

Wpływ rewaskularyzacji mięśnia sercowego za pomocą przezskórnej angioplastyki balonowej na stężenie NT-proBNP w osoczu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i bez niego

The effect of myocardial revascularization by means of percutaneous transluminal coronary angioplasty on plasma NT-proBNP concentration in patients with and without primary arterial hypertension

Summary

Background Increased plasma concentrations of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) are sensitive biochemical markers of ventricular dysfunction. Furthermore, it has recently been shown the peptides to be increased in patients presenting with acute coronary syndromes. Although a majority of these patients as well as stable ischemic heart disease patients undergo percutaneous coronary intervention, there are few data about the effect of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) on plasma NT-proBNP concentration. The aim of the study was to assess the effect of myocardial revascularization by means of PTCA on plasma NT-proBNP concentration in patients with and without primary arterial hypertension (HA).

Material and methods 80 patients divided into 3 groups were studied: I group: 30 patients with ischemic heart disease (IHD), confirmed during coronarography (CA), and with essential HA, who had recently undergone PTCA, II group: 30 patients with IHD, confirmed during CA, but without HA, who had recently undergone PTCA, III group: 20 patients with HA but free of IHD, confirmed during CA.

The groups were similar with regard to age and body mass index. Blood samples were collected twice: 24 hours before and 24 hours after PTCA or CA. For plasma NT-proBNP measurements the electrochemiluminescence immunoassay was used (Elecsys, Roche Diagnostics).

Results The plasma NT-proBNP concentrations increased significantly after PTCA both in the group of patients with HA (193.3 ± 168.4 pg/ml vs 289.8 ± 358.6 pg/ml; $p < 0.05$), and without HA (165.7 ± 101.2 pg/ml vs 207.9 ± 152.1 pg/ml; $p < 0.05$). There was no significant difference in plasma NT-proBNP concentration after CA in the control group. There were no significant differences in the change in plasma NT-proBNP concentration after PTCA in patients with and without HA. The relative change in plasma NT-proBNP concentration after PTCA showed a similar pattern.

Conclusions Successful myocardial revascularization by means of PTCA results in rise in plasma NT-proBNP concentration. This effect is not related to CA. The presence of hypertensive disease does not affect on NT-proBNP concentration after PTCA. It seems that the presence of hypertension does not increase also impairment of left ventricular hemodynamic parameters leading to increase of NT-proBNP concentration immediately after PTCA.

key words: BNP, coronary angioplasty, ischemic heart disease, hypertension

Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 3, pages 184–193.

Adres do korespondencji: dr med. Urszula Brzezinska
Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego,
Chorób Naczyn i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–86

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) należy do rodziny peptydów natriuretycznych odgrywających istotną rolę w regulacji homeostazy sercowo-naczyniowej [1]. Mózgowy peptyd natriuretyczny zwiększa wydalanie sodu i wody z ustroju poprzez zwiększanie filtracji kłębuszkowej, hamowanie resorpcji zwrotnej sodu oraz zmniejszenie uwalniania reniny i aldosteronu [1]. Peptyd ten wykazuje również działanie naczyniorozszerzające, hamując sekrecję hormonów zwężających naczynia, takich jak angiotensyna II, wazopresyna i endotelina 1, a także hamując skutki pobudzenia układu sympatycznego [2]. Mózgowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany głównie przez wentrykulocyty, czyli kardiomiocyty mięśni komór [3]. Pierwszym produktem translacji mRNA dla BNP jest pre-proBNP, peptyd zawierający 134 reszt aminokwasowych [4]. Po odłączeniu peptydu sygnałowego powstaje proBNP, który ulega dalszemu przekształceniu do peptydu natriuretycznego typu B (BNP), aktywnej fizjologicznie formy składającej się z 32 aminokwasów [5]. Drugim produktem rozpadu proBNP jest N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, *N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*), stanowiący N-końcowy fragment proBNP [5]. N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B składa się z 76 aminokwasów i jest nieaktywny fizjologicznie. We krwi stwierdza się zarówno aktywne fizjologicznie peptydy C-końcowe, jak i odpowiadające im N-końcowe fragmenty prohormonów [5].

Wzrost uwalniania BNP występuje w odpowiedzi na wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego w komorach serca [6]. Stężenia NT-proBNP i BNP wzrastają w skurczowej i rozkurczowej dysfunkcji lewej komory [6, 7]. Badania kliniczne i epidemiologiczne wykazały dodatnią korelację między stężeniem w osoczu BNP [8] i NT-proBNP [9] a zaawansowaniem niewydolności serca określonym przynależnością do klasy NYHA. Ponadto, stężenia BNP i NT-proBNP są odwrotnie skorelowane z frakcją wyrzutową lewej komory [10–12].

Stężenia BNP i NT-proBNP wzrastają również w ostrych zespołach wieńcowych [13] i są dobrymi wskaźnikami predykcyjnymi niewydolności serca, przyszłych incydentów sercowych i nagłej śmierci sercowej [13–15]. Mimo że coraz więcej osób z ostrym zespołem wieńcowym, jak również pacjentów w stabilnym okresie choroby wieńcowej jest poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, istnieje niewiele doniesień na temat wpływu revascularyzacji mięśnia sercowego za pomocą przezskórnej angioplastyki balonowej (PTCA, *percutaneous*

transluminal coronary angioplasty) *per se* na stężenie BNP i NT-proBNP w osoczu. W związku z tym celem pracy była ocena wpływu PTCA na osoczowe stężenie NT-proBNP oraz porównanie zmian stężenia tego peptydu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i bez niego.

Materiał i metody

Badaniami objęto 80 chorych hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w celu diagnostyki inwazyjnej choroby niedokrwiennej serca. Badaną populację podzielono na 3 grupy: I grupa — 30 osób z udokumentowaną w badaniu koronarograficznym (CA, *coronary angioplasty*) chorobą niedokrwinną serca oraz z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których wykonano PTCA; II grupa — 30 osób z udokumentowaną w CA chorobą niedokrwinną serca, jednak bez nadciśnienia tętniczego, u których wykonano PTCA; III grupa — 20 osób z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stanem tętnic wieńcowych w CA. Kryteriami włączenia do badania były: świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu, wiek 30–70 lat, ciśnienie tętnicze prawidłowe lub kontrolowane lekami hipotensyjnymi. Z badania wykluczono pacjentów z wywiadem i/lub objawami nadciśnienia tętniczego wtórnego, z niestabilną chorobą wieńcową lub ostrym zawałem serca, a także osoby, u których współwystępowały inne choroby, takie jak: schorzenia endokrynologiczne i metaboliczne, kardiomiopatie, wrodzone i nabyte wady serca, zaburzenia rytmu i przewodzenia, niewydolność układu sercowo-naczyniowego, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 55%, choroby osierdzia, przebyty zabieg pomostowania tętnic wieńcowych, niewydolność nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, zespół bezdechu sennego, choroby hematologiczne, nowotwory złośliwe, marskość wątroby, choroby psychiczne. U żadnego z pacjentów zarówno przed badaniem, jak i w jego trakcie nie zmieniono dotychczasowego leczenia.

Próbki krwi pobierano 2-krotnie: 24 godziny przed zabiegiem PTCA lub badaniem CA oraz 24 godziny po zabiegu PTCA lub CA. W celu oznaczenia stężenia NT-proBNP w osoczu za każdym razem pobrano 4 ml krwi do schłodzonych próbek zawierających Na₂EDTA (1,5 mg/ml) oraz inhibitor proteaz — aprotyninę (500 kJm./ml). Bezpośrednio po pobraniu próbki z krwią zostały dokładnie wymieszane i umieszczone w wodzie z lodem. Następnie krew została odwirowana (1800 obrotów/min przez 15 min).

Oddzielone osocze zostało zamrożone w temperaturze -80°C aż do wykonania oznaczeń. Wszystkie opisane czynności wykonano w czasie do 30 minut od pobrania krwi. Stężenie NT-proBNP w osoczu oznaczono immunochemiczną metodą elektroluminescencyjną na analizatorze Elecsys firmy Roche Diagnostics. W metodzie tej stosuje się kanapkowy (*sandwich*) format testu z dwoma specyficznymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko dwóm przestrzennie odległym epitopom NT-proBNP [16, 17]. Pomiary stężenia NT-proBNP wykazują przewagę nad oznaczeniem BNP [16–19]. Wynika to z większej stabilności NT-proBNP, jego 6-krotnie dłuższego okresu półtrwania, braku wahań okołodobowych oraz braku wpływu pozycji ciała przy pobieraniu krwi, czy też wpływu wcześniejszego wysiłku fizycznego [16–19].

Analiza statystyczna

Statystyczną istotność różnic między zmiennymi parametrycznymi w obrębie grup oceniano za pomocą testu *t*-Studenta dla zmiennych powiązanych. W celu oceny istotności statystycznej uzyskanych wyników między grupami dla zmiennych parametrycznych zastosowano test *t*-Studenta dla zmiennych niepowiązanych oraz analizę wariancji. W analizie wykorzystano pakiet programów statystycznych InStat v.2.05 firmy GraphPad Software oraz CSS:

STATISTICA v.5.0 firmy StatSoft. Zmienne parametryczne przedstawiono jako średnią \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). W odniesieniu do wszystkich analiz za kryterium znamienności uznano wartość $p < 0,05$.

Wszystkich badanych poinformowano o celu badań i wyrazili na nie zgodę. Protokół badań został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Wyniki

Wyjściową charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli 1. Badane grupy chorych nie różniły się istotnie wiekiem oraz wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*). Zdecydowaną większość w grupie II stanowili mężczyźni. Między badanymi grupami nie stwierdzono istotnych różnic pod względem ich charakterystyki klinicznej. Porównanie obrazu koronarograficznego, typu poszerzonych naczyń oraz ich liczby w obu grupach przedstawiono w tabeli 2.

Średnie stężenie NT-proBNP w osoczu przed PTCA w grupie pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i nadciśnieniem tętniczym wynosiło $193,3 \pm$

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych grup chorych
Table 1. Characteristics of the studied groups

	Osoby z nadciśnieniem tętniczym (n = 30)	Osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n = 30)	Grupa kontrolna (n = 20)	Wartość p
Wiek (lata)	58 \pm 8,5	55,5 \pm 8,7	52 \pm 7,9	NS
Płeć (K/M)	12/18	3/27	11/9	< 0,05
BMI [kg/m ²]	26,9 \pm 1,8	26 \pm 1,9	26,6 \pm 2,6	NS
Cholesterol [mmol/l]	5,7 \pm 1,7	5,3 \pm 1,3	5,7 \pm 1,1	NS
LDL [mmol/l]	3,5 \pm 1,4	3,1 \pm 1,1	3,3 \pm 1	NS
HDL [mmol/l]	1,4 \pm 0,3	1,4 \pm 0,3	1,7 \pm 0,4	< 0,01
Triglicerydy [mmol/l]	2 \pm 1	1,9 \pm 0,8	1,5 \pm 0,8	NS
Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	77,6 \pm 14,9	81,5 \pm 12,3	74,4 \pm 10,8	NS
Hemoglobina [mmol/l]	9 \pm 0,8	9,3 \pm 0,7	8,9 \pm 0,5	NS
Glukoza [mmol/l]	5,5 \pm 0,5	5,4 \pm 0,5	5,4 \pm 0,4	NS
Zawał w wywiadzie (n)	14	16	—	NS
PTCA w wywiadzie (n)	6	8	—	NS
Palenie tytoniu (n)	18	20	12	NS

LDL, *low-density lipoprotein*, frakcja cholesterolu LDL; HDL, *high-density lipoprotein*, frakcja cholesterolu HDL; PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, przezskórną plastykę tętnic wieńcowych

Tabela II. Porównanie obrazu koronarograficznego oraz poszerzanych naczyń w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia

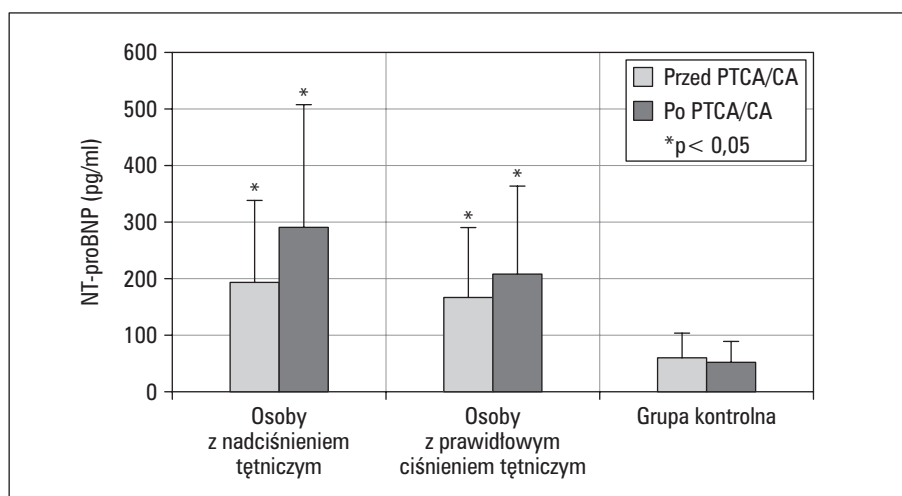
Table II. Comparison of coronarographic status and types of PTCA in groups of patients with and without hypertension

	Osoby z nadciśnieniem tętniczym (n = 30)		Osoby z prawidłowym ciśnieniem tętniczym (n = 30)		Wartość P
	Liczba	%	Liczba	%	
Choroba 1 naczynia	12	40	14	47	NS
Choroba 2 naczyń	13	43	12	40	NS
Choroba 3 naczyń	5	17	4	13	NS
PTCA 1 naczynia	25	83	27	90	NS
LAD	8	27	10	33	NS
LCX	10	33	8	27	NS
RCA	7	23	9	30	NS
PTCA 2 naczyń	5	17	3	10	NS
PTCA 3 naczyń	0	0	0	0	NS

LAD, *left anterior descending*, tętnica zstępująca przednia; LCX, *left circumflex*, tętnica okalająca; RCA, *right coronary artery*, prawa tętnica wieńcowa; PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, przeszkońska angioplastyka balonowa

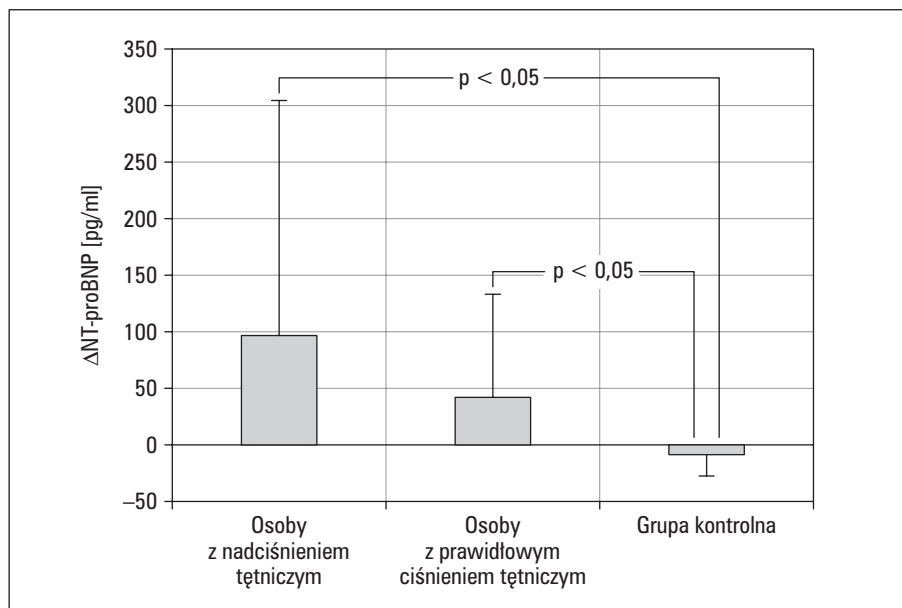
$\pm 168,4$ pg/ml. Po PTCA nastąpił istotny statystycznie wzrost stężenia NT-proBNP do wartości $289,8 \pm 358,6$ pg/ml ($p < 0,05$) (ryc. 1). Średnie stężenie NT-proBNP w osoczu przed PTCA w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i bez nadciśnienia wynosiło $165,7 \pm 101,2$ pg/ml. Po PTCA nastąpił istotny statystycznie wzrost stężenia NT-proBNP o $42,2 \pm 91$ pg/ml do wartości $207,9 \pm 152,1$ pg/ml ($p < 0,05$) (ryc. 1). Średnie stężenia NT-proBNP

w osoczu w grupie kontrolnej przed i po CA nie różniły się istotnie ($59,8 \pm 43,3$ pg/ml *vs.* $51,2 \pm 40,3$ pg/ml; NS) (ryc. 1). Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym była istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej po CA ($96,6 \pm 232,4$ pg/ml *vs.* $-8,6 \pm 20,3$ pg/ml; $p < 0,05$) (ryc. 2). Zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA w grupie pacjentów

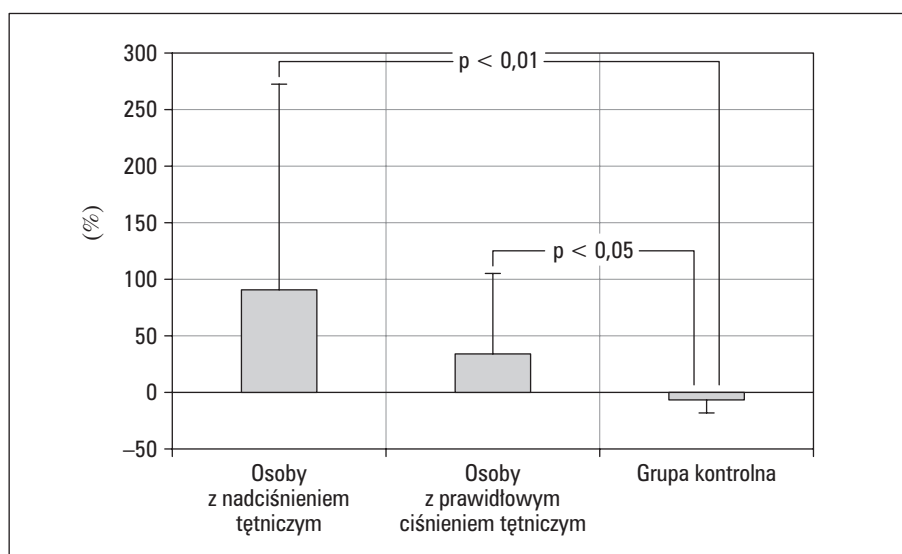


Rycina 1. Wpływ PTCA/CA na stężenie NT-proBNP w osoczu

Figure 1. Effect of PTCA/CA on plasma concentration of NT-proBNP



Rycina 2. Porównanie zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA/CA w badanych grupach chorych
Figure 2. Comparison of plasma concentration of NT-proBNP changes after PTCA/CA in studied groups



Rycina 3. Porównanie względnej zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA/CA w badanych grupach chorych

Figure 3. Comparison of plasma concentration of NT-proBNP relative changes after PTCA/CA in studied groups

z chorobą niedokrwienną serca i bez nadciśnienia była również istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej po CA ($42,2 \pm 91$ pg/ml *vs.* $-8,6 \pm 20,3$ pg/ml; $p < 0,05$) (ryc. 2). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w wielkości zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA między grupą pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia ($96,6 \pm 232,4$ pg/ml *vs.* $42,2 \pm 91$ pg/ml; NS) (ryc. 2). Podobnie, względna

zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA, obliczana jako procent wartości wyjściowej, była w grupie pacjentów z nadciśnieniem istotnie statystycznie większa niż w grupie kontrolnej po CA ($90,1 \pm 177,8\%$ *vs.* $-5,9 \pm 10,1\%$; $p < 0,01$) (ryc. 3). Względna zmiana stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA w grupie pacjentów bez nadciśnienia była również istotnie statystycznie większa niż w grupie kon-

trolnej po CA ($34,9 \pm 71,1\%$ vs. $-5,9 \pm 10,1\%$; $p < 0,05$) (ryc. 3). Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy w wielkości względnej zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA między grupą pacjentów z nadciśnieniem i bez niego ($90,1 \pm 177, 8\%$ vs. $34,9 \pm 71,1\%$; NS) (ryc. 3).

Dyskusja

Przeprowadzone w niniejszej pracy badania wykazały istotny statystycznie wzrost stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA zarówno w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak i bez niego. W większości prac oceniających wpływ PTCA na stężenie NT-proBNP w osoczu również wykazano wzrost stężenia tego peptydu po zabiegu angioplastyki wieńcowej [20–23]. Kyriakides wykazał szybki i przejściowy wzrost stężenia BNP w osoczu po PTCA u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową i prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory [20]. Pomiaru stężenia BNP w osoczu dokonywano po pierwszej inflacji balonu, bezpośrednio po PTCA oraz 4 godziny po zabiegu. Istotny wzrost stężenia BNP w osoczu zaobserwowano bezpośrednio po pierwszej inflacji balonu. Stężenia peptydu powróciły do wartości wyjściowych 4 godziny po PTCA. Tateishi i wsp. [21] również wykazali istotny wzrost stężenia BNP w osoczu po PTCA. Maksymalny wzrost stężenia BNP nastąpił 24 godziny po PTCA. Zarówno przed, jak i 24 godziny po PTCA nie stwierdzono istotnych zmian parametrów hemodynamicznych. Palazzuoli i wsp. [23] oceniali wpływ PTCA i CABG na osoczowe stężenia BNP. Pomiarów stężeń BNP dokonywano 24 godziny przed PTCA lub CABG oraz 3, 7 i 90 dni po tym zabiegu. Trzy dni po zabiegu stwierdzono istotny wzrost stężenia BNP w osoczu, większy w grupie pacjentów poddanych CABG. Podwyższone stężenia utrzymywały się jeszcze w 7. dobie po zabiegu, wykazując jednak tendencję spadkową, i powróciły do wartości wyjściowych po 3 miesiącach od zabiegu.

Wykazany w niniejszej pracy brak istotnych zmian stężenia NT-proBNP w osoczu po CA w grupie kontrolnej jest zgodny z innymi doniesieniami z piśmiennictwa dotyczącymi tego zagadnienia [21, 24]. Tateishi nie zaobserwował istotnych zmian stężenia NT-proBNP w osoczu po CA [21]. Goetze i wsp. [24] oceniali wpływ CA na stężenia proBNP w osoczu oraz na stężenie BNP w mięśniu sercowym u pacjentów z chorobą wieńcową i bez niej oraz z prawidłową frakcją wyrzutową lewej komory. Istotny wzrost stężenia proBNP wystąpił w 2. minucie po CA. Stężenia peptydu wróciły do wartości wyjściowej 24 go-

dziny po badaniu. Nie zaobserwowano natomiast istotnych zmian w sercowej sekrecji BNP w 2. minucie po badaniu, co sugeruje, że uwalniana forma peptydu nie była wytwarzana bezpośrednio przed jej sekrecją.

Mechanizmem leżącym u podstaw wzrostu stężenia NT-proBNP po PTCA może być przejściowa dysfunkcja lewej komory wywołana ogłuszeniem reperfuzyjnym. Podczas PTCA przy wypełnianiu balonu dochodzi do zamknięcia tętnicy wieńcowej, które prowadzi do przejściowego niedokrwienia z następczą reperfuzyją po opróżnieniu balonu. Mimo braku nieodwracalnych uszkodzeń oraz mimo pełnej reperfuzyji obserwuje się przejściowe regionalne zaburzenia czynności mechanicznej mięśnia sercowego [25]. Zjawisko to uważa się za klasyczny przykład ogłuszenia mięśnia sercowego [25]. Mechaniczne zaburzenia wywołane niedokrwieniem i reperfuzyją dotyczą zarówno czynności skurczowej, jak i rozkurczowej [25].

Mimo że podczas PTCA może dochodzić do ogłuszenia mięśnia sercowego, wiele badań klinicznych wykazało powrót czynności skurczowej w ciągu kilku minut po zabiegu [26–31]. Nie dochodzi jednak do pełnego powrotu czynności rozkurczowej [26–34]. Nawet krótkie epizody niedokrwienia związane z PTCA mogą wywołać utrzymujące się zaburzenia funkcji rozkurczowej [33, 34]. W badaniach doświadczalnych zamknięcie tętnicy wieńcowej trwające krócej niż 2 minuty nie wywoływało zaburzeń czynności skurczowej [35]. W badaniu Sheibana i wsp. [36] balon był wypełniony bardzo długo ($5,5 \pm 1,1$ min), co wywołało pogorszenie czynności skurczowej i rozkurczowej na co najmniej 24 godziny, a powrót do normy w ciągu 3 dni. Na zmienność czasu powrotu czynności lewej komory po reperfuzyji podczas PTCA wpływa nie tylko czas niedokrwienia, ale również kilka innych czynników, a mianowicie: stopień przepływu przez naczynia oboczne, stopień przetrwałego po PTCA zwężenia światła tętnicy wieńcowej, rozległość niedokrwionego obszaru, liczba napełnień balonu w trakcie PTCA oraz metodologia użyta do oceny czynności lewej komory [25]. Z większości badań nad powtarzalną angioplastyką wieńcową wynika, że pierwsze, krótkie napełnienie balonu (zazwyczaj na 90–120 sekund) może hartować serce, chroniąc je przed uszkodzeniem związanym z późniejszym napełnianiem balonu [37–39]. Wydaje się, że obserwowany efekt ochronny nie wiąże się z istotnym zwiększeniem liczby czynnych naczyń krążenia obocznego i prawdopodobnie wynika z hartowania przez niedokrwienie [37–39]. Z drugiej strony, grupa Parka wykazała na modelu eksperymentalnym, polegającym na dziesięciokrotnym po-

wtórzeniu w krótkich odstępach czasowych zamknięcia tętnicy wieńcowej u przytomnych (nieznieczulonych) świń, że kumulujące się niedokrwienie, nawet krótkotrwałe, może wywoływać długotrwałe ogłuszenie mięśnia sercowego [40]. Inne dane, również uzyskane u nieznieczulonych zwierząt doświadczalnych, potwierdzają hipotezę, zgodnie z którą powtarzające się niedokrwienie może prowadzić do tak nasilonego i długotrwałego ogłuszenia mięśnia sercowego, że przypomina ono hibernację [41]. Według Braunwalda w przypadku znacznego ogłuszenia mięśnia sercowego upośledzenie czynności skurczowej utrzymuje się przez 24–48 godzin po reperfuzji [25].

Ogłuszenie mięśnia sercowego jest najlepiej poznaną formą uszkodzenia reperfuzyjnego [42]. Uszkodzenie reperfuzyjne może objawiać się również jako uszkodzenie śródbrzońka i mikrokrążenia, a w przypadku długiego i ciężkiego niedokrwienia jako nieodwracalne uszkodzenie i martwica kardiomiocytów, określane jako letalne uszkodzenie reperfuzyjne [42, 43]. Dowiedziono, że nadcisnienie tętnicze, podobnie jak inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego włączając cukrzycę i hipercholesterolemię, zwiększa uszkodzenie poreperfuzyjne [42, 44]. Mimo że dokładny mechanizm pozostaje niewyjaśniony, u podstaw zwiększonego uszkodzenia poreperfuzyjnego u osób z nadcisnieniem leżą prawdopodobnie zwiększony stres oksydacyjny i dysfunkcja śródbrzońka [44].

Można by więc oczekiwać, że wykonanie angioplastyki wieńcowej spowoduje większy wzrost stężenia NT-proBNP w osoczu u pacjentów z nadcisnieniem tętniczym. Podwyższone stężenia NT-proBNP w osoczu nie odzwierciedlają wyłącznie dysfunkcji lewej komory, ale mogą również wynikać z niedokrwienia mięśnia sercowego. Niedokrwienie mięśnia sercowego *per se* powoduje wzrost stężenia BNP w osoczu [45]. Badania eksperymentalne i kliniczne wykazały, że okresy zarówno krótkiego, jak i dłuższego niedokrwienia mięśnia sercowego wiążą się z szybkim uwalnianiem BNP oraz z indukcją *de novo* syntezy tego peptydu [20–22, 46, 47]. Uwalnianie i indukcję syntezy BNP wykazano na modelach eksperymentalnych zawału serca [48]. Zamknięcie tętnicy wieńcowej u szczura powodowało wzrost stężenia BNP w osoczu oraz wzrost ekspresji mRNA dla BNP w lewej komorze [48]. Stężenia BNP w lewej komorze w ciągu 12 godzin wzrosły około 2-krotnie i 5-krotnie w ciągu 24 godzin po zawale w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach klinicznych zaobserwowano wzrost stężenia BNP i NT-proBNP w osoczu przekraczający ponad 100 razy wartości referencyjne w ciągu kilku godzin po zawale serca [49, 50]. Stężenia BNP korelowały

odwrotnie ze wskaźnikami sercowym. W badaniu przeprowadzonym przez Foya, który uzyskał podobne wyniki, stężenia BNP silnie ujemnie korelowały z frakcją wyrzutową lewej komory ocenianą 5 dni oraz 3 miesiące po zawale [51]. Chociaż ciężkie niedokrwienie prowadzące do ostrego zawału serca jest zawsze związane z dysfunkcją lewej komory, co może stanowić główny bodziec stymulujący syntezę i uwalnianie BNP, istnieją dowody, że również łagodne epizody niedokrwienia bez towarzyszących zaburzeń czynności lewej komory wiążą się ze wzrostem stężenia BNP w osoczu [45]. Talwar i wsp. [52] porównywali stężenia krążącego w osoczu NT-proBNP u pacjentów ze stabilną i niestabilną chorobą wieńcową. Stężenia NT-proBNP były istotnie wyższe w grupie osób z niestabilną chorobą wieńcową w porównaniu z grupą kontrolną bez choroby wieńcowej oraz w porównaniu z grupą pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Marumoto i wsp. [53] wykazali zwiększoną sekrecję BNP podczas ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego wywołwanego wysiłkiem fizycznym w grupie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Wielkość przyrostu BNP była adekwatna do rozmiaru niedokrwienia. Grupa kierowana przez Bobbins-Domingo wykazała związek między stężeniem BNP mierzonym przed testem wysiłkowym a niedokrwieniem wywołwanym wysiłkiem fizycznym w grupie 355 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową [54]. W grupie osób, których stężenia BNP przed testem wysiłkowym mieściły się w najwyższym kwartyle, ryzyko wystąpienia niedokrwienia podczas wysiłku było 2-krotnie wyższe niż w grupie pacjentów, u których stężenia BNP były najniższe. Obserwowana korelacja między stężeniem BNP a niedokrwieniem wywołwanym wysiłkiem fizycznym była niezależna od dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Obserwacje kliniczne wskazujące, że BNP jest szybko uwalniany w odpowiedzi na nawet krótkie epizody niedokrwienia, zostały poparte badaniami eksperymentalnymi [46, 47]. Hipoksja izolowanych perfundowanych serc szczurów pozbawionych przedsionków stymulowała uwalnianie BNP [46]. D'Souza dokonywał pomiarów stężenia BNP w krążeniu wieńcowym po 2, 5 oraz 20 minutach niedokrwienia [47]. Stężenia BNP korelowały dodatnio z czasem trwania niedokrwienia. Ponieważ zarówno niedokrwienie 2-, jak i 5-minutowe nie wiązało się ze wzrostem ciśnienia końcoworozkurczowego, badanie to wykazało, że to raczej niedokrwienie *per se*, a nie zmiany napięcia ścian komór wtórne do niedokrwienia, stymulowało uwalnianie BNP.

Postuluje się, że to szybkie uwalnianie BNP przez komory serca oraz wczesna aktywacja receptora dla

BNP może stanowić istotną auto-/parakrynną odpowiedź na niedokrwienie. Wykazano, że BNP zmniejsza wrażliwość mięśnia sercowego na niedokrwienie [45, 47]. Peptyd ten ogranicza rozmiar uszkodzenia mięśnia sercowego podczas niedokrwienia i reperfuzji. Podanie BNP do izolowanych perfundowanych serc szczurów przed okluzją głównej lewej tętnicy wieńcowej i w jej trakcie ograniczało rozmiar zawalu w sposób zależny od dawki [47]. Mechanizm cytotoprotekcji wiąże się z akumulacją cGMP oraz otwarciem kanałów potasowych zależnych od ATP [47, 55]. W zespołach chorobowych i sytuacjach związanych ze zwiększoną produkcją BNP, jak PTCA, to cytotoprotekcyjne działanie peptydu może być istotnym mechanizmem ochronnym zapobiegającym nieodwracalnemu uszkodzeniu kardiomiocytów w czasie niedokrwienia.

Wnioski

1. Skuteczny zabieg PTCA powoduje wzrost stężenia NT-proBNP w osoczu. Efekt ten nie wiąże się z samym badaniem CA.
2. Choroba nadciśnieniowa nie wpływa na stężenie NT-proBNP w osoczu po PTCA.
3. Uzyskane wyniki sugerują, że nadciśnienie tętnicze nie wpływa również na stopień przejściowego pogorszenia parametrów hemodynamicznych lewej komory serca prowadzących do wzrostu stężenia NT-proBNP bezpośrednio po zabiegach PTCA.

Streszczenie

Wstęp Podwyższone stężenia mózgowego peptydu natriuretycznego typu B (BNP) i N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) w osoczu są czułymi biochemicznymi wskaźnikami dysfunkcji komór. Ponadto niedawno wykazano, że stężenia tych peptydów wzrastają również w ostrych zespołach wieńcowych. Mimo że coraz więcej pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, jak również osób w stabilnym okresie choroby wieńcowej jest poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, istnieje niewiele doniesień na temat wpływu rewaskularyzacji mięśnia sercowego za pomocą przezskórnej angioplastyki balonowej (PTCA) na stężenie NT-proBNP w osoczu. W związku z tym celem pracy była ocena wpływu PTCA na osoczowe stężenie NT-proBNP, oraz porównanie zmian stężenia tego peptydu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym i bez niego.

Materiał i metody Badaniem objęto 80 chorych podzielonych na 3 grupy: I grupa — 30 pacjentów z udokumentowaną w koronarografii (CA) chorobą niedokrwioną serca oraz z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których wykonano PTCA; II grupa — 30 pacjentów z udokumentowaną w CA chorobą niedokrwioną serca, lecz bez nadciśnienia, u których wykonano PTCA; III grupa — 20 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłowym stanem tętnic wieńcowych w CA. Badane grupy nie różniły się wiekiem i wskaźnikiem masy ciała. Próbkę krwi pobierano 2-krotnie: 24 godziny przed i 24 godziny po PTCA lub CA. Stężenie NT-proBNP w osoczu oznaczono immunochemiczną metodą elektroluminescencyjną na analizatorze Elecsys firmy Roche Diagnostics.

Wyniki Wykazano istotny wzrost stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA zarówno w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ($193,3 \pm 168,4$ pg/ml *vs.* $289,8 \pm 358,6$ pg/ml; $p < 0,05$), jak i bez nadciśnienia ($165,7 \pm 101,2$ pg/ml *vs.* $207,9 \pm 152,1$ pg/ml; $p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnej zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu po CA w grupie kontrolnej. Nie wykazano istotnej różnicy w wielkości zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA między grupą pacjentów z nadciśnieniem i bez niego. Podobnie, istotnej różnicy nie stwierdzono w wielkości względnej zmiany stężenia NT-proBNP w osoczu po PTCA między grupą pacjentów z NT i bez NT.

Wnioski Skuteczny zabieg PTCA powoduje wzrost stężenia NT-proBNP w osoczu. Efekt ten nie jest związany z samym badaniem koronarograficznym. Choroba nadciśnieniowa nie wpływa na stężenie NT-proBNP po PTCA. Uzyskane wyniki sugerują, że nadciśnienie tętnicze nie wpływa również na stopień przejściowego pogorszenia parametrów hemodynamicznych lewej komory serca prowadzących do wzrostu stężenia NT-proBNP bezpośrednio po zabiegach PTCA.

słowa kluczowe: peptyd natriuretyczny, angioplastyka wieńcowa, choroba niedokrwionna serca, nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 3, strony 184–193.

Piśmiennictwo

1. Baxter G.F. The natriuretic peptides. *Basic Res. Cardiol.* 2004; 99: 71–75.
2. Ahluwalia A., MacAllister R.J., Hobbs A.J. Vascular actions of natriuretic peptides. *Basic Res. Cardiol.* 2004; 99: 83–89.
3. Yoshitomi Y., Nishikimi T., Goto Y. i wsp. Plasma brain natriuretic peptides as indicators of left ventricular remodeling after MI. *Int. J. Cardiol.* 1998; 64: 153–160.

4. Sudoh T., Maekawa K., Kojima M., Minamino N. i wsp. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 159: 1427–1434.
5. Hunt P.J., Yandle T.G., Nicholls M.G. i wsp. The amino-terminal portion of pro-brain B-natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 214: 1175–1183.
6. de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316–322.
7. Cheung B.M., Kumana C.R. Natriuretic peptides — relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 280: 1983–1984.
8. Wiecezorek S.J., Bailly K.R., Thomas P. i wsp. Clinical evaluation of the Triage B-type natriuretic peptide assay for the point of care testing of patients with congestive heart failure. *Clin. Chem.* 2000; 46: A77.
9. Hunt P.J., Richards A.M., Nicholls M.G. i wsp. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin. Endocrinol.* 1997; 47: 287–296.
10. McDonagh T.A., Robb S.D., Murdoch D.R. i wsp. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
11. Landray M., Lehman R., Arnold I. Measuring brain natriuretic peptide in suspected left ventricular systolic dysfunction in general practice: cross-sectional study. *Br. Med. J.* 2000; 320: 985–986.
12. Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G. i wsp. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–1929.
13. De Lemos J., Morrow D.A., Bentley J.H. i wsp. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 354: 1014–1021.
14. Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V.V.S. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide as indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1963–1969.
15. Richards A.M., Nicholls M.G., Yandle T.G. i wsp. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 114–120.
16. Karl J., Borgya A., Gallusser A. i wsp. Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with low detection limit. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 1997; 57: 529–540.
17. Murdoch D.R., Byrne J., McDonagh T. i wsp. Measurement of brain natriuretic peptide. *Lancet* 1996; 348: 1588–1589.
18. ProBNP Elecsys® Systems 1010/2010/Modular Analytics E170 Insert, Roche Diagnostics GmbH, 2002.
19. McNairy M., Gardetto N., Clopton P. i wsp. Stability of B-type natriuretic peptide during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatients monitoring with type B natriuretic peptide. *Am. Heart J.* 2002; 143: 406–411.
20. Kyriakides Z.S., Markianos M., Michalis L. i wsp. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 285–288.
21. Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M., Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.* 2000; 23: 776–780.
22. Goetze J.P., Christoffersen C., Perko M. i wsp. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J.* 2003; 17: 1105–1107.
23. Palazzuoli A., Carrera A., Calabria P. i wsp. Brain natriuretic peptide levels during cardiac reperfusion: comparison between percutaneous coronary angioplasty and aorto-coronary bypass. *Clin. Chim. Acta* 2004; 342: 87–92.
24. Goetze J.P., Yongzhong W., Rehfeld J.F. i wsp. Coronary angiography transiently increases plasma pro-B-type natriuretic peptide. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 759–764.
25. Braunwald E. Stunning of the myocardium: an update. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991; 5: 849–852.
26. Alam M., Khaja F., Brymer J. i wsp. Echocardiographic evaluation of left ventricular function during coronary artery angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1986; 57: 20–25.
27. Doorey A.J., Mehmehl H.C., Schwartz F.X., Kuble W. Amelioration by nitroglycerin of left ventricular ischemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty: assessment by hemodynamic variables and left ventriculography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 6: 267–274.
28. Serruys P.W., Wijns W., van der Brand M. i wsp. Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion and lactate metabolism during transluminal angioplasty. *Circulation* 1984; 70: 24–36.
29. Hauser A.M., Gangadharan V., Ramos R.G. i wsp. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 193–197.
30. Visser C.A., David G.H., Kan G. i wsp. Two-dimensional echocardiography during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. Heart J.* 1986; 111: 1035–1046.
31. Wolfgeleerter D., Cleman M., Highman H.A. i wsp. Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1986; 7: 1245–1254.
32. Wijns W., Serruys P.W., Slager C.J. i wsp. Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in humans on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure-radius relations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 7: 455–461.
33. Carlson E.B., Hinohara T., Morris K. Recovery of systolic and diastolic left ventricular function after a 60-second coronary arterial occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 460–466.
34. Kloner R.A., Jennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part I. *Circulation* 2001; 104: 2981–2989.
35. Bolli R. Mechanism of myocardial „stunning”. *Circulation* 1990; 82: 723–738.
36. Sheiban I., Tonni S., Benussi P. i wsp. Left ventricular dysfunction following transient ischemia induced by transluminal coronary angioplasty. Beneficial effects of calcium antagonists against post-ischemic myocardial stunning. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 14–21.
37. Deutsch E., Berger M., Kussmaul W.G. i wsp. Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation* 1990; 82: 2044–2051.
38. Cribier A., Korsatz L., Koning R. i wsp. Improved myocardial ischemic response and enhanced collateral circulation with long repetitive coronary occlusion during angioplasty: a prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 578–586.
39. Kerensky R.A., Kutcher M.A., Braden G.A. i wsp. The effects of intracoronary adenosine on preconditioning during coronary angioplasty. *Clin. Cardiol.* 1995; 18: 91–96.

40. Park S.W., Tang X.L., Qiu Y. i wsp. Nisoldipine attenuates myocardial stunning induced by multiple coronary occlusions in conscious pigs and this effect is independent of changes in hemodynamics of coronary blood flow. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28: 655–666.
41. Shen Y.T., Vatner S.F.: Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning? *Circ. Res.* 1995; 76: 479–488.
42. Verma S., Fedak P.W.M., Weisel R.D. i wsp. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 2332–2336.
43. Ambrosio G., Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications. *Am. Heart J.* 1999; 138: S69–S75.
44. Granger D.N. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation* 1999; 6: 167–178.
45. Baxter G.F. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res. Cardiol.* 2004; 99: 90–93.
46. Toth M., Vuorinen K.H., Vuolteenaho O. i wsp. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: H1572–H1580.
47. D'Souza S.P., Yellon D.M., Martin C. i wsp. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 284: H1592–H1600.
48. Hama N., Itoh H., Shirakami G. i wsp. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558–1564.
49. Morita E., Yasue H., Yoshimura M. i wsp. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82–91.
50. Mukoyama M., Nakao K., Obata K. i wsp. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 180: 431–436.
51. Foy S.G., Crozier I.G., Richards A.M. i wsp. Neurohormonal changes after acute myocardial infarction. Relationships with haemodynamic indices and effects of ACE inhibition. *Eur Heart J.* 1995; 16: 770–778.
52. Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. i wsp. Plasma N terminal probrain natriuretic peptide and cardiotrophin I are raised in unstable angina. *Heart* 2000; 84: 421–424.
53. Marumoto K., Hamada M., Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides in acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin. Sci.* 1995; 88: 551–556.
54. Bobbins-Domingo K., Ansari M., Schiller N.B. i wsp. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease. Data from the heart and soul study. *Circulation* 2003; 108: 2987–2992.
55. Gross G.J. The role of mitochondrial KATP channels in cardioprotection. *Basic. Res. Cardiol.* 2000; 95: 280–284.