

Κλινική Έρευνα

Χρονοτροπικοί και Νευροορμονικοί Δείκτες στην Αξιολόγηση της Καρδιοαναπνευστικής Λειτουργικής Ικανότητας σε Ασθενείς με Έκπτωση της Λειτουργικότητας της Αριστερής Κοιλίας

ΜΑΝΩΛΗΣ ΚΑΛΛΙΣΤΡΑΤΟΣ, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΔΡΙΤΣΑΣ, ΙΩΑΝΝΗΣ ΛΑΟΥΤΑΡΗΣ, ΔΙΟΝΥΣΗΣ ΚΟΚΚΙΝΟΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Λέξεις ευρετηρίου:
Καρδιακή συχνότητα, νατριουρητικό πεπτιδίο, Εργοσπειρομετρία, καρδιακή ανεπάρκεια.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
2 Ιουλίου 2007·
Ημερ. αποδοχής:
19 Οκτωβρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Μανώλης
Καλλίστρατος

Α' Καρδιολογική
Κλινική, Ωνάσειο
Καρδιοχειρουργικό
Κέντρο,
Συγγρού 356, 176 74
Αθήνα
e-mail:
mankal1@otenet.gr

Σκοπός: Τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) σχετίζονται με τη λειτουργική ικανότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Είναι επίσης γνωστό ότι η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η ισορροπία του χημειο-τάσσο αντανακλαστικού παίζουν σημαντικό ρόλο στην ικανότητα άσκησης και στη χρονοτρόπη δραστηριότητα σε ασθενείς με ΚΑ. Σε αυτήν τη μελέτη εξετάσαμε την πιθανή συσχέτιση μεταξύ NT Pro BNP και την απάντηση της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) κατά την καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης καθώς και την ικανότητα των δυο αυτών δεικτών να ανιχνεύσουν ασθενείς με χαμηλή καρδιοαναπνευστική λειτουργική ικανότητα.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε 100 ασθενείς (59 ± 13 χρ.) με ΚΑ, και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $35 \pm 9\%$, που υποβλήθηκαν σε δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο Dargie. Η απάντηση της ΚΣ εξετάστηκε με τον δείκτη χρονοτρόπης απάντησης (ΔΧΑ) που υπολογίζεται από την εξίσωση $\Delta\text{ΧΑ} = (\text{μεγίστη ΚΣ} - \text{ΚΣ ηρεμίας} / 220 - \text{ηλικία} - \text{ΚΣ ηρεμίας}) \times 100$ (%). Ελήφθησαν δείγματα αίματος για αξιολόγηση του NT Pro BNP σε ηρεμία και μέγιστη άσκηση

Αποτελέσματα: Η μέση τιμή της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (peak VO_2) ήταν 18 ± 5 ml/kg/min και του ΔΧΑ, $70 \pm 26\%$, (φυσιολογική τιμή $> 80\%$). Ο ΔΧΑ παρουσίασε συσχέτιση με το peak VO_2 ($r = 0,50$, $p < 0,001$) και το VE/VCO_2 ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Το peak VO_2 έδειξε ισχυρή συσχέτιση με τα επίπεδα NT Pro BNP ηρεμίας ($r = -0,77$, $p < 0,001$). Επίπεδα NT pro BNP > 335 pg/ml παρουσίασαν 83% ευαισθησία και 76% ειδικότητα για να ανιχνεύσουν τιμές $p\text{VO}_2 < 20$ ml/kg/min ($\text{AUC} = 86\%$, $p < 0,001$). Τιμές του ΔΧΑ $> 79\%$ παρουσίασαν 70% ευαισθησία και 60% ειδικότητα για να ανιχνεύσουν τιμές $p\text{VO}_2 < 20$ ml/kg/min ($\text{AUC} = 72\%$, $p < 0,001$). Ο ΔΧΑ σχετιζόταν καλά με τα επίπεδα NT Pro BNP σε ηρεμία ($r = 0,31$, $p < 0,001$).

Συμπεράσματα: Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο ΔΧΑ σχετίζεται σημαντικά με τη λειτουργική ικανότητα όπως αξιολογείται από τη δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης, αλλά και με τα επίπεδα NT Pro BNP. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να υποστηρίξουν τη χρήση του ΔΧΑ ως απλού, αναίμακτου δείκτη βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης χρησιμοποιείται ευρύτατα για τον προσδιορισμό της λειτουργικής ικανότητας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ).

Όπως αποδεικνύεται από παλαιότερες μελέτες, η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($p\text{VO}_2$) σχετίζεται άμεσα με την επιβίωση αυτών των ασθενων.¹

Η αύξηση της δράσης του συμπαθητι-

κού, η απόσυρση του παρασυμπαθητικού καθώς και η μειωμένη ανοχή στην άσκηση είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της νευροενδοκρινούς ενεργοποίησης στην καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ).²⁻¹⁰ Στην ΚΑ η αύξηση της δράσης του συμπαθητικού προκαλεί χρονότροπη ανεπάρκεια¹¹⁻¹³ μείωση της συσπαστικής απάντησης στις κατεχολαμίνες¹³ και μείωση της συμπαθητικής επάρκειας κατά τη διάρκεια της άσκησης. Αυτή οφείλεται περισσότερο στην οργανική ανθεκτικότητα παρά σε ανεπαρκή συμπαθητική ενεργοποίηση. Η μειωμένη δραστηριότητα των τασεοϋποδοχέων, έχει κυρίως αποδοθεί στο συνδυασμό της μειωμένης αρτηριακής διατασιμότητας¹⁴ και στην ελαττωμένη κεντρική αιτιολογία ολοκλήρωση των αντανακλαστικών.¹⁵

Σε ασθενείς με ΚΑ τα επίπεδα του BNP στο πλάσμα είναι αυξημένα. Αυτά σχετίζονται με τη λειτουργικότητα και το κλάσμα της αριστερής κοιλίας και μπορούν να προβλέψουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς.¹⁶⁻¹⁹ Το BNP είναι μια ορμόνη που απελευθερώνεται κυρίως από τις κοιλίες μετά από αύξηση της τοιχωματικής τάσης. Το BNP εμπλέκεται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, του όγκου και της συγκέντρωσης νατρίου στο πλάσμα λόγω της αγγειοδιασταλτικής και νατριουρητικής του δράσης. Ο πρόδρομος του BNP είναι το Pro BNP το οποίο διασπάται σε ένα αμινοτελικό πεπτίδιο (NT pro BNP) και στο BNP που αποτελείται από 32 αμινοξέα και είναι βιολογικά ενεργό. Και τα δυο πεπτίδια κυκλοφορούν στο πλάσμα και παρουσιάζουν υψηλές συγκεντρώσεις σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν: 1. Να εξεταστεί η συσχέτιση του Δείκτη Χρονότροπου Απάντησης (ΔΧΑ) και του NT pro BNP με την καρδιοαναπνευστική λειτουργική ικανότητα, 2. Να αξιολογηθεί η δυνατότητα του ΔΧΑ και του NT pro BNP να ανιχνεύσει ασθενείς με μειωμένη αερόβια ικανότητα (peak VO_2) < 20 ml/kg/min.

Μέθοδος

Μελετήθηκαν προοπτικά 100 ασθενείς (81 άνδρες και 19 γυναίκες) με έκπτωση της συστολικής λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας λόγω ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, βαλβιδοπάθειας, και διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας οι οποίοι εντάχθηκαν στο πρόγραμμα καρδιακής ανεπάρκειας του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Στις δυο τελευταίες ομάδες η στεφανιαία νόσος αποκλείστηκε με στε-

φανιογραφία. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν σταθερή κλινική κατάσταση για τουλάχιστον έξι εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης και δεν εμφάνισαν συμπτώματα επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς ακολουθούσαν τη θεραπεία που υποδείχθηκε από τους θεράποντες ιατρούς τους.

Η μέση ηλικία ήταν 59 ± 13 έτη. Όλοι παρουσίαζαν έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) αριστερής κοιλίας < 50% (με βάση 2-D ηχοκαρδιογραφική εκτίμηση). Οι ασθενείς κατατάχθηκαν σύμφωνα με την λειτουργική κατηγορία της Νέας Υόρκης ΝΥΗΑ στις κατηγορίες από I έως III. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: Ηλικία < 18 έτη και > 80, χρόνος άσκησης σε κυλιόμενο τάπητα < 2 λεπτά, συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg ή > 160 mmHg, πρωτοπαθής πνευμονική νόσος, περιφερική αγγειακή ή εκφυλιστική νόσος η οποία θα μπορούσε να περιορίσει τη δυνατότητα άσκησης.

Καρδιοαναπνευστική κόπωση

Κατά τη διάρκεια της εργοσπειρομετρίας χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο Dargie.²⁰ Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (peak VO_2) και τα αναπνευστικά ισοδύναμα (VE/VO_2 και VE/VCO_2) αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την τυποποιημένη τεχνική ανάλυσης αερίου με το σύστημα Med Graphics CPX/ MAX (Medical Graphics Corp., St. Paul Minnesota). Οι ασθενείς ήταν υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή για αποκλεισμό πιθανής ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η αρτηριακή πίεση καταγραφόταν ανά λεπτό μέσω ενός σφυγμομανομέτρου τύπου μανσέτας. Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (peak VO_2) καθορίστηκε ως η υψηλότερη τιμή στην τελική φάση άσκησης. Η απάντηση της ΚΣ εξετάστηκε με τον δείκτη χρονότροπου απάντησης (ΔΧΑ) που υπολογίζεται από την εξίσωση $\Delta\text{ΧΑ} = (\text{μεγίστη ΚΣ} - \text{ΚΣ ηρεμίας}) / 220 - \text{ηλικία} - \text{ΚΣ ηρεμίας} \times 100$ (%).²¹

Εργαστηριακή ανάλυση

Η αιμοληψία έγινε από τη βασιλική φλέβα ενώ ο ασθενής ευρισκόταν σε ηρεμία για περίπου 30 λεπτά. Το αίμα συλλέχθηκε σε δοχεία που περιείχαν αιθυλενδιαμινετρετακετικό οξύ (EDTA). Το δείγμα φυγοκεντρήθηκε και το πλάσμα αποθηκεύτηκε στους -20°C μέσα σε 30 λεπτά από την αιμοληψία. Για τον προσδιορισμό του NT pro BNP χρησιμοποιήθηκε το Elecsys 1010 Roche Diagnostics Pro BNP sandwich immunoassay, το αναλυτικό εύρος του

οποίου κυμαίνεται μεταξύ από τα 20-35000 pg/ml. Αυτό το αυτοματοποιημένο σύστημα έχει παρουσιάσει μικρότερο συντελεστή της αναλυτικής μεταβολής, κάτω από το 2%.²²

Στατιστική ανάλυση

Η συσχέτιση του NT pro BNP με τις διάφορες καρδιακές λειτουργικές ομάδες αναλύθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα (SPSS 10.0) software (SPSS Inc. Chicago Illinois).

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται με τις απόλυτες και σχετικές συχνότητες, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση και σταθερή απόκλιση. Μεσαίες και ενδοτεταρτημοριακές σειρές χρησιμοποιήθηκαν επίσης ως περιγραφικές στατιστικές για NT Pro BNP λόγω της λοξής διανομής του.

Βάση του Kolmogorov – Smirnov test το οποίο αξιολογεί την κανονικότητα, παρατηρήσαμε ότι το NT pro BNP δε κατανέμεται κανονικά ($Z = 1,99$, $p < 0,001$). Κατά συνέπεια έπρεπε να μετατρέψουμε τη μεταβλητή του NT pro BNP για να κατανεμηθεί κανονικά ($Z = 0,75$, $p = 0,63$). Όλες οι αναλύσεις έγιναν χρησιμοποιώντας αυτήν τη μετασχηματισμένη μεταβλητή. Οι συσχετισμοί μεταξύ NT pro BNP και των άλλων μεταβλητών, έγιναν χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό συντελεστή συσχετισμού Pearson. Η ηλικία ταξινομήθηκε σύμφωνα με τη μεσαία αξία (60 έτη) προκειμένου να υπολογιστούν τα επίπεδα του NT pro BNP μεταξύ των δύο ομάδων ηλικίας. Το student t-test και η ανάλυση της διαφοράς (ANOVA) χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση του NT Pro BNP και του ΔXA με το φύλο, την ηλικία και τις διάφορες κατηγορίες NYHA. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του NT pro BNP και του ΔXA για την ανίχνευση ασθενών με peak $VO_2 < 20$ ml/kg/min, peak $VO_2 < 14$ ml/kg/min, peak $VO_2 < 10$ ml/kg/min όπως και με το LVEF $< 28\%$ αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τις ROC καμπύλες. Η περιογή κάτω από τη λειτουργούσα χαρακτηριστική καμπύλη (AURC) χρησιμοποιήθηκε για τη διάκριση και παρέχει το μέτρο της γενικής διαγνωστικής ακρίβειας της δοκιμής. Τα στοιχεία διαμορφώθηκαν με γραμμική ανάλυση οπισθοδρόμησης της μεταβλητής του NT pro BNP και του ΔXA ως εξαρτώμενη μεταβλητή. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 0,05.

Αποτελέσματα

Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών

No 100	
Ηλικία, έτη	59±13
NYHA I	34(34%)
NYHA II	37(37%)
NYHA III	29(29%)
Αιτιολογία ΚΑ	
Βαλβιδοπάθεια	24(24%)
Ισχαμική μυοκαρδιοπάθεια	46(46%)
Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	30(30%)
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
α-MEA	93(93%)
Διουρητικά	84(84%)
Δακτυλίτιδα	61(61%)
B-αναστολείς	72(72%)
ΥΠΕΡΗΧΟΣ ΚΑΡΔΙΑΣ	
LVEF %	35±9
LVEDD (mm)	63±11
LVESD (mm)	50±12
LA (mm)	45±7
ΕΡΓΟΣΠΕΙΡΟΜΕΤΡΙΑ	
VO ₂ peak ml/kg/min	18±5
VE/VO ₂ slope	38±11
VE/VCO ₂ slope	34±8
Κρεατινίνη πλάσματος, mg/dl	1,2±0,3
ΔXA %	70±26%
NT Pro BNP (pg/ml) baseline	1088±1428

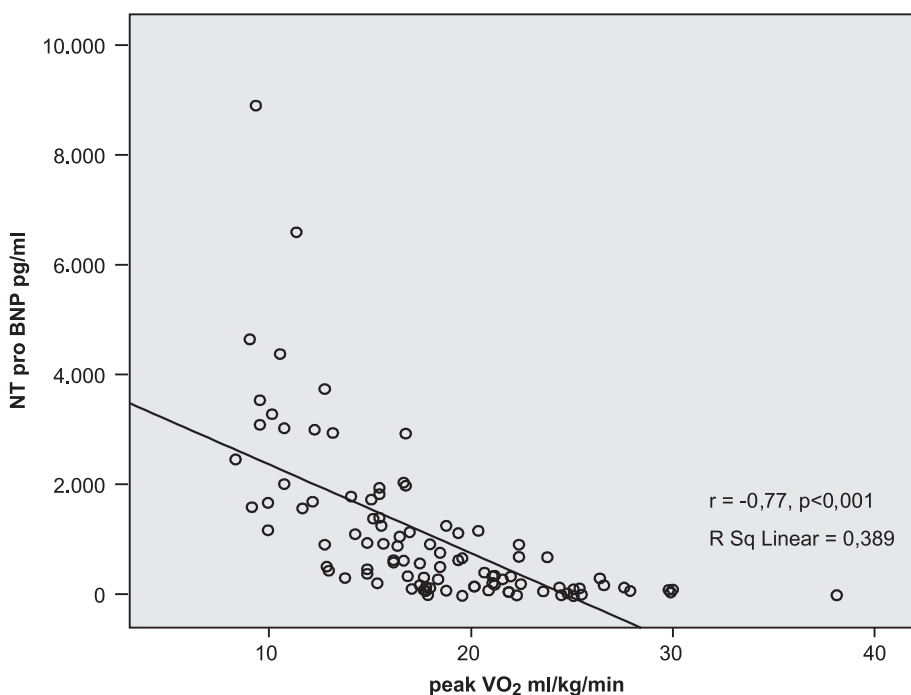
LVEF: Κλάσμα εξώθησης (αρ) κοιλίας, LVEDD: τελοδιαστολική διάμετρος (αρ) κοιλίας, LVESD: τελοσυστολική διάμετρος (αρ) κοιλίας, LA: Διάμετρος (αρ) κόλπου
ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια

Καρδιοπνευμονική κόπωση

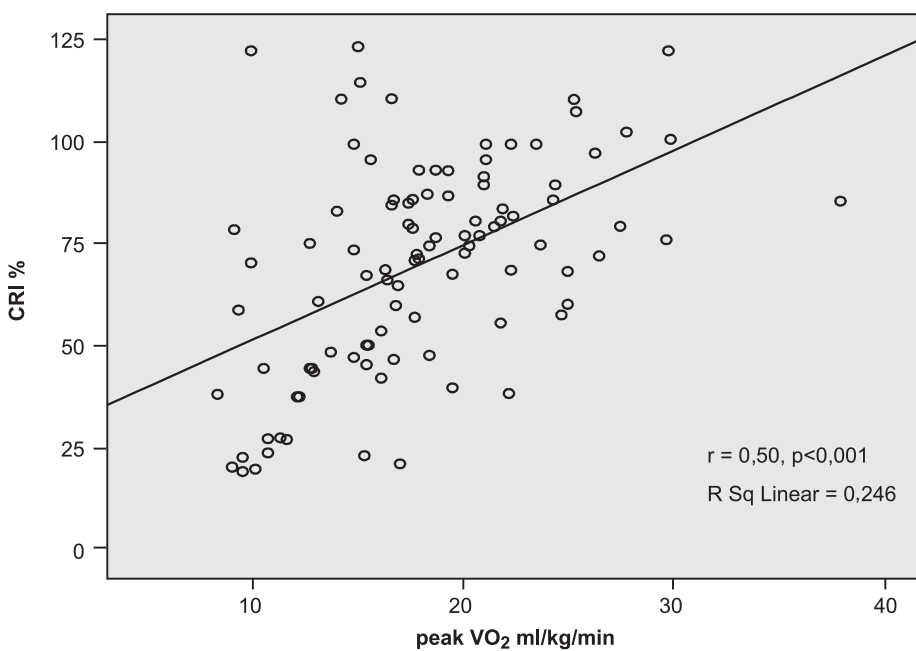
Η μέση τιμή της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου ήταν 18±5 ml/kg/min και του ΔXA 70±26% (φυσιολογική τιμή >80%). Ο ΔXA καθώς και τα επίπεδα του NT pro BNP συσχετίστηκαν σημαντικά με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (peak VO₂) ($r = -0,77$, $p < 0,001$) (Σχήμα 1), ($r = 0,50$, $p < 0,001$) (Σχήμα 2).

Το NT pro BNP συσχετίστηκε σημαντικά με τα αναπνευστικά ισοδύναμα VE/VO₂ ($r = 0,54$, $p < 0,001$ και VE/VCO₂ slope $r = 0,64$, $p < 0,001$) όπως και ο ΔXA ($r = -0,24$, $p < 0,05$).

Τιμές σε ηρεμία του NT pro BNP > 335 pg/ml, παρουσίασαν 83% ευαισθησία και 76% ειδικότητα για να ανιχνεύσουν τιμές μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου peak VO₂ < 20ml/kg/min (AUC=86%, $p < 0,001$). Τιμές ΔXA < 79% παρουσίασαν 70% ευαισθησία και 60% ειδικότητα για να ανιχνεύσουν τιμές μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου peak VO₂ < 20ml/kg/min (AUC=72%, $p < 0,001$) (Σχήμα 3). Όταν τα στοιχεία διαμορφώθηκαν με γραμμική ανάλυση οπισθοδρόμησης της μεταβλητής του peak VO₂ < 20ml/kg/min ως εξαρτώμενη μεταβλητή και



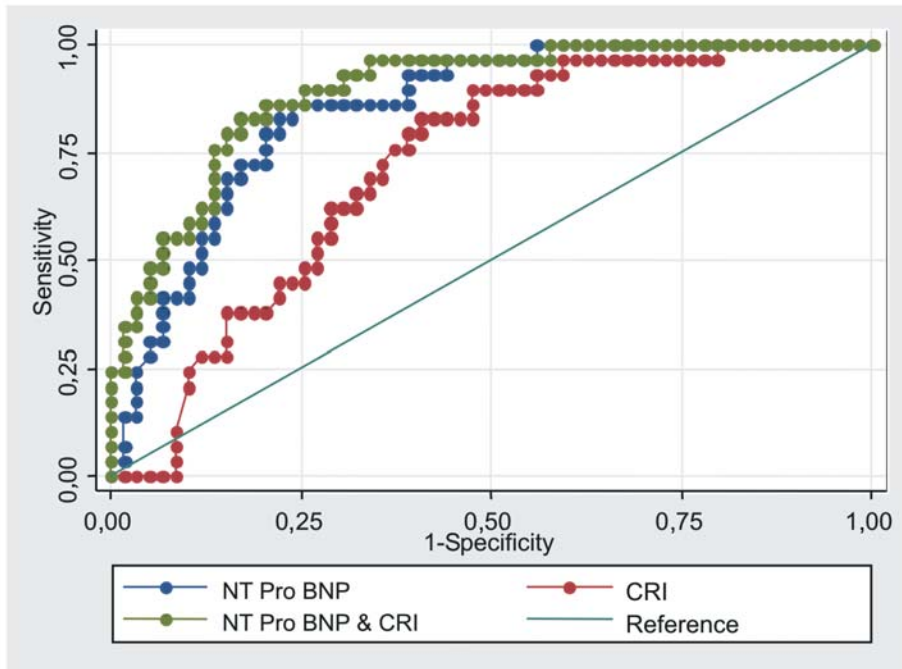
Σχήμα 1. Συσχετισμός των επιπέδων του NT Pro BNP στο πλάσμα με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (peak VO₂)



Σχήμα 2. Συσχετισμός του δείκτη χρονότροπης απάντησης (ΔΧΑ=CRI) με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (peak VO₂)

ανεξάρτητες μεταβλητές το NT pro BNP και ο ΔΧΑ μετά από ρυθμίσεις με βάση το φύλο, την ηλικία, τη θεραπεία με β-αναστολείς, το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) τη διάμετρο του αριστερού κόλπου (LA) την τελοσυστολική (LVESD) και την τελοδιαστολική διάμετρο (LVEDD) βρέθηκε ότι ο ΔΧΑ και το NT pro BNP συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το pVO₂ (Πίνακας 2). Συγκεκριμένα, ασθενείς με τιμές NT

pro BNP > από 335pg/ml είχαν 12,98 περισσότερες φορές πιθανότητα να παρουσιάζουν pVO₂ < 20ml/kg/min ενώ ασθενείς με ΔΧΑ < 79,3% 3,78 φορές. Το NT pro BNP παρουσίασε μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα σε σχέση με τον ΔΧΑ στην ανίχνευση ασθενών με pVO₂ < 20ml/kg/min (p=0,046). Υπήρχε τάση η διακριτική ικανότητα του συνδυασμού NT pro BNP και ΔΧΑ να βελτιώσει την πρόβλεψη του



Σχήμα 3. ROC καμπύλη του NT Pro BNP, ΔXA(CRI) και του συνδυασμού αυτών των δυο παραμέτρων για την πρόβλεψη μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (peak VO₂) < 20 ml/kg/min.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα από τη γραμμική ανάλυση οπισθοδρόμησης της μεταβλητής του peak VO₂ < 20ml/kg/min ως εξαρτώμενη μεταβλητή

	OR(95% CI)*	P
NT Pro BNP>335 pg/ml	12,98(4,23-39,76)	<0,001
ΔXA<79,3%	3,78(1,24-11,6)	0,020
Φύλο, άνδρες	1,23(0,11-14,03)	0,867
Ηλικία	1,17(1,04-1,32)	0,009
Θεραπεία με β-αναστολείς	0,25(0,04-1,59)	0,141
LVEF	1,11(0,94-1,32)	0,229
LA	1,27(0,99-1,62)	0,063
LVEDD (mm)	0,90(0,78-1,04)	0,157
LVESD (mm)	1,15(0,97-1,36)	0,113

* Διαγώνιο πηλίκο (95% διάστημα εμπιστοσύνης)

peak VO₂ χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα (p=0,089) (Σχήμα 3).

Η μέση τιμή του ΔXA δεν διέφερε ανάμεσα σε ασθενείς που ελάμβαναν ή όχι, β-αναστολείς (71,3±26,6 vs. 67,3±25,4, p=0,490). Η ηλικία βρέθηκε για να είναι επιπρόσθετος σημαντικός δείκτης πρόβλεψης με την αναλογία πιθανοτήτων να φθάνει το 1,17 για την αύξηση κατά έτος.

Υπερηχοκαρδιογραφικά αποτελέσματα

Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα του NT pro BNP στο πλάσμα (r = -0,67, p<0,001). Η τελοδιαστολική διάμετρος και η τελοσυστολική διάμετρος συσχε-

τίστηκε σημαντικά με τα επίπεδα του NT pro BNP στο πλάσμα σε ηρεμία (r = 0,41, p < 0,001), (r = 0,46, p < 0,001). Συσχετισμός παρουσιάστηκε και μεταξύ του NT pro BNP και της διαμέτρου του αριστερού κόλπου (LA) (r = 0,64, p < 0,001).

Ο ΔXA και το NT pro BNP συσχετίστηκαν με το NYHA (r = -0,39, p < 0,001) (r=0,69, p < 0,001) αντίστοιχα. Ο ΔXA συσχετίστηκε σημαντικά με το NT pro BNP (r = -0,31, p < 0,001).

Συζήτηση

Στη μελέτη μας ο ΔXA και το NT pro BNP σχετίζονται σημαντικά με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου. Το NT pro BNP κυκλοφορεί σε υψηλότερα επίπεδα, έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και επηρεάζεται λιγότερο από οξέα ερεθίσματα. Αυτό καθιστά το NT pro BNP καλύτερο δείκτη διαστρωμάτωσης σε σχέση με το BNP σε ασθενείς με ΚΑ και πτωχή πρόγνωση.²³ Η άμεση επίδραση της χρο-

Πίνακας 3. AUC για την πρόβλεψη peak VO₂<20 ml/kg/min

	AUC (95% CI)*	P**
NT Pro BNP	0,86(0,78-0,94)	-
ΔXA	0,72(0,62-0,83)	0,046
NT Pro BNP & ΔXA	0,89(0,83-0,96)	0,089

* Η περιοχική κάτω από την καμπύλη (95% Διάστημα εμπιστοσύνης)

**Τιμή P για τη σύγκριση των περιοχών κάτω από την καμπύλη

νότρωσης απάντησης στην άσκηση μπορεί να εξηγηθεί από τον συσχετισμό μεταξύ καρδιακής συχνότητας και καρδιακής παροχής. Στην καρδιακή ανεπάρκεια η καρδιακή παροχή, εξαρτάται περισσότερο από την αύξηση της καρδιακής συχνότητας.²⁴

Στη μελέτη μας το NT pro BNP συσχετίστηκε σημαντικά με το μέγεθος και τη λειτουργικότητα της αριστερης κοιλίας. Το NT pro BNP συσχετίστηκε σημαντικά και με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου την οποία αναμέναμε να είναι αυξημένη λόγω της δυσλειτουργίας της αριστερης κοιλίας. Όμως αυξημένα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου έχουν αναφερθεί και από άλλους συγγραφείς σε ασθενείς με ιδιοπαθή αμφοτερόπλευρη διάταση των κόλπων και καλή λειτουργικότητα της αριστερης κοιλίας.²⁵

Από τα αποτελέσματα μας προκύπτει ότι τα επίπεδα του NT Pro BNP στο πλάσμα αυξάνονται και η τιμή της ΔΧΑ μειώνεται ανάλογα με την αύξηση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας. Και άλλοι συγγραφείς αναφέρουν αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του BNP στο πλάσμα και στην καρδιακή συμπαθητική δραστηριότητα.²⁶ Στην καρδιακή ανεπάρκεια, φαίνεται ότι ενεργοποιούνται παράλληλα η συμπαθητική δραστηριότητα και η απελευθέρωση των νατριουρητικών πεπτιδίων ανεξάρτητα από το βαθμό μείωσης του παρασυμπαθητικού τόνου, καταλήγοντας ότι η απελευθέρωση των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι μια αντιρροπιστική απάντηση και στην αυξημένη αγγειοσύσπαση λόγω αύξησης της συμπαθητικής δραστηριότητας.²⁶

Τα επίπεδα του NT pro BNP ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας με βάση την κατάταξη NYHA.

Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (peak VO_2) που προκύπτει από την καρδιοαναπνευστική κόπωση είναι ένας αντικειμενικός δείκτης της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας. Ακόμη, τα αναπνευστικά ισοδύναμα VE/VCO_2 και VE/VCO_2 τα οποία παρουσιάζουν παρόμοια δυνατότητα στην εκτίμηση της βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας.²⁷ Στην παρούσα μελέτη το NT pro BNP όπως και ο ΔΧΑ συσχετίστηκαν σημαντικά με το pVO_2 όπως και με τα αναπνευστικά ισοδύναμα. Με βάση τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία, αυτή είναι η πρώτη μελέτη η οποία εξέτασε το συσχετισμό του NT pro BNP και του ΔΧΑ με τις πολλαπλές παραμέτρους που προκύπτουν από την καρδιοαναπνευστική κόπωση ασθενών με έκπτωση της λειτουργικότητας της αριστερης κοιλίας. Επιπλέον προκύπτει ότι τα επίπεδα του NT Pro BNP όπως και οι τιμές του ΔΧΑ έχουν την δυνατότητα να ανιχνεύσουν ασθενείς με έκπτωση της

καρδιοαναπνευστικής λειτουργικής ικανότητας, ($< A$) σύμφωνα με την κατάταξη του Weber (peak $VO_2 < 20$ ml/kg/min). Η συσχέτιση του ΔΧΑ με την μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου υποστηρίζει την υπόθεση ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργικής ικανότητας και της χρονότρωσης ανεπάρκειας. Μειωμένος ΔΧΑ μπορεί να αντιπροσωπεύει επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας λόγω εξάντλησης των αυτόνομων αντιρροπιστικών μηχανισμών ως αποτέλεσμα της συνεχούς δραστηριότητας του συμπαθητικού και των χημειουποδοχέων.

Σε αυτή τη μελέτη, το NT pro BNP παρουσίασε καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα σε σχέση με το ΔΧΑ στην ανίχνευση ασθενών με μειωμένη λειτουργική ικανότητα. Ο συνδυασμός του NT Pro BNP με τον ΔΧΑ τείνει να αυξήσει τη δυνατότητα ανίχνευσης παρουσιάζοντας περισσότερες κλινικές πληροφορίες χωρίς όμως αυτή η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική. Πιστεύουμε ότι χρειάζονται περισσότερες κλινικές μελέτες οι οποίες θα διευκρινίσουν αφενός εάν ο συνδυασμός των δυο αυτών παραμέτρων μπορεί να είναι χρήσιμος για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας αφετέρου την κλινική χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη.

Με μια απλή εξέταση αίματος και τον ΔΧΑ, μπορούμε να προσδιορίσουμε την λειτουργική ικανότητα και έμμεσα την σοβαρότητα της καρδιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Περιορισμοί της μελέτης

Οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης συνέχισαν την προτεινόμενη αγωγή από του θεράποντες ιατρούς. Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ότι θεραπεία με β-αναστολείς,¹⁹ αναστολείς αγγειοτασίνης²⁸ και δακτυλίτιδα²⁹ μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου στο πλάσμα. Σύμφωνα με Costello-Boerrigter, οι β-αναστολείς συμβάλλουν ελάχιστα στο στατιστικό μοντέλο μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και την καρδιακή λειτουργία του ασθενούς.³⁰ Επιπλέον θα είναι σκόπιμο να εξεταστεί η συνδυασμένη μακροπρόθεσμη προγνωστική αξία του NT Pro BNP και ΔΧΑ στους ασθενείς καρδιακή ανεπάρκεια.

Βιβλιογραφία

1. Wilson JR, Hanamantlu S, Chomsky DB, Davis AF: Relationship between exertional symptoms and functional capac-

- ity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1943-1947.
2. Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA: Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987; 75: IV36-48.
 3. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al: Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-3211.
 4. Leimbach WN, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlof G, Mark AL: Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73: 913-919.
 5. Papaioannou VE: Heart rate variability, baroreflex function and heart rate turbulence: possible origin and implications. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 278-289.
 6. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-1729.
 7. Hara K, Floras JS: After-effects of exercise on hemodynamics and sympathetic nerve activity in young subjects with dilated cardiomyopathy. *Heart* 1996; 75: 602-608.
 8. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, Burton D, Johns JA, Korner PI: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-621.
 9. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS: Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1125-1134.
 10. Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Senn B, Floras JS: Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *Eur Heart J* 1999; 20: 880-887.
 11. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al: Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation* 1989; 80: 314-323.
 12. White M, Yanowitz F, Gilbert EM, et al: Role of betaadrenergic receptor downregulation in the peak exercise response in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1271-1276.
 13. Fowler MB, Laser JA, Hopkins GL, Minobe W, Bristow MR: Assessment of the b-adrenergic receptor pathway in the intact failing heart: progressive receptor downregulation and subsensitivity to agonist response. *Circulation* 1986; 74: 1290-1302.
 14. Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jenings GL, Dart AM: Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol*, 1995; 268: H411-418.
 15. Mancina G, Seravalle G, Giannattasio C, et al: Reflex cardiovascular control in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 17G-22G; discussion 22G-23G.
 16. Kruger S, Graf J, Kunzet D, et al: Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 718-722.
 17. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV: N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a marker for detecting low functional class patients and candidates for cardiac transplantation: linear correlation with exercise tolerance. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 516-521.
 18. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV: No incremental clinical information of NT-pro-BNP at peak exercise over resting levels in patients with impaired left ventricular function. *Int J Cardiol* 2007; 121: 221-223.
 19. Panou FK, Kotseroglou VK, Lakoumentas JA, et al: Significance of brain natriuretic peptide in the evaluation of symptoms and the degree of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 344-351.
 20. Riley M, Northridge DB, Henderson E, Stanford CF, Nichols DP, Dargie HJ: The use of an exponential protocol for bicycle and treadmill exercise testing in patients with chronic cardiac failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 1363-1367.
 21. Robbins M, Francis G, Pashkow FJ, et al: Ventilatory and heart rate response to exercise better predictors of heart failure mortality than peak oxygen consumption. *Circulation* 1999; 100: 2411-2417.
 22. Wu AH, Smith A, Wiecek S, et al: Biological variation for N-Terminal pro and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628-631.
 23. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al: Australia-New Zealand Heart Failure Group: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1781-1787.
 24. Litchfield RL, Kerber RE, Bengt JW, et al: Normal exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction: compensatory mechanisms. *Circulation* 1982; 66: 129-134.
 25. Arima M, Kanoh T, Kawano Y, Oigawa T, Yamagami S, Matsuda S: Plasma levels of brain natriuretic peptide increased in patients with idiopathic bilateral atrial dilatation. *Cardiology* 2002; 97: 12-17.
 26. Kyuma M, Nakata T, Hashimoto A, et al: Incremental prognostic implications of brain natriuretic peptide, cardiac sympathetic nerve innervation, and noncardiac disorders in patients with heart failure. *J Nucl Med* 2004; 45: 155-163.
 27. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al: Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000; 101: 2803-2809.
 28. Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al: Profile of N-terminal pro BNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2000; 21: 1514-1521.
 29. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Digitalis increase brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134: 910-916.
 30. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al: Aminoterminal Pro-b-type natriuretic peptide in the general community: Determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 345-353.