DOI: 10.5937/pramed1503015P

ORIGINALNI RADOVI

PROMENA NIVOA B-TIP NATRIURETSKOG PEPTIDA TOKOM STRES EHOKARDIOGRAFSKOG TESTA FIZIČKIM OPTEREĆENJEM KOD PACIJENATA SA IDIOPATSKOM DILATACIONOM KARDIOMIOPATIJOM SA I BEZ OČUVANE KONTRALTILNE REZERVE LEVE KOMORE

KORESPONDENT

VLADAN PERIĆ

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ pericvladan@yahoo.com

AUTORI

Perić V.[1], Sovtić S.[1], Perić D.[2], Jovanović A.[1], Đikić D.[1], Lazić S.[1], Šipić M.[1], Otašević P.[3]

[1] Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Interna klinika – Kosovska Mitrovica, Srbija
[2] Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Klinika za stomatologiju – Kosovska Mitrovica, Srbija
[3] Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

SAŽETAK

U poslednje vreme je aktuelno proučavanje značaja postojanja kontraktilne rezerve leve komore i promene B-tip natriuretskog peptida (BNP) tokom fizičkog napora kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom, ali su ova dva parametra retko dovođena u međusobnu vezu. Ispitivanje odgovora BNP-a tokom stres ehokardiografskog testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Ispitivano je 55 uzastopnih bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom (prosečne starosti 54.98 ± 9.84 godina, 49 (89.1%) muškog pola), koji se leče u ambulanti za srčanu insufciijenciju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Svim pacijentima je urađen stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem. Kontraktilna rezerva je procenjena merenjem promene ejekcione frakcije leve komore (ΔEFLK) bazalno i u prvom minutu od maksimalnog opterećenja. Nivo BNP-a je određivan u miru, u prvom minutu i 20 minuta od maksimalnog opterećenja. Prateći kinetiku nivoa BNP-a tokom opterećenja, nalazimo da kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore nivo BNP-a raste pri maksimalno postignutom opterećenju (Mediana (IQR) - 59 (22-113) vs. 91 (37-135) vs. 78 (30-159) ng/L, p<0.001), dok kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore on se ne menja značajno (Mediana (IQR) – 89 (50-322) vs. 119.5 (61.3-321.8) vs. 136 (72-281), p=0.102). Porast BNP-a na piku opterećenja u odnosu na njegove vrednosti u miru je bio u pozitivnoj korelaciji sa očuvanom kontraktilnom rezervom (r=0.38, p=0.009), boljim indeksom pokreta zidova leve komore u miru (r=-0.28, p=0.04), nižom NYHA klasom, većom razlikom u dvostrukom proizvodu (r=0.40, p=0.002) i radom ostvarenim na testu (r=0.47, p<0.001), kao i dužim trajanjem testa (r=0.43, p=0.001). Porast BNP-a tokom fizičkog opterećenja kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom ukazuje na očuvanu kotraktilnu rezervu leve komore.

Ključne reči: BNP, dilataciona kardiomiopatija, kontraktilna rezerva, stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem

UVOD

Idiopatska dilataciona kardiomiopatija je značajan zdravstveni problem i bolest sa lošom prognozom. Do danas je ispitivan veliki broj varijabli kao potencijalnih pokazatelja prognoze bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardimiopatijom [1]. U poslednje vreme je aktuelno proučavanje kontraktilne rezerve leve komore i promene B-tip natriuretskog peptida (BNP) tokom fizičkog napora, ali su ova dva parametra retko dovođena u međusobnu vezu.

Kontraktilna rezerva je do sada najčešće procenjivana korišćenjem farmakoloških agenasa (dobutamin, dipiridamol) kao inotropa [2,3] a znatno ređe je u tu svrhu korišćen fizički napor [4]. Na tu temu je sproveden veći broj studija koje su pokazale da je očuvana kontraktilna rezerva udružena sa blažom formom srčane insuficijencije i/ili da identifikuje bolesnike sa boljom prognozom [2,3,4].

BNP je prvobitno ekstrahovan iz svinjskog mozga, prisutan je i u ljudskom mozgu, ali se značajno više nalazi u srčanim komorama. Najvažniji dijagnostički značaj BNP-a je razlikovanje disfunkcije leve komore od drugih uzroka dispneje, a glavna klinička korist je u isključivanju dijagnoze srčane insuficijencije [5]. Povećano oslobađanje BNP-a je odgovor na povećano naprezanje zida miokarda. Oslobađa se iz kardiomiocita i znatno manje iz srčanih fibroblasta, pojačanom ekspre-

sijom gena za BNP, uz modulaciju jona kalcijuma [6,7]. Dijagnostički i prognostički značaj merenja BNP-a u miru kod pacijenata sa dilatacionom kardiomiopatijom je nesumnjiv. Međutim, mnogo je manje jasna promena BNP-a tokom fizičkog napora kod različitih grupa bolesnika i značaj te promene.

Postoje prvi izveštaji u vezi sa mogućnošću da se na osnovu BNP odgovora tokom beta adrenergijske stimulacije proceni postojanje kontraktilne rezerve leve komore [8], ali do danas je malo ispitivana promena BNP-a kod pacijenata sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore tokom stres ehokardiografskog testa fizičkim opterećenjem. Mi smo već izveštavali o kinetici BNP-a tokom fizičkog napora u zavisnosti od očuvane kontraktilne rezerve [9] i ova studija je korak u istom pravcu.

MATERIJAL I METODE

ISPITIVANI PACIJENTI

Sprovedena je prospektivna studija u tercijarnom kardiovaskularnom centru. U studiju je uključeno uzastopnih 55 bolesnika sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijom koji se leče u ambulanti za srčanu insufciijenciju Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u Beogradu. Svi bolesnici su detaljno bili upoznati sa ciljem, prirodom i načinom sprovođenja studije i svi su potpisali dobrovoljni pristanak za učešće u studiji. Sprovođenje ove studije je bilo odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“. Prosečna starost bolesnika je bila 54.98 ± 9.84 godina, 49 (89.1%) je bilo muškog pola. Dijagnoza idiopatske dilatativne kardiomiopatije je postavljena na osnovu ehokardiografskog nalaza i nalaza koronarne angiografije ukoliko nije bilo podataka o zloupotrebi alkohola, malignoj arterijskoj hipertenziji, izloženosti toksinima, miokarditisu, hipertrofičnoj kardiomiopatiji, valvularnoj bolesti i/ili značajnoj koronarnoj bolesti (definisana kao > 50 % diametar stenoza velike epikardne arterije). Koronarna angiografija je prethodno urađena svim bolesnicima. Korišćena je standardna terapija srčane insuficijencije, koja uključuje beta-blokatore, ACE inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora, diuretike, antagoniste aldosterona, digitalis, oralne antikoagulanse i/ili amiodaron. Kriterijumi za uključivanje u studiju su bili (bolesnici su morali ispuniti sve navedeno): 1) starost > 18 godina; 2) anamnestički, ehokardiografski i angiografski potvrđena dijagnoza dilatacione kardiomiopatije; 3) dobar ehokardiografski prozor, definisan kao vizualizacija najmanje 13/17 segmenata; 4) ejekciona frakcija leve komore < 40%; 5) potpisan pristanak za učešće u studiji. Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili (bolesnici su isključivani iz studije ukoliko je postojalo makar jedno od navedenog): 1) nemogućnost da se bolesnik fizički optereti; 2) kompleksni komorski poremećaji ritma u miru; 3) povlačenje pismenog pristanka. Ovaj materijal i metode istraživanja su već korišćeni u naša dva objavljena rada [9,10],

KLINIČKE METODE

Test fizičkim opterećenjem. Test fizičkim opterećenjem je radjen na pokretnoj traci (treadmill) Schiller Cardiovit CS-200 (Schiller AG CH-6341 BAAR, Switzerland). Svi bolesnici su bili podvrgnuti simptomima ograničenom testu fizičkim opterećenjem prema modifikovanom Bruce-ovom protokolu. Test bi bio ranije prekidan ukoliko bi bile registrovane kompleksne komorske aritmije. Svim bolesnicima su dva dana pre testa isključeni beta blokatori iz terapije, dok su svu drugu terapiju redovno uzimali. Sve vreme tokom testa beležen je 12-to kanalni EKG, a arterijski krvni pritisak je meren po završetku svakog stepena opterećenja. Tokom testa registrovane su sledeće varijable: srčana frekvencija i razlika u srčanoj frekvenciji u miru i pri maksimalnom naporu, krvni pritisak i razlika u krvnom pritisku u miru i pri maksimalnom naporu, trajanje testa, postignut stepen opterećenja, maksimalno radno opterećenje (METs), dvostruki proizvod, neželjeni događaji tokom testa.

Ehokardiografska studija. Svi pregledi su radjeni na ehokardiografskom aparatu VIVID 4 (GEMS Ultrasound, Tirat Carmel, Israel) korišćenjem sonde 3S (1.5 – 3.6 MHz) i snimani su na hard disk aparata radi naknadne analize. Sva merenja su rađena po preporukama Američkog društva za ehokardiografiju [11]. Određivani su sledeći ehokardiografski parametri: teledijastolni i telesistolni dijametar leve komore, dimenzija interventrikularnog septuma i zadnjeg zida, masa leve komore (Devereux-ove formula) [12], akceleraciono vreme protoka u plućnoj arteriji, brzina ranog dijastolnog (E) i pretkomorskog (A) punjenja leve pretkomore, njihov odnos (E/A), kao i deceleraciono vreme ranog utoka u levu pretkomoru, rani (Em), kasni (Am) i sistolni pomak (Sm) medijalnog dela mitralnog prstena, kombinovani indeks odnosa brzine ranog transmitralnog utoka i ranog pokreta mitralnog prstena (E/Em), kolor M-mod prikaz napredovanja brzine protoka (Color M mode propagation flow velocity – Vp), kombinovani indeks odnosa brzine ranog mitralnog utoka i kolor M-modom određene brzine nagiba ranog utoka u levu komoru (E/Vp), volumeni leve komore i ejekciona frakcija leve komore (EFLK) (modifikovano Simpsonovo pravilo) i indeks pokreta zidova leve komore (iPZLK).

Stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem. Svim bolesnicima uključenim u studiju urađen je stres ehokardiografski test fizičkim opterećenjem po standardnom protokolu [13,14]. Ehokardiografske slike su snimane pre početka testa i u prvoj minuti od maksimalnog opterećenja. Postojanje očuvane kontraktilne rezerve je određivano uz pomoć neinvazivnog indeksa kontraktilnosti leve komore – ejekcione frakcije leve komore. Ona je procenjivana u bazalnim uslovima i u prvoj minuti od maksimalnog stepena opterećenja postignutom na testu. Kontraktilna rezerva je definisana kao razlika izmedju vrednosti ejekcione frakcije u prvoj minuti od maksimalnog opterećenja i njegove vrednosti u bazalnim uslovima (ΔEFLK). Uzeto je da je kontraktilna rezerva očuvana ukoliko je ΔEFLK ≥ 3% [2]. Svi bolesnici su podeljeni u grupe u zavisnosti od postojanja očuvane kontraktilne rezerve leve komore.

BIOHEMIJSKE METODE

Uzorak krvi za biohemijske analize uziman je iz vene lakatnog pregiba leve ruke, pre početka testa (bolesnik bez fizičke aktivnosti 30 minuta pre toga), u prvoj minuti nakon maksimalnog opterećenja na testu i 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja. Iz sva tri uzorka krvi, za svakog bolesnika, određivan je BNP. BNP je određivan pomoću BNP Triage reagent pack (Biosite Inc., San Diego, USA), metodom chemiluminescence (Acces 2 - Beckman Coulter, USA). Referentne vrednosti za BNP su bile <100 ng/L. Uzorci krvi su uzimani u pol-

ipropilenske epruvete koje sadrže EDTA. BNP je određivan iz plazme, koja je dobijena centrifugiranjem na 3000 obrtaja, 15 minuta na 4 °C.

STATISTIČKE METODE

Sva numerička obeležja su izražena kao srednja vrednost + standardna devijacija ili kao medijana + interkvartalni opseg (IQR). Učestalosti između grupa su bile poređene Hi-kvadrat testom. Prilikom ispitivanja razlika izmedju dve definisane grupe korišćen je t-test za numerička parametarska obeležja, a Mann Whitney-ev test za numerička neparametarska obeležja. Za ispitivanje statističke razlike izmerenih vrednosti BNP-a bazalno i tokom testa korišćeni su Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova i Friedman-ov test sa post hoc komparacijama po Holmu. Za utvrđivanje povezanosti između promene BNP-a i drugih ispitivanih varijabli korišćena je Spearman-ova korelacija.

REZULTATI

Osnovne karakteristike bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore su prikazane na tabeli 1. Nije bilo značajne razlike u godinama, polu, NYHA klasi, prisutnoj atrijalnoj fibrilaciji i učestalosti bloka leve grane Hiss-ovog snopa.

Razlike u ehokardiografskim parametrima između bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore prikazane su na tabeli 2. Bolesnici sa očuvanom kontraktilnom rezervom imaju manju dimenziju leve komore na kraju sistole (49.64 ± 7.26 vs. 55.27 ± 8.36 mm, p=0.011), manji indeks mase leve komore (171,32.68 ± 44,97 vs. 194,83 ± 53,12 g/m2, p=0,04), manji indeks volumena leve komore na kraju dijastole (77.35 ± 26.41 vs. 94.59 ± 34.97 ml/m2, p=0.012) i na kraju sistole (59.31 ± 26.35 vs. 78.62 ± 24.32 ml/m2, p=0.005), višu ejekcionu frakciju leve komore (25.48 ± 8.32% vs. 18.33 ± 6.49%, p=0.002) i niži indeks pokreta zidova leve komore (2.23 ± 0.27 vs. 2.48 ± 0.27, p=0.002) (tabela 2).

U poređenju sa bolesnicima bez očuvane kontraktilne rezerve, bolesnici sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore imaju nešto niže vrednosti BNP-a u miru, ali te razlike nisu statistički značajne. Medijana BNP-a u miru kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore iznosi 59 (IQR, 22-113), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne reserve 89 (IQR, 50-322), p=0,101. Medijana BNP-a pri maksimalnom opterećenju kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore iznosi 91 (IQR, 37-135), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne reserve 119,5 (IQR, 61,3-321,8), p=0,148. Medijana BNP-a 20 minuta posle testa kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore iznosi 78 (IQR, 30-159), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne reserve 136 (IQR, 72-281), p=0,061 (grafikon 1).

Tabela 1. Bazalne demografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika (podaci su prikazani kao učestalosti ili kao prosečne vrednosti ± standardna devijacija)

Varijabla	ΔEFLK ≥ 3%	ΔEFLK < 3%	p
Godine života	54.08 ± 12.02	55.73 ± 7.92	0.54
Pol (muški)	23 (92.0%)	26 (86.7%)	0.53
Trajanje bolesti (meseci)	78.92 ± 53.09	78.67 ± 45.09	0.98
NYHA klasa	1.64 ± 0.57	1.93 ± 0.69	0.096
Atrijalna fibrilacija	5 (20.0%)	6 (20.0%)	1
BLG Hiss-ovog snopa	5 (20.0%)	9 (30.0%)	0.4

Skraćenice: NYHA – funkcionalna klasifikacija dispneje prema Njujorškoj klasifikaciji, BLG – Blok leve grane

Tabela 2. Ehokardiografske karakteristike bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore

	ΔEFLK ≥ 3%	ΔEFLK < 3%	p
EDD (mm)	64.52 ± 6.70	68.40 ± 7.59	0.052
ESD (mm)	49.64 ± 7.26	55.27 ± 8.36	0.011
Leva pretkomora (mm)	43.40 ± 5.79	45.43 ± 7.10	0.26
Indeks mase leve komore (g/m^2)	171.32 ± 44.97	194.83 ± 53.12	0.04
Akceleraciono vreme protoka PV (ms)	99.31 ± 25.99	102.86 ± 21.44	0.58
Vp (cm/s)	48.09 ± 16.14	44.19 ± 20.19	0.058
E/A odnos	0.94 ± 0.56	1.04 ± 0.63	0.83
Vreme deceleracije E talasa (ms)	190.55 ± 63.36	177.57 ± 56.41	0.39
E/Vp odnos	1.62 ± 0.61	1.91 ± 0.74	0.14
Em medijalnog anulusa (cm/s)	5.61 ± 2.16	5.30 ± 2.16	0.50
Am medijalnog anulusa (cm/s)	9.92 ± 2.95	8.58 ± 2.47	0.11
E/Em odnos	14.09 ± 6.64	16.09 ± 7.14	0.29
Sm medijalnog anulusa (cm/s)	5.70 ± 1.66	4.93 ± 1.28	0.057
Indeks EDV (ml/m^2)	77.35 ± 26.41	94.59 ± 34.97	0.012
Indeks ESV (ml/m^2)	59.31 ± 26.05	78.62 ± 34.42	0.005
Ejekciona frakcija LK (%)	25.48 ± 8.32	18.33 ± 6.49	0.002
Indeks PZLK	2.23 ± 0.27	2.48 ± 0.27	0.002

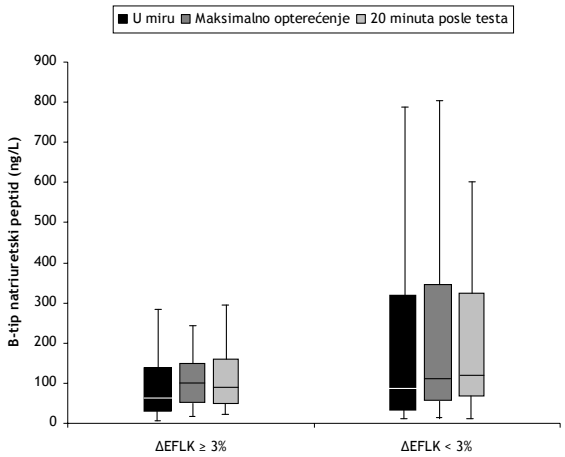
Skraćenice: ΔEFLK-promena ejekcione frakcije leve komore, EDD – dimenzija leve komore na kraju dijastole; ESD – dimenzija leve komore na kraju sistole; PV – pulmonalna valvula; Vp – nagib ranog utoka u levu komoru; E – brzina ranog punjenja leve komore; A – brzina kasnog (pretkomorskog) punjenja leve komore; Em – rani pomak mitralnog prstena; Am – kasni pomak mitralnog prstena; Sm – sistolni pomak mitralnog prstena; EDV – volumen leve komore na kraju dijastole; ESV – volumen leve komore na kraju sistole; PZLK – pokreti zidova leve komore

Tabela 3. Nađene korelacije između promene BNP-a tokom testa fizičkim opterećenjem (BNP na piku – BNP u miru) i ostalih ispitivanih parametara

Varijabla	r	p
ΔEFLK	0.38	0.009
Indeks PZLK u miru	-0.28	0.04
NYHA klasa	-0.32	0.019
Razlika dvostrukog proizvoda	0.40	0.002
Ostvareno METs-a	0.47	<0.001
Trajanje testa	0.43	0.001

Skraćenice: ΔEFLK-promena ejekcione frakcije leve komore; PZLK – pokreti zidova leve komore; NYHA – funkcionalna klasifikacija dispneje prema Njujorškoj klasifikaciji; MET – metabolički ekvivalent

Prateći kinetiku nivoa BNP-a tokom opterećenja, nalazimo da kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore nivo BNP-a raste tokom testa fizičkim opterećenjem (Mediana (IQR) - 59 (22-113) vs. 91 (37-135) vs. 78 (30-159) ng/L, p<0.001) (grafikon 1). Kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ne postoji statistički značajna promena vrednosti BNP-a tokom opterećenja (Mediana (IQR) – 89 (50-322) vs. 119.5 (61.3-321.8) vs. 136 (72-281), p=0.102) (grafikon 1).



Grafikon 1. Promena vrednosti BNP-a tokom opterećenja kod bolesnika sa i bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore (ΔEFLK ≥ 3%) postoji statistički značajna razlika u vrednosti BNP-a u odnosu na vreme merenja (p<0.001) (za poređenje vrednosti bazalno i na piku testa p<0.001, za poređenje vrednosti bazalno i 20 minuta posle p=0.085 i za poređenje vrednosti na piku i 20 minuta posle p=0.094). Kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ne postoji statistički značajna razlika u BNP u odnosu na vreme merenja (p=0.102).

Skraćenice: ΔEFLK – promena ejekcione frakcije leve komore

Urađena je korelacija između veličine promene BNP-a na piku i 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja i svih ostalih ispitivanih varijabli (tabela 3). Porast BNP-a na piku opterećenja u odnosu na njegove vrednosti u miru je bio u pozitivnoj korelaciji sa očuvanom kontraktilnom rezervom (r=0.38, p=0.09), boljim WMSI u miru (r=-0.28, p=0.04), nižom NYHA klasom (r=-0.32, p=0.019), većimm porastom dvostrukog proizvoda (r=0.40, p=0.002), radom ostvarenim na testu (r=0.47, p<0.001), kao i dužim trajanjem testa (r=0.43, p=0.001). Promena BNP-a 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja nije bila u korelaciji sa ispitivanim varijablama.

DISKUSIJA

Do sada su za ispitivanje kontraktilne rezerve leve komore najčešće rađeni farmakološki stres ehokardiografski testovi uz primenu dobutamina u različitim dozama [2,3], ili uz primenu dipiridamola [15]. Mnogo ređe je korišćen test fizičkim opterećenjem kao fiziološki inotropni stimulus [16]. Procena značaja očuvane kontraktilne rezerve leve komore tokom testa fizičkim opterećenjem u prognozi bolesnika sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom do danas je uglavnom ispitivana radionuklidnom ventrikulografijom. U našoj studiji je kao indeks kontraktilne rezerve korišćena promena EFLK tokom maksimalno postignutog opterećenja na testu fizičkim opterećenjem. Ovaj indeksje odabran jer su prethodna istraživanja pokazala da ima veliki klinički značaj u farmakološkim studijama, jer je neinvazivni i može se široko koristiti u svakodnevnoj praksi.

Bolesnici bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore imaju veću dimenziju leve komore na kraju sistole, veći indeks mase leve komore, veći indeks enddijastolnog i endsistolnog volumena, nižu ejekcionu frakciju leve komore, viši indeks pokreta zidova leve komore (tabela 2), nešto više nivoe BNP-a u miru, na piku opterećenja i 20 minuta posle maksimalnog opterećenja (grafikon 1). Ovakvi nalazi pokazuju da je srce bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore, kada se poredi sa bolesnicima kod kojih je kontraktilna rezerva očuvana, značajnije strukturno oštećeno i morfološki više promenjeno, sa povećanim volumenima, većom masom, većim naprezanjem zidova i lošijom bazalnom kontraktilnom funkcijom. O ovome smo već ranije izveštavali [9,10], a ovi naši nalazi su u saglasnosti i sa nalazima drugih autora [17].

Pascual-Figal i sar. [18] u svojoj studiji ispituju ulogu oslobađanja BNP-a tokom simptomima ograničenog testa fizičkim opterećenjem na funkcionalnu nesposobnost bolesnika sa hroničnom srčanom slabošću i idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom. Oni po prvi put izveštavaju da bolesnici sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom mogu imati različiti odgovor BNP-a na fizički napor. Nivo BNP-a raste u naporu kod 63% bolesnika, kod 22% nema promene, dok kod 15% bolesnika dolazi do snižavanja nivoa BNP-a. BNP u miru i porast BNP-a tokom testa bili su u inverznoj korelaciji. Godine i niska EFLK bile su nezavisni prediktori višeg nivoa BNP-a u miru, kao i nižeg BNP odgovora. BNP u miru je bio u negativnoj, a porast BNP-a tokom opterećenja u pozitivnoj korelaciji sa funkcionalnim kapacite-

tom. U našoj studiji nalazimo slične rezultate. Porast BNP-a tokom fizičkog opterećenja je bio u pozitivnoj korelaciji sa trajanjem testa i postignutim radnim opterećenjem, a takođe je veći kod bolesnika sa nižim WMSI, kao i višom NYHA klasom (tabela 3).

Prateći kinetiku nivoa BNP-a tokom opterećenja, kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore nalazimo jasan porast BNP-a pri maksimalnom opterećenju (grafikon 1), dok je kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore promena nivoa BNP-a nije statistički značajna (grafikon 1). Već smo ranije objavili da se kod pacijenata sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore, koja je procenjena promenom indeksa pokreta zidova leve komore, takođe sreće porast nivoa BNP-a tokom testa fizičkim opterećenjem [9]. Međutim, Parthenakis i sar. [8] ispituju promenu NT pro BNP-a kao odgovor na dobutaminski test i nalaze rezultate suprotne našim, tj. da snižavanje njegove koncentracije tokom testa može biti nezavisni prediktor očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Oni prate nivo NT pro BNP-a pre i 60 minuta nakon dobutaminskog testa. Snižavanje BNP-a kod bolesnika sa očuvanom kontraktilnom rezervom ovi autori objašnjavaju akutnim hemodinamskim poboljšanjem na male doze dobutamina. Male doze dobutamina poboljšavaju kontraktilnost i dovode do snižavanja pritiska u levoj komori na kraju dijastole, a ne povećavaju značajno volumen, pa time dodatno ne naprežu i ne opterećuju levu komoru. Dobutamin, za razliku od fizičkog opterećenja, najpre povećava kontraktilnost miokarda preko aktivacije beta receptora sa samo minimalnim povećanjem srčane frekvencije. Kada se da bolesnicima sa hroničnom srčanom insuficijencijom, dobutamin takođe smanjuje sistemsku vaskularnu rezistenciju i tako povećava udarni i minutni volumen uz minimalnu promenu arterijskog krvnog pritiska. Fizički napor ne dovodi do ovakvih efekata, od samog početka dovodi do povećanja srčane frekvencije, porasta krvnog pritiska i povećanja cirkulišućeg volumena.

Mi smo se odlučili da nivo BNP-a pratimo na piku opterećenja i 20 minuta nakon pika jer su ranije studije pokazale da se oslobađanje BNP-a iz sekretornih granula javlja već u prvim minutama fizičkog napora [19] i da se najviši nivo BNP-a može zabeležiti upravo u trenutku maksimalnog opterećenja [20]. Porast BNP-a na piku opterećenja je bio u pozitivnoj korelaciji sa očuvanom kontraktilnom rezervom leve komore (tabela 3). S druge strane u grupi pacijenata bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore ne nalazimo značajnu promenu BNP-a na piku opterećenja (grafikon 1). Patofiziološki razlog za snižavanje nivoa BNP-a tokom fizičkog napora kod bolesnika bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore može biti njegova smanjena proizvodnja ili oslobađanje. Bolesnici bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore imaju strukturno teže oštećenu levu komoru (tabela 2), čija sekretorna sposobnost može biti smanjena, pa ne može da odgovori na novonastale cirkulatorne zahteve koji se javljaju tokom opterećenja, jer dolazi do iscrpljivanja i relativnog nedostatka BNP-a [21]. S druge strane, dokazana je nemogućnost oslobađanja ANP kod izrazitog povećanja pretkomorskog volumena i pritiska, pa se slično može dešavati i sa BNP-om u komorama [22]. Kod nekih bolesnika razlog za snižavanje nivoa BNP-a tokom fizičkog napora može biti njegov povećan klirens, usled njegove pajačane razgradnje putem neutralne endopeptidaze, koja je široko rasprostranjena, a najviše je zastupljena u proksimalnim tubulima bubrega [23]. Poboljšan protok krvi kroz bubrege favorizuje ovu pojavu. Praćenje promene BNP-a 20 minuta nakon maksimalnog opterećenja postignutog na testu nije bilo od nikakvog značaja i nije bilo povezano sa ispitivanim varijablama.

Većina prethodnih studija, pa i naša, koristila je maksimalni, simptomima ograničen test fizičkim opterećenjem, pri čemu je BNP određivan pri maksimalno postignutom naporu. Iako dobar, ovakav pristup ima i nedostataka jer je nivo postignutog opterećenja varirao između različitih bolesnika, vreme testa je bilo različito, pa je tako i vreme neophodno da se BNP oslobodi iz svojih depoa i dostigne maksimalnu koncentraciju u plazmi bilo različito. Ipak, pored svih ograničenja, ova studija dokazuje pad BNP-a tokom testa fizičkim opterećenjem kod pacijenata sa idiopatskom dilatacionom kardiomiopatijm bez očuvane kontraktilne rezerve leve komore. Porast BNP-a pri maksimalnom fizičkom naporu veći je što je očuvanija kontraktilna rezerva leve komore.

ZAKLJUČAK

Za razliku od dobutaminskog testa tokom koga dolazi do snižavanja BNP-a kod pacijenta sa očuvanom kontraktilnom rezervom, tokom testa fizičkim opterećenjem kod ovih pacijenta dolazi do značajnog porasta koncentracije BNP-a.

LITERATURA

1. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. Lancet. 2010;375:752-62. (http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)62023-7/abstract)
2. Pratali L, Otasevic P, Neskovic A, Molinaro S, Picano E. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a prospective, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. J Card Fail. 2007;13(10):836-42. (http://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164(07)01020-2/abstract)

3. Otasevic P, Popovic ZB, Vasiljevic JD, Pratali L, Vlahovic-Stipac A, Boskovic SD, et al. Head-to-head comparison of indices of left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: five-year follow up. Heart. 2006;92(9):1253-8. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1861177/)
4. Latham RD, Thornton JW, Mulrow JP. Cardiovascular reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy as determined by exercise response during cardiac catheterization. Am J Cardiol. 1987;59:1375-9. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3591694)
5. Koglin J, Pehlibanti S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, von ScheidtW. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1934-41. (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109701016722)
6. Nader L, Smayra V, Jebara V, Bois P, Potreau D, Fares N. Brain natriuretic peptide secretion in adult rat heart muscle cells: the role of calcium channels. Arch Cardiovasc Dis. 2008. 101(7-8):459-63. (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213608000399)
7. Kudoh S, Akazawa H, Takano H, Zou Y, Toko H, Nagai T, Komuro I. Stretch-modulation of second messengers: effects on cardiomyocyte ion transport. Prog Biophys Mol Biol 2003;82(1-3):57-66. (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079610703000051)
8. Parthenakis FI, Patrianakos AP, Haritakis CN, Zacharis EA, Nyktari EG, Vardas PE. NT-proBNP response to dobutamine stress echocardiography predicts left ventricular contractile reserve in dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2008;10(5):475-81. (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2008.03.003/abstract;jsessionid=8D51D78039B9926575DA8D4A1853969D.f04t01)
9. Peric V, Jovanovic A, Sovtic S, Stolic R, Djikic D, Otasevic P.Temporal changes in plasma brain natriuretic peptide levels during exercise stress-echocardiography in patients with dilated cardiomyopathy. Int Heart J. 2014;55(5):428-32. (https://www.jstage.jst.go.jp/article/ihj/55/5/55_14-028/_article)
10. Perić V, Jovanović A, Rašić D, Todorović M, Lazić S, Đikić D, et al. Razlike u kliničkim karakteristikama bolesnika sa dilatacionom kardiomiopatijom u zavsinosti od postojanja očuvane kontraktilne rezerve leve komore procenjene stres ehokardiografskim testom fizičkim opterećenjem. Praxis Medica 2014; 43(2): 9-13. (http://www.med.pr.ac.rs/praxis-medica/PDF/Praxis%20Medica%2043-2.pdf)
11. Gardin JM, Adams DB, Douglas PS, Feigenbaum H, Forst DH, Fraser AG, et al. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography: a report from the American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee and Task Force for a Standardized Echocardiography Report. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15(3):275-90. (http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(02)59471-2/abstract)
12. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation. 1977;55(4):613-8. (http://circ.ahajournals.org/content/55/4/613.long)
13. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Peterson ED, Hendel RC, et al. ACCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine. J Am Coll Cardiol. 2008;51(11):1127-47. (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707039629)
14. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20(9):1021-41. (http://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(07)00537-8/abstract)
15. Pratali L, Otasevic P, Rigo F, Gherardi S, Neskovic A, Picano E. The additive prognostic value of restrictive pattern and dipyridamole-induced contractile reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2005;7(5):844-51. (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ejheart.2004.10.010/abstract)
16. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, Iizuka T, Imai S, Suzuki T, et al. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. Chest. 1997;111(2):344-50. (http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1070367)
17. Schinkel AFL, Vourvouri EC, Bax JJ, Boomsma F, Bountioukos M, Rizzello V, et al. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides. Heart. 2004;90:293-6. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1768093/)
18. Pascual-Figal DA, Penafiel P, de la Morena G, Redondo B, Nicolás F, Casas T, et al. Relation of B-type natriuretic peptide levels before and after exercise and functional capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2007;99(9):1279-83. (http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(07)00161-0/abstract)
19. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. Cardiovasc Res. 1996;31:7-18. (http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/31/1/7.long)
20. Steele IC, McDowell G, Moore A, Campbell NP, Shaw C, Buchanan KD, et al. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. Eur J Clin Invest. 1997;27:270-6.

(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Responses+of+atrial+natriuretic+peptide+and+brain+natriuretic+peptide+to+exercise+in+patients+with+chronic+heart+failure+and+normal+control+subjects.)

21. Kruger S, Graf J, Merx MW, Stickel T, Kunz D, Hanrath P, et al. Brain natriuretic peptide kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2004;95:49-54. (http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(03)00366-8/abstract)
22. Redfield MM, Edwards BS, McGoon MD, Heublein DM, Aarhus LL, Burnett JC Jr. Failure of atrial natriuretic factor to increase with volume expansion in acute and chronic congestive heart failure in the dog. Circulation. 1989;80:651-7. (http://circ.ahajournals.org/content/80/3/651.long)
23. Kenny AJ, Stephenson SL. Role of endopeptidase-24.11 in the inactivation of atrial natriuretic peptide. FEBS Lett. 1988;232:1-8. (http://www.febsletters.org/article/0014-5793(88)80375-2/abstract)

ENGLISH

CHANGES IN PLASMA BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS LEVELS DURING EXERCISE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY TESTS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC DILATED CARDIOMYOPATHY WITH OR WITHOUT PRESERVED LEFT VENTRICULAR CONTRACTILE RESERVE

Perić V.[1], Sovtić S.[1], Perić D.[2], Jovanović A.[1], Đikić D.[1], Lazić S.[1], Šipić M.[1], Otašević P.[3]
[1] University of Pristina, School of Medicine, Internal Clinic – Kosovska Mitrovica, Serbia
[2] University of Pristina, School of Medicine, Dental Clinic – Kosovska Mitrovica, Serbia
[3] Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia

SUMMARY
Introduction: The study of importance of left ventricular contractile reserve presence and changes plasma brain natriuretic peptide levels (BNP) during exercise in patinets with idiopathic dilated cardiomyopathy is very popular today, but these two parametres have rarely been interconnected. The study of response BNP during echocardiography stress tests in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy with or without preserved left ventricular contractile reserve. We studied 55 consecutive patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (mean age 54.98 ± 9.84, 49 (89.1%) male) treated in the outpatient clinic for heart failure at the Institute of Cardiovascular Diseases "Dedinje". All the patients underwent the echocardiography stress test. Contractile reserve was assessed by measuring of the changes of the left ventricle ejection fraction basally and in the first minute after the strongest stress. Level of BPN was measured at rest, in the first minute and after 20 minutes of maximal exercise stress. Following the kinetics of BNP level during stress testing, we find that in patients with preserved left ventricular contractile reserve BNP level is rising at maximum load achieved (Mediana (IQR) - 59 (22-113) vs. 91 (37-135) vs. 78 (30-159) ng/L, p<0.001), whereas in patients without preserved left ventricular contractile reserve BNP level does not change significantly (Mediana (IQR) – 89 (50-322) vs. 119.5 (61.3-321.8) vs. 136 (72-281), p=0.102). The increase in BNP in the peak load compared to its value at rest was positively correlated with preserved contractile reserve (r=0.38, p=0.009), better WMSI at rest (r=-0.28, p=0.04), greater difference in the double product (r=0.40, p=0.002), as well as the work accomplished on the test (r = 0.47, p <0.001), and longer duration of the test (r = 0.43, p = 0.001). The increase in BNP during physical exercise in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy suggests a preserved contractile reserve of the left ventricle.

Keywords: BNP, dilated cardiomyopathy, contractile reserve, exercise stress echocardiography