

# Rassegne

## Impiego clinico del dosaggio del peptide natriuretico di tipo B

Angela Beatrice Scardovi

U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma

**Key words:**  
Heart failure;  
Natriuretic peptides.

Natriuretic peptide hormones are a family of vasoactive peptides with many favorable physiological properties and have emerged as useful markers in cardiovascular disease. In particular, brain natriuretic peptide (BNP) is a cardiac neurohormone secreted by the cardiac ventricles as a response to ventricular volume expansion, pressure overload and resultant increased wall tension, directly correlated with both left ventricular filling and pulmonary wedge pressure. It is nowadays considered an important diagnostic tool, adding information to clinical judgment in the evaluation of patients with acute dyspnea, and a useful guide to the treatment of chronic heart failure. Moreover, the prognostic value of BNP has been established in several studies, both in postmyocardial infarction patients with asymptomatic left ventricular dysfunction and in patients with overt heart failure. Furthermore it has been shown that BNP could also predict sudden death and offer an additive and easily obtainable tool for risk stratification of patients with chronic heart failure.

This paper summarizes the current evidence concerning the use of this peptide in a variety of clinical scenarios.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (5): 343-356)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 28 gennaio 2004; nuova stesura il 16 marzo 2004; accettato il 17 marzo 2004.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Angela Beatrice Scardovi

U.O.C. di Cardiologia  
Ospedale Santo Spirito  
Lungotevere in Sassia, 3  
00193 Roma  
E-mail:  
ab.scardovi@libero.it

### Introduzione

La prevalenza dello scompenso cardiaco varia tra 3 e 20 individui per 1000 aumentando a 80-160 per 1000 soggetti con età > 75 anni. Come dimostrato dallo studio Framingham<sup>1</sup> la prognosi è infausta: la sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco 5 anni dopo la diagnosi è del 25% per gli uomini e del 38% per le donne.

In questo contesto è molto importante porre la diagnosi il più rapidamente possibile per poter iniziare i trattamenti (ACE-inibitori, betabloccanti, ecc.) che si sono dimostrati capaci di migliorare in modo consistente la sopravvivenza.

L'attivazione neuroormonale, conseguente al danno miocardico, ha un ruolo fondamentale nella patogenesi dello scompenso cardiaco. I livelli aumentati di vari fattori neuroormonali ad effetto vasocostrittivo, quali la norepinefrina, la renina e l'endotelina-1, hanno dimostrato di essere potenti predittori prognostici. D'altra parte anche l'aumento di concentrazione di fattori ad azione vasodilatante quali il peptide natriuretico di tipo A (ANP), principalmente prodotto dall'atrio, e il peptide natriuretico di tipo B (BNP) hanno verosimilmente valore prognostico. La misurazione dei livelli plasmatici di alcuni ormoni è utile nel-

la diagnosi e può essere di ausilio nella stratificazione del rischio e nella scelta della terapia<sup>2-4</sup>.

L'ANP è composto da 28 aminoacidi, viene prodotto soprattutto in risposta al sovraccarico atriale come pro-ormone che, una volta secreto, viene separato in una forma attiva (ANP C-terminale) ed in una forma inattiva e di più lenta eliminazione (ANP N-terminale - NT-ANP). Nello scompenso cardiaco l'ANP può essere prodotto anche dai ventricoli<sup>5</sup>.

Il BNP è un peptide natriuretico isolato per la prima volta (1988) nel cervello di maiale ma, successivamente, è stato dimostrato che le maggiori fonti di produzione ed il luogo dove viene conservato in granuli, sono i miociti ventricolari del cuore umano, del maiale e del ratto e per questo è considerato un "ormone ventricolare". Questo peptide viene rilasciato dai miociti ventricolari come frammento N-terminale composto da 76 aminoacidi (NT-BNP), mentre la forma attiva è composta da 32 aminoacidi (BNP). Contrariamente a quanto accade per l'ANP l'espressione genica del BNP può aumentare rapidamente in risposta ad uno stimolo appropriato<sup>6</sup>. Sebbene le concentrazioni dell'ANP siano più strettamente collegate alla pressione atriale sinistra e quelle del BNP alla pressione e al volume del ven-

tricolo sinistro, esiste una certa sovrapposizione tra i siti di rilascio. Per esempio il BNP è secreto in minima parte anche dal tessuto atriale ed è immagazzinato insieme con l'ANP anche in granuli presenti nell'atrio<sup>7,8</sup>. Fattori stimolanti la sua produzione sono l'ipertrofia e l'aumento di volume del ventricolo sinistro, lo stiramento dei miociti, l'aumento della pressione sanguigna, la disfunzione diastolica, l'insufficienza renale e l'attivazione delle citochine. Altre cause dell'aumento del BNP sono la tachicardia, i glucocorticoidi, gli ormoni tiroidei ed i peptidi vasoattivi quali l'endotelina-1 e l'angiotensina II<sup>9,10</sup> indipendentemente dagli effetti emodinamici di questi agenti. Pur facendo parte di una stessa famiglia di neuroormoni, il BNP rispetto all'ANP ha un'emivita plasmatica più breve ed è verosimilmente coinvolto nel processo di regolazione della pressione arteriosa e dell'omeostasi dei fluidi e dei sali minerali. Il BNP è più stabile nel plasma in quanto meno sensibile dell'ANP a stimoli di breve durata. Ambedue i peptidi causano natriuresi e vasodilatazione, provocano il rilascio di guanosinmonofosfato ed hanno il potere di sopprimere l'aldosterone. Sono inoltre lisati dall'endopeptidasi neutra e la potente azione natriuretica degli inibitori di questo enzima nello scompenso cardiaco è dovuta ad un aumento del BNP e dell'ANP.

A livello ematico si possono ritrovare sia gli ormoni attivi ANP e BNP che i relativi pro-ormoni, proANP e proBNP, inattivi. Gli ormoni attivi hanno un'emivita plasmatica di pochi minuti mentre i pro-ormoni hanno un'emivita molto più lunga, delle concentrazioni plasmatiche molto più alte e una maggiore stabilità. Nella tabella I è riportata l'emivita plasmatica dei principali peptidi natriuretici utilizzati nella pratica clinica.

I peptidi natriuretici posseggono numerosi effetti biologici, fra cui i più importanti, dal punto di vista cardiovascolare, sono:

- aumento di diuresi e natriuresi secondario al loro effetto di aumentare la filtrazione glomerulare<sup>11</sup>;
- facilitazione della trasudazione di liquidi nell'interstizio, senza però provocare la formazione di un edema conclamato;
- inibizione della secrezione e/o produzione di molti fattori neuroormonali, fra cui aldosterone, angiotensina II, endoteline, renina e vasopressina;
- diminuzione della pressione arteriosa e del precarico del ventricolo sinistro, che deriva da: a) un'azione vasorilassante diretta sulla muscolatura liscia dei vasi ar-

tero-venosi; b) una diminuzione del volume circolante (vasodilatazione periferica e aumento della diuresi); c) una inibizione dell'attività dei fattori neuroormonali con azione vasocostrittiva.

Il BNP ha, inoltre, un'azione diretta lusitropica sul miocardio<sup>12</sup> e, verosimilmente, un effetto antiproliferativo e antifibrotico sui tessuti vascolari<sup>13,14</sup>.

Nello scompenso cardiaco questi effetti benefici sono attenuati fin dalle prime fasi della malattia. Infatti già nei pazienti in classe funzionale NYHA I è presente una resistenza all'attività biologica dell'ANP dimostrata dal fatto che è necessario produrre 6 volte più ormone rispetto ai soggetti normali per ottenere lo stesso effetto natriuretico a parità di sale introdotto con la dieta. Tale resistenza agli effetti biologici benefici dei peptidi natriuretici potrebbe essere dovuta ad una down-regulation dei recettori di attività (tipo A e B) e ad una up-regulation dei recettori di clearance (tipo C) strettamente collegata alla severità della malattia. Anche altri fattori potrebbero entrare in gioco nell'insorgere del meccanismo della resistenza ai peptidi natriuretici come un aumento dell'attività delle endopeptidasi, enzimi responsabili della loro degradazione, o una inibizione post-recettoriale della loro attività biologica. L'entità dei fenomeni descritti è correlata con il grado di avanzamento della malattia: i livelli circolanti di peptidi natriuretici (soprattutto BNP o proANP e proBNP) hanno dimostrato in numerosissimi studi di essere dei predittori molto sensibili di mortalità precoce, più affidabili dei livelli circolanti di altri neuroormoni e degli indici di funzionalità ventricolare quali la frazione di eiezione.

È stato recentemente dimostrato che nei soggetti sani non vi sono differenze significative tra i due sessi per quanto riguarda i valori medi di concentrazione di ANP<sup>15</sup>, mentre la concentrazione di BNP si comporta in modo diverso essendo maggiore nelle donne verosimilmente per l'effetto degli estrogeni<sup>16</sup>. ANP e BNP inoltre tendono ad aumentare con l'età anche in assenza di cardiopatia strutturale<sup>15,16</sup>. Il loro tasso ematico è inoltre accresciuto in caso di insufficienza mitralica, specie se sintomatica, con funzione sistolica del ventricolo sinistro conservata<sup>17</sup>. Le variazioni della concentrazione ematica dei peptidi natriuretici (BNP e NT-proANP) sarebbero dipendenti anche da fattori genetici additivi ereditari, come ha evidenziato uno studio condotto su 1914 soggetti relativi alla casistica dello studio Framingham<sup>18</sup> nella quale sono stati identificati due loci sui cromosomi 2p25 e 12p13 verosimilmente responsabili di tale fenomeno.

Osservazioni interessanti sono emerse dal lavoro di Wang et al.<sup>19</sup>, di recente pubblicazione, effettuato su 3389 soggetti senza scompenso cardiaco, sempre relativi allo studio Framingham, nel quale si valutava la relazione tra indice di massa corporea, BNP e NT-proANP. Nei soggetti obesi vi era una correlazione inversa tra indice di massa corporea e concentrazione plasmatica dei peptidi natriuretici. Questa osservazione poteva essere spiegata dalla marcata presenza di recet-

**Tabella I.** Emivita plasmatica dei principali peptidi natriuretici.

Peptide	Emivita plasmatica (min)
ANP	3
BNP	20
NT-ANP	60
NT-BNP	60-120

ANP = peptide natriuretico di tipo A; BNP = peptide natriuretico di tipo B; NT = frammento N-terminale.

tori di clearance per i peptidi natriuretici nelle cellule adipose, ma anche dalla possibilità di un ridotto rilascio o di una compromissione della capacità di sintesi di tali ormoni da parte dei miociti dei soggetti obesi. Anche nel gruppo degli obesi affetti da ipertensione arteriosa, condizione notoriamente associata ad aumento della concentrazione ematica dei peptidi natriuretici, i livelli di BNP e di NT-proANP erano ridotti. Dallo studio emergevano, quindi, alcune implicazioni: 1) i peptidi natriuretici potrebbero avere una parte importante nella patogenesi dell'ipertensione correlata all'obesità; 2) negli obesi il BNP potrebbe essere un parametro meno attendibile nella diagnosi e nella stratificazione prognostica dello scompenso cardiaco rispetto ai soggetti con normale indice di massa corporea; 3) la riduzione del peso corporeo potrebbe potenziare l'attività degli ormoni natriuretici in questi soggetti.

È importante quindi tenere conto anche di questi fattori di variabilità naturale nell'utilizzo clinico dei peptidi natriuretici.

### Uso clinico del dosaggio del peptide natriuretico di tipo B

**Diagnosi differenziale delle dispnee.** La metodica standard per diagnosticare la disfunzione ventricolare sinistra è l'ecocardiografia per la quale una frazione di eiezione < 45% definisce la disfunzione sistolica. La diagnosi di disfunzione diastolica è meno standardizzata e più controversa. I peptidi natriuretici aumentano sia in caso di disfunzione sistolica che diastolica, sebbene il grado di correlazione con i parametri ecocardiografici sia variabile nei vari studi pubblicati.

Poiché nella pratica vi è un'alta frequenza di diagnosi cliniche falsamente positive, specialmente nelle donne, l'utilizzo del dosaggio dei livelli ematici dei peptidi natriuretici è consigliato nelle recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia<sup>20</sup> per aumentare la percentuale di diagnosi appropriata o per escludere la presenza di scompenso cardiaco: un aumento della concentrazione ematica dei peptidi natriuretici fa porre indicazione ad un approfondimento mediante ulteriori indagini strumentali.

In caso di dispnea acuta, quale si può presentare in pronto soccorso, è fondamentale porre la diagnosi eziologica il più rapidamente possibile, per poter intervenire nel modo più adeguato a ridurre il rischio di morbidità e di mortalità. L'ecocardiografia non è sempre disponibile e comunque il paziente intensamente dispnoico può non essere in grado di mantenere a lungo la posizione idonea all'effettuazione di un corretto esame ecocardiografico; questo peraltro può essere reso difficoltoso dall'obesità, dall'enfisema polmonare o da altre condizioni che rendono scarsamente esplorabile il cuore. Quindi, anche in un contesto dove l'ecocardiografia sia presente, un test sensibile e specifico come il dosaggio degli ormoni natriuretici ed in particolare del

BNP, specie con metodica "point-of-care", può costituire uno strumento utile e di rapido utilizzo a disposizione del medico di pronto soccorso. Davis et al.<sup>21</sup> hanno misurato i livelli ematici di BNP e ANP in 52 pazienti affetti da dispnea acuta rilevando che un valore di BNP  $\geq 22$  pmol/l (corrispondente a 76.4 pg/ml) aveva una sensibilità del 93%, una specificità del 90% rispetto alla diagnosi finale di scompenso cardiaco ed un potere predittivo superiore a quello della frazione di eiezione e dell'ANP. Vi era, inoltre, una correlazione negativa altamente significativa tra frazione di eiezione e BNP.

In uno studio successivo più ampio, condotto da Maisel et al.<sup>22</sup> su 1586 pazienti ricoverati nel dipartimento di emergenza per dispnea, il BNP misurato con metodica rapida "point-of-care", risultava molto utile nell'escludere o confermare la diagnosi di scompenso cardiaco. L'accuratezza diagnostica ad un cut-off di 100 pg/ml era dell'83.4% ed il valore predittivo negativo di un valore di BNP < 50 pg/ml era del 96%. La misurazione del livello ematico di BNP aggiungeva in modo significativo ed indipendente potere predittivo alle variabili cliniche normalmente utilizzate per la diagnosi di scompenso cardiaco.

Nello stesso senso erano andati i risultati dello studio retrospettivo di Dao et al.<sup>23</sup> condotto su 250 pazienti con dispnea acuta. Una concentrazione di BNP di 80 pg/ml prediceva con un'accuratezza del 95% la presenza di scompenso cardiaco; valori al di sotto di questo avevano un potere predittivo negativo del 98%. Il dosaggio del BNP era in grado di individuare correttamente 29 dei 30 pazienti in cui i medici del dipartimento di emergenza avevano mancato la diagnosi clinica di scompenso cardiaco.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico BNP (Breathing Not Properly)<sup>24</sup> che si proponeva di determinare il potere diagnostico aggiuntivo del BNP, dosato con metodica rapida (TRIAGE BNP Test<sup>®</sup>, Biosite), alle altre informazioni tradizionali ottenibili durante la valutazione clinica di oltre 1500 pazienti con dispnea acuta. I pazienti, dopo valutazione da parte del medico del dipartimento di emergenza, venivano divisi in tre gruppi con diverso grado di probabilità di malattia (basso, intermedio, alto). Il giudizio clinico dimostrava di avere un'accuratezza diagnostica alta ma che poteva essere migliorata in modo rapido e sicuro dal dosaggio del BNP. Infatti nel gruppo nel quale la diagnosi era incerta l'aggiunta del BNP era in grado di classificare correttamente il 74% dei pazienti e di fallire solo nel 7% dei casi. Ad una probabilità dell'80% riguardante la diagnosi di scompenso cardiaco il giudizio clinico aveva una sensibilità del 49% ed una specificità del 96%. D'altra parte il livello soglia di 100 pg/ml di BNP aveva una sensibilità del 90% ed una specificità del 73%. Aggiungere il BNP al giudizio clinico significava aumentare l'accuratezza diagnostica dal 74 all'81%. In particolare il dosaggio del BNP si dimostrava particolarmente utile nel-

l'escludere la presenza di scompenso cardiaco: utilizzando un valore soglia di 50 pg/ml il valore predittivo negativo era del 96%.

Questi studi dimostrano che il dosaggio del BNP plasmatico è un test sensibile e specifico per l'inquadramento diagnostico dei pazienti con dispnea acuta e tale da poter essere proponibile per sostituire la radiografia del torace (e forse anche l'ecocardiogramma) come strumento per la diagnosi differenziale della dispnea in pronto soccorso. In particolare il dosaggio del BNP con la metodica "point-of-care" è un ausilio diagnostico potente, rapido, di facile utilizzo e relativamente economico a disposizione del clinico.

Bisogna comunque sottolineare che il BNP aumenta anche in caso di dispnea da embolia polmonare in seguito al sovraccarico acuto del ventricolo destro<sup>25</sup>: in questa condizione morbosa il rischio di morte è del 17% entro i primi 3 mesi di follow-up, in coloro che al momento della diagnosi hanno un valore di BNP > 21 pmol/l<sup>26</sup>.

Appare quindi ragionevole l'algoritmo per la diagnosi differenziale delle dispnee acute proposto da Logeart et al.<sup>27</sup> (Fig. 1) nel quale si propone di affiancare l'ecocardiogramma Doppler al dosaggio del BNP, per aumentarne il potere diagnostico, in quei casi di dispnea dove esso è compreso tra 80 e 300 pg/ml. Nei soggetti con BNP < 80 pg/ml, visto l'alto valore predittivo negativo, la dispnea è quasi sicuramente non di origine cardiaca, se si escludono i rari casi di edema polmonare "flash"; in presenza di un livello di BNP > 300 pg/ml la diagnosi differenziale sarà tra scompenso cardiaco ed embolia polmonare massiva con importante sovraccarico del ventricolo destro.

Per quanto riguarda la popolazione ambulatoriale occorre sottolineare che nel paziente non ospedalizzato

l'insorgenza della malattia può essere insidiosa con sintomi lievi e non sempre di univoca interpretazione; la diagnosi di scompenso cardiaco è quindi spesso difficile soprattutto nei soggetti anziani ed affetti da comorbilità. Solamente nel 25-30% dei pazienti giudicati dal medico di famiglia come affetti da scompenso cardiaco la diagnosi veniva confermata dopo un esame specialistico cardiologico clinico-strumentale<sup>28,29</sup>. In questo contesto il dosaggio del BNP può rappresentare un mezzo utile per selezionare i pazienti con sintomi di scompenso cardiaco che realmente meritino di essere avviati rapidamente all'effettuazione di un ecocardiogramma. Inoltre Cowie et al.<sup>30</sup> hanno dimostrato come la misurazione della concentrazione ematica del BNP avesse un potere diagnostico maggiore rispetto al semplice giudizio clinico specialistico. Utilizzando un valore soglia di BNP di 22 pmol/l (che come già detto in precedenza corrisponde a 76.4 pg/ml) si otteneva un valore predittivo negativo molto alto (98%) con un valore predittivo positivo accettabile (70%), una sensibilità del 97% e una specificità dell'84%. Anche per quanto riguarda il dosaggio di NT-BNP vi sono interessanti dimostrazioni riguardanti la sua utilità in questo contesto. Sono stati, infatti, recentemente pubblicati i dati relativi ad uno studio prospettico, randomizzato condotto su 305 pazienti<sup>31</sup> che si erano rivolti al medico di famiglia in seguito alla comparsa di dispnea associata o meno ad edema periferico. Nei pazienti in cui si utilizzava il dosaggio di NT-BNP l'accuratezza diagnostica aumentava del 21% con un impatto determinante nell'escludere la presenza di scompenso cardiaco.

**Identificazione dei soggetti portatori di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.** La disfunzione ventricolare sinistra asintomatica ha un'incidenza al-

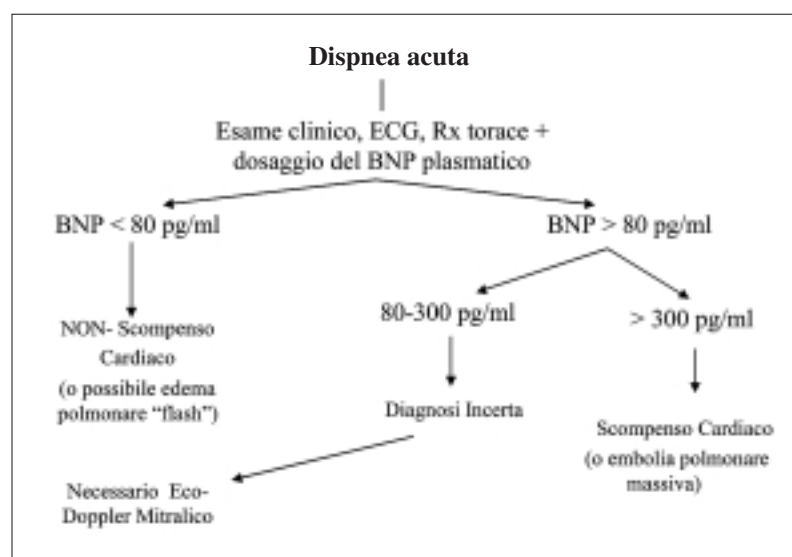


Figura 1. Algoritmo per la valutazione clinico-strumentale del paziente affetto da dispnea acuta. BNP = peptide natriuretico di tipo B. Da Logeart et al.<sup>27</sup>, modificata.



meno pari a quella dello scompenso cardiaco conclamato nella popolazione generale. Sarebbe quindi molto utile poter disporre di un test per identificare i portatori di questa condizione al fine di iniziare la terapia idonea a rallentare la progressione della cardiopatia (ACE-inibitori e betabloccanti). Lo screening potrebbe essere effettuato su pazienti ad alto rischio per disfunzione ventricolare sinistra, quali i diabetici<sup>32</sup>, i pazienti con recente infarto del miocardio<sup>5,33</sup>, i soggetti con insufficienza renale terminale o coloro che sono in trattamento chemioterapico con sostanze cardiotossiche. Per quanto riguarda l'accuratezza diagnostica e la rilevanza prognostica dei peptidi natriuretici nei pazienti con insufficienza renale terminale, notoriamente predisposti all'insufficienza cardiaca e con un'incidenza della mortalità cardiovascolare che supera il 50% della mortalità totale, Clerico ed Emdin<sup>34</sup> hanno recentemente effettuato una revisione della letteratura esistente in merito. Ne è emerso un ruolo ancora incerto del dosaggio dei peptidi natriuretici nella diagnosi di scompenso cardiaco in questa categoria di pazienti. Il dosaggio del BNP, comunque, sembrerebbe avere una migliore accuratezza diagnostica ed una maggiore rilevanza prognostica rispetto al dosaggio dell'ANP. Servono ulteriori studi su larga scala per dirimere la questione tenendo conto dell'alta incidenza di diabete mellito e di ipertensione arteriosa in questo tipo di soggetti, causa sia di insufficienza renale terminale che di eventi cardiovascolari.

Anche in assenza di insufficienza renale il BNP è meno accurato nell'identificare i portatori di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, specialmente se lieve, rispetto a quanto non sia nella diagnosi di scompenso cardiaco conclamato. Questo limite è dovuto al fatto che la concentrazione di BNP nel sangue dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica può essere poco dissimile da quella rilevabile in soggetti sani<sup>35</sup>. Queste osservazioni sono in accordo con il fatto che il BNP ben si correla sia con la classe funzionale NYHA che con le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro.

Pertanto nello screening di popolazione per l'identificazione precoce della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, l'utilità del dosaggio del BNP è controversa e dipende dalla prevalenza e dall'entità della malattia nel campione in oggetto. Infatti in una popolazione di soggetti asintomatici il valore soglia del BNP da utilizzare deve essere molto più basso (circa 20 pg/ml) rispetto a quello che si è dimostrato utile in pazienti con sintomi tipici di scompenso cardiaco. Inoltre bisogna tenere conto che in una popolazione non selezionata, che include soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale cronica, atleti, pazienti con insufficienza renale cronica o con patologie tiroidee, ci si dovrà aspettare un'incidenza alta di falsi positivi per aumento del tasso ematico di BNP non causato da disfunzione ventricolare sinistra.

Recentemente Nielsen et al.<sup>36</sup> hanno reso noti i risultati di uno studio retrospettivo, condotto su 1257 soggetti di età compresa tra 25 e 74 anni, effettuato per valutare il profilo costo-beneficio dello screening, tramite dosaggio del BNP, per l'identificazione precoce dei pazienti portatori di disfunzione ventricolare sinistra nella popolazione generale. I soggetti esaminati venivano divisi in tre gruppi: 1) gruppo con cardiopatia ischemica sintomatica; 2) gruppo ad alto rischio di disfunzione ventricolare sinistra per la presenza di ipertensione arteriosa (valori pressori > 160/95 mmHg) con o senza alterazioni dell'elettrocardiogramma; 3) gruppo definito a basso rischio per assenza dei fattori sopra considerati. La sensibilità del BNP nell'identificare la disfunzione ventricolare sinistra sistolica era rispettivamente dell'83, 94 e 92% nei tre gruppi considerati; per quanto riguarda il valore predittivo negativo si andava dal 99,8% del primo gruppo al 99% del secondo gruppo fino al 95,1% del terzo gruppo. Gli autori concludevano affermando che il dosaggio del BNP può essere utile e conveniente nell'identificare la disfunzione ventricolare sinistra sistolica, all'interno di una popolazione ad alto ed a basso rischio, riducendo in modo consistente la necessità di ricorrere all'ecocardiografia, con inerente riduzione dei costi.

**Disfunzione ventricolare sinistra diastolica.** Le concentrazioni di BNP sono aumentate in modo significativo in tutte quelle condizioni che sono associate a disfunzione ventricolare sinistra puramente diastolica quali la stenosi aortica, la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiomiopatia restrittiva<sup>37-39</sup>. Le concentrazioni di BNP sono maggiori nei pazienti con disfunzione sistolica rispetto a quelle rilevabili nei portatori di disfunzione diastolica pura e sono ancora più alte in coloro che sono affetti da disfunzione sisto-diastolica<sup>37</sup>. Nei pazienti che presentano disfunzione diastolica all'ecocardiogramma Doppler i valori maggiori di BNP sono rilevabili in coloro che hanno un riempimento ventricolare di tipo "restrittivo", significativamente diversi rispetto a quelli rilevabili nel caso di semplice disfunzione da "alterato rilasciamento"<sup>40</sup>. Secondo Yamaguchi et al.<sup>41</sup> l'aumento del BNP è un indicatore di scompenso cardiaco diastolico anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra. Nella nostra casistica di 164 pazienti ambulatoriali, con scompenso cardiaco di eziologia prevalentemente ischemica, vi era una buona correlazione tra il grado di disfunzione diastolica, valutato all'ecocardiogramma Doppler, ed i livelli circolanti di BNP<sup>42</sup>. Si poteva osservare che la concentrazione di BNP aumentava progressivamente con il grado di disfunzione diastolica da livelli di 80 pg/ml, nel gruppo dei pazienti con funzione preservata, a 492 pg/ml in quelli con pattern di tipo restrittivo. In particolare un valore di BNP ≤ 46 pg/ml aveva un valore predittivo negativo del 93% nell'escludere la presenza di disfunzione diastolica di grado avanzato.

Secondo alcuni autori l'accuratezza del BNP nella diagnosi di scompenso cardiaco diastolico è analoga a quella che si osserva per la diagnosi di scompenso cardiaco da disfunzione sistolica<sup>43</sup>. Secondo altri ricercatori, come risulta dall'analisi dei dati relativi alla casistica dello studio BNP<sup>24</sup>, riguardante i 165 pazienti con diagnosi finale di scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata<sup>44</sup>, non sono emersi risultati entusiasmanti su tale argomento. Infatti ad un livello soglia di 100 pg/ml la concentrazione plasmatica del BNP aveva una sensibilità dell'86%, un valore predittivo negativo del 96% ed un'accuratezza del 75% nell'individuare i portatori di funzione diastolica anormale. Di conseguenza gli autori concludevano che il dosaggio del BNP ha un valore aggiuntivo modesto nell'identificazione dei pazienti con scompenso cardiaco e preservata funzione sistolica ventricolare sinistra.

Da quanto sopra illustrato, quindi, sembra prudente affermare che oggi il ruolo principale del BNP è quello di parametro genericamente discriminante nei riguardi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco dagli altri. Sono necessarie dimostrazioni ulteriori che il dosaggio del BNP possa essere rilevante nella diagnosi di disfunzione diastolica isolata.

**Disfunzione ventricolare destra.** Le concentrazioni di BNP aumentano in proporzione all'entità della disfunzione del ventricolo destro in varie patologie che si associano a sovraccarico di volume o di pressione o a disordini strutturali. Ad esempio il BNP plasmatico aumenta in soggetti con ipertensione polmonare primitiva<sup>45</sup>, cuore polmonare<sup>46</sup>, embolia polmonare, come già ricordato in precedenza, cardiopatie congenite<sup>47</sup> e nella displasia aritmogena del ventricolo destro<sup>48</sup>. Comunque l'aumento della concentrazione di BNP nelle patologie coinvolgenti il ventricolo destro sembra essere minore rispetto a quanto accade per la disfunzione ventricolare sinistra.

**Effetto del trattamento sulle concentrazioni di peptidi natriuretici di tipo B.** Nei pazienti con scompenso cardiaco adeguatamente trattati con diuretici e vasodilatatori i livelli plasmatici di BNP si riducono parallelamente alla riduzione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro<sup>49,50</sup>. Anche gli ACE-inibitori<sup>5,51,52</sup>, il valsartan, un inibitore dei recettori dell'angiotensina II<sup>53</sup>, e lo spironolattone, un antagonista dell'aldosterone<sup>54</sup>, hanno dimostrato di essere in grado di ridurre la concentrazione ematica di BNP. Per quanto riguarda l'effetto dei farmaci betabloccanti sull'andamento del BNP la questione è più complessa. Da una parte, poiché la stimolazione adrenergica inibisce il rilascio di peptidi natriuretici, la somministrazione della terapia betabloccante nelle prime fasi può provocare modesti rialzi delle concentrazioni di BNP anche per un possibile effetto di down-regulation sui recettori di clearance ed uno di up-regulation sui recettori di attività<sup>55,56</sup>. Dall'altra parte, poiché il trattamento con be-

tabloccanti alle lunghe distanze è in grado di migliorare i parametri emodinamici e la funzione ventricolare sinistra, l'effetto finale sul BNP è quello di ridurre la concentrazione<sup>57,58</sup>.

Per quanto riguarda la digitale, farmaco ormai divenuto ancillare nel trattamento dello scompenso cardiaco, Tsutamoto et al.<sup>59</sup> hanno segnalato, in un piccolo gruppo di pazienti a cui veniva somministrata in infusione una bassa dose di deslanoside, un aumento delle concentrazioni ematiche di ANP, BNP e guanosinmonofosfato ciclico nonostante una riduzione della pressione di incuneamento capillare polmonare. Gli autori ipotizzavano quindi che la digitale potesse avere un'azione diretta sul rilascio miocardico dei peptidi natriuretici.

**Peptidi natriuretici e prognosi dello scompenso cardiaco.** I livelli plasmatici degli ormoni natriuretici riflettono in modo affidabile la pressione capillare polmonare, la pressione telediastolica ventricolare sinistra e la classe funzionale. In particolare per il BNP sono sempre più frequenti in letteratura le dimostrazioni della sua stretta correlazione con la prognosi in pazienti con scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda la valutazione nel dipartimento di emergenza, la concentrazione di BNP al momento del ricovero si è dimostrata predittiva di eventi in un follow-up di 6 mesi condotto da Harrison et al.<sup>60</sup> in un gruppo di 325 pazienti. Infatti, il 51% di coloro che avevano un valore di BNP > 480 pg/ml al momento del ricovero per dispnea, andava incontro ad un'ulteriore instabilizzazione delle condizioni di scompenso cardiocircolatorio nei successivi 6 mesi. D'altra parte, un livello di BNP iniziale < 230 pg/ml era associato ad una bassa incidenza di eventi (2.5%) durante lo stesso periodo di follow-up. Tsutamoto et al.<sup>3,61</sup> hanno dimostrato che a confronto con norepinefrina, angiotensina II, endotelina e ANP, il BNP era il miglior predittore di prognosi sia in pazienti con scompenso cardiaco avanzato che in quelli asintomatici o paucisintomatici con disfunzione ventricolare sinistra. Infatti in 290 pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA I e II e frazione di eiezione media del 37% seguiti per un periodo medio di 812 giorni, un valore di BNP, rilevato all'inizio dell'osservazione, > 56 pg/ml era un predittore indipendente di progressione della cardiopatia e di morte<sup>3</sup>. Il BNP si rivelava come l'unico parametro bioumorale che, indipendentemente dai dati emodinamici, era in grado di fornire informazioni prognostiche relativamente alla mortalità e alla morbilità: i pazienti con bassi livelli plasmatici di BNP avevano una prognosi eccellente a lungo termine; d'altra parte alte concentrazioni di BNP erano correlate con una mortalità del 60% a 3 anni. In generale valori elevati di BNP identificano soggetti esposti ad un rischio aumentato di morte e morbilità per scompenso cardiaco indipendentemente dalla presenza o meno di sottostante malattia coronarica.

Maeda et al.<sup>62</sup> hanno dimostrato che livelli di BNP alti a 3 mesi dall'ottimizzazione della terapia costituiscono un fattore di rischio indipendente per mortalità anche in presenza di riduzione dei sintomi e di aumento della frazione di eiezione. Inoltre i pazienti con bassa concentrazione di BNP hanno una buona prognosi indipendentemente dal tipo di terapia somministrata. Il dosaggio del BNP, o di NT-BNP, può quindi aiutare ad ottimizzare la terapia.

In pazienti ricoverati con scompenso cardiaco, Cheng et al.<sup>63</sup> hanno dimostrato che livelli di BNP persistentemente alti alla dimissione erano forti predittori di mortalità e di nuovo ricovero a 30 giorni e che la riduzione consistente del BNP durante il periodo di ricovero, intesa come misura dell'efficacia della terapia somministrata, era un predittore di stabilità clinica nel primo mese dopo il ricovero molto più affidabile di quanto non fossero piccole oscillazioni della classe funzionale. D'altra parte Kazanegra et al.<sup>49</sup> hanno potuto verificare l'andamento parallelo della pressione di incuneamento capillare polmonare, durante monitoraggio invasivo, e del BNP dosato ogni 2 ore in pazienti ricoverati in terapia intensiva per scompenso cardiaco acuto e trattati con terapia massimale. Nei 15 pazienti giudicati "responders" alla terapia in base alla riduzione della pressione di incuneamento capillare vi era un decremento del 55% dei livelli di BNP. Gli autori suggerivano dunque l'utilizzo del dosaggio seriato del BNP in sostituzione del monitoraggio invasivo come guida all'ottimizzazione della terapia. Per di più, nonostante i livelli di peptidi natriuretici aumentino naturalmente con l'età, Tamura et al.<sup>64</sup> hanno dimostrato che anche in pazienti con età > 65 anni affetti da scompenso cardiaco, un BNP > 132 pg/ml è un affidabile predittore prognostico e quindi utilizzabile in un contesto di soggetti geriatrici.

Molto recentemente Gardner et al.<sup>65</sup>, in un'analisi multivariata, hanno messo in evidenza come, in una popolazione di 142 pazienti particolarmente compromessi valutati per eventuale inserimento in lista di attesa per trapianto cardiaco, solo il livello ematico di NT-BNP aveva valore predittivo indipendente di ridotta sopravvivenza rispetto ad altri parametri quali il consumo di ossigeno al picco dell'esercizio, la frazione di eiezione e l'"heart failure survival score".

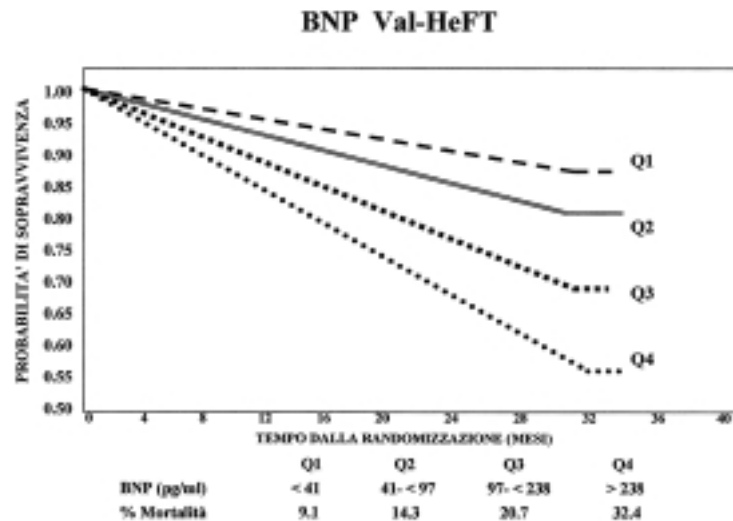
Il ruolo del BNP, come elemento aggiuntivo per affiancare il consumo di ossigeno di picco e migliorarne il potere prognostico, è stato sottolineato da Isnard et al.<sup>66</sup> in una casistica composta da 250 pazienti con scompenso cardiaco cronico lieve-moderato e frazione di eiezione < 45% osservati per un periodo medio di 584 giorni.

Un altro aspetto interessante è il ruolo del BNP come parametro utile per la stratificazione del rischio aritmico. Recentemente Berger et al.<sup>67</sup> hanno dimostrato una correlazione significativa diretta tra i livelli di BNP e morte cardiaca improvvisa in un'ampia casistica. In un gruppo di 452 pazienti ambulatoriali affetti da scom-

penso cardiaco cronico di varia eziologia e frazione di eiezione  $\leq 35\%$ , osservati per circa 3 anni, l'evento morte improvvisa incideva quasi esclusivamente nel gruppo che all'inizio del periodo di follow-up aveva un valore di BNP > 130 pg/ml (43 su 44 morti improvvise totali). Gli autori suggerivano che questo criterio potesse essere utilizzato nel selezionare i pazienti ad alto rischio di aritmie in cui era giustificato l'impianto di defibrillatore per migliorarne la sopravvivenza. D'altra parte, in una popolazione di 241 pazienti con cardiopatia molto più avanzata rispetto alla precedente in classe funzionale NYHA III e IV e con livelli di BNP > 400 pg/ml, Vrtovec et al.<sup>68</sup> hanno rilevato una mortalità, sia improvvisa che per scompenso refrattario, del 32% a 6 mesi in coloro che all'elettrocardiogramma presentavano un intervallo QTc > 440 ms. Una mortalità così elevata era simile a quella dei pazienti dello studio REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure)<sup>69</sup> non sottoposti ad impianto di sistema di assistenza ventricolare sinistra. Pertanto gli autori ipotizzavano che l'abbinamento di due indicatori di cardiopatia severa e di marcata attivazione neuroendocrina, quali gli alti livelli di BNP in associazione al prolungamento dell'intervallo QTc, fossero utili nel selezionare soggetti ad altissimo rischio di eventi avversi che potevano beneficiare dell'assistenza ventricolare sinistra meccanica.

La dimostrazione più convincente del collegamento esistente tra livelli ematici di BNP e prognosi proviene dai risultati del sottostudio neurormonale relativo alla casistica dello studio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)<sup>70</sup>, che, con i suoi 4300 pazienti, costituisce la più ampia banca dati in materia di neurormoni attualmente esistente. La popolazione ambulatoriale di questo studio è stata divisa in quartili a seconda dei livelli ematici di BNP rilevati prima della randomizzazione. Durante un periodo di follow-up di 36 mesi si poteva osservare che a ciascun livello di BNP corrispondeva una curva di sopravvivenza diversa: la prognosi peggiore si aveva nei pazienti in cui era stata rilevata una concentrazione di BNP  $\geq 238$  pg/ml che presentavano una mortalità del 32.4% (Fig. 2). Gli autori concludevano che variazioni della concentrazione ematica del BNP e della norepinefrina corrispondono a variazioni della prognosi in termini di mortalità e morbilità sottolineando l'importanza di inserire tali parametri di valutazione in tutti i grandi studi sullo scompenso cardiaco.

Anche dall'analisi della nostra casistica di 164 pazienti ambulatoriali<sup>71</sup> affetti da scompenso cardiaco sono emersi risultati interessanti: i livelli circolanti di BNP, infatti, si correlavano con alcune variabili derivanti dal test cardiopolmonare, lo strumento più diffuso per la valutazione della capacità funzionale del paziente con scompenso cardiaco, comunemente utilizzate per la stratificazione prognostica (consumo di ossigeno al picco dell'esercizio, soglia anaerobica, rapporto tra ventilazione e produzione di anidride carbonica). Inoltre è emerso che in un gruppo di 94 pazienti con



**Figura 2.** Curve di sopravvivenza relative ai vari sottogruppi della popolazione dello studio Val-HeFT divisa in quartili a seconda dei valori di peptide natriuretico di tipo B (BNP) rilevati all'inizio del periodo di follow-up. Da Anand et al.<sup>70</sup>, modificata.

compromissione funzionale di grado intermedio e consumo di ossigeno al picco dell'esercizio compreso tra 10 e 18 ml/kg/min (la cosiddetta "fascia grigia" del test ergospirometrico nella quale il semplice consumo di ossigeno ha un potere limitato nel delineare con chiarezza la prognosi e nella quale è più importante valutare il tipo di risposta ventilatoria all'esercizio) la concentrazione di BNP risultava ben correlata ai parametri indicativi di risposta iperventilatoria allo sforzo che, come è noto, è in grado di individuare i soggetti a maggior rischio di eventi<sup>72</sup>.

**Il peptide natriuretico di tipo B come guida all'ottimizzazione della terapia.** Un'interessante ipotesi di lavoro degli ultimi anni è stata quella di verificare se il monitoraggio della concentrazione ematica del BNP potesse essere di aiuto nel guidare il clinico ad ottimizzare la terapia del paziente con scompenso cardiaco e quindi a migliorarne la prognosi. Murdoch et al.<sup>52</sup> hanno dimostrato che la terapia con ACE-inibitori titolata sulla base dell'andamento del BNP era in grado, rispetto al trattamento controllato in modo tradizionale, di provocare una inibizione più marcata e duratura del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Troughton et al.<sup>4</sup> hanno evidenziato come la prognosi di pazienti ambulatoriali fosse significativamente migliore in coloro nei quali la terapia veniva "tarata" fino ad ottenere una normalizzazione dei livelli di NT-BNP rispetto a quelli che venivano seguiti con il semplice follow-up clinico. Alcuni aspetti di questo studio sono comunque criticabili: il numero dei pazienti randomizzati ad essere sottoposti a follow-up condotto valutando l'andamento ematico del BNP o a follow-up tradizionale era esiguo; il gruppo avviato alla strategia BNP-guidata già di partenza era trattato con un dosaggio maggiore di diuretici; l'ottimizzazione della terapia, utilizzando i farmaci che hanno dimostrato nei grandi trial di influire positi-

vamente sulla sopravvivenza, dovrebbe essere perseguita in tutti i pazienti raggiungendo i dosaggi consigliati a prescindere dall'andamento del BNP.

Per quanto riguarda il ruolo dei peptidi natriuretici come guida al trattamento del paziente con scompenso cardiaco acuto si è già accennato ai risultati ottenuti da Kazanegra et al.<sup>49</sup> in terapia intensiva monitorando, tramite dosaggio del BNP, la risposta alla terapia.

Anche il profilo neuroormonale pre-trattamento può essere di aiuto nel prevedere il successo di una determinata terapia. Richards et al.<sup>73</sup> hanno dimostrato, in 415 pazienti con scompenso cardiaco osservati per 18 mesi, che solamente i soggetti che al momento dell'arruolamento presentavano alti livelli ematici di BNP e basse concentrazioni di norepinefrina rispondevano positivamente alla terapia con carvedilolo. I soggetti con alti livelli ematici di norepinefrina, al contrario, non traevano vantaggio da tale trattamento. Sempre Richards et al.<sup>74</sup>, osservando per 18 mesi 297 pazienti ambulatoriali con frazione di eiezione < 45% e scompenso cardiaco di varia eziologia, sono arrivati alla conclusione che anche alti livelli pre-trattamento di NT-BNP e di adrenomedullina, un peptide composto da 52 aminoacidi anch'esso predittore di mortalità e morbilità, erano indicatori di efficacia della terapia con carvedilolo.

**Peptidi natriuretici e prognosi nelle sindromi coronariche acute.** Già negli anni '90 era stato dimostrato un collegamento tra sopravvivenza e livelli ematici di ANP e NT-ANP in pazienti colpiti da infarto acuto del miocardio<sup>75,76</sup>. A differenza di questi peptidi di origine atriale, il BNP fornisce informazioni aggiuntive per quanto riguarda la funzione sistolica del ventricolo sinistro. Sono poi stati pubblicati diversi lavori<sup>77-80</sup> che dimostravano come i livelli di BNP, rilevati in fase acuta o subacuta, fossero correlati alla mortalità sia a breve che a lungo termine in pazienti con infarto del mio-



cardio. Successivamente, Richards et al.<sup>81</sup> hanno dimostrato il legame esistente tra i livelli di NT-BNP, dosato in fase subacuta di infarto del miocardio, mortalità e riammissione in ospedale. Sempre Richards et al.<sup>82</sup> hanno dimostrato, in 666 pazienti con infarto del miocardio, con o senza sopraslivellamento del tratto ST (38% anteriore, 53% inferiore, 9% laterale o indeterminato), valutati in fase acuta, l'associazione esistente tra livelli ematici di NT-BNP, BNP e frazione di eiezione nel determinare la prognosi. La combinazione di frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40% ed elevati livelli di NT-BNP (o di BNP) identificava una popolazione di pazienti ad alto rischio di mortalità, pari al 37% a 3 anni. La mortalità scendeva al 6% nei pazienti con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro e livelli normali di NT-BNP e al 14% in quelli con funzione sistolica preservata e livelli elevati di NT-BNP. Per quanto riguarda la recidiva di infarto, livelli elevati di NT-BNP erano in grado di prevederla solamente se associati a ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Inoltre, nella popolazione considerata, BNP e NT-BNP risultavano equipotenti indicatori di prognosi, superiori alla norepinefrina.

In uno scenario di angina instabile, i dati relativi a due piccoli studi hanno evidenziato che sia la concentrazione ematica di BNP che quella di NT-BNP, ma non quella di ANP, sono aumentati in misura maggiore rispetto ai livelli rilevabili in pazienti con malattia coronarica stabilizzata<sup>83,84</sup>. In uno di questi studi si ipotizzava che l'aumento del BNP fosse proporzionale all'estensione della coronaropatia e all'entità del miocardio a rischio<sup>83</sup>. Livelli circolanti elevati di NT-BNP, in pazienti con angina instabile o infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST, si sono poi dimostrati predittori di morte entro 43 giorni dall'evento acuto, fornendo informazioni aggiuntive ai convenzionali parametri utilizzati per la stratificazione del rischio, compresa la troponina I<sup>85</sup>. La testimonianza più significativa comunque ci è giunta da uno studio condotto recentemente su 2525 pazienti con sindrome coronarica acuta di cui una larga fetta era costituita da pazienti con angina instabile e infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST<sup>86</sup>. Le conclusioni confermavano le precedenti osservazioni e dimostravano come il potere predittivo del BNP, per quanto riguarda la sopravvivenza ed i ricoveri per scompenso cardiaco, fosse valido in tutto lo spettro delle sindromi coronariche acute. Inoltre vi era la dimostrazione che un valore soglia di BNP di 80 pg/ml era predittore di recidive ischemiche. Tale valore soglia di BNP si dimostrava valido anche nella popolazione dello studio TACTICS-TIMI 18<sup>87</sup>, composta da 1676 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. Valori di BNP > 80 pg/ml, rilevati in fase acuta, identificavano pazienti più frequentemente portatori di malattia coronarica multivasale, ad alto rischio per morte e scompenso cardiaco nei successivi 6 mesi, indipendentemente dai livelli di troponina I e dal tipo di

strategia terapeutica adottata. Sempre in merito ai pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST sono stati pubblicati i dati relativi a 6809 pazienti dello studio GUSTO-IV<sup>88</sup> nei quali erano stati misurati, in aggiunta agli altri parametri comunemente utilizzati per stratificare la prognosi, anche i livelli plasmatici di NT-BNP. Quest'ultimo risultava il parametro più strettamente correlato con la mortalità ad 1 anno. Al contrario, solamente il livello plasmatico di troponina T, la clearance della creatinina e la presenza di sottoslivellamento del tratto ST erano predittori indipendenti di recidiva infartuale. Combinando la concentrazione plasmatica NT-BNP con la clearance della creatinina, dividendo la popolazione in quartili, si ottenevano delle curve di sopravvivenza nettamente diverse ad 1 anno: la mortalità era del 25.7% per i pazienti relativi ai quartili superiori per ambedue i parametri, mentre era solamente dello 0.3% per quanto riguarda la popolazione appartenente ai quartili inferiori.

Il ruolo del BNP come parametro utile per stratificare la prognosi in un ambito di cardiopatia ischemica stabilizzata, quale l'angina da sforzo, è stato poi sottolineato da Bibbins-Domingo et al.<sup>89</sup> in uno studio condotto su 355 pazienti con ischemia inducibile al test provocativo. Dall'analisi della casistica emergeva una correlazione significativa tra livelli di BNP e comparsa di ischemia inducibile solo nel gruppo di 206 pazienti con pregresso infarto del miocardio. Tale fenomeno poteva essere spiegato considerando le elevate concentrazioni ematiche di BNP come riflesso delle aumentate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro che a loro volta possono provocare un incremento del consumo miocardico di ossigeno con conseguente ischemia.

Quindi, anche il NT-BNP si è inserito tra i marcatori biologici per i quali disponiamo ormai di una chiara evidenza del ruolo prognostico nelle sindromi coronariche acute, grazie a studi condotti su larga scala<sup>90</sup>. I livelli plasmatici di questo ormone sono fortemente correlati alla mortalità a lungo termine in pazienti con tutte le diverse forme di coronaropatia acuta. Il ruolo prognostico del NT-BNP, inoltre, si mantiene anche nei pazienti apparentemente meno compromessi, ovvero in quelli in classe Killip I, suggerendo che esso possa essere un mezzo per identificare i soggetti con ampia zona infartuale su cui incombe il possibile sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra, specialmente se predisposti geneticamente, come i portatori di polimorfismo del gene per l'enzima di conversione dell'angiotensina I/D<sup>91</sup>.

### **Dosaggio del peptide natriuretico di tipo B e del suo frammento N-terminale a confronto**

Le differenze tra i due test ematici sono notevoli. A favore del BNP vi sono varie evidenze: 1) la possibilità di dosarlo tramite metodica rapida "point-of-care"; 2) il fatto che sia meno influenzabile dall'età e dall'insufficienza renale rispetto al NT-BNP; 3) l'esistenza di un

maggiore accordo per quanto riguarda i livelli soglia da utilizzare nei vari contesti clinici; 4) un maggior numero di testimonianze positive in letteratura che lo rendono a tutt'oggi il peptide natriuretico che si è dimostrato più valido nell'utilizzo clinico.

D'altro canto anche il dosaggio di NT-BNP ha dalla sua parte la possibilità di essere dosato in laboratorio su larga scala ad un minor costo rispetto al BNP. Inoltre la sua stretta correlazione con la funzionalità renale lo rende un parametro potenzialmente molto utile per fornire informazioni sulla fisiopatologia cardiorenale. Questo costituisce comunque anche un limite per la metodica, in quanto i cut-off diagnostici per NT-BNP sono strettamente dipendenti dall'età del paziente in relazione al normale declino della filtrazione glomerulare che si verifica nell'anziano e che influenza la concentrazione ematica di tale ormone. I livelli soglia da utilizzare per la diagnosi variano quindi da 125 a 450 pg/ml dopo i 75 anni<sup>92</sup>. Questo comporta che per quanto riguarda i soggetti con età compresa tra 65 ed 85 anni, nei quali l'incidenza di scompenso cardiaco è massima, vi è incertezza relativamente al valore soglia di NT-BNP da scegliere per la diagnosi. Sono necessari quindi ulteriori studi per attribuire un più chiaro ruolo clinico a tale parametro, in special modo nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Lainchbury et al.<sup>93</sup> hanno pubblicato recentemente i risultati di uno studio teso a verificare il potere diagnostico e l'affidabilità delle varie metodiche di dosaggio di BNP e di NT-BNP ponendole a confronto in un gruppo di 205 pazienti affetti da dispnea acuta. Dallo studio emergeva che il BNP, dosato con metodica rapida "point-of-care", era altamente sensibile (94%), ma poco specifico (70%), per quanto riguardava la diagnosi di scompenso cardiaco mentre NT-BNP aveva una maggiore specificità (89%) ma una minore sensibilità (80%); il potere predittivo negativo era almeno del 90% per tutte le metodiche e raggiungeva il 96% dosando il BNP con metodica "point-of-care".

La scelta tra dosaggio del BNP in laboratorio o con metodica "point-of-care" deve, inoltre, tenere conto di alcuni fattori importanti. I coefficienti di variazione inter ed intratest per quanto riguarda il dosaggio radioimmunologico sono maggiori rispetto al metodo immunoradiometrico (IRMA) e il limite per l'individuazione di basse concentrazioni con la prima metodica tende ad essere più alto rispetto alla seconda (BNP 1 vs 0.75 pmol/l). Per quanto riguarda la metodica "point-of-care" Del Ry et al.<sup>94</sup> hanno pubblicato i risultati di uno studio in cui si confrontava questo tipo di dosaggio, condotto tramite il TRIAGE<sup>®</sup>, con la metodica IRMA. Ne emergeva che nel 38.7% dei casi in cui con il metodo TRIAGE<sup>®</sup> (il cui limite inferiore di determinazione proposto dalla ditta produttrice era 5 pg/ml) la concentrazione di BNP risultava nulla, la metodica IRMA era invece in grado di rilevare una concentrazione plasmatica di tale ormone  $\leq 10$  pg/ml. Il tasso di imprecisione del metodo TRIAGE<sup>®</sup>, a confronto con un campione di

plasma a normale concentrazione di BNP, era dell'11.8 e 17.9% rispetto ad un secondo campione con concentrazioni di BNP molto elevate.

Per quanto riguarda concentrazioni di BNP < 100 pg/ml vi era comunque una buona correlazione tra le due metodiche ( $r = 0.904$ ) ma il TRIAGE<sup>®</sup> aveva comunque una sensibilità inferiore rispetto alla metodica IRMA. Gli autori concludevano affermando che le due metodiche hanno sostanzialmente lo stesso potere di discriminare i soggetti sani dai pazienti affetti da cardiomiopatia. A favore del TRIAGE<sup>®</sup> sono la maggiore praticità e rapidità, poiché per effettuare un dosaggio con IRMA sono necessarie 19-26 ore mentre con il TRIAGE<sup>®</sup> il risultato è ottenibile in circa 30 min. D'altra parte il TRIAGE<sup>®</sup> è 1.5-2 volte più costoso dell'IRMA, ma consente di effettuare un dosaggio alla volta a differenza dell'altra metodica con la quale debbono essere effettuati 30-40 dosaggi contemporaneamente. Infine con il TRIAGE<sup>®</sup> il dosaggio può essere condotto sia su sangue intero che su plasma ma non sul BNP tessutale mentre con IRMA il dosaggio è possibile su plasma e tessuti ma non su sangue intero.

Il metodo TRIAGE<sup>®</sup> è quindi più adatto per esami effettuati in ambulatorio o in unità di terapia intensiva o nel dipartimento di emergenza. Il metodo IRMA è preferibile nell'ambito di studi di fisiopatologia che richiedano un alto livello di precisione e di sensibilità e in cui sia possibile effettuare un grande numero di determinazioni contemporanee su plasma immagazzinato o su tessuti.

Nella tabella II<sup>34</sup> sono riassunti i valori di sensibilità analitica delle principali metodiche attualmente disponibili per la misurazione di BNP e di NT-BNP.

## Conclusioni

Accanto alle citate dimostrazioni confortanti che sembrerebbero conferire al BNP formidabili poteri in grado di aiutarci nel formulare la diagnosi di scompenso cardiaco e nel prevedere la prognosi, restano ancora alcune perplessità che, al momento attuale, costituiscono motivo di cautela in attesa di chiarimenti derivanti dai numerosi studi in corso.

Ad alimentare i dubbi è giunto recentemente un editoriale di Packer<sup>95</sup> che invita a considerare con estrema cautela i risultati ottenuti tramite il dosaggio del BNP. In un ambito di diagnosi vi è disaccordo sul cut-off ottimale da utilizzare: il valore di 100 pg/ml può dare luogo ad un numero troppo alto di diagnosi falsamente positive (ad esempio una donna anziana con ipertensione arteriosa ed insufficienza renale può avere livelli ematici di BNP > 200 pg/ml in assenza di scompenso cardiaco); d'altra parte l'utilizzo di un livello soglia di 400 pg/ml implica una diagnosi certa di scompenso cardiaco ma anche una inaccettabilmente alta incidenza di falsi negativi. Ne consegue che il concetto di valore soglia assoluto da utilizzare per la diagnosi di scompenso cardiaco ha perso la sua validità dal momento che la

**Tabella II.** Sensibilità analitica, valori medi con deviazione standard e range di normalità del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e del suo frammento N-terminale (NT-BNP) ottenuti con alcune delle metodiche di misurazione competitive (EIA) e non competitive (IRMA, ECLIA) attualmente disponibili.

Metodo	Sensibilità analitica (pmol/l)	Valore medio (pmol/l)	Range (pmol/l)
IRMA BNP (Shionogi)	0.75	2.9 ± 2.7	0.1-12.4
TRIAGE BNP® (Biosite)	1.44	2.9 ± 3.8	0-14.2
EIA NT-BNP (Code BI 20852) (Biomedica G.)	13.6	246.8 ± 120.1	64-488
EIA Pro-BNP (Code BI 20862) (Biomedica G.)	4.0	117.5 ± 100.3	0.2-368
ECLIA NT-BNP (Elecsys S.) (Roche Diagnostics)	0.6	6.1 ± 4.1	1.7-21.1

Da Clerico ed Emdin<sup>34</sup>, modificata.

maggioranza dei pazienti ha valori di BNP non diagnostici (compresi tra 40 e 400 pg/ml). Oltretutto, in alcuni casi di scompenso cardiaco terminale, sono stati rilevati livelli ematici di BNP ridotti, verosimilmente dovuti ad esaurita capacità di sintesi da parte dei miociti ventricolari.

Per quanto riguarda il follow-up del paziente con scompenso cardiaco cronico, tramite monitoraggio del BNP plasmatico, la cautela è dovuta essenzialmente alla mancanza di dati certi in merito a quale sia la percentuale di variazione intrapaziente da considerare e quale sia la concentrazione ematica ottimale da raggiungere con il trattamento.

In conclusione possiamo riassumere nei punti che seguono gli ambiti di incertezza: 1) resta il dilemma se il BNP debba essere controllato in tutti i pazienti con scompenso cardiaco cronico o se solo negli instabili e con che cadenza temporale; 2) non è completamente chiaro l'effetto dei vari farmaci comunemente utilizzati per il trattamento dello scompenso cardiaco sulle concentrazioni ematiche di BNP; 3) non sono ancora definite le variazioni circadiane del BNP; 4) nei pazienti con cardiopatia ischemica resta il dubbio su quale sia il meccanismo responsabile dell'aumento della concentrazione di BNP: l'ischemia miocardica di per sé, la disfunzione emodinamica o ambedue; 5) non è definito se dobbiamo affidarci al dosaggio di NT-BNP, con una più lunga emivita, oppure a quello del BNP, la forma attiva con un'emivita più breve.

Nonostante queste perplessità, possiamo comunque oggi affermare con certezza che il BNP è un marker polisemantico di scompenso cardiaco in grado di riflettere affidabilmente sia il grado di attivazione neuroormonale che il sovraccarico di pressione ventricolare; per questo motivo sta assumendo un ruolo di primo piano all'interno della valutazione poliparametrica del paziente con scompenso cardiaco cronico in quanto buon predittore di eventi che vanno dall'instabilizzazione delle condizioni di compenso alla morte improvvisa ed utile strumento per condurre all'ottimizzazione della

terapia. Analogamente, il suo dosaggio e l'osservazione del suo andamento nel tempo possono essere un valido aiuto nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindrome coronarica acuta accanto agli altri tradizionali parametri biologici.

## Riassunto

I peptidi natriuretici costituiscono una famiglia di peptidi vasoattivi dotati di molteplici effetti biologici benefici. Negli ultimi anni hanno assunto un ruolo di primo piano nella valutazione dei pazienti affetti da patologie cardiovascolari. In particolare il peptide natriuretico di tipo B (BNP) è un neuroormone cardiaco secreto dal miocardio ventricolare in seguito a sovraccarico di volume e di pressione con conseguente aumento dello stress parietale e ben si correla sia alle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro che alla pressione di incuneamento capillare polmonare. Il dosaggio del BNP nel plasma attualmente costituisce uno strumento importante in grado di aggiungere informazioni al semplice giudizio clinico nella valutazione di soggetti con dispnea acuta ed un'utile guida nel trattamento di pazienti con scompenso cardiaco cronico. Inoltre, il valore prognostico del BNP è stato dimostrato da numerosi studi condotti sia in pazienti con pregresso infarto del miocardio e disfunzione ventricolare sinistra asintomatica che in pazienti con scompenso cardiaco conclamato. Recentemente è emerso anche il ruolo del BNP come predittore di morte improvvisa. Il dosaggio del BNP fornisce pertanto un parametro aggiuntivo e di facile utilizzo per la stratificazione del rischio sia in pazienti con scompenso cardiaco cronico che in pazienti con sindrome coronarica acuta.

Questa rassegna riassume le attuali evidenze presenti in letteratura circa l'impiego del dosaggio del BNP all'interno di vari scenari clinici.

*Parole chiave:* Peptidi natriuretici; Scompenso cardiaco.

## Ringraziamenti

Si ringrazia il Dr. Alessandro Boccanelli per la revisione del manoscritto. Si ringraziano per la collaborazione la Dr.ssa Nadia Aspromonte, il Dr. Claudio Colletta e gli infermieri professionali Sig.ra Tiziana Di Giacomo e Sig. Mauro Romano.

## Bibliografia

1. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 281-90.
2. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-40.
3. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20: 1799-807.
4. 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.
5. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
6. 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.
7. Pucci A, Wharton J, Arbustini E, et al. Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart. *Int J Cardiol* 1992; 34: 237-47.
8. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* 1991; 4: 909-12.
9. 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.
10. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000; 102: 3074-9.
11. 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.
12. 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.
13. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
14. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
15. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-7.
16. 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.
17. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, et al. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2280-7.
18. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003; 108: 13-6.
19. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.
20. Remme WJ, Swedberg K, on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
21. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440-4.
22. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
23. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-85.
24. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416-22.
25. Tulevski II, Mulder BJ, van Veldhuisen DJ. Utility of BNP as a marker for RV dysfunction in acute pulmonary embolism. (letter) *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2080.
26. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 2082-4.
27. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1794-800.
28. Struthers AD. Identification, diagnosis and treatment of heart failure: could we do better? *Cardiology* 1996; 87 (Suppl 1): 29-32.
29. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *QJM* 1993; 86: 17-23.
30. 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.
31. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1793-800.
32. Struthers AD, Morris AD. Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths. *Lancet* 2002; 359: 1430-2.
33. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart fail-



- ure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81: 114-20.
34. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33-50.
  35. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288: 1252-9.
  36. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 113-20.
  37. 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.
  38. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725-32.
  39. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 754-65.
  40. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-74.
  41. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 55-60.
  42. Scardovi AB, Coletta C, Aspromonte N, et al. Can BNP be a useful tool for predicting severe diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure? (abstr) *Eur J Echocardiogr* 2003; 4 (Suppl 1): 59.
  43. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
  44. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. 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.
  45. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-8.
  46. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999; 93: 507-14.
  47. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2002; 106: 92-9.
  48. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1998; 98: 2433-40.
  49. 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: 21-9.
  50. Johnson W, Omland T, Hall C, et al. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623-9.
  51. van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1811-8.
  52. 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 (Part 1): 1126-32.
  53. Latini R, Masson S, Anand I, et al, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106: 2454-8.
  54. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228-33.
  55. Sanderson JE, Chan WW, Hung YT, et al. Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta blocker. *Br Heart J* 1995; 74: 502-7.
  56. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101: 378-84.
  57. 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.
  58. Kawai K, Hata K, Takaoka H, Kawai H, Yokoyama M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J* 2001; 141: 925-32.
  59. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134 (Part 1): 910-6.
  60. 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.
  61. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
  62. Maeda K, Tsutamoto 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. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-91.
  64. 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.
  65. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1735-43.
  66. Isnard R, Pousset F, Chafirovskaia O, et al. Combination of B-type natriuretic peptide and peak oxygen consumption

- improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 729-35.
67. 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.
  68. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1764-9.
  69. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al, for the Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-43.
  70. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al, for the Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Val-sartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-83.
  71. Scardovi AB, Aspromonte N, Coletta C, et al. Correlation between brain natriuretic peptide and cardiopulmonary exercise test parameters in patients with chronic heart failure. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2004; 3 (Suppl): 170A.
  72. Scardovi AB, Aspromonte N, Coletta C, et al. BNP levels as marker of enhanced ventilatory response during exercise test in patients with chronic heart failure and intermediate-level peak  $\dot{V}O_2$ . (abstr) *Eur Heart J* 2003; 24 (Suppl): 125.
  73. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999; 99: 786-92.
  74. 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.
  75. Omland T, Aarsland T, Aakvaag A, Lie RT, Dickstein K. Prognostic value of plasma atrial natriuretic factor, norepinephrine and epinephrine in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 255-9.
  76. Omland T, Bonarjee VV, Nilsen DW, et al. Prognostic significance of N-terminal pro-atrial natriuretic factor (1-98) in acute myocardial infarction: comparison with atrial natriuretic factor (99-126) and clinical evaluation. *Br Heart J* 1993; 70: 409-14.
  77. Omland T, Knudsen CW, Westheim A, et al. The effect of hypertension on B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea; an analysis from the Breathing Not Properly Study. (abstr) *Circulation* 2002; 106: II-477.
  78. Maisel AS, Kazanegra R, McCord J, et al. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 182A.
  79. 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.
  80. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 284-7.
  81. Richards AM, Nicholls 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: 1921-9.
  82. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786-92.
  83. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; 132 (Part 1): 101-7.
  84. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin I are raised in unstable angina. *Heart* 2000; 84: 421-4.
  85. SoRelle R. Long reach of the N-terminal of B-type natriuretic peptide. (comment) *Circulation* 2002; 106: E9059.
  86. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
  87. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264-72.
  88. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-81.
  89. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation* 2003; 108: 2987-92.
  90. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-8.
  91. Palmer BR, Pilbrow AP, Yandle TG, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism interacts with left ventricular ejection fraction and brain natriuretic peptide levels to predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 729-36.
  92. Roche Diagnostics. Pro-brain natriuretic peptide package insert. Indianapolis, IN: Roche Diagnostics Inc, 2002.
  93. 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.
  94. Del Ry S, Giannessi D, Clerico A. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 446-50.
  95. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003; 108: 2950-3.