

НИВО МОЖДАНОГ НАТРИУРЕТСКОГ ПЕПТИДА КАО ПРЕДИКТОР ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА КОД БОЛЕСНИКА СА СТАЛНИМ ПЕЈСМЕЈКЕРОМ

Вера ЈЕЛИЋ¹, Горан МИЛАШИНОВИЋ¹, Сениша У. ПАВЛОВИЋ¹,
Владимир КАЊУХ², Мирјана ЖИВКОВИЋ¹

¹Пејсмејкер центар, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;

²Српска академија наука и уметности, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Мождани натриуретски пептид (*brain natriuretic peptide* – *BNP*) учествује у контроли кардиоваскуларних и реналних функција.

Циљ рада Циљ рада је био да се процени предиктивна вредност *BNP* на развој инсуфицијенције срца код болесника са сталним пејсмејкером.

Метод рада Код болесника којима је уграђен двокоморски (*DDD*) пејсмејкер одређиван је ниво *BNP* у стању мировања и после теста оптерећења на *DDD* и једнокоморском (*VVI*) моду. Испитана су 42 болесника (25 мушкараца, 59,5%) без симптома или знакова коронарне болести или инсуфицијенције рада срца и са нормалним ехокардиограмом. Испитаници су сврстани у три групе према нивоу *BNP*: до 80 *pg/ml* – прва група (27 болесника), од 81 до 150 *pg/ml* – друга група (пет болесника), а више од 151 *pg/ml* – трећа група (10 болесника). Ниво значајности разлика између група израчунат је Студентовим *t*-тестом.

Резултати У првој групи вредности *BNP* су биле статистички значајно веће на *VVI* него на *DDD* моду у стању мировања и при оптерећењу ($p < 0,001$), при вредностима *BNP* у нормалном опсегу. У другој групи вредности *BNP* у мировању су на *VVI* моду биле статистички значајно веће ($p < 0,005$). При оптерећењу ове вредности су такође биле више на *VVI* него на *DDD* моду, али без статистичке значајности. Трећа група је имала вредности *BNP* веће на *VVI* него на *DDD* моду, али без статистичке значајности. Код болесника ове групе код којих се развила инсуфицијенција срца током испитивања утврђена је значајна разлика у вредности *BNP* на *DDD* у односу на *VVI* мод у мировању ($p < 0,05$), док је при оптерећењу значајност била још већа ($p < 0,01$). После шест година надгледања код два болесника друге групе развила се дилатациона кардиомиопатија, а код осам испитаника треће групе инсуфицијенција срца, с просечном ејекционом фракцијом од $34,12 \pm 10\%$. Енд-дијастолни пречник леве коморе (*LVEDD*) код болесника с малом ејекционом фракцијом био је $6,1 \pm 0,42$ *cm*, а енд-сistolни пречник леве коморе (*LVESD*) $4,8 \pm 0,45$ *cm*. Током периода надгледања пет болесника из треће групе је умрло.

Закључак Одређивање нивоа *BNP* може бити корисно у раном откривању болесника с повећаним ризиком за настанак инсуфицијенције рада срца. *DDD* пејсинг је модалитет избора код болесника с повишеним вредностима *BNP* у време имплантације.

Кључне речи: мождани натриуретски пептид; инсуфицијенција рада срца; пејсмејкер-терапија

УВОД

Атријумски натриуретски пептид (*ANP*), мождани натриуретски пептид (*brain natriuretic peptide* – *BNP*) и *C* тип натриуретског пептида (*CNP*) су, по структури, сродни пептиди који учествују у контроли кардиоваскуларних и реналних функција. Ове пептиде у срцу излучују миоендокрине ћелије, које, осим својства контракције, имају и способност да стварају хормоне. *BNP* је први пут изолован из ткива мозга, по чему је и добио име. Каснија истраживања су показала да се *BNP* у срцу у највећој мери синтетише и депонује у миоцитима леве коморе. Стимуланс за појачано излучивање *BNP* је повећање оптерећења волуменом и повишен притисак пуњења у коморама [1-3]. Повећано лучење је директно пропорционално ширењу комора и притиску у њима. Преоптерећеност течностима доводи за један минут до ослобађања *BNP*. Разграђује се под утицајем ендопротеазе. Концентрација *BNP* у крви је за 20% мања од концентрације *ANP* код здравих особа, али може бити једнака или већа код болесника с инсуфицијенцијом рада срца.

Натриуретски пептиди представљају физиолошке антагонисте система ренин–ангиотензин–алдостерон. Они поред натриурезе и диурезе имају и вазодилатационо својство. Захваљујући овим особина-

ма, играју значајну улогу у регулацији запремине течности и крвног притиска.

Концентрација *BNP* у плазми је повећана код болесника с асимптоматском и симптоматском дисфункцијом леве коморе. *BNP* може да буде и показатељ дијагнозе асимптоматске дисфункције леве коморе са сензитивношћу и специфичношћу од око 90%, што су потврдили и резултати многих студија [4-8]. Стање болесника с асимптоматском дисфункцијом леве коморе може бити побољшано применом *ACE* инхибитора, али препознавање ових болесника је често врло тешко, у чему *BNP* може бити врло користан. Много студија је такође показало да ниво *BNP*, поред тога што може да укаже на ефикасност медикаментне терапије, може дати и прогностичке информације за болеснике са конгестивном инсуфицијенцијом рада срца [9, 10]. Стално висок ниво *BNP* у плазми код болесника с овим обољењем је независан предиктор морталитета [9-15].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се процени предиктивна вредност нивоа *BNP* на развој инсуфицијенције рада срца код болесника с уграђеним трајним вештачким водичем ритма рада срца (пејсмејкером).

МЕТОД РАДА

Код болесника којима је, због потпуног атриовентрикуларног блока, уграђен двокоморски (DDD) пејсмејкер одређиван је ниво *BNP* у мировању и непосредно после теста оптерећења на DDD и једнокоморском (VVI) моду стимулације. Тест оптерећења је рађен по стандардном, Брусовом (*Bruce*), протоколу. Болесници су испитивани прво на DDD моду стимулације, а потом су „репрограмирани“ на VVI мод у периоду од најмање 24 часа пре испитивања. Била су укупно 42 испитаника – 25 мушкараца (59,5%) и 17 жена (40,5%), просечне старости од $63,4 \pm 6,8$ година. Просечно време од уградње пејсмејкера до испитивања трајало је $8,7 \pm 4,2$ месеца. У време када је урађено испитивање болесници нису имали симптоме, нити знаке коронарне болести, инсуфицијенције рада срца, или неког другог тежег обољења, нити су узимали лекове. Сви су имали нормалан ехокардиограм: енд-дијастолни пречник леве коморе (LVEDD) био је $5,1 \pm 0,7$ cm, енд-систолини пречник леве коморе (LVESD) $3,2 \pm 0,5$ cm, а ејекциона фракција леве коморе (LVEF) од $63 \pm 6\%$.

Сви болесници су пре извођења студије упознати са детаљима испитивања и сви су за учешће у студији дали писани пристанак. Ниво *BNP* одређиван је на DDD и VVI моду стимулације у стању мировања и непосредно после теста оптерећења. Сви тестови су урађени у јутарњим часовима и под истим микроклиматским условима. Крв је узимана из кубиталне вене у лежећем положају у мировању и непосредно после теста оптерећења, а ниво *BNP* одређиван је стандардним методом радиоимуноесеја. С обзиром на то да је код болесника утврђен велики распон у нивоу *BNP*, они су сврстани у три групе: прву групу је чинило 27 испитаника с вредностима *BNP* до 80 pg/ml, другу групу пет испитаника код којих су вредности *BNP* биле између 81 и 150 pg/ml, а трећу десет испитаника с вредностима *BNP* већим од 151 pg/ml.

Сви болесници с уграђеним пејсмејкером су редовно контролисани: први пут месец дана после уградње пејсмејкера, а потом сваких шест месеци. Ехокардиографски преглед је рађен једанпут годишње, а по потреби и чешће. Током извођења студије поређени су последњи резултати ехокардиографског налаза. Сви испитаници су надгледани редовно, а у случају смртог исхода подаци о узроцима смрти узети су из медицинске документације коју је дала породица. Резултати су приказани као средње вредности са стандардном девијацијом, а ниво значајности разлика између група израчунаван је Студентовим *t*-тестом.

РЕЗУЛТАТИ

У првој групи болесника (27 испитаника) вредности *BNP* на DDD модалитету стимулације у стању мировања биле су $37,6 \pm 7,3$ pg/ml, а непосредно после оптерећења $43,0 \pm 8,1$ pg/ml ($p < 0,05$) (Табела 1). На VVI модалитету стимулације вредности у мировању биле су $50,7 \pm 9,0$ pg/ml, а после оптерећења $59,9 \pm 10,8$ pg/ml ($p < 0,05$). Када су поређене вредности *BNP* на DDD и VVI моду стимулације у мировању и при оптерећењу, ниво значајности разлика био је $p < 0,001$, али саме вредности *BNP* су биле у границама нормале.

У другој групи болесника (пет испитаника) вредности *BNP* на DDD модалитету стимулације у стању мировања биле су $95,3 \pm 12,1$ pg/ml, а непосредно после оптерећења $115,7 \pm 13,4$ pg/ml ($p < 0,05$). На VVI модалитету стимулације вредности су у мировању биле $116,8 \pm 13,9$ pg/ml, а после оптерећења $133,1 \pm 17,0$ pg/ml ($p > 0,05$), што није статистички значајно (Табела 1). Када се упореде вредности *BNP* у мировању на DDD и VVI моду, постоји статистички високо значајна разлика ($p < 0,005$). При оптерећењу вредности су биле више, али није забележена статистички значајна разлика.

Када је трећа група болесника (десет испитаника) анализирана у целини, вредности *BNP* на DDD модалитету стимулације у стању мировања биле су $247,1 \pm 85,0$ pg/ml, а непосредно после оптерећења $316,4 \pm 97,0$ pg/ml ($p > 0,05$). На VVI модалитету стимулације вредности у мировању биле су $298,8 \pm 89,9$ pg/ml, а после оптерећења $381,0 \pm 112,1$ pg/ml ($p > 0,05$) (Табела 1). Такође, код свих болесника треће групе утврђено је да су вредности *BNP* биле више на VVI моду него на DDD моду, али без статистичке значајности. Постојао је, међутим, велики распон у концентрацији *BNP* између болесника с инсуфицијенцијом рада срца и без ње (Табела 2). Када су из ове групе издвојени само болесници с инсуфицијенцијом срца и њихови резултати упоређени, уочена је значајна разлика између нивоа *BNP* на DDD моду у односу на VVI мод у мировању ($p < 0,05$), док је при оптерећењу значајност била још већа ($p < 0,01$) (Графикон 1). У првој групи вредности *BNP* су биле у границама нормале, док су у другој и трећој групи забележене вредности биле знатно веће од нормалних.

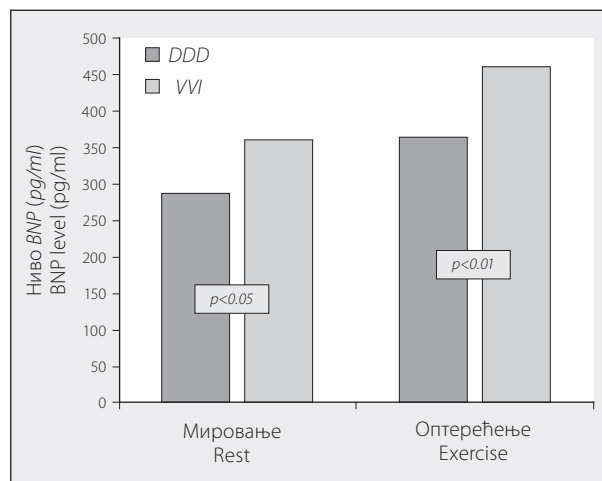
После шест година код свих болесника из прве групе ехокардиографски налаз је био у границама нормале, док се у другој групи код два болесника развила дилатациона кардиомиопатија; у трећој групи код осам болесника је дијагностикована инсуфицијенција рада срца с просечном LVEF од $34,12 \pm 10,0\%$. LVEDD код

ТАБЕЛА 1. Ниво *BNP* на различитим модалитетима стимулације пејсмејкером у стању мировања и после оптерећења.

TABLE 1. BNP levels at different pacing modalities at rest and after exercise.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3
Ниво <i>BNP</i> BNP level	<80 pg/ml	81-150 pg/ml	>151 pg/ml
DDD у мировању DDD at rest	$37,6 \pm 7,3$ pg/ml	$95,3 \pm 12,1$ pg/ml	$247,1 \pm 85,0$ pg/ml
DDD при напору DDD after stress-test	$43,0 \pm 8,1$ pg/ml	$115,7 \pm 13,4$ pg/ml	$316,4 \pm 97,0$ pg/ml
VVI у мировању VVI at rest	$50,7 \pm 9,0$ pg/ml	$116,8 \pm 13,9$ pg/ml	$298,8 \pm 89,9$ pg/ml
VVI при напору VVI after stress-test	$59,9 \pm 10,8$ pg/ml	$133,1 \pm 17,0$ pg/ml	$381,0 \pm 112,1$ pg/ml

болесника с утврђеном ниском *LVEF* био је $6,1 \pm 0,42$ *cm*, а *LVESD* $4,8 \pm 0,45$ *cm*. Током периода надгледања пет болесника из треће групе је умрло (Табела 2). Разлози смртног исхода су били инфаркт мозга са дилатационом кардиомиопатијом и апсолутном аритмијом као пратећим обољењима (код једног болесника) и терминална инсуфицијенција рада срца (код четири болесника).



ГРАФИКОН 1. Ниво *BNP* на *DDD* моду стимулације у односу на *VVI* мод стимулације у стању мировања и при оптерећењу код болесника с инсуфицијенцијом рада срца (испитаници треће групе).

GRAPH 1. BNP levels on DDD stimulation mode compared to VVI mode at rest and after exercise in heart failure patients (group 3).

ТАБЕЛА 2. Развој инсуфицијенције рада срца и преживљавање после периода надгледања од шест година.

TABLE 2. Development of heart failure and survival after six years of follow-up.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3
Ниво <i>BNP</i> BNP level	<80 pg/ml	81-150 pg/ml	>151 pg/ml
Број испитаника Number of patients	27	5	10
Број испитаника с инсуфицијенцијом рада срца после шест година Number of patients with heart failure after six years	0 (0%)	2 (40%)	8 (80%)
Број испитаника који су преживели Number of survived patients	27 (100%)	5 (100%)	5 (50%)

ДИСКУСИЈА

Захваљујући напретку у технологији пејсмејкера, индикације за њихову примену се значајно проширују из године у годину. У дужем периоду испитивања запажа се много случајева конгестивне инсуфицијенције рада срца код болесника на *VVI* моду стимулације у поређењу са *DDD* модом [16, 17]. Зато је потребно изабрати оптималан мод стимулације, како би се смањила инциденција инсуфицијенције срца или симптоми код болесника који већ пате од овог обољења.

У неколико радова је саопштено [1-3] да ниво *BNP* у крви може бити користан предиктор инсуфицијен-

ције срца и добар показатељ ефикасности примењене терапије. Одређивање нивоа *BNP* према последњим препорукама Европског удружења кардиолога постало је саставни део дијагностиковања инсуфицијенције срца. У великом броју студија [16-19, 20] је показано да је ниво *BNP* нижи на *DDD* у односу на *VVI* мод стимулације, што сведочи о бољем хемодинамском ефекту *DDD* модалитета у односу на *VVI*. Ово је резултат очуване атриовентрикуларне секвенце стимулације и смањења енд-дијастолног притиска.

У првој групи испитаника вредности *BNP* биле су више на *VVI* моду него на *DDD* моду стимулације, али су се кретале у нормалном опсегу. Ни код једног болесника из ове групе није се развила инсуфицијенција рада срца током испитивања, што је у складу с налазима Мајзела (*Maisel*) и сарадника [6] да болесници са нормалним вредностима *BNP* имају добру прогнозу. У другој групи испитаника ниво *BNP* је био виши на *VVI* него на *DDD* моду и у стању мировања и при оптерећењу, док је ниво значајности постојао само у мировању. У трећој групи испитаника, посматрано у целини, вредности *BNP* су биле више на *VVI* моду него на *DDD*, али без статистичке значајности. Међутим, када су из ове групе издвојени болесници с инсуфицијенцијом рада срца и упоређене вредности *BNP* на овим модалитетима стимулације, утврђена је статистички значајна разлика вредности *BNP* између модова у мировању и високо значајна разлика у оптерећењу. Ови налази су у складу са студијом Ванга (*Wang*) и сарадника [16], који су забележили значајне разлике у нивоу *BNP* на *VVI* и *DDD* моду код болесника *III* и *IV* класе *NYHA*, тако што су вредности *BNP* биле значајно ниже на *DDD* у односу на *VVI* пејсинг-мод.

Прогноза развоја слабости срца представља озбиљан задатак за истраживаче, јер се добрим предвиђањем може кориговати приступ у лечењу, што омогућава боље резултате лечења. Ранија истраживања су потврдила значај процене нивоа *BNP* у предикцији развоја слабости срца. Концентрација *BNP* је повећана код болесника са асимптоматском и симптоматском дисфункцијом леве коморе. Мајзел и сарадници [6] су приказали резултате мултицентричне студије у којој је учествовало седам центара. Одређивана је концентрација *BNP* код 1.586 болесника који су примљени у интензивну јединицу због акутне диспнеје, ради брзог разликовања диспнеје услед инсуфицијенције рада срца и пулмоналних узрока. Концентрације *BNP* су биле изразито веће код болесника с инсуфицијенцијом срца (укључујући и болеснике с инсуфицијенцијом десног срца). Просечна вредност *BNP* била је 675 pg/ml у односу на 110 pg/ml код болесника с обољењима плућа. Средње вредности *BNP* код болесника с инсуфицијенцијом срца без акутног погоршања биле су 346 pg/ml. Они су утврдили да ниво *BNP* већи од 100 pg/ml указује на слабост срца са сензитивношћу од 90%, специфичношћу од 76% и предикторном тачношћу од 83%. Вредности *BNP* ниже од 50 pg/ml имале су негативну предиктивну вредности (96%). Они су утврдили да је ниво *BNP* у корелацији са функционалном класом *NYHA* у распону од 244 до 817 pg/ml од *I* до *IV* класе *NYHA*. Ова студија је отворила питање примене овог теста у широкој лези патолошких стања везаних за слабост срца, што касније студије потврђују.

Морисон (*Morrison*) и сарадници [21] су у својој студији показали да ниво *BNP* већи од 94 pg/ml има сензитивност од 86% у разликовању диспнеје изазване инсуфицијенцијом срца од пулмоналних узрока. Концентрације *BNP* могу бити повећане и код болесника са плућном хипертензијом и дисфункцијом десне коморе. Код тих болесника оне су у позитивном односу са средњим плућним артеријским притиском, укупном резистенцијом плућа и масом десне коморе [21, 22]. Јамамото (*Yamamoto*) и сарадници [15] су у својој студији дошли до закључка да је ниво *BNP* добар показатељ систолне и дијастолне функције леве коморе. Дао (*Dao*) и сарадници [5] су закључили да је међу болесницима који имају диспнеју *BNP* тачније одређивао дијагнозу инсуфицијенције срца од радиошког налаза, анамнезе и клиничког прегледа.

Концентрације *BNP* код болесника с инсуфицијенцијом рада срца у студијама се значајно разликују. У студији Даоа и сарадника [5] биле су $1076 \pm 138 \text{ pg/ml}$, а у студији Мајзела и сарадника [6] $675 \pm 450 \text{ pg/ml}$. Код болесника са дисфункцијом леве коморе, али са изостанком инсуфицијенције срца, ниво *BNP* је био $141 \pm 31 \text{ pg/ml}$ у истраживању Даоа и сарадника [5], док је код Мајзела и сарадника [6] био $348 \pm 390 \text{ pg/ml}$. Оба аутора сматрају да вредности *BNP* веће од 80 pg/ml указују на конгестивну слабост срца.

Код болесника са нивоом *BNP* већим од 480 pg/ml постоји 51% вероватноће да ће у току следећих шест месеци код њих доћи до акутног погоршања инсуфицијенције срца, а да ће мало више од трећине ових болесника (35%) у току шест месеци умрети [9]. Међутим, ниво *BNP* мањи од 250 pg/ml даје много бољу прогнозу (са само 2,5% кумулативне вероватноће) да ће ти болесници оболети од акутне слабости срца. Харисон (*Harrison*) и сарадници [23] и Коглин (*Koglin*) и сарадници [9] сматрају да је повећање нивоа *BNP* било удружено са прогресивним погоршањем прогнозе. Ниво *BNP* већи од 500 pg/ml даје јако лошу прогнозу у поређењу са нивоом мањим од 100 pg/ml . Високе вредности *BNP* су пропорционалне погоршаној прогнози. Концентрација *BNP* прати функцију комора као одговор на ефикасност лечења и може да буде индикатор за појачање или боље прилагођавање медикаментне терапије [14, 23]. Семјуел (*Samuel*) је у својој студији добио другачије вредности *BNP* и није могао да потврди налазе других аутора [5-7, 15, 21, 24].

Већина наведених студија односи се на спонтану, физиолошку стимулацију срца, те нису узимани у обзир могући електрофизиолошки аспекти развоја инсуфицијенције срца. Како је пејсмејкер-терапија широко прихваћена и примењује се више од четрдесет година, последњих година се и код особа с уграђеним пејсмејкером све више пажње поклања коморбидитету, развоју пратећих обољења срца и хроничним ефектима пејсинга на функцију срца.

Налаз повишених вредности *BNP* код наших испитаника друге и треће групе током периода надгледања показао је да се код великог броја оних који су имали више вредности *BNP* током надгледања развија инсуфицијенција рада срца, те да ти болесници имају лошију прогнозу у односу на болеснике из прве групе, код којих су вредности *BNP* нормалне. Виши ниво *BNP* при напору је физиолошки и очекиван налаз.

Током оптерећења забележен је значајно виши ниво *BNP* код болесника на *VVI* модалитету стимулације него на *DDD* моду. Хронични ниво *BNP* који превазилази нормалне вредности је на *DDD* моду показао умеренији пораст од вредности утврђених код болесника на *VVI* стимулацији, што је такође очекивано због асинхроније стимулације преткомора и комора. Поремењем резултата приказаних у табели 1 и на графику 1 види се да је у нашој студији потврђена предност *DDD* модалитета стимулације.

У многим студијама забележена је већа учесталост инсуфицијенције срца код болесника са *VVI* пејсмејкерима него код оних са *DDD* пејсинг-системима. И у нашој студији ниво *BNP* у свим групама био је виши на *VVI* него на *DDD* моду, иако су болесници на *VVI* моду провели само 24 часа пре испитивања. Поставља се питање: какав би био дугорочни ефекат *VVI* пејсинга, односно код колико би се болесника развила слабост срца да су у дужем периоду били подвргнути *VVI* стимулацији? И поред жеље да дамо одговор на ово питање, етички разлози нам нису дозвољавали да болеснике с атриовентрикуларним системима (који имају много предности у хемодинамском смислу) „репрограмирамо“ на *VVI* пејсинг-мод током дужег периода испитивања. Сматрамо да је овом студијом потврђено да код болесника са повишеним вредностима *BNP* у време уградње пејсмејкера треба предвидети атриовентрикуларну стимулацију.

У нашој студији се код великог броја болесника који су имали повишене вредности *BNP* у периоду надгледања развила слабост срца. Иако је број испитаника у нашој студији мали, њени резултати, као и резултати сличних студија које су наведене показују да повишени ниво *BNP* представља јасан предиктивни фактор процене ризика за развој инсуфицијенције рада срца.

ЗАКЉУЧАК

Одређивање нивоа *BNP* може бити корисно у равном препознавању болесника с повећаним ризиком за настанак инсуфицијенције срца. Код болесника с повишеним вредностима *BNP* у време уградње пејсмејкера треба предвидети имплантацију *DDD* система, који омогућава атриовентрикуларну *DDD* стимулацију.

ЛИТЕРАТУРА

1. Struthers AD. Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? *BMJ* 1994; 308:1615-9.
2. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma 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(5Pt 1):825-32.
3. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding as a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159:1427-34.
4. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274(5 Pt 2):H1684-9.
5. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:379-85.
6. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement

- of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-7.
7. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1349-53.
 8. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341:1105-9.
 9. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, Von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1934-41.
 10. Tsumato T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous peptide system in chronic heart failure. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509-16.
 11. Tsumato T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20:1799-807.
 12. Maeda K, Tsutomoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1587-93.
 13. Richards AM, Dougherty R, Nicholls MG, et al. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999; 99:786-92.
 14. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-30.
 15. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988-94.
 16. Wang R, Li X, Jang W, et al. Blood B-type natriuretic peptide changes in different periods and different cardiac pacing modes. *Int Heart J* 2005; 46(6):1015-22.
 17. Thackray SD, Witte KK, Nikitin NP, Clark AL, Kaye GC, Cleland JG. The prevalence of heart failure and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a typical regional pacemaker population. *Eur Heart J* 2003; 24(12):1143-52.
 18. Mani H, Shirayama T, Suzaki Y, et al. Clinical significance of preserving spontaneous QRS wave in the therapy of DDD pacing for sick sinus syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:1212-6.
 19. Kontoyannis SA, Nanas JN, Stamatelopoulos SF. Congestive heart failure treated by the upgrade from VVI to DDD pacing. *Acta Cardiol* 2000; 55(1):41-3.
 20. Gold MR, Brockman R, Peters RW, Olsovsky MR, Shorofsky SR. Acute hemodynamic effects of right ventricular pacing site and pacing mode in patients with congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85(9):1106-9.
 21. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202-9.
 22. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202-8.
 23. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39:131-8.
 24. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, Goldthorp S, McMurray JJV. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. *BMJ* 1998; 317:516-9.

BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AS A PREDICTOR OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH PERMANENT PACEMAKER

Vera JELIĆ¹, Goran MILAŠINOVIĆ¹, Siniša U. PAVLOVIĆ¹, Vladimir KANJUŠ², Mirjana ŽIVKOVIĆ¹

¹Pacemaker Center, Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

²Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade

Introduction Brain natriuretic peptide (BNP) has a role in control of cardiovascular and renal functions.

Objective The objective was to assess the predictive value of BNP levels for development of heart failure in patients with permanent pacemakers.

Method In patients with implanted DDD pacemakers, BNP levels were measured at rest and after exercise testing, on DDD and VVI modes. There were 42 patients (25 males; 59.5%), without symptoms or signs of coronary disease or heart failure, and with normal echocardiograms. According to BNP levels, the patients were divided into three groups: with BNP levels lower than 80 pg/ml, BNP ranging from 81-150 pg/ml, and BNP levels over 151 pg/ml.

Results In the first group (27 patients), BNP levels were significantly higher on VVI compared to DDD mode, both at rest and after exercise ($p < 0.01$), with all BNP levels within normal range. In the second group (5 pts), BNP levels at rest were also significantly higher on VVI than on DDD mode, $p < 0.05$. After exercise, these values were also higher on VVI compared to DDD mode, but without statistical significance. The third group (10 pts) as a whole had higher BNP values on VVI compared to DDD mode, with no statistical significance. In patients from this group who later developed heart failure, BNP levels were found

to be significantly lower on DDD as opposed to VVI mode at rest, $p < 0.05$, and even higher significance was found after exercise, $p < 0.01$. After 6-year follow-up, 2 out of 5 patients from the second group developed dilated cardiomyopathy, and 8/10 patients in the third group experienced heart failure with LV EF $34.1 \pm 10\%$, LV EDD 6.1 ± 0.42 cm, LV ESD 4.8 ± 0.45 cm. Five of these patients died within the follow-up period.

Conclusion The increased BNP levels can be valuable for early screening of patients with higher risk of heart failure. In patients with increased BNP at the time of pacemaker implantation, DDD pacing is a modality of choice.

Key words: brain natriuretic peptide; heart failure; pacemaker therapy

Vera JELIĆ
Pejsmejker centar
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel.: 011 362 9023, 361 5621
Faks: 011 361 5630
E-mail: vjelic@yubc.net