

ZDZISŁAW JUSZCZYK

Znaczenie peptydu natriuretycznego typu B w schorzeniach układu krążenia

Role of B-type Natriuretic Peptide in Cardiovascular Disease

Szpital w Białej Prudnickiej

Streszczenie

Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP), zwany również peptydem natriuretycznym typu B, jest neurohormonem o działaniu diuretycznym, rozszerzającym naczynia i antagonistycznym w stosunku do układu renina–angiotensyna–aldosteron. Prekursor BNP pro-BNP gromadzi się w ziarnistościach miocytów, gdzie pod wpływem proteazy zmienia się w aktywną biologicznie formę BNP i nieaktywne biologicznie końcowe fragmenty pro-BNP (NT-BNP). BNP jest wydzielany głównie z komór serca pod wpływem napięcia miocytów, a jego wpływ na układ naczyń systemowych i żylnych wyraża się rozszerzeniem tętnic oraz działaniem natriuretycznym i diuretycznym. BNP i NT-BNP uznaje się za dobre wskaźniki niewydolności serca z uwzględnieniem jego ciężkości, mają również znaczenie w rozpoznawaniu choroby niedokrwiennej serca. Korzystne właściwości BNP są przydatne zwłaszcza w wykluczeniu niewydolności serca u chorych z podejrzeniem tej choroby, umożliwiają ujawnienie chorych na bezobjawową niewydolność serca, pozwalają na optymalizację leczenia, a także uzasadniają stosowanie BNP w leczeniu niewydolności serca (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1277–1282).

Słowa kluczowe: natriuretyczny peptyd mózgowy, dysfunkcja lewej i prawej komory serca, niedokrwienie serca, zawał mięśnia serca.

Abstract

Brain natriuretic peptide (BNP), also called B-type natriuretic peptide, is a neurohormone with diuretic, vasodilatory, and renin–angiotensin–aldosterone antagonist effects. The precursor of BNP, pro-BNP is stored in secretory granules in myocytes, and after being synthesized is cleaved by the protease into its biologically active form BNP and the biologically inactive amino terminal fragments of pro-BNP (NT-BNP). BNP is mainly secreted from the heart, and mostly from ventricles in response to myocytes stretch and has significant effects on vascular tone in both the systemic and venous circulatory systems, producing arterial and venous dilatation, and also act in the kidney to promote both natriuresis and diuresis. BNP and its NT-BNP are especially sensitive indicators of heart failure, correlate strongly with severity, and may play a role in the detection of coronary artery disease. The favourable properties of the BNP shows particular promise as a rule out test for suspected cases of heart failure, and may assist in identifying patients with asymptomatic ventricular dysfunction, can be used as a guide to optimization of treatment, and have also led to their use as therapeutic agents in patients with heart failure (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 6, 1277–1282).

Key words: brain natriuretic peptide, left and right ventricular dysfunction, myocardial ischemia, myocardial infarction.

Mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP – *brain natriuretic peptide*), zwany również natriuretycznym peptydem typu-B, jest 32-aminokwasowym polipeptydem zawierającym pierścień 17-aminokwasowy wspólny dla wszystkich peptydów natriuretycznych, w tym przedsionkowego i natriuretycznego typu-C. BNP jest wydzielany głównie w komorach serca pod wpływem przeciążenia ob-

jętościowego i zwiększonego naprężenia ściany komór serca. Prekursorem BNP jest pro-BNP nagromadzony w ziarnistościach miocytów, który z udziałem proteazy zmienia się w aktywną BNP i nieaktywne 76-aminokwasowe fragmenty reszkowe pro-BNP – NP-NTB. Biologiczny okres półtrwania wynosi dla NT-BNP 60–120 minut, a dla BNP – 15–20 minut. BNP jest usuwany z organi-

zmu za pośrednictwem endocytozy i degradacji enzymatycznej z udziałem endopeptydazy. W pierwszym z wymienionych mechanizmów peptyd ten jest wiązany przez receptor typu C i w utworzonym kompleksie podlega endocytozie, uwolniony zaś receptor C powraca na powierzchnię komórki, w drugiej przemianie BNP biorą udział endopeptydazy umiejscowione w cewkach nerkowych i komórkach śródbłonna. BNP jest peptydem, który działa rozszerzając naczynia i koordynuje homeostazę płynów i elektrolitów przez zwiększone wydalanie z organizmu sodu i wody, zmniejsza ponadto również syntezę aldosteronu, katecholamin i endoteliny 1 oraz zapobiega przerostowi i zwłóknieniu komór serca. W warunkach fizjologicznych stężenie w surowicy BNP jest u kobiet większe niż u mężczyzn i niezależnie od płci zwiększa się z wiekiem, co należy tłumaczyć narastającą sztywnością lewej komory. Stężenie tego peptydu, oprócz niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca i schorzeń płuc przebiegających z zaburzeniem wentylacji, jest również większe w chorobach, którym towarzyszy zwiększona objętość krążącego osocza, w tym w niewydolności nerek i pierwotnym hiperaldosteronizmie oraz w chorobach ze współistniejącym zwiększonym napięciem mięśnia serca, do których zalicza się nadczynność tarczycy i przerost prawej lub lewej komory serca [1–3]. Stężenie BNP oznacza się w surowicy metodą radioimmunologiczną lub immunofluorometryczną, przy czym ta ostatnia metoda pozwala na uzyskanie wyniku już po 20 min od pobrania krwi [4].

BNP w niewydolności serca

Przyczyną wzrostu stężeń BNP i NT-BNP w surowicy chorych na niewydolność serca jest zwiększenie objętości krążącego osocza i napięcia skurczowego mięśnia serca, a u niektórych chorych również jego przerost. U chorych na ciężką niewydolność krążenia do wzrostu tych peptydów dodatkowo może przyczyniać się hipoksemia i zmniejszenie filtracji kłębkowej. W badaniach stężeń BNP oznaczanych w surowicy metodą immunofluorescencyjną wykazano, że u chorych na niewydolność serca wynoszą one średnio 675 ± 450 pg/ml, u chorych z upośledzoną czynnością skurczową lewej komory, ale bez jawnej klinicznie niewydolności – 346 ± 390 pg/ml, u chorych zaś z prawidłową czynnością skurczową lewej komory – 110 ± 225 ng/ml. U chorych na niewydolność serca stwierdzono również dodatnią zależność między wzrostem stężenia tego peptydu w surowicy a wysokością ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych i ciśnienia późnorozkurczowego w lewej komorze serca oraz ujemną w stosunku do

frakcji wyrzutu komory lewej. Wykazano również, że stężenie BNP w surowicy chorych na niewydolność krążenia zmniejszało się w miarę ustępowania duszności i hemodynamicznych następstw niewydolności. Na podstawie badań wieloośrodkowych wykonanych u ponad 6000 chorych na niewydolność serca przyjęto, że stężenie w surowicy BNP wynoszące 500 pg/ml lub większe pozwala na rozpoznanie niewydolności serca z 83% czułością i 99% swoistością, stężenie tego peptydu mniejsze od 75 pg/ml pozwala natomiast na wykluczenie choroby z 97% czułością i zbliżoną swoistością. U chorych z pośrednimi stężeniami BNP rozpoznanie niewydolności serca wymaga poszerzenia diagnostyki, zwykle o badanie echokardiograficzne serca [5–9]. Oznaczanie w surowicy stężenia NT-BNP pozwala na rozpoznanie niewydolności serca z czułością 84%. U chorych na czynnościową niewydolność krążenia według NYHA klasy II średnie stężenia BNP wynosiły około 200 pg/ml, w III klasie – 420 pg/ml, w IV zaś – ponad 1000 pg/ml [10], przy czym u chorych, u których podczas echokardiograficznej próby dobutaminowej zwiększała się kurczliwość mięśnia serca stężenia w surowicy BNP były większe niż stężenia tego peptydu u chorych bez poprawy tej kurczliwości [11]. Chociaż ogólnie przyjmuje się, że zwiększone stężenie w surowicy BNP jest wczesnym i dobrym wskaźnikiem dysfunkcji komory lewej, to badanie to nie pozwala na różnicowanie między skurczową a rozkurczową niewydolnością serca, tę ostatnią można rozpoznać u chorych ze zwiększonym stężeniem w surowicy BNP i prawidłową w badaniu echokardiograficznym czynnością skurczową lewej komory. Oznaczanie stężenia BNP jest u chorych na niewydolność serca dobrym wskaźnikiem prognostycznym, co wykazali na materiale 452 chorych z frakcją wyrzutu komory lewej mniejszą niż 35% Berger et al. [12] oraz Harrison et al. [13] u 325 chorych, których obserwowano przez 6 miesięcy od pierwszego ich zgłoszenia się do szpitala z powodu nagłej duszności. Stwierdzono również, że zwiększone stężenie w surowicy BNP zwiększa zagrożenie zgonem o 27%, niewydolnością serca o 77%, migotaniem przedsionków o 66% i udarem niedokrwinnym mózgu o 53%, nie wpływa natomiast na zagrożenie chorobą niedokrwinną serca [14]. Wykazano również, że oznaczanie stężeń BNP w surowicy chorych zgłaszających się do szpitala z objawami duszności, umożliwiło wczesne ustalenie rozpoznania, co przyczyniło się do zmniejszenia częstości leczenia szpitalnego o 10%, do skrócenia pobytu szpitalnego o 3 dni i zmniejszenia kosztów leczenia o około 1800 dolarów [15]. Za wskaźnik pozwalający na wykluczenie niewydolności serca z 84% czułością i 69%

swoistością uznaje się badanie w surowicy stężenia NT-BNP, co wykazali Hobbs et al. [16] u 630 osób, w tym u 307 osób populacji ogólnej, u 103 chorych z niewydolnością krążenia, u 87 chorych leczonych diuretykami i u 133 osób z dużym zagrożeniem niewydolnością serca, a także Groenig et al. [17] u 382 kobiet i 290 mężczyzn z klinicznymi i echokardiograficznymi objawami upośledzonej czynności skurczowej lewej komory.

BNP a choroby układu oddechowego

Krążeniowym następstwem chorób układu oddechowego z zaburzeniem wentylacji jest nadciśnienie płucne, przerost i przeciążenie prawej komory oraz jej niewydolność. Każde z tych zaburzeń zwiększa stężenie w surowicy BNP i NT-BNP wskutek hipoksemii i zwiększenia napięcia miocytów prawej komory, a u chorych na niewydolność serca prawego również w następstwie hiperwolemii. Stężenie BNP zwiększa się również u chorych z ostrym zatorem płucnym [18]. W badaniach hemodynamicznych wykazano dodatnią zależność między stężeniem w surowicy BNP a średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej i w przedsionku prawym, między ciśnieniem późnorozkurczowym w prawej komorze i całkowitym oporem płucnym [19, 20]. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że oznaczanie w surowicy stężenia BNP może być wykorzystane w różnicowaniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z niewydolnością prawej komory, ponieważ w tej ostatniej chorobie stężenia peptydu są znacznie wyższe [21].

Stężenia BNP i NT-BNP a choroba niedokrwienna serca

U chorych na chorobę niedokrwienną serca przyczyną zwiększenia stężenia w surowicy BNP i NT-BNP jest stała lub przemijająca dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory spowodowana niedokrwieniem lub zawałem mięśnia serca. W badaniach wykonanych u 300 chorych na stabilną dusznicę bolesną Babbins-Domingo et al. [22] wykazali u tych chorych większe stężenie BNP oznaczane w spoczynku, Foote et al. [23] natomiast w badaniach wykonanych u 74 chorych z potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca i u 21 zdrowych ochotników stwierdzili prawie czterokrotne zwiększenie wydzielania BNP i NT-BNP tylko u tych chorych, u których podczas wysiłku fizycznego wystąpiło niedokrwienie serca.

W podobnych badaniach Sabatoine et al. [24] wykazali, że u chorych na chorobę niedokrwienną serca o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu wysiłek fizyczny zwiększał stężenie BNP o 14,2 pg/ml, u chorych z ciężkim niedokrwieniem o 23,7 pg/ml, a u chorych, u których podczas wysiłku nie wykazano niedokrwienia serca tylko o 2,3 pg/ml. W mniejszym stopniu zwiększało się w surowicy powysiłkowe stężenie NT-BNP. U chorych na chorobę niedokrwienną serca badano również zależność między stężeniem w surowicy BNP a stopniem zwężenia tętnic wieńcowych ocenianym koronarograficznie. W badaniu tym chorych podzielono na dwie grupy w zależności od wykazanego u nich stężenia w surowicy BNP i stwierdzono, że u chorych z BNP wyższym od 80 pg/ml większe było zwężenie tętnic wieńcowych, zwłaszcza lewej tętnicy zstępującej, w porównaniu z wykazanymi zmianami miażdżycowymi u chorych z BNP mniejszym niż 80 pg/ml [25]. Ocena stężenia BNP może być uznana za wiarygodny wskaźnik zagrożenia zgonem u chorych na zawał mięśnia serca z uniesieniem ST, wykazano bowiem, że u tych chorych, którzy zmarli po 30 dniach od zawału stężenie BNP w surowicy wynosiło średnio 89 pg/ml i 15 pg/ml u chorych bez wczesnych lub późnych powikłań zawału. Po uwzględnieniu umiejscowienia zawału serca i jego wielkości, częstości serca, wysokości ciśnienia tętniczego, wieku chorych, szybkości normalizacji uniesionego odcinka ST i stężenia w surowicy troponiny przyjęto, że u chorych ze stężeniem w surowicy BNP większym niż 80 pg/ml zagrożenie zgonem jest 7-krotnie wyższe od takiego zagrożenia u chorych z mniejszymi stężeniami BNP [26]. Wyniki tych badań wskazują, że badanie w surowicy stężenia BNP może być dobrym wskaźnikiem niedokrwienia serca przewyższającym czułością i swoistością elektrokardiograficzną próbę wysiłkową i powinno być stosowane u chorych z przeciwwskazaniem do wykonywania takiej próby lub dobutaminowej próby echokardiograficznej.

BNP a nadciśnienie tętnicze

Jednym z najczęstszych powikłań nadciśnienia tętniczego jest przerost lewej komory, a ponieważ zwiększa śmiertelność i umieralność, badano, czy oznaczanie stężenia w surowicy BNP pozwala na wczesne jego wykrycie. W badaniach wykonanych przez Nishikimi et al. [27] u 90 chorych na nadciśnienie tętnicze, których, zgodnie z badaniem echokardiograficznym serca, podzielono na chorych bez przerostu mięśnia serca, chorych z przebudową koncentryczną, chorych z przerostem ekscentrycznym i chorych z przerostem koncentrycznym, wy-

kazano, że w tym ostatnim stężenie surowicy BNP było 6-krotnie większe niż stężenie BNP w pozostałych grupach chorych, co potwierdzono również w innych badaniach [28]. Wykazano także, że stężenie BNP w surowicy ≥ 18 pg/ml z 75% czułością i 74% swoistością wskazuje na koncentryczny przerost lewej komory [29].

Stężenia BNP u chorych z omdleniami pochodzenia sercowego

Ustalenie przyczyny omdleń jest zwykle trudne i wymaga licznych badań. W badaniach retrospektywnych Tanimoto et al. [30] wykazali, że u chorych z omdleniami pochodzenia sercowego stężenie BNP w surowicy wynosiło 118 ± 42 pg/ml, w omdleniach wazowagalnych 18 ± 7 pg/ml, w omdleniach o podłożu neurologicznym 26 ± 13 pg/ml i w omdleniach o nieznanym pochodzeniu 28 ± 12 pg/ml. Na podstawie tych wyników przyjęto, że stężenie BNP większe niż 40 pg/ml pozwala na rozpoznanie omdleń pochodzenia sercowego z 82% czułością i 92% swoistością.

Korzystne hemodynamiczne działania BNP w niewydolności serca zapoczątkowało badanie nad stosowaniem w tej chorobie neserytydu, który jest rekombinowaną formą hBNP o takiej samej budowie strukturalnej jak endogenne BNP. Lek ten o nazwie fabrycznej Natreacor podawany dożylnie chorym na ostrą niewydolność serca zmniejszał duszność i uczucie zmęczenia, obniżał ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych, ciśnienie w tętnicy płucnej, całkowity opór obwodowy i wysokość ciśnienia tętniczego bez przyspieszenia częstości serca, u leczonych chorych były mniejsze stężenia aldosteronu i endoteliny 1, wzrastała natomiast diureza i natriureza bez zmniejszenia stężenia potasu w surowicy [31, 32]. Leczenie neserytydem skracало czas pobytu szpitalnego i częstość ponownych przyjęć do szpitala oraz zmniejszało śmiertelność w okresie 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Wyniki leczenia neserytydem u chorych na niewydolność serca były zbliżone do wyników po stosowaniu dobutaminy, ale w odróżnieniu od niej neserytyd nie wywoływał zaburzeń rytmu serca [33] i był skuteczniejszy oraz lepiej tolerowany od nitrogliceryny. Ostatnio wprowadzono do leczenia neserytyd w postaci wstrzyknięć podskórnych,

a ta postać leku podawana dwukrotnie na dobę przez kolejne trzy dni zmniejszała aktywność reninową osocza, stężenie aldosteronu i ciśnienie tętnicze oraz zwiększała pojemność minutową serca, diurezę i natriurezę [34]. Ogólnie przyjmuje się, że neserytyd jest lekiem pierwszego rzutu w ostrej niewydolności zarówno komory prawej, jak i lewej, przy czym może być stosowany u chorych na świeży zawał mięśnia sercowego, niewydolność nerek, w stanach pooperacyjnych oraz u chorych leczonych β -adrenolitykami. W leczeniu niewydolności serca stosuje się także omapatrylat, którego korzystne działanie hemodynamiczne jest związane z hamowaniem endogennej endopeptydazy biorącej udział w degradacji BNP i aktywności enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II oraz syntezy endoteliny 1. Lek ten stosowany u chorych z niewydolnością serca obniżał ciśnienie w przedsionku lewym, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych i ciśnienie tętnicze, zwiększał pojemność minutową serca, przepływ krwi przez nerki, wartości wskaźnika filtracji kłębkowej oraz diurezę i natriurezę, hamował również syntezę aldosteronu i angiotensyny II [35, 36]. W dwóch dużych programach badawczych IMPRESS (*Inhibition of Metallo Protease by BMS-186716 in Randomized Exercise and Symptoms Study in subjects with heart failure*) i OVERTURE (*Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events*) wykazano, że omapatrylat stosowany u chorych z II do IV klasą czynnościowej niewydolności krążenia zmniejszał zagrożenie nasilenia się niewydolności krążenia, niewydolności nerek oraz zagrożenie zgonem. W badaniach tych wykazano również, że omapatrylat był skuteczniejszym lekiem niż lisynopryl [37] i enalapryl [38].

Dotychczas wykonane badania wskazują, że oznaczenie w surowicy stężenia BNP i NT-BNP ma wartość diagnostyczną i prognostyczną w rozpoznawaniu niektórych schorzeń układu krążenia. Oznaczanie stężenia BNP jest uznawane za szybki i tani test przesiewowy w rozpoznawaniu bezobjawowej lub łagodnej niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca i przerostu mięśnia serca i pozwala na wytypowanie chorych wymagających poszerzenia badań diagnostycznych. Celem dalszych badań będzie zapewne ocena czułości i swoistości BNP i NT-BNP w innych jeszcze schorzeniach kardiologicznych oraz wyznaczanie ich stężeń referencyjnych [39].

Piśmiennictwo

- [1] De Lemos J, McGuire D, Drazner R: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003, 362, 316–322.
- [2] Adams K, Mathur V, Gheorghiade M: B-type natriuretic peptide: from bench to bedside. *Am Heart J* 2003, 145, S34–S40.

- [3] **McFarlane S, Winer N, Sowers J:** Role of the natriuretic peptide system in cardiorenal protection. *Arch Intern Med* 2003, 163, 2696–2704.
- [4] **Rodecheffer R:** Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. *Good to go* in 2004. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 740–749.
- [5] **Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R:** Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002, 347, 161–167.
- [6] **Muller C, Scholer A, Laule-Kilian A:** Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004, 350, 647–654.
- [7] **Doust J, Glasziou P, Pietrzak E, Dobson A:** A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Ann Intern Med* 2004, 140, 1978–1984.
- [8] **Denus S, Williamson D:** Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *The versatile neurohormone*. *Chest* 2004, 125, 652–668.
- [9] **Atisha D, Bhalla M, Morrison K, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, Kazanegra R, Chiu A, Meisel A:** A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004, 148, 518–523.
- [10] **Wieczorek S, Wu A, Christenson R:** A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002, 144, 834–839.
- [11] **Schinkel A, Vourvouri E, Bax J, Boomsma F, Bountiokos M, Rizzello V, Biagini E, Agricola E, Elhendy A, Roelandt J, Poldermans D:** Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptide. *Heart* 2004, 90, 293–296.
- [12] **Berger R, Huelsman M, Srecker K:** B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002, 105, 2392–2397.
- [13] **Harrison A, Morrison L, Krishnaswamy P:** B-type natriuretic peptide (BNP) predict future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002, 39, 131–138.
- [14] **Wang T, Larson M, Levy D, Benjamin E, Leip E, Omland T, Wolf P, Vasa R:** Plasma natriuretic levels and risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004, 350, 655–663.
- [15] **Mark D, Felker M:** 10. B-type natriuretic peptide: a biomarker for all seasons? *N Engl J Med* 2004, 350, 718–720.
- [16] **Hobbs R, Davies R, Roalfe A, Hare R, Davies M, Kenkre J:** Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002, 324, 1498–1500.
- [17] **Groenning B, Raymond I, Hildebrandt P, Nilson J, Baumann M, Pedersen F:** Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 2004, 90, 297–303.
- [18] **Kruger S, Graf J, Mertz M:** Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004, 147, 60–65.
- [19] **Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y:** Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31, 202–208.
- [20] **Yap L, Mukerjee D, Timms P, Ashrafian H, Coghlan J:** Natriuretic peptide, respiratory disease, and the right heart. *Chest* 2004, 126, 1330–1336.
- [21] **Morrison L, Harrison A, Krishnaswamy P:** 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, 202–205.
- [22] **Babins-Domingo K, Ansari M, Schiller N, Massie B, Whooley M:** B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation* 2003, 108, 2987–2992.
- [23] **Foot R, Pearlman J, Siegel A, Yeo K:** Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 1980–1987.
- [24] **Sabatino M, Morrow D, de Lemos J, Omland T, Desai M, Tanasijevic M, Hall C, McCasbe C, Braunwald D:** Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 1888–1895.
- [25] **Sadanandan S, Cannon C, Chekuri K, Murphy S, Di Batiste P, Murrow D, de Lemos J, Braunwald E, Gibson M:** Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 564–568.
- [26] **Mega J, Morrow D, de Lemos J, Sabatino M, Murphy S, Rifai N, Gibson M, Antman E, Braunwald M:** B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. An ENTIRETIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44, 4433–4439.
- [27] **Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu T, Saito Y, Kngawa K, Matsuo H, Omate T, Matsuoka H:** Relation between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996, 28, 22–30.
- [28] **Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe S, Iwata T, Hamada M, Hiwada K:** Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. *Am J Cardiol* 2000, 108, 627–633.
- [29] **Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B:** N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004, 6, 313–317.
- [30] **Tanimoto K, Yukirii K, Mizushine K:** Usefulness of brain natriuretic peptide as a marker for separating cardiac and noncardiac causes of syncope. *Am J Cardiol* 2004, 93, 228–230.

- [31] **Keating G, Goa K:** Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure. *Drugs* 2003, 63, 47–70.
- [32] **Colucci W, Elkayam U Horton D:** Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure: Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343, 246–253.
- [33] **Silver M, Horton D, Ghali P, Elkayam U:** Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment with acutely compensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39, 798–803.
- [34] **Chen H, Redfield M, Nordstrom J, Horton D, Burnett J:** Subcutaneous administration of the cardiac hormone BNP in symptomatic human heart failure. *J Cardiac Fail* 2004, 10, 115–119.
- [35] **Throughton R, Rademaker R:** Beneficial renal and hemodynamic effects of omaparilat in the mild and severe heart failure. *Hypertension* 2000, 36, 523–530.
- [36] **McClellan D, Ikram H, Garlick A, Richards A, Nicholls M, Crozier I:** The clinical, cardiac, renal arterial and neurohormonal effects of omapatrilat, a vasopeptide inhibitor in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36, 479–486.
- [37] **Rouleau J, Pfeiffer M, Steward D:** Comparison of vasopeptide inhibitor, omapatrilat, and lisinopryl on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure. *IMPRESS renandomized trial. Lancet* 2000, 356, 615–620.
- [38] **Packer M, Califf R, Konstam M:** Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002, 106, 920.
- [39] **Rademaker M, Richards M:** Cardiac natriuretic peptide for cardiac health. *Clin Sci* 2005, 108, 23–36.

Adres do korespondencji:

Zdzisław Juszczyk
ul. Moniuszki 6
48-210 Biała Prudnicka

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.03.2005 r.

Po recenzji: 29.04.2005 r.

Zaakceptowano do druku: 29.04.2005 r.

Received: 29.03.2005

Revised: 29.04.2005

Accepted: 29.04.2005