

Dosaggio dell'NT-proBNP come indicatore prognostico in pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco

Prognostic value of NT-proBNP in follow-up of patients with cardiac heart failure

A. De Bernardi, A. Ferrero, M.T. Spinnler, M.I. Hernandez Lopez

Struttura Complessa di Cardiologia, ASL 8, Ospedale S. Croce, Moncalieri (TO)

Abstract

Lo scompenso cardiaco (SC) è un importante problema di salute pubblica che riguarda l'1-2% della popolazione. Le recenti linee guida sottolineano l'importanza dei peptidi natriuretici atriali nella diagnosi e nella valutazione prognostica in questo tipo di pazienti. Scopo di questo studio è stato quello di valutare il valore predittivo del dosaggio dell'NT-proBNP per la morte improvvisa e la morte da deficit contrattile in pazienti con SC. NT-proBNP è stato dosato alla prima visita in 338 pazienti inviati al nostro ambulatorio per lo scompenso cardiaco. Il follow-up medio è stato di 445 giorni, i livelli di log-NT-proBNP hanno correttamente predetto la mortalità per deficit contrattile, ma non sono stati in grado di identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa.

Parole chiave: Peptide natriuretico atriale; Scompenso cardiaco

Cardiac heart failure (CHF) it's a considerable public health problem, involving 1-2% of the general population. Recent guidelines emphasize the usefulness of atrial natriuretic peptide in diagnosis and prognostic evaluation of this kind of patients. The aim of this study was to test the use of the fragment NT-proBNP in recognition of patients with CHF at risk of sudden death, or death for pump failure. In 338 patients, referred to our CHF service, by general practitioners, NT-proBNP were assessed at the first observation. The medium follow-up was 445 days; the levels of log-NT-proBNP correctly predicted pump failure death, but were not able to predict sudden death.

Key words: Atrial natriuretic peptide; Cardiac heart failure

INTRODUZIONE

Generalità sulla fisiopatologia dello scompenso cardiaco cronico e sui peptidi natriuretici

Lo scompenso cardiaco (SC) cronico costituisce una delle principali problematiche sanitarie dei Paesi industrializzati, in quanto rappresenta lo stato finale comune

alla maggior parte delle malattie cardiovascolari, che sono la prima causa di mortalità. Secondo dati recenti, la prevalenza dell'SC varia fra il 3-20 per 1000 individui nella popolazione generale e fra l'80-160 per 1000 nei soggetti con età superiore a 75 anni; la prognosi dell'SC continua a rimanere infausta essendo la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi pari al 25% per gli uomini e al 38% per le donne.¹

La mortalità e la morbilità secondarie a questa sin-

drome hanno iniziato a declinare dall'inizio degli anni '80 quando sono stati condotti studi clinici di intervento (CONSENSUS,² SOLVD,³ SAVE,⁴ COPENNICUS,⁵ CAPRICORN,⁶ ELITE,⁷ CHARM,⁸ RALES,⁹ ecc.) che hanno utilizzato farmaci, quali gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i beta-bloccanti, gli inibitori recettoriali dell'angiotensina II e gli antialdosteronici, basandosi non tanto su principi fisiopatologici di tipo emodinamico, quanto sul principio dell'attivazione neuroendocrina.

Più recentemente, l'attenzione dei ricercatori si è concentrata su alcune sostanze di tipo proteico prodotte dai miociti cardiaci, in particolare atriali, in risposta allo stiramento e alla deformazione; tali sostanze, dotate di azione vasodilatante e natriuretica sono i peptidi natriuretici cardiaci (PNC) [o peptidi natriuretici atriali, perché isolati dapprima a livello atriale]:

- ANP (*atrial natriuretic peptide*), prodotto dai cardiomiociti atriali;
- BNP (*brain natriuretic peptide*), prodotto dalle cellule ventricolari (isolato per la prima volta dal cervello suino);
- CNP (*C-type natriuretic peptide*), prodotto e secreto dall'endotelio e dall'SNC;
- urodilantina, prodotta e secreta dal rene, assente a livello plasmatico e riscontrabile nelle urine;
- dendroapsis natriuretic peptide, isolato nel plasma di alcuni mammiferi, il cui significato fisiopatologico è al momento incerto.¹⁰⁻¹²

L'effetto finale della cascata molecolare causata dall'entrata in circolo dei PNC è di tipo ipotensivo e antiproliferativo:

- sul sistema cardiovascolare causano infatti vasodilatazione e inibiscono la proliferazione dei miociti vasali e l'ipertrofia delle cellule cardiache, ostacolando il rimodellamento delle camere cardiache;
- sul rene aumentano diuresi e natriuresi agendo direttamente sul tubulo e aumentando il filtrato glomerulare;
- a livello surrenalico inibiscono la secrezione di aldosterone e controregolano il sistema renina-angiotensina-aldosterone.¹³⁻¹⁴

Di particolare interesse in questa sede è il BNP, in

quanto i ventricoli, avendo massa maggiore rispetto agli atri, producono peptidi natriuretici in quantità superiori, quindi meglio rilevabili; bisogna inoltre considerare che il rapporto molecolare di ANP e BNP tende ad aumentare con l'aggravarsi della disfunzione miocardica e dei sintomi di insufficienza cardiaca; ciò lo rende un marcatore più attendibile dello scompenso cardiaco rispetto all'ANP.¹⁴

Dapprima i miocardiociti producono il precursore iniziale, il pre-pro-ormone, contenente nella porzione N-terminale una breve sequenza segnale, che viene rimossa subito dopo la produzione originando il pro-ormone. Sotto stimolazione di un segnale specifico, il proBNP prima di entrare in circolo viene scisso da una proteasi specifica in due porzioni: l'ormone in forma attiva, il BNP, che è costituito dalla porzione C-terminale, e la frazione N-terminale, detta appunto NT-proBNP, più lunga e biologicamente inattiva.¹⁵

Sia l'ormone attivo sia il corrispondente pro-ormone sono rilevabili nel circolo ematico; tuttavia, mentre il primo ha emivita breve in circolo a causa di un'alta velocità di degradazione, i pro-ormoni possiedono una maggiore stabilità e di conseguenza hanno concentrazioni plasmatiche più elevate. Inoltre, i loro valori sono più stabili nel tempo, mentre i livelli dei peptidi attivi fluttuano più rapidamente. L'insieme di questi fattori rende i pro-ormoni preferibili come marker di funzionalità cardiaca, in particolare per le alterazioni croniche.¹⁴⁻¹⁵

Dopo le prime osservazioni di De Bold,¹⁶⁻¹⁸ risalenti ai primi anni '80, si è rapidamente accumulata una considerevole mole di dati circa la possibilità di utilizzare questi peptidi (e in particolare il BNP) come marcatori diagnostici e prognostici nel decorso dell'SC; negli ultimi tempi si stanno raccogliendo altresì molteplici segnalazioni circa l'utilizzo di queste sostanze anche in altri contesti clinici (sindromi coronariche acute, ipertensione arteriosa, aritmie, embolia polmonare, diabete mellito, ecc.).¹⁹⁻²⁵

Un ulteriore impulso all'utilizzo clinico di queste sostanze è venuto dopo l'identificazione dei loro precursori biochimici; i PNC vengono infatti prodotti e immagazzinati nei miocardiociti sotto forma di pro-ormoni.²⁶

La valutazione prognostica dei pazienti affetti da SC è ancora complessa, e uno degli aspetti più difficili è quello di individuare precocemente i pazienti che, a parità di condizioni cliniche, sono a maggior rischio di evoluzione rapidamente sfavorevole o addirittura di eventi fatali.

La necessità di identificare queste due categorie di pazienti nasce dalla possibilità di intervenire con cure intensive precoci, inserimento in lista per trapianto cardiaco o, in caso di rischio di morte improvvisa, con impianto di pacemaker defibrillatore (PM AICD).

Tuttavia, anche se sono stati riconosciuti alcuni parametri clinici associati agli eventi gravi sopra descritti (età avanzata, diabete mellito, insufficienza renale, iponatriemia), nessuno di questi si è dimostrato in grado di predire in modo indipendente la probabilità degli eventi stessi. Recentemente l'attenzione dei ricercatori si è quindi concentrata sui livelli circolanti del pro-ormone BNP, ossia il proBNP, e si sono raccolte in letteratura diverse segnalazioni a proposito della particolare sensibilità nell'identificare i pazienti a rischio di eventi maggiori quali, appunto, mortalità e destabilizzazione clinica.²⁷⁻²⁹

Scopo del presente lavoro è la valutazione del dosaggio del NT-proBNP come marcatore preclinico di eventi fatali connessi all'SC, ossia morte improvvisa e morte secondaria a insufficienza cardiaca, in un gruppo di pazienti seguiti ambulatorialmente per SC stabile.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto tra l'agosto del 2003 e il giugno 2005 su 338 pazienti consecutivi, inviati all'ambulatorio dedicato allo scompenso cardiaco presso la Struttura Complessa di Cardiologia dell'ASL 8. L'ammissione e l'arruolamento sono stati effettuati secondo le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC).¹⁹

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiogramma allo scopo di definire l'anatomia e la funzionalità cardiaca (frazione d'eiezione). Al momento dell'arruolamento è stato effettuato il dosaggio dell'NT-

proBNP (secondo le modalità descritte più avanti in dettaglio), al fine di avere un dato di riferimento, unito agli elementi clinici ed ecocardiografici, per la successiva valutazione prognostica.

I pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 445 giorni (IC 95%, 418-472), con un intervallo massimo di 4 mesi (visite a più breve termine erano previste se indicato) e tutti i dati clinici e laboratoristici sono stati archiviati secondo l'Heart Failure Software dell'ANMCO. Tutti i pazienti arruolati hanno fornito il loro consenso informato.

I campioni ematici sono stati ottenuti al mattino, dopo 15 minuti di riposo in posizione seduta e poi raccolti in provette contenenti litio eparina. Le provette sono state sottoposte a centrifuga per dieci minuti a 4000 giri/minuto alla temperatura di 20°C. I campioni sono poi stati conservati a 2-8°C per un massimo di 2 giorni.

La determinazione dell'NT-proBNP è stata effettuata utilizzando il metodo immunoenzimatico fornito da Roche Diagnostics (Elecsys 2010).

Classificazione della mortalità

La mortalità è stata definita come segue:

- 1) morte improvvisa (*sudden death*, SD), quando l'exitus è sopraggiunto in presenza di testimoni, entro un'ora dalla manifestazione di sintomi acuti, oppure in assenza di testimoni, in pazienti noti per essere asintomatici e clinicamente stabili nelle 24 ore precedenti l'exitus;
- 2) morte per deficit di pompa (*pump failure death*, PD); exitus determinato da progressivo deterioramento emodinamico.

RISULTATI

I dati dei pazienti osservati sono riportati nella Tabella 1. Durante i 445 giorni di follow-up si sono verificati 37 decessi: 25 per PD, 12 per SD, corrispondenti rispettivamente al 10,9% e al 3,5%.

L'analisi ANOVA a una via del log-NT-proBNP sui

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione studiata

Numero di pazienti	338
Età media	70,1 ± 10,6
Età mediana	72
Maschi	72%
Eziologia	
Primaria	22,5%
Ischemica	37,5%
Ipertensiva	25,6%
Valvolare	7,3%
Altro	7,1%
Diabete	
Si	20,5%
No	79,5%
FE e IC medi	38,2 ± 12,2% (36,8-39,6%)
Classificazione NYHA	
I	6,0%
II	61,2%
III	32,3%
IV	0,5%

FE, frazione di eiezione; IC, intervallo di confidenza 95%

tre gruppi, ossia sopravvissuti, PD e SD, mostra una differenza significativa fra i gruppi con un F-ratio di 8,66, $p = 0,0002$, R-quadro 0,049.

I livelli medi di log-NT-proBNP sono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Analisi a una via del log-NT-proBNP secondo il tipo di decesso

R-quadro	0,049			
R-quadro corretto	0,043			
Analisi della varianza				
F	8,68			
P	0,0002			
Media della Anova a una via	n	media	SE	IC 95%
Sopravvissuti	301	6,87	0,07	6,68-6,98
PD	25	7,99	0,26	7,48-8,51
SD	12	6,99	0,38	6,23-7,74

IC, intervallo di confidenza; PD, morte per deficit di pompa; SD, morte improvvisa

Il Tukey test per confronti multipli ha in realtà identificato il gruppo PD come l'unico significativamente differente dagli altri (0,05). I livelli di log-NT-proBNP dei pazienti appartenenti al gruppo SD non erano differenti in modo statisticamente significativo dal gruppo sopravvissuti. Quindi, i livelli iniziali del peptide non sono stati in grado di discriminare i pazienti a rischio di SD, mentre risultavano significativamente più elevati nei pazienti candidati a deterioramento contrattile e a deficit emodinamico.

La regressione logistica nominale con causa di morte come variabile dipendente conferma questo risultato; il livello di log-NT-proBNP non predice, infatti, SD ($p = 0,87$), ma predice correttamente PD ($p < 0,001$) [Figure 1 e 2]. La regressione logistica multivariata prova che il livello di log-NT-proBNP era l'unico predittore per PD tra le variabili cliniche considerate.

Anche la costruzione delle curve di Kaplan Meier utilizzando un valore di cut-off per PD pari a 6,91 (anti-log transformation = 1002 ng/l) ha dimostrato una percentuale significativamente diversa di mortalità per PD, per i pazienti con valori superiori o inferiori di NT-proBNP, rispetto a tale limite.

Infine il Cox proportional hazard ratio è risultato in un rischio relativo (RR) di 1,66 (IC 1,06-2,73).

DISCUSSIONE

La grande maggioranza degli eventi maggiori nei pazienti affetti da SC è dovuta a morte improvvisa arit-

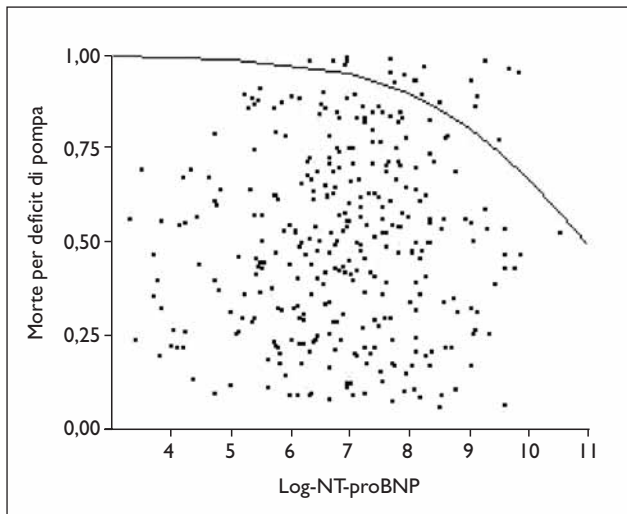


Figura 1. Il livello di log-NT-proBNP predice la morte per deficit di pompa.

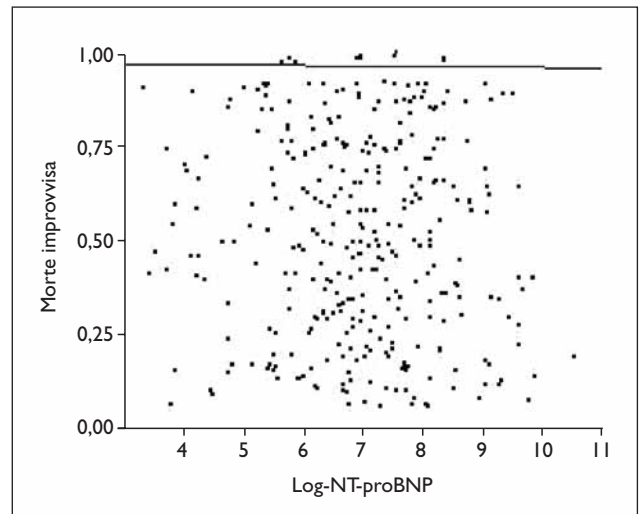


Figura 2. Il livello di log-NT-proBNP non predice la morte improvvisa.

mica (SD) o a deterioramento della funzione contrattile (PD). La SD è proporzionalmente più frequente nei pazienti con classe NYHA bassa, cioè nei pazienti paucisintomatici e clinicamente stabili, mentre la PD è più rappresentata tra i pazienti in classe NYHA avanzata, ma si può manifestare in modo poco prevedibile fra pazienti appartenenti alla stessa classe. L'identificazione dei pazienti a rischio maggiore è quindi un aspetto ancora irrisolto; purtroppo i parametri clinici o strumentali fino a qui studiati hanno fornito risultati controversi.³⁰⁻³²

Per queste ragioni, negli ultimi anni diverse ricerche sono state effettuate allo scopo di valutare il valore prognostico degli ANP, rilasciati dal cuore in risposta all'incremento di tensione intracavitaria e volume intravascolare, e in particolare di alcuni loro precursori più stabili, tra cui NT-proBNP.

Alcuni studi hanno rilevato il potenziale valore prognostico del BNP: Tsutamoto³³ per primo ha dimostrato come un singolo rilievo di BNP plasmatici fosse in grado di predire la mortalità a due anni in pazienti con SC stabile, ma frazione di eiezione, all'ecocardiogramma, inferiore al 45%.

Successivamente, Stanek,³⁴ in uno studio condotto su 91 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, ha riportato che il valore di NT-proBNP, così come il BNP, è un fattore prognostico indipendente.

Gardner³⁵ ha studiato 144 pazienti con SC avanzato, in attesa di trapianto cardiaco, concludendo che una singola rilevazione di NT-proBNP permette di identificare i pazienti a rischio elevato di eventi fatali.

Questi studi, tuttavia, hanno considerato la mortalità globale, senza distinguere tra SD e PD.

Berger³⁶ viceversa ha preso in considerazione questo aspetto su 465 pazienti seguiti in ambulatorio per SC; si sono verificati nel periodo di osservazione 89 decessi, la causa di morte è stata SD nel 49% dei casi, e PD nel 35% (16% per altre cause).

I valori log BNP erano in grado di discriminare all'analisi univariata i pazienti sopravvissuti e quelli vittime di SD e di PD, gli autori concludevano quindi che la misurazione dei BNP plasmatici si poteva considerare uno strumento promettente di stratificazione prognostica. Bettencourt³⁷ ha invece considerato il valore prognostico della capacità funzionale, della funzione ventricolare sinistra e dei livelli di BNP su pazienti con SC lieve moderato; la COX regression analysis ha individuato come indicatori statisticamente significativi: la classe NYHA, l'eziologia ischemica dell'SC, la frazione di eiezione e i valori di BNP.

Ad analoghe conclusioni è giunto nel suo studio Doust,³⁸ che con una sistematica revisione dei lavori che hanno testato il valore prognostico del BNP ha concluso che questo parametro è un valido indicatore di

eventi per qualsiasi stadio di SC considerato, superiore ai tradizionali parametri prognostici.

Successivamente Tapanainen²⁸ ha studiato 521 pazienti dopo infarto miocardico acuto, utilizzando BNP, N-ANP e frazione di eiezione, allo scopo di stratificare il rischio di SD e PD. Dopo un periodo di osservazione di 43 mesi ha concluso che elevati livelli di peptidi atriali e bassa frazione di eiezione all'ecocardiogramma consentivano di individuare il rischio di entrambi gli eventi.

I risultati di questa ricerca differiscono dai precedenti per alcuni aspetti; principalmente è emerso come il cut-off di 1002 ng/l di NT-proBNP risulti essere discriminante per identificare i pazienti a rischio di morte per deficit di pompa, mentre non si sono identificati valori soglia per differenziare i pazienti sopravvissuti da quelli candidati a morte improvvisa.

Le possibili spiegazioni di questa differenza possono essere ricercate, innanzitutto, nelle differenze di età delle casistiche: i pazienti da noi studiati erano infatti mediamente più anziani, $70 \pm 10,6$ anni di età, contro una media di $61,1 \pm 10$ dei pazienti dello studio di Tapanainen e 54 ± 10 dello studio di Berger.

Il campione da noi studiato è tuttavia un esempio tipico dei pazienti trattati per SC in Italia ed è quindi in grado di fornire informazioni probabilmente più vicine alla realtà clinica quotidiana; è possibile perciò ipotizzare che l'utilizzo del dosaggio iniziale dell'NT-proBNP in pazienti di età più avanzata, ossia quelli seguiti ambulatorialmente nel nostro Paese per SC, sia utile per predire il rischio di mortalità per deficit contrattile, mentre, in questa fascia di pazienti, non sia in grado di discriminare il rischio di morte improvvisa.

Esistono poi considerazioni di tipo eziologico che possono spiegare le differenze fra le casistiche e le relative conclusioni: nel lavoro di Berger non ci sono dati circa la prevalenza di pazienti con SC secondario a cardiopatia ipertensiva; nello studio di Tapanainen la proporzione di questi pazienti era pari al 48%; nel nostro, la percentuale di soggetti con cardiopatia ipertensiva era del 25,6%; inoltre, anche la percentuale di cardiopatia dilatativa primitiva era differente: 65% contro il 35% di pazienti con cardiopatia ischemica nel lavoro di Berger, mentre il trial di Tapanainen considerava

solo pazienti con cardiopatia ischemica o ipertensiva.

I pazienti valutati nel nostro lavoro erano affetti da SC su base ischemica nel 37,5%, su base ipertensiva nel 26,5% e nel 7,3% secondario a forma dilatativa primaria.

Nel campione da noi studiato l'incidenza di morte improvvisa è stata molto inferiore a quella per deficit contrattile (48%), questo probabilmente proprio a causa delle differenze di età, di eziologia e di comorbidità che caratterizzavano i nostri pazienti.

È possibile ipotizzare che la stessa minore incidenza dell'evento considerato (SD) abbia ridotto la rilevanza statistica del test in oggetto, nel tipo di soggetti studiati, che peraltro sono più simili, come caratteristiche demografiche e cliniche, ai pazienti seguiti ambulatorialmente e sottoposti a valutazione laboratoristica del livello di NT-proBNP in Italia.

CONCLUSIONI

Il dosaggio dell'NT-proBNP, effettuabile al momento della prima valutazione del paziente ammesso all'ambulatorio dello scompenso cardiaco, sembra essere un mezzo semplice e affidabile per identificare i pazienti con SC a rischio di rapido deterioramento emodinamico e morte per deficit di pompa.

Nell'ottica delle attuali strategie di politica sanitaria che prevedono per i pazienti con SC un follow-up di tipo prevalentemente ambulatoriale, con controlli più o meno ravvicinati a seconda delle caratteristiche cliniche, strumentali e laboratoristiche, al fine di ridurre al minimo i ricoveri ospedalieri, la possibilità di identificare precocemente e con un solo, semplice esame di laboratorio i pazienti con un profilo di rischio maggiore sembra essere dal punto di vista diagnostico e operativo piuttosto promettente.

Non altrettanto significativo, almeno nella nostra casistica che ha considerato pazienti il più possibile simili a quelli mediamente trattati negli ambulatori per l'SC in Italia, si è rivelato il dosaggio dell'NT-proBNP per predire il rischio di morte improvvisa.

L'utilità di questo tipo di dosaggio è comunque oggetto di ulteriori valutazioni, così come l'impiego

di tale rilievo con modalità e fini differenti (ad es., dosaggio seriato a fine valutativo-prognostico dell'NT-proBNP).

Bibliografia

- Scardovi AB. Impiego clinico del dosaggio del peptide natriuretico di tipo B. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:343-356
- The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435
- The SOLVD investigators. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) - rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 1990;66:315-322
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé 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. *N Engl J Med* 1992;327:669-677
- COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial). A multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study to determine the effect of carvedilol on mortality in severe congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13:24
- The CAPRICORN Investigator. Effect of Carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan In The Elderly study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-752
- Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al. Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail* 1999;5:276-282
- Pitt B. ACE-inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J* 1995;16(Suppl N):107-110
- Scardovi AB. Clinical applications of brain natriuretic peptide testing. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:343-356
- De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-322
- Richards H, Lainchbury JG, Nicholls MG, Cameron AV, Yandle TG. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? *Lancet* 2002;359:5-6
- Lucarelli K, Iacovillo M, et al. Peptidi natriuretici e ipertensione arteriosa essenziale. *Ital Heart J Suppl* 2002;3:1086
- Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:151-155
- Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A. Fully automated NT-pro-BNP and IRMA and ANP in heart failure and healthy subjects. *Clin Chem* 2003;49:1552-1554
- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and important natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981;28:89-94
- De Bold AJ, Bruneau BG. Natriuretic peptides. In: Fray JC (ed). *Handbook of physiology*. Oxford: Oxford University Press, 2000:377-409
- De Bold AJ, Ma KK, Zhang Y, De Bold ML, Bensimon M, Koshbaten A. The physiological and pathophysiological modulation of endocrine function of the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:705-714
- A report of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. Revised July 25, 2003, 1-16
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900
- Alpert SJ, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001;104:2996-3007
- Remme WJ, Swedberg K, on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560
- National Institute for Clinical Excellence. Clinical guideline 5. Chronic Heart Failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London: NICE, 2003:1-44
- Pulignano G, Del Sindaco D, Gavazzi L, et al. for the INCHF Investigators. Clinical features and outcome of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002;143:45-55
- Kirsch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112
- Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cell. *J Cell Biol* 1964;23:151-162 (?)
- Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, et al. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:757-763
- Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, et al. B-natriuretic peptides predict sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;35:24-31
- Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. Neurohormonal risk stratification for sudden death and death owing to progressive heart failure in chronic heart failure. *Eur Clin Invest* 2005;35:24-31
- Stevenson WG, Stevenson LW. Prevention of sudden death in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:112-114
- Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, for the GESICA-GEMA investigators. Non sustained ventricular tachycardia in severe heart failure: independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation* 1996;94:3198-3203
- 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;96:509-516
- Stanek B, Frey B, Huelsmann 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;38:436-442
- Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Pebb SD, Mc Donough TA. N-termin-

- nal pro-brain natriuretic. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-1743
36. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. Neurohormonal risk stratification for sudden death and death owing to progressive heart failure in chronic heart failure. *Eur Clin Invest* 2005;35:24-31
37. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, et al. Predictors of prognosis with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000;4:306-313
38. Doust JA, Pietrzak E, Bobson A, Glaziov B. How well does B-type natriuretic peptides predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625-628