

PRACE ORYGINALNE

Rafał Celiński

Ocena radioizotopowej zależności pomiędzy perfuzją i funkcją komory lewej a poziomem BNP w surowicy krwi, w chorobie niedokrwiennej serca

Z Instytutu Fizjoterapii Wydziału Medycznego Uniwersytetu Rzeszowskiego

Następstwem choroby wieńcowej jest upośledzenie kurczliwości mięśnia lewej komory. Wiąże się z tym wzrost stężenia we krwi peptydów natriuretycznych, z których najważniejszy jest BNP. Nie zostało wyjaśnione czy upośledzenie perfuzji mięśnia komory serca bez współistniejących zaburzeń funkcjonalnych, wpływa na poziom tej substancji we krwi.

Badania przeprowadzono u 133 osób z chorobą niedokrwinną serca oraz u 18 osób zdrowych. U nikogo nie stwierdzono obecności innych chorób, mogących mieć wpływ na wyniki prowadzonych badań.

Badania obejmowały wentrykulografię radioizotopową, scyntyografię perfuzyjną mięśnia serca oraz oznaczenia poziomu BNP w surowicy krwi.

Poziom BNP we krwi chorych z chorobą wieńcową był istotnie wyższy niż u osób zdrowych. W grupie chorych z CAD oraz frakcją wyrzutową mniejszą niż 50% poziom BNP był istotnie wyższy, niż w grupie z LVEF $\geq 50\%$. W grupach z upośledzoną dynamiką skurczu/rozkurczu poziom BNP był wyraźnie wyższy, niż w grupie z prawidłową kurczliwością lewej komory, różnice te nie były jednak statystycznie istotne. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy nasileniem i rozległością niedokrwienia a poziomem BNP.

Zaburzenia funkcji komory lewej, będące następstwem choroby niedokrwiennej serca, powodują wzrost poziomu BNP, proporcjonalny do stopnia tych zaburzeń, natomiast upośledzenie ukrwienia lewokomorowego miokardium, bez zaburzeń funkcjonalnych, nie wpływają na poziom tego peptydu we krwi

Słowa kluczowe: BNP, choroba niedokrwienność serca, scyntygrafia perfuzyjna, wentrykulografia radioizotopowa, perfuzja i funkcja lewej komory

Radionuclide evaluation of relationship between the left ventricle perfusion and function and the serum level of brain natriuretic peptide in cases of coronary artery disease

The impairment of myocardial contractility is the consequence of the coronary artery disease (CAD). It is connected with the increase of serum natriuretic peptides of which the most important is brain natriuretic peptide (BNP). The question if the impairment of left ventricle perfusion without coexisting functional disorder influences the rise of the BNP serum level is still not explained. Material and methods: The study was carried out in 133 patients with diagnosed CAD and in 18 healthy volunteers. Conducted research included radionuclide ventriculography, perfusion scintigraphy of the heart muscle and the measurement of plasma BNP level. Results: BNP concentration was significantly higher in patients with CAD than in controls. In patients with CAD and the left ventricle ejection fraction (LVEF) lower than 50% BNP concentration was significantly higher than in patients with LVEF $\geq 50\%$. In groups with impaired systolic/diastolic dynamics the BNP level was distinctly higher comparing to the group with normal myocardial contractility, but these differences were not statistically significant. There was no substantial dependence found between the extent of the ischaemia. Results: The impairment of left ventricle function caused by CAD induced plasma BNP level elevation proportional to the degree of the disorder

whereas the myocardial perfusion disturbances without the functional consequences did not influence the BNP plasma concentration.

Key words: BNP, coronary artery disease, perfusion scintigraphy, radionuclide ventriculography, left ventricle perfusion and function

WSTĘP

Choroba niedokrwienna serca (CAD) jest to zespół chorobowy, charakteryzujący się niedostatecznym ukrwieniem, a co za tym idzie, niedostatecznym zaopatrzeniem mięśnia serca w tlen [1, 2]. Istotą choroby wieńcowej jest nierównowaga pomiędzy zapotrzebowaniem mięśnia lewej komory na tlen a możliwościami jego dostawy.

Bezpośrednim następstwem niedokrwienia jest upośledzenie kurczliwości. Może ono przebiegać jako zaburzenie funkcji rozkurczowej, skurczowej lub współistnienie obu tych zjawisk [3, 4].

Z obniżeniem wydolności mięśnia serca jako pompy wiąże się wzrost stężenia we krwi pewnych substancji biochemicznych, które mogą być traktowane jako markery tego stanu. Do substancji tych należą peptydy natriuretyczne. [5, 6, 7, 8]. Za najważniejszy z nich, z punktu widzenia diagnostyki dysfunkcji komory lewej, uważa się mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP) [9]. Po raz pierwszy BNP wyizolowany został w 1988 r. z mózgu świni [10]. Jest syntetyzowany w komórkach miokardium komór w odpowiedzi na przeciążenie serca. Główną rolą BNP jest przeciwdziałanie efektom pobudzania układu renina-angiotensyna-aldosteron. Bierze on udział w regulacji ciśnienia tętniczego, nasila diurezę i natriurezę, reguluje objętość łożyska naczyniowego i gospodarkę wodną organizmu [11].

Poziom BNP wzrasta w tych chorobach układu sercowo-naczyniowego, w których dochodzi do przeciążenia lewej komory serca. Udowodniono jego przydatność jako specyficznego markera dysfunkcji lewej komory [12, 13, 14, 15]. Podwyższone stężenie BNP zaobserwowano również we krwi chorych z chorobą wieńcową, w których powodowała ona upośledzenie kurczliwości mięśnia komory (obniżenie frakcji wyrzutowej) [16, 17, 13, 15]. Nie zostało natomiast do końca wyjaśnione czy upośledzenie perfuzji mięśnia komory serca bez współistniejących zaburzeń funkcjonalnych, wpływa na poziom BNP w surowicy krwi [18, 19, 20]. Dotychczas pojawiły się jedynie pojedyncze, często sprzeczne ze sobą, doniesienia na ten temat [16, 21, 22, 23, 24, 25].

Diagnostyka choroby wieńcowej oparta jest na metodach nieinwazyjnych oraz inwazyjnych.

Wśród metod nieinwazyjnych za jedno z ważniejszych uważa się badania radioizotopowe, w tym, w pierwszym rzędzie, badania perfuzji i funkcji komory lewej [26, 27, 28]. Za podstawowe badanie funkcjonalne uważa się wentrykulografię radioizotopową przy jednorodnym stężeniu radioizotopu we krwi [29]. Podstawowym badaniem radioizotopowym, służącym do oceny ukrwienia komory lewej jest scyntygrafia perfuzyjna mięśnia serca [30, 31, 26, 27]. Badania radioizotopowe znalazły również zastosowanie w określaniu stężeń w surowicy krwi różnych substancji, między innymi do oznaczeń poziomu BNP.

MATERIAŁ I METODYKA

Badania przeprowadzono u 133 osób z chorobą niedokrwienną serca, w wieku od 38 do 81 lat (średnio $67,24 \pm 16,24$ lat), w tym u 29 kobiet i 104 mężczyzn, kierowanych na radioizotopową ocenę funkcji i perfuzji serca ze wskazań diagnostycznych. Dodatkowo poziom BNP oznaczono u 18 osób zdrowych w wieku od 25 do 67 lat (średnio 38,8 lat), w tym 12 kobiet oraz 6 mężczyzn, traktując ich jako grupę kontrolną (GK). We wszystkich przypadkach rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca potwierdzone było badaniem koronarograficznym. U nikogo nie stwierdzono obecności innych chorób, mogących mieć wpływ na wyniki prowadzonych badań. Na przeprowadzenie badań każdy z pacjentów wyraził pisemną zgodę. Projekt badawczy został zaaprobowany przez Komisję Bioetyki Akademii Medycznej w Lublinie.

Przeprowadzone badania obejmowały: wentrykulografię radioizotopową, scyntyografię perfuzyjną mięśnia serca, oraz oznaczenia poziomu BNP w surowicy krwi. Wentrykulografię radioizotopową wykonano w 107 przypadkach CAD, scyntyografię mięśnia serca – w 129 przypadkach, a oba te badania u 105 osób. Poziom BNP oznaczono u wszystkich badanych.

Wentrykulografia radioizotopowa

Badanie wentrykulograficzne wykonywano techniką bramkową, przy równomiernym rozmieszczeniu radioizotopu we krwi. Jako substancję radioaktywną stosowano erytrocyty chorego, ozna-

kowane ^{99m}Tc in vivo. Pomiar wykonywano techniką bramkową, ze sterowaniem załamkiem R krzywej EKG. Z zarejestrowanych danych obliczano takie parametry globalnej funkcji komory lewej, jak: frakcja wyrzutowa (LVEF; dolna granica normy – 50%), maksymalna (PER) i średnia (AER) szybkość opróżniania komory oraz maksymalna (PFR) i średnia (AFR) szybkość napełniania komory lewej. W analizie maksymalnej i średniej szybkości wyrzucania i napełniania posłużono się medianą (Me) każdego z tych wskaźników.

Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia serca (gSPECT)

Badanie scyntygraficzne przeprowadzono w spoczynku, metodą bramkowej tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (gSPECT), godzinę po dożylnym podaniu ^{99m}Tc -tetrofosminy (Myoview, Amersham – Nycomed) o aktywności 740 MBq (20mCi) w postaci bolusa.

Na podstawie zarejestrowanych danych określano perfuzję i funkcję mięśnia komory lewej. Regionalne rozmieszczenie perfuzji w mięśniu komory lewej serca określano wizualnie, na podstawie przekrojów tomograficznych (Rycina 3) oraz półilościowo. Ocenę półilościową przeprowadzano na podstawie mapy polarnej perfuzji, podzielonej na 13 sektorów. W poszczególnych sektorach określano średnią liczbę zliczeń, wyra-

żając ją w procentach liczby zliczeń sektora o największej aktywności. Upośledzenie ukrwienia w danym sektorze rozpoznawano wówczas, gdy stwierdzona w nim średnia liczba zliczeń była mniejsza, niż 80% wartości maksymalnej [32].

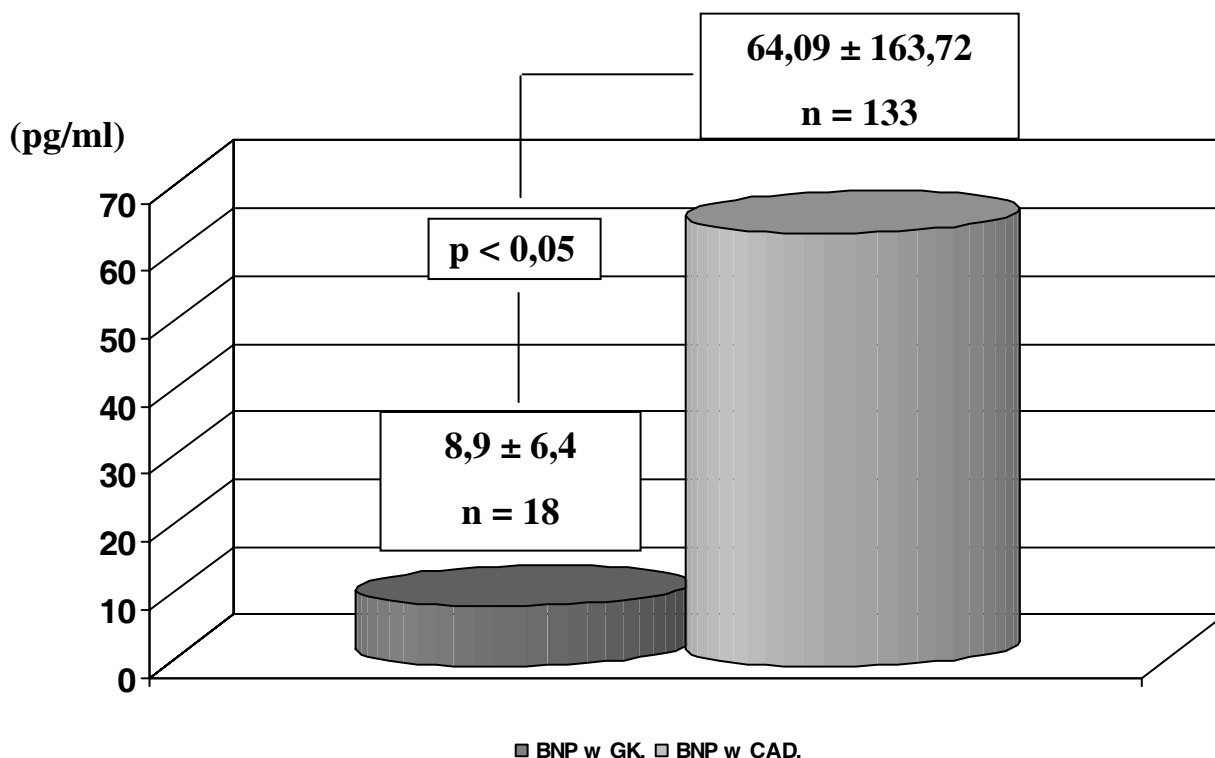
W celu oceny zaburzeń perfuzji określano rozległość niedokrwienia oraz jego nasilenie. Rozległość niedokrwienia wyrażana była procentową liczbą sektorów ze średnią aktywnością mniejszą niż 80% aktywności maksymalnej (wskaźnik SCD) [32]. Za miernik nasilenia zaburzeń perfuzji przyjęto średnią liczbę zliczeń oznaczaną łącznie dla wszystkich sektorów o obniżonej aktywności (wskaźnik TPD) [32].

W celu oceny upośledzenia funkcji komory lewej serca, zastosowano metodę Germano i wsp. do obliczenia frakcji wyrzutowej (LVEF).

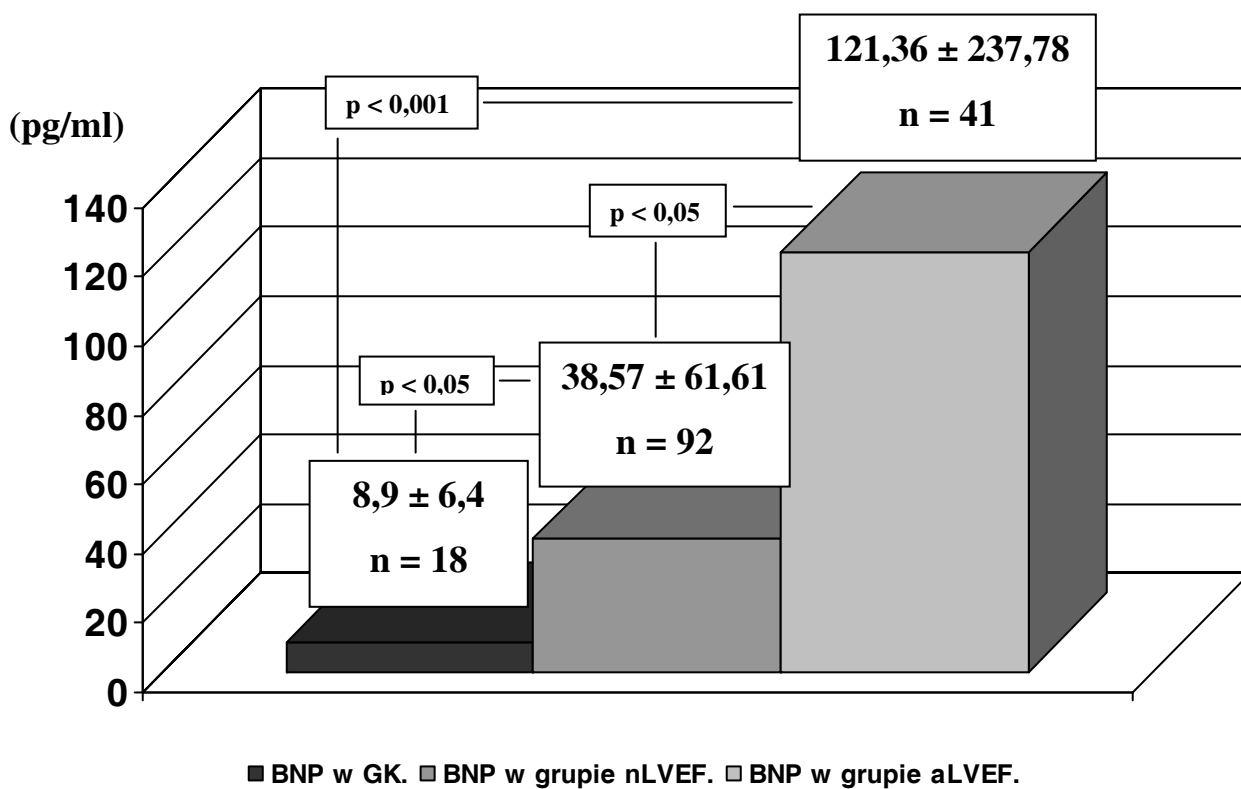
Oznaczanie poziomu BNP w surowicy krwi

Poziom BNP określano w próbkach krwi pobranej na czczo do probówek zawierających aprotyninę w ilości 500KIU/ml. Poziom BNP oznaczano metodą immunoradiometryczną (IRMA), przy pomocy zestawu SHINORIA BNP firmy CIS bio International. Za górną granicę normy poziomu BNP przyjęto wartość 18.4 pg/ml, zgodnie z danymi producenta.

Wyniki oznaczeń poziomu BNP oraz wskaźniki perfuzji i funkcji komory lewej uzyskane

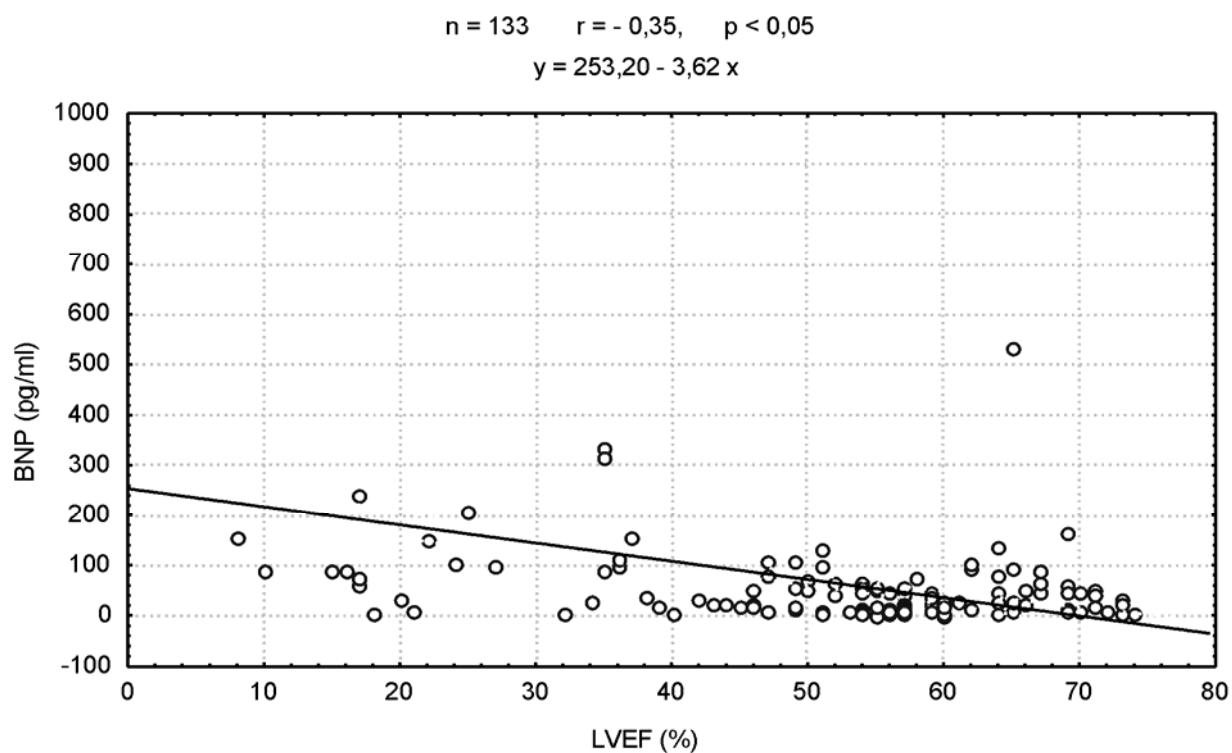


RYC. 1. BNP we krwi w grupie chorych z chorobą niedokrwinną serca (CAD) oraz grupie kontrolnej (GK)
FIG. 1. BNP plasma concentration in patients with coronary artery disease (CAD) and controls (GK)



RYC. 2. BNP we krwi w grupie kontrolnej (GK) oraz grupach z prawidłową (nLVEF) i obniżoną (aLVEF) frakcją wyrzutową.

FIG. 2. BNP blood level in control group (GK) and patients with normal (nLVEF) and decreased (aLVEF) left ventricle ejection fraction



RYC. 3. Zależność między stężeniem BNP a frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

FIG. 3. Correlation between BNP level and LVEF in patients with coronary artery disease (CAD)

wartość graniczna ($x + 2SD$) była równa 21,7 pg/ml, co było porównywalne z wartościami prawidłowymi, określonymi przez producenta. Poziom BNP we krwi chorych z chorobą niedokrwienną serca był istotnie wyższy niż u osób zdrowych (Ryc.1).

W celu określenia zależności pomiędzy stężeniem BNP i lewokomorową frakcją wyrzutową, w grupie 105 osób z CAD porównano ze sobą LVEF zmierzoną techniką gSPECT i otrzymaną za pomocą wentrykulografii radioizotopowej. Porównanie to nie wykazało istotnych różnic pomiędzy wartościami tego wskaźnika, uzyskanymi obu powyższymi badaniami ($49,23 \pm 14,70\%$ vs $52,81 \pm 16,24\%$; $p > 0,05$). Na tej podstawie, w dalszej analizie wyniki pomiarów frakcji wyrzutowej rozpatrywano łącznie, niezależnie od metody, jaką zostały uzyskane.

W grupie CAD z frakcją wyrzutową mniejszą niż 50% (aLVEF) poziom BNP był istotnie wyższy, niż w grupie z LVEF $\geq 50\%$ (nLVEF). Porównanie z grupą kontrolną wykazało statystycznie istotne

podwyższenie wartości BNP w przypadkach zarówno aLVEF, jak i nLVEF (Ryc. 2).

Analiza korelacji pozwoliła stwierdzić w przypadkach choroby niedokrwiennej serca występowanie wprawdzie niezbyt silnej, ale statystycznie istotnej ujemnej zależności między stężeniem BNP a wartością LVEF (Ryc. 3).

W celu oceny wpływu zaburzeń dynamiki skurczu / rozkurczu komory lewej na poziom BNP, przypadki CAD z prawidłową frakcją wyrzutową podzielono na podgrupy, przyjmując jako kryterium podziału wartość mediany (Me) maksymalnej oraz średniej szybkości wyrzucania / napełniania komory (PER; AER / PFR; AFR).

Stwierdzono, że poziom BNP w podgrupach z równymi lub mniejszymi od mediany wartościami średniej i maksymalnej szybkości opróżniania oraz napełniania komory był wyraźnie wyższy niż w grupach, gdzie te szybkości były od niej wyższe. Różnice te nie były jednak statystycznie istotne (tabele 1–4).

TAB. 1. BNP we krwi chorych z prawidłową LVEF w zależności od wartości maksymalnej szybkości wyrzucania (PER)
TAB. 1. BNP blood level in patients with normal left ventricle ejection fraction (LVEF) and higher (nPER) or lower (aPER) value of peak ejection rate (PER)

Grupy	n	LVEF (%) $x \pm SD$	BNP (pg/ml) $x \pm SD$
aPER (PER $\leq 2,33$ EDV/s)	24	$56,12 \pm 3,24$	$39,80 \pm 37,63$
nPER (PER $> 2,33$ EDV/s)	52	$63,95 \pm 6,82$	$32,10 \pm 33,98$
Istotność różnic		$p < 0,001$	n.s.

Objaśnienia skrótów: n – liczba przypadków

LVEF – frakcja wyrzutowa

aPER – grupa pacjentów z mniejszą maksymalną szybkością wyrzucania

nPER – grupa pacjentów z większą maksymalną szybkością wyrzucania

TAB. 2. BNP we krwi chorych z prawidłową LVEF w zależności od wartości średniej szybkości wyrzucania (AER)
TAB. 2. BNP blood level in patients with normal left ventricle ejection fraction (LVEF) and higher (nAER) or lower (aAER) value of average ejection rate (AER)

Grupy	n	LVEF (%) $x \pm SD$	BNP (pg/ml) $x \pm SD$
aAER (AER $\leq 1,83$ EDV/s)	22	$55,31 \pm 3,77$	$39,87 \pm 43,16$
nAER (AER $> 1,83$ EDV/s)	54	$63,12 \pm 6,38$	$32,36 \pm 31,45$
Istotność różnic		$p < 0,001$	n.s.

Objaśnienia skrótów: n – liczba przypadków

LVEF – frakcja wyrzutowa

aAER – grupa pacjentów z mniejszą średnią szybkością wyrzucania

nAER – grupa pacjentów z większą średnią szybkością wyrzucania

TAB. 3. BNP we krwi chorych z prawidłową LVEF w zależności od wartości maksymalnej szybkości napełniania (PFR)
TAB. 3. BNP blood level in patients with normal left ventricle ejection fraction (LVEF) and higher (nPFR) or lower (aPFR) value of peak filling rate (PFR)

Grupy	n	LVEF (%) x ± SD	BNP (pg/ml) x ± SD
aPFR (PFR ≤ 1,77EDV/s)	23	55,95 ± 4,88	42,14 ± 43,72
nPFR (PFR > 1,77EDV/s)	53	63,13 ± 6,32	31,53 ± 30,75
Istotność różnic		< 0,001	n.s.

Objaśnienia skrótów: n – liczba przypadków

LVEF – frakcja wyrzutowa

aPFR – grupa pacjentów z mniejszymi wartościami maksymalnej szybkości napełniania

nPFR – grupa pacjentów z większymi wartościami maksymalnej szybkości napełniania

TAB. 4. BNP we krwi chorych z prawidłową LVEF w zależności od wartości średniej szybkości napełniania (AFR)
TAB. 4. BNP blood level in patients with normal left ventricle ejection fraction (LVEF) and higher (nAFR) or lower (aAFR) value of average filling rate (PER)

Grupy	n	LVEF (%) x ± SD	BNP (pg/ml) x ± SD
aAFR (AFR ≤ 1,04EDV/s)	25	57,44 ± 5,50	46,53 ± 46,39
nAFR (AFR > 1,04EDV/s)	51	62,54 ± 6,70	28,65 ± 26,62
Istotność		p < 0,01	n.s.

Objaśnienia skrótów: n – liczba przypadków

LVEF – frakcja wyrzutowa

aAFR – grupa pacjentów z mniejszą średnią szybkością napełniania

nAFR – grupa pacjentów z większą średnią szybkością napełniania

TAB. 5. Zależność między stężeniem BNP we krwi chorych z chorobą niedokrwienną serca a nasileniem (TPD) i rozległością (SCD) niedokrwienia mięśnia serca

TAB. 5. Relationship between the BNP blood level and degree (TPD) and size (SCD) of heart muscle ischemia, in patients with CAD

x	x ± SD (%)	y	y ± SD (pg/ml)	n	r	p	Równanie regresji liniowej.
TPD	66,80 ± 11,73	BNP	63,71 ± 165,68	129	- 0,08	n.s.	y = 145,76 - 1,22 x
SCD	42,73 ± 23,04				0,16	n.s.	y = 11,87 + 1,21 x

Objaśnienia skrótów: n – liczba porównań

r – współczynnik korelacji

p – istotność

TPD – wskaźnik nasilenia niedokrwienia mięśnia serca

SCD – wskaźnik rozległości niedokrwienia mięśnia serca

TAB. 6. Zależność między stężeniem BNP we krwi chorych z CAD oraz obniżoną frakcją wyrzutową a nasileniem (TPD) i rozległością (SCD) niedokrwienia mięśnia serca w czasie spoczynku

TAB. 6. Relationship between the BNP blood level and degree (TPD) and size (SCD) of heart muscle ischemia, in patients with CAD and decreased LVEF

x	x ± SD (%)	y	y ± SD (pg/ml)	n	r	p	Równanie regresji liniowej.
TPD	59,02 ± 8,52	BNP	123,26 ± 283,69	38	- 0,04	n.s.	y = 31,60 + 1,55 x
SCD	66,16 ± 16,58				0,01	n.s.	y = 129,88 - 0,09 x

Objaśnienia skrótów: n – liczba porównań

r – współczynnik korelacji

p – istotność

TPD – wskaźnik nasilenia niedokrwienia mięśnia serca

SCD – wskaźnik rozległości niedokrwienia mięśnia serca.

TAB. 7. Zależność między stężeniem BNP we krwi chorych z CAD oraz prawidłową frakcją wyrzutową a nasileniem (TPD) i rozległością (SCD) niedokrwienia mięśnia serca w czasie spoczynku

TAB. 7. Relationship between the BNP blood level and degree (TPD) and size (SCD) of heart muscle ischemia, in patients with CAD and normal LVEF

x	x ± SD (%)	y	y ± SD (pg/ml)	n	r	p	Równanie regresji liniowej.
TPD	70,05 ± 11,38	BNP	38,84 ± 61,89	91	- 0,01	n.s.	y = 43,98 - 0,07 x
SCD	32,95 ± 17,71				0,08	n.s.	y = 29,14 + 0,29 x

Objaśnienia skrótów: n – liczba porównań

r – współczynnik korelacji

p – istotność

TPD – wskaźnik nasilenia niedokrwienia mięśnia serca

SCD – wskaźnik rozległości niedokrwienia mięśnia serca

Ocena wpływu zaburzeń perfuzji na poziom mózgowego peptydu natriuretycznego nie wykazała występowania istotnych zależności pomiędzy nasileniem i rozległością niedokrwienia a poziomem BNP. Zależności takiej nie stwierdzono zarówno w całym materiale, jak też w podgrupach o obniżonej i prawidłowej frakcji wyrzutowej. (tabele 5–7).

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

W dotychczasowym piśmiennictwie udowodniona została rola mózgowego peptydu natriuretycznego w diagnostyce oraz określaniu stopnia zaawansowania niewydolności serca. W szeregu prac badano związek stężenia BNP z parametrami określającymi upośledzenie kurczliwości komory lewej. W większości publikacji wzrost poziomu BNP we krwi wiązał się ze spadkiem frakcji wyrzutowej lewej komory serca. [16, 17, 33, 15, 34].

W niniejszej pracy podjęto badania, pozwalające stwierdzić czy i w jakim stopniu upośledzenie funkcji serca w przebiegu CAD wpływa na wydzielanie BNP do krwi, czy w ewentualnych zmianach stężenia tego peptydu przeważającą rolę odgrywa zaburzenie funkcji skurczowej, czy też rozkurczowej oraz czy samo niedokrwienie mięśnia serca, bez współistniejących zaburzeń funkcjonalnych, powoduje zmiany jego poziomu.

Z przyczyn oczywistych badaniami objęci byli chorzy z CAD, kierowani na wentrykulografię radioizotopową i/lub scyntyografię perfuzyjną ze wskazań diagnostycznych. Dlatego też nie we wszystkich przypadkach przeprowadzono pomiary obu tymi metodami. 107 chorych miało wykonaną tylko wentrykulografię, 129 – tylko gSPECT.

Frakcję wyrzutową, będącą ważnym parametrem określającym kurczliwość mięśnia lewej komory, oznaczono za pomocą zarówno wentrykulografii, jak i gSPECT. Wykazano przy tym, że

w badanym materiale, wartości LVEF uzyskane obydwoma powyższymi metodami nie różnią się od siebie. Podobne wyniki, wskazujące na brak różnic w wielkości frakcji wyrzutowej obliczanej powyższymi metodami, uzyskali również autorzy innych publikacji [35, 36]. Na tej podstawie wyniki pomiarów LVEF otrzymane metodą wentrykulografii i metodą gSPECT analizowano łącznie.

Spośród wszystkich chorych z chorobą niedokrwinną serca zgłoszonych na badania izotopowe, do pracy włączeni zostali jedynie ci, u których wykluczono współistnienie innych schorzeń, mogących wpływać na poziom BNP we krwi.

W dotychczasowym piśmiennictwie badano zachowanie się mózgowego peptydu natriuretycznego głównie w przypadkach ostrych zespołów wieńcowych [37, 38, 39, 40]. W większości opisanych w dotychczasowej literaturze przypadków ostre niedokrwienie mięśnia serca wiązało się z upośledzeniem kurczliwości lewokomorowego miokardium, objawiającym się spadkiem frakcji wyrzutowej. Tylko niewielka ilość badań dotyczyła chorych z zachowaną prawidłową frakcją wyrzutową. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono tylko niewielką ilość prac, często ze sobą sprzecznych, opisujących ten problem [16, 21, 41, 25, 42].

Najwcześniej poznaną i udowodnioną rolę oznaczeń poziomu BNP we krwi jest diagnostyka skurczowej niewydolności lewej komory serca [16, 17, 33, 15, 34]. Niniejsze badania wykazały, że w chorobie niedokrwiennej, poziom BNP ściśle koreluje z wielkością frakcji wyrzutowej i jest istotnie wyższy w przypadkach z obniżoną jej wartością. Podobne wyniki otrzymano w poprzednich pracach [43, 44, 45], a także były obserwowane przez innych autorów [16, 17, 33, 15, 34].

Wyniki, jakie uzyskano wskazywały przy tym na istotnie wyższy poziom BNP w grupie chorych

z CAD – zarówno u pacjentów z obniżoną jak i prawidłową frakcją wyrzutową. Istotnie wyższe stężenie tego peptydu stwierdzono również w grupie dLVEF, w porównaniu z grupą z prawidłową LVEF. Powyższe wyniki sugerują, że poziom BNP wzrasta nie tylko w przypadkach z objawami skurczowej niewydolności serca, u których dochodzi do upośledzenia kurczliwości przejawiającej się spadkiem frakcji wyrzutowej, ale że na poziom tego peptydu we krwi mają wpływ inne zaburzenia, występujące u chorych z CAD, przy zachowanej frakcji wyrzutowej.

Otrzymane rezultaty wskazują, że taką rolę może odgrywać stosunkowo niewielkie upośledzenie funkcji komory lewej, przejawiające się nieprawidłowościami dynamiki skurczu i/lub rozkurczu, przy zachowanej prawidłowej LVEF.

Całą grupę przypadków z prawidłową LVEF podzielono kolejno na podgrupy w zależności od wartości PER i AER oraz PFR i AFR. Jako kryterium podziału przyjęto stwierdzoną w badanym materiale medianę każdego z tych wskaźników. Wartością mediany posłużono się, ponieważ nie dysponowano własnymi normami tych wskaźników, a w dostępnej literaturze nie znaleziono odpowiednich danych.

Stwierdzono, że w grupach z PER oraz AER mniejszym od mediany poziom BNP był wyraźnie wyższy niż w grupach, w których te wskaźniki były od niej większe. Różnice te nie były istotne, jednak wskazują na wpływ zaburzeń dynamiki skurczu na wydzielanie BNP przez kardiomiocyty komór serca.

Brak statystycznej istotności może być wynikiem stosunkowo małej liczebności badanego materiału.

Wyraźniejszą zależność stwierdzono, porównując poziom BNP z wartościami maksymalnej i średniej szybkości napełniania, niż z odpowiednimi wskaźnikami szybkości wyrzucania. Wyniki te, wskazując na silniejszy wpływ na poziom BNP zaburzeń rozkurczu serca, niż zaburzeń skurczu, są zgodne z publikacjami innych autorów [46, 47, 48, 49].

W najnowszej literaturze pojawiają się publikacje, w których zwraca się uwagę na wpływ zaburzeń funkcji rozkurczowej, przy zachowanej prawidłowej frakcji wyrzutowej, na poziom BNP we krwi [50, 51, 46, 47, 49].

Doniesienia dotyczące przydatności i zachowania się poziomu BNP w przypadkach stabilnej choroby wieńcowej, bez współistniejących objawów niewydolności serca, nie są jednoznaczne. W

badanych przypadkach nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem BNP we krwi a rozległością i nasileniem zaburzeń perfuzji.

Powyższe wyniki sugerują, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną, samo upośledzenie ukrwienia mięśnia serca, o ile nie towarzyszą mu zaburzenia funkcji komory lewej, nie powoduje wzrostu sekrecji tego peptydu przez kardiomiocyty. Może to potwierdzać wcześniej przedstawione sugestie, że istotnym czynnikiem, powodującym podwyższenie poziomu BNP w CAD jest upośledzenie funkcji komory lewej. Spostrzeżenie to jest zgodne z większością dostępnych publikacji (H. Takase i wsp. [52], M.S. Sabatine i wsp. [25], T. Nishikimi i wsp. [53]).

Jedynie autorzy nielicznych prac wzrost wydzielania BNP u chorych z CAD bez ewidentnego upośledzenia funkcji lewej komory tłumaczyli w odmienny sposób [23].

Otrzymane przez nas wyniki badań, jak również dane z literatury wskazują, że zarówno mechanizmy zwiększonego wydzielania mózgowego peptydu natriuretycznego, jak i jego rola w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca nie są do końca wyjaśnione i wymagają dalszych badań. Ischemia, która jest przyczyną choroby niedokrwiennej serca, w sposób bezpośredni wydaje się nie wpływać na wzrost wydzielania BNP przez kardiomiocyty komory lewej serca. Jest ona natomiast przyczyną zmian funkcjonalnych, często bardzo subtelnych, mających bezpośredni wpływ na wydzielanie tego peptydu przez komórki mięśniowe komór serca.

Oznaczanie stężenia BNP we krwi chorych z chorobą niedokrwienną serca może być cennym wskaźnikiem zaburzeń funkcjonalnych, zwłaszcza w ich wczesnym stadium, poprzedzającym wystąpienie objawów niewydolności serca.

WNIOSKI

1. Zaburzenia funkcji komory lewej, będące następstwem choroby niedokrwiennej serca, powodują wzrost poziomu BNP, proporcjonalny do stopnia tych zaburzeń;
2. Wzrost poziomu BNP u pacjentów z CAD występuje już przy wczesnych zaburzeniach funkcjonalnych, o niewielkim nasileniu, wyprzedzających pojawienie się ewidentnych zmian objętości komory lewej;
3. W chorobie niedokrwiennej serca zaburzenia funkcji rozkurczowej komory lewej są silniejszym stymulatorem wzrostu poziomu BNP, niż zaburzenia funkcji skurczowej;

4. Upośledzenie ukrwienia lewokomorowego miokardium, bez zaburzeń funkcjonalnych, nie powoduje wzrostu poziomu BNP u chorych z CAD;

5. Oznaczanie poziomu BNP we krwi ma istotne znaczenie diagnostyczne w CAD, zwłaszcza w rozpoznawaniu, ocenie i monitorowaniu wczesnych zaburzeń funkcjonalnych, o niewielkim stopniu nasilenia.

PIŚMIENNICTWO

- Ganz P., Ganz W., *Coronary blood flow and myocardial ischemia*, z Braunwald E., Zipes D.P., Libby P., *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Toronto, 2001.
- Libby P. *The vascular biology of atherosclerosis*, z Braunwald E., Zipes D.P., Libby P., *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Toronto, 2001.
- Opie L.H., *Mechanisms of cardiac contraction and relaxation*, z Braunwald E., Zipes D.P., Libby P., *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Toronto, 2001.
- Witkowska M., *Co dziś trzeba wiedzieć o rozkurczowej niewydolności serca*, *Kardiologia Polska* 2001, 55, 603–606.
- Chrzanowski Ł., *Peptydy natriuretyczne – nowe możliwości zastosowania w diagnostyce i leczeniu chorób układu krążenia*, *Pol Przegl Kardiol* 2002, 4, 2, 171–173.
- Gackowski A., Isnard R., Piwowarska W., Komajda M., *Peptyd natriuretyczny typu B*, *Kardiologia Polska* 2002, 56, 644.
- Tylicki L., Manitijs J., Rutkowski B., *Zastoinowa niewydolność krążenia. Nerkowa regulacja wydalania sodu i wody*, *Kardiologia Polska* 1997, 47, 47.
- Yoshimura M., Mizuno Y., Harada E., Nakayama M., Shimasaki Y., Ito T., *Interaction on Metabolic Clearance Between A-Type and B-Type Natriuretic Peptides in Patients With Heart Failure*, *Metabolism* 2000, 49, 9, 1228–1233.
- Kyriakides Z.S., Markianos M., Michalis L., Antoniadis A., Nikolaou N.I., Kremastinos D.T., *Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty*, *Clin Cardiol* 2000 Apr; 23(4): 285–8.
- Sudoh T., Minamino N., Kangawa K., Matsuo H., *A new natriuretic peptide in human brain*, *Nature* 1988; 332: 78–81.
- Cowie M.R., *BNP: soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure?* *Heart* 2000, 83, 617018.
- Cheung B.M.Y., Kumana C.R., *Natriuretic peptides- relevance in cardiac disease*, *JAMA* 1998, 280, 1983–4.
- Cowie M.R., Mendez G.F., *BNP and congestive heart failure*, *Prog Cardiovasc Dis*, 2002 Jan-Feb; 44(4): 293–321.
- Maeda K., Takayoshi T., Wada A., *Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction*, *Am Heart J* 1998, 135, 825–32.
- McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R., *Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction*, *Lancet* 1998, Jan 3, 351 (9095), 9–13.
- Arad M., Elazar E., Shotan A., Klein R., Rabinowitz B., *Brain and atrial natriuretic peptides in patients with ischemic heart disease with and without heart failure*, *Cardiology*. 1996 Jan-Feb; 87(1):12–7.
- Bibbins-Domingo K., Ansari M., Schiller N.B., Massie B., Whooley M.A., *Is B-type natriuretic peptide a useful screening test for systolic or diastolic dysfunction in patients with coronary disease? Data from the Heart and Soul Study*, *Am J Med*. 2004 Apr 15; 116(8):509–16.
- Deo R., de Lemos J.A., *B-type natriuretic peptide in ischemic heart disease*, *Curr Cardiol Rep*, 2003 Jul; 5(4): 271–7.
- McCullough P.A., Omland T., Maisel A.S., *B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians*, *Rev Cardiovasc Med*, 2003 Spring; 4(2): 72–80.
- Richards M., Nicholls M.G., Espiner E.A., Lainchbury J.G., Troughton R.W., *Comparison of B-Type Natriuretic Peptides for Assessment of Cardiac Function and Prognosis In Stable Ischemic Heart Disease*, *J Am Coll Cardiol* 2006; 47; 52–60.
- Bibbins-Domingo K., Ansari M., Schiller N.B., Massie B., Whooley M.A., *B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul Study*, *Circulation*, 2003 Dec 16; 108(24): 2987–92.
- Casco V.H., Veinot J.P., Kuroski de Bold M.L., Masters R.G., Stevenson M.M., de Bold A.J., *Natriuretic Peptide System Gene Expression in Human Coronary Arteries*, *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, vol 50(6): 799–809, 2002.
- Goetze J.P., Christoffersen C., Perko M., Arendrup H., Rehfeld J.F., Kastrup J., *Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia*, *The FASEB Journal*, 2003, vol 17, 1105–1107.
- Nakamura T., Sakamoto K., Yamano T., Kikkawa M., Zen K., Hikosaka T., *Increased Plasma Brain Natriuretic Peptide Level as a Guide for Silent Myocardial Ischemia in Patients With Non-Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy*, *J Am Coll of Cardiol*, 39, 10, 2002.
- Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A., Omland T., Desai M.Y., Tanasijevic M., *Acute Changes in circulating Natriuretic Peptide Levels in Relation to Myocardial Ischemia*, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol 44, No.10, 2004.
- Pasierbski T., Miśko J., *Badania radioizotopowe w diagnostyce chorób wieńcowej w Polsce (AD 2004)*, *Kardiologia Polska* 2004, 60, 626.
- Poprawski K., Wierchowicki M., *Choroba niedokrwienności serca. Diagnostyka nieinwazyjna. Nowe możliwości i perspektywy*, *Kardiologia Polska* 1996, 45, 341.
- Tarkowska A., Adam W.E., Bitter F., *Ocena regionalnej czynności lewej komory serca za pomocą metody parametrycznych scyntygrafów*, *Pol Przegl Rad Med Nukl*, 1982, XLVI, 1–3, 83–88.
- Adam W.E., Tarkowska A., *Evaluation of myocardial function using gated blood pool procedures*, z Pobst H.W., Adam W.E., Ell P., Hör F., Kriegel H., *Handbook of Nuclear Medicine*, Vol. 2: Heart, G. Fisher Verlag, Stuttgart, Yena, New York, 1992.
- Faber T.L., Akers M.S., Peshock R.M., Corbett J.R., *Three-Dimensional Motion and Perfusion Quantification in Gated Single-Photon Emission Computed Tomograms*, *J Nucl Med* 1991; 32: 2311–2317.
- Gremillet E., Champailler A., Soler C., *Fourier Temporal Interpolation Improves Electrocardiograph-Gated Myocardial Perfusion SPECT*, *J Nucl Med* 2005, 46; 1769–1774.

32. Tarkowska A., Cholewiński W., Stefaniak B., *Evolution of ^{99m}Tc tetrofosmin myocardial uptake defects during 3 hrs after physical stress in pts with CAD*, Eur J Nucl Med, 2002, 29, Sup. 1. S97.
33. Davidson N.C., Naas A.A., Hanson J.K., Kennedy N.S., Coutie W.J., Struthers A.D., *Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction*, Am J Cardiol, 1996 Apr 15; 77(10):828–31.
34. Valli N., Georges A., Corcuff J.B., Barat J.L., Bordenave L., *Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography data*, Clin Chim Acta, 2001 Apr; 306(1–2): 19–26.
35. Kouris K., Abel-Dayem HM, Taha B., Ballani N., Hassan I.M., Constantinides C., *Left ventricular ejection fraction and volumes calculated from dual gated SPECT myocardial imaging with ^{99m}Tc-MIBI*, Nucl Med Commun 1992; 13(9): 648–55.
36. Wright G.A., McDade M., Kneble W., Martin W., Hutton I., *Are ejection fractions from gated SPECT perfusion studies clinically useful? A comparison with radionuclide ventriculography*, Physiol Meas 2001; 22(2): 413–22.
37. Bettencourt P., Ferreira A., Pardal-Oliveira N., Pereira M., Queiros C., Araujo V., *Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction*, Clin Cardiol 2000, 23 (12): 921–7.
38. Darbar D., Davidson N.C., Gillespie N., Choy A.M., Lang C.C., Shyr Y., *Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction*, Am J Cardiol, 1996 Aug 1; 78(3): 284–7.
39. Futterman L.G., Lemberg L., *Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A*, Am J Crit Care, 2002 Mar; 11(2): 168–72.
40. Jernberg T., James S., Lindahl B., Johnston N., Strisberg M., Venge P., Wallentin L., *Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease*, European Heart Journal 2004, 25, 1486–1493.
41. Palazzuoli A., Calabria P., Vecchiato L., Quatrini I., Carrera A., Bruni F., *Plasma brain natriuretic peptide levels in coronary heart disease with preserved systolic function*, Clin Exp Med 2004, 3: 44–49.
42. Weber M., Dill T., Arnold R., Rau M., Ekinci O., Muller K., *N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris*, American Heart Journal, 2004, Vol 148, 4.
43. Celiński R., Cholewiński W., Stefaniak B., Tarkowska A., *Relationship between plasma BNP levels and left ventricular diastolic function as measured by radionuclide ventriculography in patients with coronary artery disease*, Nucl Med Rev 2004, 2, 123–128.
44. Celiński R., Grzywa-Celińska A., Cholewiński W., Stefaniak B., Tarkowska A., *Ocena zależności między stężeniem mózgowego peptydu natriuretycznego we krwi a funkcją skurczową komory lewej w chorobie niedokrwiennej serca*, Pol Merk Lek 2005, XVIII, 105, 291.
45. Celiński R., Grzywa-Celińska A., Cholewiński W., Stefaniak B., Tarkowska A., *Poziom BNP we krwi a perfuzja i funkcja komory lewej w przypadkach choroby niedokrwiennej serca*, Problemy Medycyny Nuklearnej 2004; 18(36): 143–152.
46. Dahlstrom U., *Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure?* Eur J Heart Fail, Mar 15; 6(3): 281–7.
47. Lukowicz T.V., Fischer M., Hense H.W., Doring A., Stritzke J., Riegger G., *BNP as a marker of diastolic dysfunction in the general population: Importance of left ventricular hypertrophy*, Eur J Heart Fail, 2005 Jun; 7(4): 525–31.
48. Nakae I., Matsuo S., Koh T., Mitsunami K., Horie M., *Left ventricular systoli/diastoli function evaluated by quantitative ECG-gated SPECT: comparison with echocardiography and plasma BNP analysis*, Ann Nucl Med, 2005, 19, 6, 447–454.
49. Yamaguchi H., Yoshida J., Yamamoto K., Sakata Y., Mano T., *Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy*, J Am Coll Cardiol, 2004 Jan 7; 43(1): 55–60.
50. Arques S., Roux E., Sbragia P., Ambrosi P., Taieb L., Pieri B., *Accuracy of Tissue Doppler Echocardiography in the Emergency Diagnosis of Decompensated Heart Failure with Preserved Left Ventricular Systolic Function: Comparison with B-Type Natriuretic Peptide Measurement*, Echocardiography, Vol 22, No. 8, 2005.
51. Clarkson P.B.M., Wheeldon N.M., MacFadyen R.J., Pringle S.D., MacDonald T.M., *Effects of Brain Natriuretic Peptide on Exercise Hemodynamics and Neurohormones in Isolated Diastolic Heart Failure*, Circulation, 93, 11, 1996.
52. Takase H., Toriyama T., Sugiura T., Ueda R., Dohi Y., *Brain natriuretic peptide in the prediction of recurrence of angina pectoris*, Eur J Clin Invest 2004, 34, 79–84.
53. Nishikimi T., Mori Y., Ishimura K., Tadokoro K., Yagi H., Yale A., *Association of Plasma Atrial Natriuretic Peptide, N-Terminal Proatrial Natriuretic Peptide, and Brain Natriuretic Peptide Levels with Coronary Artery Stenosis in Patients with Normal Left Ventricular Systolic Function*, Am J Med 2004; 116: 517–523.

Rafał Celiński
Instytut Fizjoterapii,
Wydział Medyczny
Uniwersytetu Rzeszowskiego
ul. Warszawska 26a,
35-205 Rzeszów

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.09.2007
Zaakceptowano do druku: 01.10.2007