a new member of natriuretic peptide family (abstr). *Circulation* 1992; 86: I-129
32. Atlas SA, Kleinet HD, Camargo MJ et al: Purification, screening and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 1984; 309: 717-719
33. Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K, Matsuo H: Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 535-542
34. Ueda S, Minamino N, Aburaya M, Kangawa K, Matsukura S, Matsuo H: Distribution and characterization of immunoreactive porcine C-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 759-767
35. Muders F, Kromer EP, Griesse DP, Pfeifer M, Hense HW, Riegger GA, Elsner D: Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997 Sep; 134 (3): 442-449
36. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW: Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287 (5): 628-640
37. Corti A, Ferrari R, Ceconi C: Chromogranin A and tumor necrosis factor-alpha (TNF) in chronic heart failure. *Adv Exp Med Biol* 2000; 482: 351-359
38. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A: Chromogranin A in heart failure: a novel neurohumoral factor and predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002; 23: 967-974
39. Ceconi C, Cicoria MA, Zanolla ML, Corti A, Argani S, Pirani R, Valgimigli M, Ferrari R: Stratificazione prognostica dell'infarto miocardico acuto: valutazione dell'attivazione neuroendocrina mediante il dosaggio sierico della cromogranina A. *Italian Heart Journal* 2001; C376: 116
40. Saito Y, Nakao K, Sugawara A et al: Exaggerated secretion of atrial natriuretic polypeptide during dynamic exercise in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1988; 116: 1052-1057
41. Malatino LS, Leonardi C, Stancaelli B et al: Transient myocardial ischemia stimulates atrial natriuretic factor release. *Am Heart J* 1992; 123: 693-698
42. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P et al: B-type natriuretic peptide (BNP) predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-138