

Peptyd natriuretyczny typu B w przeroście mięśnia lewej komory serca

Maciej Grabowski i Ewa Orłowska-Baranowska

Klinika Wad Nabytych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie

Wstęp

W ostatnich 10 latach odkryto wiele nowych, biologicznie czynnych substancji wytwarzanych i wydzielanych przez komórki miokardium, których podwyższone stężenie w surowicy krwi można wiązać ze stanami patologicznymi dotyczącymi serca i układu krążenia.

Badania nad czynnością wydzielniczą miocytów doprowadziły do odkrycia wielu substancji o charakterze endokrynnym, takich jak: tkankowy układ renina-angiotensyna, katecholaminy, endotelina czy peptydy natriuretyczne.

Wiele doniesień poświęconych peptydom natriuretycznym dotyczy niewydolności układu sercowo-naczyniowego. W stosunkowo niewielkiej liczbie publikacji opisuje się ich powiązania z przerostem serca. W niniejszym artykule przedstawiono aktualne poglądy na temat roli peptydu natriuretycznego typu B w przeroście mięśnia lewej komory serca, ze szczególnym uwzględnieniem zwężenia zastawki aortalnej.

Budowa i mechanizm działania peptydu natriuretycznego typu B

Grupę peptydów natriuretycznych stanowią trzy związki:

- przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*);
- mózgowy peptyd natriuretyczny lub peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *brain natriuretic peptide*);
- peptyd natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic peptide*).

Adres do korespondencji: Lek. Maciej Grabowski
Klinika Wad Nabytych Serca IK

ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa

Nadesłano: 4.11.2002 r. Przyjęto do druku: 3.07.2003 r.

Praca wykonana w ramach Programu Statutowego Instytutu Kardiologii w 2002 r.

Ludzki ANP, odkryty w 1984 r., jest peptydem zbudowanym z 28 aminokwasów, wydzielanym przez przedsionki, mającym właściwości natriuretyczne, wazodylatacyjne i hamujące działanie reniny [1].

Peptyd natriuretyczny typu B odkryto w 1988 r. w mózgu świni, dlatego też jego pierwotna nazwa brzmi: mózgowy peptyd natriuretyczny [2]. Jest syntetyzowany jako propeptyd, który następnie jest rozszczepiany na dwa peptydy: odcinek C-końcowy, aktywny biologicznie, czyli BNP, oraz N-końcowy nieaktywny biologicznie NT-pro BNP [3, 4]. W następnych latach stwierdzono także obecność BNP w kardiomiocytach (głównie mięśnia komór i w mniejszym stopniu przedsionków) u ludzi, świń i szczurów [5, 6]. Różnice w jego budowie u poszczególnych gatunków dotyczą głównie długości łańcucha aminokwasów (np. 26 i 32 AA u wołu, 45 u myszy, 32 i 45 u szczura). U człowieka peptyd ten zbudowany jest z 32 aminokwasów [7]. Pomimo różnic w długości łańcucha wszystkie zawierają w swojej cząsteczce 17-aminokwasowy pierścień utworzony za pomocą wiązań dwusiarczkowych [8]. Ponadto obecność takiego pierścienia jest także wspólną cechą budowy wszystkich trzech peptydów natriuretycznych (ANP, BNP i CNP), gdzie 11 z 17 aminokwasów w wymienionych trzech związkach jest identycznych [9].

Początkowo obecność CNP stwierdzono w mózgu, potem w komórkach endotelium. Ma on znaczenie w regulacji napięcia ściany naczyń w mechanizmie parakrynnym [10–12]. U człowieka łańcuch CNP zbudowany jest z 22 aminokwasów [13].

Zarówno ANP, jak i BNP działają poprzez wspólny receptor cyklicznej guanylowej (NPR-A, *natriuretic peptide receptor A*), którego ekspresję stwierdza się w komórkach endotelium. Peptyd natriuretyczny typu C oddziałuje poprzez oddzielny receptor cyklicznej guanylowej (NPR-B), obecny głównie w komórkach mięśni gładkich naczyń [14]. Połączenie peptydów z receptorami prowadzi do spadku hamowania cyklicznej guanylowej, co w efekcie powoduje w komórkach docelowych wzrost stężenia przekaźnika, jakim

jest cGMP, i wywiera dalsze efekty biologiczne [2, 9]. Wszystkie trzy peptydy ulegają degradacji śródkomórkowo z udziałem receptora ANPR-C (*natriuretic peptide receptor-clearance*) [14]. Inną drogą eliminacji jest rozkład łańcucha aminokwasowego przez obojętną endopeptydazę [2, 3].

Zarówno ANP, jak i BNP poprzez oddziaływanie na funkcję nerek powodują zwiększenie filtracji kłębuszkowej i zahamowanie reabsorpcji sodu w odcinku dystalnym kanalik. Ponadto hamują wydzielanie reniny i aldosteronu [15]. Główny efekt działania peptydów natriuretycznych to wazodylatacja, natriureza, inhibicja układu współczulnego i układu renina-angiotensyna. Zmniejszają one również obciążenie wstępne mięśnia sercowego (*pre-load*). Jedynie CNP pozbawiony jest własności natriuretycznych [1]. Wszystkie te mechanizmy hamują rozwój i progresję niewydolności serca [16].

Stężenie ANP rośnie znacząco w niewydolności serca, podczas gdy stężenie CNP pozostaje niezmiennie, co można tłumaczyć jego lokalizacją w komórkach endotelium, a nie w miocytach [1].

U zdrowych osób stężenie BNP jest niskie. Znacząco wzrasta w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym i płucnym, niewydolności nerek, zwężeniu zastawki aortalnej i w starszym wieku. Waleen i wsp. [17] stwierdzili u pacjentów powyżej 85 rż. znaczącą korelację stężenia BNP z 5-letnią śmiertelnością. W analizie wieloczynnikowej było ono najsilniejszym niezależnym czynnikiem warunkującym śmiertelność [17].

Obniżenie wartości BNP obserwowano w zwężeniu zastawki mitralnej, przy stosowaniu leków moczopędnych oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny [18].

Lokalizacja wydzielania BNP w mięśniu sercowym

W celu określenia miejsca wydzielania BNP w sercu Yasue i wsp. [19] posłużyli się cewnikowaniem serca. Wykazali istotną różnicę stężeń pomiędzy żyłą międzykomorową przednią i nasadą aorty. Stężenia BNP w żyłę międzykomorową przednią i zatoce wieńcowej były podobne. Z anatomii wiadomo, że zatoka wieńcowa zbiera krew żylną z przedsionków i komór, natomiast żyła międzykomorowa przednia, uchodząca do zatoki wieńcowej, drenaży tylko komory (głównie lewą). Powyższe doświadczenie dowiodło, że BNP jest wydzielany z lewej komory, a nie z przedsionków [19].

Jednocześnie prowadzono także badania metodami biologii molekularnej. Ilościowe pomiary mRNA kodującego BNP przeprowadzono za pomocą

metody *northern blotting*. W komórkach mięśniowych przedsionków i komór zdrowych serc wykazano znaczącą różnicę stężeń BNP: największe w prawym przedsionku, następnie w lewym przedsionku; stężenia w prawej i lewej komorze były podobne. Poziom mRNA dla BNP w prawym przedsionku był prawie 2-krotnie większy niż w lewym [20]. Jednakże, uwzględniając masę miocytów przedsionków i komór, obliczono, że 77% masy mRNA dla BNP pochodzi z komór i są one głównym źródłem jego wytwarzania [20].

Peptyd natriuretyczny typu B w niewydolności serca

Wyniki wielu dotychczas opublikowanych badań wskazują, że w stanach niewydolności układu krążenia następuje znaczny wzrost stężenia BNP [9, 21, 22]. U pacjentów z niewydolnością serca wzrost tego stężenia jest czułym wskaźnikiem niewydolności skurczowej lewej komory (McDonagh i wsp. wykazali 77-procentową czułość i 87-procentową swoistość dla BNP > 17,9 pmol/l, a Cowie i wsp. [24] 97-procentową czułość i 84-procentową swoistość dla BNP > 22,2 pmol/l). Stężenie BNP koreluje ze wzrostem ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej oraz ciśnieniem końcoworozkurczowym w lewej komorze serca [9, 21, 22, 25–27].

Peptyd natriuretyczny typu B w przeroście mięśnia lewej komory

Dotychczas niewiele jest danych dotyczących stężeń peptydów natriuretycznych (w tym też BNP) w stanach przerostu mięśnia lewej komory serca w zwężeniu zastawki aortalnej, nadciśnieniu tętniczym lub kardiomiopatii przerostowej. Ponieważ BNP jest produkowany i wydzielany głównie przez miocyty lewej komory, mógłby w przyszłości stać się wskaźnikiem jej przerostu, a ze względu na możliwe korelacje z parametrami hemodynamicznymi — także markerem rozwijającej się w dalszym przebiegu niewydolności rozkurczowej lewej komory.

Mizuno i wsp. [16] określili stężenia BNP w grupach pacjentów z kardiomiopatią przerostową i rozstrzeniową. Wykazali istotnie wyższe stężenia BNP w obu grupach w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto stwierdzono znaczące różnice między powyższymi grupami: stężenie BNP było ponad 4-krotnie większe u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową niż z kardiomiopatią przerostową. Następnie badano wzajemne powiązanie uzyskanych wyników z danymi z badań echokardiograficznego i hemodynamicznego. Wykazano zależność między stężeniem

BNP a wskaźnikami objętości późnorozkurczowej i późnoskurczowej lewej komory serca oraz ujemną korelację z jej frakcją wyrzutową. Pomimo istotnej różnicy w wymiarach lewej komory w badanych grupach pacjentów (wskaźniki objętości późnorozkurczowej i skurczowej były 2–4 razy większe w grupie kardiomiopatii rozstrzeniowej niż przerostowej) ciśnienia późnorozkurczowe w lewej komorze były porównywalne. Ponieważ stężenie BNP było 4-krotnie większe w grupie kardiomiopatii rozstrzeniowej, wnioskowano, że jego wydzielanie jest ściśle powiązane ze zmianami strukturalnymi dotyczącymi mięśnia komory. Porównywano też przyrost BNP w stosunku do wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego oraz zależność BNP od masy lewej komory. Ponieważ ciśnienie końcoworozkurczowe w obu grupach było porównywalne, a stężenia BNP różne, stwierdzono, że to wymiary jam serca, a nie ciśnienie warunkują wydzielanie peptydu. Mogło to oznaczać, że wydzielanie BNP jest regulowane poprzez skurczowe i rozkurczowe naprężenie ściany lewej komory serca. Wykazano, że stężenie BNP jest bardziej zależne od objętości końcowoskurczowej lewej komory, co sugerowało, że jej dysfunkcja skurczowa jest istotniejsza dla wydzielania BNP niż dysfunkcja rozkurczowa [16]. Podobne wnioski wynikają z pracy opublikowanej przez Ikedę i wsp [28]. Na podstawie danych echograficznych za pomocą metody Grossmana i wsp. [29] i Reicheka i wsp. [30, 31] autorzy określali końcowoskurczowe naprężenie ściany lewej komory. Jego wartości korelowały ze stężeniem BNP, natomiast wykazano odwrotną zależność w stosunku do frakcji skracania. Na tej podstawie stwierdzono, że synteza BNP jest związana z ciśnieniem skurczowym lewej komory [29].

Yasue i wsp. [19] wykazali korelacje między stężeniem BNP a ciśnieniem zaklinowania tętnicy płucnej, ciśnieniem końcoworozkurczowym w lewej komorze serca oraz wskaźnikami jej objętości końcoworozkurczowej i końcowoskurczowej, a także odwrotną korelację ze wskaźnikami serca i frakcją wyrzutową lewej komory, przy czym stwierdzono, że sekrecja BNP wzrasta proporcjonalnie do stopnia dysfunkcji lewej komory.

Hosod i wsp. [20] porównywali serca osób zdrowych z sercami chorych z kardiomiopatią przerostową. Wykazali, że całkowite stężenie mRNA dla BNP było prawie 3-krotnie wyższe u chorych z kardiomiopatią przerostową niż u osób zdrowych.

Innym wytłumaczeniem wzrostu stężenia oznaczanych peptydów natriuretycznych jest fakt, że w czasie przerostu mięśnia sercowego wraz z przyrostem liczby miocytów rośnie też ekspresja genów (w tym także dla BNP) i następuje stopnio-

wy spadek stężenia mRNA kodującego receptor oczyszczania dla peptydów natriuretycznych (NPR-C), co może być kolejną przyczyną obserwowanego wzrostu stężenia tych peptydów [32].

Peptyd natriuretyczny typu B w zwężeniu zastawki aortalnej

Zmiany strukturalne zachodzące w mięśniu sercowym w zwężeniu zastawki aortalnej są wyrazem adaptacji lewej komory do zwiększającego się oporu w drodze odpływu (zwiększonego obciążenia następczego). Mięsień ulega kompensacyjnemu przerostowi. W pierwszej fazie rozwoju wady ciśnienie końcoworozkurczowe w lewej komorze mieści się w granicach normy. Następnie skutek przerostu mięśnia dochodzi do upośledzenia podatności rozkurczowej i wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego lewej komory. Podwyższone ciśnienie przenosi się poprzez zastawkę mitralną (często niedomykalną z powodu zmian geometrii komory) na przedsionek i krążenie płucne (wzrost ciśnienia kapilarnego).

Qi i wsp. [33] określali stężenia BNP, NT-pro BNP, ANP i NT-pro ANP u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej w dwóch grupach: z prawidłowym (< 12 mm Hg) oraz podwyższonym (> 12 mm Hg) ciśnieniem zaklinowania tętnicy płucnej. Autorzy wykazali zwiększone stężenie wszystkich peptydów w stosunku do grupy kontrolnej, znacznie większe w grupie drugiej. Podobne wyniki uzyskano w zależności od wielkości frakcji skracania. Badano także związek stężenia peptydów ze wskaźnikiem masy lewej komory serca po przeprowadzeniu podziału na podgrupy (kwadryle): 78–139 g/m²; 141–180 g/m²; 183–243 g/m²; 247–337 g/m². Stwierdzono podwyższone stężenie NT-pro BNP już w pierwszej podgrupie w porównaniu z grupą kontrolną i sukcesywny wzrost wraz z przyrostem masy lewej komory. Wzrost stężenia NT-pro ANP obserwowano dopiero w grupie drugiej. Ponadto w grupie z prawidłowym ciśnieniem zaklinowania wykazano korelacje BNP i NT-pro BNP ze wskaźnikami masy lewej komory (ANP i NT-pro ANP — brak korelacji) oraz związek BNP, NT-pro BNP, NT-pro ANP z powierzchnią ujścia zastawki aortalnej. Stężenie wszystkich czterech peptydów było uzależnione od wielkości średniego gradientu ciśnień przez zastawkę aortalną. W podgrupie z podwyższonym ciśnieniem zaklinowania (> 12 mm Hg) nie wykazano żadnej korelacji. W przeprowadzonej analizie wieloczynnikowej BNP i NT-pro BNP okazały się najsilniejszymi wskaźnikami wzrostu wskaźnika masy lewej komory serca, natomiast NT-pro ANP — markerem podwyższonego ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej [33].

Podobne rezultaty opisują Prasad i wsp. [34] u pacjentów z izolowanym zwężeniem ujścia aortalnego, u których stężenie BNP korelowało z klasą wydolności według klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*), wskaźnikiem masy lewej komory serca, szczytowym gradientem przez zastawkowym i ciśnieniem końcoworozkurczowym. Ponadto u części chorych miesiąc po operacji wymiany zastawki aortalnej stwierdzono spadek (nieistotny statystycznie) stężenia BNP.

Z przedstawionych przykładów wynika, że w trakcie rozwoju naturalnego zwężenia lewego ujścia tętniczego okresowe oznaczanie powyższych peptydów można wykorzystać, podejmując decyzję o momencie operacji — wzrost stężenia BNP i NT-pro BNP świadczy o przeroście, a zwiększenie stężenia obu parametrów i ANP sugeruje fazę dekompensacji [33].

Utrzymujące się po operacji wymiany zastawki aortalnej podwyższone stężenie BNP u pacjentów, u których nastąpiła kliniczna poprawa wydolności, może świadczyć o przetrwałej bezobjawowej dysfunkcji lewej komory lub być skutkiem podwyższonego gradientu przez wszczepioną zastawkę [34].

Potwierdzeniem tej tezy jest opublikowane przez Fijinaga i wsp. [35] badanie dotyczące stężenia BNP rok po operacji wymiany zastawki aortalnej. W grupie pacjentów z przetrwałym podwyższonym stężeniem peptydu stwierdzono rozwój niewydolności serca, pomimo iż pozostawali oni w I klasie według NYHA bezpośrednio po operacji.

Nowo odkryte związki i mutacje genów peptydów natriuretycznych

Ostatnio pewne nadzieje budzi nowo zidentyfikowana cytokina — kardiostrofin-1 (CT-1, *cardiotrophin-1*) [36]. Została ona sklonowana z cDNA embrionów myszy i scharakteryzowana jako czynnik wywołujący przerost miocytów [37]. Badania przeprowadzone na kulturach komórek osesków szczurzych wykazały jej stymulujący wpływ na produkcję BNP na poziomie transkrypcji [38]. W populacji szczurów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono także podwyższenie ekspresji genu CT-1 w miocytach komory już we wczesnym stadium jej przerostu [38]. Jednakże nie było ono skorelowane z wielkością przerostu i nie zmniejszyło się mimo miesięcznego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny.

Talwar i wsp. [36] w trakcie badań przeprowadzonych u 15 pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej bez dysfunkcji lewej komory serca wykazali podwyższone stężenie NT-pro BNP i CT-1 w porównaniu z grupą kontrolną. Oba czynniki korelowały z gradientem przez zastawkowym, wzrastając wraz

z nim proporcjonalnie, przy czym u pacjentów, u których występowały objawy (duszność), wykazano wyższe stężenie NT-pro BNP w porównaniu z chorymi bez objawów. W przypadku CT-1 nie wykazano takich różnic. Jak widać, oba związki mogą służyć do nieinwazyjnego monitorowania progresji wady, wspomagając w tym seryjną diagnostykę echograficzną.

Dotychczas sposób regulacji wydzielania CT-1 pozostaje niejasny. Prawdopodobnie rolę odgrywają tu naprężenie ściany, dysfunkcja rozkurczowa, przerost i niedokrwienie mięśnia sercowego [39].

W dostępnym dotychczas piśmiennictwie wspomina się o punktowej mutacji genu dla BNP — C/T, polimorfizm w pozycji 1563 5' końcowym ramieniu.

W badaniu ECTIM [15] nie stwierdzono zależności między polimorfizmem BNP a zawałem serca oraz wartościami ciśnienia tętniczego.

W badaniach GLAECO i GLAOLD [40] nie wykazano różnicy między polimorfizmem BNP a jego stężeniem w osoczu czy wpływem na ciśnienie tętnicze. Niewielki przerost ścian lewej komory stwierdzono w obecności rzadziej spotykanej mutacji (1563 T), ale nie był on istotny statystycznie.

Podsumowanie

Wykazanie powiązań stężeń peptydów natriuretycznych (ANP, NT-pro ANP, NT-pro BNP, BNP) i cytokin (CT-1) z parametrami hemodynamicznymi i przerostem mięśnia lewej komory może w przyszłości zaowocować pojawieniem się kolejnych ważnych wskaźników wydolności serca, które staną się cennym wyznacznikiem określającym wskazania do chirurgicznej interwencji w przypadku wad zastawkowych (zwężenia ujścia aortalnego) czy kardiomiopatii przerostowej. Seryjne oznaczanie ich stężeń w surowicy krwi wraz z badaniami echokardiograficznymi może posłużyć do oceny zaawansowania przerostu i postępującej dysfunkcji komory (jeszcze bezobjawowej).

Piśmiennictwo

1. Wei C., Heublein D., Perrella M. i wsp. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004–1009.
2. Stein B., Levin R. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1998; 135: 914–923.
3. Cowie M. BNP: soon to become a routine measure in the care of patients with heart failure. *Heart* 2000; 83: 617–618.
4. Hunt P., Yandle T., Nicholls M. i wsp. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 214: 1175–1183.

5. Saito Y., Nakao K., Suga S. i wsp. Brain natriuretic peptide is a novel cardiac hormone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 158: 360–368.
6. Itoh H., Nakao K., Kambayashi Y. i wsp. Occurrence of a novel cardiac natriuretic peptide in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 161: 732–739.
7. Kambayashi Y., Nakao K., Mykoyama M. i wsp. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett.* 1990; 259: 341–345.
8. Steinhilber M.E. Structure, expression and genomic mapping of the mouse natriuretic type B gene. *Circulation Research* 1993; 72: 984.
9. Cheung B., Kumana C. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998; 280: 1983–1984.
10. Heublein D., Clavell A., Stingo A. i wsp. C-type natriuretic peptide immunoreactivity in human breast vascular endothelial cells. *Peptides* 1992; 13: 1017–1019.
11. Stingo A., Clavell A., Heublein D. i wsp. Presence of C-type natriuretic peptide in cultured human endothelial cells and plasma. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: H1318–H1321.
12. Suga S., Itoh H., Komatsu Y. i wsp. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor- β : possible existence of „vascular natriuretic peptide system”. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1145–1149.
13. Komatsu Y., Nakao K., Suga S. i wsp. C-type natriuretic peptide in rats and humans. *Endocrinology* 1991; 129: 1104–1106.
14. Koller K., Lowe D., Bennet G. i wsp. Selective activation of the B-natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252: 120–123.
15. Mallet Ch., Nicaud V., Arveiler D. i wsp. Brain natriuretic peptide (BNP) gene polymorphism in ECTIM study (<http://II.gene.canvas.idf.inserm.fr>).
16. Mizuno Y., Yoshimura M., Harada E. i wsp. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 1036–1040.
17. Wallen T., Landahl S., Hedner T. i wsp. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264–267.
18. Gackowski A., Isnard R., Piwowska W. i wsp. Peptyd natriuretyczny typu B. Nowa metoda w diagnostyce niewydolności serca. *Kardiologia Polska* 2002; 56: 644–648.
19. Yasue H., Yoshimura M., Sumida H. i wsp. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subject and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203.
20. Hosoda K., Nakao K., Mukoyama M. i wsp. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. *Hypertension* 1991; 17: 1152–1156.
21. Maeda K., Takayoshi T., Wada A. i wsp. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high level ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am. Heart J.* 1998; 135: 825–832.
22. Cheng V., Kazanagra R., Garcia A. i wsp. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure. A pilot study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 386–391.
23. McDonagh T., Robb S., Murdoch D. i wsp. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.
24. Cowie M., Struthers A., Wood D. i wsp. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–1352.
25. Mukoyama M., Nakao K., Saito Y. i wsp. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 757–758.
26. Mukoyama M., Nakao K., Obata K. i wsp. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 180: 431–436.
27. Kohno M., Horio T., Yokokawa K. i wsp. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am. J. Med.* 1992; 92: 29–34.
28. Ikeda T., Matsuda K., Itoh H. i wsp. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am. Heart J.* 1997; 133: 307–314.
29. Grossman W., Jones D., McLaurin L. i wsp. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 56–64.
30. Reichek N., Wilson J., Sutton M. i wsp. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982; 65: 99–108.
31. Graham T., Frankl R., Wyse R. i wsp. Left ventricular wall stress and contractile function in childhood: normal values and comparison of Fontan repair versus palliation only in patients with tricuspid atresia. *Circulation* 1986; 74 (supl. I): I 61–I 69.
32. Brown L., Nunez D., Wilkins M. i wsp. Differential regulation of natriuretic peptide receptor messenger RNAs during the development of cardiac hypertrophy in the rat. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2702–2712.
33. Qi W., Mathisen P., Kjekshus J. i wsp. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am. Heart J.* 2001; 142: 725–732.
34. Prasad N., Bridges A., Lang C. i wsp. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am. Heart J.* 1997; 133: 477–479.

35. Fujinaga K., Onoda K., Kanemitsu S. i wsp. Study of plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) in the late phase after aortic valve replacement. *Jpn. J. Cardiocasc. Surg.* 2000; 29: 320–325.
36. Talwar S., Downie P., Squire I. i wsp. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3: 15–19.
37. Pennica D., King K., Shaw K. i wsp. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 1142–1146.
38. Masahiro I., Yoshihiko S., Yoshihiro M. i wsp. A heart-specific increase in cardiotrophin-1 gene expression precedes the establishment of ventricular hypertrophy in genetically hypertensive rats. *J. Hypertens.* 1999; 17: 807–816.
39. Pan J., Fukuda K., Saito M. i wsp. Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ. Res.* 1999; 84: 1127–1136.
40. Mallet Ch., Mc Donagh T., Dargie H. i wsp. Brain natriuretic peptide (BNP) gene polymorphism in the GLAECO and GLAOLD Studies (<http://II.genecanvas.idf.inserm.fr>).