

**Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**„NT-proBNP jako wskaźnik oceny nadciśnienia płucnego  
u chorych z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc.”**

Autor:

**Lek. Marcin Grabicki**

Promotor pracy / Kierownik Kliniki:

**Prof. dr hab. med. Halina Batura – Gabryel**

Poznań 2012

# Spis treści

1	Wprowadzenie .....	7
1.1	POChP.....	7
1.1.1	Definicja.....	7
1.1.2	Epidemiologia.....	7
1.1.3	Patomechanizm i choroby współistniejące .....	8
1.1.4	Diagnostyka .....	8
1.1.5	Ocena rokowania.....	9
1.2	Nadciśnienie płucne .....	11
1.2.1	Definicja.....	11
1.2.2	Podział .....	11
1.2.3	Diagnostyka .....	13
1.2.4	Nadciśnienie płucne w przebiegu POChP.....	19
1.3	Peptydy natriuretyczne .....	25
1.3.1	Rodzaje .....	25
1.3.2	Synteza, mechanizm działania i degradacja peptydu natriuretycznego B .....	26
1.3.3	Efekt działania BNP.....	27
1.3.4	BNP i NT-proBNP jako markery laboratoryjne .....	27
2	Cel pracy.....	30
3	Materiał i metody .....	31
3.1	Kryteria doboru pacjentów .....	31
3.1.1	Kryteria włączenia .....	31
3.1.2	Kryteria wyłączenia.....	31
3.2	Metody badawcze .....	32
3.2.1	Miejsce prowadzenia badań i sposób kwalifikowania chorych.....	32
3.2.2	Badanie podmiotowe i przedmiotowe grupy badanej.....	33
3.2.3	Podstawowa ocena radiologiczna .....	33
3.2.4	Ocena układu sercowo-naczyniowego .....	33
3.2.5	Pomiar NT-proBNP .....	35
3.2.6	Szczegółowa ocena stopnia zaawansowania POChP.....	37
3.2.7	Podstawowe ocena stanu klinicznego.....	38
3.3	Analiza statystyczna .....	39
4	Wyniki .....	42

4.1	Charakterystyka grupy badanej .....	42
4.2	Ocena zaawansowania POChP .....	43
4.2.1	Rozkład stopni ciężkości POChP wg GOLD .....	43
4.2.2	Parametry wentylacyjne płuc.....	44
4.2.3	Parametry oceny wydolności oddechowej.....	44
4.2.4	Parametry oceny wydolności wysiłkowej w teście 6- minutowego chodu.....	45
4.3	Ocena rokowania wg skali prognostycznej BODE .....	45
4.4	Ocena echokardiograficzna.....	46
4.5	Podstawowa analiza stężenia NT-proBNP.....	47
4.6	Analiza podgrup wyodrębnionych wg stopnia ciężkości POChP na podstawie wytycznych GOLD.....	48
4.7	Szczegółowa analiza stężenia NT-proBNP .....	48
4.7.1	Ocena różnic stężenia NT-proBNP w podgrupach wyróżnionych wg RVSP i PV-AccT..	48
4.7.2	Ocena korelacji między NT-proBNP i RVSP.....	52
4.7.3	Ocena wartości odcięcia stężenia NT-proBNP, wyznaczającej zakresy ciśnień RVSP, w grupie badanych z GOLD (3 + 4) .....	54
4.7.4	Ocena korelacji między NT-proBNP i PV-AccT.....	55
4.8	Analiza korelacji NT-proBNP z parametrami zaawansowania POChP.....	55
4.9	Analiza RVSP .....	57
4.9.1	Analiza różnic wartości RVSP między utworzonymi podgrupami .....	57
4.9.2	Analiza korelacji wartości RVSP z innymi parametrami .....	59
4.10	Analiza wieloczynnikowa korelacji między NT-proBNP z dodatkowymi zmiennymi, a RVSP	63
4.10.1	Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP i $\Delta$ SO <sub>2</sub> .....	64
4.10.2	Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP i ujemne $\Delta$ SO <sub>2</sub> .....	65
4.10.3	Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP i RV/TLC .....	66
4.10.4	Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP, PCO <sub>2</sub> i BODE $\geq$ 7 .....	67
4.10.5	Podsumowanie analizy wieloczynnikowej .....	70
5	Dyskusja .....	71
5.1	Wybór tematu .....	71
5.2	Dobór grupy badanej.....	73
5.3	Omówienie wyników .....	74
5.3.1	Ocena zaawansowania POChP i rokowania badanych .....	74
5.3.2	Ocena krążenia płucnego .....	75
5.3.3	Analiza NT-proBNP .....	76
5.3.4	Analiza RVSP .....	81

5.3.5	Analiza wieloczynnikowa zależności NT-proBNP i innych badanych parametrów z RVSP .....	82
5.4	Podsumowanie.....	85
6	Wnioski .....	86
7	Streszczenie.....	87
8	Summary.....	89
9	Spis rycin i tabel .....	91
10	Bibliografia .....	94

## Wykaz zastosowanych skrótów:

A fala – fala późnego napływu do lewej komory przez zastawkę mitralną w czasie skurczu przedsionka

4-AAP - 4-aminoantypiryna

AIAT – aminotransferaza alaninowa

ALP – fosfataza alkaliczna

ANP – (*ang. atrial natriuretic peptide*) przedsionkowy peptyd natriuretyczny

AspAT – aminotransferaza asparaginowa

ATS – (*ang. American Thoracic Society*) Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej

BMI – (*ang. body mass index*) indeks masy ciała

BNP – (*ang. brain natriuretic peptide*) mózgowy papyd natriuretyczny

BODE – skala prognostyczna wykorzystywana u pacjentów z POChP

cGMP – (*ang. cyclic guanosine monophosphate*) cykliczny guanozynomonofosforan

CNP – (*ang. C-type natriuretic peptide*) peptyd natriuretyczny typu C

CW – (*ang. continuous wave*) dopler fali ciągłej

DCHBS - kwas 3,5-dichloro-2-hydroksybenzenosulfonowy

DLCO – pojemność dyfuzyjna tlenu węgla (CO)

DNP – (*ang. dendroaspis natriuretic peptide*) peptyd natriuretyczny wyizolowany od węża zielonej mamby (*łac. Dendroaspis angusticeps*)

E fala – fala wczesnego napływu do lewej komory przez zastawkę mitralną

eGFR – (*ang. estimated glomerular filtration rate*) obliczony współczynnik przesączania kłębuszkowego

ERS – (*ang. European Respiratory Society*) Europejskie Towarzystwo Pulmonologiczne

ESC – (*ang. European Society of Cardiology*) Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

FAD – (*ang. flavin adenine dinucleotide*) dinukleotyd flawoadeninowy

FADP – (*ang. flavin adenine dinucleotide-3'-phosphate*) fosforan dinukleotydu flawoadeninowego

FEV1 – (*ang. forced expiratory volume in 1 second*) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

FVC – (*ang. forced vital capacity*) natężona pojemność życiowa

GTP – (*ang. guanosine-5'-triphosphate*) guanozynotrifosforan

GOLD - (*ang. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) światowe wytyczne diagnostyki i leczenia POChP

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – nadtlenek wodoru

HRP - peroksydaza chrzanowa

IPAH – (*ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension*) samoistne tętnicze nadciśnienie płucne

IVC – (*ang. inferior vena cava*) żyła główna dolna

IVS – (*ang. interventricular septum*) przegroda międzykomorowa

LA – (*ang. left atrium*) lewy przedsionek

LV – (*ang. left ventricle*) lewa komora

LVEF – (*ang. left ventricular ejection fraction*) frakcja wyrzutowa lewej komory

LVPW – (*ang. left ventricle posterior wall*) tylna ściana lewej komory

MMRC – (*ang. modified medical research council*) zmodyfikowana skala duszności

mPAP – (*ang. mean pulmonary artery pressure*) średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

NPR – (*ang. natriurtic peptide receptor*) receptor dla peptydów natriuretycznych

ns - (*ang. not significant*) statystycznie nieistotne

NT-proBNP – (*ang. N-terminal proBNP*) N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego B

PCWP – (*ang. pulmonary capillary wedge pressure*) ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej

PV AccT – (*ang. pulmonary valve acceleration time*) czas akceleracji (przyspieszenia) fali napływu do tętnicy płucnej przez zastawkę płucną

PW – (*ang. pulsed wave*) dopler fali pulsacyjnej

QTcB – odstęp QT skorygowany wg Bazett'a

RAP – (*ang. right atrial pressure*) ciśnienie w prawym przedsionku serca

RBBB – (*ang. right bundle branch block*) blok prawej odnogi pęczka Hisa

R eff - efektywny opór oskrzelowy

RHC – (*ang. right heart catheterization*) cewnikowanie prawostronne serca

RV – (*ang. right ventricle*) prawa komora

RVSP – (*ang. right ventricular systolic pressure*) ciśnienie skurczowe w prawej komorze

sPAP – (*ang. stolic pulmonary artery pressure*) skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej

STE – (*ang. speckle tracking echocardiography*) echokardiografia tkankowa bazująca na algorytmach śledzenia wybranych grup pikseli w skali szarości

StO<sub>2</sub> - saturacja krwi tętniczej w spoczynku

TAPSE – (*ang. tricuspid annular plane systolic excursion*) amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego

Tei indeks – (MPI, *ang. myocardial performance index*) globalny wskaźnik sprawności mechanicznej komory

TDE - (*ang. tissue Doppler echocardiography*) echokardiografia metodą doplera tkankowego

TLC – (*ang. total lung capacity*) całkowita pojemność płuc

TTE – (*ang. transthoracic echocardiography*) echokardiografia przezklatkowa

TRv – (*ang. tricuspid valve regurgitation velocity*) prędkość fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej

VNP – (*ang. ventricular natriuretic peptide*) komorowy peptyd natriuretyczny

w.n. - wartość należna

$\Delta P_{TV}$  – gradient ciśnień przez zastawkę trójdzielną

6-MWT - (*ang. 6 minute walk test*) test 6- minutowego chodu

6-MWD - (*ang. 6 minute walk distance*) dystans w 6-MWT

# **1 Wprowadzenie**

## **1.1 POChP**

### **1.1.1 Definicja**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się niecałkowicie odwracalnym, zwykle postępującym zwężeniem dróg oddechowych, które jest wynikiem toczącego się procesu zapalnego, zainicjowanego różnymi czynnikami toksycznymi. Obturacyjne zaburzenia wentylacji związane są z patologią drobnych dróg oddechowych, pod postacią zapalenia oskrzeli i oskrzelików oraz niszczeniem mięszu płucnego, objawiającego się rozedmą. Najważniejszym czynnikiem ryzyka POChP jest palenie tytoniu. U większości chorych dodatkowo występują zmiany pozapłucne i choroby współistniejące, które mają istotny wpływ na przebieg choroby. (1) W ostatnich zaleceniach GOLD z 2011r. zwrócono również uwagę na zaostrzenia choroby, które ujęto w ocenie jej zaawansowania. (2) Schorzenie to rozwija się stopniowo, dając nierzadko pierwsze objawy już w piątej dekadzie życia. W miarę starzenia się choroba postępuje, pogarszając komfort życia, a przede wszystkim skracając czas przeżycia chorych. (1)

### **1.1.2 Epidemiologia**

POChP stanowi ważny problem społeczny. W 2002r. była piątą, a według prognoz w 2030r. będzie już trzecią przyczyną zgonów na świecie. (3) Najnowsze analizy określają jej występowanie na poziomie 9-10% w populacji osób powyżej 40 roku życia, przy czym wśród mężczyzn 11%, a wśród kobiet 5%. Statystyki te odnoszą się przede wszystkim do Europy i Ameryki Północnej. Dane dotyczące pozostałych regionów świata są ograniczone. (4) Należy również pamiętać o niedoszacowaniu wyżej wymienionych liczb w związku z niewystarczającą wykrywalnością tej choroby.



### **1.1.3 Patomechanizm i choroby współistniejące**

W związku z tym, że POChP jest ściśle związana z nałogiem palenia papierosów i dotyczy raczej osób starszych, często towarzyszą jej mniej lub bardziej liczne schorzenia pozapłucne, np. choroba niedokrwienna serca, lewokomorowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca czy cukrzyca. (5; 6; 7; 8; 9; 10) POChP jest również niezależnym czynnikiem ryzyka występowania innych zaburzeń, takich jak niedożywienie, utrata masy ciała, dysfunkcja mięśni szkieletowych, ale również nadciśnienie płucne i prawokomorowa niewydolność serca pod postacią tzw. serca płucnego. (11) Zwrócenie szczególnej uwagi na równoczesne z POChP występowanie dodatkowych patologii ma niebagatelne znaczenie, ze względu na ich wpływ na jakość życia, wybór właściwej terapii, a przede wszystkim na rokowanie. (12) Zmiany zachodzące w układzie oddechowym w przebiegu POChP są przede wszystkim konsekwencją nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej tkanki płucnej na wdychane zanieczyszczenia i gazy, wśród których dominujące znaczenie ma dym papierosowy i zawarte w nim bardzo liczne substancje toksyczne. Proces chorobowy przebiega pod postacią przewlekłego zapalenia oskrzeli i rozedmy płuc, o zróżnicowanym nasileniu u poszczególnych pacjentów. W miarę postępu choroby dochodzi do coraz większego ograniczenia wydolności fizycznej, narastania objawów pod postacią duszności, kaszlu, odkrztuszania wydzieliny, a także spadku parametrów wentylacyjnych płuc, nawracających zaostrzeń, wzrostu liczby hospitalizacji oraz nasilenia ciężkości chorób współistniejących. Z czasem u części chorych rozwija się przewlekła niewydolność oddechowa, która jest istotnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i wymaga zastosowania przewlekłej tlenoterapii domowej. (1)

### **1.1.4 Diagnostyka**

Podstawą rozpoznania POChP, obok typowego obrazu klinicznego i wywiadu narażenia na wziewne substancje toksyczne, jest wynik badania spirometrycznego, wykonanego po inhalacji krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela, np. salbutamolu. Kryterium świadczącym o istnieniu niecałkowicie odwracalnej obturacji jest wartość wskaźnika  $FEV_1/FVC < 70\%$ . Stopień ciężkości choroby ustala się według spirometrycznej

klasyfikacji GOLD, na podstawie odsetka wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). (1) Istotna jest również informacja o stanie wydolności oddechowej na podstawie gazometrii tętnicznej. Przewlekła hipoksja świadczy bowiem o bardziej zaawansowanym stadium choroby. (Tabela 1) (1)

Tabela 1 Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP wg GOLD 2010 (1)

Stopień	Wartości spirometryczne	
<b>1 - łagodny</b>	FEV1 $\geq$ 80% w.n.	FEV1/FVC < 70%
<b>2 - umiarkowany</b>	80% w.n. > FEV1 $\geq$ 50% w.n.	
<b>3 - ciężki</b>	50% w.n. > FEV1 $\geq$ 30% w.n.	
<b>4 - bardzo ciężki</b>	30% w.n. > FEV1 lub 50% w.n. > FEV1 + PNO	

% w.n. - % wartości należnej; PNO – przewlekła niewydolność oddechowa, tzn. PO<sub>2</sub> w gazometrii tętnicznej < 60 mmHg z lub bez PCO<sub>2</sub> > 50 mmHg w trakcie oddychania powietrzem atmosferycznym.

### 1.1.5 Ocena rokowania

W celu określenia rokowania pacjentów z POChP stosuje się dziesięciopunktową skalę BODE (Tabela 2), uwzględniającą nie tylko stopień ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, oceniany na podstawie parametru FEV1, ale również nasilenie duszności według skali MMRC (Tabela 3) (13), odległość uzyskaną w teście 6- minutowego marszu oraz wskaźnik masy ciała BMI. (14) Wyższe wartości w tej skali, wskazują na gorsze rokowanie pacjentów. Stwierdzono, że chorzy mieszczący się w czwartym, najwyższym kwartylu wartości punktów w skali BODE (7 - 10 punktów), wykazywali śmiertelność w czasie 52 miesięcy rzędu 80%, w porównaniu do 18% w grupie będącej w najniższym kwartylu (0 - 2 punkty). (14) Jak już wspomniano niekorzystny wpływ na przeżycie ma również występowanie przewlekłej niewydolności oddechowej. W świetle aktualnych danych, w ocenie rokowania za istotne uważa się także zwracanie szczególnej uwagi na różnego rodzaju patologie towarzyszące POChP, w tym nadciśnienie płucne. (15; 16) Jego obecność ma istotne znaczenie podczas kwalifikacji do tlenoterapii domowej. (1)

Tabela 2 Skala rokownicza BODE (14)

Oceniany parametr	Liczba punktów			
	0	1	2	3
<b>FEV1 post</b> [% w.n.]	≥ 65	64 - 50	49 - 36	≤ 35
<b>6 MWD</b> [m]	≥ 350	349 - 250	249 - 150	≤ 149
<b>MMRC</b>	0 - 1	2	3	4
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	> 21	≤ 21		

FEV 1 post- % wartości należnej FEV1 zmierzonej po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela

Tabela 3 Nasilenie duszności wg skali MMRC (13)

Stopień	Opis
<b>0</b>	Duszność jedynie podczas dużego wysiłku
<b>1</b>	Zadyszka podczas marszu po płaskim terenie lub spaceru po niewielkim wzniesieniu
<b>2</b>	Spowolnienie tempa spaceru po płaskim terenie z powodu duszności (w porównaniu z ludźmi w tym samym wieku) lub potrzeba zatrzymania się w czasie spaceru własnym tempem, w celu złapania oddechu
<b>3</b>	Konieczność zatrzymania się po przejściu ok. 100 m lub po kilku minutach spaceru po płaskim terenie
<b>4</b>	Duszność uniemożliwiająca samodzielne opuszczenie domu i/lub wykonywanie podstawowych czynności (mycie, ubieranie)

## 1.2 Nadciśnienie płucne

### 1.2.1 Definicja

Nadciśnienie płucne definiuje się, jako podwyższone średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP), wynoszące  $\geq 25$  mmHg w spoczynku, oznaczone w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym za pomocą cewnikowania prawostronnego serca (RHC). Prawidłowe mPAP w spoczynku wynosi  $14 \pm 3$  mmHg, przy górnej granicy zakresu wartości prawidłowych wynoszącej około 20 mmHg. (17; 18; 19) Niewyjaśnione jest natomiast znaczenie mPAP w przedziale 21-24 mmHg. Aktualnie nie ma uzasadnienia stosowanie kryterium  $mPAP > 30$  mmHg dla rozpoznania nadciśnienia płucnego podczas wysiłku. Zaobserwowano bowiem podwyższone wartości w tej sytuacji również u osób zdrowych. (17) Trudno jest więc obecnie podać dokładną definicję wysiłkowego nadciśnienia płucnego. Według wartości mPAP, nadciśnienie płucne możemy podzielić na 3 stopnie nasilenia: łagodne ( $35 > mPAP \geq 25$  mmHg), umiarkowane ( $45 > mPAP \geq 35$  mmHg) i ciężkie ( $mPAP \geq 45$  mmHg). Dokładna ocena zaawansowania nadciśnienia płucnego oraz rokowania pacjentów, powinna opierać się nie tylko na wartościach hemodynamicznych pochodzących z RHC, ale również na danych klinicznych, wydolności wysiłkowej, klasie czynnościowej wg WHO, wartościach pomiarów echokardiograficznych i spiroergometrycznych oraz stężeniu peptydów natriuretycznych. (19)

### 1.2.2 Podział

Nadciśnienie płucne jest stanem, który można spotkać w przebiegu różnych jednostek chorobowych, sklasyfikowanych w sześciu grupach klinicznych o swoistej charakterystyce. (Tabela 4) (20) Ze względu na wartość ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP), mierzonego podczas RHC, wyróżniono nadciśnienie płucne przedwłośniczkowe, kiedy  $PCWP \leq 15$  mmHg oraz pozawłośniczkowe, kiedy  $PCWP > 15$  mmHg. Drugi rodzaj nadciśnienia płucnego rozwija się w przebiegu chorób lewej połowy serca, podczas gdy pierwszy typ obejmuje pozostałe przyczyny, w tym choroby płuc, takie jak POChP. (19)

Tabela 4 Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Dana Point, 2008) (20)

Typ kliniczny	Jednostka chorobowa
<b>1. Tętnicze nadciśnienie płucne</b>	1.1 Idiopatyczne 1.2 Dziedziczne 1.3 Wywołane przez leki lub toksyny 1.4 W przebiegu wybranych chorób: - choroby tkanki łącznej - zakażenie HIV - nadciśnienie wrotne - wady wrodzone serca - schistosomatoza - przewlekłe niedokrwistości hemolityczne 1.5 Przewlekłe nadciśnienie płucne noworodków
<b>1' Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóściczek płucnych</b>	
<b>2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca</b>	2.1 Zaburzenia czynności skurczowej 2.2 Zaburzenia czynności rozkurczowej 2.3 Wady zastawkowe
<b>3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji</b>	<b>3.1 POChP</b> 3.2 Śródmiąższowa choroba płuc 3.3 Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi 3.4 Zaburzenia oddychania w czasie snu 3.5 Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej 3.6 Przewlekła ekspozycja na duże wysokości 3.7 Wady rozwojowe
<b>4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne</b>	
<b>5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie</b>	5.1 Choroby układu krwiotwórczego 5.2 Choroby układowe 5.3 Zaburzenia metaboliczne 5.4 Obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek leczona dializami

### **1.2.3 Diagnostyka**

Najistotniejszą częścią oceny klinicznej pacjenta są badania: podmiotowe i przedmiotowe. Uzyskane w ten sposób informacje mogą umożliwić wysunięcie podejrzenia nadciśnienia płucnego i pozwolić zaplanować dalsze postępowanie diagnostyczne, które powinno opierać się przede wszystkim na wykorzystaniu takich metod i technik jak badania krwi, klasyczne badanie radiologiczne klatki piersiowej, elektrokardiografia, badania czynnościowe układu oddechowego, echokardiografia, tomografia komputerowa klatki piersiowej, scyntygrafia płuc, cewnikowanie prawostronne serca. (19)

#### **1.2.3.1 Echokardiografia**

Echokardiografia jest wykorzystywanym w codziennej praktyce klinicznej, nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym. Podstawową procedurę stanowi badanie przezklatkowe (TTE). Na początku istotne jest właściwe ułożenie pacjenta. Preferowana jest pozycja lewoboczna z lewą ręką umieszczoną za głową lub niekiedy odchylenie pacjenta w kierunku pozycji na wznak. Następnie należy użyć odpowiedniej głowicy ultrasonograficznej, pokrytej specjalnym żelem, umożliwiającym przenikanie fal ultradźwiękowych z urządzenia do ciała pacjenta. Najczęściej do badania osób dorosłych wykorzystuje się głowice emitujące fale o częstotliwości w zakresie od 2 do 5 MHz. Właściwe położenie i miejsce przyłożenia głowicy umożliwiają uzyskanie obrazów serca w pożądanym projekcjach, wśród których wyróżniamy: (21)

- projekcję przymostkową w osi długiej, która umożliwia uwidocznienie między innymi osierdzia pokrywającego wolną ścianę prawej komory, drogę odpływu prawej komory, przegrodę międzykomorową, a także część wstępującą aorty z zastawką, drogę napływu i odpływu lewej komory, zastawkę mitralną, lewy przedsionek i tylną ścianę lewej komory
- projekcję przymostkową w osi krótkiej, która pokazuje drogę napływu, środkową część i drogę odpływu prawej komory, pień płucny i jego zastawki, zastawkę trójdzielną, a także opuszkę aorty, oba przedsionki, zastawkę mitralną, mięśnie

brodawkowate lewej komory i segmenty koniuszkowe lewej komory

- projekcje koniuszkowe: czterojamową (lewa i prawa komora, zastawka mitralna i trójdzielna, obydwie przedsionki, droga odpływu lewej komory z zastawką aortalną), trójjamową (lewa komora i lewy przedsionek z zastawką mitralną oraz fragment prawej komory i zastawki aortalnej) i dwujamową (lewa komora i lewy przedsionek z zastawką mitralną)
- projekcje podmostkowe, dzięki którym można uwidocznic między innymi żyłę główną dolną uchodzącą do prawego przedsionka i żyły wątrobowe
- projekcje nadmostkowe, ukazujące głównie aortę i jej gałęzie

Uzyskane obrazy możemy przedstawić stosując różne techniki, a mianowicie: (21)

- prezentację jednowymiarową (M-mode), mającą obecnie mniejsze znaczenie. Obrazy powstają jako zapis ruchu struktur serca tylko wzdłuż pojedynczej linii w stosunku do osi czasu. Zaletą jest jednak wysoka rozdzielczość czasowa. Technikę tę stosuje się zamiennie z trybem 2D między innymi w celu oceny funkcji prawej komory serca.
- prezentację dwuwymiarową (2D), która jest podstawową techniką echokardiograficzną. Dzięki niej można uzyskać obrazy kształtu i ruchu struktur w czasie rzeczywistym. Sektor obrazowania ma kształt wycinka koła.
- techniki doplerowskie (dopler fali pulsacyjnej, ciągłej, kolorowy), umożliwiające między innymi pomiar prędkości przepływającej wewnątrz serca i naczyń krwi. Metoda ta obejmuje dwie podstawowe techniki: dopler spektralny (tryb fali pulsacyjnej – PW i ciągłej – CW) i dopler kolorowy. Ten typ umożliwia dokonanie szerokiej oceny funkcji hemodynamicznej serca, obejmującej prędkości przepływów, stopnie zaawansowania zwężeń zastawek, objętości fal zwrotnych, przecieki, czynność rozkurczową komór, ciśnienie wewnątrzsercowe. Gradient przezastawkowy ciśnień oceniany jest na podstawie uproszczonego wzoru Bernoulliego ( $\Delta P$  [mmHg]  $\sim 4v_1^2 - 4v_2^2$ , gdzie  $v_1$  i  $v_2$  oznaczają prędkości liniowe przepływu krwi [m/s] w punktach, dla których liczymy gradient ciśnień). W praktyce  $v_1$  jest pomijana w związku z jej

niską wartością. Wzór przyjmuje zatem następującą postać:  $\Delta P$  [mmHg]  $\sim 4v^2$

- technikę echokardiografii tkankowej, która jest w stanie przedstawić regionalną mechanikę mięśnia sercowego, wykorzystując do tego celu tkankową echokardiografię dopplerowską (TDE), starszą technikę opartą na ocenie prędkości ruchu mięśnia sercowego z wykorzystaniem efektu doplerowskiego (dopler spektralny i kolorowy), oraz echokardiografię tkankową bazującą na algorytmach śledzenia wybranych grup pikseli w skali szarości (STE).

Nasilenie obserwowanych w badaniu zmian zależy od dynamiki narastania nadciśnienia płucnego oraz rodzaju choroby do niego prowadzącej. W sytuacji przewlekle zwiększonego oporu w krążeniu płucnym, może dochodzić do poszerzenia pnia płucnego, przerostu i stopniowego powiększenia się prawej komory i prawego przedsionka oraz znacznej niedomykalności zastawki trójdzielnej. Po wstępnej analizie echokardiograficznej, zawierającej ocenę parametrów morfologicznych, funkcję zastawek, należy określić parametry hemodynamiczne. (22)

Echokardiograficzna ocena nadciśnienia płucnego wiąże się z oszacowaniem skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (sPAP). Polega to na pomiarze prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną z wykorzystaniem techniki doplerowskiej i obliczeniu gradientu przezastawkowego ( $\Delta P$ ) przy pomocy uproszczonego wzoru Bernoulliego. Dodatkowo należy oszacować ciśnienie panujące w prawym przedsionku (RAP) oraz ocenić występowanie gradientu ciśnień między prawą komorą i pniem płucnym. RAP mieści się zwykle w przedziale 5-15 mmHg. Wyższe wartości dominują np. w przypadku niewydolności prawokomorowej serca. Ciśnienie to można ocenić dokonując pomiaru średnicy żyły głównej dolnej w projekcji podmostkowej, podczas spokojnego oddychania (wydechu) oraz w czasie głębokiego wdechu. Wyższa wartość ciśnienia wewnątrz tego naczynia powoduje jego poszerzenie i znaczne ograniczenie jego zapadania się podczas wdechu. Zgodnie z tym faktem, opierając się na dostępnych założeniach i wyliczeniach, można ustalić przybliżoną wartość ciśnienia panującego w prawym przedsionku. (Tabela 5) (22; 23; 24) Zaobserwowanie poszerzonych żył wątrobowych w trakcie badania dodatkowo wskazuje



na podwyższone RAP. (22)

Tabela 5 Ocena ciśnienia w prawym przedsionku na podstawie szerokości żyły głównej dolnej (22; 23; 24)

Szerokość IVC [mm]	Stopień wdechowego zapadania się IVC	RAP
< 15	> 50%	0 – 5
15 – 25	> 50%	5 – 10
15 – 25	< 50%	10 – 15
> 25	> 50%	15 – 20
> 25 + szerokie żyły wątrobowe	Brak zmiany	> 20

RAP – ciśnienie w prawym przedsionku [mmHg]; IVC – żyła główna dolna

Suma gradientu przez zastawkę trójdzielną i oszacowanego RAP, daje wartość skurczowego ciśnienia w prawej komorze (RVSP), które w przypadku braku istotnego gradientu przez zastawkę płucną, co świadczy o nieobecności zwężenia w tym miejscu, odzwierciedla sPAP.

$$RVSP (sPAP) = RAP + \Delta P_{TV}$$

Według aktualnych wspólnych wytycznych Europejskich Towarzystw, Kardiologicznego i Pulmonologicznego (ESC/ERS), na podstawie echokardiograficznej oceny sPAP, można określić prawdopodobieństwo obecności nadciśnienia płucnego. (Tabela 6) (19)

Uzupełnieniem diagnostyki jest pomiar czasu akceleracji (przyspieszenia) fali napływu do tętnicy płucnej przez zastawkę płucną (PV-AccT). Jego skrócenie świadczy o nadmiernym ciśnieniu w tym naczyniu. Prawidłowe wartości mieszczą się w zakresie 130 - 185 ms, podczas gdy w nadciśnieniu płucnym obserwuje się wartości poniżej 100 ms. Znaczne nadciśnienie w krążeniu płucnym powoduje skrócenie tego czasu poniżej 80 ms, a w skrajnych sytuacjach nawet poniżej 60 ms. (22) Stwierdzono, że PV-AccT ma również znaczenie prognostyczne u pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc. (25)

Tabela 6 Prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego na podstawie wyniku badania echokardiograficznego (19)

<b>Prawdopodobieństwo</b>	<b>Kryteria</b>
<b>Niskie</b>	sPAP $\leq$ 36 mmHg (TRv $\leq$ 2,8 m/s) Brak innych cech echokardiograficznych nadciśnienia
<b>Średnie</b>	sPAP $\leq$ 36 mmHg (TRv $\leq$ 2,8 m/s) Obecność innych cech echokardiograficznych nadciśnienia
	sPAP 37 – 50 mmHg (TRv 2,9 – 3,4 m/s) Niezależnie od innych cech echokardiograficznych nadciśnienia
<b>Wysokie</b>	sPAP $>$ 50 mmHg (TRv $>$ 3,4 m/s) Niezależnie od innych cech echokardiograficznych nadciśnienia

sPAP - skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej wyznaczone na podstawie prędkości maksymalnej fali zwrotnej trójdzielnej (TRv)

Wyniki pomiarów RVSP i PV-AccT zależą od oceny wtórnych do nadciśnienia płucnego zjawisk. Wpływ na nie mają doświadczenie osoby wykonującej badanie oraz jakość uzyskiwanego obrazu, co jest szczególnie istotne u pacjentów ze znaczącą rozedmą i nadmiernym zaleganiem powietrza w tkance płucnej. Nie u wszystkich chorych jest obecna lub możliwa do zobrazowania fala niedomykalności trójdzielnej. Zaobserwowano, że w przebiegu POChP, w stosunku do innych chorób płuc, rzadziej istniała możliwość zarejestrowania jej w sposób właściwy, umożliwiający dokonanie oceny RVSP. (26) Stwierdzono, że w chorobach płuc, zgodność wyniku RVSP w zakresie do 10 mmHg, uzyskanego za pomocą TDE, w stosunku do sPAP zmierzonego podczas RHC, sięga niespełna 50%. (26) Dokładność oceny echokardiograficznej różni się wśród poszczególnych patologii płucnych. Najwyższą odnotowano w POChP, w porównaniu z chorobami śródmiąższowymi lub naczyniowymi płuc. Znaczna hiperinflacja i powodowana nią rotacja serca mogą jednak zwiększać tę niezgodność. (27) W przypadku dobrej jakości obrazu stwierdzono istotnie wyższą zarówno czułość badania (76%), jak i ujemną wartość

predykcyjną (powyżej 90%) dla wyniku RVSP w grupie POChP, w porównaniu z innymi patologiami płuc prowadzącymi do nadciśnienia płucnego. (26) Fisher i wsp. w badaniu, które objęło pacjentów z różnymi formami i przyczynami nadciśnienia płucnego, zaobserwowali porównywalną częstość nadmiernej oraz niedostatecznej rozpoznawalności tej patologii przy użyciu TDE. Wielkość niedoszacowania RVSP była istotnie wyższa w porównaniu z nadmiernie wysoką oceną tej wartości, co częściej prowadziło do niewłaściwego, zbyt łagodnego określenia stopnia nasilenia nadciśnienia płucnego. (28)

Mimo zaobserwowanych niedoskonałości oraz mając na uwadze ograniczoną dostępność i inwazyjność RHC, echokardiografia wydaje się nadal cenną techniką przesiewową w ocenie nadciśnienia płucnego, również u pacjentów z chorobami płuc, w tym POChP. Echokardiografia dostarcza również informacji o morfologii, funkcji skurczowej i rozkurczowej komór oraz czynności zastawek. Wiadomości te zwiększają wiedzę o stanie serca jako narządu, co może zwiększyć czułość badania w ocenie wykładników nadciśnienia płucnego.

Wstępną i podstawową informację o stanie krążenia płucnego niesie wymiar późnorozkurczowy RV, który u osób zdrowych wynosi w granicach  $24,3 \pm 5$  mm. Dodatkowymi cennymi parametrami, wymagającymi jednak większego doświadczenia i czasu, są wskaźnik Tei (MPI - globalny wskaźnik sprawności mechanicznej komory) oraz amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego (TAPSE). Potwierdzono, że MPI ma kliniczne znaczenie w ocenie funkcji RV i dobrze koreluje z frakcją wyrzutową prawej komory serca (RVEF). Oznaczany jest za pomocą doplera fali pulsacyjnej lub TDE. Powstaje poprzez zsumowanie zmierzonych czasów izowolumetrycznego skurczu i rozkurczu RV i podzielenie wyniku przez czas wyrzutu z RV ( $MPI = ICT + IRT / ET$ ). U osób zdrowych mieści się w granicach  $0,25 \pm 0,05$ . W nadciśnieniu płucnym wartość indeksu jest zwiększona. U osób z POChP, El-Damarawy i wsp. stwierdzili, że MPI ma wysoką czułość i dodatnią wartość predykcyjną, ale niską swoistość i ujemną wartość predykcyjną, w definiowaniu dysfunkcji prawej komory serca. (29) TAPSE jest parametrem mierzącym przemieszczenie płaszczyzny pierścienia trójdzielnego w trakcie skurczu RV. Pomiar

wykonuje się w prezentacji M-mode. Wynik koreluje z RVEF. Prawidłowe wartości wynoszące > 15 mm świadczą o dobrej funkcji skurczowej RV. (30) Oba parametry mają znaczenie prognostyczne u pacjentów z nadciśnieniem płucnym samoistnym oraz w chorobach płuc. (31; 32; 33) Dla RVSP dotychczas nie stwierdzono takiej zależności. (34)

### **1.2.3.2 Cewnikowanie prawostronne serca**

Diagnostyka z użyciem cewnikowania prawostronnego serca, chociaż będąc złotym standardem, jest metodą inwazyjną, z ograniczoną dostępnością i powinna być stosowana w ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów. Używa się jej przede wszystkim w sytuacjach wątpliwych lub w celu jednoznacznego potwierdzenia i jednoczesnego uzupełnienia informacji służących planowanej terapii celowanej nadciśnienia płucnego. Oznacza to zwykle dokonanie pomiarów pozwalających na określenie jego typu. W dalszej kolejności u większości chorych wykonuje się ostrą próbę hemodynamiczną, mającą na celu wyróżnienie podgrup pacjentów dla właściwego dobrania terapii. Badanie to ma więc szczególne znaczenie i jest zarezerwowane przede wszystkim do diagnostyki tętniczego nadciśnienia płucnego.

## **1.2.4 Nadciśnienie płucne w przebiegu POChP**

### **1.2.4.1 Rys historyczny**

W pierwszej połowie XX wieku w terminologii medycznej pojawiło się pojęcie serca płucnego (cor pulmonale). Wprowadził je po raz pierwszy amerykański kardiolog Paul Dudley White (1886-1976) w 1931r. Zdefiniował je jako chorobę prawej komory serca powstałą w wyniku pierwotnych zaburzeń płucnych, w odróżnieniu od zmian wywołanych patologią zastawki mitralnej lub lewej komory serca. Podstawą rozwoju serca płucnego było nadciśnienie płucne, powstałe jako skutek zwiększonego oporu w krążeniu płucnym. (35) White wyróżnił następujące przyczyny tego procesu: uszkodzenie drobnych naczyń płucnych (tętniczek i naczyń włosowatych) wynikające z choroby płuc i struktur przyległych lub rzadziej w wyniku zarostowego zapalenia błony wewnętrznej większych tętnic płucnych (endarteritis obliterans), zwykle w wyniku nieznaney przyczyny, czasem w przebiegu kiły. (36; 37)

W Polsce tematem tym interesowali się i zgłębiali go Aleksander Oszacki oraz Edward Szczeklik, którzy w 1937r. ogłosili „Studium o zespole płucno-sercowym”. W 1960r. komitet ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia zaproponował definicję patologiczną serca płucnego, określając je jako przerost prawej komory serca powstały w wyniku zaburzeń funkcji i/lub struktury płuc, z wyjątkiem sytuacji, kiedy zmiany płucne byłyby skutkiem pierwotnych chorób lewej połowy serca lub wrodzonych wad serca. Uzgodnienia ekspertów zostały opublikowane w 1961r. (38) W 1970r. R.H. Behnke wraz z kolegami przedstawił koncepcję zmiany definicji serca płucnego z przerostu na zmiany strukturalne i czynnościowe prawej komory serca. Definicja ta zawierała różnorodne zaburzenia, od łagodnych odchyień do wyraźnej niewydolności prawej komory serca. (39) W 1986r. zaproponowano definicję przewlekłego serca płucnego mówiącą o tym, że jest to przerost prawej komory serca, jej rozstrzeń albo oba odchylenia równocześnie, które powstały na skutek nadciśnienia płucnego, spowodowanego zaburzeniami w obrębie układu oddechowego, obejmującymi miąższ płuczny i upośledzającymi funkcję wentylacyjną płuc. (40) Ostre serce płucne odnosiło się do szybko rozwijającego się nadciśnienia płucnego i przeciążenia prawej komory serca wynikających z masywnej zatorowości płucnej z następczym rozwojem rozstrzeni prawej komory. (41)

W 1998r. w Evian we Francji odbyło się Drugie Światowe Sympozjum Nadciśnienia Płucnego, podczas którego zmieniono dotychczasowy podział nadciśnienia płucnego, wyróżniający postać pierwotną i wtórną na podstawie obecności lub braku identyfikowalnej przyczyny lub czynnika ryzyka. Nowa klasyfikacja składała się z pięciu kategorii, w której nadciśnienie płucne zostało pogrupowane ze względu na rodzaj stosowanego, specyficznego leczenia ukierunkowanego na bezpośrednią jego przyczynę. Wyróżniono więc tętnicze nadciśnienie płucne, żylnie nadciśnienie płucne, nadciśnienie płucne związane z chorobami układu oddechowego i hipoksją, gdzie umieszczono między innymi POChP, nadciśnienie płucne spowodowane przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową oraz nadciśnienie płucne wywołane przez choroby bezpośrednio uszkadzające krążenie płucne. W 2003r. w Wenecji we Włoszech odbyło się Trzecie Światowe Sympozjum Nadciśnienia

Płucnego, które potwierdziło przydatność i słuszność klasyfikacji nadciśnienia płucnego z Evian, wprowadzając tylko nieliczne modyfikacje i uaktualnienia. (42; 43) Obecnie posługując się najnowszą klasyfikacją z Dana Point z 2008r., odchodzi się od określenia serce płucne. (Tabela 4) (20) Niekiedy pojęcie to jest jeszcze używane i utożsamiane z kategorią nadciśnienia płucnego wywołanego zmianami mięszu płucnego, wywierającego niekorzystny wpływ na strukturę bądź wydolność prawej komory serca, pod postacią jej przeciążenia i przerostu, aż do jej niewydolności.

#### **1.2.4.2 Epidemiologia**

Dokładne określenie występowania nadciśnienia płucnego wśród pacjentów z POChP jest kłopotliwe, zarówno ze względu na trudności z uzyskaniem wiarygodnych danych z badań przeprowadzonych wśród reprezentatywnej grupy pacjentów z chorobą obturacyjną, jak i na różnice w przyjmowanych kryteriach rozpoznawania. Przyjmując za kryterium mPAP  $\geq 25$ mmHg, występowanie można w przybliżeniu określić na 35-50%, a w przypadku mPAP  $\geq 20$  mmHg, nawet 90-91% pacjentów z POChP (44).

#### **1.2.4.3 Patogeneza**

Nadciśnienie płucne rozwija się u osób cierpiących na POChP jako konsekwencja przewlekłego niedotlenienia, reakcji zapalnej, inhalowanych substancji toksycznych oraz mechanicznego niszczenia łożyska naczyniowego. Hipoksja pęcherzykowa prowadzi do fizjologicznego odruchu skurczowego tętniczek płucnych, otaczających nieefektywnie wentylowane pęcherzyki płucne, wypełnione powietrzem o obniżonym ciśnieniu parcjalnym tlenu. Taki stan z biegiem czasu, szczególnie przy współistnieniu przewlekłego stanu zapalnego oraz hipoksemii, prowadzi do przebudowy ściany tętniczek, a co za tym idzie do niecałkowicie odwracalnego zwiększenia oporu naczyniowego. (45) Na taki przebieg sytuacji wpływ ma z pewnością podatność genetyczna oraz brak równowagi między wydzielanymi przez uszkodzony śródbłonek substancjami wazoaktywnymi, o różnym mechanizmie i skutku działania (NO, prostacyklina, endotelina, angiotensyna). (31; 46) Mechanizm ten może być dodatkowo nasilany przez kwasicę oddechową, nierzadko

występującą u osób z zaawansowaną chorobą obturacyjną. (45) Barbera i wsp. zaobserwowali u pacjentów już z łagodnym nasileniem POChP zwężenie światła i pogrubienie ścian w tętnicach o niewielkiej średnicy ( $< 0,5$  mm), głównie z powodu przerostu warstwy wewnętrznej, co korelowało ze stopniem zaburzeń równowagi wentylacji i perfuzji płuc. (47) W innym badaniu analiza tętnic płucnych ujawniła pogrubienie ich błony wewnętrznej, głównie w drobnych naczyniach, zarówno u osób palących bez choroby jak i z rozpoznaną POChP, w odróżnieniu od zdrowych niepalących. Obserwowano proliferację komórek mięśniówki gładkiej głównie w warstwie wewnętrznej, prowadzącą do jej pogrubienia, jedynie z nieznacznego stopnia przerostem błony środkowej. (46) Sugeruje się, że zaburzenia w równowadze wentylacji i perfuzji, będąc bardziej nasilone niż ograniczenie wentylacji w łagodnym stopniu POChP, prowadzą już dość wcześnie do nieprawidłowości w płucnym układzie krążenia. (48) W początkowym okresie przebiegu POChP, zwykle nie stwierdza się nadciśnienia płucnego w trakcie spoczynku, ale u części osób zaobserwowano znaczący, nadmierny wzrost tego ciśnienia podczas wysiłku. Zwrócono uwagę na fakt, że u takich osób istnieje istotne prawdopodobieństwo rozwoju nadciśnienia płucnego spoczynkowego w przyszłości. Przyczyną tego stanu jest prawdopodobnie opisany mechanizm zmian reaktywności i struktury drobnych tętniczek płucnych już na wczesnych etapach rozwoju choroby obturacyjnej i u zdrowych palaczy. (49) Z praktycznego punktu widzenia, można wnioskować o nadmiernym wzroście ciśnienia płucnego podczas codziennej aktywności fizycznej, jak na przykład marsz, wchodzenie po schodach. (50) W przebiegu POChP, szczególnie formy rozedmowej, dochodzi do niszczenia mięszu płucnego, w tym składowych płucnego układu naczyniowego, co dodatkowo przyczynia się do zmniejszenia całkowitego przekroju poprzecznego płucnego łóżyska naczyniowego, a w konsekwencji do wzrostu oporu w krążeniu płucnym. (31) Rozwijająca się w przebiegu przewlekłej niewydolności oddechowej nadkrwistość i związana z nią zwiększona lepkość krwi, obciążają dodatkowo prawą komorę serca. (31; 45)

Nadciśnienie płucne w przebiegu POChP ma zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie. Jedynie kilka procent (1,1 - 3,7%) osób z chorobą obturacyjną rozwija ciężkie

nadciśnienie. (44; 51) Zauważono również, że u osób z łagodnym lub umiarkowanym stopniem zaburzeń wentylacji, ale z towarzyszącą hipoksemią bez istotnej hiperkapni, występuje tendencja do szczególnie wysokiego nadciśnienia płucnego, które nazwano nieproporcjonalnym. (52) Dokładna przyczyna takiej sytuacji nie jest znana.

Niezależnie od stopnia zaawansowania POChP, występowanie nadciśnienia płucnego pogarsza przebieg choroby, zwiększając między innymi częstość zaostrzeń oraz niekorzystnie wpływając na rokowanie tych pacjentów. (15; 53) Zauważono nawet, że to właśnie PAP, a nie stopień nasilenia zaburzeń wentylacji czy odchyień w badaniu gazometrycznym, u osób w trakcie tlenoterapii domowej, jest istotnym czynnikiem prognostycznym. (16)

#### **1.2.4.4 Obraz kliniczny**

Objawy związane z nadciśnieniem płucnym są zwykle trudne do odróżnienia od tych, spowodowanych przez samą chorobę obturacyjną. Duszność wysiłkowa i ograniczenie tolerancji wysiłku są głównymi objawami dotyczącymi obydwu patologii. Zmęczenie i ból w klatce piersiowej są również niespecyficzne, ale przemawiają raczej za nadciśnieniem płucnym, jako ich przyczyną. W miarę progresji choroby obturacyjnej, może dojść do rozwoju niewydolności prawokomorowej serca, objawiającej się niską tolerancją wysiłku, obrzękami obwodowymi, sinicą. Objawy wykraczające swoją intensywnością poza to, co może być wynikiem POChP, powinny budzić podejrzenie nadciśnienia płucnego. Badanie przedmiotowe może ujawnić odchylenia typowe dla obturacji dróg oddechowych i nadmiernego zalegania powietrza w tkance płucnej. Dla nadciśnienia płucnego bardziej charakterystyczne mogą być takie objawy jak: akcentacja składowej płucnej drugiego tonu serca słyszalnego nad jego podstawą, unoszenie skurczowe mostka lub ściany klatki piersiowej w lewej okolicy przymostkowej, nadmierne wypełnienie żył szyjnych, czwarty ton pochodzący z utrudnionego napełniania prawej komory serca, szmer skurczowy, holosystoliczny niedomykalności trójdzielnej, obrzęki kończyn dolnych oraz w skrajnych sytuacjach wodobrzusze. W związku z tym, że u pacjentów z POChP dochodzi najczęściej



do rozwoju łagodnego lub umiarkowanie nasilonego nadciśnienia płucnego, większość z nich nie będzie prezentowała ewidentnych, wspomnianych objawów, bardziej charakterystycznych dla ciężkiego lub nieproporcjonalnego nadciśnienia płucnego. W związku z tym badanie przedmiotowe ma dość słabą czułość w rozpoznawaniu nadciśnienia płucnego w tej grupie pacjentów. (31)

#### **1.2.4.5 Podstawowe i pomocnicze narzędzia diagnostyczne**

Spirometria jest podstawowym narzędziem używanym w diagnostyce i ocenie stopnia ciężkości POChP. Trudno byłoby jednak na podstawie podstawowych parametrów pochodzących z tego badania wnioskować o obecności nadciśnienia płucnego. Niemniej, mając na uwadze grupę pacjentów z zaawansowaną chorobą obturacyjną, w której częściej dochodzi do rozwoju nadciśnienia płucnego, można o tym zaburzeniu na podstawie spirometrii pośrednio wnioskować. Dodatkowym badaniem, które warto wykonać jest pomiar pojemności dyfuzyjnej CO, która może być obniżona w związku z POChP, ale również na skutek nadciśnienia płucnego.

Klasyczna radiografia klatki piersiowej, będąc bardzo użytecznym, szybkim, prostym i tanim badaniem wykonywanym w ogólnej ocenie klinicznej pacjentów z POChP, może wnieść nieco więcej informacji sugerujących nadmierne ciśnienie w krążeniu płucnym. Do dość typowych objawów mogących wskazywać na współistnienie nadciśnienia płucnego należą: poszerzone cienie głównych pni tętnicy płucnej, szczególnie szerokość gałęzi zstępującej prawej tętnicy płucnej przekraczająca 17 mm, indeks wnękowo-piersiowy wynoszący co najmniej 35%. Zauważono, że spełnienie tych kryteriów ma bardzo wysoką specyficzność i dodatnią wartość predykcyjną, ale dość niską czułość i ujemną wartość predykcyjną. (54; 55; 56; 57)

Elektrokardiografia choć ma niską czułość dla rozpoznania nadciśnienia płucnego, cechuje się specyficznością przekraczającą nawet 80%. (58) Zwykle w jego łagodnym nasileniu nie obserwuje się żadnych istotnych odchyień w EKG, w odróżnieniu od bardziej zaawansowanych postaci. W tym okresie mogą pojawić się następujące nieprawidłowości:

prawogram, blok prawej odnogi pęczka Hisa (RBBB), wysoki załamek R i stosunek R/S > 1 w odprowadzeniu V1 oraz głęboki załamek S i niski R ze stosunkiem R/S < 1 w odprowadzeniu V5 lub V6, mogące odpowiadać przerostowi prawej komory, a także załamki P w odprowadzeniach II, III, aVF o amplitudzie co najmniej 2,5 mV, tzw. P pulmonale, odzwierciedlające przerost prawego przedsionka. (45; 59; 60; 61) Obecność co najmniej jednego z tych objawów zwiększa prawdopodobieństwo występowania klinicznie istotnego nadciśnienia płucnego. Ocena EKG ma również niebagatelne znaczenie w celu wykluczenia innych znaczących patologii, mogących współwystępować z POChP. (31)

W ocenie pacjenta z POChP istotna jest weryfikacja wydolności oddechowej, najlepiej za pomocą pomiaru parametrów gazometrii tętniczej. Hipoksja jako jedna z głównych przyczyn nadciśnienia płucnego i gorszego rokowania w tej grupie chorych, powinna być jak najszybciej zauważona, dzięki czemu możliwe jest wdrożenie właściwej terapii w postaci suplementacji tlenu. Na podstawie gazometrii ocenia się występowanie hiperkapnii i kwasicy oddechowej. Zaburzenia te również wpływają na rozwój nadciśnienia płucnego oraz planowanie i prowadzenie właściwej terapii.

W grupie pacjentów z POChP obserwuje się ograniczoną tolerancję wysiłku, co może także być związane z występującym nadciśnieniem płucnym. U tych chorych należy wykonać ocenę wydolności fizycznej. Dobrym narzędziem oceniającym ją jest wystandaryzowany test 6- minutowego chodu. (62) W ten sposób oprócz pomiaru długości dystansu przebytego w czasie badania, można określić również inne parametry, takie jak powysiłkowe tętno, ciśnienie tętnicze i saturację.

## **1.3 Peptydy natriuretyczne**

### **1.3.1 Rodzaje**

W latach 70- tych XX wieku po raz pierwszy zaobserwowano, że mięsień sercowy wykazuje aktywność endokrynną, ale dopiero w 1983r. wykryto i zidentyfikowano strukturę przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), jednego z odpowiedzialnych za ten efekt hormonów. (63) W następnych latach okazało się, że jest to cała rodzina strukturalnie

podobnych peptydów. W 1988r. Sudo i wsp. opisali budowę kolejnego peptydu natriuretycznego, który nazwali mózgowym (BNP), ze względu na miejsce, z którego go otrzymali (mózg świński). (64) Jak się jednak później okazało, głównym miejscem jego produkcji jest mięsień sercowy, przede wszystkim komór serca. (65) Dwa lata później wykryto trzeci peptyd natriuretyczny, również w tkance mózgowej świni (CNP), którego synteza odbywa się głównie w komórkach śródbłona. (66) Obecnie znane są również inne peptydy z tej grupy, takie jak DNP (po raz pierwszy wyizolowany od węża zielonej mamba - *Dendroaspis angusticeps*), VNP (komorowy peptyd natriuretyczny). (67)

### **1.3.2 Synteza, mechanizm działania i degradacja peptydu natriuretycznego B**

BNP jest syntetyzowany w odpowiedzi na mechaniczne rozciąganie mięśnia sercowego, jego obciążenie, a także pod wpływem angiotensyny II i wzmożonego napięcia układu adrenergicznego. (68; 69; 70) Wydzielanie BNP przez kardiomiocyty uzależnione jest bezpośrednio od jego produkcji, która kontrolowana jest na poziomie transkrypcji i wymaga dłużej trwających bodźców. Początkowo wewnątrzkomórkowo powstaje 134 aminokwasowy prepropeptyd, który pod wpływem działania endoproteaz odłącza peptyd sygnałowy i tworzy 108 aminokwasowy proBNP. Następnie w wyniku kolejnych przemian, powstaje aktywny biologicznie 32 aminokwasowy C- końcowy fragment proBNP (ostateczny peptyd BNP) oraz nie wywierający działania fizjologicznego 76 aminokwasowy N- końcowy fragment proBNP (NT-proBNP) o masie cząsteczkowej 8600 daltonów. (71; 72) Dalej oba fragmenty zostają uwolnione bezpośrednio do krwioobiegu w stosunku 1:1.

Swój efekt biologiczny BNP odnosi poprzez związane z błoną komórkową receptory (NPR). Dwa podstawowe typy tych receptorów (A i B) odpowiadają za aktywację większości mediowanych procesów. Odbywa się to poprzez transformację GTP w cykliczny GMP (cGMP). NPR typu C wywiera swój efekt prawdopodobnie dzięki innym niż GTP przekąźnikom. (73) Receptor typu A, wiążący peptydy ANP i BNP, obecny jest szeroko w komórkach układu sercowo-naczyniowego, a także w nerkach i nadnerczach. Receptor typu B występujący w mózgu, nerkach i nadnerczach, wiąże wyłącznie peptyd natriuretyczny C. (74) Natomiast receptor typu C, ma tożsame powinowactwo do wszystkich trzech

peptydów i bierze udział głównie w ich eliminacji. (75; 76)

Degradacja BNP odbywa się w mechanizmie endocytozy przy udziale receptora NPR-C oraz za pomocą endopeptydaz, obecnych w komórkach kanalików nerkowych i śródbłonna. (77; 78)

### **1.3.3 Efekt działania BNP**

Działanie BNP polega na aktywacji diurezy i natriurezy, rozszerzaniu naczyń krwionośnych oraz aktywności antymitogennej. BNP zwiększa wydalanie sodu i wody przez zwiększenie filtracji kłębkowej, hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu oraz zmniejszanie uwalniania reniny i aldosteronu. (79; 80) Ponadto rozszerza włósciczki przeciwdziałając czynnikom zwężającym naczynia, takim jak angiotensyna II, wazopresyna i pobudzenie układu adrenergicznego. (74; 81) W ten sposób obniża ciśnienie i obciążenie następcze serca. Wykazuje działanie antyproliferacyjne i hamujące włóknienie mięśnia sercowego i naczyń. (82)

### **1.3.4 BNP i NT-proBNP jako markery laboratoryjne**

Aktualnie BNP i NT-proBNP wykorzystuje się w praktyce klinicznej przede wszystkim w celu diagnostyki, oceny rokowania i monitorowania niewydolności lewokomorowej serca. Liczne badania potwierdziły większą przydatność BNP niż ANP do szacowania ryzyka incydentów sercowych i śmierci sercowej. BNP i wydzielany w tożsamej ilości N-końcowy propeptyd natriuretyczny B (NT-proBNP) wydają się równorzędnymi markerami tegoż ryzyka. Badania wskazują jednak na to, że NT-proBNP wykazuje przewagę nad BNP, jako marker laboratoryjny. Ma to związek z większą jego stabilnością, mniejszymi wahaniami okołodobowymi i wpływem innych czynników, np. wysiłku fizycznego oraz kilkukrotnie dłuższym okresem półtrwania w osoczu. Dla BNP wynosi on 15-20 minut, podczas gdy dla NT-proBNP 60-120 minut. (83; 84)

Stężenia BNP i NT-proBNP rosną z wiekiem oraz są wyższe u kobiet. (85; 86) Pomimo tego peptydy te są w stanie wykluczyć zastoinową niewydolność serca, jako przyczynę zgłaszanej ostrej duszności, u osób starszych. (87; 88) Okazuje się, że również

rasa ma znaczenie, wpływając na wartości peptydów natriuretycznych, szczególnie wśród afro amerykańców, w porównaniu z rasą kaukaską. (85) Nie bez znaczenia jest masa ciała. Zauważono, że stężenia BNP i NT-proBNP są niższe u osób otyłych. (89)

Wykazano, że funkcja nerek wpływa na wartość obu peptydów. Pacjenci z upośledzoną funkcją nerek, wykazują wyższe ich stężenia. Stwierdzono obniżoną czułość i specyficzność NT-proBNP w wykrywaniu zastoinowej niewydolności serca u osób z niewydolnością nerek (eGFR < 60 ml/min./1,73m<sup>2</sup>). W mniejszym stopniu dotyczyło to również BNP. Uważa się, że ma to związek z upośledzoną degradacją i eliminacją peptydów natriuretycznych, a nie z ich zwiększoną produkcją w tej sytuacji. (90; 91; 92; 93)

Stężenie tych markerów wzrasta w przypadku zażywania kortykosteroidów i hormonów tarczycy, a zmniejsza się stosując diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, agonistów i antagonistów układu adrenergicznego. (94)

Stężenia BNP i NT-proBNP korelują ze stopniem zaawansowania lewokomorowej niewydolności serca. Ich oznaczanie jest aktualnie zalecane w diagnostyce ostrej lub zaostrzeniu przewlekłej jej postaci, przede wszystkim w celu jednoznacznej oceny pochodzenia często niespecyficznych objawów. Mają więc szczególne znaczenie w różnicowaniu sercowych i pozasercowych przyczyn duszności, przy współistnieniu chorób, w przebiegu których może być ona obecna. (95) Ich stężenia poniżej określonych wartości odcięcia, z wysokim prawdopodobieństwem są w stanie wykluczyć lewokomorową niewydolność serca, jako przyczynę prezentowanych przez pacjenta objawów, szczególnie w nagłych sytuacjach. Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecają stężenia BNP < 100 pg/ml i NT-proBNP < 400 pg/ml, jako wartości o wysokiej ujemnej wartości predykcyjnej. Natomiast wyższe stężenia przemawiają za niewydolnością serca i wskazują na konieczność podjęcia dalszej, szczegółowej diagnostyki w tym kierunku. Mają również znaczenie w określeniu rokowania pacjentów cierpiących z powodu przewlekłej niewydolności serca. Ich zwiększone stężenie jest markerem niekorzystnego przebiegu choroby, konieczności częstszych hospitalizacji oraz zgonu sercowego. (94; 95) Należy pamiętać, że nierzadko współistniejące z niewydolnością serca migotanie przedsionków,

w większości przypadków zwiększa stężenie peptydów natriuretycznych. (96; 97)

W badaniach zaobserwowano, że stężenie BNP i NT-proBNP jest również zwiększone u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Najwięcej obserwacji pochodzi z badań dotyczących pacjentów z nadciśnieniem płucnym samoistnym, a także w przebiegu chorób układowych, zatorowości płucnej i chorób płuc, w tym przede wszystkim śródmiąższowych. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań, szczególnie w populacji polskiej, poświęconych występowaniu nadciśnienia płucnego u pacjentów z POChP, w których oceniono jego związek ze stężeniem peptydów natriuretycznych. Dostępne dane wskazują na ich zwiększone stężenie u takich pacjentów. (98; 99) Wyjaśnieniem jest zwiększone obciążenie prawej komory serca, która również jest źródłem uwalniającym peptydy natriuretyczne w podobnym mechanizmie, jak komora lewa. Zauważono, że peptydy te mają znaczenie prognostyczne u pacjentów z różnymi formami nadciśnienia płucnego, niezwiązanego z patologią lewokomorową serca, w tym w przebiegu różnych chorób układu oddechowego. Przeprowadzone badania obejmowały często dość heterogenne grupy pacjentów pod względem przyczyn nadciśnienia płucnego. Przede wszystkim dotyczyły chorych z formą samoistną oraz z postaciami wtórnymi do różnych patologii (chorób tkanki łącznej, układu oddechowego, zakrzepowo-zatorowej). (98; 100; 101; 102)

Przydatność peptydów natriuretycznych w ocenie nadciśnienia płucnego u pacjentów z POChP, jak również ich znaczenie rokownicze w tej grupie chorych, nie są dotychczas wystarczająco zbadane.

## 2 Cel pracy

Podstawowym celem badania była ocena przydatności oznaczania NT-proBNP jako markera nadciśnienia płucnego u chorych na POChP. W związku z tym, że jest to patologia dodatkowo pogarszająca rokowanie, istotne jest dysponowanie łatwym i prostym testem, umożliwiającym z dużym prawdopodobieństwem wysunąć podejrzenie lub wykluczyć nadciśnienie płucne. Potencjalnie NT-proBNP mógłby służyć jako szybki i użyteczny test przesiewowy w kierunku nadciśnienia płucnego.

Cele cząstkowe:

- ocena echokardiograficznych parametrów RVSP i PV-AccT oraz zbadanie ich korelacji ze stężeniem NT-proBNP w osoczu krwi
- ocena parametrów zaawansowania POChP oraz zbadanie ich zależności z NT-proBNP i RVSP
- ocena chorych w prognostycznej skali BODE oraz określenie czy wartości NT-proBNP i RVSP mogą mieć znaczenie rokownicze w odniesieniu do poszczególnych zakresów punktacji tej skali

Hipotezy badawcze:

- istnieje zależność między rosnącym ciśnieniem RVSP i skracającym się czasem PV-AccT, a wzrostem stężenia NT-proBNP
- istnieje zależność między rosnącym RVSP, wzrostem NT-proBNP i zmianą parametrów oceny zaawansowania choroby obturacyjnej
- istnieje związek między rokowaniem chorych na POChP, wyrażonym w skali BODE, a RVSP i NT-proBNP

## **3 Materiał i metody**

### **3.1 Kryteria doboru pacjentów**

Badanie prowadzone było jako „cross-sectional study”. Wstępnie do badania włączono 45 pacjentów w stanie stabilnym POChP, utrzymującym się przez co najmniej 8 tygodni, hospitalizowanych w Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, w celu oceny aktualnego stanu klinicznego lub weryfikacji wskazań do domowego leczenia tlenem. U 5 z nich nie udało się uzyskać technicznie poprawnych obrazów echokardiograficznych, w związku z niską echogennością spowodowaną rozdęciem płuc. Ostateczną grupę badaną stanowiło więc 40 pacjentów. Włączenie do badania wymagało spełnienia ściśle określonych, przyjętych kryteriów.

#### **3.1.1 Kryteria włączenia**

- a) wiek 40 - 75 lat
- b) wywiad palenia papierosów na poziomie co najmniej 10 paczkolet, obecny lub maksymalnie 15 lat od zaprzestania nałogu. Liczba paczkolet to liczba wypalonych dziennie paczek papierosów zawierających 20 ich sztuk w czasie 1 roku, pomnożona przez liczbę lat palenia.
- c) rozpoznanie POChP w stopniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego na podstawie wytycznych GOLD 2007, tożsamyh w tym względzie z przedstawionymi w punkcie 1.1.4 kryteriami GOLD 2010. (1; 103) (konieczne spełnienie kryteriów spirometrycznych, na podstawie badania wykonanego po wziewnym podaniu 400 mcg salbutamolu:  $FEV_1/FVC < 70\%$ ,  $FEV_1 < 80\%$  wartości należnej)
- d) stan stabilny choroby, oznaczający co najmniej 8 tygodniową przerwę od ostatniego zaostrzenia, definiowanego zgodnie z wytycznymi GOLD 2007. (103)

#### **3.1.2 Kryteria wyłączenia**

- a) ostry lub przebyty zawał serca
- b) ostra lub przebyta zatorowość płucna



- c) napadowe lub utrwalone migotanie lub trzepotanie przedsionków
- d) frakcja wyrzutowa lewej komory serca (LVEF) < 40 %
- e) ewidentne cechy rozkurczowej niewydolności serca w ocenie echokardiograficznej i klinicznej
- f) nadciśnienie tętnicze ciężkie (> 180/110 mmHg) lub mniejszego stopnia, ale źle kontrolowane lub z cechami przerostu ścian LK w echokardiografii > 13 mm
- g) cukrzyca
- h) BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>
- i) niewydolność nerek z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min.
- j) marskość wątroby
- k) przewlekła sterydoterapia systemowa
- l) aktualna choroba nowotworowa lub w okresie krótszym niż 5 lat od zakończenia skutecznej terapii

Przestrzegano również zasady, aby w okresie bezpośrednio poprzedzającym włączenie do badania (4 tygodnie), nie nastąpiła zmiana dotychczasowej terapii POChP i chorób towarzyszących.

## **3.2 Metody badawcze**

### **3.2.1 Miejsce prowadzenia badań i sposób kwalifikowania chorych**

Procedury badawcze przeprowadzono w następujących jednostkach:

- Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- Laboratorium Analityczne Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

Protokół badania uzyskał pozytywną opinię i zgodę na jego realizację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu w dniu 18.12.2008r. (uchwała nr 1236/08). Każdy pacjent przed włączeniem do badania został szczegółowo poinformowany o jego przebiegu, po czym miał prawo zadać pytania, na które uzyskiwał wyczerpujące odpowiedzi. Następnie po wyrażeniu świadomej, pisemnej zgody był

kwalfikowany do przeprowadzenia poszczególnych badań, zgodnie z opisanymi niżej procedurami. Do wszystkich pomiarów i oznaczeń wykorzystano urządzenia posiadające aktualne, wymagane obowiązującymi przepisami certyfikaty jakości.

### **3.2.2 Badanie podmiotowe i przedmiotowe grupy badanej**

U każdego pacjenta przeprowadzono:

- a) badanie podmiotowe, ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu i objawów POChP oraz chorób towarzyszących
- b) badanie przedmiotowe z pomiarem masy ciała, wzrostu, BMI, a także ciśnienia tętniczego i rytmu serca w pozycji siedzącej po co najmniej 5 minutowym odpoczynku

Na tej podstawie wstępnie oceniano możliwość udziału pacjenta w badaniu (według przyjętych kryteriów). U osób kwalifikujących się do badania, przeprowadzono niżej opisane procedury.

### **3.2.3 Podstawowa ocena radiologiczna**

U pacjentów, u których w ostatnich 6 miesiącach nie wykonano oceny radiologicznej klatki piersiowej lub aktualnie istniało kliniczne podejrzenie innej, istotnej patologii układu oddechowego, zlecono RTG klatki piersiowej w projekcji p-a. Celem tego działania było wykluczenie z badania pacjentów z innymi niż POChP znaczącymi chorobami układu oddechowego, przede wszystkim procesem rozrostowym, którego częstość występowania w tej grupie jest istotnie wyższa. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono istotnych odchyień, z wyjątkiem tych, które są charakterystyczne dla POChP (cechy rozedmy, wzmożonego rysunku oskrzelowego).

### **3.2.4 Ocena układu sercowo-naczyniowego**

U każdego pacjenta wykonano spoczynkowy, 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram za pomocą aparatu MAC 1200 ST. Oceniono m.in. rytm, częstość pracy i oś serca, obecność załamek P o typie P pulmonale i załamek Q, nieprawidłowości dotyczące przewodzenia śródkomorowego, cechy przerostu prawej i lewej komory serca,

odstęp QT oraz wyliczono skorygowany odstęp QT wg Bazett'a ( $QTcB = QT/\sqrt{RR}$ ). Głównym celem była ocena występowania istotnych zaburzeń rytmu, przewodzenia lub innych nieprawidłowości mogących wpłynąć na wyniki badania.

U wszystkich chorych wykonano przezklatkowe badanie echokardiograficzne (TTE) w pozycji lewobocznej, według tego samego protokołu, w Pracowni Echokardiografii I Kliniki Kardiologii w Poznaniu, za pomocą aparatu firmy General Electric typ Vivid 7, przy użyciu głowicy sektorowej 1,5-2,5 MHz. W pierwszej kolejności wykonywano rutynowe badanie echokardiograficzne w standardowych projekcjach z oceną morfologii i funkcji zastawek serca, a następnie rejestrowano zapisy przepływu krwi na poziomie zastawki mitralnej i trójdzielnej metodą doplera spektralnego (fali pulsacyjnej). Dokonano następujących pomiarów:

- wielkość jam serca (LA, LV, RV) i grubość ścian mięśnia sercowego (IVS, LVPW) w okresie rozkurczy komór [mm]
- szerokość aorty w okolicy opuszki [mm]
- frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) [%]
- prędkość maksymalna [cm/s] fal napływu mitralnego w fazie wczesnego rozkurczu lewej komory (E) oraz skurczu przedsionka (A), wraz z kalkulacją stosunku E/A
- prędkość maksymalna [m/s] fali niedomykalności przez zastawkę trójdzielną (TVIV)
- czas akceleracji [ms] fali skurczowej napływu do tętnicy płucnej nad zastawką płucną (PV-AccT)
- szerokość [mm] żyły głównej dolnej (IVC) w projekcji podmostkowej w czasie spokojnego oddechu (wydechu) oraz w czasie wdechu

Ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP) obliczono na podstawie sumy gradientu ciśnień pomiędzy prawą komorą i prawym przedsionkiem ( $\Delta P_{TV}$ ) oraz oszacowanego ciśnienia w prawym przedsionku (RAP). Gradient przezastawkowy obliczono zgodnie z uproszczoną regułą Bernoulliego, na podstawie zmierzonej maksymalnej prędkości fali zwrotnej trójdzielnej (TVIV). RAP wyznaczono zgodnie

z przyjętymi założeniami (Tabela 5), biorąc pod uwagę zmierzoną szerokość żyły głównej dolnej w trakcie wdechu i wydechu oraz obliczoną jej zmienność oddechową.

$$RVSP = RAP + \Delta P_{TV}, \text{ gdzie } \Delta P_{TV} = 4 \times TVIV^2$$

Przyjęto, że wyliczona wartość RVSP odpowiada ciśnieniu skurczowemu w tętnicy płucnej (sPAP), to znaczy  $RVSP = sPAP$ , ponieważ u wszystkich chorych wykluczono stenozę płucną.

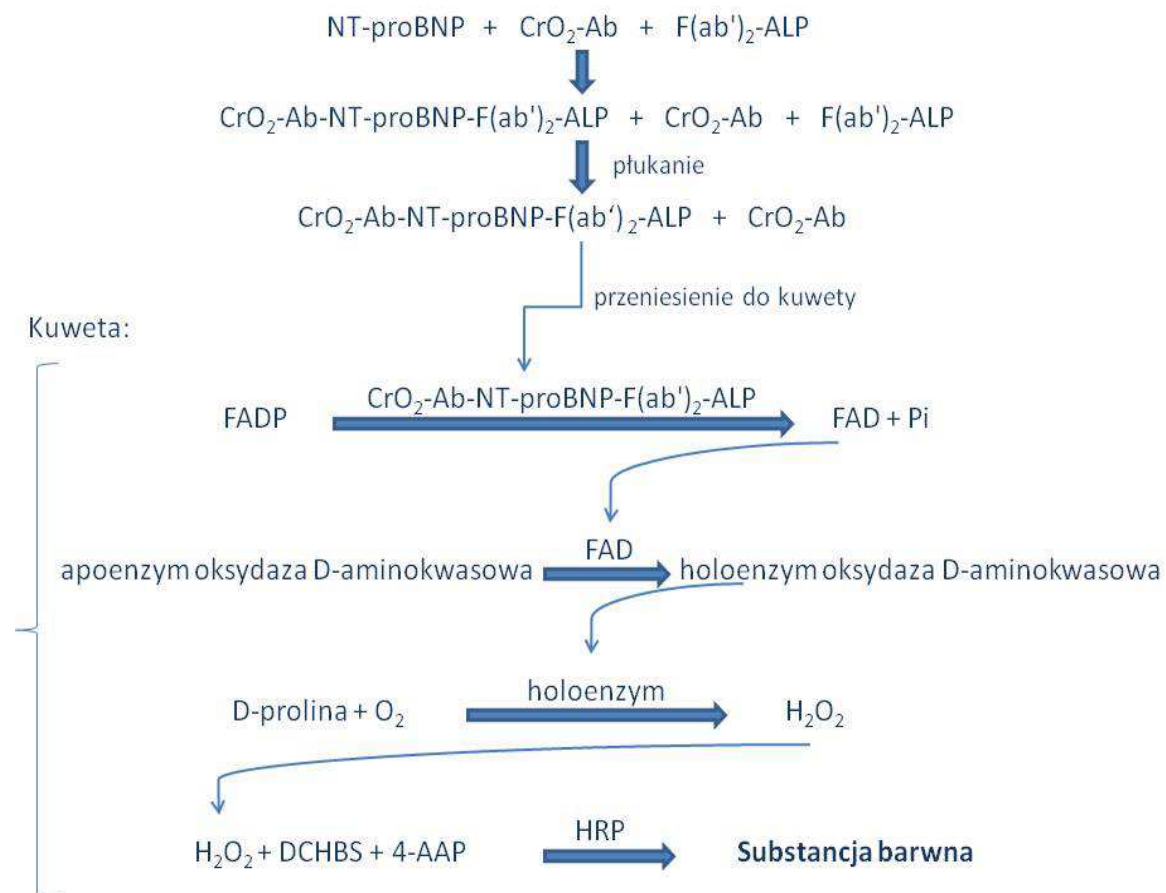
U 5 pacjentów z pierwotnej grupy nie uzyskano wystarczającej jakości obrazu echokardiograficznego, umożliwiające wiarygodną ocenę ww. parametrów lub nie stwierdzono fali niedomykalności trójdzielnej, niezbędnej do obliczenia RVSP. W związku z tym pacjentów tych wykluczono z kontynuowania badania.

### **3.2.5 Pomiar NT-proBNP**

Od każdego z 40 pacjentów pobrano krew o objętości 5,5 ml, rano na czczo, po nocnym spoczynku, z żyły obwodowej, do strzykawki zawierającej litową heparynę. Następnie krew w strzykawce odwirowano z prędkością 2000g w czasie 10 minut. Uzyskane osocze odseparowano, umieszczono w próbkach i zamrożono w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ . Oznaczenie stężenia NT-proBNP wykonano jednocześnie w próbkach osocza każdego pacjenta, przy użyciu analizatora biochemiczno-immunometrycznego Dimension RxL Max firmy Siemens. Zastosowano jednostopniowy test immunoenzymatyczny firmy Siemens, oparty na tzw. metodzie kanapkowej, wykorzystujący technologię amplifikacji na licencji London Biotechnology, Ltd., Londyn, Wielka Brytania. Próbkę początkowo indukowaną była z cząsteczkami dwutlenku chromu, opłaszczonymi przeciwciałami monoklonalnymi, rozpoznającymi specyficzny epitop zlokalizowany na NT-proBNP oraz skoniugowanym odczynnikiem (fosfataza alkaliczna - ALP), znakowanym swoistym przeciwciałem monoklonalnym, który rozpoznawał drugi, niezależny epitop na N-końcowym fragmencie proBNP. Prowadziło to do stworzenia „kanapki”, kompleksu składającego się z cząsteczki  $\text{CrO}_2\text{-Ab}$ , NT-proBNP i koniugatu  $\text{F(ab')}_2\text{-ALP}$ . Niezwiązany koniugat usuwany był przez separację magnetyczną i płukanie. Następnie kompleks ten został przeniesiony do kuwety,

gdzie związana z nim ALP rozpoczęła kaskadę amplifikacji, defosforylując syntetyczny fosforan dinukleotydu flawoadeninowego (FADP) do FAD, który wiążąc się z apoenzymem oksydazy D-aminokwasowej, przekształcał go do aktywnej formy, holoenzymu oksydazy D-aminokwasowej. Każda cząsteczka oksydazy produkowała wiele cząsteczek nadtlenku wodoru ( $H_2O_2$ ), który w obecności peroksydazy chrzanowej (HRP) przekształcał kwas 3,5-dichloro-2-hydroksybenzenosulfonowy (DCHBS) i 4-aminoantypirynę (4-AAP) w barwną substancję absorbującą światło o długości fali 510 nm. (Rycina 1) Mierzona zmiana koloru była wprost proporcjonalna do stężenia NT-proBNP obecnego w próbce osocza pacjenta.

Rycina 1 Schemat procesu oznaczania stężenia NT-proBNP w próbce osocza



Ab,  $F(ab')_2$ - przeciwciała epitopowo swoiste; FADP- fosforan dinukleotydu flawoadeninowego; DCHBS- kwas 3,5-dichloro-2-hydroksybenzenosulfonowy; 4-AAP- 4-aminoantypiryna; HRP- peroksydaza chrzanowa

### **3.2.6 Szczegółowa ocena stopnia zaawansowania POChP**

#### **3.2.6.1 Badania czynnościowe**

Badania czynnościowe układu oddechowego wykonano przy użyciu pletyzmografu kabinowego typu MasterScreen Body, marki Jaeger, firmy CareFusion. Badania przeprowadzono zgodnie z wytycznymi ATS/ERS z 2005r. (104) Każdego dnia przed rozpoczęciem pomiarów urządzenie było kalibrowane, a badania były przeprowadzane w godzinach dopołudniowych, po nocnym wypoczynku pacjentów, przed porannym zażyciem leków rozszerzających oskrzela, zachowując co najmniej 12- godzinną przerwę w ich stosowaniu. Kolejno wykonano następujące testy:

1. Badanie spirometryczne po inhalacji 400 mcg salbutamolu podawanego przy użyciu inhalatora ciśnieniowego z komorą inhalacyjną. Ocenie poddano następujące parametry: FEV1 [L], FVC [L], VC [L], FEV1/FVC [%]. Wszyscy pacjenci spełnili kryteria rozpoznania POChP wg GOLD 2007. (103)
2. Badanie bodypletyzmoğraficzne z oceną całkowitej pojemności płuc (TLC) [L], objętości zalegającej (RV) [L] oraz ich stosunku (RV/TLC) [%], a także oporu dolnych dróg oddechowych ( $R_{eff}$ ) [kPa·s/L].
3. Badanie pojemności dyfuzyjnej tlenu węgla (DLCO) metodą pojedynczego oddechu. Parametry zmierzone zostały odniesione do wartości należnych (w.n.) dla danego pacjenta, wyznaczonych na podstawie rasy, płci, wieku, wzrostu i wagi.

Test 6- minutowego chodu wykonano zgodnie z zaleceniami ATS z 2002r. (62) Dokonano pomiaru dystansu przebytego przez pacjenta w czasie 6 minut marszu własnym tempem, po płaskiej powierzchni korytarza, na jednostkowym odcinku 30 metrów. Dodatkowo zmierzono ciśnienie tętnicze, tętno i saturację metodą przezskórną przed i bezpośrednio po teście.

Ponadto za pomocą analizatora ABL 700 firmy Radiometer, z krwi pobranej z tętnicy promieniowej, pacjenta oddychającego powietrzem atmosferycznym o standardowej zawartości tlenu, oceniono następujące parametry gazometrii tętniczej:

- ciśnienie parcjalne tlenu (PO<sub>2</sub>)
- ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (PCO<sub>2</sub>)
- saturację (StO<sub>2</sub>)
- pH
- dwuwęglany (HCO<sub>3</sub>)

### 3.2.6.2 Kalkulacja punktacji w skali BODE

Na podstawie oznaczonych wcześniej parametrów dokonano oceny pacjentów przy zastosowaniu prognostycznej, 10-cio punktowej skali BODE, w skład której wchodzi następujące parametry: (14)

- **B** – (BMI- **B**ody Mass Index) wskaźnik masy ciała [kg/m<sup>2</sup>]
- **O** – (**O**bstruction) stopień obturacji określony na podstawie wartości należnej parametru FEV<sub>1</sub> zmierzonego w badaniu spirometrycznym [% w.n.]
- **D** – (**D**yspnea) stopień duszności podczas normalnej aktywności życiowej określony w skali MMRC (Tabela 3), gdzie poszczególne wartości oznaczają: 0- brak duszności, 1- łagodną, 2- umiarkowaną, 3- umiarkowanie ciężką, 4- ciężką i bardzo ciężką duszność
- **E** – (**E**xercise) odległość w teście 6- minutowego chodu [m]

Jest to skala sumaryczna, co oznacza, że punkty otrzymane za każdą cechę sumują się. (Tabela 2)

### 3.2.7 Podstawowe ocena stanu klinicznego

Z krwi pobranej z żyły obwodowej pacjenta, rano na czczo, po spoczynku, wykonano następujące oznaczenia, używając analizatora biochemiczno-immunometrycznego Dimension RxL Max firmy Siemens oraz analizatora hematologicznego Cell-Dyn 3700 firmy Abbott:

- morfologię krwi z rozmazem
- stężenie glukozy [mmol/L]
- stężenie kreatyniny [umol/L]
- stężenie białka C- reaktywnego [mg/L]

- aktywność AIAT, AspAT [U/L]

W przeddzień ww. oznaczeń przeprowadzono dobową zbiórkę moczu (DZM) w celu obliczenia klirensu kreatyniny.

### **3.3 Analiza statystyczna**

Analizę statystyczną wykonano we współpracy ze statystykiem z Zakładu Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Zastosowano następujące oprogramowanie: Statistica (data analysis software system), wersja 9.1. (StatSoft, Inc., [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)), GraphPad InStat, wersja 3.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) oraz MedCalc wersja 11.5.0.0.

Zgodność rozkładu badanych zmiennych w poszczególnych grupach z rozkładem normalnym analizowano przy wykorzystaniu testu normalności Shapiro-Wilka. Gdy założenie nie zostało spełnione, przechodzono do testów nieparametrycznych. Do porównania średnich między dwoma grupami niezależnymi wykorzystano test Manna-Whitneya.

W przypadku, gdy założenie o normalności zostało spełnione, sprawdzano dodatkowo równość wariancji. Gdy drugie założenie było także spełnione, do analizy statystycznej wykorzystywano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych. W przeciwnym przypadku stosowano test z niezależną estymacją wariancji (test Cochran-Coxa).

Do porównań średnich między wieloma grupami niezależnymi, także sprawdzano zgodność z rozkładem normalnym używając testu Shapiro - Wilka, a w przypadku spełnienia tego warunku, sprawdzano równość wariancji. Gdy oba warunki były spełnione, wykonywano jednoczynnikową analizę wariancji (tzw. ANOVA prosta). Jako testy post hoc do szczegółowej identyfikacji różniących się statystycznie grup stosowano test Dunna. W przeciwnym przypadku, przechodzono do testów nieparametrycznych i stosowano test Kruskala- Wallisa.

W zastosowanych korelacjach metodą Spearmana, wartości współczynnika korelacji rang Spearmana ( $r$ ) mieszczą się w zakresie od -1 do 1. Ich interpretacja polega na tym,



że im wartość  $r$  bliższa jest 1, tym zależność jest silniejsza, dodatnia, a czym bliższa jest -1, tym zależność silniejsza, ujemna. Jeśli wartość  $r$  bliska jest 0, oznacza to brak lub bardzo słabą zależność.

Wykorzystując analizę krzywej ROC (Receiver Operating Characteristic) wyznaczono wartość graniczną NT-proBNP (optymalny punkt odcięcia). Zastosowanie tej metody do określenia wartości odcięcia prowadzi do najmniejszej ilości błędnie zakwalifikowanych przypadków prawdziwych (wysoka specyficzność, swoistość) oraz największej liczby prawidłowo zakwalifikowanych przypadków prawdziwych (wysoka czułość), spełniających założone kryteria. Każdy punkt na krzywej ROC odpowiada innej wartości granicznej, którą charakteryzuje określona specyficzność oraz czułość (współrzędne odpowiednio na osiach X i Y).

Przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej w celu sprawdzenia, czy istnieje równoczesne oddziaływanie kilku zmiennych niezależnych na zmienną zależną (RVSP).

Zakładając, że dysponujemy  $n$  obserwacjami zmiennych  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ , o których przypuszczamy, że wywierają wpływ na zmienną  $y$ , liniowym modelem regresji wielokrotnej nazywać będziemy równość:

$y = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n$ ; gdzie:

- $b_j$  – parametry modelu (współczynniki regresji)
- $b_0$  - stała regresji
- $y$  - zmienna zależna
- $x$  - zmienne niezależne

W praktyce nie dysponujemy pełną informacją o populacji generalnej. To, co otrzymujemy, to funkcja regresji wyliczona na podstawie danych z losowej próby. Należy więc do podanego wyżej równania dołączyć błąd standardowy estymacji (Se), który informuje o przeciętnej wielkości odchyłek empirycznych wartości zmiennej zależnej  $y$  (RVSP) od wartości wyliczonych z modelu. Oznacza to w praktyce, że przewidywane wartości zmiennej RVSP różnią się od wartości empirycznej średnio biorąc o Se.

W tabelach obliczeń zawarte są następujące parametry:

- $b^*$  - współczynnik beta
- błąd standardowy z  $b^*$
- $b$  - współczynniki regresji  $b_1, b_2, b_n$ . Są wielkościami teoretycznymi, wyznaczenie których wymagałoby zmierzenia nieskończonej liczby obserwacji. W praktyce posługujemy się oszacowaniami tych współczynników na podstawie  $n$ -elementowej próby.
- błąd standardowy z  $b$  ( $S_b$ ) - średni błąd szacunku (standardowy błąd oceny parametru)
- $t$  - iloraz  $b/S_b$
- $p$  - poziom prawdopodobieństwa  $p$
- $R^2$  - współczynnik determinacji, jest miarą dopasowania modelu

Współczynniki regresji mają różne jednostki miary w zależności od typu rozważanych zmiennych. Nie można więc ich użyć do bezpośredniego porównania siły powiązania poszczególnych zmiennych niezależnych ze zmienną zależną  $y$  (RVSP). Wykorzystać należy do tego standaryzowane współczynniki beta ( $b^*$ ). Dodatnie wartości współczynników regresji świadczą o dodatnim oddziaływaniu na zmienną  $y$  (RVSP), natomiast ujemne odwrotnie.

Współczynnik determinacji rośnie (maleje) wraz ze wzrostem (spadkiem) liczby zmiennych objaśniających w modelu i liczby obserwacji, dlatego należy brać pod uwagę  $R^2$  skorygowany.

We wszystkich obliczeniach, do oceny istotności współzależności dwóch zmiennych, przyjęto wartość  $p < 0,05$ . Nieistotne statystycznie zależności oznaczono skrótem ns.

## 4 Wyniki

### 4.1 Charakterystyka grupy badanej

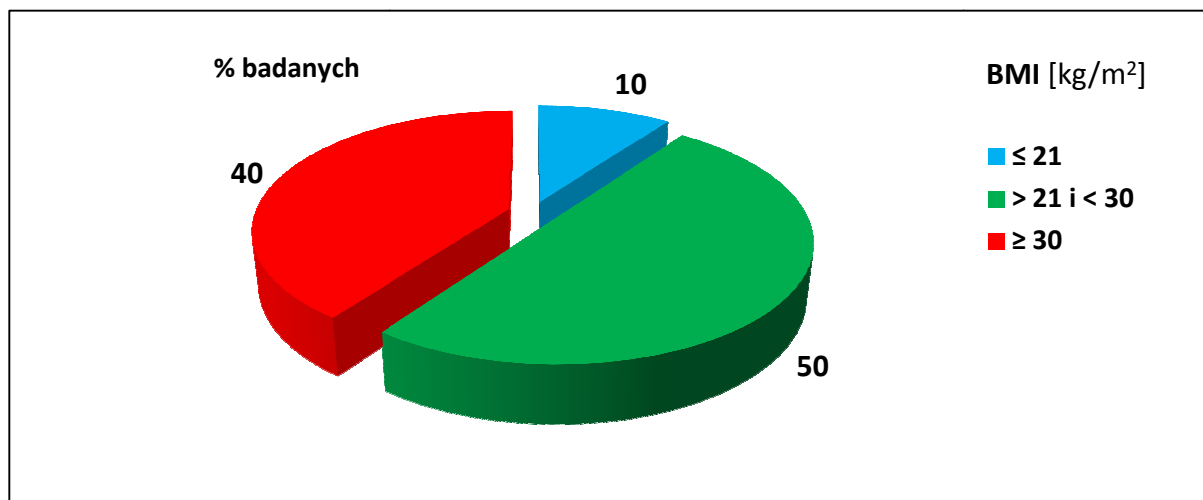
Do badania zakwalifikowano 40 pacjentów, wśród których było 30 mężczyzn (75%) i 10 kobiet (25%). Średni wiek badanej populacji wynosił  $62,4 \pm 8,3$  lat, w tym mężczyzn 61,7, a kobiet 64,6 lat. 23 pacjentów było w wieku  $< 65$  r.ż. (57,5%), a 17  $\geq 65$  r.ż. (42,5%). Dane dotyczące indeksu masy ciała i liczby paczkołat zawarte są w tabeli 7 oraz na rycinie 2 i rycinie 3. Granice dotyczące BMI dla dalszych obliczeń przyjęto na poziomie 21 i 30  $\text{kg/m}^2$ , co ma swoje uzasadnienie w kryteriach skali BODE (21  $\text{kg/m}^2$ ) i rozpoznania otyłości (30  $\text{kg/m}^2$ ). Kobiety i mężczyźni nie różnili się znacząco pod względem wieku i BMI. Stwierdzono natomiast różnice w odniesieniu do liczby paczkołat ( $p= 0,013$ ; średnia: 26 dla kobiet vs 42 dla mężczyzn).

Tabela 7 Charakterystyka BMI i liczby paczkołat w badanej grupie

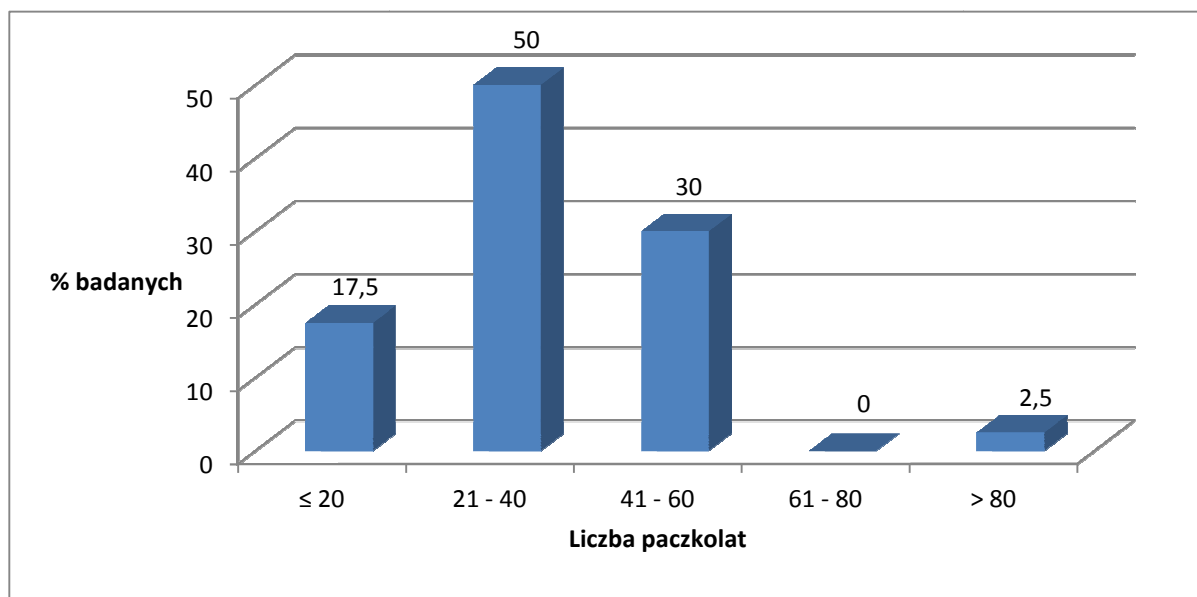
	Średnia $\pm$ SD (G)	Średnia $\pm$ SD (M)	Średnia $\pm$ SD (K)
<b>BMI</b> [ $\text{kg/m}^2$ ]	27,8 $\pm$ 5,8	27,0 $\pm$ 4,5	30,4 $\pm$ 8,3
<b>Liczba paczkołat</b>	38,0 $\pm$ 17,7	42,0 $\pm$ 18,3	26,2 $\pm$ 8,6

G- cała grupa badana; M- mężczyźni; K- kobiety

Rycina 2 Rozkład BMI w badanej grupie



Rycina 3 Rozkład liczby paczkołat w badanej grupie

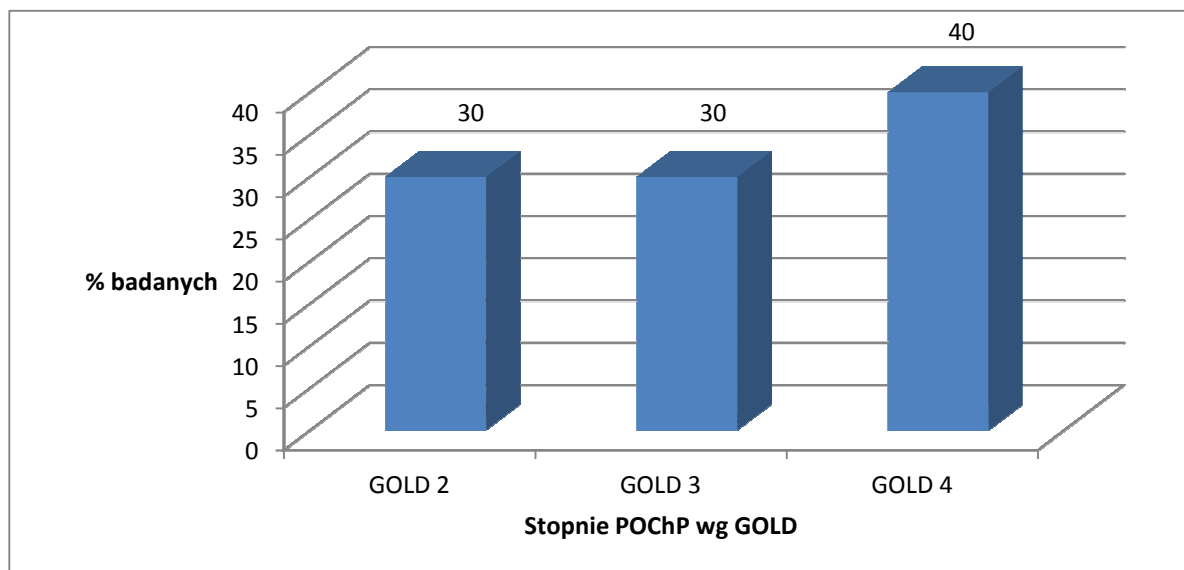


## 4.2 Ocena zaawansowania POChP

### 4.2.1 Rozkład stopni ciężkości POChP wg GOLD

Grupę badaną stanowili chorzy z POChP w stopniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego wg klasyfikacji GOLD 2007. (103) Rozkład poszczególnych stopni został pokazany na rycinie 4.

Rycina 4 Rozkład ciężkości POChP wg GOLD 2007 w badanej grupie



#### 4.2.2 Parametry wentylacyjne płuc

Rozkład wartości najistotniejszych parametrów czynnościowych układu oddechowego znajduje się w tabeli 8.

Tabela 8 Rozkład parametrów czynnościowych płuc w badanej grupie

		<b>Średnia</b>	<b>Mediana</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>SD</b>
<b>FEV1</b>	[% w.n.]	41,2	41,0	20,4	64,6	12,8
<b>FVC</b>	[% w.n.]	61,9	63,9	30,0	93,1	15,4
<b>R<sub>eff</sub></b>	[kPa · s/L]	0,5	0,5	0,2	1,2	0,2
<b>RV</b>	[% w.n.]	241,0	235,6	140,6	384,6	59,9
<b>RV/TLC</b>	[%]	67,9	66,6	46,9	85,5	8,4
<b>DLCO</b>	[% w.n.]	44,8	46,1	12,2	96,4	22,2

#### 4.2.3 Parametry oceny wydolności oddechowej

Rozkład parametrów gazometrycznych we krwi tętniczej znajduje się w tabeli 9. Kryteria przewlekłej niewydolności oddechowej ( $PO_2 < 60$  mmHg) spełniało 14 badanych (35%), z tego u 86% rozpoznano całkowitą niewydolność z retencją  $CO_2$  ( $PCO_2 > 45$  mmHg). Żaden z pacjentów nie był leczony dotychczas przewlekle tlenem.

Tabela 9 Parametry gazometryczne krwi tętniczej w badanej grupie

		<b>Średnia</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>SD</b>
<b>PH</b>		7,425	7,340	7,493	0,036
<b>PCO<sub>2</sub></b>	[mmHg]	42,3	29,6	60,5	8,0
<b>PO<sub>2</sub></b>	[mmHg]	64,0	40,3	88,5	10,8
<b>SO<sub>2</sub></b>	[%]	92,7	79,1	99,6	4,3

#### 4.2.4 Parametry oceny wydolności wysiłkowej w teście 6- minutowego chodu

Analizując wyniki uzyskane podczas 6-MWT dokonano kalkulacji różnicy parametrów tętna, ciśnienia tętniczego i saturacji, między wartościami zmierzonymi po i przed testem. U 53% badanych wystąpił jakikolwiek spadek  $SO_2$ , z tego u 61% był on istotny i wynosił  $\geq 4\%$ . Szczegółowe wyniki przedstawione są w tabeli 10.

Tabela 10 Rozkład parametrów zmierzonych w 6-MWT w badanej grupie

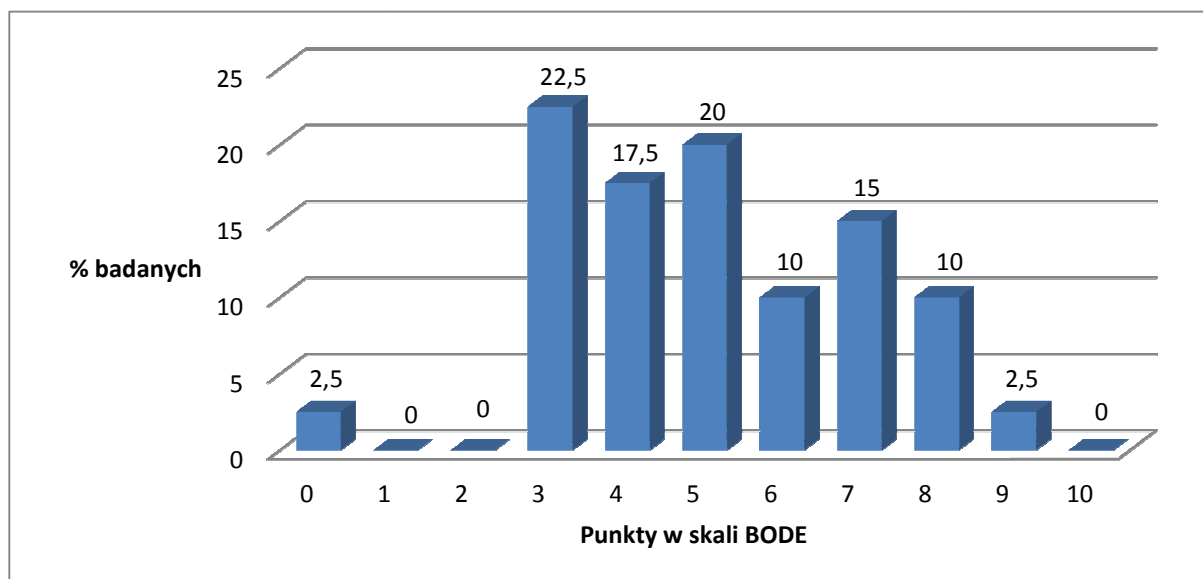
	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	SD
<b>6 MWD</b> [m]	277	300	80	540	98
<b><math>\Delta</math> HR</b> [1/min.]	20	18	-12	60	17
<b><math>\Delta</math> SBP</b> [mmHg]	8	8	-25	50	15
<b><math>\Delta</math> DBP</b> [mmHg]	1	0	-10	25	8
<b><math>\Delta</math> <math>SO_2</math></b> [%]	-4	-1	-34	4	7

$\Delta$  - różnica między wartościami zmierzonymi po i przed 6-MWT

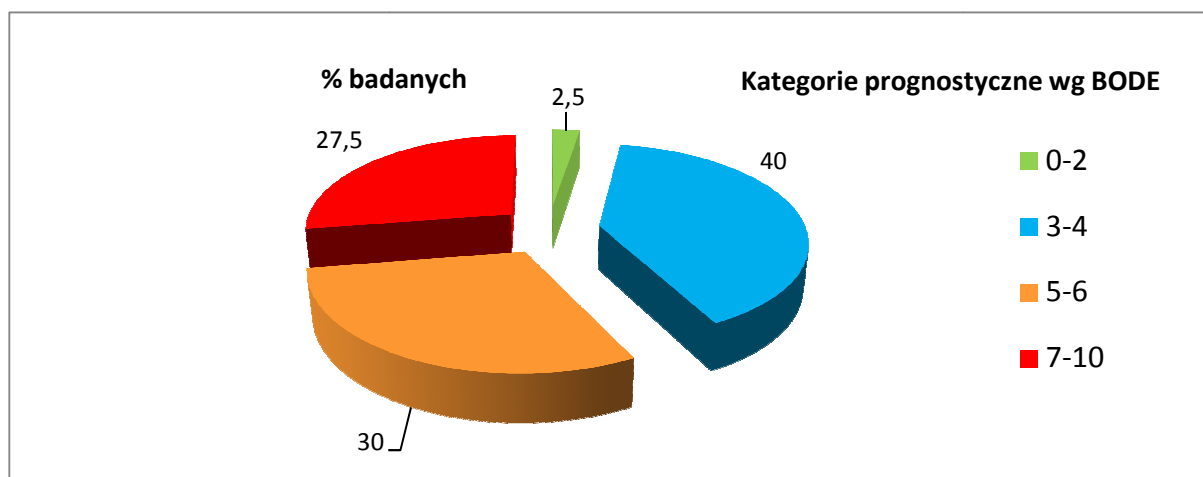
#### 4.3 Ocena rokowania wg skali prognostycznej BODE

Na podstawie stopnia nasilenia duszności w skali MMRC, BMI, wyniku FEV1 %w.n. i odległości uzyskanej w 6-MWT, obliczono wartość punktową w skali BODE. Rozkład tych wartości pokazany jest na rycinie 5. Następnie dokonano podziału badanych wg kategorii prognostycznych, wyznaczonych przez Celli i wsp., na 4 podgrupy, co zobrazowano na rycinie 6. (14)

Rycina 5 Rozkład punktacji w skali BODE w badanej grupie



Rycina 6 Rozkład kategorii prognostycznych wg BODE w badanej grupie



#### 4.4 Ocena echokardiograficzna

U każdego badanego dokonano pomiaru parametrów oceny ciśnienia w tętnicy płucnej: RVSP i PV-AccT. (Tabela 11)

RVSP powyżej 36 mmHg stwierdzono u 13 osób (32,5%), z czego u 3 (7,5%) wartość ta przekraczała 50 mmHg. U pozostałych badanych wartość RVSP była równa lub niższa od 36 mmHg. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach RVSP i PV-AccT między podgrupami wyznaczonymi według wieku, płci, BMI i liczby paczkołat. Szczegółowe dane znajdują się w tabeli 12.

Tabela 11 Rozkład wartości RVSP i PV-AccT w badanej grupie

	<b>Średnia</b>	<b>Mediana</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>SD</b>
<b>RVSP</b> [mmHg]	33,3	30,4	15,0	85,2	13,2
<b>PV-AccT</b> [ms]	94	96	55	144	19

Tabela 12 Ocena różnic wartości RVSP i PV-AccT między podgrupami wyznaczonymi wg płci, wieku, BMI i liczby paczkołat w badanej grupie

	<b>Wiek [lata] (<math>&lt; 65</math> vs <math>\geq 65</math>)</b>	<b>Płeć (K vs M)</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>] (<math>&lt; 30</math> vs <math>\geq 30</math>)</b>	<b>Liczba paczkołat (<math>&lt; 40</math> vs <math>\geq 40</math>)</b>
<b>RVSP</b>	ns	ns	ns	ns
<b>PV-AccT</b>	ns	ns	ns	ns

#### 4.5 Podstawowa analiza stężenia NT-proBNP

Szczegółowy rozkład stężeń NT-proBNP w badanej grupie znajduje się w tabeli 13. Stwierdzono istotne różnice między podgrupami wyznaczonymi według wieku. Znacząco wyższe wartości występowały u osób  $\geq 65$  r.ż. Nie zaobserwowano takich różnic w podgrupach utworzonych według płci, BMI i liczby paczkołat. Szczegółowe dane znajdują się w tabeli 14.

Tabela 13 Rozkład wartości NT-proBNP w badanej grupie

	<b>Średnia</b>	<b>Mediana</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>	<b>SD</b>
<b>NT-proBNP</b> [pg/ml]	102,5	51,4	7,4	507,8	117,8



Tabela 14 Ocena różnic wartości NT-proBNP między podgrupami wyznaczonymi wg płci, wieku, BMI i liczby paczkołat w badanej grupie

	<b>Wiek [lata]</b> <b>(&lt; 65 vs ≥ 65)</b>	<b>Płeć</b> <b>(K vs M)</b>	<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b> <b>(&lt; 30 vs ≥ 30)</b>	<b>Liczba paczkołat</b> <b>(&lt; 40 vs ≥ 40)</b>
<b>NT-proBNP</b> [pg/ml]	<i>p= 0,019</i> 74,8 vs 140,1	ns	ns	ns

#### **4.6 Analiza podgrup wyodrębnionych wg stopnia ciężkości POChP na podstawie wytycznych GOLD**

Grupę badaną podzielono na 2 podgrupy wg stopnia ciężkości POChP na podstawie wytycznych GOLD (stopień 2 vs 3 + 4). Sprawdzono różnice między nimi pod względem najistotniejszych parametrów. Podgrupy te nie różniły się istotnie co do rozkładu płci. Podgrupa GOLD (3 + 4) charakteryzowała się niższym wiekiem badanych, wyższym wskaźnikiem RV/TLC oraz wyższą punktacją w skali BODE. Poza tym nie stwierdzono innych, istotnych różnic. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 15.

#### **4.7 Szczegółowa analiza stężenia NT-proBNP**

##### **4.7.1 Ocena różnic stężenia NT-proBNP w podgrupach wyróżnionych wg RVSP i PV-AccT**

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami, wyodrębnionymi wg wartości RVSP i PV-AccT, w całej badanej populacji. Stwierdzono natomiast istotnie wyższe stężenia NT-proBNP w podgrupie pacjentów z RVSP > 36 mmHg, w porównaniu z RVSP ≤ 36 mmHg, analizując wyłącznie grupę ze stopniem ciężkości POChP wg GOLD (3 + 4). Szczegółowy wykaz podgrup i poszczególne wyniki znajdują się w tabeli 16 i tabeli 17. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami, wyodrębnionymi wg poniższych parametrów, w całej badanej populacji, jak i w populacji ze stopniem ciężkości POChP wg GOLD (3 + 4).

- parametrów wydolności oddechowej

- parametrów wydolności wysiłkowej
- parametrów wentylacyjnych
- stopnia ciężkości POChP wg GOLD
- punktacji w skali BODE

Wyniki przedstawiono w tabeli 18 i tabeli 19.

Tabela 15 Porównanie podgrup, wyróżnionych wg stopnia GOLD, pod względem najistotniejszych parametrów klinicznych

Oceniany parametr	GOLD 2 średnia ± SD	GOLD 3 + 4 średnia ± SD	p
<b>Wiek</b> [Lata]	68 ± 7	60 ± 8	0,0075
<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ]	30,1 ± 7,2	26,9 ± 4,9	ns
<b>Paczkolata</b> [ilość]	36,9 ± 14,3	38,5 ± 19,2	ns
<b>RV/TLC</b> [% w.n.]	61,5 ± 6,9	70,6 ± 7,5	0,0015
<b>DLCO</b> [% w.n.]	53,2 ± 23,4	41,0 ± 21,0	ns
<b>PO2</b> [mmHg]	67,7 ± 10,5	62,4 ± 10,6	ns
<b>PCO2</b> [mmHg]	39,5 ± 7,2	43,5 ± 8,1	ns
<b>6MWD</b> [m]	281 ± 120	276 ± 107	ns
<b>BODE</b> [punkty]	4,0 ± 1,7	5,5 ± 1,8	0,02
<b>RVSP</b> [mmHg]	33,9 ± 11,1	33,0 ± 14,1	ns
<b>NT-proBNP</b> [pg/ml]	130,2 ± 122,6	90,7 ± 116,0	ns
<b>PV-AccT</b> [ms]	98,0 ± 21,7	92,6 ± 17,6	ns

Tabela 16 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami wyróżnionymi wg RVSP i PV-AccT w całej badanej grupie

Parametry wyróżniające podgrupy	Porównane podgrupy (pod względem różnic w NT-proBNP) utworzone wg poniższych kryteriów	P
RVSP [mmHg]	≤ 36 vs > 36	ns
PV-AccT [ms]	<80 vs ≥ 80	ns
	<100 vs ≥ 100	ns
	< 80 vs ≥ 100	ns

Tabela 17 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami wyróżnionymi wg RVSP i PV-AccT w grupie GOLD (3 + 4)

Parametry wyróżniające podgrupy	Porównane podgrupy (pod względem różnic w NT-proBNP) utworzone wg poniższych kryteriów	NT-proBNP [pg/ml]	P
RVSP [mmHg]	≤ 36 vs > 36	55,8 vs 153,6	0,045
PV-AccT [ms]	<80 vs ≥ 80	-	ns
	<100 vs ≥ 100	-	ns
	< 80 vs ≥ 100	-	ns

Tabela 18 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami, wyróżnionymi wg kryteriów wskazanych w tabeli, w całej badanej grupie

<b>Parametry wyróżniające podgrupy</b>	<b>Porównane podgrupy (pod względem różnic w NT-proBNP) utworzone wg poniższych kryteriów</b>	<b>p</b>
<b>PCO2</b> [mmHg]	≤ 45 vs >45	ns
<b>PO2</b> [mmHg]	≤ 60 vs >60	ns
<b>StO2</b> [%]	≤ 90 vs >90	ns
<b>Δ SBP</b> [mmHg]	< 0 vs ≥ 0	ns
<b>Δ DBP</b> [mmHg]	< 0 vs ≥ 0	ns
<b>Δ SO2</b> [%]	≤ -4 vs > -4	ns
<b>FEV1</b> [% w.n.]	< 50 vs ≥ 50	ns
	< 30 vs ≥ 30 <50	ns
<b>RV</b> [% w.n.]	< 135 vs ≥ 135	ns
<b>TLC</b> [% w.n.]	< 135 vs ≥ 135	ns
<b>DLCO</b> [% w.n.]	< 40 vs ≥ 40	ns
<b>GOLD</b>	2 vs 3 vs 4	ns
<b>BODE</b> [punkty]	3-4 vs 5-6 vs ≥ 7 (dla 0-2, n=1)	ns

Δ - różnica między wartościami zmierzonymi po i przed 6-MWT

Tabela 19 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami, wyróżnionymi wg kryteriów wskazanych w tabeli, w grupie GOLD (3 + 4)

Parametry wyróżniające podgrupy		Porównane podgrupy (pod względem różnic w NT-proBNP) utworzone wg poniższych kryteriów	p
PCO <sub>2</sub>	[mmHg]	≤ 45 vs > 45	ns
PO <sub>2</sub>	[mmHg]	≤ 60 vs > 60	ns
StO <sub>2</sub>	[%]	≤ 90 vs > 90	ns
Δ SBP	[mmHg]	< 0 vs ≥ 0	ns
Δ DBP	[mmHg]	< 0 vs ≥ 0	ns
Δ SO <sub>2</sub>	[%]	≤ -4 vs > -4	ns
RV	[% w.n.]	< 135 vs ≥ 135	ns
TLC	[% w.n.]	< 135 vs ≥ 135	ns
DLCO	[% w.n.]	< 40 vs ≥ 40	ns
GOLD		3 vs 4	ns
BODE	[punkty]	3-4 vs 5-6 vs ≥ 7	ns

Δ - różnica między wartościami zmierzonymi po i przed 6-MWT

#### 4.7.2 Ocena korelacji między NT-proBNP i RVSP

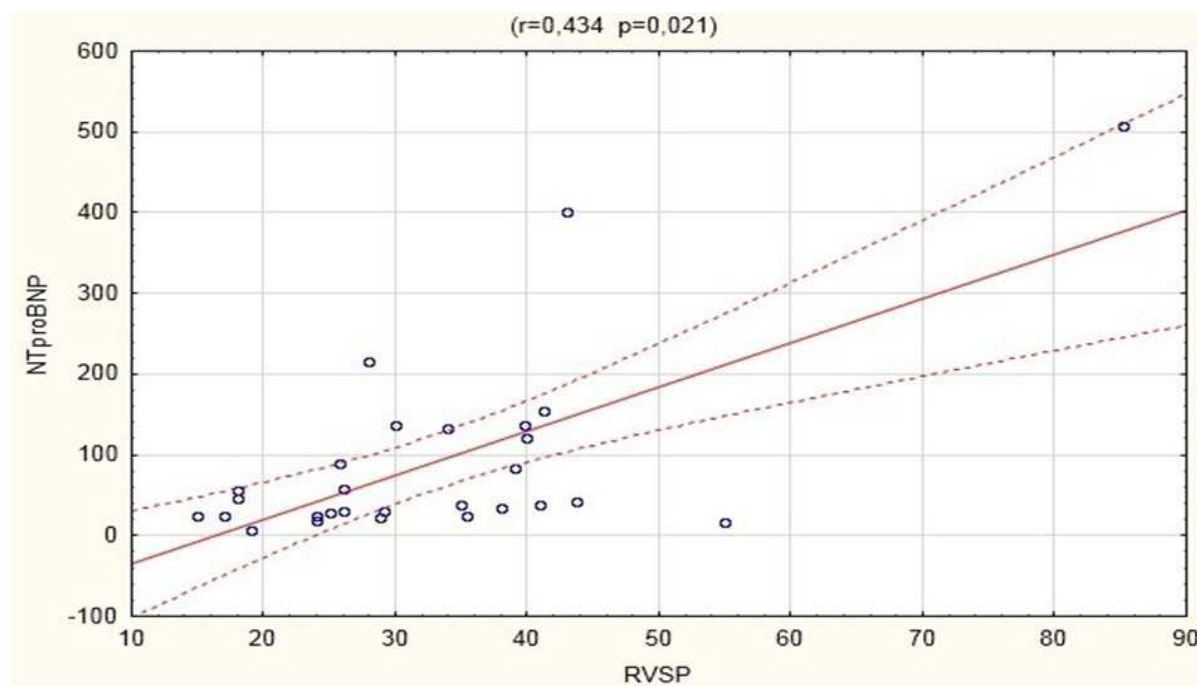
Nie stwierdzono istotnych korelacji między stężeniem NT-proBNP, a RVSP w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyodrębnionych wg płci, wieku (< i ≥ 65 lat), BMI i liczby paczkolet (< i ≥ 40). Nie stwierdzono również takich korelacji dla tych podgrup jeśli RVSP było mniejsze lub równe 36 mmHg, czy większe od 36 mmHg. Następnie sprawdzono korelacje w innych klinicznie istotnych podgrupach. (Tabela 20) Zaobserwowano istotną, dodatnią korelację ( $r = 0,434$ ;  $p = 0,021$ ) w grupie chorych z co najmniej ciężkim stopniem zaawansowania choroby obturacyjnej wg GOLD (3 + 4). Zależność tą przedstawiono na rycinie 7.

Tabela 20 Korelacje NT-proBNP z RVSP w poszczególnych podgrupach

Parametry wyróżniające podgrupy	Oceniane podgrupy		Współczynnik Spearmana dla ocenianych podgrup		P	
	A	B	A	B	A	B
PCO2 [mmHg]	≤ 45	> 45	0,282	0,248	ns	ns
PO2 [mmHg]	≤ 60	> 60	0,262	0,258	ns	ns
StO2 [%]	≤ 90	> 90	0,477	0,205	ns	ns
Δ SBP [mmHg]	< 0	≥ 0	-0,251	0,327	ns	ns
Δ DBP [mmHg]	< 0	≥ 0	0,163	0,367	ns	ns
Δ SO2 [%]	≤ -4	> -4	0,482	0,129	ns	ns
DLCO [% w.n.]	≤ 40	> 40	0,354	0,189	ns	ns
<b>GOLD</b>	2	3-4	-0,108	<b>0,434</b>	ns	<b>0,021</b>
BODE [punkty]	0-6	≥ 7	0,288	0,336	ns	ns

Δ - różnica między wartościami zmierzonymi po i przed 6-MWT; A, B- podgrupy wyróżnione na podstawie wartości wskazanych parametrów, w których sprawdzono korelacje między NT-proBNP i RVSP

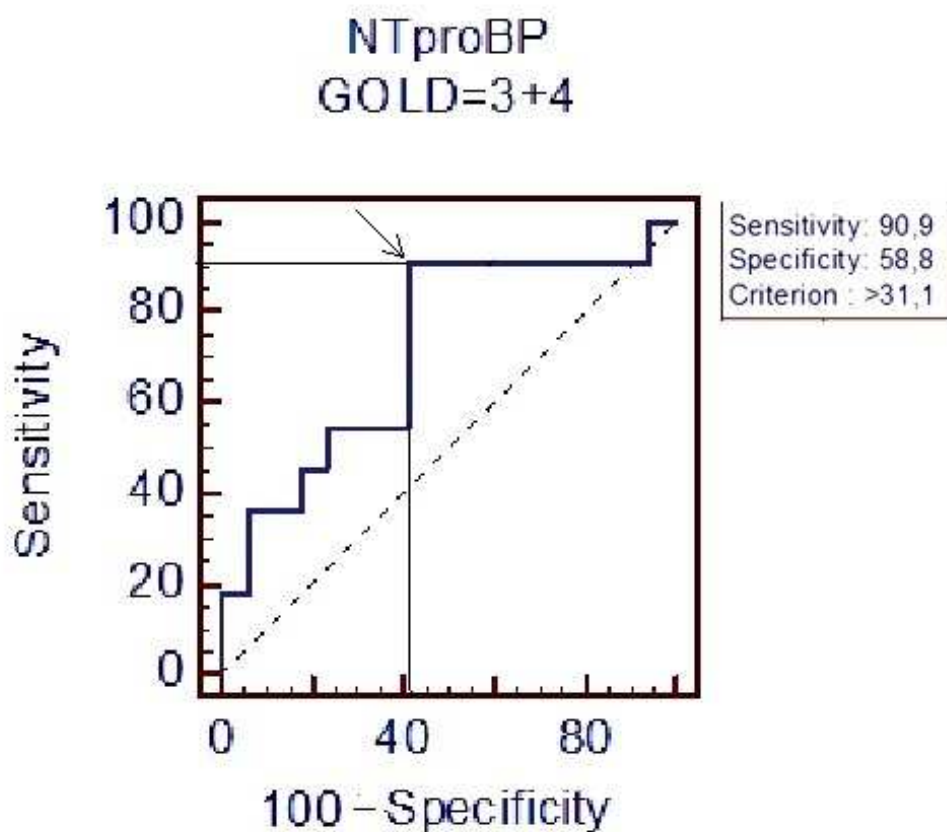
Rycina 7 Korelacja NT-proBNP z RVSP w podgrupie GOLD (3 + 4).



#### 4.7.3 Ocena wartości odcięcia stężenia NT-proBNP, wyznaczającej zakresy ciśnień RVSP, w grupie badanych z GOLD (3 + 4)

Wykorzystując analizę krzywej ROC, wyznaczono wartość graniczną stężenia NT-proBNP, oddzielającą przedziały prawdopodobieństwa rozpoznania nadciśnienia płucnego na podstawie RVSP ( $\leq$  vs  $>$  36 mmHg), dla grupy z co najmniej ciężką postacią POChP wg GOLD. W tym celu wybrano optymalny punkt odcięcia, charakteryzujący się możliwie najwyższą czułością i swoistością. Stwierdzono, że w tej grupie chorych, przyjmując wartości NT-proBNP powyżej 31,1 pg/ml, można wyróżnić RVSP  $>$  36 mmHg z 90,91% czułością i 58,82% swoistością. Analizowany model spełnił kryteria istotności statystycznej ( $p=0,0398$ ), a AUC wyniosło 71,7%. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli 21 i na rycinie 8.

Rycina 8 Krzywa ROC dla optymalnego punktu odcięcia NT-proBNP w relacji z RVSP w grupie badanych z GOLD (3 + 4)



Sensitivity- czułość; Specificity- swoistość; Criterion- optymalny punkt odcięcia

Tabela 21 Analiza optymalnego punktu odcięcia dla NT-proBNP w relacji z RVSP w grupie badanych z GOLD (3 + 4)

OPO	Czułość	95% CI	Swoistość	95% CI	+ LR	95% CI	- LR	95% CI
> 31,1	90,91	58,7 - 99,8	58,82	32,9 - 81,6	2,21	1,4 - 3,4	0,15	0,02 - 1,1

OPO - optymalny punkt odcięcia NT-proBNP [pg/ml]; 95% CI - 95% przedział ufności; + LR, - LR - dodatni, ujemny iloraz prawdopodobieństwa występowania nadciśnienia płucnego (RVSP > 36 mmHg) wg zastosowanego modelu

#### 4.7.4 Ocena korelacji między NT-proBNP i PV-AccT

Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między stężeniem NT-proBNP, a PV-AccT w całej grupie badanej, jak i w podgrupach wyodrębnionych wg płci, wieku, BMI i liczby paczolat oraz wg innych klinicznie ważnych parametrów (wydolności wysiłkowej i oddechowej, sprawności wentylacyjnej, ciężkości POChP wg GOLD, BODE).

#### 4.8 Analiza korelacji NT-proBNP z parametrami zaawansowania POChP

Sprawdzono korelacje NT-proBNP z innymi parametrami, w całej grupie badanej oraz w podgrupach wyróżnionych wg tych parametrów:

- parametrów wydolności oddechowej
- parametrów wydolności wysiłkowej
- parametrów wentylacyjnych
- stopnia ciężkości POChP wg GOLD
- punktacji w skali BODE

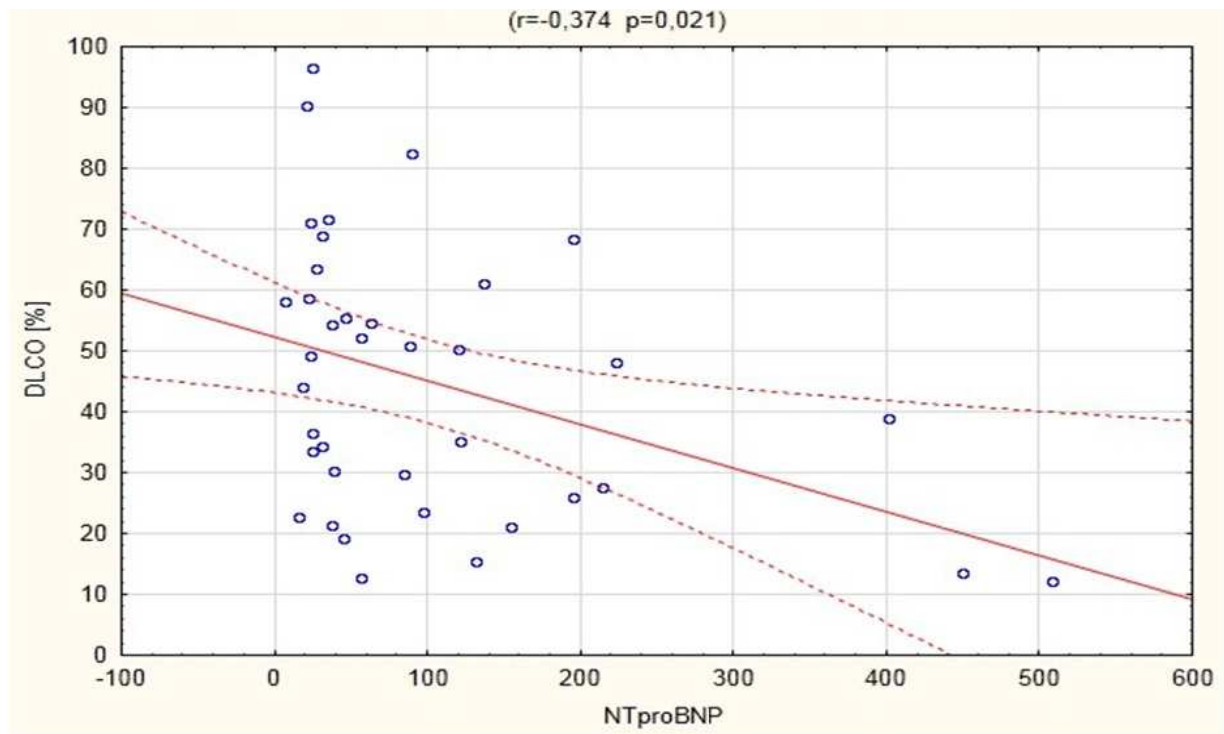
Stwierdzono istotną, ujemną korelację stężenia NT-proBNP z procentem wartości należnej DLCO ( $r = -0,373892$ ,  $p = 0,0208$ ) w całej grupie badanej. (Rycina 9) Wyniki oceny wszystkich zależności przedstawiono w tabeli 22.



Tabela 22 Korelacje NT-proBNP z innymi parametrami wskazanymi w tabeli

Parametry korelowane z NT-proBNP w całej badanej grupie oraz w poszczególnych podgrupach utworzonych wg ocenianych parametrów	Współczynnik Spearmana	p
PCO2 [mmHg]	-0,153023	ns
PCO2 ≤ 45	-0,073091	ns
PCO2 > 45	-0,167647	ns
PO2 [mmHg]	0,17375	ns
PO2 ≤ 60	-0,314286	ns
PO2 > 60	0,261628	ns
StO2 [%]	0,142053	ns
StO2 ≤ 90	-0,351468	ns
StO2 > 90	0,258135	ns
Δ HR [1/min.]	0,204877	ns
Δ SBP [mmHg]	0,077427	ns
Δ SBP < 0	0,20702	ns
Δ SBP ≥ 0	0,172392	ns
Δ DBP [mmHg]	0,87038	ns
Δ DBP < 0	-0,17928	ns
Δ DBP ≥ 0	0,048761	ns
Δ SO2 [%]	-0,17397	ns
6-MWD [m]	-0,1726	ns
FEV1 [% w.n.]	0,27644	ns
R eff [% w.n.]	-0,063342	ns
RV/ TLC [%]	-0,174211	ns
DLCO [% w.n.]	-0,373892	0,021
DLCO < 40	-0,31269	ns
DLCO ≤ 40	-0,15639	ns
GOLD	-0,25403	ns
BODE 0 - 10 [punkty]	0,1096	ns
0 - 2	---	ns
3 - 4	0,341633	ns
5 - 6	0	ns
≥ 7	-0,280306	ns

Rycina 9 Korelacja NT-proBNP z DLCO w badanej grupie



## 4.9 Analiza RVSP

### 4.9.1 Analiza różnic wartości RVSP między utworzonymi podgrupami

Sprawdzono różnice wartości RVSP między podgrupami, wyodrębnionymi wg:

- parametrów wydolności oddechowej
- parametrów wydolności wysiłkowej
- parametrów wentylacyjnych
- stopnia ciężkości POChP wg GOLD
- punktacji w skali BODE

Stwierdzono istotne różnice między podgrupami wyróżnionymi wg DLCO i BODE. Wyższe wartości RVSP zaobserwowano w podgrupie badanych z DLCO < 40 % w.n. ( $p= 0,036$ ) oraz w podgrupie osób o najgorszym rokowaniu wg skali BODE, tzn. ocenionych na 7-10 punktów ( $p< 0,05$ ). Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli 23 i tabeli 24.

Tabela 23 Ocena różnic wartości RVSP między podgrupami wyróżnionymi wg kryteriów wskazanych w tabeli

Parametry wyróżniające podgrupy	Porównane podgrupy (pod względem różnic w RVSP) utworzone wg poniższych kryteriów	p
PCO2 [mmHg]	≤ 45 vs > 45	ns
PO2 [mmHg]	≤ 60 vs > 60	ns
StO2 [%]	≤ 90 vs > 90	ns
Δ SBP [mmHg]	<0 vs ≥ 0	ns
Δ DBP [mmHg]	<0 vs ≥ 0	ns
Δ SO2 [%]	≤ -4 vs > -4	ns
FEV1 [% w.n.]	<50 vs ≥ 50	ns
	<30 vs ≥ 30 < 50	ns
RV [% w.n.]	<135 vs ≥ 135	ns
TLC [% w.n.]	<135 vs ≥ 135	ns
DLCO [% w.n.]	< 40 vs ≥ 40	<i>p= 0,036</i>
GOLD	2 vs 3 vs 4	ns
BODE [punkty]	3-4 vs 5-6 vs ≥ 7 (dla 0-2, n=1)	3-4 vs ≥ 7, <i>p&lt; 0,05</i> 5-6 vs ≥ 7, <i>p&lt; 0,05</i>

Tabela 24 Istotne różnice wartości RVSP między podgrupami wyróżnionymi wg DLCO [% w.n.] i punktacji w skali BODE

Podgrupy	RVSP - średnia [mmHg]	p
DLCO [% w.n.] < 40 vs ≥ 40	38,1 vs 28,5	<i>p&lt; 0,05</i>
BODE [punkty] 3-4 vs 5-6 vs ≥ 7	30,9 vs 27,7 vs 42,6	3-4 vs ≥ 7: <i>p&lt; 0,05</i> 5-6 vs ≥ 7: <i>p&lt; 0,05</i>

#### **4.9.2 Analiza korelacji wartości RVSP z innymi parametrami**

Sprawdzono korelacje RVSP z innymi parametrami w całej grupie badanej oraz w podgrupach wyróżnionych wg wartości tych parametrów:

- parametrów wydolności oddechowej
- parametrów wydolności wysiłkowej
- parametrów wentylacyjnych
- stopnia ciężkości POChP wg GOLD
- punktacji w skali BODE

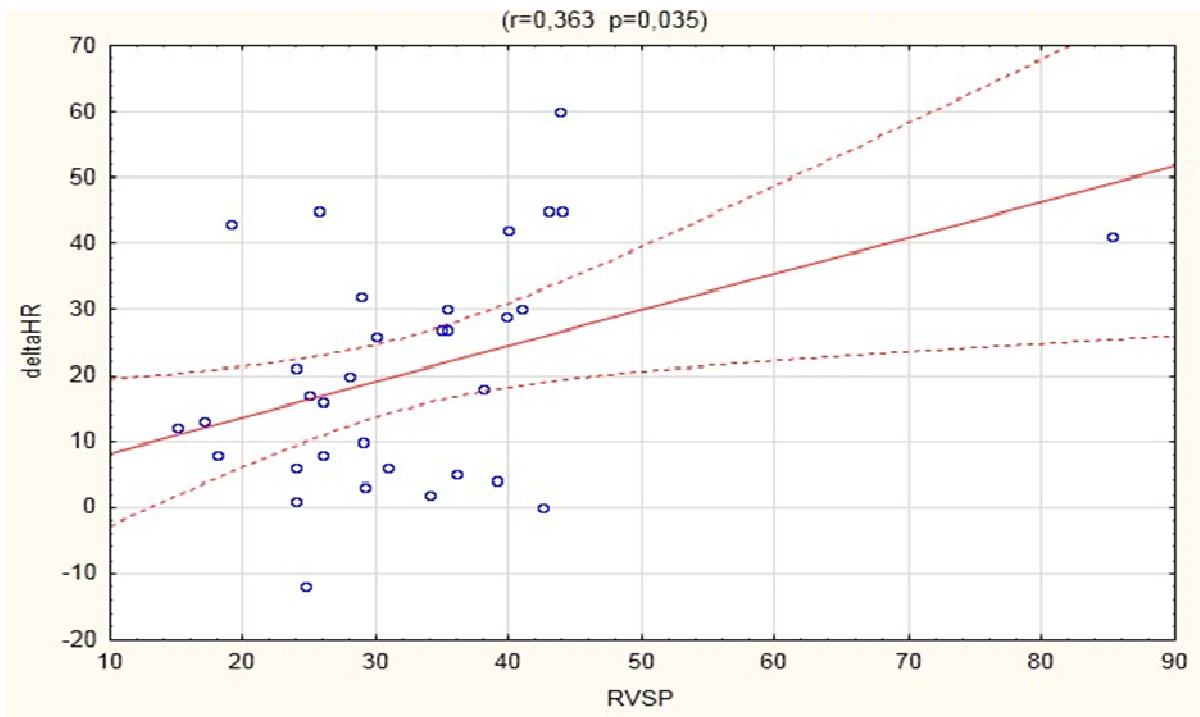
##### **4.9.2.1 Korelacje wartości RVSP w pełnym zakresie z innymi parametrami**

Stwierdzono istotną, dodatnią korelację RVSP z wartościami zmiany częstości rytmu serca  $\Delta$  HR podczas 6-MWT ( $r= 0,363365$ ;  $p= 0,035$ ). (Rycina 10) Dodatnią korelację zaobserwowano również między RVSP, a wzrostem ciśnienia skurczowego ( $\Delta$  SBP  $\geq 0$ ) w tym teście ( $r= 0,447109$ ;  $p= 0,017$ ). (Rycina 11) Stwierdzono również ujemną korelację ciśnienia RVSP z przebytą odległością w 6-MWT, na pograniczu istotności statystycznej ( $r= -0,3115$ ;  $p= 0,0504$ ). Wyniki analizy wszystkich zależności przedstawiono w tabeli 25.

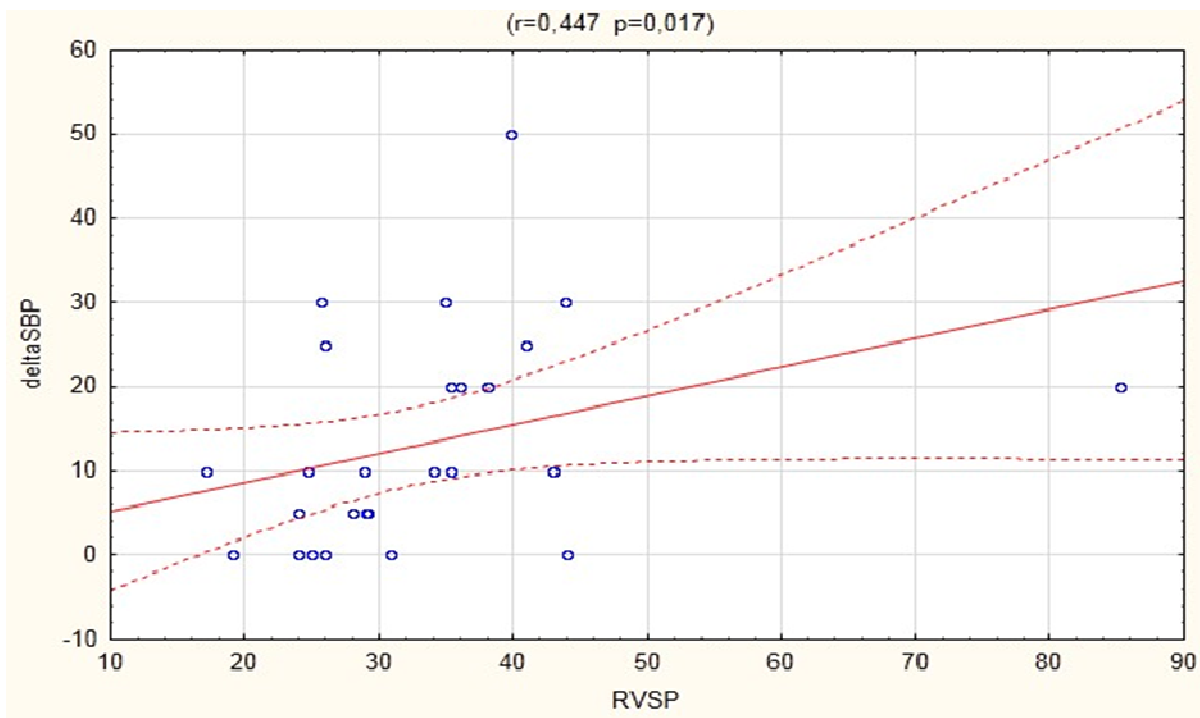
Tabela 25 Korelacje RVSP z innymi parametrami wskazanymi w tabeli

Parametry korelowane z RVSP w całej badanej grupie oraz w poszczególnych podgrupach utworzonych wg zakresu ocenianych parametrów	Współczynnik Spearmana	p
PCO2 [mmHg]	0,17125	ns
PCO2 ≤ 45	0,141676	ns
PCO2 > 45	0,232524	ns
PO2 [mmHg]	-0,211085	ns
PO2 ≤ 60	-0,286029	ns
PO2 > 60	-0,130688	ns
StO2 [%]	-0,23987	ns
StO2 ≤ 90	0,260504	ns
StO2 > 90	-0,087369	ns
Δ HR [1/min.]	0,363365	0,035
Δ SBP [mmHg]	0,276996	ns
Δ SBP < 0	0,1414039	ns
Δ SBP ≥ 0	0,447109	0,017
Δ DBP [mmHg]	0,063013	ns
Δ DBP < 0	0,358569	ns
Δ DBP ≥ 0	0,130216	ns
Δ SO2 [%]	-0,3316	ns
6-MWD [m]	-0,3115	0,0504
FEV1 [% w.n.]	-0,029376	ns
R eff [% w.n.]	0,174146	ns
RV/ TLC [%]	0,260582	ns
DLCO [% w.n.]	-0,267433	ns
DLCO < 40	-0,144553	ns
DLCO ≤ 40	0,17532	ns
GOLD	0,066732	ns
BODE 0 - 10 [punkty]	0,22363	ns
0--2	---	
3--4	-0,013675	ns
5--6	0,307255	ns
≥ 7	0,076447	ns

Rycina 10 Korelacja RVSP z wartościami zmiany rytmu serca  $\Delta$  HR podczas 6-MWT



Rycina 11 Korelacja RVSP z wartościami wzrostu tętniczego ciśnienia skurczowego ( $\Delta$  SBP  $\geq 0$ ) podczas 6-MWT.



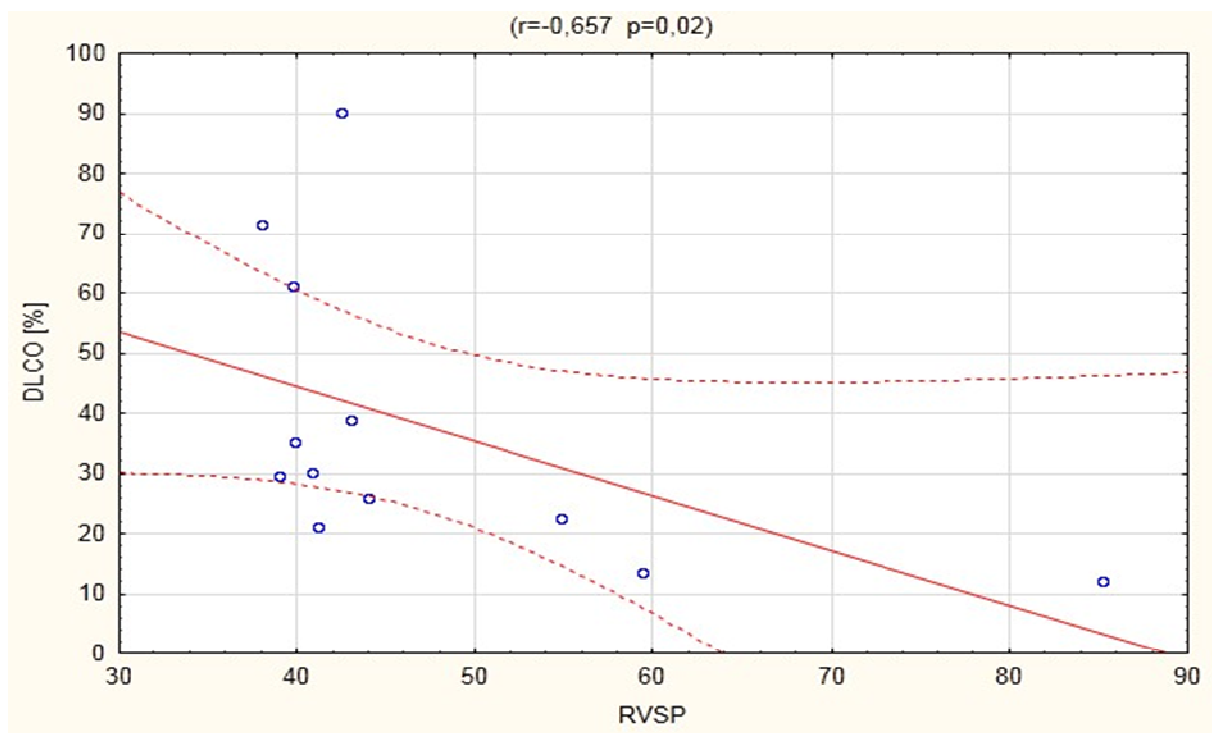
#### 4.9.2.2 Korelacje wartości RVSP w zakresie $\leq 36$ mmHg z innymi badanymi parametrami

Stwierdzono istotną, dodatnią korelację RVSP w zakresie  $\leq 36$  mmHg z wartościami zmiany tętniczego ciśnienia skurczowego ( $\Delta$  SBP) w 6-MWT ( $r= 0,424$ ;  $p= 0,039$ ).

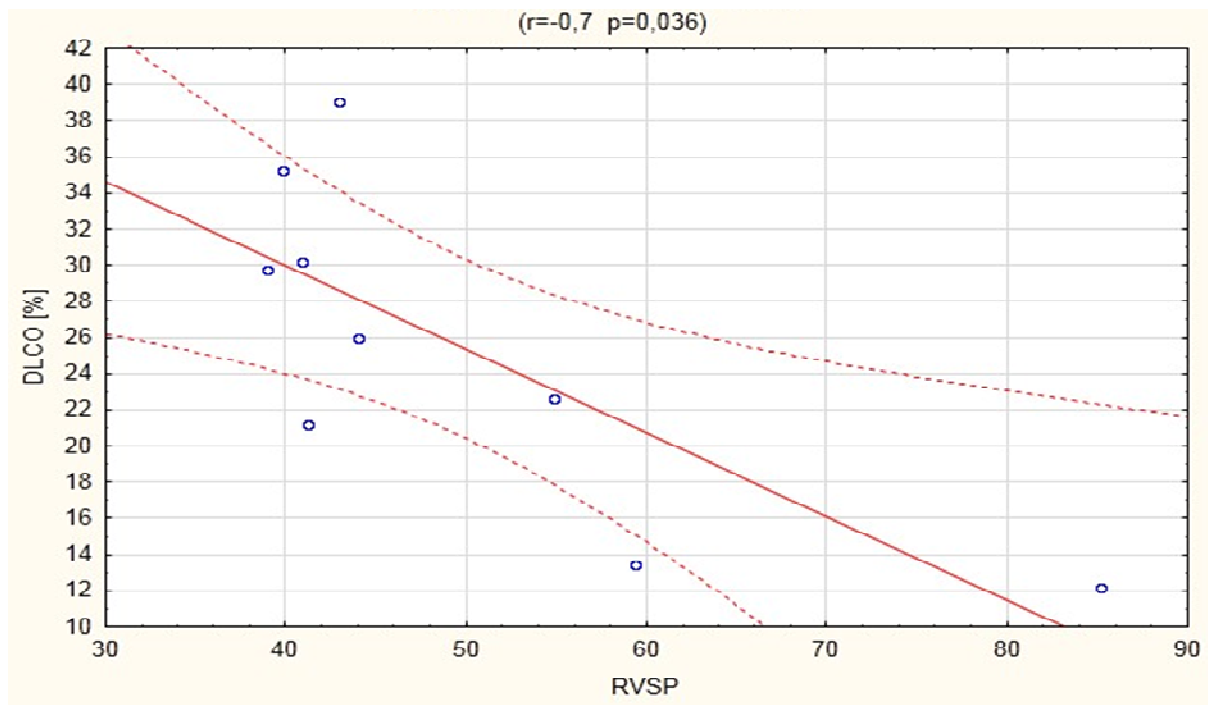
#### 4.9.2.3 Korelacje wartości RVSP w zakresie $> 36$ mmHg z innymi badanymi parametrami

Stwierdzono istotną, ujemną korelację RVSP w zakresie  $> 36$  mmHg z wszystkimi wartościami DLCO [% w.n.] ( $r= -0,657$ ;  $p= 0,020$ ) (Rycina 12) oraz z  $DLCO < 40$  % ( $r= -0,700$ ;  $p= 0,036$ ) (Rycina 13).

Rycina 12 Korelacja RVSP w zakresie  $> 36$  mmHg z wszystkimi wartościami DLCO



Rycina 13 Korelacja RVSP w zakresie > 36 mmHg z wartościami DLCO < 40 % w.n.



#### 4.10 Analiza wieloczynnikowa korelacji między NT-proBNP z dodatkowymi zmiennymi, a RVSP

Przeprowadzono analizę regresji wielokrotnej w celu sprawdzenia, czy istnieje równoczesne oddziaływanie kilku zmiennych niezależnych, w tym NT-proBNP, na wartość RVSP.

Do obliczeń wzięto pod uwagę wcześniej oceniane zmienne:

- parametry wydolności oddechowej
- parametry wydolności wysiłkowej
- parametry wentylacyjne
- stopień ciężkości POChP wg GOLD
- punktację w skali BODE

Przeanalizowano łączną zależność co najmniej jednej z nich w połączeniu z NT-proBNP ze zmienną RVSP.

Poniżej zamieszczono istotne statystycznie modele regresji wielokrotnej.



#### 4.10.1 Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP i $\Delta$ SO<sub>2</sub>

Utworzono następujące równanie regresji wielokrotnej dla zmiennych NT-proBNP i  $\Delta$  SO<sub>2</sub>:  $RVSP = b_0 + b_1 \text{NT-proBNP} + b_2 \Delta \text{SO}_2 \pm Se$

Po wstawieniu poszczególnych współczynników regresji, uzyskanych na podstawie obliczeń (Tabela 26), uzyskano następujące równanie:

$$RVSP = 24,28986 + 0,06031 \cdot \text{NT-proBNP} - 0,63901 \cdot \Delta \text{SO}_2 \pm 9,1230$$

Tabela 26 Podsumowanie zależności zmiennych NT-proBNP,  $\Delta$  SO<sub>2</sub> i RVSP

R= 0,71254910; R <sup>2</sup> = 0,50772622; Skorygowany R <sup>2</sup> = 0,47596662 F(2,31)= 15,987; p< 0,00002; Błąd std. estymacji (Se): 9,1230						
	<b>b*</b>	<b>Błąd std. z b*</b>	<b>b</b>	<b>Błąd std. z b (Sb)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Wyraz wolny</b>			24,28986	2,109749	11,51315	0,000000
<b>NT-proBNP</b>	0,528372	0,129970	0,06031	0,014834	4,06534	0,000305
<b><math>\Delta</math> SO<sub>2</sub></b>	-0,365907	0,129970	-0,63901	0,226978	-2,81532	0,008395

W badanym modelu największy współczynnik b\* ma zmienna NT-proBNP, co oznacza, że ma największy wpływ na wartość RVSP. Wyższemu stężeniu NT-proBNP i głównie spadkowi saturacji w 6-MWT towarzyszyło wyższe ciśnienie RVSP.

Skorygowany współczynnik determinacji R<sup>2</sup> określający dopasowanie modelu wynosi około 47,6% (R<sup>2</sup>= 0,47596662). Stworzony model wyjaśnia więc około 47,6% zmienności zmiennej zależnej RVSP. Stwierdzono istotność modelu (p< 0,05).

Zależność tą przedstawiono graficznie na rycinie 14.

#### 4.10.2 Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP i ujemne $\Delta$ SO<sub>2</sub>

Utworzono następujące równanie regresji wielokrotnej dla zmiennych NT-proBNP i ujemnego  $\Delta$  SO<sub>2</sub>:  $RVSP = b_0 + b_1 \text{ NTproBNP} + b_2 \Delta \text{ SO}_2 \pm Se$

Warunek:  $\Delta \text{ SO}_2 < 0$

Po wstawieniu poszczególnych współczynników regresji, uzyskanych na podstawie obliczeń (Tabela 27), uzyskano następujące równanie:

$$RVSP = 21,10635 + 0,06636 \cdot \text{NTproBNP} - 0,77761 \cdot \Delta \text{ SO}_2 \pm 10,502$$

Tabela 27 Podsumowanie zależności zmiennych NT-proBNP, ujemnego  $\Delta$  SO<sub>2</sub> i RVSP

R= 0,77594244; R <sup>2</sup> = 0,60208667; Skorygowany R <sup>2</sup> = 0,54903156 F(2,15)= 11,348; p < 0,00100; Błąd std. estymacji (Se): 10,502 Warunek: $\Delta \text{ SO}_2 < 0$						
	<b>b*</b>	<b>Bł. std. z b*</b>	<b>b</b>	<b>Bł. std. z b (Sb)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Wyraz wolny</b>			21,10635	3,786837	5,57361	0,000053
<b>NT-proBNP</b>	0,591147	0,165101	0,06636	0,018534	3,58052	0,002733
<b><math>\Delta \text{ SO}_2 &lt; 0</math></b>	-0,415069	0,165101	-0,77761	0,309308	-2,51403	0,023836

W badanym modelu największy współczynnik  $b^*$  ma zmienna NT-proBNP, co oznacza, że ma największy wpływ na wartość RVSP. Wyższemu stężeniu NT-proBNP i większemu spadkowi saturacji w 6-MWT towarzyszyło wyższe ciśnienie RVSP.

Skorygowany współczynnik determinacji  $R^2$  określający dopasowanie modelu wynosi około 54,9% ( $R^2 = 0,54903156$ ). Stworzony model wyjaśnia więc około 54,9% zmienności zmiennej zależnej RVSP. Stwierdzono istotność modelu ( $p < 0,05$ ).

Zależność tą przedstawiono graficznie na rycinie 15.

#### 4.10.3 Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP i RV/TLC

Utworzono następujące równanie regresji wielokrotnej dla zmiennych NT-proBNP i RV/TLC:  $RVSP = b_0 + b_1 \text{ NT-proBNP} + b_2 \text{ RV/TLC} \pm Se$

Po wstawieniu poszczególnych współczynników regresji, uzyskanych na podstawie obliczeń (Tabela 28), uzyskano następujące równanie:

$$RVSP = -4,93853 + 0,07062 \cdot \text{NTproBNP} + 0,45604 \cdot \text{RV/TLC} \pm 9,8964$$

Tabela 28 Podsumowanie zależności zmiennych NT-proBNP, RV/TLC i RVSP

	R= 0,68009221; R <sup>2</sup> = 0,46252542; Skorygowany R <sup>2</sup> = 0,43347274 F(2,37)= 15,920; p < 0,00001; Błąd std. estymacji (Se): 9,8964					
	b*	Bł. std. z b*	b	Bł. std. z b (Sb)	t	p
<b>Wyraz wolny</b>			-4,93853	13,06674	-0,377946	0,707630
<b>NT-proBNP</b>	0,632965	0,120765	0,07062	0,01347	5,241292	0,000007
<b>RV/TLC</b>	0,291800	0,120765	0,45604	0,18874	2,416259	0,020732

W badanym modelu największy współczynnik b\* ma zmienna NT-proBNP, co oznacza, że ma największy wpływ na wartość RVSP. Wyższemu stężeniu NT-proBNP i większym wartościom RV/TLC towarzyszyło wyższe ciśnienie RVSP.

Skorygowany współczynnik determinacji R<sup>2</sup> określający dopasowanie modelu wynosi około 43,3% (R<sup>2</sup>= 0,43347274). Stworzony model wyjaśnia więc około 43,3% zmienności zmiennej zależnej RVSP. Stwierdzono istotność modelu (p < 0,05).

Zależność tą przedstawiono graficznie na rycinie 16.

#### 4.10.4 Analiza wieloczynnikowa: NT-proBNP, PCO2 i BODE $\geq 7$

Utworzono następujące równanie regresji wielokrotnej dla zmiennych NT-proBNP, PCO2 i BODE  $\geq 7$ :  $RVSP = b_0 + b_1 PCO2 + b_2 NT\text{-}proBNP + b_3 BODE \pm Se$

Warunek: BODE  $\geq 7$

Po wstawieniu poszczególnych współczynników regresji, uzyskanych na podstawie obliczeń (Tabela 29), uzyskano następujące równanie:

$$RVSP = -92,2561 + 1,1942 \cdot PCO2 + 0,1075 \cdot NTproBNP + 8,7937 \cdot BODE \pm 6,5076$$

Tabela 29 Podsumowanie zależności zmiennych NT-proBNP, PCO2 i RVSP w grupie z BODE  $\geq 7$

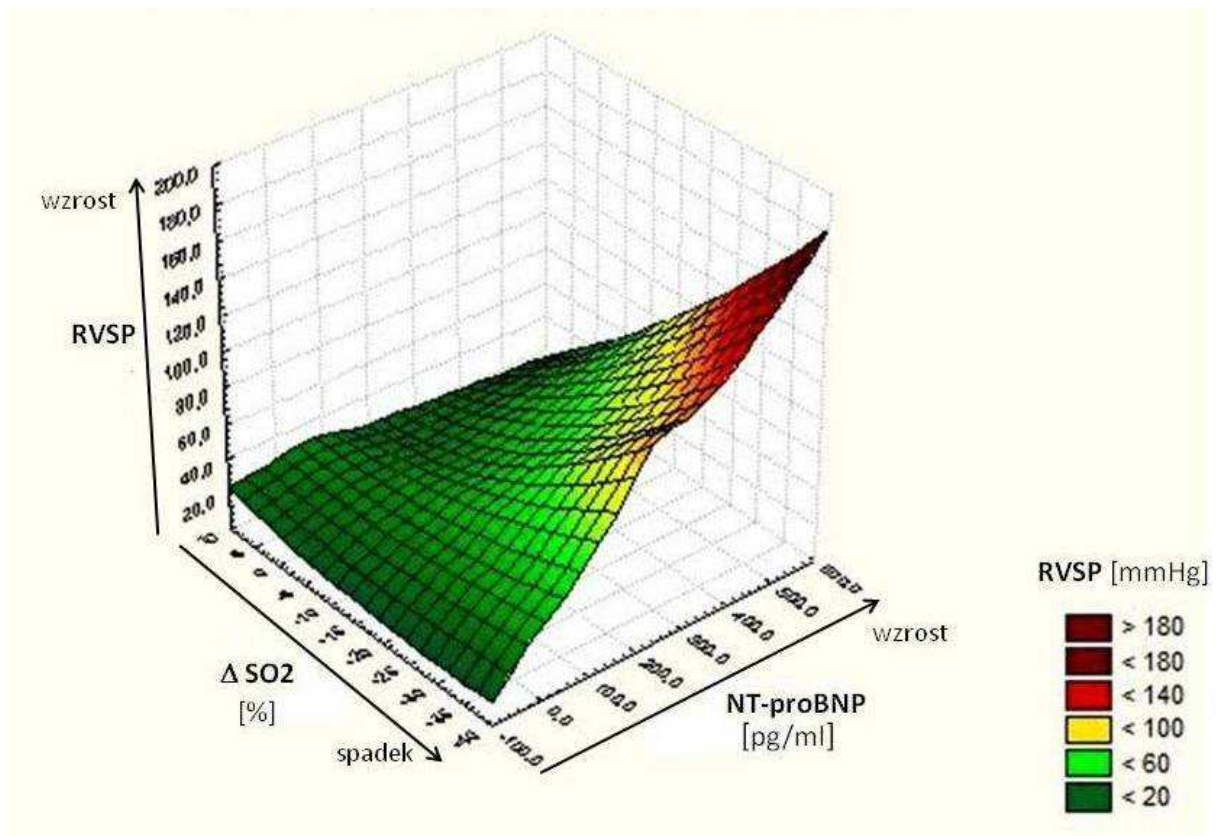
R= 0,95476193; R <sup>2</sup> = 0,91157035; Skorygowany R <sup>2</sup> = 0,87367193 F(3,7)= 24,053; p < 0,00046; Błąd std. estymacji (Se): 6,5076 Warunek: BODE $\geq 7$						
	b*	Bł. std. z b*	b	Bł. std. z b (Sb)	t	p
<b>Wyraz wolny</b>			-92,2561	30,23029	-3,05178	0,018537
<b>PCO2</b>	0,608932	0,125428	1,1942	0,24597	4,85484	0,001846
<b>NT-proBNP</b>	1,015314	0,122607	0,1075	0,01298	8,28104	0,000073
<b>BODE <math>\geq 7</math></b>	0,330223	0,119934	8,7937	3,19379	2,75338	0,028366

W badanym modelu największy współczynnik b\* ma zmienna NT-proBNP, co oznacza, że ma największy wpływ na wartość RVSP. W większości przypadków wyższemu stężeniu NT-proBNP i wyższym wartościom PCO2 towarzyszyło wyższe ciśnienie RVSP. Zaobserwowano również przypadki, w których niskiemu stężeniu NT-proBNP i wyższym wartościom PCO2 towarzyszyło wyższe ciśnienie RVSP.

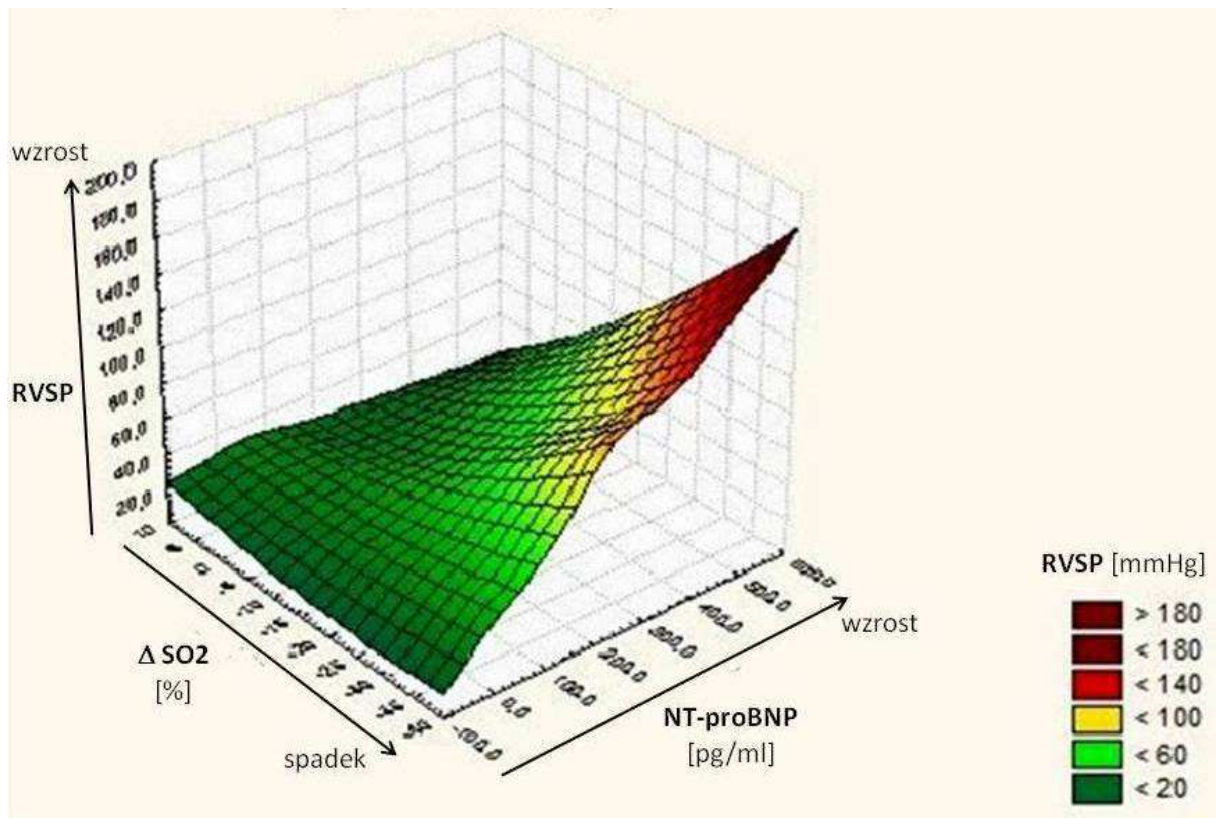
Skorygowany współczynnik determinacji R<sup>2</sup> określający dopasowanie modelu wynosi około 87,4% (R<sup>2</sup>= 0,87367193). Stworzony model wyjaśnia więc około 87,4% zmienności zmiennej zależnej RVSP. Stwierdzono istotność modelu (p< 0,05).

Zależność tą przedstawiono graficznie na rycinie 17.

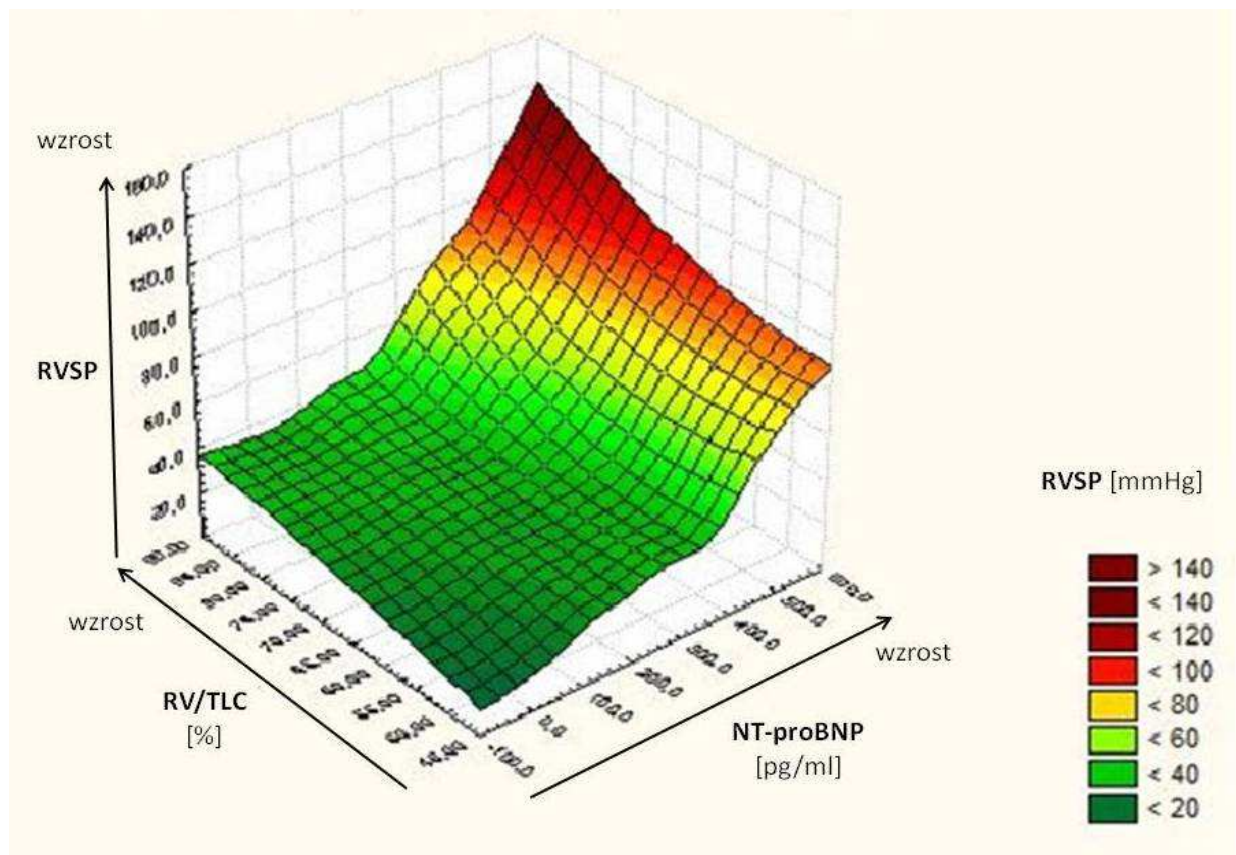
Rycina 14 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP,  $\Delta$  SO<sub>2</sub> i RVSP



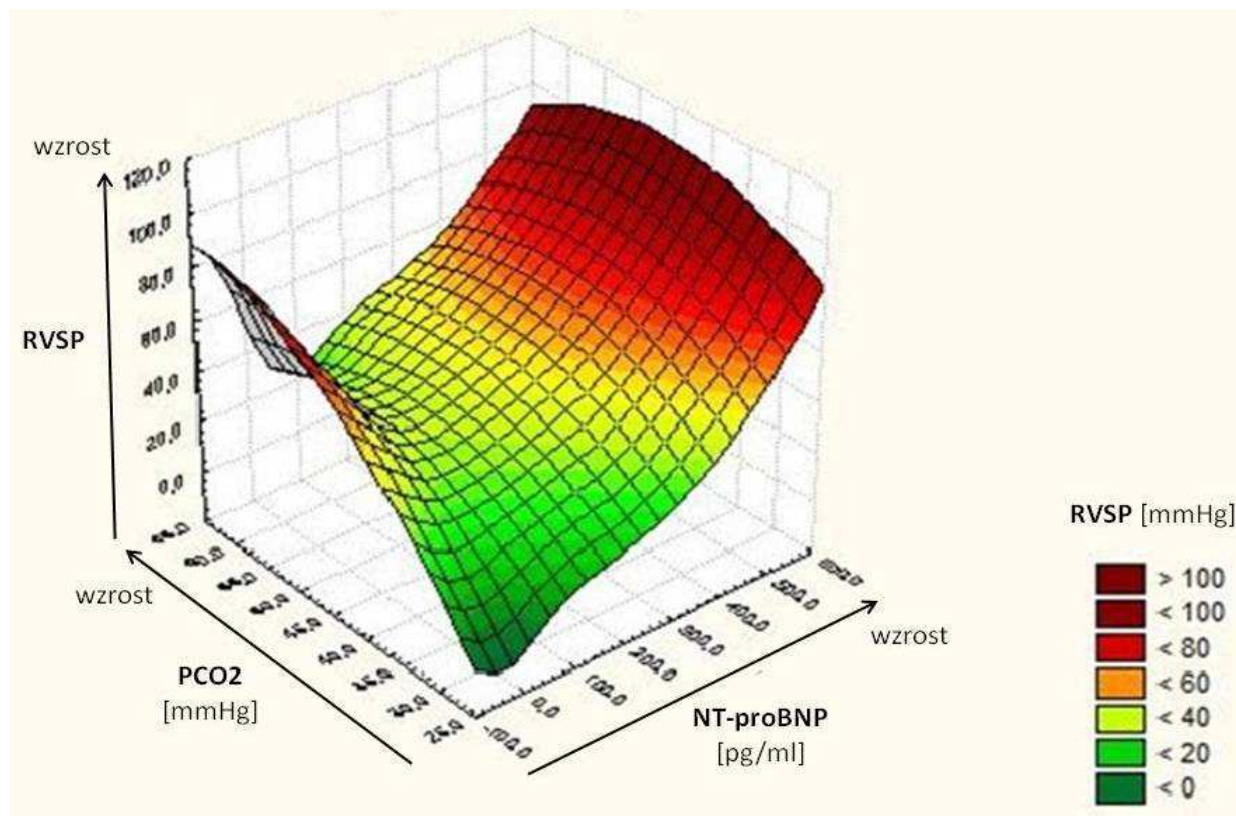
Rycina 15 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP, ujemnego  $\Delta$  SO<sub>2</sub> i RVSP



Rycina 16 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP, RV/TLC i RVSP



Rycina 17 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP, PCO2 i RVSP w grupie z BODE  $\geq 7$



#### **4.10.5 Podsumowanie analizy wieloczynnikowej**

W każdym z przeanalizowanych modeli, ocena wyników pozwala stwierdzić istotność wpływu wszystkich zmiennych umieszczonych w modelach przedstawionych wyżej, na wartość RVSP.

W badanych modelach największy współczynnik  $b^*$  miała zmienna NT-proBNP, co oznacza, że miała największy wpływ na wartość RVSP. Wyższym stężeniom NT-proBNP towarzyszyło wyższe ciśnienie RVSP.

Modele te wyjaśniają część zmienności RVSP. Świadczą o tym współczynniki determinacji  $R^2$  (od 43,3% do 87,4% w zależności od analizowanych parametrów).

## 5 Dyskusja

### 5.1 Wybór tematu

Aktualnie prognozuje się, że za niespełna dwadzieścia lat POChP będzie trzecią co do częstości przyczyną zgonów na świecie. (3) W związku z szybko wzrastającą chorobowością i śmiertelnością z powodu tej patologii, konieczne jest podjęcie odpowiednich działań mających na celu jej prewencję, szybkie wykrywanie oraz wdrożenie właściwej, wielodyscyplinarnej opieki nad chorymi. Kolejne wytyczne GOLD coraz mocniej zwracają uwagę na choroby współistniejące z POChP, pogarszające jej przebieg, mogące wpływać na sposób leczenia i wymagające kompleksowego podejścia. Rutynowo powinno się więc poszukiwać tych dodatkowych patologii. Prawidłowe ich leczenie wpływa bowiem korzystnie także na przebieg samego POChP. Jedną z tych chorób, mającą swoje podłoże w niekorzystnych procesach zachodzących w przebiegu POChP, jest nadciśnienie płucne. Częstość jego występowania w tej grupie pacjentów trudno dokładnie określić. Według dostępnych szacunków, przyjmując różne kryteria rozpoznania, nadciśnienie płucne dotyczy 35-91% chorych na POChP. (44; 105) Choć w większości przypadków występuje w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, (106; 105) to z pewnością dodatkowo wpływa w negatywny sposób na przebieg choroby obturacyjnej, zwiększając liczbę hospitalizacji oraz pogarszając rokowanie. (15; 16; 53) Jego obecność ma istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji o przewlekłej tlenoterapii domowej (DLT). Pacjenci obciążeni nadciśnieniem płucnym wykazują dodatkowe upośledzenie aktywności w związku z bardziej nasilonymi objawami, w tym głównie dusznością. Konieczne jest zatem potwierdzenie obecności nadciśnienia płucnego u danej osoby, nie tylko w aspekcie kwalifikacji do DLT, ale również przy podejmowaniu decyzji odnośnie ewentualnych modyfikacji terapii POChP. Narastająca duszność w POChP może być bowiem związana właśnie z nadciśnieniem płucnym i niekoniecznie jest wynikiem wyłącznie progresji zmian oskrzelowych.

Nadciśnienie płucne u chorych na POChP rozwija się skrycie, początkowo występując tylko podczas wysiłku. Stopniowo jednak zaczyna się utrwalać i obecne jest



również w spoczynku. (107) Ważne byłoby więc jego wczesne wykrycie, szczególnie tzw. postaci nieproporcjonalnej, już we wstępnej fazie, aby we właściwym momencie, jak najwcześniej wdrożyć dodatkowe działania, np. DLT, dostosowanie planów rehabilitacji, ewentualne poszukiwanie innej przyczyny nadciśnienia płucnego. W niedalekiej przyszłości możliwe, że skutecznym okaże się zastosowanie nowych, specyficznych leków.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym służącym w praktyce wykrywaniu nadciśnienia płucnego jest echokardiografia. Wiarygodna ocena wymaga jednak dobrego sprzętu i doświadczonego lekarza. W związku z tym, dostępność do tego typu diagnostyki może być nadal ograniczona. Istnieje więc potrzeba poszukiwania innej, szeroko dostępnej, szybkiej i stosunkowo taniej metody o podobnej czułości i swoistości, która mogłaby być pierwszym krokiem diagnostycznym. Test ten powinien być skutecznym badaniem przesiewowym, mogącym z wysokim prawdopodobieństwem wskazać chorych z nadciśnieniem płucnym, wymagających dodatkowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Takim markerem mógłby potencjalnie być NT-proBNP, wykorzystywany obecnie w diagnostyce niewydolności lewokomorowej serca, szczególnie jej ostrej postaci. (95) Chorzy na POChP z podejrzeniem nadciśnienia płucnego powinni być skierowani do ośrodka dysponującego właściwą diagnostyką echokardiograficzną, w celu przeprowadzenia szczegółowej oceny.

Problem nadciśnienia płucnego pojawia się w ostatnich latach dość często w literaturze. Stosunkowo mało jest jednak badań zajmujących się tym zagadnieniem w grupie chorych na POChP. Jeszcze mniej jest doniesień mówiących o znaczeniu diagnostycznym peptydów natriuretycznych u tych pacjentów. Większość z dostępnych badań dotyczy oceny przydatności BNP, a nie fragmentu N-końcowego propeptydu B, który wydaje się być bardziej stabilnym i wiarygodnym markerem laboratoryjnym. (84) Część z tych badań odwołuje się do chorych z różnymi patologiami płucnymi, wśród których tylko pewną grupę stanowią pacjenci z POChP, co utrudnia wyciąganie właściwych, jednoznacznych wniosków. (98) Jeszcze trudniej odnaleźć badanie, które zajmowałoby się chorymi na POChP w populacji polskiej, oceniające rolę NT-proBNP w diagnostyce

nadciśnienia płucnego.

Powyższe obserwacje były powodem zajęcia się zagadnieniem nadciśnienia płucnego u pacjentów z POChP i próby określenia znaczenia NT-proBNP, jako potencjalnego markera tej patologii.

## **5.2 Dobór grupy badanej**

Pacjenci włączeni do badania mieli rozpoznaną POChP na podstawie wytycznych GOLD z 2007r., w stopniu co najmniej umiarkowanym i byli w stabilnym okresie choroby. Z badania wyłączono chorych z najłagodniejszym nasileniem POChP, ze względu na to, że nadciśnienie płucne częściej występuje w bardziej zaawansowanych stadiach choroby podstawowej. (44)

W badaniu zastosowano dość restrykcyjne kryteria wykluczenia, mające na celu z jednej strony wyeliminowanie innych, potencjalnych przyczyn nadciśnienia płucnego (głównie wynikających z dysfunkcji lewej części serca), a z drugiej, zminimalizowanie wpływu dodatkowych czynników na stężenie NT-proBNP. Z badania wykluczono więc przede wszystkim osoby z obecnością istotnej patologii lewokomorowej serca, niekontrolowanym, ciężkim nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością nerek oraz ze znaczną otyłością (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>). Dzięki temu uzyskano dość jednorodną grupę badanych.

Żaden z pacjentów przed włączeniem do badania nie otrzymywał przewlekłej tlenoterapii. W ten sposób wyeliminowano wpływ tego czynnika na przebieg nadciśnienia płucnego. Terapia choroby obturacyjnej była prowadzona w sposób typowy, zalecany dla danego stopnia choroby. Leczenie POChP i patologii towarzyszących nie było modyfikowane w okresie bezpośrednio poprzedzającym udział w badaniu.

W badanej populacji mężczyźni stanowili zdecydowaną większość (75%). Nie stwierdzono jednak istotnych różnic między kobietami i mężczyznami w zakresie wieku i indeksu masy ciała (BMI). Mężczyźni natomiast istotnie więcej wypalili papierosów. Grupa badana pod tymi względami charakteryzowała się więc podobnymi cechami, jak populacja ogólna chorych na POChP. (1; 4)

## 5.3 Omówienie wyników

### 5.3.1 Ocena zaawansowania POChP i rokowania badanych

W badaniu dokonano szerokiej oceny zaawansowania choroby obturacyjnej, wykraczającej poza pomiar wyłącznie parametrów spirometrycznych. Wykonano bodypletyzmografię z oceną m. in. cech hiperinflacji, pomiar pojemności dyfuzyjnej tlenu węgla, badanie gazometryczne krwi tętniczej, test wysiłkowy 6- minutowego chodu z określeniem zmian ciśnienia tętniczego, częstości rytmu serca oraz saturacji. Dzięki tym testom określono szczegółowe parametry wentylacyjne układu oddechowego i dyfuzję pęcherzykowo-włośniczkową, podstawowy stopień zaawansowania POChP wg GOLD, wydolność układu oddechowego, wydolność wysiłkową z oceną wpływu tego wysiłku na układ krążenia. Do oceny rokowania pacjentów użyto prognostycznej skali BODE, zaproponowanej przez Celli i wsp. (14) Do części analiz wyróżniono dwie grupy chorych o różnym stopniu ciężkości POChP wg wytycznych GOLD (2 i 3 + 4). Celem tego działania było porównanie chorych, głównie pod względem występowania nadciśnienia płucnego i ocena przydatności oznaczania NT-proBNP jako markera przesiewowego tej patologii, w grupach charakteryzujących się różną ciężkością choroby obturacyjnej. Stopień GOLD służąc podstawowej, wstępnej ocenie pacjentów z POChP, jest zawsze oceniany i wskazuje odpowiednią, zalecaną terapię.

W badanej populacji dominowały cechy nadmiernego zalegania powietrza w układzie oddechowym z efektem rozdęcia płuc (istotnie bardziej nasilone w grupie z GOLD 3 + 4) oraz obniżenie pojemności dyfuzyjnej tlenu węgla. 35% spośród badanych spełniło kryteria rozpoznania niewydolności oddechowej na podstawie pomiaru spoczynkowego PO<sub>2</sub> w krwi tętniczej. Z tej grupy u 86% rozpoznano całkowitą niewydolność oddechową, tzn. z retencją CO<sub>2</sub>, wyrażoną poprzez prężność tego gazu we krwi, wynoszącą co najmniej 45 mmHg.

Wykonując test 6- minutowego chodu oprócz dystansu, określono również zmienność podstawowych parametrów krążeniowych oraz saturacji. W ten sposób sprawdzono stan rezerw organizmu, szczególnie w zakresie wymiany gazowej. U większości pacjentów (53%)

zarejestrowano spadek saturacji o co najmniej 1%, z tego u 61% spadek ten był znaczący i wynosił co najmniej 4%.

Najgorszym rokowaniem określonym wg skali BODE ( $\geq 7$ ), charakteryzowała się grupa 27,5% badanych, natomiast najkorzystniejszym (0-2) zaledwie 2,5%. Istotnie gorsze rokowanie (średnio BODE 5,5) miała podgrupa badanych z GOLD (3 + 4) w porównaniu z podgrupą GOLD 2 (średnio BODE 4). Na tej podstawie obie podgrupy można zaklasyfikować do kategorii prognostycznych istotnie różniących się rokowaniem zgodnie z wynikami badania Celli i wsp. (14)

### **5.3.2 Ocena krążenia płucnego**

Do oceny ciśnienia płucnego wykorzystano metodę echokardiograficzną, jako stosunkowo dokładną i nieinwazyjną. Posłużono się przede wszystkim pomiarami ciśnienia skurczowego w prawej komorze (odzwierciedlającego ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej) oraz czasu przyspieszenia fali napływu do tętnicy płucnej przez zastawkę płucną, jako parametrem uzupełniającym. Pomiary te są wykorzystywane w tym celu również w codziennej praktyce klinicznej. W związku z analizą zjawisk pośrednich, nadciśnienie płucne tą metodą można wyznaczyć z pewnym przybliżeniem. Taka informacja wydaje się jednak wystarczająca do podjęcia odpowiednich działań terapeutycznych, jednak pod warunkiem dysponowania dodatkowymi informacjami, przede wszystkim szczegółowymi danymi o zaawansowaniu choroby obturacyjnej.

Biorąc pod uwagę umiarkowane i wysokie prawdopodobieństwo rozpoznania nadciśnienia płucnego na podstawie wartości RVSP za wystarczające wykładniki stwierdzenia tej patologii, w aktualnym badaniu kryterium to spełniło 32,5% badanych. Odpowiada to w przybliżeniu dolnej granicy zakresu występowania nadciśnienia płucnego podawanego w piśmiennictwie. (44) Stosunkowo mniejszy odsetek osób z podwyższonym ciśnieniem płucnym w badanej grupie wynikać może z przyjętych kryteriów, które spowodowały wykluczenie części chorych, potencjalnie obarczonych nadciśnieniem płucnym, a także z zastosowanej metody diagnostycznej. Zgodnie z oceną dokonaną przez

Fishera i wsp., w trakcie pomiarów echokardiograficznych ciśnienia płucnego, częściej dochodziło do jego niedoszacowania, niż zawyżenia. (28)

### **5.3.3 Analiza NT-proBNP**

W badanej grupie stężenia NT-proBNP mieściły się w zakresie od 7,4 do 507,8 pg/ml. Nie różniły się istotnie między kobietami i mężczyznami oraz osobami otyłymi i bez otyłości. Na podstawie dostępnych badań wiadomo, że stężenie fragmentu N-końcowego propeptydu natriuretycznego B jest wyższe u kobiet, a niższe u osób otyłych. (85; 86; 108) Różnica wyników aktualnej pracy, w stosunku do danych literaturowych dotyczących płci, może wynikać z małej liczebności kobiet. Aby uniknąć wpływu nadmiernej masy ciała na wyniki stężenia NT-proBNP, przyjęto kryterium wyłączenia, eliminujące osoby ze znaczną otyłością, tzn. z BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>. Porównywalne z literaturą wyniki uzyskano w odniesieniu do wieku badanych. Istotnie wyższe wartości NT-proBNP stwierdzono u osób ≥ 65 r.ż. (85; 86)

W aktualnym badaniu założono, że osoby z cechami podwyższonego ciśnienia płucnego, stwierdzonego na podstawie podstawowych parametrów echokardiograficznych, tzn. RVSP i PV-AccT, mają wyższe stężenie NT-proBNP. Hipotezę tę oparto na dotychczasowych doniesieniach literaturowych, dotyczących przede wszystkim stężenia BNP u osób z różnymi chorobami płuc, nie tylko POChP. Bozkanat i wsp. w swej pracy oceniającej znaczenie peptydu natriuretycznego B wśród 38 pacjentów z POChP, stwierdzili istotnie wyższe jego stężenie w grupie osób z cechami serca płucnego i z podwyższonym ciśnieniem płucnym, w porównaniu z osobami bez tych cech. W badaniu tym podziału pacjentów dokonano łącząc obecność klinicznych, radiologicznych i elektrokardiograficznych cech niewydolności i przeciążenia prawej komory z echokardiograficznie zmierzonym, zwiększonym ciśnieniem płucnym. (99) W aktualnej pracy porównywane podgrupy wyróżniono na podstawie pomiarów RVSP oraz PV-AccT, biorąc pod uwagę podstawową metodę oceny ciężkości choroby wg GOLD. Posłużono się wartością graniczną dla przedziałów prawdopodobieństwa rozpoznania nadciśnienia płucnego wg RVSP (niskie vs umiarkowane i wysokie) oraz uznanymi normami dla czasu akceleracji fali napływu płucnego.

(Tabela 5) W badaniu przeprowadzonym przez Ishii i wsp. stwierdzono istotną, dodatnią korelację BNP między innymi ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej mPAP ( $r= 0,62$ ;  $p= 0,0002$ ), zmierzonym w trakcie cewnikowania prawostronnego serca u 31 pacjentów z różnymi chorobami płuc (przebytą gruźlicą płuc, POChP, włóknieniem śródmiąższowym). (109) Inoue i wsp. w swej pracy opisali występowanie istotniejszej, dodatniej zależności między BNP i ciśnieniem skurczowym w tętnicy płucnej (sPAP), zmierzonym przy użyciu echokardiografii, wykorzystując standardową metodę opartą na ocenie prędkości fali zwrotnej trójdzielnej (TVIV) i ciśnienia w prawym przedsionku (RAP). Grupę badaną stanowiło 32 pacjentów z POChP, będących w różnych stadiach ciężkości choroby wg GOLD (1 - 4), u których nie stwierdzono objawów klinicznych nadciśnienia płucnego. U 15,6% badanych zaobserwowano natomiast echokardiograficzne cechy nadciśnienia płucnego (sPAP > 35 mmHg). Nie stwierdzono korelacji między BNP, a parametrami wentylacyjnymi, PO<sub>2</sub> i PCO<sub>2</sub>. Wysłunięto wniosek, że BNP może być użytecznym markerem bezobjawowego nadciśnienia płucnego u pacjentów z POChP. (110) W badaniu Stolz i wsp. stężenie BNP nie różniło się znacząco między grupami pacjentów z zaostrzeniem POChP (FEV<sub>1</sub> % w.n.  $41 \pm 17$ ) bez i z nadciśnieniem płucnym, które zdefiniowano jako RVSP > 35 mmHg w standardowej ocenie echokardiograficznej. Stwierdzono natomiast istotnie wyższe wartości BNP u tych chorych w trakcie zaostrzenia, w porównaniu z okresem zdrowienia. Badacze wysunęli hipotezę, że wyjaśnieniem tego zjawiska może być skurcz tętniczek płucnych w mechanizmie niedotlenienia i w ten sposób wywołanie wzrostu ciśnienia płucnego i wtórnie zwiększenie obciążenia serca. (111) Należy zwrócić uwagę, że w badaniu tym brali udział pacjenci głównie w 2 i 3 stopniu ciężkości POChP wg GOLD. Istotną, dodatnią korelację stwierdzono między NT-proBNP, a RVSP w niedawno opublikowanym badaniu Chi i wsp., w którym oceniono pacjentów z POChP w stopniu (2 - 4) wg GOLD. 65,6% stanowili pacjenci z co najmniej ciężkim stopniem choroby. Zależność tą zaobserwowano w całej badanej grupie. (112)

W badaniu własnym nie zaobserwowano istotnych różnic w stężeniu NT-proBNP między podgrupami wyodrębnionymi według określonych wartości RVSP i PV-AccT w całej

ocenianej populacji. Różnicę taką w odniesieniu do RVSP stwierdzono natomiast w podgrupie pacjentów z co najmniej ciężkim stopniem POChP wg GOLD (3 + 4). Wyższe stężenie NT-proBNP występowało u osób z wyższym ciśnieniem RVSP, wskazującym na obecność nadciśnienia płucnego (> 36 mmHg). Brak różnic w stężeniu NT-proBNP między podgrupami badanych wyróżnionymi wg czasu akceleracji, może być związany z mniejszą dokładnością tego parametru echokardiograficznego, w odniesieniu do prognozowania na jego podstawie wartości ciśnienia płucnego.

Zmierzone stężenie NT-proBNP w osoczu krwi nie różniło się między podgrupami pacjentów wyodrębnionymi według różnych parametrów czynnościowych, stopnia ciężkości POChP wg GOLD oraz rokowania wg skali BODE, w całej grupie badanej, jak i w podgrupie ze stopniem GOLD (3 + 4).

Na podstawie uzyskanych wyników przeprowadzonych analiz oceniających występowanie różnic stężeń NT-proBNP między badanymi, podzielonymi wg różnych parametrów i kryteriów można sądzić, że klinicznie ważny związek istnieje tylko między NT-proBNP, a RVSP u pacjentów z ciężkim i bardzo ciężkim stopniem POChP wg GOLD. Oznacza to istotny wpływ RVSP na wartość NT-proBNP w tej grupie pacjentów, niezaburzony w znaczący sposób przez oddziaływanie innych, ocenianych w tym badaniu parametrów.

Stwierdzenie istotnej korelacji stężenia NT-proBNP z ciśnieniem RVSP wyłącznie w grupie osób z co najmniej ciężkim stopniem zaawansowania POChP wg GOLD, jeszcze bardziej wskazuje na ścisły związek tych dwóch parametrów, właśnie w wyższym stopniu ciężkości choroby obturacyjnej. Relacja taka oznacza wzrost stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu B w sytuacji występowania zwiększonego ciśnienia płucnego.

Zależność ta umożliwiła wyznaczenie punktu odcięcia dla wartości NT-proBNP z wysoką czułością (90,9%), jednak z umiarkowaną swoistością (58,8%). Wyniósł on 31,1 pg/ml. Wartość ta pozwala odróżnić chorych z niskim od umiarkowanego i wysokiego prawdopodobieństwa rozpoznania nadciśnienia płucnego, odnoszonego do wartości RVSP,

dysponując wyłącznie pomiarem NT-proBNP w grupie GOLD (3 + 4). Posługiwanie się tą wartością umożliwiłoby wyróżnienie grupy chorych na POChP o prawdopodobnie podwyższonym ciśnieniu płucnym. Szczególnie te osoby powinny być poddane dalszej, szczegółowej diagnostyce. Leuchte i wsp. w swym badaniu określili punkt odcięcia dla BNP na poziomie 33 pg/ml. Wartość ta z 87% czułością i 81% swoistością wyróżniała pacjentów z nadciśnieniem płucnym, zdefiniowanym na podstawie mPAP wynoszącym > 35 mmHg, zmierzonym podczas cewnikowania prawostronnego serca. Kryterium to spełniło 26,7% pacjentów. Grupę badaną tworzyli pacjenci z różnymi chorobami układu oddechowego, zarówno obturacyjnymi, jak i restrykcyjnymi. Badani z rozpoznaniem POChP stanowili zaledwie 25,6% całej grupy, z których 8,9% miało stwierdzone istotne nadciśnienie płucne.

(98)

W związku ze stosunkowo małą liczebnością badanych w pracy własnej, wartość wyznaczonego optymalnego punktu odcięcia dla NT-proBNP może w pewnym stopniu różnić się od tej, którą można by wyznaczyć oceniając większą grupę chorych z POChP, spełniających założone kryteria. Wartość ta może wydawać się stosunkowo niska, szczególnie w porównaniu z wynikiem uzyskanym przez zespół Leuchte, mając na uwadze fizjologicznie wyższe wartości NT-proBNP niż BNP. Ze względu jednak na inny schemat badania, bardziej zróżnicowaną grupę uczestników oraz zastosowaną wyższą niż 25 mmHg wartość diagnostyczną mPAP dla rozpoznania nadciśnienia płucnego, porównanie takie należy interpretować z ostrożnością. Z pewnością jednak konieczne jest przeprowadzenie badań w szerszej populacji, w celu potwierdzenia lub skorygowania wartości progowej dla NT-proBNP.

Stwierdzenie istotnej ujemnej korelacji stężenia NT-proBNP z pojemnością dyfuzyjną CO, mając na uwadze ścisły związek NT-proBNP z RVSP w cięższych stopniach POChP, sugeruje występowanie wyższego ciśnienia płucnego w grupie pacjentów z upośledzoną dyfuzją. Ma to swoje uzasadnienie w patofizjologii POChP i wtórnego do niego nadciśnienia płucnego. W wyniku niszczenia struktur mięszu płucnego w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego, dochodzi stopniowo do zaburzeń architektury tkanki płucnej,



zmniejszenia liczby pęcherzyków płucnych, a co za tym idzie do zmniejszenia powierzchni wymiany gazowej. Konsekwencją tego mechanizmu jest również uszkodzenie płucnego układu krążenia. Prowadzi to do zwiększenia oporu naczyniowego i wzrostu ciśnienia w tym krążeniu. (31) Dodatkowo pewne obszary płuc podlegają gorszej wentylacji. W związku z tym dochodzi w tych miejscach do odruchowych mechanizmów zapobiegających perfuzji nieefektywnie wentylowanych obszarów płuc, jeszcze bardziej zwiększając opór naczyniowy. (48) W efekcie obserwujemy zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej tlenu, co w początkowym okresie ujawnia się w postaci obniżonego DLCO, przy zachowanej jeszcze wydolności oddechowej oraz stopniowy wzrost ciśnienia płucnego. Jednakże już na tym etapie mogą występować okresowe, krótkotrwałe epizody hipoksji (podczas wysiłku, snu), stymulujące komórki śródbłonna do wydzielania cytokin, prowadzących do przebudowy ściany naczyń płucnych. (113) Obniżenie DLCO jest czułym markerem nieprawidłowości na poziomie bariery pęcherzykowo-wołniczkowej i zwykle wyprzedza kliniczne efekty tego zjawiska, pod postacią przewlekłej niewydolności oddechowej. Równoczesna ocena DLCO i NT-proBNP może więc zwiększyć szanse na prawidłowe wytypowanie pacjentów zagrożonych rozwojem nadciśnienia płucnego.

Uzyskane w badaniu wyniki nie umożliwiają potwierdzenia hipotezy o znaczeniu rokowniczym NT-proBNP. Świadczą o tym szczególnie:

- brak istotnych różnic stężenia NT-proBNP między podgrupami wyróżnionymi wg stopnia ciężkości GOLD (2 vs 3 + 4), przy stwierdzonym istotnie gorszym rokowaniu grupy o bardziej zaawansowanej chorobie wg tego kryterium
- brak różnic stężenia NT-proBNP między poszczególnymi kategoriami BODE w całej grupie badanej, jak i w podgrupie z GOLD (3 + 4)
- brak istotnych korelacji NT-proBNP z BODE

W badaniu tym w celu oceny znaczenia rokowniczego NT-proBNP posłużono się uznaną, prognostyczną skalą BODE. Przeanalizowano wzajemne relacje NT-proBNP z wartościami punktowymi w tej skali. Zastosowano tu więc metodę pośrednią oceny prognostycznej, bazując na innym parametrze określającym rokowanie. Wysłunięte na tej

podstawie wnioski trzeba interpretować więc z ostrożnością. Najbardziej wiarygodna byłaby długoterminowa obserwacja pacjentów. Taką metodę zastosowała Stolz i wsp., badając 208 pacjentów z zaostrzeniem POChP. Poddając tych pacjentów 2-letniej obserwacji, oceniono znaczenie rokownicze BNP. Nie stwierdzono jednak, aby parametr ten przewidywał śmiertelność, zarówno krótko, jak i długoterminową. (111) We wspomnianym już badaniu Leuchte i wsp., oceniającym dość heterogenną grupę pacjentów, stwierdzono znacząco wyższe wartości stężenia BNP i wyższe ciśnienie płucne z istotnie upośledzoną funkcją prawej komory u osób, które zmarły w trakcie obserwacji, w porównaniu z pozostałymi pacjentami, w całej badanej populacji. Potwierdziło się to również w wyróżnionej podgrupie pacjentów z POChP. Na tej podstawie wysunięto więc wniosek, że BNP może być użytecznym markerem prognostycznym w grupie pacjentów z chorobami płuc. (98) Nie odnaleziono badania określającego znaczenie prognostyczne NT-proBNP na podstawie oceny przeżycia, wyłącznie w grupie pacjentów z POChP. W związku z tym, aby wysunąć jednoznaczne i właściwe wnioski odnośnie roli rokowniczej NT-proBNP, konieczne jest przeprowadzenie takiego badania.

#### **5.3.4 Analiza RVSP**

Zakres ciśnień RVSP w badanej grupie mieścił się w zakresie od 15 do 85,2 mmHg. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach RVSP w podgrupach wiekowych, między mężczyznami i kobietami oraz między osobami z otyłością i bez niej.

Istotnie wyższe wartości RVSP zaobserwowane w grupie badanych z ciężkiego stopnia obniżoną pojemnością dyfuzyjną CO potwierdzają rozważania, dokonane wcześniej na temat NT-proBNP. Przemawia za tym również stwierdzona istotna zależność między RVSP i DLCO. To właśnie u pacjentów z niskimi wartościami DLCO można spodziewać się zwiększonego ciśnienia płucnego, początkowo występującego zapewne tylko podczas wysiłku, a następnie ulegającego stopniowemu utrwaleniu, nasileniu i obecnemu również w spoczynku. Taki związek z wysiłkiem zaobserwowano w aktualnym badaniu. Wyższe wartości RVSP stwierdzono bowiem u badanych, u których podczas testu 6-minutowego chodu wystąpił wyższy wzrost tętna i skurczowego ciśnienia tętniczego. Wydaje się więc, że

u osób w ten sposób reagujące na wysiłek, częściej możemy spodziewać się obecności nadciśnienia płucnego, prawdopodobnie nie zawsze uchwytne również w spoczynku. Potwierdzeniem tego w aktualnym badaniu może być także tendencja, na pograniczu istotności statystycznej, do występowania krótszego dystansu w teście chodu u osób z wyższym RVSP. Koresponduje to z wynikiem uzyskanym przez Leuchte w całej grupie badanej 176 pacjentów z różnymi chorobami układu oddechowego, w tym m.in z POChP. (98) Kessler i wsp. badając 131 pacjentów z POChP w stabilnym okresie choroby zauważyli, że osoby, u których na początku obserwacji zarejestrowano podwyższone ciśnienie płucne podczas wysiłku ( $PAP \geq 30$  mmHg), w czasie cewnikowania prawostronnego serca, miały większą skłonność do rozwoju nadciśnienia płucnego spoczynkowego. (107) Temat ten wymaga dalszych badań i analizy szerszej populacji.

W obecnym badaniu zauważono, że badani o najgorszym rokowaniu ocenionym wg skali BODE, charakteryzowali się wyższym ciśnieniem RVSP. Można by więc pośrednio przypuszczać o rokowniczym znaczeniu tego parametru hemodynamicznego. Brak jednak przewidywalnej jego zmienności względem punktacji w tej skali, świadczy prawdopodobnie o bardziej złożonej zależności i posługiwanie się samym RVSP, może nie być wystarczające w ocenie prognostycznej. Możliwe jednak, że połączenie skali BODE z RVSP, jako wskaźnikiem nadciśnienia płucnego, mogłoby poprawić ocenę rokowania pacjentów z POChP.

### **5.3.5 Analiza wieloczynnikowa zależności NT-proBNP i innych badanych parametrów z RVSP**

W pracy przeanalizowano zależność między stężeniem NT-proBNP i wartościami ocenianych parametrów czynnościowych, a RVSP. Założeniem analizy było poszukiwanie dodatkowych czynników, które w połączeniu z NT-proBNP mogłyby pomóc przewidzieć wartość ciśnienia RVSP, u pacjentów z co najmniej umiarkowanym stopniem ciężkości POChP wg GOLD. W ten sposób można by wyróżnić pacjentów, u których przypuszczalnie występuje podwyższone ciśnienie płucne. W dostępnej literaturze nie znaleziono pracy, która tak kompleksowo analizowałaby ten problem. Potwierdzenie hipotezy badawczej powinno

zwrócić uwagę na potencjalną użyteczność stężenia NT-proBNP jako markera nadciśnienia płucnego u chorych w różnym stopniu zaawansowania POChP. Mogłoby to rozszerzyć jego zastosowanie również poza grupę pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP, tym bardziej, że test ten jest prosty do wykonania i nieinwazyjny.

Temat oceny wieloczynnikowej chorych na POChP w kontekście nadciśnienia płucnego, z zastosowaniem jednak innych parametrów podjęli Bishop i wsp. W swej pracy autorzy ocenili łączną zależność parametrów gazometrii krwi tętniczej i objętości wentylacyjnych płuc z ciśnieniem płucnym. W przeprowadzonej analizie określono, że badane parametry korelowały z wartością ciśnienia płucnego, wyjaśniając w niespełna 50% jego zmienność. (114)

W badaniu własnym istotne korelacje z RVSP wystąpiły w połączeniu stężenia NT-proBNP z wartościami zmiany saturacji podczas testu 6 minutowego chodu. Połączenie tych parametrów wyjaśniało 47,6% zmienności RVSP. Biorąc pod uwagę jedynie zakres wartości ujemnych zmiany saturacji, tzn. wyłącznie jej spadki w trakcie 6-MWT i wzrost stężenia NT-proBNP, odsetek ten wyniósł 54,9%.

Istotną zależność stwierdzono również w odniesieniu do parametru rozdęcia płuc wyrażonego za pomocą RV/TLC% wraz z NT-proBNP. Takie połączenie wyjaśniło jednak zmienności RVSP tylko w około 43,3%.

Najlepiej zmienność RVSP potrafiło przewidzieć połączenie NT-proBNP i wartości PCO<sub>2</sub> z gazometrii tętniczej, w grupie pacjentów z punktacją w skali BODE  $\geq 7$ , bo aż w 87,4%. Jest to połączenie tak na prawdę kilku czynników, gdyż już sama skala BODE zawiera w sobie ocenę 4 parametrów. Prawdopodobnie tym można wyjaśnić tak wysoki, w porównaniu z poprzednimi modelami, stopień dopasowania wartości RVSP. Dzięki temu w bardziej wiarygodny i dokładny sposób można wyróżnić chorych z potencjalnie wysokim ciśnieniem płucnym. Potwierdza się również fakt wpływu kwasicy, wyrażonej tutaj pośrednio jako podwyższone PCO<sub>2</sub>, na wysokość ciśnienia płucnego. Warto również zauważyć, że brane pod uwagę parametry określają zmienność ciśnienia płucnego w grupie pacjentów

z najgorszym rokowaniem określonym wg skali BODE.

Nie do końca jasna pozostaje jednak zaobserwowana tendencja do występowania zwiększonego ciśnienia RVSP u części osób z wyższą prężnością dwutlenku węgla przy stosunkowo niskich wartościach NT-proBNP. Być może wyjaśnieniem tego zjawiska jest szybsza zmienność PCO<sub>2</sub> w porównaniu do stężenia NT-proBNP lub nastąpił jeszcze wpływ innego czynnika, którego nie udało się ustalić. Problem ten wymaga wyjaśnienia.

Uzyskane wyniki wskazują na konieczność i przydatność oceny parametrów wysiłkowych i wydolności oddechowej, oraz cech rozdęcia płuc i kalkulacji punktacji w skali BODE w połączeniu z NT-proBNP, w diagnostyce nadciśnienia płucnego wśród pacjentów z co najmniej umiarkowanym stopniem ciężkości POChP wg GOLD. Należy się jednak liczyć z faktem, że parametry te nie w pełni opisują wartości ciśnienia płucnego.

## 5.4 Podsumowanie

Na podstawie prezentowanych wyników oraz ograniczonych danych literaturowych można wnioskować, że stężenie NT-proBNP dobrze odzwierciedla zmiany ciśnienia płucnego, wyrażonego za pomocą parametru RVSP, w grupie chorych na POChP z co najmniej ciężkim stopniem zaawansowania tej choroby wg GOLD. Dotyczy to głównie pacjentów bez towarzyszących istotnych patologii lewokomorowych serca, wpływających przede wszystkim na kurczliwość mięśnia, utrwalonych zaburzeń rytmu serca i upośledzonej funkcji nerek. U tych osób NT-proBNP może być brany pod uwagę we wstępnej ocenie obecności nadciśnienia płucnego. Zastosowanie określonej, wyznaczonej wartości tego parametru (31,1 pg/ml) może precyzyjniej wyróżnić chorych, u których w większym stopniu możemy spodziewać się podwyższonego ciśnienia płucnego. Ze względu jednak na stosunkowo małą grupę badaną, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań, z większą liczbą uczestników, w celu potwierdzenia lub zweryfikowania wartości odcięcia NT-proBNP, wskazującej różne przedziały prawdopodobieństwa rozpoznania nadciśnienia płucnego wg RVSP.

Z danych uzyskanych w badaniu wynika również fakt, że szczegółowa ocena czynnościowa pacjentów z POChP z co najmniej umiarkowanym stopniem ciężkości wg GOLD, szczególnie w połączeniu z pomiarem NT-proBNP, może wyróżnić chorych, u których należy spodziewać się podwyższonego ciśnienia płucnego.

W badaniu nie potwierdzono znaczenia rokowniczego NT-proBNP i RVSP. Możliwe jednak, że równoczesna ocena ciśnienia płucnego wyrażonego właśnie za pomocą RVSP z wieloczynnikową skalą BODE, może poprawić wartość rokowniczą tego parametru hemodynamicznego. W celu wyjaśnienia tego zagadnienia konieczne są dalsze badania.

Uzyskane wyniki pozwalają więc na wysunięcie bardzo istotnych klinicznie wniosków, dotyczących diagnostyki nadciśnienia płucnego u pacjentów z POChP.

## 6 Wnioski

- A. Wyniki badania wskazują, że NT-proBNP może być klinicznie użytecznym markerem przesiewowym obecności nadciśnienia płucnego u chorych z ciężkim i bardzo ciężkim stopniem POChP, bez towarzyszących istotnych patologii lewokomorowych serca, zaburzeń jego rytmu i niewydolności nerek.
- B. Wskazana jest szeroka ocena czynnościowa pacjentów z POChP, szczególnie w połączeniu z pomiarem stężenia NT-proBNP, umożliwiająca wyróżnienie chorych, u których można spodziewać się obecności nadciśnienia płucnego.
- C. Posługiwanie się wyłącznie wartościami RVSP jest niewystarczające do oceny rokowania pacjentów z POChP. Nie ma podstaw do stwierdzenia znaczenia prognostycznego NT-proBNP w tej grupie pacjentów.
- D. Należy przeprowadzić badania w większej grupie pacjentów, w celu potwierdzenia lub zweryfikowania wartości odcięcia dla stężenia NT-proBNP, która korelowałaby z graniczną wartością RVSP, oddzielającą przedziały prawdopodobieństwa rozpoznania nadciśnienia płucnego u chorych na POChP.

## 7 Streszczenie

POChP jest wynikiem przewlekłego stanu zapalnego i charakteryzuje się niecałkowicie odwracalną obturacją dróg oddechowych. Często współistnieje z innymi patologiami, które mogą pogarszać jej przebieg i wpływać na terapię. Jedną z nich jest nadciśnienie płucne, które występuje zwykle w łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Istotne byłoby dysponowanie prostym i łatwo dostępnym testem, który wskazywałby pacjentów z POChP o podwyższonym ciśnieniu płucnym, wymagających dalszej szczegółowej diagnostyki. Rolę tę mógłby potencjalnie spełniać NT-proBNP. Stosunkowo mało jest jednak doniesień dotyczących jego znaczenia w ocenie tej patologii w POChP, szczególnie w populacji polskiej.

*Cel:* Podstawowym celem badania była ocena przydatności oznaczania NT-proBNP jako markera nadciśnienia płucnego u chorych na POChP. Dodatkowo założono zbadanie parametrów zaawansowania POChP i sprawdzenie ich zależności z NT-proBNP i RVSP, a także określenie czy wartości NT-proBNP i RVSP mogą mieć znaczenie rokownicze, w odniesieniu do poszczególnych zakresów punktacji w skali BODE.

*Materiał i metody:* Do badania włączono 40 osób z POChP w stopniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego wg wytycznych GOLD 2007. Kryteriami wykluczenia były przede wszystkim istotne patologie lewokomorowe serca, zaburzenia jego rytmu i niewydolność nerek, a także źle kontrolowane i ciężkie nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, znaczna otyłość. U każdego pacjenta wykonano badanie echokardiograficzne, spirometrię, bodypletyzmografię, dyfuzję CO, test 6-minutowego chodu (6-MWT), gazometrię krwi tętniczej, EKG. Dokonano pomiaru stężenia NT-proBNP. Obliczono punktację w skali BODE.

*Wyniki:* Grupa badana składała się z 30 mężczyzn i 10 kobiet. Średni wiek wyniósł  $62,4 \pm 8,3$  lata. Średnie stężenie NT-proBNP wyniosło  $102,5 \pm 117,8$  pg/ml, a ciśnienie skurczowe prawokomorowe (RVSP)  $33,3 \pm 13,2$  mmHg. Nie stwierdzono istotnych różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami wyodrębnionymi wg RVSP i PV-AccT w całej badanej populacji. Stwierdzono istotnie wyższe stężenie NT-proBNP w podgrupie pacjentów z RVSP > 36



mmHg w grupie ze stopniem GOLD (3 + 4) ( $p= 0,045$ ), w której zaobserwowano również dodatnią korelację NT-proBNP z RVSP ( $r= 0,434$ ;  $p= 0,021$ ). Nie stwierdzono takiej zależności w całej badanej populacji. Wyznaczono wartość graniczną stężenia NT-proBNP (31,1 pg/ml), oddzielającą przedziały prawdopodobieństwa rozpoznania nadciśnienia płucnego na podstawie RVSP ( $\leq$  vs  $> 36$  mmHg), dla grupy z co najmniej ciężką postacią POChP wg GOLD. W całej badanej populacji stwierdzono istotną, ujemną korelację stężenia NT-proBNP z DLCO ( $r= -0,374$ ,  $p= 0,0208$ ). Istotnie wyższe wartości RVSP zaobserwowano w podgrupie badanych z DLCO  $< 40$  % w.n. ( $p= 0,036$ ) oraz w podgrupie osób o najgorszym rokowaniu wg skali BODE, tzn. 7-10 ( $p < 0,05$ ). Stwierdzono istotną, dodatnią korelację RVSP z wartościami  $\Delta$  HR podczas 6-MWT ( $r= 0,363$ ;  $p= 0,035$ ). Dodatnią korelację zaobserwowano również między RVSP, a wzrostem ciśnienia skurczowego ( $\Delta$  SBP  $\geq 0$ ) w tym teście ( $r= 0,447$ ;  $p= 0,017$ ). W analizie wieloczynnikowej w całej grupie badanej, stwierdzono zależność między niektórymi parametrami oceny zaawansowania POChP ( $\Delta$  SO<sub>2</sub>, RV/TLC, PCO<sub>2</sub>, BODE  $\geq 7$ ) w połączeniu z NT-proBNP, a wartościami RVSP.

*Wnioski:* Wyniki badania wskazują, że NT-proBNP może być klinicznie użytecznym markerem przesiewowym obecności nadciśnienia płucnego u chorych z ciężkim i bardzo ciężkim stopniem POChP bez towarzyszących, istotnych patologii lewokomorowych serca, zaburzeń jego rytmu i niewydolności nerek. Wskazana jest szeroka ocena czynnościowa pacjentów z POChP, szczególnie w połączeniu z pomiarem stężenia NT-proBNP, umożliwiającą wyróżnienie chorych, u których można spodziewać się obecności nadciśnienia płucnego. Posługiwanie się wyłącznie wartościami RVSP jest niewystarczające do oceny rokowania pacjentów z POChP. Nie ma podstaw do stwierdzenia znaczenia prognostycznego NT-proBNP w tej grupie pacjentów. Należy przeprowadzić badania w większej grupie pacjentów, w celu potwierdzenia lub zweryfikowania wartości odcięcia dla stężenia NT-proBNP, która korelowałaby z graniczną wartością RVSP, oddzielającą przedziały prawdopodobieństwa rozpoznania nadciśnienia płucnego u chorych na POChP.

## 8 Summary

COPD results from a chronic inflammation and is characterized by not fully reversible airflow limitation. It coexists frequently with other pathologies which may aggravate its course and influence on the therapy. Pulmonary hypertension (PH) in mild to moderate stage is one of them. It would be important to have a simple and available test to determine COPD patients with increased pulmonary pressure. NT-proBNP possibly meets these criteria. There were only few studies concerning the role of NT-proBNP in assessing of PH in COPD patients and not any in a polish population.

*Aim:* The main goal of the study was to evaluate the usefulness of NT-proBNP concentration as a marker of PH in patients with COPD.

In addition it was intended to examine parameters of COPD severity and to test their correlations with NT-proBNP and RVSP as well as to estimate prognostic value of NT-proBNP and RVSP in relation to BODE score.

*Material and methods:* The study included 40 patients with moderate to very severe stage of COPD according to the 2007 GOLD guidelines. The patients with evident and significant left-sided heart pathologies, arrhythmias and renal failure as well as severe and uncontrolled systemic hypertension, diabetes, significant obesity were excluded. Every subject underwent echocardiography, PFT (spirometry, body plethysmography, CO diffusing capacity), 6- minute walk test (6-MWT), arterial blood gases and ECG. NT-proBNP concentration was measured and BODE score was calculated.

*Results:* The study group consisted of 30 men and 10 women. The mean age was  $62,4 \pm 8,3$  years. The mean concentration of NT-proBNP was  $102,5 \pm 117,8$  pg/ml and right ventricular systolic pressure (RVSP)  $33,3 \pm 13,2$  mmHg. There were no significant differences in NT-proBNP concentration between subgroups distinguished based on RVSP and PV-Acct in the whole study population. The higher concentration of NT-proBNP was found in the subgroup of patients with RVSP > 36 mmHg and GOLD (3 + 4) ( $p= 0,045$ ). There was also a significant positive correlation between NT-proBNP and RVSP ( $r= 0,434$ ;  $p= 0,021$ ) in

GOLD (3 + 4). There was not such a relation in the entire population. The cut-off value of NT-proBNP was determined (31,1 pg/ml), separating the ranges of probability of PH presence based on RVSP ( $\leq$  vs  $>$  36 mmHg), for patients with GOLD (3 + 4). There was a significant, negative correlation between NT-proBNP and DLCO in the whole study group ( $r = -0,374$ ,  $p = 0,0208$ ). Significantly higher values of RVSP was observed in patients with  $DLCO < 40\%$  pred. ( $p = 0,036$ ) and in the subjects with the worst prognosis according to BODE score (7-10) ( $p < 0,05$ ). There were also significant, positive correlations between RVSP and  $\Delta$  HR in 6-MWT ( $r = 0,363$ ;  $p = 0,035$ ) as well as between RVSP and an increase in SBP ( $\Delta$  SBP  $\geq 0$ ) in this test ( $r = 0,447$ ;  $p = 0,017$ ). There was found in multivariate analysis of the study group that certain parameters of COPD severity ( $\Delta$  SO<sub>2</sub>, RV/TLC, PCO<sub>2</sub>, BODE  $\geq 7$ ) in combination with NT-proBNP correlated with RVSP.

*Conclusions:* The results of the study indicate that NT-proBNP can be a clinically useful screening tool for PH in patients with at least severe stage of COPD based on GOLD guidelines without any significant left heart pathologies, arrhythmias and renal failure. It is advisable to perform a broad functional assessment of patients with COPD especially in combination with NT-proBNP which can distinguish patients with PH. The use of RVSP alone is an insufficient prognostic factor. There are not any proves of prognostic role of NT-proBNP in COPD patients. There is a need to conduct the studies with higher number of participants to confirm or verify the cut-off value of NT-proBNP which could correlate with RVSP borderline value distinguishing the ranges of probability of PH presence.

## 9 Spis rycin i tabel

### Ryciny

Rycina 1 Schemat procesu oznaczania stężenia NT-proBNP w próbce osocza .....	36
Rycina 2 Rozkład BMI w badanej grupie .....	42
Rycina 3 Rozkład liczby paczkołat w badanej grupie .....	43
Rycina 4 Rozkład ciężkości POChP wg GOLD 2007 w badanej grupie .....	43
Rycina 5 Rozkład punktacji w skali BODE w badanej grupie .....	46
Rycina 6 Rozkład kategorii prognostycznych wg BODE w badanej grupie .....	46
Rycina 7 Korelacja NT-proBNP z RVSP w podgrupie GOLD (3 + 4). .....	53
Rycina 8 Krzywa ROC dla optymalnego punktu odcięcia NT-proBNP w relacji z RVSP w grupie badanych z GOLD (3 + 4).....	54
Rycina 9 Korelacja NT-proBNP z DLCO w badanej grupie.....	57
Rycina 10 Korelacja RVSP z wartościami zmiany rytmu serca $\Delta$ HR podczas 6-MWT .....	61
Rycina 11 Korelacja RVSP z wartościami wzrostu tętniczego ciśnienia skurczowego ( $\Delta$ SBP $\geq$ 0) podczas 6-MWT. ....	61
Rycina 12 Korelacja RVSP w zakresie $> 36$ mmHg z wszystkimi wartościami DLCO .....	62
Rycina 13 Korelacja RVSP w zakresie $> 36$ mmHg z wartościami DLCO $< 40$ % w.n. ....	63
Rycina 14 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP, $\Delta$ SO <sub>2</sub> i RVSP.....	68
Rycina 15 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP, ujemnego $\Delta$ SO <sub>2</sub> i RVSP .....	68
Rycina 16 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP, RV/TLC i RVSP ...	69
Rycina 17 Graficzne przedstawienie zależności zmiennych NT-proBNP, PCO <sub>2</sub> i RVSP w grupie z BODE $\geq 7$ .....	69

## Tabele

Tabela 1 Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP .....	9
Tabela 2 Skala rokownicza BODE .....	10
Tabela 3 Nasilenie duszności w skali MMRC .....	10
Tabela 4 Uaktualniona klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Dana Point, 2008).....	12
Tabela 5 Ocena ciśnienia w prawym przedsionku na podstawie szerokości żyły głównej dolnej .....	16
Tabela 6 Prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego na podstawie wyniku badania echokardiograficznego .....	17
Tabela 7 Charakterystyka BMI i liczby paczkołat w badanej grupie .....	42
Tabela 8 Rozkład parametrów wentylacyjnych płuc badanej grupy .....	44
Tabela 9 Parametry gazometryczne krwi tętniczej badanej grupy .....	44
Tabela 10 Rozkład parametrów w 6-MWT badanej grupy .....	45
Tabela 11 Rozkład wartości RVSP i PV-AccT w badanej grupie .....	47
Tabela 12 Ocena różnic wartości RVSP i PV-AccT między podgrupami wyznaczonymi wg płci, wieku, BMI i liczby paczkołat w badanej grupie .....	47
Tabela 13 Rozkład wartości NT-proBNP w badanej grupie .....	47
Tabela 14 Ocena różnic wartości NT-proBNP między podgrupami wyznaczonymi wg płci, wieku, BMI i liczby paczkołat w badanej grupie .....	48
Tabela 15 Porównanie podgrup wyróżnionych wg stopnia GOLD .....	49
Tabela 16 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami wyróżnionymi wg RVSP i PV-AccT w całej badanej grupie.....	49
Tabela 17 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami wyróżnionymi wg RVSP i PV-AccT w grupie GOLD (3 + 4) .....	50
Tabela 18 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami, wyróżnionymi wg kryteriów	

wskazanych w tabeli, w całej badanej grupie.....	51
Tabela 19 Ocena różnic stężeń NT-proBNP między podgrupami, wyróżnionymi wg kryteriów wskazanych w tabeli, w grupie GOLD (3 + 4) .....	52
Tabela 20 Korelacje NT-proBNP z RVSP w poszczególnych podgrupach.....	53
Tabela 21 Analiza optymalnego punktu odcięcia dla NT-proBNP w relacji z RVSP w grupie badanych z GOLD (3 + 4) .....	55
Tabela 22 Korelacje NT-proBNP z innymi parametrami wskazanymi w tabeli .....	56
Tabela 23 Ocena różnic wartości RVSP między podgrupami wyróżnionymi wg kryteriów wskazanych w tabeli.....	58
Tabela 24 Istotne różnice wartości RVSP między podgrupami wyróżnionych wg DLCO [% w.n.] i punktacji w skali BODE .....	58
Tabela 25 Korelacje RVSP z innymi parametrami wskazanymi w tabeli .....	60
Tabela 26 Podsumowanie oddziaływania zmiennych NT-proBNP i $\Delta$ SO <sub>2</sub> na RVSP. ....	64
Tabela 27 Podsumowanie oddziaływania zmiennych NT-proBNP i ujemnego $\Delta$ SO <sub>2</sub> na RVSP. ....	65
Tabela 28 Podsumowanie oddziaływania zmiennych NT-proBNP i RV/ TLC % w.n. na RVSP. ....	66
Tabela 29 Podsumowanie oddziaływania zmiennych NT-proBNP i PCO <sub>2</sub> na RVSP w grupie z BODE $\geq$ 7 .....	67

## 10 Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD report). *Global Strategy for COPD Diagnosis, Management, and Prevention*. Update 2010. [Online] [www.goldcopd.org/Guidelines/guideline-2010-gold-report.html](http://www.goldcopd.org/Guidelines/guideline-2010-gold-report.html).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD report). *Global Strategy for COPD Diagnosis, Management, and Prevention*. Update 2011. [Online] [www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html](http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html).
3. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [Online] [www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html](http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html).
4. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006, 28, 3: 523-532.
5. van Manen JG, Bindels PJE, Ijzermans CJ, van der Zee JS, Bottema BJAM, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol*. 2001, 54: 287-293.
6. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006, 7, 1: 109.
7. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health. *Arch Intern Med*. 2000, 160: 2653–2658.
8. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006, 16: 63–70.
9. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008, 31: 204–212.
10. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008, 5: 549–555.
11. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest*. 2002, 121,

Suppl. 5, pp. 127S–30S.

12. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997, 10: 2794-2800.
13. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988, 93: 580-586.
14. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Plata VP, Cabral HJ. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004, 350: 1005-1012.
15. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981, 36: 752-758.
16. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995, 107: 1193-1198.
17. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J*. 2009, 34: 888-894.
18. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54: S55–S56.
19. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2009, 30: 2493–2537.
20. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54: S43–S54.
21. Chrzanowski Ł, Gackowski A, Podolec P, Kasprzak JD. Echokardiografia. W: Szczeklik A, Tendera M. *Kardiologia*. Kraków : Medycyna Praktyczna, 2009, Tom I: 156-184.



22. Podolec P, Gackowski A, Kaźnica-Wiatr M, Żmudka K. Nadciśnienie płucne. W: Podolec P, Tracz W i Hoffman P. *Echokardiografia praktyczna*. Kraków : Medycyna Praktyczna, 2004, Tom II, 29: 357-376.
23. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2007, 58: Suppl 5: 591-602.
24. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol*. 1990, 66: 493-496.
25. Torbicki A, Pruszczyk P, Śliwiński P, Kuch-Wiochal A. Pulsed wave Doppler and survival in patients with chronic cor pulmonale. *Eur Respir J*. 1993, 6: 188s.
26. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MSJ, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003, 167: 735–740.
27. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, Raffoul H, Rochemaure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1989, 96: 1258-1262.
28. Fisher M, Forfia P, Chamera E, Houston-Harris T, Champion, HC, Girgis RE, Corretti MC, Hassoun PM. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009, 179: 615-621.
29. El-Damarawy M, Zeidan H, Suwailem S. Myocardial performance index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Mirror J*. 2008, 2 (2): 60-66.
30. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984, 107: 526-531.
31. Chhabra SK. Pulmonary Hypertension Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010, 52: 29-40.
32. Burgess M, Mogulkoc N, Bright-Thomas R, Bishop P, Egan J, Ray S. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002, 15 (6): 633-639.
33. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a

Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998, 81: 1157–1161.

34. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996, 9: 838-847.

35. White PD. Pulmonary heart disease-cor pulmonale (pulmonary hypertension): The emphysema heart. W: White PD. *Heart Disease.* New York : Macmillan, 1931: 404-409.

36. Pulmonary heart disease – acute and chronic cor pulmonale (pulmonary hypertension): The emphysema heart. W: White PD. *Heart Disease.* 2nd ed. New York : Macmillan, 1937: 332-343.

37. Pulmonary heart disease – acute and chronic cor pulmonale (pulmonary hypertension): The emphysema. W: White PD. *Heart Disease.* 3rd ed. New York : Macmillan, 1944.

38. Chronic Cor Pulmonale: Report of an Expert Committee. World Health Organization Technical Report Series No. 213. *Ann Intern Med.* 1961, 55: 542.

39. Behnke RH, Blount SG, Bristow JD, et al. Primary prevention of pulmonary heart disease. *J Am Osteopath Assoc.* 1970, 69: 1139.

40. Niederman M, Matthay RA. Cardiovascular function in secondary pulmonary hypertension. *Heart Lung.* 1986, 15: 341-351.

41. McLaughlin VV, Rich S. Cor pulmonale. W: Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 6th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2001: 1936-1954.

42. Simonneau G, Nazzareno G, Lewis JR, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004, 43: 5S-12S.

43. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of arterial pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004, 25: 2243-2278.

44. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005, 127 (5): 1531-1536.

45. Torbicki A, Kurzyna M. Nadciśnienie płucne. W: Szczeklik A, Tendera M. *Kardiologia*. Kraków : Medycyna Praktyczna, 2010, Tom II: 807-817.
46. Peinado VI, Barberà JA, Ramírez J, Gómez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1998, 274: L908-L913.
47. Barbera JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994, 149: 423-429.
48. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol*. 2009, 106: 1902-1908.
49. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008, 134: 808-814.
50. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008, 32: 1371-1385.
51. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, 172 (2): 189-194.
52. Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension in COPD. *Chest*. 2005, 127: 1480-1482.
53. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, 159: 158–164.
54. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, Horwitz S, Galland F. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 1975, 68: 28-31.
55. Teichmann V, Jezek V, Herles F. Relevance of width of right descending branch of pulmonary artery as a radiological sign of pulmonary hypertension. *Thorax*. 1970, 25: 91-96.
56. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis*. 1982: 338-341.

57. Chhabra SK, De Sajal. Clinical significance of hilar thoracic index and width of right descending branch of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis & Allied Sci.* 2004, 46: 91-97.
58. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis.* 1987, 71: 419-429.
59. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, Rubenfire M. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2002, 121 (2): 513-518.
60. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest.* 2002, 122 (2): 524-527.
61. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004, 126 (1 Suppl): 14S–34S.
62. ATS Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, 166: 111-117.
63. Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 1983, 117: 859-865.
64. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988, 332: 78-81.
65. Minamino N, Aburaya M, Ueda S, Kangawa K, Matsuo H. The presence of brain natriuretic peptide of 12 000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988, 155: 740-746.
66. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res*

*Commun.* 1990, 168: 863-870.

67. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardio.* 2008, 101: 3–8.

68. Liang F, Wu J, Garami M, Gardner D. Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 1997, 272: 28050–28056.

69. Wiese S, Breyer T, Dragu A et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation.* 2000, 102: 3074–3079.

70. He Q, Wu G, LaPointe M. Isoproterenol and cAMP regulation of the human brain natriuretic peptide gene involves Src and Rac. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000, 278: E1115–E1123.

71. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989, 159: 1427–1434.

72. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, et al. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem.* 1997, 272: 20545–20554.

73. Chinkers M, Garbers DL. Signal transduction by guanylyl cyclases. *Annu Rev Biochem.* 1991, 60: 553– 575.

74. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998, 339 (5): 321-328.

75. Garbers DL, Lowe DG. Guanylyl cyclase receptors. *J Biol Chem.* 1994, 269: 30741–30744.

76. Maack T. Receptors of atrial natriuretic factor. *Annu Rev Physiol.* 1992, 54: 11 – 27.

77. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999, 96: 7403– 7408.

78. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992, 86: 1081-1088.
79. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol*. 1998, 274: F63-F72.
80. Richards AM, Crozier IG, Holmes SJ, Espiner EA, Yandle TG, Frampton C. Brain natriuretic peptide: Natriuretic and endocrine effects in essential hypertension. *J Hypertens*. 1993, 11 (2): 163-170.
81. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001, 37 (5): 1221-1227.
82. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension*. 1995, 25 (2): 227-234.
83. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993, 76: 91-96.
84. Tsai SH, Lin YY, Chu SJ, Hsu CW, Cheng SM. Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. *Yonsei Med J*. 2010, 51 (2): 151-163.
85. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004, 147: 1078–1084.
86. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, Mahoney D, Bailey K, Burnett J. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002, 40: 976–982.
87. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B et al. The use of B-type natriuretic peptide in the management of elderly patients with acute dyspnea. *J Intern Med*. 2005, 258: 77–85.
88. Berdague P, Caffin P, Barazer I et al. Use of N-terminal prohormone brain natriuretic peptide assay for etiologic diagnosis of acute dyspnea in elderly patients. *Am Heart J*. 2006,

151: 690–698.

89. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004, 109: 594-600.

90. Vickery S, Price C, John I et al. B-type natriuretic peptide and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kid Dis*. 2005, 46: 610–620.

91. McCullough P, Sandberg K. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev*. 2003, 8: 355–358.

92. Anwaruddin S, Lloyd-Jones D, Baggish A et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 47: 91–97.

93. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006, 47: 582–586.

94. Solnica B. Peptydy natriuretyczne. W: Szczekliki A Tendera M. *Kardiologia*. Kraków : Medycyna Praktyczna, 2009: 96-97.

95. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Pioro SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008, 29: 2388-2442.

96. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003, 92: 1124–1127.

97. Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail*. 2000, 6: 92–96.

98. Leuchte HH, Baumgartner RA, El Nounou M, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, Behr J. Brain Natriuretic Peptide Is a Prognostic Parameter in Chronic Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, 173: 744–750.

99. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int*

*Med Res.* 2005, 33: 537–544.

100. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu E, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000, 102: 865– 870.

101. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006, 98: 525–529.

102. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006, 129: 1313–1321.

103. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD report). *Global Strategy for COPD Diagnosis, Management, and Prevention.* Update 2007. [Online] [www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1816](http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=1816).

104. Brusasco V, Crapo R, Viegi G et al. ATS/ERS Task Force: Standardisation Of Lung Function Testing. *Eur Respir J.* 2005, 26: 153–161, 319–338, 511–522, 720–735.

105. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart.* 2003, 89: 225–230.

106. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003, 21: 892-905.

107. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. " Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, 164: 219–224.

108. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Heart study. *JAMA.* 2002, 288: 1252 – 1259.

109. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang J-h, Ishikawa T et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta.* 2000, 301:



19-30.

110. Inoue Y, Kawayama T, Iwanagaand T, Aizawa H. High Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Stable COPD without Pulmonary Hypertension or Cor Pulmonale. *Intern Med.* 2009, 48: 503-5012.

111. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Mueller B, Tamm M, Mueller Ch. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Risk Stratification of Acute Exacerbation of COPD. *Chest.* 2008, 133: 1088-1094.

112. Chi SY, Kim EY, Ban HJ, Oh IJ, Kwon YS, Kim KS, Kim YI, Kim YC, Lim SC. Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide: A Prognostic Marker in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2012: [on-line]. DOI: 10.1007/s00408-011-9363-7.

113. Jyothula S, Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009, 4: 351-363.

114. Bishop JM, Cross KW. Use of other physiological variables to predict pulmonary arterial pressure in patients with chronic respiratory disease. Multicentre study. *Eur Heart J.* 1981, 2: 509–517.

115. Torbicki A, Kurzyna M. Nadciśnienie płucne.W: Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne - stan wiedzy na rok 2011.* 2011: 413-423.