

Marta Kałużna-Oleksy

**NIEWYDOLNOŚĆ SERCA ZE WSPÓLISTNIEJĄCĄ
PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC –
WPŁYW NA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNĄ, PARAMETRY
ODCZYNU ZAPALNEGO I ROKOWANIE**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj

I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii

Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2015

Moim Bliskim

*Składam serdeczne podziękowania
Pani Profesor dr hab. med. Ewie Straburzyńskiej-Migaj za inspirację,
motywację oraz pomoc przy realizacji niniejszej pracy*

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY

ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors)
AF	migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation)
AFI	trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter)
ALT	aminotransferaza alaninowa
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ARB	blokery receptora angiotensyny II (ang. angiotensin II receptor blockers)
BH4	tetrahydrobiopteryna (ang. tetrahydrobiopterin)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide)
BP	ciśnienie tętnicze krwi (ang. blood pressure)
CAD	choroba niedokrwienna serca (ang. coronary artery disease)
CHF	przewlekła niewydolność serca (ang. chronic heart failure)
CPET	test spiroergometryczny (ang. cardiopulmonary exercise testing)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
CRT-D	stymulator resynchronizujący z funkcją kardiowertera-defibrylatora (ang. cardiac resynchronization therapy defibrillator)
DCM	kardiomiopatia rozstrzeniowa (ang. dilated cardiomyopathy)
EKG	elektrokardiogram (ang. electrocardiogram)
EOV	wentylacja oscylacyjna (ang. exercise oscillatory ventilation)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
ExT	test wysiłkowy (ang. exercise testing)
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)
FEV ₁ %FVC	wskaźnik Tiffenau (ang. forced expiratory volume in 1 second % of forced vital capacity)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
eGFR	szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate)

GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GTP	guanozyno-trifosforan (ang. guanosine triphosphate)
HDL	cholesterol frakcji HDL (ang. high density lipoprotein)
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
HGB	hemoglobina (ang. hemoglobin)
IC	kardiomiopatia niedokrwienna (ang. ischaemic cardiomyopathy)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator)
IL-1	interleukina 1 (ang. interleukin 1)
IL-6	interleukina 6 (ang. interleukin 6)
INF γ	interferon gamma (ang. interferon-gamma)
IVS	przegroda międzykomorowa (ang. intraventricular septum)
LAD	wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter)
LDL	cholesterol frakcji LDL (ang. low density lipoprotein)
LVED	wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
LVPW	tylna ściana lewej komory (ang. left ventricular posterior wall)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralcorticoid receptor blocker)
MRC	klasyfikacja duszności wg Medical Research Council
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
NIC	kardiomiopatia nieniedokrwienna (ang. nonischaemic cardiomyopathy)
NF- κ B	jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
NLR	wskaźnik neutrofile/limfocyty (ang. neutrophils/lymphocytes ratio)
NOS	syntaza tlenku azotu (ang. nitric oxide synthase)
NPT	neopteryna (ang. neopterin)
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)

NYHA	klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. New York Heart Association)
peak VO ₂	szczytowe zużycie tlenu (ang. peak oxygen uptake)
PETCO ₂	ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide)
PLT	płytki krwi (ang. platelets)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
PTPS	syntetaza tetrahydropteryny (ang. pyruvoyl-tetrahydropterin synthase)
RER	współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio)
ROS	reaktywne formy tlenu (ang. reactive oxygen species)
RVD	wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter)
RVSP	ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure)
SR	rytm zatokowy (ang. sinus rhythm)
TChol	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TG	trójglicerydy (ang. triglyceride)
TNF- α	czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor)
VCO ₂	produkcja dwutlenku węgla (ang. carbon dioxide output)
VE	wentylacja minutowa (ang. minute ventilation)
VE/VCO ₂ slope	wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej
WBC	kwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells)

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W PRACY	4
1. WSTĘP	10
1.1. Epidemiologia niewydolności serca.....	10
1.2. Epidemiologia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	11
1.3. Znaczenie współwystępowania niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.....	12
1.4. Rola testu spiroergometrycznego w ocenie wydolności fizycznej i jego znaczenie rokownicze	13
1.4.1. Definicja wydolności fizycznej i jej znaczenie w ocenie rokowania	13
1.4.2. Test spiroergometryczny w ocenie klinicznej pacjentów z niewydolnością serca.....	14
1.4.3. Charakterystyka wybranych parametrów testu spiroergometrycznego w ocenie wydolności fizycznej	15
1.5. Rola procesów zapalnych w niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.....	18
1.5.1. Charakterystyka procesów zapalnych w przewlekłej niewydolności serca.....	19
1.5.1.1. Mediatory zapalenia w niewydolności serca.....	20
1.5.1.2. Źródła cytokin prozapalnych w niewydolności serca	21
1.5.2. Charakterystyka procesów zapalnych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)	23
1.5.3. Wspólne cechy procesów zapalnych w chorobach przewlekłych	24
1.6. Rola neopteryny w procesach zapalnych ze szczególny uwzględnieniem jej znaczenia w kardiologii.....	25
1.6.1. Oznaczanie neopteryny w płynach ustrojowych	25
1.6.2. Znaczenie neopteryny w kardiologii.....	26
2. CEL PRACY	28
3. MATERIAŁ I METODYKA.....	29
3.1. Materiał	29
3.2. Metodyka.....	30
3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe	30
3.2.2. Badanie elektrokardiograficzne.....	32
3.2.3. Badanie echokardiograficzne	32
3.2.4. Badanie spiroergometryczne	32
3.2.5. Badania laboratoryjne	33
3.2.6. Oznaczanie neopteryny	34

3.2.7.	Obserwacja odległa	34
3.2.8.	Obliczenia statystyczne	35
4.	WYNIKI	36
4.1.	Charakterystyka porównawcza grup – dane demograficzne	36
4.2.	Charakterystyka porównawcza grup.	36
4.2.1.	Dane kliniczne	36
4.2.2.	Analiza porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych w poszczególnych podgrupach	40
4.2.3.	Analiza porównawcza wybranych parametrów echokardiograficznych w poszczególnych podgrupach.....	41
4.2.4.	Analiza porównawcza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego w poszczególnych podgrupach	42
4.2.5.	Analiza wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych, echokardiograficznych i spiroergometrycznych z podziałem na grupę pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu do grupy z niewydolnością serca i współwystępującą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.	44
4.3.	Ocena markerów stanu zapalnego.....	47
4.3.1.	Ocena stężenia neopteryny	48
4.3.1.1.	Ocena stężenia neopteryny w analizowanych podgrupach.....	48
4.3.1.2.	Ocena stężenia neopteryny w zależności od etiologii niewydolności serca.	50
4.3.1.3.	Ocena stężenia neopteryny w zależności od zaawansowania niewydolności serca.	50
4.4.	Charakterystyka badanych grup w zależności od wystąpienia punktu końcowego (hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP) – parametry demograficzne, kliniczne, laboratoryjne i spiroergometryczne....	52
4.4.1.	Dane demograficzne i kliniczne analizowanych grup w zależności od wystąpienia punktu końcowego.	52
4.4.2.	Wybrane parametry laboratoryjne analizowanych grup w zależności od wystąpienia punktu końcowego.	54
4.4.3.	Stężenie neopteryny w zależności od wystąpienia punktu końcowego .	55
4.4.4.	Wybrane parametry badania echokardiograficznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego.	56
4.4.5.	Wybrane parametry badania spiroergometrycznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego.	57
4.5.	Szczegółowa analiza wybranych parametrów testu spiroergometrycznego.	58
4.6.	Analiza korelacji	61
4.7.	Analiza czasu do wystąpienia punktu końcowego.....	64

5. DYSKUSJA.....	68
6. WNIOSKI	80
7. STRESZCZENIE	81
8. PIŚMIENNICTWO	85
9. ZAŁĄCZNIKI	99
9.1. ZAŁĄCZNIK 1 – opinia Komisji Bioetycznej	99

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia niewydolności serca

Przewlekła niewydolność serca (ang. chronic heart failure, CHF) stanowi coraz większy problem zdrowia publicznego w krajach uprzemysłowionych na całym świecie. Do lat 90-tych XX wieku, czyli przed rozpoczęciem ery nowoczesnego leczenia, zgon następował u 60-70% pacjentów w ciągu 5 lat od rozpoznania niewydolności serca (ang. heart failure, HF), często powtarzały się zaostrzenia wymagające leczenia szpitalnego, co w wielu krajach prowadziło do epidemii hospitalizacji z powodu HF [1,2,3]. W ostatnich latach skuteczne metody terapeutyczne poprawiły zarówno wyniki leczenia, jak i przyczyniły się do względnej redukcji hospitalizacji o 30-50%, a także mniejszego, ale istotnego spadku liczby zgonów z powodu HF [1,2,3]. Mimo coraz lepszego rozumienia mechanizmów patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szeroko rozumianej profilaktyki oraz istotnych postępów w leczeniu farmakologicznym i zabiegowym, wskaźniki zachorowalności na CHF nie zmieniają się w ostatnich kilkudziesięciu latach i choć zmniejsza się częstość zachorowań u pacjentów młodszych, to poprawa rokowania wśród tych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca powoduje, że liczba chorych z niewydolnością serca rośnie wraz ze starzeniem się społeczeństwa.

Częstość występowania CHF ocenia się na 0,4-2% populacji europejskiej, szacuje się, iż w Polsce problem ten dotyczy około 0,8-1 miliona chorych [4]. Etiologia niewydolności serca może być różna, od choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego i kardiomiopatii rozstrzeniowej zaczynając, po wady wrodzone i nabyte, zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatię przerostową, choroby osierdzia, zaburzenia metaboliczne, czynniki toksyczne i leki, rzadziej zaburzenia rytmu serca czy choroby tarczycy i inne. Na podstawie danych z badania Framingham, najczęstszą przyczyną CHF jest nadciśnienie tętnicze – 75% przypadków i choroba niedokrwienna serca (ang. coronary artery disease, CAD) – 50% przypadków [5]. Te dwa stany chorobowe, występując razem lub samodzielnie, odpowiadały w tym badaniu za rozwój 90% przypadków CHF [5]. W Europie za najczęstszą przyczynę CHF u pacjentów poniżej 75 roku życia uważa się chorobę niedokrwienną serca – około 50% przypadków. W Polsce odsetek ten sięga 75% [6]. Na drugim miejscu wymienia się nadciśnienie tętnicze, które jako samodzielna jednostka chorobowa lub w skojarzeniu z CAD jest przyczyną niewydolności serca w około 60% przypadków [7]. W badaniu ZOPAN dotyczącym polskiej populacji pacjentów z CHF zgłaszających się do poradni, etiologia

niedokrwienność, nadciśnieniowa lub skojarzenie CAD i nadciśnienia tętniczego było przyczyną aż 88% przypadków CHF [8].

1.2. Epidemiologia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującym, przewlekłym stanem chorobowym poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów, w Polsce najczęściej dymu tytoniowego [9]. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [9]. Polska definicja została zaadoptowana z wytycznych opublikowanych przez grupę ekspertów *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) w grudniu 2011 roku, jako dokumentu strategicznego dotyczącego zagadnienia POChP [10].

Dokładna epidemiologia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest dość trudna do ustalenia z uwagi na różnorodne metody badawcze wykorzystywane w badaniach populacyjnych. Wiadomym jest, że POChP jest jednym z najczęstszych przewlekłych niezakaźnych stanów chorobowych, którego częstość występowania stale się zwiększa [11]. Według przewidywań, jeśli obecnie obserwowane zjawiska w epidemiologii chorób na świecie nie ulegną zmianie, to POChP przesunie się z szóstej w 1990 roku, na trzecią pozycję w 2020 roku na liście najczęstszych przyczyn zgonów [12].

W Polsce choroby płuc, wśród których POChP jest najczęstszą, są czwartą przyczyną zgonów po chorobach serca i naczyń, nowotworach złośliwych i śmierci z przyczyn nagłych [13].

Jak dotąd, w Polsce nie było badania epidemiologicznego, dotyczącego przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, obejmującego reprezentatywną próbę całej populacji. W badaniach cząstkowych, którymi dysponujemy, występowanie POChP określa się na poziomie 10% u osób powyżej 40 roku życia [14]. Z kolei doniesienia Niżankowskiej-Mogilnickiej wskazują aż na 26% częstość występowania choroby w populacji polskiej [15].

Przewlekła obturacyjna choroba płuc występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, a stosunek płci wynosi 2:1 [16]. Szacuje się, że w Polsce około 80% chorych na

POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby i rzadko ma ją rozpoznaną [16].

1.3. Znaczenie współwystępowania niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Problem współwystępowania niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest obecnie bardziej dostrzegany, głównie dlatego, że oba stany chorobowe występują coraz częściej. U chorych z niewydolnością serca współwystępowanie POChP stwierdza się 10-30% przypadków [17,18], a według niektórych autorów sięga ono nawet 40% [19]. Wiele prac podkreśla dużą rozpiętość danych dotyczących występowania POChP u chorych z HF [20].

Z drugiej strony około 30% chorych z POChP w stabilnym stanie klinicznym ma różnego stopnia HF (lewokomorową) [21]. Współwystępowanie obu stanów chorobowych, z uwagi na podobieństwo podstawowych objawów klinicznych, niejednokrotnie utrudnia postawienie odpowiedniej diagnozy i wdrożenie prawidłowej terapii. Występowanie POChP może komplikować proces diagnostyczny i terapeutyczny HF. Ponadto wiadomo, że u chorych z ciężką HF mogą występować nieprawidłowości oddechowe o typie restrykcji lub obturacji oraz osłabienie mięśni wdechowych, co przyczynia się do nasilenia u tych pacjentów duszności [17].

Badania w zakresie współwystępowania HF i POChP dotyczą głównie pacjentów z zaostrzeniem niewydolności serca [18, 22], hospitalizowanych w specjalistycznych klinikach [19] lub uczestniczących w badaniach klinicznych [20,23], a tylko nieliczne dotyczą danych zebranych wśród chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym, względnie stabilnych [24]. Co za tym idzie, nieliczne badania obejmują tę największą i niewyselekcjonowaną populację, której diagnostyka i leczenie są najtrudniejsze.

Wpływ współwystępowania tych obu przewlekłych stanów chorobowych na przebieg kliniczny i sposób leczenia jest niejasny. Niektóre badania podkreślają gorsze wyniki u pacjentów z HF i POChP [25,26,27] i gorsze rokowanie [28,29], podczas gdy inne pozostają neutralne [30,31]. Z kolei choroby sercowo-naczyniowe wpływają na ciężkość, przebieg naturalny oraz na jakość życia chorych na POChP, zwiększając również ryzyko hospitalizacji [32]. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z POChP jest oceniana w różnych badaniach na 12-37% [33].

Wiele badań epidemiologicznych wskazuje na problem niedoszacowania współwystępowania HF i POChP. Przyczyną tego zjawiska może być duże podobieństwo podstawowych objawów klinicznych (duszność, zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego), wspólne niektóre czynniki wywołujące lub predysponujące do powstawania obu chorób, jak np. wiek i palenie tytoniu.

Złożoną interakcję między chorobami sercowo-naczyniowymi i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc niektórzy autorzy nazywają „*continuum* sercowo-płucnym” [34], co podkreśla nierozzerwalność i jednocześnie złożoność procesów dotyczących współzależności układu krążenia i oddechowego.

1.4. Rola testu spiroergometrycznego w ocenie wydolności fizycznej i jego znaczenie rokownicze

1.4.1. Definicja wydolności fizycznej i jej znaczenie w ocenie rokowania

Definicji wydolności fizycznej jest wiele, wszystkie one jednak odnoszą się do odpowiedzi organizmu na zadany wysiłek fizyczny. Według Kozłowskiego [35] wydolność fizyczna oznacza zdolność do ciężkich lub długotrwałych wysiłków fizycznych wykonywanych przy udziale dużych grup mięśniowych, bez szybko narastającego zmęczenia i głębszych zmian środowiska wewnętrznego, oraz tolerancję zmian zmęczeniowych i zdolność do szybkiej ich likwidacji po zakończeniu pracy. Z kolei inna definicja mówi, że wydolność czynnościowa (ang. *functional capacity*) to zdolność do wykonywania wysiłku aerobowego definiowanego jako maksymalne zużycie tlenu [36], co w praktyce oznacza zdolność do prowadzenia aktywności życia codziennego w oparciu o metabolizm tlenowy [36]. Szczytowa wydolność fizyczna bywa też definiowana jako maksymalna zdolność układu krążenia do dostarczania tlenu do pracujących mięśni i ekstrakcji w nich tlenu z krwi [37].

W odniesieniu do osób chorych często posługujemy się terminem „tolerancja wysiłku”, który oznacza zdolność do wykonywania wysiłków o określonej intensywności, przez określony czas i w określonych warunkach, bez głębszych zaburzeń homeostazy (np. kwasicy) i niekorzystnych zmian w funkcjonowaniu różnych narządów [35].

Wydolność fizyczna jest jednym z najsilniejszych czynników rokowniczych przeżycia zarówno osób zdrowych, jak i z chorobami układu krążenia [38]. Mała wydolność fizyczna jest

niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia i śmiertelności całkowitej, nie tylko u chorych po zawale serca, ale i u ludzi zdrowych w średnim wieku oraz u osób starszych [38]. U pacjentów z niewydolnością serca obniżona tolerancja wysiłku fizycznego jest również niezależnym czynnikiem ryzyka rehospitalizacji [39].

Najlepszym wskaźnikiem wydolności fizycznej jest maksymalne zużycie tlenu ($\text{VO}_2 \text{ max}$) zmierzone w czasie maksymalnego, prowadzącego do całkowitego wyczerpania wysiłku o stopniowo narastającym nasileniu. Jest to bezpośrednia miara wydolności fizycznej.

1.4.2. Test spiroergometryczny w ocenie klinicznej pacjentów z niewydolnością serca

Test spiroergometryczny, nazywany wysiłkowym badaniem sercowo-płucnym (ang. cardiopulmonary exercise testing, CPET), jest istotnym elementem oceny klinicznej pacjentów z niewydolnością serca. Badanie to, oprócz podstawowych parametrów ocenianych w standardowym elektrokardiograficznym teście wysiłkowym (ang. exercise testing, ExT), gdzie odpowiedź na wysiłek fizyczny określana jest przez ocenę objawów klinicznych, zapisu EKG, monitorowania ciśnienia tętniczego (ang. blood pressure, BP) oraz saturacji, obejmuje analizę gazów wydechowych.

W standardowym ExT wydolność jest szacowana, natomiast CPET umożliwia obiektywną jej ocenę – jest złotym standardem oceny wydolności fizycznej. Bezpośredni pomiar $\text{VO}_2 \text{ max}$ daje wiarygodne i powtarzalne wyniki zarówno u osób zdrowych, jak i chorych.

Klasyczne wskazania do wykonania CPET obejmują ocenę wydolności fizycznej i odpowiedzi na wysiłek chorych z HF, u których rozważa się przeszczepienie serca oraz różnicowanie przyczyn duszności [40]. Badanie spiroergometryczne może pomóc również w ocenie wpływu leczenia, kwalifikacji do rehabilitacji i programowaniu aktywności fizycznej u chorych z HF. Wskazania do wykonania CPET systematycznie się rozszerzają, w miarę, jak przybywa badań wskazujących na celowość takiego postępowania. Obejmują one zatem również takie grupy pacjentów, jak m.in. chorzy z kardiomiopatią przerostową, z chorobami układu oddechowego, nadciśnieniem płucnym [41,42]. Z uwagi na to, iż CPET integruje elementy oceny różnych narządów i układów, pozwalając m.in. na ocenę układu oddechowego, od wielu lat klinicyści i badacze interesują się parametrami wymiany gazowej jako potencjalnymi wskaźnikami diagnostycznymi i rokowniczymi [43].

Wiele pojedynczych wskaźników CPET ma istotne znaczenie w ocenie klinicznej i rokowniczej chorych z HF. Jednak łączna ich ocena zwiększa dokładność diagnostyczną testu. Ocena rokowania powinna być kompleksowa i wieloczynnikowa z uwzględnieniem przede wszystkim wartości peak VO_2 , VE/VCO_2 slope i obecności wysiłkowej wentylacji oscylacyjnej (ang. exercise oscillatory ventilation, EO_V) oraz z uwzględnieniem wielkości współczynnika wymiany gazowej na szczycie wysiłku (ang. respiratory exchange ratio, RER) [41,42,44].

Niewiele jest dostępnych badań dotyczących zastosowania CPET u pacjentów z POChP, chociaż ich liczba stale się zwiększa. Kilku badaczy wskazuje, że peak VO_2 jest wskaźnikiem zdarzeń niepożądanych u pacjentów z POChP [45,46] i podobnie jak w HF, peak $\text{VO}_2 < 10$ ml/kg/min jest związany ze szczególnie złym rokowaniem [47]. Wytyczne zalecają przedoperacyjne wykonanie CPET przed resekcją płuca w celu oszacowania ryzyka pooperacyjnego [48]. Wstępne dane sugerują również, że VE/VCO_2 slope jest istotnym pooperacyjnym markerem prognostycznym u pacjentów z POChP, którzy zostają poddani resekcji płuca [49]. CPET jest także przydatny jako badanie przesiewowe w diagnostyce nadciśnienia płucnego u chorych z POChP. Nie wiadomo czy u chorych z POChP występuje EO_V, która wg kilku badaczy wydaje się najważniejszym parametrem rokowniczym CPET w HF [50,51].

Do podstawowych parametrów CPET ocenianych w POChP zalicza się: peak VO_2 , VE/VCO_2 slope i PETCO₂. Dodatkowo oceniana jest saturacja (SpO₂) oraz parametry standardowej próby wysiłkowej (odpowiedź hemodynamiczna, EKG, BP) [47].

1.4.3. Charakterystyka wybranych parametrów testu spiroergometrycznego w ocenie wydolności fizycznej

W ocenie klinicznej chorych z HF ugruntowaną pozycję mają dwa parametry testu spiroergometrycznego: szczytowe zużycie tlenu (zużycie tlenu na szczycie wysiłku, peak VO_2) i wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO_2 slope) [41,42,52]. Jednak oprócz klasycznych wskaźników CPET poszukuje się nowych, które jeszcze lepiej odzwierciedlałyby stan kliniczny badanego.

Zużycie tlenu na szczycie wysiłku (peak VO₂)

Jego wartość podawana jest najczęściej w ml/kg/min. Jest to jeden z pierwszych i zarazem najlepiej przebadanych parametrów CPET, którego wartość ma istotne znaczenie rokownicze.

Weber i wsp. zaproponowali 4-stopniową skalę oceniającą ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z HF opartą na zmierzonym peak VO₂ (tabela 1) [40].

Tabela 1. Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w HF a klasyfikacja niewydolności serca (na podstawie [40])

RYZYKO	KLASA WG WEBERA	ZAAWANSOWANIE CHOROBY	Peak VO₂ (ml/kg/min)
Niskie	A	Łagodna lub jej brak	>20
Nieznacznie podwyższone	B	Łagodna do umiarkowanej	16-20
Umiarkowane	C	Umiarkowana do ciężkiej	10-16
Wysokie	D	Ciężka	6-10

Wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO₂ slope)

Wyliczany jest równaniem regresji liniowej z zależności między eliminacją dwutlenku węgla i wentylacją minutową podczas wysiłku, najlepiej z całego okresu wysiłku [53,54]. Według wielu autorów VE/VCO₂ slope jest nawet silniejszym wskaźnikiem oceny stanu klinicznego i rokowania u chorych z HF niż peak VO₂ [54,55,56]. Dodatkowym atutem tego parametru jest fakt, że VE/VCO₂ slope zachowuje swoje znaczenie rokownicze nawet jeśli test nie był maksymalny. Badania Jankowskiej i wsp. potwierdziły, że wystarczy ocena VE/VCO₂ slope w pierwszych 3 minutach wysiłku, by przeprowadzić klasyfikację rokowniczą chorych niezdolnych do wykonania maksymalnego testu spiroergometrycznego [57]. Arena i wsp. zaproponowali algorytm oceniający chorych z HF w oparciu wartość VE/VCO₂ slope z podziałem na cztery klasy zaawansowania HF w zależności od wartości VE/VCO₂ slope (tabela 2) [56].

Tabela 2. Klasyfikacja rokownicza chorych z HF w oparciu o wskaźnik wentylacji wysiłkowej (na podstawie [56])

RYZIKO ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH	KLASA WENTYLACJI	WARTOŚĆ VE/VCO₂ slope
Małe	I	<30
Nieznacznie podwyższone	II	30,0-35,9
Umiarkowane	III	36,0-44,9
Wysokie	IV	≥45

Ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (PETCO₂)

W kilku pracach wykazano istotne znaczenie rokownicze dla tego parametru mierzonego zarówno w spoczynku, jak i w czasie wysiłku u chorych z HF, a łączne zastosowania oceny PETCO₂ i VE/VCO₂ slope poprawiło tę ocenę rokowniczą [58,59].

Wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (ang. exercise oscillatory ventilation, EOv)

Wentylacja oscylacyjna jest nieprawidłowością oddychania występującą u chorych z HF [50,60]. Charakterystyczną cechą wentylacji oscylacyjnej jest cykliczne występowanie, zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku, okresów hiper- i hipowentylacji. Ocenia się, że wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (EOV) występuje u 20-60% pacjentów z HF, tym częściej im bardziej zaawansowana jest choroba [61]. Podłożem tych zaburzeń są złożone zmiany patofizjologiczne z udziałem zmian hemodynamicznych (fluktuacje przepływu płucnego) oraz regulacji oddychania (zaburzenia odruchu z baroreceptorów) [61]. EOv jest silnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania, wydaje się, że silniejszym niż peak VO₂ i VE/VCO₂ slope [50,51] oraz zagrożenia nagłym zgonem sercowym [62]. Stwierdzenie EOv nie wymaga wykonania testu maksymalnego.

Zaburzenia oddychania o typie wentylacji oscylacyjnej opisywane są głównie u pacjentów z HF [50,60]. Praca Guazzi i wsp. [63] jako pierwsza donosi o występowaniu EOv w potencjalnie zdrowej populacji z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Brak jest badań oceniających czy wentylacja oscylacyjna występuje również u chorych z POChP, na

co wskazywałby mechanizm jej powstawania. Z uwagi na dużą koincydencję współwystępowania HF i POChP oraz na silne znaczenie rokownicze EOV, zasadnym wydaje się prowadzenie badań czy zaburzenia wentylacji o typie wentylacji oscylacyjnej występują z większą częstością w grupie z chorych z HF i towarzyszącą POChP, co mogłoby wpływać na rokowanie.

1.5. Rola procesów zapalnych w niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc

W ciągu ostatnich lat, dzięki licznym badaniom epidemiologicznym, klinicznym oraz w naukach podstawowych, zmienia się spojrzenie na wiele przewlekłych stanów chorobowych, w tym niewydolność serca czy przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Poszukuje się nowych czynników ryzyka i mechanizmów patofizjologicznych mających wpływ na rozwój i przebieg tych stanów klinicznych. Szczególną uwagę zwraca się na reakcje immunologiczne i zapalne, które wydają się mieć kluczowe znaczenie w rozwoju tych stanów chorobowych, a monitorowanie aktywności procesów zapalnych pozwala na ocenę zaawansowania choroby i rokowania.

Lista markerów procesu zapalnego leżącego u podłoża chorób sercowo-naczyniowych jest długa, nie wszystkie jednak związki, na chwilę obecną, są możliwe do oznaczenia w codziennej praktyce klinicznej. Ugruntowane znaczenie w grupie chorób sercowo-naczyniowych ma białko C-reaktywne (CRP) i homocysteina, które mają istotne znaczenie w ocenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i są komercyjnie oznaczane.

Jednym z czułych parametrów aktywacji odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego u człowieka, która to odpowiedź ma kluczowe znaczenie zarówno w HF, jak i POChP, jest neopteryna (NPT).

Wykładniki procesu zapalnego

Większość badaczy dzieli markery stanu zapalnego na markery klasyczne oraz nowoczesne (tabela 3) [64]. Podział ten opiera się głównie na uniwersalności oraz dostępności oznaczeń tych parametrów w praktyce klinicznej.

Tabela 3. Markery stanu zapalnego (na podstawie [64])

KLASYCZNE	NOWOCZESNE
WBC	Cytokiny
OB.	Dopełniacz
CRP	Cząstki adhezyjne (VCAM-1, ICAM-1, integryny, selektyny)
Fibrynogen	Aktywowane makrofagi i populacja limfocytów T
Inne: białko amyloidowe A, α 1-antytrypsyna, haptoglobina	Inne: czynnik transkrypcyjny NF- κ B

WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); OB – odczyn Biernackiego; CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); VCAM-1 – śródbłonkowy czynnik adhezji komórek 1 (ang. vascular cell adhesion molecule 1); ICAM-1 – międzykomórkowa molekula adhezyjna (ang. intercellular adhesion molecule 1)

1.5.1. Charakterystyka procesów zapalnych w przewlekłej niewydolności serca

Liczne badania wskazują na duże znaczenie procesów zapalnych w przebiegu przewlekłej niewydolności serca (CHF), niezależnie od etiologii, choć rola procesów zapalnych w patogenezie niewydolności serca pozostaje niejasna.

Wysokie stężenia różnych cytokin są znajdowane w krążeniu i mięśniu sercowym chorych z HF i korelują z ciężkością choroby. Wiadomo, że zwiększone osoczowe poziomy TNF-alfa, interleukiny 6 (IL-6) i CRP korelują z wyższą klasą czynnościową, większym odsetkiem hospitalizacji i gorszym przeżyciem [65,66,67,68]. Hipotezy sugerują, że prozapalne cytokiny (TNF, IL-6) są wydzielane w pewnych sytuacjach klinicznych, jak niedokrwienie serca, uszkodzenie funkcji lewej komory czy zaostrenie niewydolności serca [69]. Ponadto aktywacja procesów zapalnych może się przyczyniać do objętościowego przeciążenia łożyska płucnego w ostrej niewydolności serca [70].

Nie tylko komórki odpornościowe, ale także fibroblasty, płytki krwi, śródbłonek, mięśnie gładkie naczyń i same kardiomiocyty, szczególnie pod wpływem stymulacji przez hipoksemię, mechaniczny stres czy endotoksyny, są zdolne do produkcji szerokiego i różnorodnego spektrum cytokin [71,72,73]. Działanie cytokin na układ sercowo-naczyniowy jest dość dobrze udokumentowane w badaniach doświadczalnych, które wśród innych

mechanizmów, wskazują jako najbardziej istotne w HF: sprzyjanie zapaleniu, dysfunkcji śródbłonna, wewnątrznacyniowemu wykrzepianiu, rozprzęganiu bodźców beta-adrenergicznych, wytwarzaniu wolnych rodników, postępowaniu ubytku masy mięśniowej i nietolerancji wysiłku [71,72,73]. Główne działania cytokin w kulturach komórek mięśniowych i w eksperymentalnych modelach niewydolności serca są przedstawione w tabeli 4 [74].

Tabela 4. *In vitro* działanie cytokin na układ sercowo-naczyniowy (na podstawie [74])

-
- bezpośrednie toksyczne uszkodzenie kardiomiocytów
 - stymulacja apoptozy i hipertrofii kardiomiocytów
 - bezpośrednie pobudzanie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej
 - wytwarzanie wolnych rodników w tkance serca
 - pobudzanie syntezy innych prozapalnych cytokin (np.: IL-1, IL-6)
 - miopatia szkieletowa: bezpośrednie pobudzanie apoptozy i nekrozy miofibryli
 - bezpośrednie modyfikacja metabolizmu wapniowego wewnątrz miocytów
 - sprzyjanie dysfunkcji śródbłonna
 - udział w syntezie molekuł adhezyjnych i białek ostrej fazy

1.5.1.1. Mediatorzy zapalenia w niewydolności serca

Już w XVII wieku pojawiły się wzmianki o roli „cząsteczek sprawczych” w patofizjologii niewydolności serca, ale trzeba było czekać setki lat, aby potwierdzić ich faktyczne znaczenie. Levine i wsp. jako pierwsi opisali występowanie cytokin prozapalnych u pacjentów z HF, a badania ich dotyczyły TNF- α [75]. Odkrycie to zapoczątkowało rozwój badań nad znaczeniem układu immunologicznego i neuroendokrynnego w patofizjologii niewydolności serca. Rolę mediatorów zapalenia potwierdzono m.in. w badaniu ATTACH [76], RENEWAL [77], VEST [78] czy SOLVD [79].

Udział cytokin prozapalnych potwierdzono w następujących stanach patologicznych układu sercowo-naczyniowego: ostre wirusowe zapalenie mięśnia sercowego, odrzucanie allogenicznego przeszczepu, zawał serca, niestabilna choroba niedokrwienna serca, uszkodzenie mięśnia serca na skutek reperfuzji, kardiomiopatia przerostowa, niewydolność serca, krążenie pozaustrojowe, nadmierne obciążenie ciśnieniowe [74].

1.5.1.2. Źródła cytokin prozapalnych w niewydolności serca

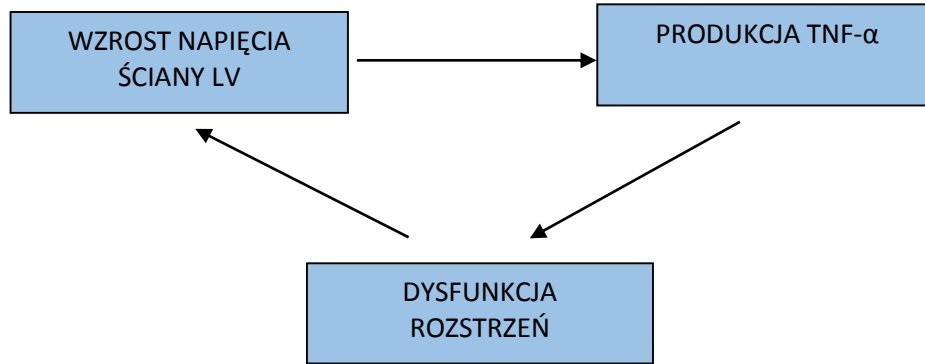
Wyjaśnienie podstaw mechanizmów procesu zapalnego występującego u pacjentów z HF wydaje się kluczowe do zrozumienia zmian zachodzących w poszczególnych układach, tkankach i komórkach w tej grupie chorych. Liczne badania próbują wyjaśnić, w jaki sposób następuje aktywacja cytokin u pacjentów z HF, co jest mechanizmem spustowym oraz co prowadzi do utrzymywania ich podwyższonego krążącego stężenia [71,72,80].

Istnieje kilka hipotez pochodzenia cytokin prozapalnych w niewydolności serca. Dowodzi to zatem faktu, że proces zapalny w HF jest skomplikowaną interakcją wielu różnych mechanizmów, i że nie jest jeszcze do końca zgłębiony.

Hipoteza sercowej produkcji cytokin w HF

Hipoteza ta zakłada, że samo niewydolne serce może być źródłem powstawania cytokin. W pewnych warunkach stresu, przeciążenia hemodynamicznego i/lub rozciągania mięśni serca syntetyzuje TNF- α *de novo* [80,81,82,83,84].

Początkowo doświadczalne, eksperymentalne modele obrazujące syntezę TNF- α w miokardium, zostały potwierdzone u ludzi w badaniach Torre-Amione i wsp. [80,81]. Badacze zaobserwowali bezpośrednią korelację stopnia powiększenia lewej komory (LV) z lokalną produkcją TNF- α [80,81]. Następnie ci sami badacze, jak i Ferrari i wsp. [85], jako pierwsi zaobserwowali obecność mRNA i receptorów cytokin w ludzkich miocytach wyizolowanych z serc autopsyjnych. Na podstawie tych obserwacji Torre-Amione i wsp., zaproponowali mechanizm sercowej produkcji TNF- α , który tłumaczył podwyższony poziom cytokin w niewydolności serca, gdzie rozkurczowe rozciągnięcie ściany skojarzone ze zwiększonym ciśnieniem napełniania doprowadza do lokalnej nadekspresji TNF- α i cytokiny mogą przechodzić do krążenia, co przyczynia się do aktywacji układu immunologicznego i systemowej odpowiedzi zapalnej (rycina 1) [80,81].

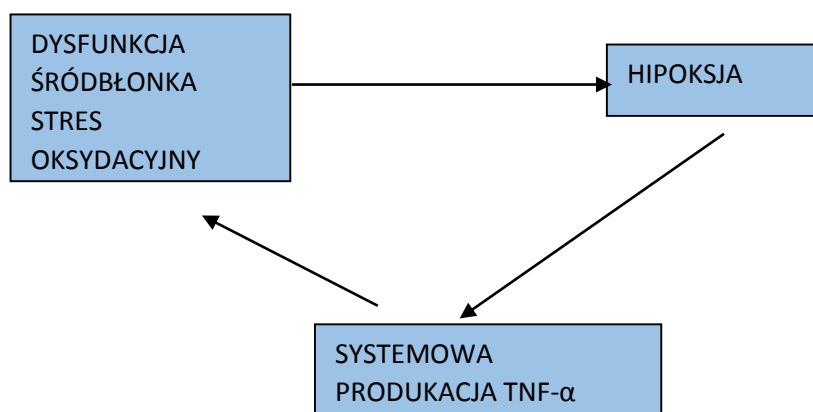


Rycina 1. Hipoteza sercowej produkcji cytokin w HF

LV – lewa komora (ang. left ventricle); TNF- α – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor); HF – niewydolność serca (ang. heart failure)

Hipoteza pozasercowej produkcji cytokin

Teoria ta mówi, że niewydajna odpowiedź wazodylatorów i zmniejszona aktywność enzymów tlenowych, charakterystyczna dla wielonarządowego uszkodzenia w HF, jest wystarczającym bodźcem do spowodowania systemowej nadekspresji cytokin, szczególnie w mięśniach szkieletowych [86]. Tkankowa hipoksja i wytwarzanie wolnych rodników są silnym bodźcem do syntezy NF κ B-zależnych cytokin w komórkach immunokompetentnych w całym ciele [71,86]. Ten mechanizm został przedstawiony na rycinie 2.



Rycina 2. Hipoteza pozasercowej produkcji cytokin w HF

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor); HF – niewydolność serca (ang. heart failure)

Hipoteza jelitowej produkcji cytokin: hipoteza endotoksynowo-cytokinowa

Anker i wsp. zaproponowali koncepcję mówiącą, że u pacjentów z HF może dochodzić na skutek niedokrwienia jelit do przenikania do krążenia endotoksyn uwolnionych z bakterii gram-ujemnych, które wchodzi w interakcje z receptorami CD14 immunokompetentnych komórek, co skutkuje przetwarzaniem sygnałów wymaganych do produkcji IL-6, TNF- α i innych prozapalnych cytokin [87]. Ta interakcja jest faktycznie udowodnioną najsilniejszą endogenną reakcją zdolną do uwalniania TNF- α [71,87,88].

1.5.2. Charakterystyka procesów zapalnych w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP)

Coraz bardziej powszechny staje się pogląd, że cechy kliniczne POChP i ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych słabo korelują, i że POChP jest bardziej złożoną chorobą systemową, która dotyczy nie tylko dróg oddechowych i płuc. Aktualnie wiadomo, że POChP jest związane z zapaleniem systemowym niskiego stopnia. Główny czynnik ryzyka POChP, czyli palenie papierosów, powoduje nie tylko zapalenie w drogach oddechowych, ale także komórkową i humoralną odpowiedź zapalną, systemowy stres oksydacyjny, zmiany wazomotoryki i funkcji śródbłonna oraz zwiększone stężenie we krwi różnych czynników prozakrzepowych [89,90]. Indukowany paleniem wzrost stresu oksydacyjnego, skutkuje inaktywacją antyproteaz, uszkodzeniem nabłonka, hipersekrecją śluzu, zwiększonym napływem neutrofili do tkanki płuc i ekspresją prozapalnych mediatorów [91]. Liczba i aktywność komórek zapalnych, włącznie z neutrofilami i limfocytami, jest zwiększona także w krwi obwodowej, jednocześnie zwiększa się poziom TNF α i rozpuszczalnych receptorów dla TNF [34]. Dodatkowo wiadomo, że palenie papierosów jest również jednym z najważniejszych czynników ryzyka wszystkich chorób przewlekłych i niektórych nowotworów [92]. Stabilne POChP związane jest z systemowym procesem zapalnym niskiego stopnia, który przejawia się wzrostem leukocytów, białek ostrej fazy jak białka C-reaktywnego (CRP) i fibrynogenu oraz innych cytokin zapalnych [34].

1.5.3. Wspólne cechy procesów zapalnych w chorobach przewlekłych

Coraz większą uwagę zwraca się na to, że choroby przewlekłe często współwystępują u tego samego pacjenta. Prawie połowa populacji w wieku 65 lat lub więcej ma przynajmniej trzy przewlekłe schorzenia, a co piąty ma ich pięć lub więcej [93,94]. Próbując znaleźć odpowiedź o przyczynę tego zjawiska, poszukuje się wspólnych czynników ryzyka czy też patomechanizmów. Po pierwsze, jeden lub kilka czynników ryzyka może być związana i powodować jednocześnie rozwój kilku chorób – np. cukrzyca, otyłość, nadciśnienie i choroby sercowo-naczyniowe. Po drugie konieczna jest wszechstronna diagnostyka w celu wykrycia wszystkich chorób towarzyszących, gdyż spodziewany efekt przynosi tylko leczenie wszystkich przewlekłych schorzeń jednocześnie.

W odniesieniu do POChP znaczenie nadrzędne ma proces diagnostyczny, oszacowanie ciężkości choroby i wdrożenie odpowiedniego postępowanie zarówno w stosunku do POChP, jak i chorób towarzyszących. Biorąc pod uwagę złożoność problemu chorób przewlekłych Leonardo Fabbri i Klaus Rabe [89] proponują stworzenie pojęcia „zespołu przewlekłego ogólnoustrojowego zapalenia” (ang. chronic systemic inflammatory syndrom). U pacjentów starszych niż 40 r.ż., z wywiadem palenia papierosów więcej niż 10 paczko-lat, którzy rozwijają kliniczne czy też czynnościowe nieprawidłowości zgodne z tymi, które występują w POChP, sugerują, aby nie ograniczać się tylko do diagnostyki samego POChP, ale poszukiwać objawów innych schorzeń przebiegających z przewlekłym procesem zapalnym, ze szczegółową oceną czynnościowych i funkcjonalnych nieprawidłowości układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i procesów metabolicznych [89]. Diagnoza „zespołu przewlekłego układowego zapalenia” może zostać postawiona, gdy są spełnione co najmniej trzy spośród sześciu warunków wymienionych w tabeli 5.

Tabela 5. Składowe „zespołu przewlekłego układowego zapalenia” (na podstawie [89])

-
- wiek > 40 r.ż.
 - palenia papierosów > 10 paczko-lat
 - objawy i nieprawidłowości w badaniach czynnościowych płuc sugerujące POChP
 - przewlekła niewydolność serca (CHF)
 - zespół metaboliczny
 - podwyższone stężenie CRP

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD); CHF – przewlekła niewydolność serca (ang. chronic heart failure); CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)

1.6. Rola neopteryny w procesach zapalnych ze szczególnym uwzględnieniem jej znaczenia w kardiologii

Aktywowane monocyty i makrofagi są ważnym komórkowym źródłem krążących pozapalnych cytokin u pacjentów z niewydolnością serca [95]. Neopteryna jest z kolei produkowana przez aktywowane monocyty/makrofagi pod wpływem stymulacji przez interferon- γ (INF- γ), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) i lipopolisacharydy [96].

Neopteryna jest nowym markerem zapalenia, który jest czułym markerem aktywacji odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego, wytwarzanym przez monocyty/makrofagi. Mimo, że neopteryna jest znana od bardzo dawna, jej związek z odpowiedzią immunologiczną zaczęto rozważać dopiero w latach 80-tych XX wieku.

1.6.1. Oznaczanie neopteryny w płynach ustrojowych

Praktycznym aspektem wykorzystania neopteryny jako biomarkera jest fakt, że w przeciwieństwie do innych związków, łącznie z cytokinami, które regulują jej produkcję, neopteryna jest stabilna w płynach biologicznych, z powodu jej raczej biegunowego (polarnego) charakteru chemicznego, łatwej dyfuzyjności i długiego czasu półtrwania [97]. Dla porównania wiele cytokin, w tym np. IFN- γ , ma krótki okres półtrwania. Z tego powodu oznaczanie stężenia neopteryny jest możliwe w wielu płynach ustrojowych, takich jak: surowica, osoczu, mocz, ślina, płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn stawowy, sok trzustkowy, sok żołądkowy. Neopteryna jest wydalana drogą nerkową i stężenie w surowicy krwi jest odbiciem jej poziomu w moczu dopóki funkcja nerek nie jest zaburzona [98], a czułość oznaczenia neopteryny jest taka sama zarówno w surowicy, jak i w moczu. Dodatkowo jest łatwo i wiarygodnie oznaczana za pomocą dostępnych komercyjnie testów ELISA czy RIA (BRAMS, Hennigsdorf, Germany), które dostarczają porównywalnych wyników [99].

Za fizjologiczne stężenie neopteryny w surowicy krwi uważa się stężenie $< 10\text{nmol/l}$ [99]. Stężenie to zależy od wieku i stanu klinicznego badanego, nie występują jednak różnice zależne od płci. Wyższe poziomy stwierdza się u dzieci i osób w wieku podeszłym [99]. Uwalnianie neopteryny rozpoczyna się średnio trzy dni przed osiągnięciem przez limfocyty T maksimum

prolifracji, a wzrost biosyntezy neopteryny obserwuje się około tygodnia przed pojawieniem się specyficznych przeciwciał [100], dlatego też neopteryna rekomendowana jest jako wczesny marker reakcji zapalnej.

Podwyższone stężenie neopteryny obserwuje się w chorobach przebiegających ze zwiększoną aktywnością monocytów/makrofagów, do których zaliczamy: choroby infekcyjne zarówno bakteryjne jak i wirusowe, grzybicze czy pierwotniakowi, reakcje odrzucania przeszczepów, procesy autoimmunologiczne, nowotworowe i miażdżyca [101,102,103,104,105].

Z uwagi na to, że neopteryna jest wrażliwa na bezpośrednie działanie promieni słonecznych, próbki do badania muszą być zabezpieczone przed dostępem promieni słonecznych np. ciemnymi ochraniaczami czy folią aluminiową.

1.6.2. Znaczenie neopteryny w kardiologii

W ostatnim czasie jest coraz więcej badań dotyczących procesów zapalnych w patogenezie niewydolności serca oraz próbujących ocenić ich wpływ na zaawansowanie i rokowanie w tej grupie chorych. Z uwagi na to, poszukuje się nowych markerów pozwalających na ocenę stanu zapalnego niskiego stopnia oraz upatruje się w nich istotnych wskaźników rokowniczych. Neopteryna wydaje się jednym z takich markerów, której znaczenie w kardiologii wzrasta.

Na rolę mediatorów zapalenia w patofizjologii niewydolności serca zaczęto zwracać uwagę w latach 90-tych XX wieku [106,107]. Badania dotyczyły wówczas głównie TNF- α . Neopteryna jako wykładnik stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej typu mórkowego w chorobach sercowo-naczyniowych została zauważona Fuchs'a i wsp. [108]. Zaobserwowali oni wzrost stężenia neopteryny u pacjentów z HF [108]. Z kolei w badaniach przeprowadzonych przez Ankrusta i wsp. wykazano, że poziom neopteryny wzrasta wraz z zaawansowaniem HF, jednak nie oceniano jej wpływu na rokowanie w tej grupie chorych [109]. Istnienie dodatniej zależności pomiędzy wysokim stopniem zaawansowania HF a poziomem mediatorów zapalenia (m.in. IL-6, TNF- α) potwierdzają także badania Nessler i wsp. [110].

Chociaż wiadomo, że poziom neopteryny rośnie w wielu stanach klinicznych, w tym również w CHF [96], jej wartość prognostyczna w tej grupie chorych nie jest określona. Jednym z niewielu badań oceniających znaczenie prognostyczne neopteryny jest japońskie badanie Sasaki i wsp. [111]. Niektórzy badacze sugerują, że neopteryna może być niezależnym

czynnikiem prognostycznym zaostrzenia i/lub zgonu sercowego u pacjentów z niewydolnością serca [111,112].

Związek pomiędzy podwyższonym poziomem neopteryny i powiększeniem lewej komory serca (LV, ang. left ventricle) sugeruje istotną rolę monocytów w rozwoju dysfunkcji serca u pacjentów z HF [113].

Z kolei w polskim badaniu Wietlickiej oceniającym zależność stężenie neopteryny od stopnia zaawansowania HF oraz jej etiologii wykazano, że stężenie neopteryny jest istotnie wyższe u pacjentów z HF w porównaniu do grupy kontrolnej (zdrowi ochotnicy), oraz że jest niezależne od przyczyny niewydolności serca [112]. Dodatkowym wnioskiem płynącym z wyżej wymienionego badania i spójnym z badaniem Sasaki jest stwierdzenie, że wraz z klinicznym zaawansowaniem HF wzrasta stężenie neopteryny [112].

W kilku badaniach potwierdzono związek wyższego stężeniem neopteryny z bardziej zaawansowanym klinicznie stadium niewydolności serca oraz zauważono wspólny kontekst przewlekłego zapalenia w sytuacji współwystępowania niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – teoria „zespołu przewlekłego układowego zapalenia”, jednak tylko w zaostrzeniu HF i/lub POChP. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono prac dotyczących oceny wpływu POChP na parametry odczynu zapalnego – w tym szczególnie neopteryny, u pacjentów z HF w stabilnym okresie choroby.

Dlatego celem pracy jest m.in. ocena wpływu POChP na parametry odczynu zapalnego, w tym na stężenie neopteryny, u pacjentów z niewydolnością serca w stabilnym okresie choroby oraz jej znaczenia jako czynnika prognostycznego w ocenie przebiegu niewydolności serca w grupie pacjentów z HF, HF i towarzyszącym POChP w porównaniu do pacjentów z POChP bez skurczowej niewydolności serca.

2. CEL PRACY

Częste współwystępowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stwarza trudności diagnostyczne i terapeutyczne w tej grupie chorych. Niejasny jest wpływ współwystępowania POChP na wydolność fizyczną i przebieg HF. Oba stany chorobowe mają podobne czynniki ryzyka, w tym przede wszystkim palenie tytoniu, prowadzące do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego, którego udział postuluje się w patogenezie tych obu zespołów klinicznych.

Wobec niejasności dotyczących wpływu POChP na nasilenie odczynu zapalnego, wydolność fizyczną i rokowanie w niewydolności serca podjęłam badania mające na celu:

1. Analizę wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych, szczególnie wykładników odczynu zapalnego, w tym neopteryny, oraz elementów badania spiroergometrycznego w grupie pacjentów: z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) i współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc; z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) bez przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez niewydolności serca.
2. Ocenę związku między wartościami parametrów zapalnych, szczególnie stężenia neopteryny, a klinicznym nasileniem choroby oraz rokowaniem.
3. Ocenę wpływu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na rokowanie.

3. MATERIAŁ I METODYKA

3.1. Materiał

Grupę badaną stanowiło 83 pacjentów, tylko mężczyzn, w wieku od 29 do 76 lat (średnio 55,4 lat) z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością serca w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory ($LVEF \leq 45\%$) i/lub rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, planowo hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu lub odbywających wizytę w Poradni Kardiologicznej przyszpitalnej w stabilnym okresie choroby (brak hospitalizacji z powodu zaostrzenia/dekompensacji HF i/lub POChP w ciągu ostatnich 3 miesięcy). Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy (dobrane pod względem wieku i zaawansowania choroby: NYHA I, II i III ($EF \leq 45\%$), GOLD 1, 2 i 3):

- pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca (n=47)
- pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (n=26)
- pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez przewlekłej skurczowej niewydolności serca (lewokomorowej) (n=10)

W momencie włączenia do badania wszyscy chorzy byli stabilni klinicznie i otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne.

W pracy przyjęto następujące kryteria wykluczenia:

- zaostrzenie procesu chorobowego, zarówno niewydolności serca, jak i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania,
- ostry zespół wieńcowy lub rewaskularyzacja serca w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania,
- choroby zapalne,
- stany związane ze złym rokowaniem (choroba nowotworowa),
- schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializoterapii,
- wiek < 18 roku życia i > 85 roku życia,
- upośledzenie intelektualne uniemożliwiające współpracę,
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu,

W grupie chorych z POChP i współwystępującą niewydolnością serca kryterium wyłączenia było również:

- występowanie tzw. „serca płucnego”, tzn. niewydolności prawokomorowej serca indukowanej chorobami płuc.

W grupie chorych z POChP bez współwystępującej niewydolności serca kryterium wyłączenia było również:

- występowaniem kiedykolwiek objawów lub rozpoznania niewydolności serca.

Wszystkie osoby wyraziły świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Protokół badawczy został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 635/13).

3.2. Metodyka

U pacjentów wykonano:

- badanie podmiotowe i badanie przedmiotowe
- badanie elektrokardiograficzne
- badanie echokardiograficzne
- badanie spiroergometryczne
- badania laboratoryjne
- oznaczenie stężenia neopteryny w surowicy krwi obwodowej

3.2.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe

U wszystkich chorych przeprowadzono typowe badanie podmiotowe, zwracając szczególną uwagę na wywiad chorobowy dotyczący etiologii niewydolności serca, czasu trwania choroby, prezentowane objawy oraz występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Szczególną uwagę poświęcono również występowaniu chorób towarzyszących i leczeniu, z uwzględnieniem rodzaju, jak i dawek stosowanych leków. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca określono stopień nasilenia objawów klinicznych wg skali NYHA (tabela 6). U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stopień zaawansowania obturacji oceniano uwzględniając wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela mierzony wielkością FEV_1 wyrażoną w procentach wartości należnej (skala GOLD) (tabela 7).

Tabela 6. Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) [29].

Klasa NYHA	Stopień nasilenia objawów w zależności od aktywności fizycznej
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność nie powoduje nadmiernego zmęczenia, duszności czy kołatania serca.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez objawów w spoczynku. Zwykła aktywność powoduje zmęczenie, duszność lub kołatanie serca.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez objawów w spoczynku Aktywność mniejsza niż zwykła powoduje zmęczenie, duszność lub kołatanie serca.
IV	Niemożliwość wykonania żadnej aktywności fizycznej bez uczucia dyskomfortu. Objawy mogą występować w spoczynku. Podjęcie jakiegokolwiek aktywności fizycznej powoduje nasilenie objawów

Tabela 7. Stopnie zaawansowania obturacji w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) – skala GOLD (na podstawie [9]).

Stopień obturacji	Wartość FEV ₁ (% wartości należnej)
1 (łagodny)	FEV ₁ ≥ 80%
2 (umiarkowany)	50% ≥ FEV ₁ < 80%
3 (ciężki)	30% ≥ FEV ₁ < 50%
4 (bardzo ciężki)	FEV ₁ < 30%

FEV₁ – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second)

W trakcie badania przedmiotowego oceniano przede wszystkim czy nie występują wykładniki dekompensacji układu krążenia takie jak np.: trzeszczenia nad polami płucnymi, powiększenie wątroby i/lub cechy wodobrzusza w badaniu palpacyjnym jamy brzusznej, obrzęki kończyn dolnych.

3.2.2. Badanie elektrokardiograficzne

U wszystkich pacjentów wykonano w pozycji leżącej 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne z prędkością przesuwu papieru 25mm/s, w którym oceniano rytm wiodący, zwracając szczególną uwagę na obecność arytmii nadkomorowych, w tym głównie migotania przedsionków, a także na obecność stymulacji i zaburzeń przewodnictwa śródkomorowego. Metodą manualną określono częstotliwość rytmu serca w uderzeniach/minutę.

3.2.3. Badanie echokardiograficzne

Echokardiograficzne badanie przezklatkowe wykonano w Pracowni Echokardiografii I Kliniki Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, aparatem VIVID 6 oraz VIVID 7 firmy GE Medical System, używając elektronicznej głowicy sektorowej o zmiennej częstotliwości 1,5-2,5 MHz. Badanie przeprowadzono u pacjentów w ułożeniu lewobocznym w prezentacji M-mode i dwuwymiarowej 2D z zastosowaniem Dopplera ciągłego i pulsacyjnego. Głównym ocenianym parametrem była frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), która różnicowała pacjentów na tych ze skurczową dysfunkcją lewej komory i bez niej. LVEF oceniana była zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi [114], przy zastosowaniu zmodyfikowanej metody Simsona, za pomocą programu obliczeniowego echokardiografu.

3.2.4. Badanie spiroergometryczne

U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie spiroergometryczne. Wykonali oni maksymalny, ograniczony objawami, test wysiłkowy na bieżni ruchomej wg protokołu RAMP, w którym przesuw bieżni i nachylenie zmieniają się tak, by przyrost obciążenia wynosił 0,5 MET/min lub wg zmodyfikowanego dla HF protokołu Bruce'a (dodając do standardowego protokołu Bruce'a etap wstępny trwający 3 minuty, z przesuwem bieżni wynoszącym 1,7 km/godz. i 5% nachyleniem). Test był limitowany wystąpieniem objawów: zmęczeniem, dusznością, bólem w klatce piersiowej. Wszyscy chorzy byli mobilizowani do kontynuowania wysiłku do momentu uzyskania wartości współczynnika wymiany oddechowej (RER, ang.

respiratory exchange ratio) $> 1,0$, co jest warunkiem do uznania wykonania przez badanego intensywnego wysiłku [115]. W sposób ciągły rejestrowano zapis elektrokardiograficzny (z wydrukiem co 3 minuty), a pomiar ciśnienia tętniczego odbywał się za pomocą sfigmomanometru co 2 minuty. Podczas badania, za pomocą przystawki metaboliczno-spirometrycznej Vmax29 Sensor Medics, mierzono w sposób ciągły pochłanianie tlenu (VO_2), wytwarzanie dwutlenku węgla (VCO_2) oraz wentylację minutową (VE). Określono szczytowe zużycie tlenu (peak VO_2), obliczając jego wartość średnią z ostatnich 20 sekund wysiłku, podając ją w ml/kg/min, oraz jego odsetek należny dla wieku, płci, masy ciała i wzrostu [116]. Oceniano następujące parametry: peak VO_2 , VE/ VCO_2 slope, RER, BR, PETCO₂ oraz zwrócono szczególną uwagę na występowanie EOV.

Występowanie EOV oceniano przy użyciu kryteriów Corrá [60], w których EOV była definiowana jako cykliczne wahania wentylacji minutowej trwające $>60\%$ czasu trwania wysiłku z amplitudą $>15\%$ średniej amplitudy cyklicznych fluktuacji w spoczynku.

Przed badaniem na bieżni u każdego chorego wykonano badanie spirometryczne, oceniając natężoną pojemność życiową płuc (FVC), natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) oraz wskaźnik Tiffenau, wyliczany jako FEV₁%FVC (ang. forced expiratory volume in one second % of forced vital capacity). Wszystkie parametry odnoszono do wartości należnych dla wieku i płci.

3.2.5. Badania laboratoryjne

Próbki krwi żyłnej (z żyły obwodowej) zostały pobrane po 30 minutach odpoczynku w pozycji leżącej, przed wykonaniem procedur diagnostycznych i leczniczych.

Wszystkie oznaczenia zostały wykonane w laboratoriach Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu przy ulicy Długiej 1/ 2 oraz ulicy Szamarzewskiego 82/84.

U wszystkich pacjentów wykonano podstawowe badania laboratoryjne.

Morfologię krwi wykonano przy użyciu aparatu ABX Pentra DF firmy Horiba.

Stężenie BNP oznaczano w analizatorze AxSYM firmy Abbott Laboratories.

Stężenie CRP badano metodą immunoenzymatyczną korzystając z aparatu Dimension RxL firmy Siemens.

Podstawowe badania biochemiczne (kreatynina, sód, potas, glukoza, cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL, trójglicerydy, bilirubina, aktywność AST, ALAT) wykonano przy użyciu aparatu do analiz biochemicznych Dimension PXL firmy Siemens.

3.2.6. Oznaczanie neopteryny

Ocenę stężenia neopteryny z krwi obwodowej wykonano z próbek krwi rutynowo pobranej na skrzep od każdego pacjenta w celu wykonania podstawowych oznaczeń biochemicznych, po odwirowaniu pobierano ok. 2 ml surowicy. Próbkę krwi mrożono w temperaturze -20 stopni Celsjusza, przechowując je w ciemnych opakowaniach i zacienionym miejscu, chroniącym przed dostępem promieni słonecznych. Oznaczanie stężenia neopteryny w surowicy krwi wykonano metodą ELISA.

Badania wykonano w Zakładzie Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (kierownik Zakładu: Prof. dr hab. n. med. Anna Jabłecka).

3.2.7. Obserwacja odległa

Wszystkich pacjentów monitorowano w okresie 3 i 6 miesięcy od włączenia do badania (telefonicznie lub bezpośrednio na wizycie kontrolnej). Większość pacjentów odbywała regularne wizyty w Poradni Kardiologicznej przy I Klinice Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Mediana obserwacji wynosiła 328 dni (159 dni do 1039 dni).

W trakcie oceny kontrolnej oceniano przyczynę/y ewentualnej/ych hospitalizacji.

Wstępnie zaplanowano ocenę złożonego punktu końcowego: hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca i/lub zaostrzenia POChP lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, po co najmniej 6 miesiącach obserwacji, ale z uwagi na to, iż w okresie obserwacji nie było zgonów, zdefiniowano ostatecznie punkt końcowy jako: hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca i/lub POChP.

3.2.8. Obliczenia statystyczne

Analiza statystyczna otrzymanych wyników została wykonana za pomocą programu STATISTICA 6.0 PL (StatSoft, USA).

Pierwszym krokiem w analizie było sprawdzenie normalności rozkładów danych w skali interwałowej, którą wykonano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Zmienne interwałowe o rozkładzie parametrycznym przedstawiono jako średnie arytmetyczne z odchyleniem standardowym ($\bar{X} \pm SD$), natomiast zmienne nieparametryczne przedstawiono jako mediany z zakresem. Dla porównania zmiennych parametrycznych wykorzystano test t-Studenta oraz analizę wariancji (ANOVA). Do porównania danych nieparametrycznych wykorzystano test U Manna-Whitneya oraz test ANOVA Kruskala-Wallisa. Do analizy zmiennych nominalnych wykorzystano test χ^2 z poprawką Yatesa lub dokładny test Fishera.

Analizę czasu do wystąpienia hospitalizacji z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca i/lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc) w badanych grupach przeprowadzono za pomocą analizy Kaplana-Meiera.

Do oceny związku pomiędzy parami parametrów obliczono współczynniki korelacji Spearmana.

Poziom istotności został ustalony jako $\alpha=0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka porównawcza grup – dane demograficzne

Tabela 8. Charakterystyka demograficzna badanych grup

Parametr	Grupa z HF (n=47)	Grupa z HF i POChP (n=26)	Grupa z POChP (n=10)	p ANOVA
Wiek (lata)	52,5 ± 10,7	57 ± 7,7	64,5 ± 4,9	0,0008

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Grupy z HF oraz z HF i współistniejącym POChP nie różniły się istotnie pod względem wieku ($p=0,1462$). Chorzy z POChP bez niewydolności serca byli istotnie starsi ($64 \pm 4,9$; $p=0,0008$).

We wszystkich badanych grupach, z uwagi na konieczność wyeliminowania ewentualnego wpływu płci na badane parametry, ocenie poddano jedynie pacjentów płci męskiej.

4.2. Charakterystyka porównawcza grup.

4.2.1. Dane kliniczne

Rozkład klas NYHA i GOLD w badanych grupach:

Grupa z niewydolnością serca (n=47)

NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
2 (4,3%)	30 (63,8%)	15 (31,9%)	0

Grupa z niewydolnością serca i współwystępującą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (n=26)

NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
1 (3,8%)	19 (73,1%)	6 (23,1%)	0
GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
1 (3,8%)	22 (84,7%)	3 (11,5%)	0

Grupa z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez niewydolności serca (n=10)

GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
2 (n=20%)	5 (n=50%)	3 (n=30%)	0

Dane kliniczne wszystkich pacjentów włączonych do badania z podziałem na trzy grupy: pacjenci z izolowaną HF (HF), z HF współistniejącą z POChP (HF+POChP) oraz z POChP bez towarzyszącej HF (POChP) przedstawiono w tabeli 9.

W podgrupie pacjentów z izolowaną HF średni wiek badanych chorych wynosił 52,5 roku. Średnie BMI wynosiło $28,3 \pm 6,2$ kg/m². Ponad połowa (68,1%) pacjentów z HF znajdowała się I lub II klasie klinicznego zaawansowania choroby wg NYHA. Choroba niedokrwienna serca była przyczyną niewydolności serca w 59,6% przypadków, kardiomiopatia rozstrzeniowa w 40,4%. Wśród chorób towarzyszących najczęściej występowało w wywiadzie nadciśnienie tętnicze 21,3%, następnie cukrzyca 10,6%, a współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy obserwowano u 17 % chorych w tej grupie. Utrwaloną arytmie nadkomorową (migotanie lub trzepotanie przedsionków) stwierdzono w 19,2% przypadków. Palenie papierosów w przeszłości deklarowało 57,5% chorych z HF, palenie papierosów obecnie 2,1%.

Wszyscy pacjenci otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne: ACE-I/ARB przyjmowało - 100% pacjentów, beta-adrenolityki - 100%, MRA – 42,1% chorych. Większość chorych leczona była również statynami (66%). Urządzenia wszczepialne miało 85,1% pacjentów, w tym 51,1% ICD, a 34% CRT-D.

W grupie chorych z HF i współwystępującym POChP średni wiek badanych chorych wynosił $57 \pm 7,7$ lat. Średnie BMI wynosiło $29,7 \pm 5,0$ kg/m². Również ponad połowa (76,9%) pacjentów znajdowała się I i II klasie klinicznego zaawansowania choroby wg NYHA. Choroba niedokrwienna serca była przyczyną niewydolności serca w 61,5% przypadków, kardiomiopatia rozstrzeniowa w 38,5%. Wśród chorób towarzyszących również najczęściej występowało w wywiadzie nadciśnienie tętnicze 23,1%, następnie cukrzyca 3,9%, a współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy obserwowano u 23,1% chorych w tej grupie. Utrwaloną arytmie nadkomorową (migotanie lub trzepotanie przedsionków) stwierdzono w 11,5% przypadków.

Zaawansowanie POChP oceniano za pomocą skali GOLD (ang. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease). Większość pacjentów (88,5%) mieściła się w 1 i 2 stopniu zaawansowania choroby według GOLD.

Palenie papierosów w przeszłości dotyczyło 76,9% pacjentów w tej grupie chorych, palenie obecnie deklarowało 19,2%.

Wszyscy pacjenci byli optymalnie leczeni farmakologicznie: ACE-I/ARB przyjmowało - 100% pacjentów, beta-adrenolityki - 100%, MRA – 45% chorych. Większość chorych leczona była ponadto statynami (88,5%). Wszyscy pacjenci otrzymywali również optymalne leczenie farmakologiczne przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zgodnie z zaleceniami pulmonologa. Urządzenia wszczepialne miało 69,2% pacjentów, w tym 42,3% ICD, a 26,9% CRT-D.

Z kolei w grupie chorych z izolowanym POChP średni wiek badanych wynosił $64,5 \pm 4,9$ roku. Średnie BMI wynosiło $28,1 \pm 4,8$ kg/m². Większość chorych (70%) prezentowała 1 i 2 stopień zaawansowania POChP wg GOLD (ang. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease). Wśród chorób towarzyszących najczęściej obserwowano współwystępowanie w wywiadzie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy – 5 chorych, następnie samego nadciśnienia tętniczego – u 3 chorych. U żadnego badanego w tej grupie nie stwierdzono występowania arytmii nadkomorowej (migotanie lub trzepotanie przedsionków).

Palenie papierosów kiedykolwiek deklarowało 100% badanych, a czynnymi palaczami tytoniu było 70% analizowanej grupy.

Wszyscy pacjenci otrzymywali optymalne leczenie farmakologiczne przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zgodnie z zaleceniami pulmonologa. Dodatkowo leczeni byli z uwagi na występujące choroby towarzyszące: ACE-I/ARB przyjmowało - 80% pacjentów, beta-adrenolityki - 60%. Większość chorych leczona była również statynami (80%). Urządzeń wszczepialnych w tej grupie nie posiadał żaden pacjent.

Analiza porównawcza parametrów demograficznych i klinicznych w poszczególnych podgrupach wykazała istotne różnice dla wieku, gdzie najbardziej zaawansowany wiek obserwowano w grupie chorych z POChP bez towarzyszącej HF ($p=0,0008$) oraz palenia papierosów zarówno w przeszłości ($p=0,0281$), jak i obecnie ($p<0,001$).

W zakresie leczenia pacjenci z izolowanym POChP nie otrzymywali leczenia diuretykami pętlowymi oraz w istotnie mniejszym odsetku przyjmowali MRA ($p<0,001$), ACE-I/ARB ($p=0,0112$) czy beta-adrenolityki ($p<0,001$), co wynikało z faktu, że nie mieli wskazań do stosowania takiej terapii.

W zakresie pozostałych analizowanych parametrów klinicznych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Niektóre dane można było oznaczyć jedynie u pacjentów z niewydolnością serca i dlatego ich porównawcza analiza dotyczyła podgrup chorych z izolowaną HF oraz HF z współwystępującą POChP (oznaczono w tabeli *).

Tabela 9. Charakterystyka demograficzna i kliniczna w poszczególnych podgrupach

Parametr	Grupa z HF (n=47)	Grupa z HF+POChP (n=26)	Grupa z POChP (n=10)	p ANOVA p* dla HF vs. HF+POChP
Wiek	52,5 ± 10,7	57,0 ± 7,7	64,5 ± 4,9	0,0008
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 6,2	29,7 ± 5,0	28,1 ± 4,8	0,6200
NYHA	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,5	-	0,4873*
SR	80,9%	88,5%	100%	0,2585
AF/AFl utrwalone	19,2%	11,5%	-	0,6098*
Etiologia HF - choroba niedokrwienna serca	59,6%	61,5%	-	0,9318*
Etiologia HF - kardiomiopatia nieniedokrwienna	40,4%	38,5%	-	0,9318*
ICD	51,6%	42,3%	-	0,6365*
CRT-D	34,0%	26,9%	-	0,7159*
Nadciśnienie tętnicze	21,3%	23,1%	30%	0,8368
Cukrzyca	10,6%	3,9%	-	0,5708
Nadciśnienie tętnicze + cukrzyca	17,0%	23,1%	50%	0,0788
Palenie obecnie	2,1%	19,2%	70%	<0,001
Palenie w przeszłości	57,5%	76,9%	30%	0,0281
Beta-adrenolityk	100%	100%	60%	<0,001
ACE-I/ARB	97,9%	100%	80%	0,0112
Diuretyk pętlowy	87,2%	92,3%	-	0,7846*
Diuretyk tiazydowy	23,9%	15,4%	40%	0,2879
MRA	80,9%	76,9%	10%	<0,001
Statyna	66,0%	88,5%	80%	0,0976
ASA	51,1%	73,1%	60%	0,1865

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; SR – rytm zatokowy (ang. sinus rhythm); AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); AFl – trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter); ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator); CRT-D – stymulator resynchronizujący z funkcją defibrylacji (ang. cardiac resynchronization therapy defibrillator); ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB – bloker receptora angiotensynowego (ang. angiotensin II receptor blocker);

MRA – antagonist receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist); ASA – kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid).

* - porównanie dotyczyło tylko grupy z HF oraz HF+POChP

4.2.2. Analiza porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych w poszczególnych podgrupach

Dokonano analizy porównawczej wybranych parametrów laboratoryjnych i wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie stężenia białka CRP z najwyższymi wartościami w podgrupie chorych z HF współwystępującą z POChP ($6,9 \pm 7,9$ mg/L) ($p=0,0329$). Nie wykazano takich różnic dla innych parametrów obrazujących stan zapalny: czyli ogólnej liczby leukocytów ($p=0,1200$), neutrofili ($p=0,2700$), limfocytów ($p=0,9300$) czy stosunku neutrofili do limfocytów ($p=0,7900$), chociaż utrzymywała się wyraźna tendencja do najwyższych wartości w grupie chorych z HF+POChP.

Stężenie peptydu natriuretycznego typu B (BNP) było najwyższe u pacjentów z towarzyszącą niewydolnością serca POChP ($441,8 \pm 523,2$ pg/mL; $p=0,0006$), a sodu w grupie chorych z izolowanym POChP ($140,7 \pm 4,4$ mmol/L; $p=0,0168$) i różnice te były istotne statystycznie.

Dane zestawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów laboratoryjnych w poszczególnych podgrupach.

Parametr	Grupa z HF (n=47)	Grupa z HF+POChP (n=26)	Grupa z POChP (n=10)	p ANOVA
HGB (mmol/L)	$9,2 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,7$	$9,2 \pm 0,7$	0,6000
PLT (10^9 /L)	$214,7 \pm 44,5$	$203,6 \pm 51,4$	$236,3 \pm 49,5$	0,1800
WBC (10^9 /L)	$7,9 \pm 1,7$	$9,4 \pm 4,7$	$7,6 \pm 2,4$	0,1200
Neutrofile (10^9 /L)	$5,1 \pm 1,4$	$5,7 \pm 1,7$	$5,0 \pm 1,9$	0,2700
Limfocyty (10^9 /L)	$1,8 \pm 0,5$	$2,6 \pm 4,2$	$1,7 \pm 0,4$	0,9300
NLR	$3,0 \pm 1,2$	$3,3 \pm 1,7$	$2,9 \pm 0,7$	0,7900
CRP (mg/L)	$4,1 \pm 3,9$	$6,9 \pm 7,9$	$4,4 \pm 8,3$	0,0329
Kreatynina (μ mol/L)	$97,4 \pm 20,7$	$97,5 \pm 29,0$	$97,7 \pm 14,1$	0,8800

eGFR (ml/min/1,73m ²)	74,25 ± 18,4	74,24 ± 28,7	68,40 ± 10,1	0,5411
Mocznik (mmol/L)	7,1 ± 3,5	6,4 ± 2,0	5,7 ± 1,4	0,3900
Sód (mmol/L)	138,0 ± 3,1	139,5 ± 2,9	140,7 ± 4,4	0,0168
Potas (mmol/L)	4,4 ± 0,4	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,4	0,5700
ALT (U/L)	35,5 ± 18,3	31,5 ± 13,2	28,3 ± 10,3	0,4200
AST (U/L)	30,1 ± 15,0	27,8 ± 7,1	23,6 ± 8,2	0,1900
BNP (pg/mL)	371,3 ± 420,7	441, 8 ± 523,2	34,3 ± 22,0	0,0006
Glukoza w surowicy na czczo (mmol/L)	6,0 ± 1,3	6,1 ± 1,1	6,2 ± 1,5	0,7100
CholT (mmol/L)	4,6 ± 1,4	4,4 ± 1,2	4,6 ± 1,3	0,6600
HDL (mmol/L)	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,0900
LDL (mmol/L)	2,6 ± 0,9	2,5 ± 1,0	2,6 ± 1,0	0,7400
TG (mmol/L)	1,7 ± 1,2	1,7 ± 1,1	1,5 ± 0,8	0,9600

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD); HGB – hemoglobina (ang. hemoglobin); PLT – płytki krwi (ang. platelets); WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); NLR – wskaźnik neutrofile/limfocyty (neutrophil/lymphocyte ratio); CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); e-GFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide); CholT – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol); HDL – cholesterol frakcji HDL (ang. high density lipoprotein); LDL – cholesterol frakcji LDL (ang. low density lipoprotein); TG – trójglicerydy (ang. triglyceride);

4.2.3. Analiza porównawcza wybranych parametrów echokardiograficznych w poszczególnych podgrupach

Średnia frakcja wyrzucania lewej komory (LVEF) w grupie chorych z niewydolnością serca bez współistniejącej POChP wynosiła 21,8% ± 7,0%, a średni wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (LVED) – 72,6 ± 8,9 mm. Wielkość prawej komory (RVD) z kolei średnio wynosiła 32,7 ± 7,7mm.

W grupie chorych z niewydolnością serca i współistniejącą POChP wartości te prezentowały się następująco: LVEF - 25,9% ± 8,6%, LVED – 71,6 ± 9,0mm, RVD - 33,7 ± 9,3 mm.

Z kolei dla grupy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez niewydolności serca: LVEF - 58,5% ± 4,7%, LVED – 49,5 ± 6,6 mm, RVD - 30,8 ± 5,0 mm.

W zakresie parametrów echokardiograficznych różnice istotne statystycznie uzyskano dla wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (p<0,001), wymiaru końcoworozkurczowego

lewej komory ($p < 0,001$) oraz dla wymiaru lewego przedsionka ($p = 0,001$), co było oczywiste i wynikało z faktu, że pacjenci z POChP, aby zostać włączeni do badania nie mogli prezentować obecnie ani w przeszłości objawów niewydolności serca oraz mieć zachowaną funkcję skurczową lewej komory.

Wyniki zestawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów echokardiograficznych w poszczególnych podgrupach.

Parametr	Grupa z HF(n=47)	Grupa z HF+POChP (n=26)	Grupa z POChP (n=10)	p ANOVA
LVEF (%)	21,8 ± 7,0	25,9 ± 8,6	58,5 ± 4,7	<0,001
LVED (mm)	72,6 ± 8,9	71,6 ± 9,0	49,5 ± 6,6	<0,001
LAD (mm)	52,3 ± 8,2	51,4 ± 8,2	41,2 ± 5,8	0,0010
RVD (mm)	32,7 ± 7,7	33,7 ± 9,3	30,8 ± 5,0	0,7300
LVPW (mm)	10,1 ± 2,3	10,8 ± 1,7	10,9 ± 1,2	0,2600
IVS (mm)	10,2 ± 1,8	10,5 ± 2,0	11,0 ± 1,2	0,1700
Ao opuszka (mm)	33,1 ± 3,7	33,6 ± 3,0	33,3 ± 3,1	0,9000

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); LVED – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter); LAD – wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter); RVD – wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter); LVPW – wymiar tylnej ściany lewej komory (ang. left ventricular posterior wall); IVS – wymiar przegrody międzykomorowej (ang. intraventricular septum); Ao – aorta (ang. aorta);

4.2.4. Analiza porównawcza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego w poszczególnych podgrupach

Badanie spiroergometryczne było jednym z kluczowych elementów analizowanych w pracy. Wykonano je u wszystkich pacjentów. Średnie szczytowe zużycie tlenu w grupie chorych z HF wynosiło 16,9 ± 4,1 ml/kg/min, w grupie HF+POChP: 16,2 ± 4,6 ml/kg/min, a w grupie z izolowanym POChP: 17,7 ± 6,3 ml/kg/min. Występowanie wentylacji oscylacyjnej obserwowano odpowiednio u 29,8%, 23,1% oraz u 30% badanych.

Zgodnie z oczekiwaniami parametry badania spirometrycznego u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc różniły się istotnie w zakresie FEV₁ ($p < 0,001$), FVC ($p < 0,001$),

FEV₁/FVC ($p < 0,001$), co było oczywiste, gdyż z założenia występowanie obturacji, u pacjentów z rozpoznawanym przed włączeniem do badania POChP, potwierdzano w wykonywanej przed każdym badaniem spiroergometrycznym spirometrii spoczynkowej.

Dodatkowo obserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie wartości współczynnika wymiany oddechowej (RER) – najniższą wartość obserwowano dla grupy z izolowanym POChP (RER $0,9 \pm 0,1$; $p = 0,0316$) oraz wielkością rezerwy oddechowej (BR), która była najmniejsza w grupie chorych ze współwystępowaniem HF i POChP (BR $11,0 \pm 19,6$; $p = 0,0290$). Dane te wskazują na to, iż u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc wysiłek fizyczny limitowany był ograniczeniami ze strony układu oddechowego.

Wyniki zaprezentowano w tabeli 12.

Tabela 12. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów badania spiroergometrycznego w poszczególnych podgrupach

Parametr	Grupa z HF (n=47)	Grupa z HF+POChP (n=26)	Grupa z POChP (n=10)	p ANOVA
FEV ₁ (L)	$3,1 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,7$	<0,001
FEV ₁ (% wartości należnej)	$82,9 \pm 20,4$	$57,0 \pm 10,8$	$64,6 \pm 21,4$	<0,001
FVC (L)	$4,1 \pm 0,8$	$3,1 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,8$	<0,001
FVC (% wartości należnej)	$90,9 \pm 18,2$	$73,2 \pm 15,0$	$83,6 \pm 20,1$	<0,001
FEV ₁ /FVC	$0,74 \pm 0,1$	$0,65 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	<0,001
Peak VO ₂ (mL/kg/min)	$16,9 \pm 4,1$	$16,2 \pm 4,6$	$17,7 \pm 6,3$	0,7800
Peak VO ₂ (L/min)	$1,5 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,6$	0,8600
Peak VO ₂ (% wartości należnej)	$51,1 \pm 13,5$	$57,2 \pm 15,8$	$58,5 \pm 23,0$	0,7931
RER	$1,01 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,12$	0,0316
VE/VCO ₂ slope	$33,0 \pm 8,6$	$32,6 \pm 7,5$	$30,7 \pm 5,6$	0,8500
BR (%)	$29,8 \pm 24,2$	$11,0 \pm 19,6$	$26,1 \pm 22,7$	0,0290
PetCO ₂ (mmHg)	$31,7 \pm 6,2$	$30,7 \pm 6,2$	$33,0 \pm 7,0$	0,6100

EOV (% występowania)	29,8%	23,1%	30%	0,77
----------------------	-------	-------	-----	------

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD); FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. forced vital capacity); FEV₁/FVC - wskaźnik Tiffenou; Peak VO₂ – szczytowe zużycie tlenu; RER – współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio); VO₂/VCO₂ slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; BR – rezerwa oddechowa (ang. breathing reserve); PetCO₂ – ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide); EOv – wentylacja oscylacyjna - kryteria Corrá (ang. exertional/exercise oscillatory ventilation);

4.2.5. Analiza wybranych parametrów klinicznych, laboratoryjnych, echokardiograficznych i spiroergometrycznych z podziałem na grupę pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu do grupy z niewydolnością serca i współwystępującą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Szczególną uwagę zwrócono na analizę porównawczą grupy pacjentów z niewydolnością serca bez POChP z chorymi z niewydolnością serca i współwystępującą POChP, gdyż znaczenie współistnienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc u chorych z niewydolnością serca był jednym z podstawowych założeń prezentowanej pracy.

W tabeli 13 przedstawiono wybrane elementy analizy porównawczej.

Grupy te nie różniły się wiekiem ($p=0,1462$), klasą NYHA ($p=0,4873$), etiologią niewydolności serca oraz występowaniem chorób towarzyszących, takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca. W zakresie leczenia farmakologicznego nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Parametry laboratoryjne w analizowanych grupach prezentowały się podobnie. Tendencję do istotnie wyższych wartości zaobserwowano w grupie z HF+POChP wobec białka C-reaktywnego: odpowiednio $6,9 \pm 7,9$ mg/L vs. $4,1 \pm 3,9$ ($p=0,0525$).

Chorzy z towarzyszącą niewydolnością serca POChP mieli istotnie niższą natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) ($p<0,001$) oraz natężoną pojemność życiową płuc (FVC) ($p<0,001$), jak i wskaźnik Tiffenou ($p<0,001$). W zakresie pozostałych parametrów testu spiroergometrycznego istotnie różniła się również wartość rezerwy oddechowej (BR), znacznie niższa u chorych z HF i POChP ($p=0,0006$).

Tabela 13. Charakterystyka porównawcza wybranych parametrów demograficznych, klinicznych, laboratoryjnych, echokardiograficznych i spiroergometrycznych w podgrupie pacjentów z HF oraz z HF i współwystępującym POChP.

Parametr	Grupa z HF (n=47)	Grupa z HF+POChP (n=26)	p
Wiek (lata)	52,5 ± 10,7	57,0 ± 7,7	0,1462
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 6,2	29,7 ± 5,0	0,4678
NYHA	2,3 ± 0,5	2,2 ± 0,5	0,4873
SR	80,9%	88,5%	0,6098
AF/AFl utrwalone	19,2%	11,5%	0,6098
Etiologia HF - choroba niedokrwienna serca	59,6%	61,5%	0,9318
Etiologia HF - kardiomiopatia nieniedokrwienna	40,4%	38,5%	0,9318
Nadciśnienie tętnicze	21,3%	23,1%	0,9066
Cukrzyca	10,6%	3,9%	0,5708
Nadciśnienie tętnicze + cukrzyca	17,0%	23,1%	0,7498
Palenie obecnie	2,1%	19,2%	0,0354
Palenie w przeszłości	57,5%	76,9%	0,1588
Beta-adrenolityk	100%	100%	1,000
ACE-I/ARB	100%	100%	0,7623
Diuretyk pętlowy	87,2%	92,3%	0,7846
Diuretyk tiazydowy	23,9%	15,4%	0,5797
MRA	42,1%	45,0%	0,9463
Statyna	66,0%	88,5%	0,0688
ASA	51,1%	73,1%	0,1136
HGB (mmol/L)	9,2 ± 0,8	9,3 ± 0,7	0,3442
PLT (x10e9/L)	214,7 ± 44,5	203,6 ± 51,4	0,3567
WBC (x10e9/L)	7,9 ± 1,7	9,4 ± 4,7	0,1227
NLR	3,0 ± 1,2	3,3 ± 1,7	0,5004
CRP (mg/L)	4,14 ± 3,9	6,9 ± 7,9	0,0525

BNP (pg/mL)	371,3 ± 420,7	441,8 ± 523,2	0,5453
LVEF (%)	21,8 ± 7,0	25,9 ± 8,6	0,0659
LVED (mm)	72,6 ± 8,9	71,6 ± 9,0	0,8355
LAD (mm)	52,3 ± 8,2	51,4 ± 8,2	0,9862
RVD (mm)	32,7 ± 7,7	33,7 ± 9,3	0,6402
RVSP (mmHg)	42,0 ± 10,6	37,3 ± 10,1	0,0891
FEV ₁ (L)	3,1 ± 0,7	2,0 ± 0,5	<0,001
FEV ₁ (% wartości należnej)	82,9 ± 20,4	57,0 ± 10,8	<0,001
FVC (L)	4,1 ± 0,8	3,1 ± 0,7	<0,001
FVC (% wartości należnej)	90,9 ± 18,2	73,2 ± 15,0	<0,001
FEV ₁ /FVC	0,74 ± 0,1	0,65 ± 0,1	<0,001
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	16,9 ± 4,1	16,2 ± 4,6	0,4962
Peak VO ₂ (L/min)	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	0,5957
Peak VO ₂ (% wartości należnej)	51,1 ± 13,5	57,2 ± 15,8	0,1215
BR (%)	29,8 ± 24,2	11,0 ± 19,6	0,0006
RER	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,3917
VE/VCO ₂ slope	33,0 ± 8,6	32,6 ± 6,2	0,9701
PetCO ₂ (mmHg)	31,7 ± 6,2	30,7 ± 6,2	0,5899
EOV (% występowania)	29,8%	23,1%	0,7300

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; SR – rytm zatokowy (ang. sinus rhythm); AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); AFL- trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter); ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB – bloker receptora angiotensynowego (ang. angiotensin II receptor blocker); MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist); ASA – kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid); HGB – hemoglobina (ang. hemoglobin); PLT – płytki krwi (ang. platelets); WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); NLR – wskaźnik neutrofile/limfocyty (neutrophil/lymphocyte ratio); CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); LVED – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter); LAD – wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter); RVD – wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter); RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure); FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. forced vital capacity); FEV₁/FVC - wskaźnik Tiffenou; Peak VO₂ – szczytowe zużycie tlenu; RER – współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio); VO₂/VCO₂ slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; BR – rezerwa oddechowa (ang. breathing reserve); PetCO₂ – ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide); EOV – wentylacja oscylacyjna - kryteria Corrá (ang. exertional/exercise oscillatory ventilation);

4.3. Ocena markerów stanu zapalnego

W celu oceny stanu zapalnego analizowano przede wszystkim klasyczne markery stanu zapalnego, a wśród nich najważniejszy czyli białko C-reaktywne.

Jak wynika z przedstawionych już powyżej wyników wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie stężenia białka CRP z najwyższymi wartościami w podgrupie chorych z HF współwystępującą z POChP ($6,9 \pm 7,9$ mg/L) ($p=0,0329$). Porównanie podgrupy z HF versus HF+POChP wykazało różnicę na granicy istotności statystycznej ($4,1 \pm 3,9$ mg/L vs. $6,9 \pm 7,9$ mg/L; $p=0,0525$). Z kolei w porównaniu podgrup z izolowanym POChP versus HF+POChP wartości te prezentowały się następująco: $4,4 \pm 8,3$ mg/L vs. $6,9 \pm 7,9$ mg/L i różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,0248$). Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w porównaniu stężeń CRP w grupach z tylko jednym przewlekłym stanem chorobowym (grupa z POChP vs grupa z HF: $4,4 \pm 8,3$ mg/L vs. $4,1 \pm 3,9$ mg/L; $p=0,1734$).

Dodatkowo analizowano wpływ parametrów zapalnych na zaawansowanie kliniczne niewydolności serca. Zaobserwowano, że wyższa klasa NYHA wiązała się z większym stężeniem CRP i zależność ta była istotna statystycznie ($p=0,0010$) (tabela 14).

Tabela 14. Analiza parametrów zapalnych w zależności od klasy NYHA

Parametr	NYHA I (n=3)	NYHA II (n=49)	NYHA III (n=21)	p ANOVA
WBC (x10e9/L)	$7,8 \pm 3,7$	$8,5 \pm 2,1$	$8,4 \pm 2,1$	0,8853
Neutrofile (x10e9/L)	$4,9 \pm 0,8$	$5,2 \pm 1,5$	$5,7 \pm 1,8$	0,6103
Limfocyty (x10e9/L)	$2,0 \pm 0,3$	$2,3 \pm 3,1$	$1,7 \pm 0,4$	0,3121
NLR	$2,4 \pm 0,4$	$3,0 \pm 1,4$	$3,5 \pm 1,4$	0,1718
CRP (mg/L)	$2,2 \pm 0,9$	$4,1 \pm 5,8$	$7,7 \pm 5,1$	0,0010
Neopteryna (nmol/L)	$4,7 \pm 0,6$	$6,0 \pm 2,7$	$7,4 \pm 5,0$	0,2843

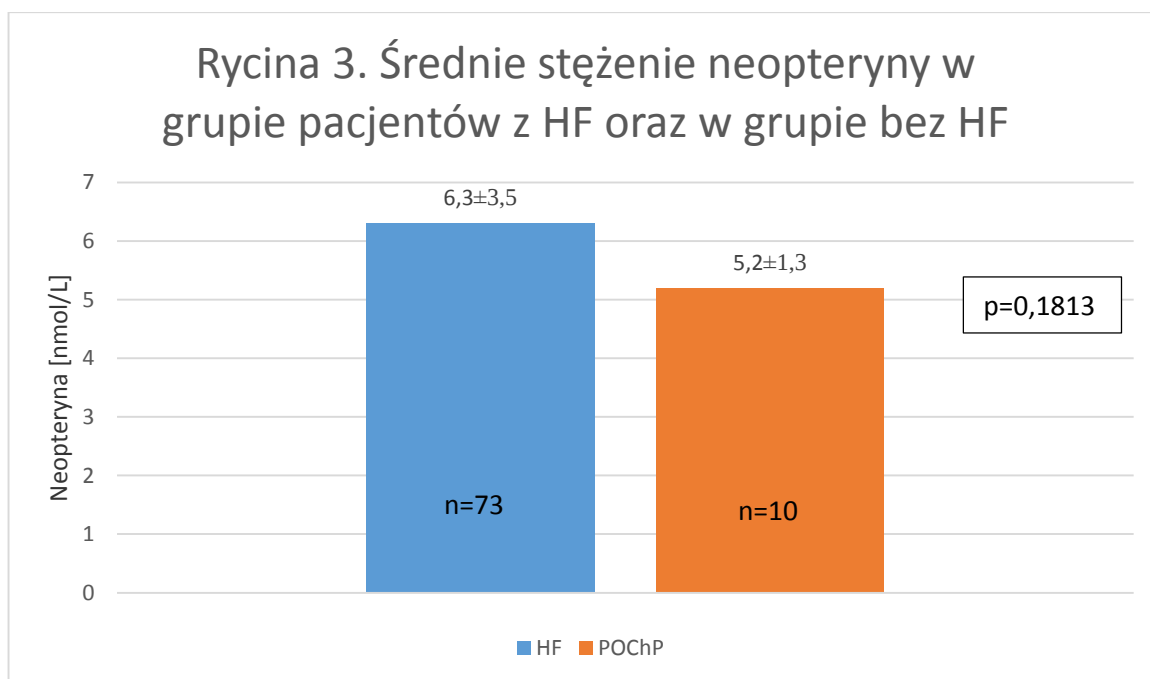
NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); NLR – wskaźnik neutrofile/limfocyty (neutrophil/lymphocyte ratio); CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein);

4.3.1. Ocena stężenia neopteryny

4.3.1.1. Ocena stężenia neopteryny w analizowanych podgrupach

Rycina 3 prezentuje łączną ocenę stężenia neopteryny u pacjentów z niewydolnością serca (grupa z HF + grupa z HF i współtowarzyszącą POChP) w porównaniu do chorych z POChP bez HF. W grupach chorych z niewydolnością serca łącznie obserwowano wyższe stężenia neopteryny w stosunku do grupy pacjentów bez HF - z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc: $6,3 \pm 3,5$ vs. $5,2 \pm 1,3$ ($p=0,1813$), różnica ta nie była jednak istotna statystycznie.

Stężenie neopteryny w grupie pacjentów z HF (grupa 1), HF i współwystępującym POChP (grupa 2) oraz izolowanym POChP (grupa 3) przedstawione zostało na rycinie 4.



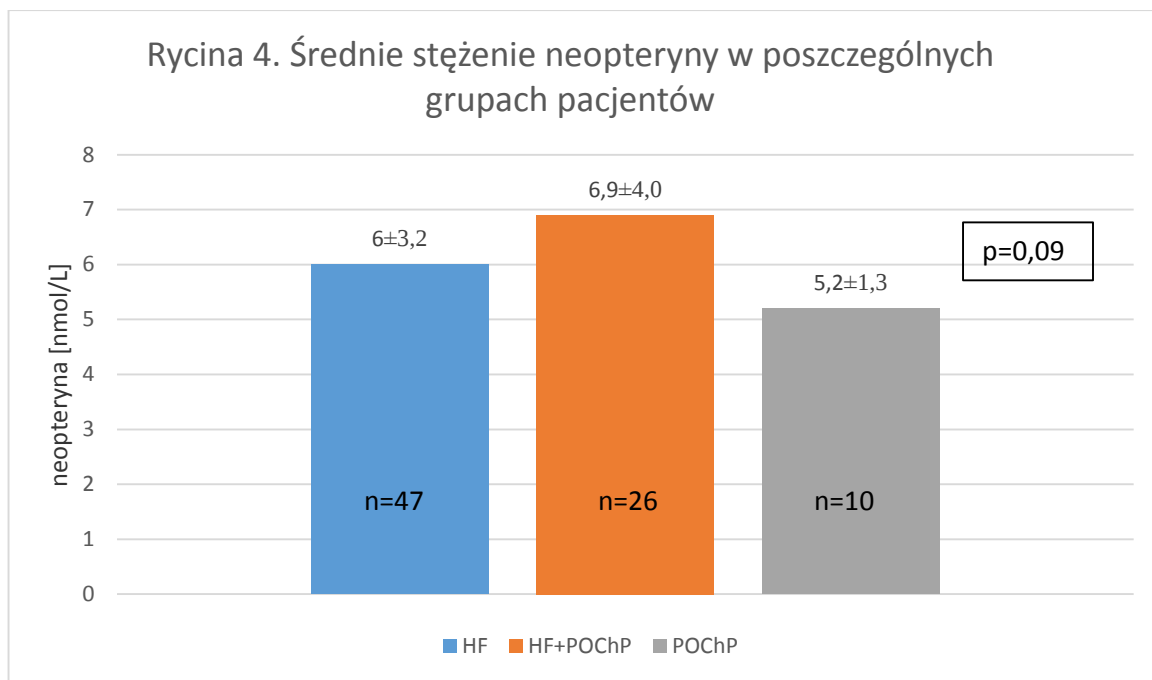
Rycina 3. Średnie stężenie neopteryny w grupie pacjentów z HF oraz w grupie bez HF

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD).

W poszczególnych analizowanych podgrupach rozkład stężenie neopteryny prezentował się następująco (rycina 4).

Parametr	Grupa z HF (n=47)	Grupa z HF+POChP (n=26)	Grupa z POChP (n=10)	p ANOVA
Neopteryna (nmol/L)	$6,0 \pm 3,2$	$6,9 \pm 4,0$	$5,2 \pm 1,3$	0,09

Najwyższe stężenie neopteryny występowało w grupie chorych z niewydolnością serca z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (6,9 nmol/L), jednak porównanie w grupach nie wykazało statystycznej istotności. Bliska istotności statystycznej ($p=0,0686$) różnica w stężeniu neopteryny występowała w porównaniu grupy chorych z HF+POChP i z izolowanym POChP.



Rycina 4. Średnie stężenie neopteryny w poszczególnych grupach pacjentów

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD).

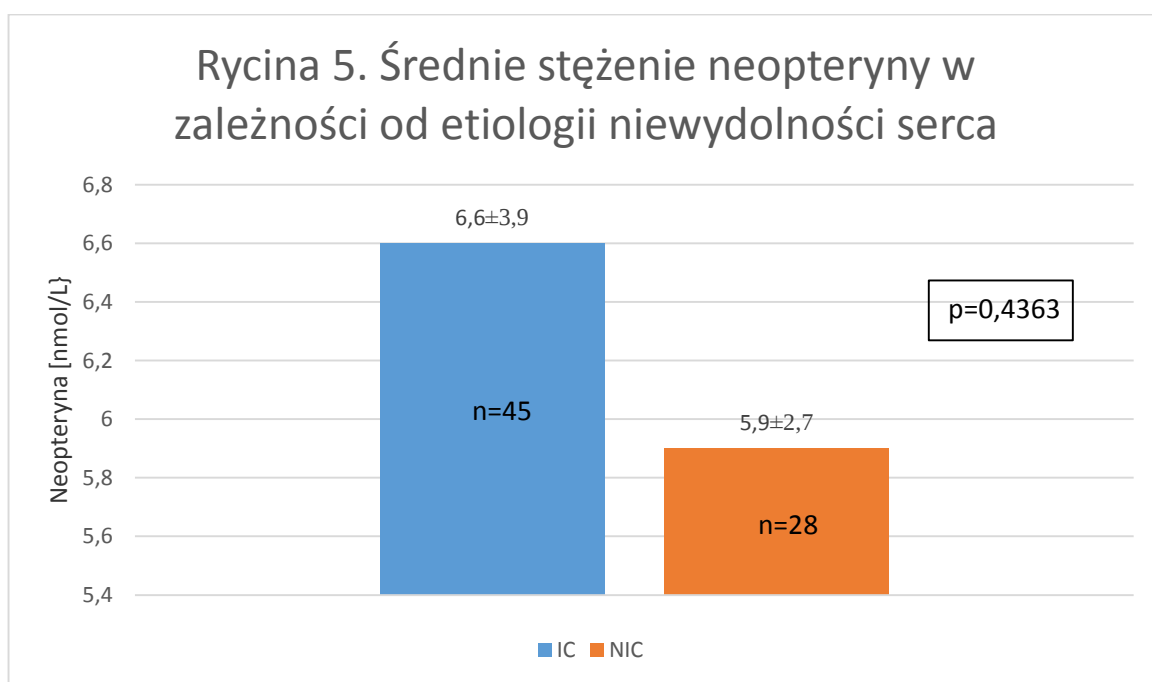
	Grupa z HF bez POChP	Grupa z izolowanym POChP	p
Neopteryna (nmol/L)	6,0 ± 3,2	5,2 ± 1,3	0,3608

	Grupa z HF+POChP	Grupa z HF	p
Neopteryna (nmol/L)	6,9 ± 4,0	6,0 ± 3,2	0,0869

	Grupa z HF+POChP	Grupa z izolowanym POChP	p
Neopteryna (nmol/L)	6,9 ± 4,0	5,2 ± 1,3	0,0686

4.3.1.2. Ocena stężenia neopteryny w zależności od etiologii niewydolności serca.

Nie stwierdzono jednocześnie różnic w stężeniu neopteryny w zależności od etiologii niewydolności serca, tzn. pomiędzy grupą z HF, u podłoża której leżała choroba niedokrwienna serca a grupą z kardiomiopatią nieniedokrwienną: $6,6 \pm 3,9$ vs. $5,9 \pm 2,7$ ($p=0,4363$) (rycina 5).



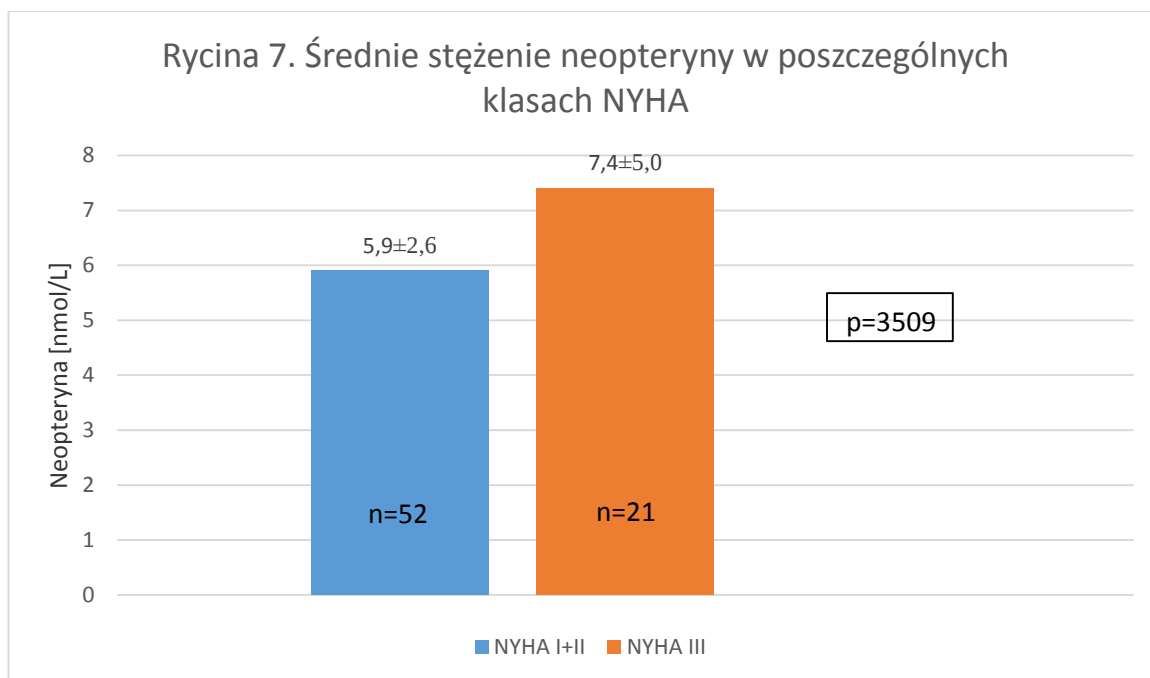
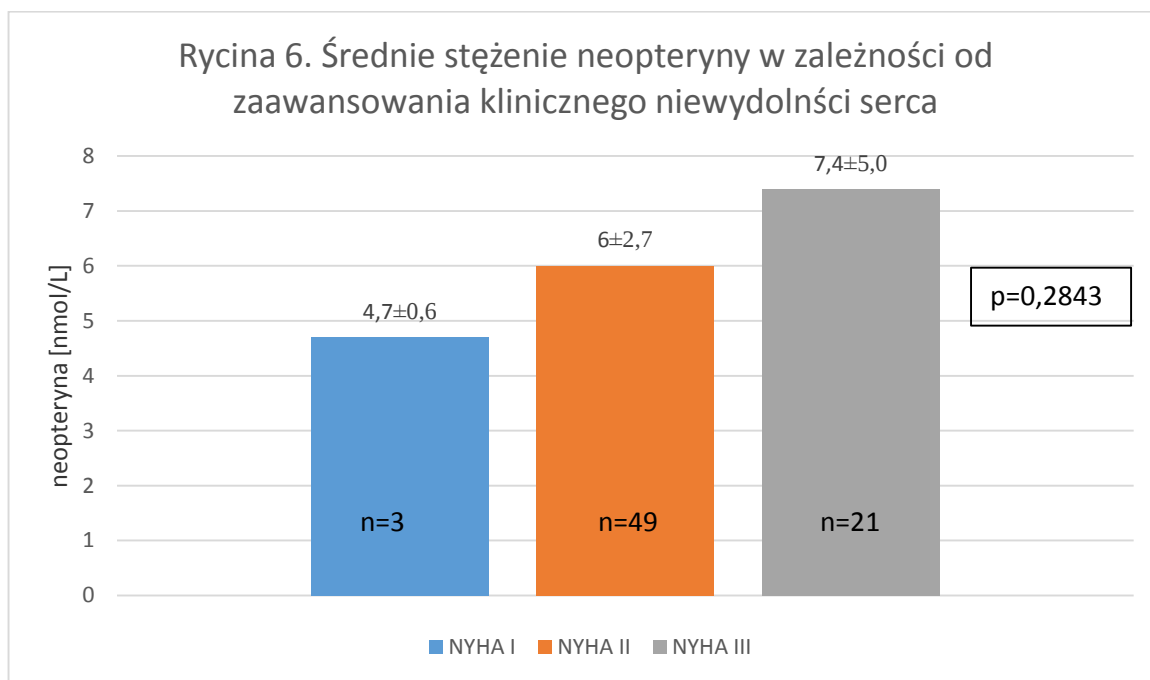
Rycina 5. Średnie stężenie neopteryny w zależności od etiologii niewydolności serca

IC – etiologia niedokrwienna (ang. ischaemic cardiomyopathy); NIC – kardiomiopatia nieniedokrwienna (ang. nonischaemic cardiomyopathy).

4.3.1.3. Ocena stężenia neopteryny w zależności od zaawansowania niewydolności serca.

Chociaż stężenia neopteryny rosły ze wzrostem klasy NYHA, to jednak różnice nie były istotne statystycznie: I klasa NYHA – $4,7 \pm 0,6$; II klasa NYHA – $6,0 \pm 2,7$; III klasa NYHA –

$7,4 \pm 5,0$ ($p = 0,2843$) (rycina 6). Nie ujawniła tego również łączna analiza klasy I i II NYHA w porównaniu z klasą III, mimo wyraźnej tendencji do wyższego stężenia neopteryny w bardziej zaawansowanej klasie NYHA (NYHA I + II: $5,9 \pm 2,6$ nmol/L vs. NYHA III: $7,4 \pm 5,0$; $p=0,3509$) (rycina 7).



Rycina 6 i 7. Średnie stężenie neopteryny w poszczególnych klasach klinicznego zaawansowania niewydolności serca wg NYHA

NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association;

4.4. Charakterystyka badanych grup w zależności od wystąpienia punktu końcowego (hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP) – parametry demograficzne, kliniczne, laboratoryjne i spiroergometryczne.

Wpływ POChP na częstość hospitalizacji

Podczas obserwacji odległej badanej grupy, której mediana wynosiła 328 dni (159 dni do 1039 dni) nie zmarł żaden pacjent. Mediana czasu obserwacji do osiągnięcia punktu końcowego wynosiła 243 dni (12 dni do 1039 dni). Punkt końcowy w postaci hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP osiągnęło łącznie 32 badanych, co stanowiło 38,5% analizowanej grupy chorych. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie ($p=0,8276$). W szczegółowej analizie nie wykazano również różnic w osiągnięciu punktu końcowego pomiędzy chorymi z HF oraz z HF i współwystępującym POChP ($p=0,9318$). Najwięcej, bo aż 40,4% chorych miało zaostrzenie choroby wśród pacjentów w grupie z niewydolnością serca bez towarzyszącej POChP.

	HF (n=47)	HF + POChP (n=26)	POChP (n=10)	p ANOVA
Punkt końcowy	19 os. (40,4%)	10 os. (38,5%)	3 os. (30%)	0,8276

4.4.1. Dane demograficzne i kliniczne analizowanych grup w zależności od wystąpienia punktu końcowego.

W tabeli 15 przedstawiono dane demograficzne i kliniczne w analizowanych podgrupach w zależności od wystąpienia hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP. Grupy nie różniły się istotnie w zakresie analizowanych parametrów poza ciśnieniem skurczowym mierzonym w momencie badania przedmiotowego (BP syst), które w grupie, która osiągnęła punkt końcowy było niższe, odpowiednio: $111,3 \pm 13,7$ mmHg vs. $118,2 \pm 12,6$ mmHg z p zbliżonym do istotności statystycznej (0,0551).

Tabela 15. Charakterystyka parametrów demograficznych i klinicznych grup badanych w zależności od wystąpienia punktu końcowego

Parametr	Punkt końcowy (n=32)	Bez punktu końcowego (n=51)	p p* dla HF vs HF+POChP
Wiek (lata)	54,2 ± 10,2	56,1 ± 9,9	0,5090
BMI (kg/m ²)	28,3 ± 4,7	29,0 ± 6,3	0,2517
NYHA	2,3 ± 0,6	2,2 ± 0,5	0,1806*
HR (bpm)	73,9 ± 11,2	75,8 ± 12,0	0,4307
BP syst	111,3 ± 13,7	118,2 ± 12,6	0,0551
SR	90,6%	82,4%	0,4700
AF/AFl utrwalone	9,4%	17,7%	0,4700
Etiologia HF - choroba niedokrwienna serca	68,9%	54,5%	0,3233*
Etiologia HF - kardiomiopatia nieniedokrwienna	31,1%	45,5%	0,3233*
ICD	55,2%	43,2%	0,4448*
CRT-D	27,6%	34,1%	0,7429*
Nadciśnienie tętnicze	21,9%	23,5%	0,9253
Cukrzyca	9,4%	5,9%	0,8708
Nadciśnienie tętnicze + cukrzyca	15,6%	27,5%	0,3272
Beta-adrenolityk	93,8%	96,8%	0,6298
ACE-I/ARB	98,0%	93,8%	0,6782
Diuretyk pętlowy	78,1%	78,4%	0,9737*
MRA	40,9%	46,0%	0,7063
Statyna	65,6%	80,4%	0,1320

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; HR – częstotliwość rytmu serca (ang. heart rate); BP syst – skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure); SR – rytm zatokowy (ang. sinus rhythm); AF – migotanie przedsionków (ang. atrial fibrillation); AFl- trzepotanie przedsionków (ang. atrial flutter); ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (ang. implantable cardioverter-defibrillator); CRT-D – stymulator resynchronizujący z funkcją defibrylacji (ang.

cardiac resynchronization therapy defibrillator); ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors); ARB – bloker receptora angiotensynowego (ang. angiotensin II receptor blocker); MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist); ASA – kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid).

* - analiza dotyczy tylko grupy z HF oraz HF+POChP

4.4.2. Wybrane parametry laboratoryjne analizowanych grup w zależności od wystąpienia punktu końcowego.

Analizowane grupy nie różniły się istotnie stężeniem białka C-reaktywnego ani peptydu natriuretycznego typu B. W grupie, która osiągnęła punkt końcowy średnia wartość CRP wynosiła $4,4 \pm 3,8$ mg/L w porównaniu do $5,4 \pm 7,0$ mg/L – w grupie, bez zaostrzenia choroby ($p=0,9403$). Dla BNP były to wartości odpowiednio: $386,0 \pm 471,7$ pg/mL vs. $344,1 \pm 435,0$ pg/mL ($p=0,7535$).

Dane zestawiono w tabeli 16.

Tabela 16. Charakterystyka parametrów laboratoryjnych w zależności od wystąpienia punktu końcowego

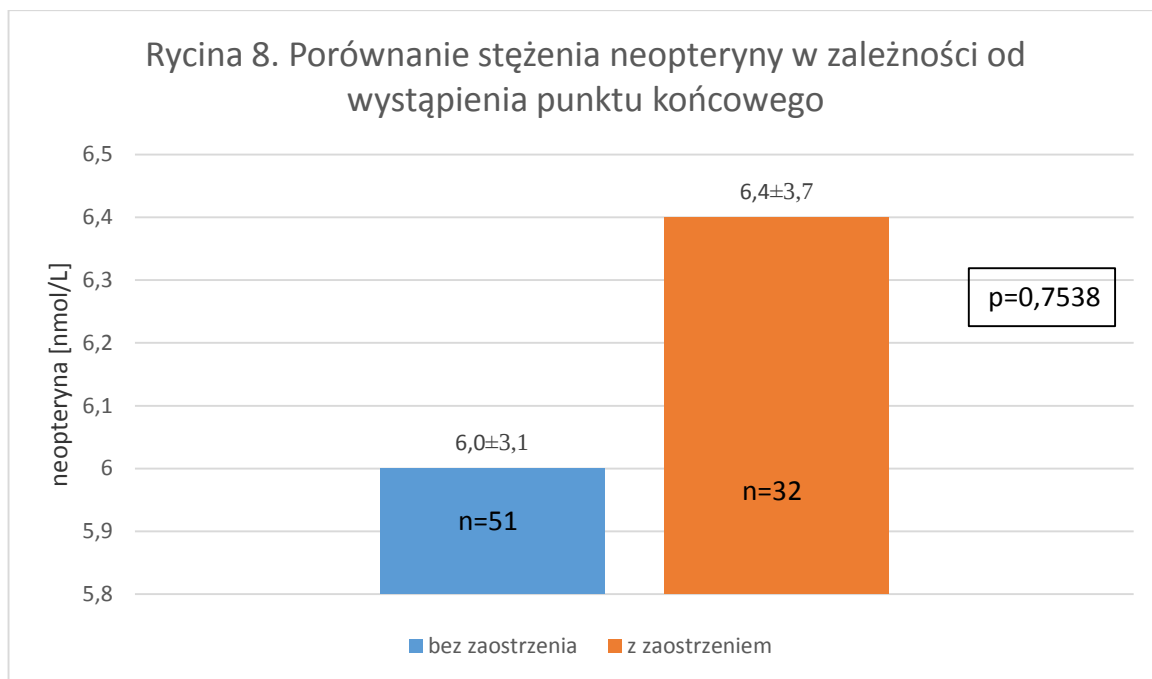
	Punkt końcowy (n=32)	Bez punktu końcowego (n=51)	p
HGB (mmol/L)	$9,3 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,73$	0,4736
PLT (10e9/L)	$208,7 \pm 36,7$	$217,0 \pm 53,6$	0,6433
WBC (10e9/L)	$8,0 \pm 1,8$	$8,6 \pm 3,7$	0,8406
Neutrofile (10e9/L)	$5,28 \pm 1,5$	$5,30 \pm 1,7$	0,1483
Limfocyty (10e9/L)	$1,7 \pm 0,4$	$2,3 \pm 3,0$	0,2841
NLR	$3,3 \pm 1,2$	$3,0 \pm 1,3$	0,9645
CRP (mg/L)	$4,4 \pm 3,8$	$5,4 \pm 7,0$	0,9403
Kreatynina (μ mol/L)	$94,5 \pm 23,7$	$97,6 \pm 19,3$	0,8995
eGFR (ml/min/1,73m ²)	$98,5 \pm 23,7$	$97,6 \pm 19,7$	0,8995
Mocznik (mmol/L)	$6,7 \pm 2,2$	$6,5 \pm 3,3$	0,4132
Sód (mmol/L)	$138,5 \pm 2,7$	$139,0 \pm 3,7$	0,6516
Potas (mmol/L)	$4,4 \pm 0,4384$	$4,5 \pm 0,4$	0,5888

ALT (U/L)	31,1 ± 11,8	34,8 ± 18,2	0,2331
AST (U/L)	28,5 ± 7,0	28,7 ± 14,8	0,8646
BNP (pg/mL)	386,0 ± 471,7	344,1 ± 435,0	0,7535
Glukoza w surowicy na czczo (mmol/L)	6,0 ± 1,4	6,1 ± 1,2	0,4197
CholT (mmol/L)	4,7 ± 1,5	4,4 ± 1,1	0,6233
HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,3	0,3304
LDL (mmol/L)	2,6 ± 1,0	2,5 ± 0,9	0,7125
TG (mmol/L)	1,4 ± 1,0	1,8 ± 1,2	0,5750

HGB – hemoglobina (ang. hemoglobin); PLT – płytki krwi (ang. platelets); WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); NLR – wskaźnik neutrofile/limfocyty (neutrophil/lymphocyte ratio); CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); e-GFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide); CholT – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol); HDL – cholesterol frakcji HDL (ang. high density lipoprotein); LDL – cholesterol frakcji LDL (ang. low density lipoprotein); TG – trójglicerydy (ang. triglyceride); BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide);

4.4.3. Stężenie neopteryny w zależności od wystąpienia punktu końcowego

W okresie obserwacji łącznie 32 pacjentów osiągnęło punkt końcowy w postaci hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i/lub POChP. Stężenie neopteryny nie było istotnie wyższe w grupie chorych, która miała zaostrzenie choroby ($6,4 \pm 3,7$ vs. $6,0 \pm 3,1$; $p=0,7538$) (rycina 8).



Rycina 8. Porównanie stężenia neopteryny w zależności od wystąpienia punktu końcowego

4.4.4. Wybrane parametry badania echokardiograficznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego.

W analizie parametrów badania echokardiograficznego statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami w zależności od wystąpienia punktu końcowego obserwowano jedynie dla grubości tylnej ściany lewej komory (LVPW) ($9,7 \pm 2,3$ mm vs. $10,9 \pm 1,8$ mm; $p=0,0138$) oraz dla grubości przegrody międzykomorowej (IVS) ($9,7 \pm 1,4$ mm vs. $10,8 \pm 1,9$ mm; $p=0,0057$), z tendencją do mniejszych wartości w grupie, która była hospitalizowana z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP.

Wyniki zestawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Charakterystyka parametrów badania echokardiograficznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego

Parametr	Punkt końcowy (n=32)	Bez punktu końcowego (n=51)	p
LVEF (%)	$26,2 \pm 20,8$	$28,4 \pm 14,4$	0,5025
LVED (mm)	$72,0 \pm 10,5$	$67,9 \pm 11,7$	0,0984
LAD (mm)	$49,0 \pm 7,1$	$51,3 \pm 9,6$	0,6801

RVD (mm)	32,0 ± 6,7	33,3 ± 8,7	0,7678
LVPW (mm)	9,7 ± 2,3	10,9 ± 1,8	0,0138
IVS (mm)	9,7 ± 1,4	10,8 ± 1,9	0,0057
Ao opuszka (mm)	32,8 ± 3,7	33,6 ± 3,2	0,5971
RVSP (mmHg)	39,2 ± 11,7	38,4 ± 10,7	0,9125

LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); LVED – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter); LAD – wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter); RVD – wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter); LVPW – wymiar tylnej ściany lewej komory (ang. left ventricular posterior wall); IVS – wymiar przegrody międzykomorowej (ang. intraventricular septum); Ao – aorta; RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure);

4.4.5. Wybrane parametry badania spiroergometrycznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego.

Pacjenci, którzy wymagali hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i/lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc mieli istotnie wyższą natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) (2,8 ± 0,8 L vs. 2,4 ± 0,8 L; p=0,0499) oraz wyższy współczynnik wymiany oddechowej (RER) (1,04 ± 0,1 vs. 0,98 ± 0,1; p=0,0105).

Dane przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Charakterystyka parametrów badania spiroergometrycznego w zależności od wystąpienia punktu końcowego

Parametr	Punkt końcowy (n=32)	Bez punktu końcowego (n=51)	p
FEV ₁ (L)	2,8 ± 0,8	2,4 ± 0,8	0,0499
FEV ₁ (% wartości należnej)	77,8 ± 20,3	68,8 ± 21,6	0,0689
FVC (L)	4,0 ± 0,9	3,6 ± 0,9	0,0866
FVC (% wartości należnej)	88,6 ± 17,9	81,4 ± 19,3	0,1607
FEV ₁ /FVC	0,71 ± 0,1	0,68 ± 0,1	0,2687
Peak VO ₂ (mL/kg/min)	16,9 ± 5,7	16,7 ± 4,7	0,7863
Peak VO ₂ (L/min)	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	0,5536

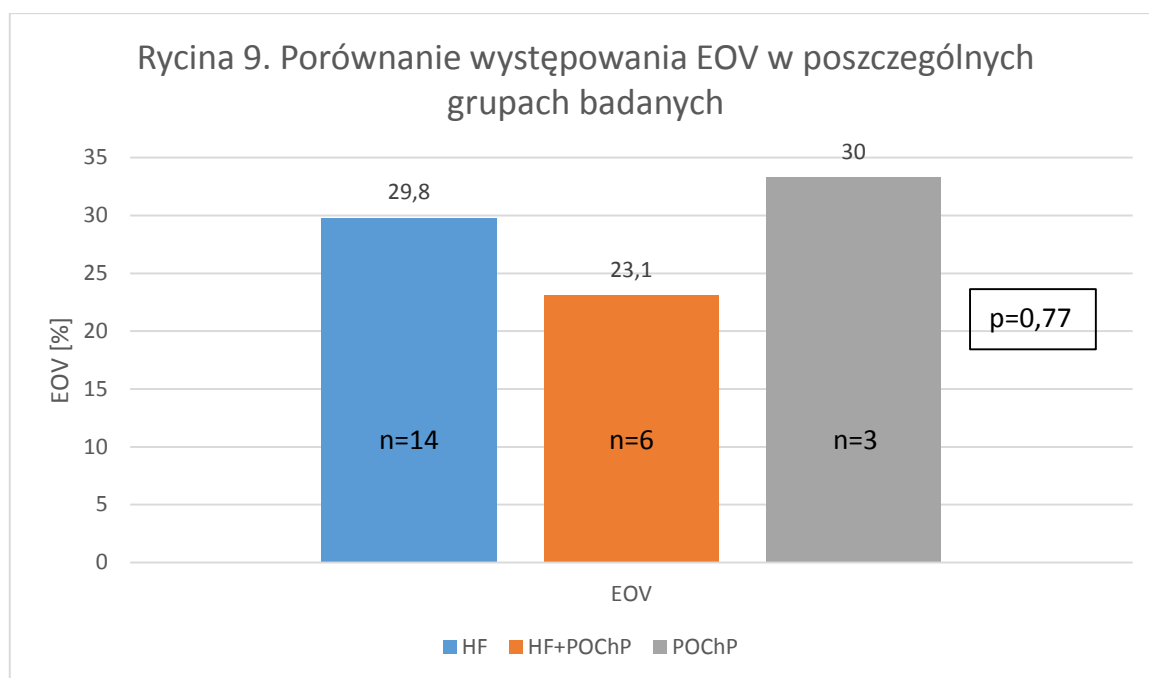
Peak VO ₂ (% wartości należnej)	49,4 ± 11,6	56,8 ± 17,4	0,1417
RER	1,04 ± 0,1	0,98 ± 0,1	0,0105
VE/VCO ₂ slope	32,1 ± 7,7	33,0 ± 8,1	0,6276
BR (%)	26,7 ± 22,4	21,2 ± 24,9	0,1598
PetCO ₂ (mmHg)	32,1 ± 6,0	31,2 ± 6,5	0,4380
EOV (% występowania)	25,8%	29,4%	0,7245

FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. forced vital capacity); FEV₁/FVC - wskaźnik Tiffenou; Peak VO₂ – szczytowe zużycie tlenu; RER – współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio); VO₂/VCO₂ slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; BR – rezerwa oddechowa (ang. breathing reserve); PetCO₂ – ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide); EOV – wentylacja oscylacyjna - kryteria Corrá (ang. exertional/exercise oscillatory ventilation);

4.5. Szczegółowa analiza wybranych parametrów testu spiroergometrycznego.

Analizie poddano wybrane parametry testu spiroergometrycznego ze szczególnym uwzględnieniem parametrów oddechowych. Analizy dokonano z podziałem na grupy. Wykazano istotnie mniejszą rezerwę oddechową (BR) u pacjentów z HF z towarzyszącą POChP w porównaniu do grupy z izolowaną HF (11,0 ± 19,6 vs. 29,8 ± 24,2; p=0,0006). Nie obserwowano z kolei różnic w BR pomiędzy grupą z HF + POChP versus grupa z izolowanym POChP (11,0 ± 19,6 vs. 21,6 ± 22,7; p=0,1766).

Występowanie wysiłkowej wentylacji oscylacyjnej (EOV) w poszczególnych grupach badanych przedstawiono na rycinie 9. Nie obserwowano istotnych różnic w występowaniu EOV w grupie z HF w porównaniu z grupą z HF i POChP (p=0,73) oraz pomiędzy wszystkimi analizowanymi grupami (p=0,77).



Rycina 9. Porównanie występowania EOv w poszczególnych grupach badanych

EOV – wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (ang. exercise oscillatory ventilation); HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Dokonano szczegółowej analizy pacjentów z podziałem na tych, u których występowała wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (EOV, ang. exertional oscillatory ventilation) oraz tych bez EOv. Wyniki przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Charakterystyka kliniczna w zależności od występowania wysiłkowej wentylacji oscylacyjnej (EOv)

Parametr	EOV (n=24)	Bez EOv (n=59)	p
Wiek	55,8 ± 8,9	55,1 ± 10,6	0,9712
BMI	28,0 ± 4,4	29,0 ± 6,2	0,3529
NYHA	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,5	0,2681
LVEF	26,8 ± 13,7	27,2 ± 13,1	0,6806
LVED	69,9 ± 11,6	69,7 ± 11,2	0,8162
LAD	51,1 ± 11,1	50,8 ± 7,4	0,8200
RVD	34,9 ± 10,5	32,1 ± 6,7	0,4535
RVSP (mmHg)	38,7 ± 11,8	38,7 ± 10,9	0,8843
DCT (ms)	193,9 ± 83,8	190,3 ± 83,5	0,9673

HGB (mmol/L)	9,4 ± 0,6	9,2 ± 0,8	0,1102
PLT (10e9/L)	210,9 ± 47,6	214,5 ± 48,4	0,6872
WBC (10e9/L)	8,1 ± 1,9	8,5 ± 3,5	0,8729
Neutrofile (10e9/L)	5,3 ± 1,6	5,3 ± 1,6	0,8973
Limfocyty (10e9/L)	1,8 ± 0,5	2,2 ± 2,8	0,6166
NLR	3,0 ± 1,3	3,1 ± 1,3	0,6722
CRP (mg/L)	5,2 ± 3,8	5,0 ± 6,7	0,1368
Kreatynina (μmol/L)	96,1 ± 22,0	98,1 ± 23,4	0,4297
eGFR (ml/min/1,73m ²)	79,5 ± 20,1	77,8 ± 24,0	0,5089
Mocznik (mmol/L)	6,5 ± 3,6	6,9 ± 2,6	0,1835
Sód (mmol/L)	138,7 ± 3,9	138,8 ± 3,1	0,7321
Potas (mmol/L)	4,3 ± 0,38	4,5 ± 0,4	0,1874
ALT (U/L)	34,6 ± 20,7	33,2 ± 14,1	0,7021
AST (U/L)	31,6 ± 19,8	27,6 ± 7,7	0,8012
BNP (pg/mL)	473,1 ± 409,3	323,2 ± 459,8	0,0531
Glukoza w surowicy na czczo (mmol/L)	6,0 ± 0,9	6,1 ± 1,4	0,7222
CholT (mmol/L)	4,6 ± 1,7	4,5 ± 1,1	0,6386
HDL (mmol/L)	1,3 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,1779
LDL (mmol/L)	2,5 ± 1,0	2,6 ± 1,0	0,4760
TG (mmol/L)	1,4 ± 1,0	1,7 ± 1,2	0,0866
Neopteryna (nmol/L)	6,2 ± 2,8	6,2 ± 3,6	0,9538
FEV ₁	2,7 ± 1,0	2,5 ± 0,8	0,4873
FEV ₁ (% wartości należnej)	77,7 ± 26,0	70,4 ± 19,3	0,2295
FVC	4,0 ± 1,0	3,6 ± 0,9	0,1055
FVC (% wartości należnej)	90,8 ± 19,9	81,9 ± 18,3	0,0810
FEV ₁ /FVC	0,67 ± 0,1	0,70 ± 0,1	0,4670
Peak VO ₂ (ml/kg/min)	15,8 ± 5,4	17,2 ± 4,5	0,2115
Peak VO ₂ (L/min)	1,4 ± 0,5	1,6 ± 0,5	0,1149
Peak VO ₂ (% wartości należnej)	54,6 ± 15,3	53,7 ± 16,2	0,8504
BR (%)	34,1 ± 27,7	18,9 ± 21,2	0,0143
RER	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,1514

VE/VCO ₂ slope	34,7 ± 7,8	31,8 ± 7,9	0,0811
PetCO ₂	30,5 ± 6,0	32,0 ± 6,5	0,4299

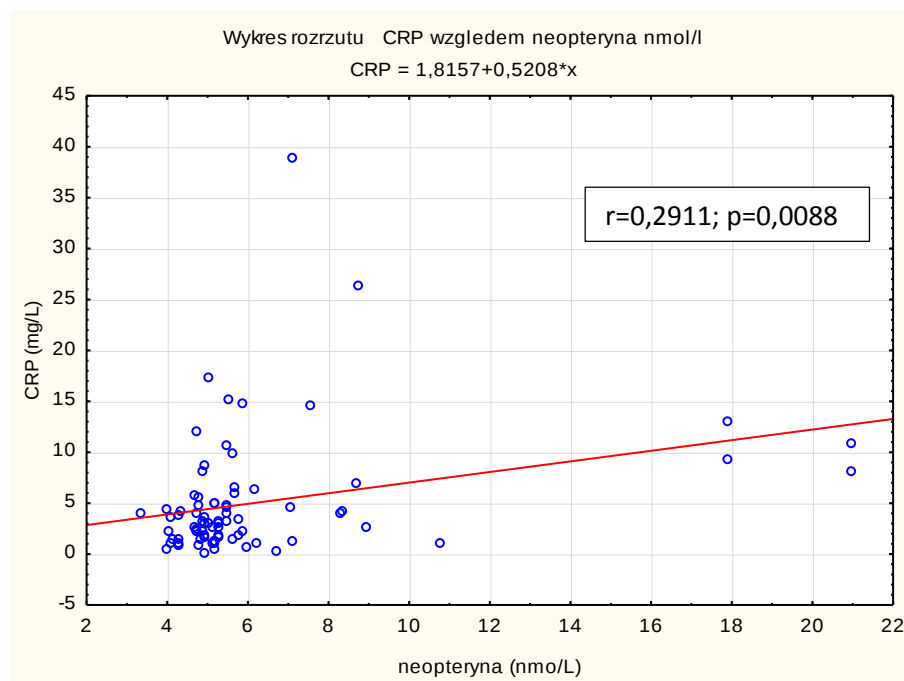
EOV – wentylacja oscylacyjna - kryteria Corrá (ang. exertional/exercise oscillatory ventilation);

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); NYHA – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction); LVED – wymiar końcoworozkurczowy lewej komory (ang. left ventricular enddiastolic diameter); LAD – wymiar lewego przedsionka (ang. left atrium diameter); RVD – wymiar prawej komory (ang. right ventricular diameter); RVSP – ciśnienie skurczowe w prawej komorze (ang. right ventricular systolic pressure); HGB – hemoglobina (ang. hemoglobin); PLT – płytki krwi (ang. platelets); WBC – krwinki białe, leukocyty (ang. white blood cells); NLR – wskaźnik neutrofile/limfocyty (neutrophil/lymphocyte ratio); CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); e-GFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate); ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide); CholT – cholesterol całkowity (ang. total cholesterol); HDL – cholesterol frakcji HDL (ang. high density lipoprotein); LDL – cholesterol frakcji LDL (ang. low density lipoprotein); TG – trójglicerydy (ang. triglyceride); FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in one second); FVC – natężona pojemność życiowa płuc (ang. forced vital capacity); FEV₁/FVC - wskaźnik Tiffenou; Peak VO₂ – szczytowe zużycie tlenu; BR – rezerwa oddechowa (ang. breathing reserve); RER – współczynnik wymiany oddechowej (ang. respiratory exchange ratio); VO₂/VCO₂ slope – wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej; PetCO₂ – ciśnienie końcowowydechowe dwutlenku węgla (ang. partial pressure of end-tidal carbon dioxide);

4.6. Analiza korelacji

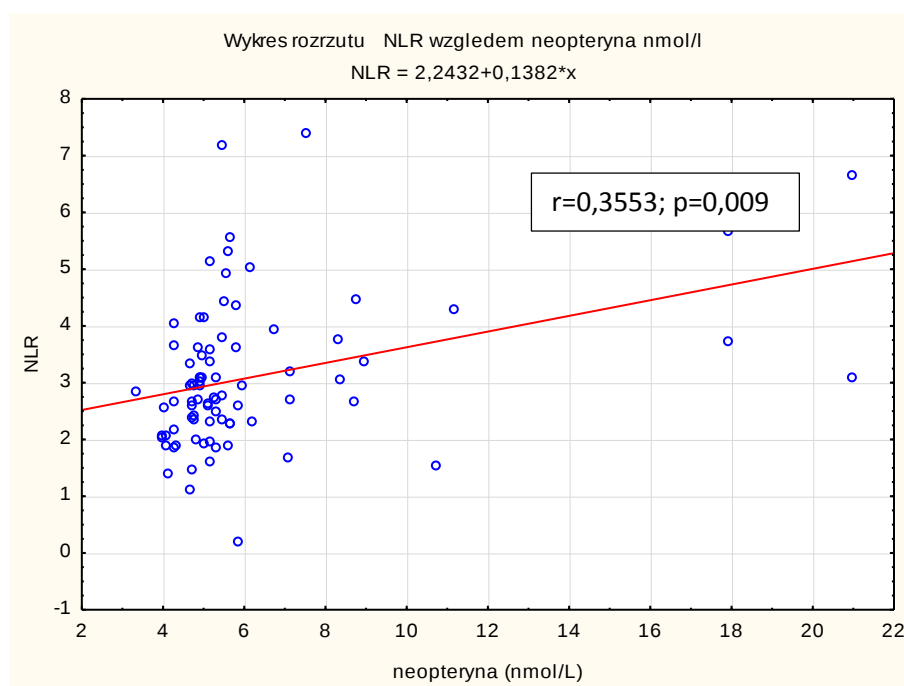
W celu oceny związku pomiędzy parametrami, które wydają się kluczowe z uwagi na stan kliniczny pacjenta, przeprowadzono analizę korelacji Spearmana. Analizy te miały również na celu ocenę przydatności wybranych parametrów laboratoryjnych, echokardiograficznych i spiroergometrycznych w ocenie stanu klinicznego chorych.

Szczególną uwagę poświęcono ocenie stężenia neoptryny i jego związku z innymi – klasycznymi parametrami zapalnymi oraz parametrami klinicznymi. Wykazano istotną statystycznie słabą dodatnią korelację pomiędzy stężeniem neopteryny [nmol/L] a stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) [mg/L] ($r=0,2911$; $p=0,0088$) (rycina 10) oraz współczynnikiem NLR ($r=0,3553$; $p=0,009$) (rycina 11).



Rycina 10. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a stężeniem CRP

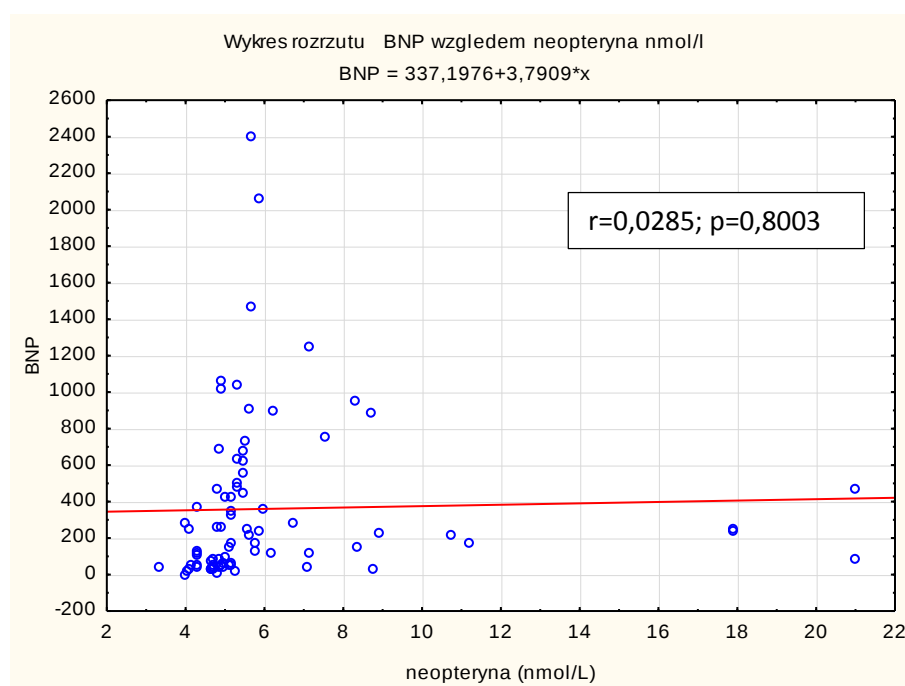
CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein);



Rycina 11. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a współczynnikiem NLR

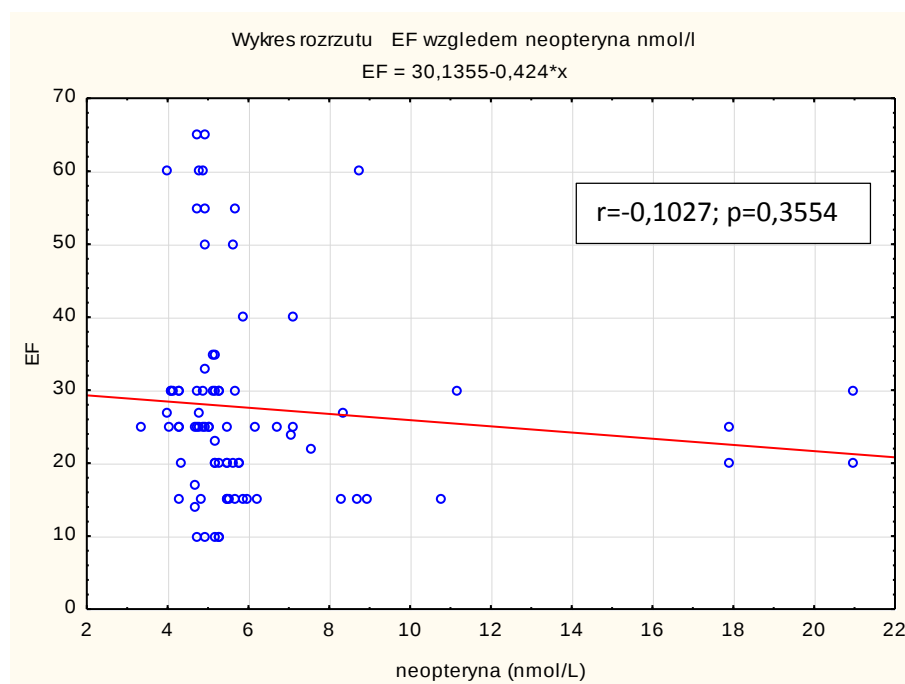
NLR – wskaźnik neutrofile/limfocyty (neutrophil/lymphocyte ratio);

Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a stężeniem BNP (rycina 12); $r=0,0285$; $p=0,8003$ oraz pomiędzy stężeniem neopteryny a wielkością frakcji wyrzucania lewej komory (LVEF) (rycina 13); $r= -0,1027$, $p=0,3554$.



Rycina 12. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a stężeniem BNP

BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide);

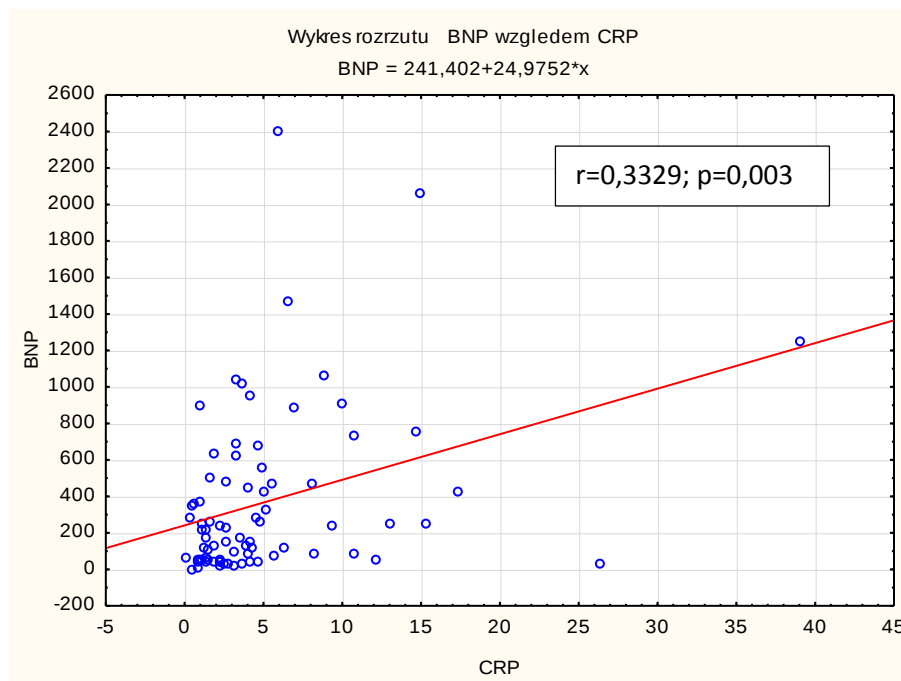


Rycina 13. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a frakcją wyrzucania lewej komory (LVEF)

LVEF – frakcja wyrzucania lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction);

Nie wykazano również istotnych korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a parametrami testu spiroergometrycznego.

Zwrócono jednakże uwagę na dodatnią korelację pomiędzy stężeniem CRP oraz stężeniem peptydu natriuretycznego typu B ($r=0,3329$; $p=0,003$) – rycina 14.

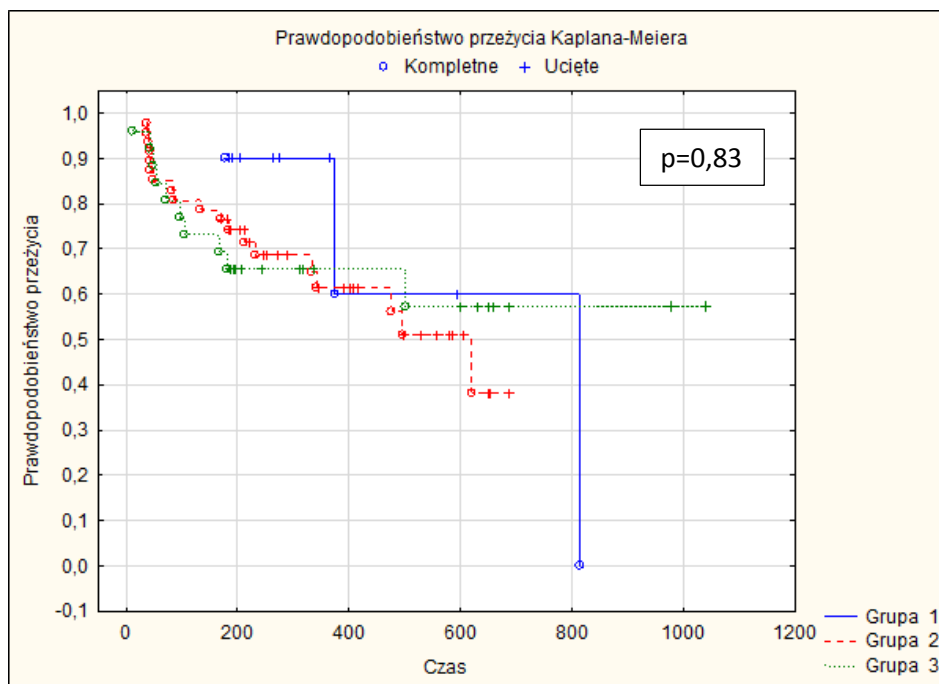


Rycina 14. Analiza korelacji pomiędzy stężeniem CRP a stężeniem BNP.

CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide);

4.7. Analiza czasu do wystąpienia punktu końcowego.

Prawdopodobieństwo wystąpienia punktu końcowego dla wszystkich trzech analizowanych grup chorych oszacowane za pomocą krzywych Kaplana-Meiera przedstawiono na rycinie 15.

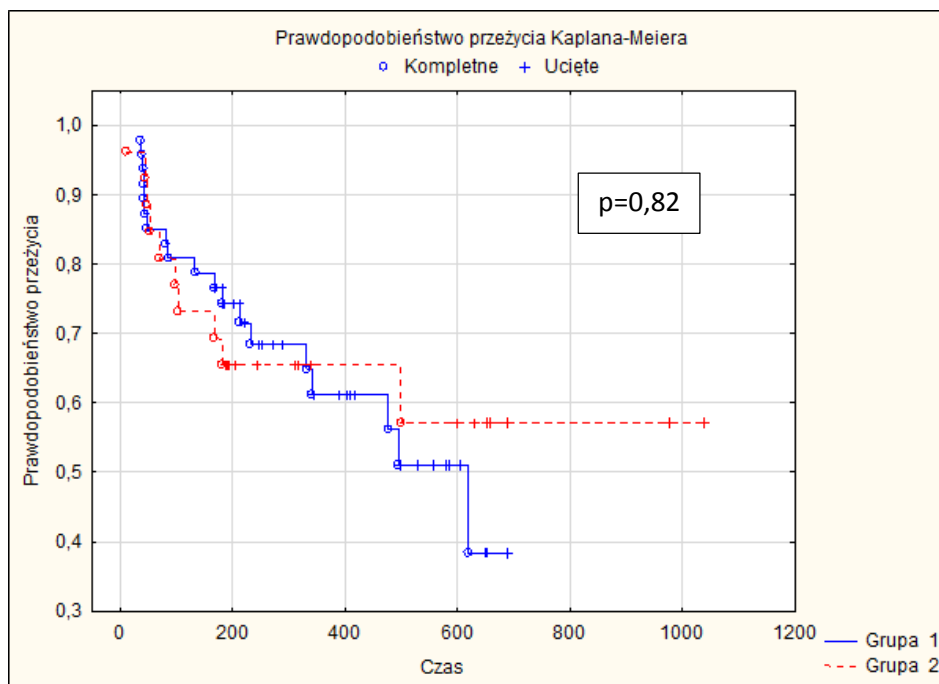


Rycina 15. Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP

Grupa 1 – pacjenci z izolowanym POChP (n=10); grupa 2 – pacjenci z izolowaną HF (n=47); grupa 3 - pacjenci z HF i współwystępującą POChP (n=26)

HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Prawdopodobieństwo przeżycia dla grupy chorych z HF bez hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i/lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oszacowane za pomocą krzywych Kaplana-Meiera w zależności od współwystępowania POChP (rycina 16). Prawdopodobieństwo to nie różni się istotnie w czasie obserwacji w analizowanych podgrupach ($p=0,82$).

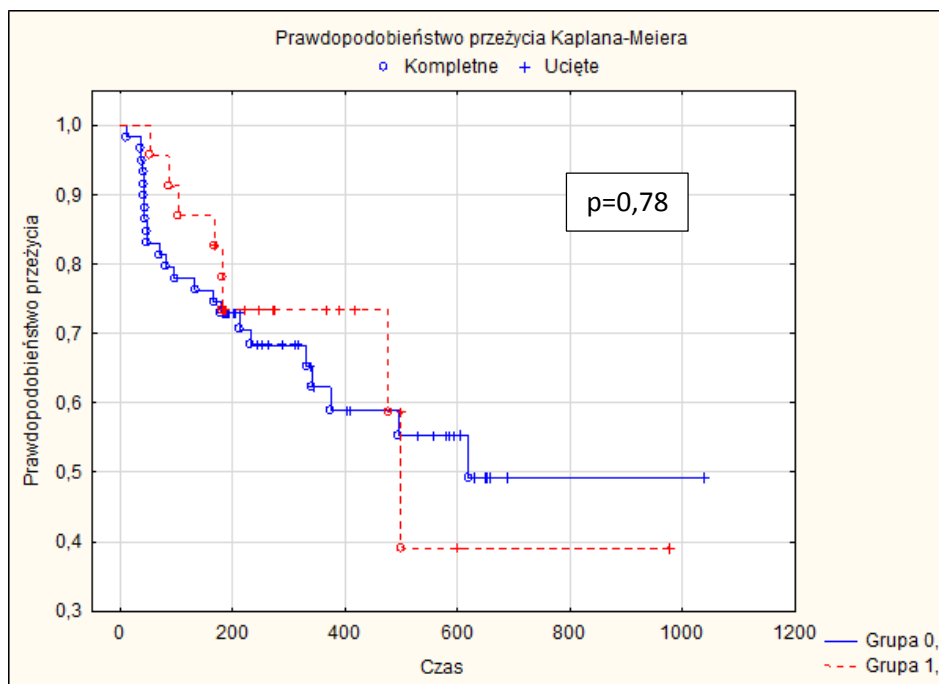


Rycina 16. Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP w zależności od współwystępowania POChP u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

Grupa 1 – pacjenci z izolowaną HF (n=47), grupa 2 – pacjenci z HF i współwystępującą POChP (n=26)
 HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Przy pomocy krzywych Kaplana-Meiera dokonano analiza prawdopodobieństwa przeżycia bez hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i/lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w zależności od występowania EO V (rycina 17).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w prawdopodobieństwie przeżycia bez osiągnięcia punktu końcowego w czasie obserwacji w zależności od EO V ($p=0,78$).



Rycina 17. Krzywe Kaplana-Meiera pokazujące czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP w zależności od występowania EOv.

Grupa 0 – bez EOv (n=59), grupa 1 – z występowaniem EOv (n=24)

EOv – wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (ang. exercise oscillatory ventilation); HF – niewydolność serca (ang. heart failure); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease, COPD);

5. DYSKUSJA

Niniejsza rozprawa doktorska opiera się na prospektywnym jednoośrodkowym badaniu klinicznym, którego częścią była ocena parametrów testu spiroergometrycznego i analiza stężenia neopteryny u stabilnych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca bez oraz ze współwystępującą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Najważniejsze wyniki przeprowadzonej analizy pozwalają stwierdzić, że przewlekła obturacyjna choroba płuc nie wpływa na krótkoterminowe rokowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Nie obserwowano również istotnych różnic w zakresie parametrów testu spiroergometrycznego pomiędzy analizowanymi grupami. Zauważono natomiast istotnie wyższe stężenie białka C-reaktywnego oraz tendencję do wyższych stężeń neopteryny u pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącą POChP. W zakresie analizy nowych parametrów testu spiroergometrycznego, stwierdzono, że wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (EOV) może występować u chorych z POChP bez towarzyszącej niewydolności serca, co wydaje się nowym stwierdzeniem w świetle dostępnego piśmiennictwa. W pracy potwierdzono również, że w 6-miesięcznej obserwacji niezależnymi czynnikami ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF i/lub POChP jest klasa czynnościowa NYHA oraz frakcja wyrzucania lewej komory (LVEF).

POChP i niewydolność serca

Mimo znacznego postępu w rozumieniu patofizjologii, wdrażania profilaktyki i nowoczesnych metod terapeutycznych, niewydolność serca stanowi ciągle duży problem zdrowotny i społeczny w krajach rozwiniętych. Znaczący postęp cywilizacyjny spowodował istotne wydłużenie życia, a w konsekwencji proporcjonalny wzrost chorych z przewlekłą niewydolnością serca, która dotyczy głównie populacji osób starszych. Massie i Shaha używając terminu „epidemia niewydolności serca”, bardzo trafnie ocenili skalę problemu występowania tej jednostki chorobowej [117]. Szczęólnego znaczenia nabiera to w kontekście problemu współwystępowania niewydolności serca z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Opublikowane dotąd prace podają, że częstość współistnienia POChP u pacjentów z HF sięga nawet 30% [28]. W polskiej populacji chorych z niewydolnością serca wartość ta plasuje się na nieco niższym poziomie: w badaniu ZOPAN oceniającym grupę chorych z niewydolnością serca leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej częstość współwystępowania POChP

(ocenianego łącznie z występowaniem astmy) wynosiła 16% [8], z kolei w analizie polskiej części rejestru Heart Failure Pilot Survey (ESC – HF Pilot) współwystępowanie POChP dotyczyło 12,3% analizowanej populacji pacjentów z niewydolnością serca [118].

Wpływ tych obu przewlekłych stanów chorobowych na stan kliniczny, sposób leczenia i rokowanie nie jest do końca jasny. Niektóre badania wskazują na gorsze wyniki w grupie chorych ze współwystępującą z niewydolnością serca POChP [25,26,27], inne są neutralne [30,31]. W świetle wyników badań eksperymentalnych i klinicznych, należy uznać, że uszkodzenie dróg oddechowych, do jakiego dochodzi w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, może modyfikować przebieg chorób sercowo-naczyniowych. Jednocześnie wiadomo, że relacja ta jest wzajemna, gdyż istnienie chorób sercowo-naczyniowych wpływa bezpośrednio na przebieg naturalny POChP. Ta złożona interakcja pomiędzy sercem a płucami bywa nazywana „kontinuum sercowo-płucnym” [34]. Współwystępowanie tych obu przewlekłych stanów chorobowych ma swoje źródło z jednej strony w podobnych czynnikach ryzyka, w tym przede wszystkim w paleniu tytoniu, prowadzącym do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego, jak i właśnie w patomechanizmie ogólnoustrojowego procesu zapalnego.

W analizie porównawczej wszystkich trzech podgrup uwzględnionych w badaniu: pacjenci z HF bez POChP, pacjenci z HF i współwystępującym POChP, pacjenci z POChP bez HF, wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie wielu parametrów. Pacjenci z izolowanym POChP byli istotnie starsi od pozostałych grup ($64,5 \pm 4,9$ lat; $p=0,0008$). Mieli istotnie wyższą frakcję wyrzutową lewej komory, mniejszy wymiar końcoworozkurczowy lewej komory i wymiar lewego przedsionka (odpowiednio: $58,5 \pm 4,7\%$, $p<0,001$; $49,5 \pm 6,6$ mm, $p<0,001$; $41,2 \pm 5,8$ mm, $p=0,0010$), co wynika z założeń metodologicznych badania - grupa chorych z izolowanym POChP z założenia nie miała mieć niewydolności serca i obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory.

Analiza badania spiroergometrycznego wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie FEV_1 ($p<0,001$), FVC ($p<0,001$), FEV_1/FVC ($p<0,001$), co było również oczywiste, gdyż z założenia występowanie obturacji, u pacjentów z rozpoznawanym przed włączenie do badania POChP, potwierdzano w wykonywanej przed każdym badaniem spiroergometrycznym spirometrii spoczynkowej.

Dodatkowo grupy różniły się istotnie statystycznie w zakresie wartości współczynnika wymiany oddechowej (RER) – najniższą wartość obserwowano dla grupy z izolowanym POChP ($RER\ 0,9 \pm 0,1$; $p=0,0316$) oraz wielkości rezerwy oddechowej (BR), która była najmniejsza w grupie chorych ze współwystępowaniem HF i POChP ($BR\ 11,0 \pm 19,6$;

$p=0,0290$). Obie te wartości świadczyły o płucnej przyczynie ograniczenia tolerancji wysiłku, jak to często ma miejsce w POChP.

W badaniu szczególną uwagę zwrócono na porównanie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z grupą chorych z niewydolnością serca i współwystępującą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W celu analizy szczegółowych parametrów różniących te podgrupy, pacjenci byli dobrani pod względem wieku ($p=0,1462$), nie różnili się też w zakresie BMI ($p=0,4680$). Do badań włączono wyłącznie mężczyzn. Pozwoliło to wyeliminować wpływ tych parametrów głównie na dane uzyskane w badaniu spiroergometrycznym.

W obserwacji odległej oceniano wystąpienie punktu końcowego, którym była hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF lub/i POChP. W trakcie całej uwzględnionej w badaniu obserwacji (mediana wynosiła 328 dni; 159 dni do 1039 dni) nie wystąpił żaden zgon, co można tłumaczyć doborem uczestników badania, którzy musieli być w stabilnym stanie klinicznym minimum 3 miesiące przed włączeniem do badania, a prawie 50% było zabezpieczonych wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem. Ponadto do badania nie włączano chorych w klasie IV wg NYHA i/lub w GOLD. Punkt końcowy w postaci hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF lub/i POChP osiągnęło łącznie 32 badanych, co stanowiło 38,5% analizowanej populacji. Najwięcej, bo aż 40,4% chorych miało zaostrzenie choroby wśród pacjentów w grupie z HF. Współwystępowanie POChP u chorych z HF nie wpłynęło istotnie na osiągnięcie punktu końcowego w porównaniu do grupy chorych z HF bez POChP.

W pracy Boschetto i wsp., podobnie jak w analizowanym tu badaniu, nie wykazano gorszego rokowania u pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca w związku ze współwystępowaniem POChP w trakcie 3-letniej obserwacji [119]. Podkreślić należy jednak, że w wyżej cytowanym badaniu grupę badaną stanowili chorzy ≥ 65 roku życia, w tutejszej analizie byli to pacjenci młodszy (odpowiednio dla grupy z HF $52,5 \pm 10,7$ lat vs. HF+POChP $57,0 \pm 7,7$ lat; $p=0,1462$) oraz, że analiza dotyczyła śmiertelności z wszystkich przyczyn. Podobnie brak istotnego wpływu na śmiertelność w 12-miesięcznej obserwacji pomiędzy grupą z HF+POChP i grupą z HF (10,9% vs. 11,1%; $p=0,66$) wykazano w analizie polskiej części rejestru Heart Failure Pilot Survey [118]. W dostępnej literaturze nie znaleziono analiz dotyczących wpływu współistnienia POChP z HF na ryzyko hospitalizacji.

Zapalenie

W ostatnim czasie zaczęto przypatrywać się przewlekłej niewydolności serca pod innym niż dotychczas kątem. Zostały przeprowadzone badania, które wykazują, że przewlekłą niewydolność serca należy traktować jako przewlekły proces zapalny, w którym istotną rolę odrywają cytokiny prozapalne [120,121]. Wśród cytokin kluczową rolę w procesie rozwoju niewydolności serca przypisuje się m.in. TNF- α , IL-1 czy IL-6 [122]. Hipoteza cytokinowa niewydolności serca zakłada, że nadmierna ekspresja cytokin zarówno w obrębie tkanek mięśnia sercowego, jak również w krwi i tkankach obwodowych powoduje powstawanie lub nasilanie już istniejących zaburzeń i objawów niewydolności serca.

Jedną w cytokin prozapalnych, której znaczenie w kardiologii jest uznane, jest syntetyzowana przez aktywowane przez interferon- γ makrofagi neopteryna. Podwyższony poziom neopteryny wskazuje na endogenne tworzenie interferonu- γ , produkowanego przez aktywowane komórki T (Th1 lub cytotoksyczne komórki T) i sugeruje aktywację odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego [103]. Wcześniejsze prace wskazują, że stężenie neopteryny w osoczu może być podwyższone u pacjentów z chorobą wieńcową i chorobą tętnic obwodowych [105,123], koreluje z zaawansowaniem choroby [105] i składem (podatnością na uszkodzenie) blaszki miażdżycowej [124], jak również jest czynnikiem prognostycznym głównych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca [125,126], z ostrym zespołem wieńcowym [127,128] czy istotną chorobą tętnic obwodowych [123,129]. Dodatkowo udowodniono, że pacjenci z zastoinową niewydolnością serca mają wyższe stężenie neopteryny w krwi [108,123], co według niektórych autorów, koreluje z ciężkością choroby i zaawansowaniem objawów klinicznych [109,123] i niezależnie przewiduje przyszłe zdarzenia sercowe u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [111,130].

Poszukuje się również związku pomiędzy poziomem cytokin prozapalnych i innymi parametrami oceniającymi stan kliniczny pacjentów z niewydolnością serca. Na przykład w pracy Straburzyńskiej-Migaj i wsp. [131] poszukiwano powiązań między cytokinami a wskaźnikami HRV (zmiennosc rytmu serca). A ocena zaawansowania stanu klinicznego pacjenta z HF różnymi metodami wydaje się bardzo istotna w celu zaplanowania odpowiedniego leczenia.

Dlatego też jednym z celów pracy była próba oceny odczynu zapalnego, w tym głównie stężeń cytokiny prozapalnej – neopteryny, u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca w stabilnym okresie choroby. Celem pracy była również próba odpowiedzi na pytanie czy stężenie neopteryny zależy od współwystępowania przewlekłej

obturacyjnej choroby płuc u pacjentów z niewydolnością serca. Dodatkowo podjęto próbę analizy, czy stężenie neopteryny zależy od etiologii niewydolności serca oraz od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego klasą czynnościową NYHA. Ponadto badano potencjalną rolę prognostyczną tego markera i jego wpływ na rokowanie w grupie chorych z niewydolnością serca. Cele te zostały określone na podstawie uznania roli zapalenia w patogenezie chorób przewlekłych, takich jak niewydolność serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz z uwagi na częste współwystępowanie POChP u pacjentów z niewydolnością serca.

W badaniu Wietlickiej-Kokoszaneck [130] dotyczącym oceny stężenia neopteryny u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ($n=47$), stężenie neopteryny koreluje z zaawansowaniem choroby wyrażonym klasą czynnościową NYHA (wyższe stężenie neopteryny w wyższej klasie NYHA). W analizowanej tutaj pracy nie potwierdzono tego związku. Stężenie neopteryny w klasie czynnościowej NYHA I wynosiło 4,7 nmol/L, w klasie NYHA II 6,0 nmol/L, a w klasie III 7,4 nmol/L. Mimo, iż najwyższe stężenie tego biomarkera obserwowano w najbardziej zaawansowanej klasie NYHA, różnice nie osiągnęły istotności statystycznej ($p=0,2800$). Jeśli porównano połączoną grupę chorych w klasie NYHA I i II z grupą w klasie III, tendencja była zachowana, ale nie osiągnęła istotności statystycznej. W badaniu wszyscy pacjenci z niewydolnością serca mieli HFrEF i byli to tylko mężczyźni. Należy jednak podkreślić kilka zasadniczych różnic między badaniem Wietlickiej-Kokoszaneck [130] a tu analizowanym. Grupa badana przez Wietlicką-Kokoszaneck [130] składała się w większości z kobiet (60%), a śr. LVEF wynosiła $47 \pm 16\%$. Chorzy w II klasie NYHA mieli średnią LVEF $50 \pm 8\%$, a więc byli to chorzy z HFpEF, jakich w analizowanym badaniu nie włączano do oceny. W badaniach własnych średni wiek chorych wynosił $55,4 \pm 10$ lat, a w badaniu Wietlickiej-Kokoszaneck [130] – 61 ± 10 lat (w klasie NYHA II nawet 71 ± 9 lat). Nie można wykluczyć, że stężenia neopteryny różnią się również w zależności od LVEF, jednak takiej analizy w pracy Wietlickiej-Kokoszaneck nie znaleziono. Na odmienne wyniki w badaniu może mieć również wpływ współwystępowanie u znacznej części chorych z niewydolnością serca (grupa badana z HF+POChP) przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, która jest również jednostką chorobową związana ze wzmożoną układową odpowiedzią zapalną.

Wykazano w pracy, że stężenie neopteryny nie zależy od etiologii niewydolności serca. Etiologia niedokrwienna występowała u 60% pacjentów, z kolei niewydolność serca, gdzie podłożem była kardiomiopatia rozstrzeniowa dotyczyła 40% badanych. Stężenie neopteryny prezentowało się w wyżej wymienionych grupach następująco: 6,6 nmol/L vs. 5,9 nmol/L ($p=0,4363$). Podobne wnioski wynikają z przytaczanej powyżej pracy Wietlickiej-Kokoszaneck

[130], gdzie również nie wykazano różnic w stężeniu neopteryny w zależności od etiologii HF. Chociaż etiologia niewydolności serca w wyżej wymienionej pracy była nieco inna, mianowicie podłoże stanowiła choroba niedokrwienna serca lub nadciśnienie tętnicze. W badaniu Vonhofs i wsp. [132] dotyczącym roli mediatorów zapalenia w niewydolnym sercu, uzyskano podwyższone stężenie neopteryny u chorych z niewydolnością serca w porównaniu do grupy osób zdrowych. Dodatkowo nie stwierdzono różnic w stężeniu neopteryny pomiędzy grupami chorych o różnej etiologii niewydolności serca: niewydolność serca w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej oraz choroby niedokrwiennej serca, podobnie jak w analizowanym badaniu.

Przeprowadzone badania, jak i wyżej cytowane, pozwalają wysnuć hipotezę, że być może różne jednostki chorobowe leżące u podłoża niewydolności serca w podobny sposób pobudzają odpowiedź immunologiczną typu komórkowego do produkcji cytokin. Reakcja prozapalna jest podobnie nasilona i wydaje się być niezależna od czynnika inicjującego uszkodzenie mięśnia sercowego.

Odmienne wyniki niż w przytaczanej pracy [130] uzyskano również w zakresie znaczenia prognostycznego neopteryny. W pracy Wietlickiej-Kokoszank [130] stężenie neopteryny oznaczane w momencie włączania do badania korelowało z gorszym rokowaniem 12-miesięcznym, definiowanym jako zgon lub pogorszenie klasy NYHA. Wydaje się, że różnica pomiędzy analizowanym tutaj a cytowanymi badaniami wynika z faktu innego zdefiniowania punktu końcowego. W badaniu za istotny punkt końcowy uznano konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby podstawowej (HF i/lub POChP), a nie tylko subiektywne poczucie pogorszenia czynnościowej klasy NYHA. W badanej grupie okres obserwacji wynosił minimum 6 miesięcy i nie odnotowano żadnego zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny), co może wynikać z faktu, że grupa badana była stabilna i często kontrolowana. Celowo badanie zaplanowano, bowiem tak, aby oceniać poszczególne parametry aktywacji procesu zapalnego u pacjentów w stabilnej fazie choroby, gdyż ta grupa stanowi największą część populacji chorych z niewydolnością serca, a jest jednocześnie najmniej poznana.

Podobne wyniki, do opisanych w pracy Wietlickiej-Kokoszank [130] uzyskano w badaniu Sasaki i wsp. [111], które wykazało, że wyższe osoczowe stężenie neopteryny związane jest z większym ryzykiem zdarzeń sercowych oraz z większym zaawansowaniem choroby określanym klasą NYHA. W tym badaniu zaobserwowano, że stężenie neopteryny rosło wraz ze wzrostem klinicznego zaawansowania HF mierzonym w klasie NYHA, a jako punkt odcięcia złego rokowania przyjęto stężenie neopteryny w surowicy równe 10 nmol/l [111]. Dodatkowo stwierdzono, że grupy chorych z wyższymi poziomami neopteryny, miały istotnie wyższą

częstość wystąpienia zdarzeń sercowych, w tym zgonu z przyczyn sercowych i rehospitalizacji z powodu zaostrzenia HF [111]. Badacze sugerują zatem, że stężenie neopteryny w surowicy jest użytecznym parametrem w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z CHF [111]. Badanie to miało podobnie do omawianej analizy zdefiniowany punkt końcowy. Obserwacja grupy była jednak znacznie dłuższa – mediana czasu obserwacji wynosiła 745 dni, co zapewne generowało większą liczbę punktów końcowych.

Również badanie Aukrusta i wsp. [109] wykazało istotnie wyższe stężenie neopteryny u pacjentów z przewlekłą HF w porównaniu do grupy kontrolnej, z najwyższym stężeniem w IV klasie NYHA. W analizie w podgrupach w zależności od czynnościowej klasy NYHA występowały istotne statystycznie różnice w stężeniu neopteryny w poszczególnych klasach (NYHA II, NYHA III i NYHA IV) w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednak różnice pomiędzy poszczególnymi klasami NYHA wykazano jedynie dla NYHA IV versus NYHA II i III łącznie. Mimo, iż grupa analizowana w badaniu Aukrusta miała stabilną przewlekłą niewydolność serca, definiowaną jako brak zmiany w leczeniu przez miesiąc przed włączeniem do badania, to stopień zaawansowania choroby był wyższy z obecnością pacjentów w IV klasie czynnościowej NYHA, których nie było w omawianej analizie.

Dotychczasowe badania dotyczą oceny znaczenia procesu zapalnego i przydatności poszczególnych markerów zapalenia, w tym cytokin prozapalnych takich jak neopteryna, w grupie pacjentów z niewydolnością serca. Podobne badania dotyczą oceny znaczenia procesu zapalnego i przydatności poszczególnych markerów zapalenia, w tym cytokin prozapalnych takich jak neopteryna prowadzone są w grupie chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Należy jednak podkreślić, że analizowane tutaj badanie (na podstawie przeglądu piśmiennictwa) jest pierwszym badaniem oceniającym znaczenie kliniczne i wartość prognostyczną neopteryny w grupie pacjentów z niewydolnością serca współistniejącą z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Stężenie osoczowe neopteryny nie różniło się istotnie w grupie pacjentów z niewydolnością serca bez POChP w porównaniu do grupy chorych z HF z towarzyszącym POChP ($6,0 \pm 3,2$ nmol/L vs. $6,86 \pm 4,0$ nmol/L; $p=0,0869$), chociaż tendencja do wyższych wartości występowała w grupie chorych z współwystępowaniem obu chorób. Z kolei w grupie chorych z POChP bez współwystępującej niewydolności serca stężenie neopteryny było niższe i wynosiło $5,22 \pm 1,3$ nmol/L, ale nie była to różnica istotna ($p=0,09$). Może to sugerować, że procesy zapalne toczące się w przewlekłej niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc mogą być podobne, z istotnym udziałem makrofagów. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań, z większą liczbą chorych.

Badań dotyczących znaczenia neopteryny w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc jest niewiele. Dotyczą one głównie zaostrzenia POChP i ew. znaczenia oznaczania stężenia neopteryny jako markera zaostrzenia choroby [133,134,135]. W badaniu Warwicka i wsp. [133] oceniano pacjentów z astmą oskrzelową, POChP oraz infekcją dróg oddechowych, u których wcześniej nie występowała choroba płuc. Nie wykazano różnic w stężeniu neopteryny w kondensacie wydychanego powietrza (EBC – exhaled breath condensate) w okresie zaostrzenia i w stanie stabilnym w żadnej z analizowanych grup chorych. Podwyższone stężenie neopteryny występowało w płwocinie pacjentów z zaostrzeniem choroby w porównaniu do okresu stabilnego ($15,81 \pm 2,5$ nmol/L vs. $5,38 \pm 0,45$ nmol/L; $p < 0,0001$). Autorzy sugerują zatem, że neopteryna może być markerem zaostrzenia choroby układu oddechowego.

Uzyskane w badaniu wyniki nie wykazują korelacji pomiędzy stężeniem neopteryny a wyższym zaawansowaniem klinicznym niewydolności serca ocenianym za pomocą klasy czynnościowej NYHA, ani z rokowaniem odległym u mężczyzn z HFrEF. Pozwala to na sugestię, że być może neopteryna nie może pełnić roli biomarkera służącego szacowaniu ryzyka przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych w krótkiej obserwacji (mediana – niecały rok, 328 dni) u mężczyzn stabilnych klinicznie z HFrEF.

Uzyskane wyniki różnią się znacząco od tych dostępnych w światowym piśmiennictwie. W pracy nie analizowano jednak chorych w bardzo zaawansowanym stanie choroby (NYHA IV) oraz chorych niestabilnych. Większość prac dotyczących neopteryny skupia się na jej roli w ocenie ryzyka zaostrzenia HF lub w ogóle ocenia jej znaczenie w fazie zaostrzenia choroby. Podobnie, rolę neopteryny w ocenie chorych z zaostrzeniem stanu klinicznego oceniają badania dotyczące POChP. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono badań dotyczących stabilnych chorych z POChP.

Uwzględniając ogromne znaczenie ogólnoustrojowego procesu zapalnego biorącego udział w patogenezie przewlekłej niewydolności serca i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, poza neopteryną oceniano inne parametry stanu zapalnego. W szczegółowej analizie w podgrupach wykazano, że stężenie białka C-reaktywnego (CRP) jest istotnie wyższe w grupie chorych ze współwystępowaniem obu stanów chorobowych i osiągnęło wartość: $6,9 \pm 7,9$ mg/L w porównaniu do grupy z izolowaną HF: $4,1 \pm 3,9$ mg/L i grupy z izolowanym POChP: $4,4 \pm 8,3$ ($p = 0,0329$). Sugeruje to, że nałożenie się dwóch chorób przewlekłych, w których istotę odgrywa proces zapalny powoduje, mimo stabilnego stanu klinicznego, podwyższenie klasycznych markerów zapalenia (białka CRP), co pośrednio świadczyć może o wyższej gotowości prozapalnej oraz o bardziej zaawansowanym uszkodzeniu układów

i tkanek. Ogólnoustrojowe zapalenie jest pozapłucną manifestacją POChP. Etiologia procesu zapalnego w POChP jest nieznana [32]. Reakcje autoimmunologiczne i zaburzenia flory mikrobiologicznej płuc prawdopodobnie mogą podtrzymywać przewlekły proces zapalny nawet u tych chorych z POChP, którzy zaprzestali palenia [136,137]. Białko C-reaktywne może być wspólnym biomarkerem dla wielu chorób przewlekłych. Wzrost ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u chorych z POChP ma prawdopodobnie związek ze wzrostem stężenia białka C-reaktywnego, fibrynogenu, interleukiny 6 i TNF oraz innych cytokin i białek [138].

Wydolność fizyczna i wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (EOV)

W analizowanym tutaj badaniu nie stwierdzono istotnego wpływu POChP na wydolność fizyczną chorych z HF (zarówno peak VO_2 , jak i VE/VCO_2 slope nie różniły się istotnie między grupami z i bez POChP, podobnie jak klasa NYHA). W większości badań dotyczących tego zagadnienia oceniano wydolność fizyczną tylko w oparciu o klasyfikację NYHA. Z reguły stwierdzano w nich, że chorych z POChP charakteryzuje wyższa klasa czynnościowa NYHA.

W ostatnim czasie w ocenie pacjentów z niewydolnością serca coraz większą uwagę zwraca się na, tak zwane, nowe parametry testu spiroergometrycznego. W kontekście oceny pacjentów ze współwystępującą niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc znaczenia nabierają parametry oddechowe, w tym szczególnie wskaźnik wzmożonej wentylacji wysiłkowej (VE/VCO_2 slope). Innym ważnym parametrem, który ostatnio wzbudza duże zainteresowanie jest wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (EOV, ang. exercise oscillatory ventilation). Występowanie wentylacji oscylacyjnej, jak dotąd, opisywano głównie u chorych z niewydolnością serca [50,60], a częstość występowania EOV w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca jest podawana z dużym rozrzutem od 12 do 30% [60,139]. Z uwagi na podłoże tych zaburzeń, czyli złożone zmiany patofizjologiczne z udziałem zmian hemodynamicznych (fluktuacje przepływu płucnego) oraz zaburzenia w regulacji oddychania (zaburzenia odruchu z chemoreceptorów), można by przypuszczać, że podobne nieprawidłowości mogą występować u pacjentów z chorobami dróg oddechowych, w tym z POChP oraz, że współwystępowanie HF i POChP zwiększy częstość występowania EOV w tej grupie chorych.

Pomimo tego, że wentylacja oscylacyjna jako forma zaburzeń oddychania typu Cheyne-Stokes'a była opisywana już ponad 200 lat temu [140,141], zaburzenia oddychania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wykrywane w czasie czuwania, snu czy podczas wysiłku fizycznego są obecnie nowym polem prowadzenia badań [142,143,144]. Próbuje się oceniać znaczenie występowania EOVS oraz jej potencjalny wpływ na rokowanie. Istnieją prace, które pokazują, że EOVS jest silnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania, wydaje się, że silniejszym niż peak $\dot{V}O_2$ i $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope [50,51]. Dotychczasowe badania zajmujące się problemem występowania EOVS ograniczały się głównie do populacji pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ [60,139,143,145,146,147] i wskazywały, że pacjenci z EOVS mają istotnie niższą LVEF, bardziej zaawansowaną klasę czynnościową NYHA i gorsze rokowanie. Badanie Olsson i wsp. [148] jest pierwszym, które uwzględnia pacjentów z LVEF $\geq 40\%$, a badacze dochodzą do wniosku, że EOVS może występować również u pacjentów z niewydolnością serca z LVEF $\geq 40\%$. Badacze retrospektywnie porównywali ambulatoryjnych pacjentów, u których z powodu diagnostyki duszności, męczliwości czy obniżonej wydolności fizycznej wykonano test spiroergometryczny, i u których występowała EOVS do grupy kontrolnej – pacjentów z HF z tej samej populacji, bez EOVS dobranych pod kątem LVEF [148]. W niedawno opublikowanej pracy Guazzi i wsp. [63] analizowano subpopulację badania EURO-EX, pozornie zdrowych osób z różnorodnymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano, że wentylacja oscylacyjna występuje również u pozornie zdrowych osób, a częstość jej występowania jest większa u kobiet, osób z cukrzycą i rośnie z wiekiem [63]. W badaniu tym nie uwzględniono parametrów badania echokardiograficznego, w tym frakcji wyrzutowej lewej komory [63].

W dostępnej literaturze nie znaleziono danych dotyczących występowania EOVS u pacjentów z POChP. Wydaje się również, że jest to pierwsze badanie oceniające kliniczne i prognostyczne znaczenie występowania wentylacji oscylacyjnej podczas wysiłku w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

W analizowanym tutaj badaniu częstość występowania EOVS nie różniła się w poszczególnych badanych grupach, wynosząc odpowiednio dla grupy z HF - 29,8%, dla grupy z HF+POChP – 23,1% oraz dla grupy z POChP – 30% ($p=0,77$).

Występowanie EOVS jako jeden z elementów analizy badania spiroergometrycznego u pacjentów z HF i POChP oceniał również Guazzi i wsp. [149]. W jego badaniu pacjenci z niewydolnością serca i współwystępującym POChP prezentowali istotnie częściej EOVS (70% vs. 41%; $p<0,01$). W pracy Guazziego i wsp. analizowano parametry testu spiroergometrycznego z podziałem na grupę pacjentów z niewydolnością serca oraz

z niewydolnością serca i współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Grupy te, po 69 pacjentów, dobrane były pod względem wieku, płci i etiologii HF [149], były zatem nieco bardziej liczne niż w ocenianym tutaj badaniu, chorzy byli starsi, 17% stanowiły kobiety, co mogło wpłynąć na odmienne wyniki. W badaniu Gauzziego nie oceniano wpływu parametrów testu spiroergometrycznego na rokowanie chorych z HF i współwystępującą POChP.

Z kolei Olson i wsp. [148] stwierdzili, że EOv może występować również u chorych z HF i zachowaną frakcją wyrzutową LK (40% badanych miało LVEF > 40%).

Chociaż mechanizm występowania EOv nie jest dotąd do końca wyjaśniony [150,151], wydaje się, że rodzaj zaburzeń oddychania występujący w EOv przypomina ten, który występuje w centralnym bezdech śródsennym, sugerując podobną patofizjologię [152,153]. I faktycznie EOv i centralny bezdech śródsenny często współwystępują [159]. W patogenezie występowania EOv podnosi się również prawdopodobną rolę zwiększonego ciśnienia napełniania w związku z zastojem płucnym [148]. W badaniu Olsona [148] ustąpienie EOv podczas wysiłku związane z ustabilizowaniem kontroli wentylacji wiązało się z blisko podwójnym wzrostem objętości oddechowej od połowy do szczytu wysiłku w porównaniu do pacjentów, u których EOv przetrwało do końca wysiłku, do czego prawdopodobnie przyczynił się do wzrost pojemności użytkowej w pierwszej podgrupie. Badacze, na podstawie tych obserwacji, nie wykluczają znaczenia bronchodylatacji, jako wyjaśnienia tego zjawiska [148]. Zbliża to zatem istotę występowania wysiłkowych oscylacyjnych zaburzeń wentylacji do problemów pulmonologicznych. Wydaje się zatem, że występowanie częściowo odwracalnej obturacji dróg oddechowych, będące istotą przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, może wpływać na występowanie EOv.

Może to również tłumaczyć stwierdzone w analizowanym badaniu występowanie EOv u chorych z POChP bez HF. W grupie pacjentów z POChP frakcja wyrzutowa lewej komory była > 40%, a pacjenci nigdy nie mieli rozpoznawanej niewydolności serca, co stanowiło warunek włączenia do badania. Średnia LVEF w tej grupie wynosiła $58,5\% \pm 4,7\%$.

Na tle cytowanych prac tutejsza analiza, dotycząca po części chorych z niewydolnością serca, a po części pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez wzmianki o HF, z zachowaną funkcją skurczową lewej komory, wydaje się tym bardziej cenna, gdyż rzuca nowe światło na problem występowania wysiłkowych oscylacyjnych zaburzeń oddychania w grupie pacjentów z POChP. Wymaga to jednak niewątpliwie bardziej szczegółowej analizy w populacji chorych z izolowaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Badania dotyczyły występowania POChP w kontekście choroby towarzyszącej niewydolności serca i głównie na tym skupiłam swoją uwagę. Najważniejszym jednak wnioskiem, który się nasuwa po

szczegółowej ocenia badanej populacji jest fakt, że wysiłkowa wentylacja oscylacyjna może występować u pacjentów z $LVEF \geq 40\%$, bez niewydolności serca z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Prezentowana analiza objęła również ocenę parametrów laboratoryjnych i porównanie ich w grupach. Pacjenci, u których występowała wysiłkowa wentylacja oscylacyjna nie różnili się istotnie statystycznie w zakresie parametrów laboratoryjnych, w tym odczynu zapalnego, od tych, którzy nie prezentowali tego zaburzenia oddychania.

Diuretyki [154,155], leki inotropowe [156], terapia resynchronizująca [157] i leczenie operacyjne [156,158] mogą zmniejszać lub znosić występowanie oscylacyjnego oddychania. Rozpoznanie występowania EOv w badaniu spiroergometrycznym w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca może służyć do identyfikacji chorych wysokiego ryzyka, którzy wymagają intensyfikacji działań terapeutycznych. Wykrycie EOv może również być użyteczne w ocenie pacjentów z POChP bez skurczowej niewydolności, jednak wpływ na znaczenie kliniczne i rokowanie w tej grupie chorych wymaga dalszych badań.

Podsumowanie

Otrzymane wyniki są tylko częściowo zbieżne z wynikami badań dostępnych w piśmiennictwie. Z uwagi na starzenie się populacji w krajach rozwiniętych, coraz częściej występuje zarówno niewydolność serca, jak i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Przez wiele lat nie dostrzegano jednak powiązań niewydolności serca z chorobami współwystępującymi, szczególnie POChP i odwrotnie. Obecnie zwraca się coraz większą uwagę na kompleksowe podejście do pacjenta, w tym jak najwcześniejszą diagnostykę wszystkich stanów chorobowych i indywidulane leczenie. Złożone interakcje pomiędzy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i chorobami sercowo-naczyniowymi bywają nazywane „*continuum* sercowo-płucnym”, a zależności między tymi dwoma przewlekłymi procesami chorobowymi nie są dobrze poznane. Konieczne są dalsze badania dotyczące zjawisk patofizjologicznych wynikających z nakładania się różnych procesów chorobowych.

6. WNIOSKI

1. Stężenie neopteryny jest podobne w grupie mężczyzn ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory bez i ze współwystępującą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, nie może być zatem markerem służącym do różnicowania tych grup chorych z niewydolnością serca.
2. U mężczyzn ze stabilną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) neopteryna nie może pełnić roli markera służącego szacowaniu ryzyka przyszłych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w krótkoterminowej obserwacji.
3. Współistnienie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) u mężczyzn ze stabilną niewydolnością serca nie miało wpływu na wydolność fizyczną i występowanie wysiłkowej wentylacji oscylacyjnej (EOV).
4. Wysiłkowa wentylacja oscylacyjna (EOV) może występować również w grupie pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $> 40\%$ z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.
5. Współistnienie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z niewydolnością serca (HF) nie wpływa na ryzyko występowania zaostrzenia HF/POChP w obserwacji krótkoterminowej.

7. STRESZCZENIE

Częste współwystępowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (heart failure, HF) przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) stwarza trudności diagnostyczne i terapeutyczne w tej grupie chorych. Niejasny jest wpływ współwystępowania POChP na wydolność fizyczną i przebieg niewydolności serca. Obie choroby mają podobne czynniki ryzyka, w tym przede wszystkim palenie tytoniu, prowadzące do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego, którego udział postuluje się w patogenezie tych obu zespołów klinicznych. Niejasny jest jednak wpływ POChP na nasilenie odczynu zapalnego, wydolność fizyczną i rokowanie w HF. Próbuje się zatem poszukiwać odpowiedzi, jaki wpływ na rokowanie pacjentów z HF ma współwystępowanie POChP oraz czy istnieją markery umożliwiające bardziej szczegółową ocenę pacjentów z HF i POChP, co umożliwiłoby wcześniejsze i bardziej skuteczne leczenie, a co za tym idzie poprawiło rokowanie.

Przeprowadzono prospektywne badanie kliniczne, którego celem była 1. analiza wybranych parametrów klinicznych, biochemicznych, szczególnie wykładników odczynu zapalnego, w tym neopteryny, oraz elementów badania spiroergometrycznego w grupie pacjentów: z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) i współistniejącą POChP, z HFrEF bez POChP oraz POChP bez niewydolności serca; 2. ocena związku między wartościami parametrów zapalnych, szczególnie stężenia neopteryny, a klinicznym nasileniem choroby oraz rokowaniem; 3. Ocena wpływu współwystępowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na rokowanie.

Grupę badaną stanowiło 83 pacjentów, tylko mężczyzn, w wieku od 29 do 76 lat (średnio 55,4 lat) z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością serca w przebiegu dysfunkcji skurczowej lewej komory ($LVEF \leq 45\%$) i/lub rozpoznaną przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez niewydolności serca, planowo hospitalizowanych w I Klinice Kardiologii Katedry Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu lub odbywających wizytę w Poradni Kardiologicznej przyszpitalnej w stabilnym okresie choroby (brak hospitalizacji z powodu zaostrzenia/dekompensacji HF i/lub POChP w ciągu ostatnich 3 miesięcy). Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy (dobrane pod względem wieku oraz zaawansowania choroby: NYHA I, II i III ($LVEF \leq 45\%$), GOLD 1, 2 i 3): pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca (n=47); pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (n=26); pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc bez przewlekłej skurczowej niewydolności serca (lewokomorowej) (n=10). U pacjentów

oceniano 12-odprowadzeniowe spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne, parametry echokardiograficzne (w tym szczególnie frakcję wyrzutową lewej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF), parametry laboratoryjne ze szczególnym uwzględnieniem markerów odczynu zapalnego, w tym neopteryny oraz parametry badania spiroergometrycznego ze szczegółową oceną parametrów wentylacyjnych.

Podczas okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 328 dni (od 159 dni do 1039 dni) analizowano wystąpienie zaostrzenia HF i/lub POChP. Podczas obserwacji odległej nie zmarł żaden pacjent. Zaostrzenie HF i/lub POChP obserwowano łącznie u 32 badanych, co stanowiło 38,5% analizowanej grupy chorych, różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie ($p=0,8276$).

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że stężenie neopteryny jest niezależne od przyczyny niewydolności serca. Neopteryna nie może być jednak markerem służącym do różnicowania grupy mężczyzn ze stabilną niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory bez i ze współwystępującą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, gdyż jej stężenie w obu grupach jest podobne.

U mężczyzn ze stabilną HFrEF neopteryna nie może również pełnić roli markera służącego szacowaniu ryzyka przyszłych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w krótkoterminowej obserwacji.

Szczegółowa analiza parametrów badania spiroergometrycznego pozwoliła stwierdzić, że występowanie wysiłkowej wentylacji oscylacyjnej (exercise oscillatory ventilation, EOv) jest możliwe również w grupie pacjentów z LVEF > 40% z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, co dotąd nie było wiadome. W analizie porównawczej grup nie obserwowano różnic w częstości występowania EOv u pacjentów z niewydolnością serca w porównaniu do grupy ze współwystępującą HF i POChP.

Współwystępowanie niewydolności serca oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc nie zwiększa ryzyka zaostrzenia którejkolwiek z nich.

SUMMARY

Common coexistence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients with chronic heart failure (CHF) causes the diagnostic and therapeutic difficulties in those population. The influence of coexistent COPD on physical capacity and course of heart failure is unclear. Those both diseases have similar risk factors, with the most common - smoking, which leads to development of chronic inflammation process, which participation is postulated in pathogenesis of these both clinical conditions.

The prospective clinical study was performed. The aim of the study was 1. analysis of selected clinical, biochemical parameters, especially proinflammatory markers, in those neopterin, and selected parameters of cardiopulmonary exercise testing in group of patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and coexisting COPD, in group with HFrEF without COPD and in group with COPD without HF; 2. to evaluate the relationship between inflammation parameter, especially neopterin level, and clinical intensity of the disease and the prognosis; 3. to evaluate the influence of COPD on prognosis.

The study group consisted of 83 patients, only men, in age between 29 to 76 years old (on average 55,4 years) diagnosed with chronic heart failure due to systolic dysfunction of the left ventricle ($LVEF \leq 45\%$) and/or diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in stable phase of the disease (lack of hospitalization because of exacerbation/decompensation of HF and/or COPD within last 3 months). Patients were divided into 3 groups: patients with chronic heart failure ($n=47$); with chronic heart failure and coexisting chronic obstructive pulmonary disease ($n=26$); with chronic obstructive pulmonary disease without chronic systolic heart failure (left ventricular) ($n=10$). The 12-leads electrocardiogram, echocardiography (with, especially evaluation of left ventricular ejection fraction, LVEF), laboratory parameters in particular inflammation markers in those neopterin and cardiopulmonary exercise test especially with evaluation of ventilator parameters were assessed.

During follow-up (median 328 days) 32 patients (38,5%) were hospitalized because of exacerbation of HF and/or COPD. No patient had died. There were no significant differences between analysed groups ($p=0,8276$).

The conclusions are: neopterin level is not dependent on heart failure etiology; neopterin cannot be the marker used to differentiate men with stable heart failure with reduced ejection fraction with and without coexisting chronic obstructive pulmonary disease, because its level in both groups is similar.

In men with stable HFrEF neopterin cannot serve as a marker of hospitalization risk in short-term follow-up.

Occurrence of exercise oscillatory ventilation (EOV) is possible also in patients with LVEF > 40% with chronic obstructive pulmonary disease, what so far was not known. There were no differences in the incidence of EOV in patients with heart failure in comparison to patients with HF and coexisting COPD.

Coexistence of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease does not increase the risk of exacerbation any of them.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-322.
2. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:537-580.
3. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-523.
4. Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W, Błażejowski J, et al. Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008;3(5);242-248.
5. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A-13A.
6. Korewicki J, Rywik S, Rywik T. Management of heart failure patients in Poland. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:215-219.
7. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, et al. The Euro Heart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-462.
8. Rywik T, Kołodziej P, Targoński R, Fedyk-Łukasik M, et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Pol*. 2011;69:24-31.
9. Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2014;82:227-263.
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
11. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005; 294: 1255–1259.

12. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
13. Rocznik demograficzny 2010, Główny Urząd Statystyczny, 2011.
14. Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, et al. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrze. *Wiad Lek* 2002; 55 (supl. 1): 354–359.
15. Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, Vollmer WM, et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region- -results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2007; 117: 402–410.
16. Bednarek M, Maciejewski J, Woźniak M, Kuca P, et al. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63: 402–407.
17. Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:309-316.
18. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, Mahjoub H, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:353-358.
19. Mascarenhas J, Lourenco P, Lopes R, Azevedo A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am Heart J* 2008;155:521-525.
20. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009;11:292-298.
21. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26(18):1887-1894.
22. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettorre A, et al. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:942-948.
23. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail* 2007;13:797-804.

24. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, Petrie MC, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2010;12:17-24.
25. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure : derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290(19):2581-2587.
26. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1226-1233.
27. Jong P, Vowinckel E, Liu PP, Gong Y, et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1689-1694.
28. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease : diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-139.
29. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, et al. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na rok 2012. Grupa Robocza 2012 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. Rozpoznawania oraz Leczenia Ostrej i Przewlekłej Niewydolności Serca działająca we współpracy z Asocjacją Niewydolności Serca ESC (HFA). *Kardiologia Polska* 2012;70,supl. II:101-176.
30. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008;156(4):662-673.
31. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen F, et al. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2006;27(24):3011-3017.
32. Batura-Gabryel H, Grabicki M. Przewlekła obturacyjna choroba płuc i choroby sercowo-naczyniowe – “kontinuum sercowo-płucne”. *Pneumonol Alergol Pol* 2014;82:590-596.
33. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-1257.

34. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. *Int J Cardiol* 2010;145(2):172-176.
35. Kozłowski S, Nazar K. Wprowadzenie do fizjologii klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999.
36. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings. A Scientific Statement from the American Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;116:329-343.
37. Dennis C. Rehabilitation of patients with coronary artery disease. In: Braunwald's Heart Disease. Saunders, Philadelphia 1992.
38. Straburzyńska-Migaj. Testy spiroergometryczne w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010.
39. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2) slope and peak VO(2). *Eur Heart J* 2000;21(2):154-161.
40. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, et al. ACC/AHA 2002 guidelines update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1531-1540.
41. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17:115-119.
42. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2012;126(18):2261-2274.
43. Straburzyńska-Migaj E. Czy wskaźniki wentylacji zastąpią szczytowe zużycie tlenu w ocenie chorych z niewydolnością serca? *Kardiologia Polska* 2009;67:1274-1279.
44. Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Determination of aerobic capacity and severity of chronic cardiac and circulatory failure. *Circulation* 1987;76:VI40-VI45.

45. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:544-549.
46. Hiraga T, Maekura R, Okuda Y, Okamoto T, et al. Prognostic predictors for survival in patients with COPD using cardiopulmonary exercise testing. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:324-331.
47. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012;126:2261-2274.
48. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resection surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines 2nd edition). *Chest* 2007;132:161S-177S.
49. Torchio R, Guglielmo M, Giardiono R, Ardisson F, et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:14-19.
50. Guazzi M, Arena R, Ascione A, Piepoli M, et al. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J* 2007;153:859-867.
51. Corrá U, Mezzani A, Giordano A, Caruso R, et al. A new cardiopulmonary exercise testing prognosticating algorithm for heart failure patients treated with beta-blockers. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:185-191.
52. Straburzyńska-Migaj E, Szyszka A, Cieśliński A. Testy wysiłkowe w niewydolności serca. Przydatność i ograniczenia. *Kardiologia Polska* 2003;58:77-79.
53. Piepoli MF, Corra U, Agostoni PG, Belardinelli R, et al. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Task Force the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:150-164.
54. Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilator efficiency in heart failure: an evidence-based review. *Heart Fail Rev* 2008;13:245-269.

55. Corrá U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P, et al. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure. A prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest* 2004;126:942-950.
56. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, et al. Development of a ventilator classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007;115:2410-2417.
57. Jankowska EA, Witkowski T, Ponikowska B, Reczuch K, et al. Excessive ventilation during early phase of exercise: A new predictor of poor long-term outcomes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1024-1031.
58. Arena R, Myers J, Abella J, Pinkstaff S, et al. The partial pressure of resting end-tidal carbon dioxide predicts major cardiac events in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;156:982-988.
59. Arena R, Guazzi M, Myers J. Prognostic value of end-tidal carbon dioxide during exercise testing in heart failure. *Int J Cardiol* 2007;117:103-108.
60. Corrá U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 2002;121:1572-1580.
61. Straburzyńska-Migaj E, Migaj J. Klasyczne i nowe parametry testu spiroergometrycznego w ocenie chorych z niewydolnością serca. *Kardiologia po Dyplomie* 2014;13(10):21-26.
62. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, Arena R, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:299-308.
63. Guazzi M, Arena R, Pellegrino M, Bandera F, et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: A subanalysis of the EURO-EX trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; Apr 13; pii: 2047487315580445 [epub ahead of print].
64. Podolec P, Jankowska EA, Ponikowski P, Banasiak W. Przewlekła niewydolność serca. *Medycyna Praktyczna* 2009-2010, str. 40-49.
65. MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, et al. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1128-1131.
66. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1587-1593.

67. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M, Olaz-Preciado F, et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:331-336.
68. Vila V, Martinez-Sales V, Almenar L, Lázaro IS, et al. Inflammation, endothelial dysfunction and angiogenesis markers in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol* 2008;130:276-277.
69. Seta Y, Shan K, Bozkurt B, Oral H, et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J Card Fail* 1996;2:243-249.
70. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as ‘acute endothelitis’ – interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008;10:170-175.
71. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95(supl.):3C-8C.
72. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present and foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-998.
73. Adamopoulos S, Parissis JT, Kremastinos DT. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:517-526.
74. Candia AM, Villacorta H Jr, Mesquita ET. Immune-inflammatory activation in heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):183-190.
75. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, et al. Elevated circulating levels of tumoral necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-241.
76. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha, in patients with moderate to severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133-3140.
77. McMurray J, Mann DL. Effects of cytokine antagonism with etanercept on morbidity and mortality in chronic heart failure: results of the randomized etanercept world-wide evaluation (RENEWAL trial). In: Annual Meeting European Society of Cardiology; Oslo/Norway; 2002 June 10. [oral presentation]
78. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure – an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-2059.

79. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in patients with depressed left-ventricular ejection fraction: a report from the Studies On Left-Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;76:723-727.
80. Torre-Amione G, Kapadia SR, Lee J, et al. Expression and functional significance of TNF receptors in human myocardium. *Circulation*. 1995;92:1487-1493.
81. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumoral necrosis factor alpha and tumoral necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*. 1996;93:704-711.
82. Kapadia S, Lee JR, Torre-Amione G, et al. Tumor necrosis factor gene and protein expression in adult feline myocardium after endotoxin administration. *J Clin Invest* 1995;96:1042-1052.
83. Kapadia S, Oral H, Lee J, Nakano M, et al. Hemodynamic regulation of TNF-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997;81:187-195.
84. Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, Maeda K, et al. Relationship between TNF-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2086-2092.
85. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of chronic heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-1486.
86. Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19(5):761-765.
87. Anker S, Egerer K, Volk H, Kox WJ, et al. Elevated soluble receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997;79:1426-1430.
88. Niebauer J, Volk H, Kemp M, Dominquez M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-1842.
89. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-799.
90. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, et al. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557-1566.
91. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-212.
92. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:627-643.

93. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases : implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-724.
94. Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can disease management target patients most likely to generate high cost? The impact of comorbidity. *J Gen Intern Med* 2007;22:464-469.
95. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clin Chim Acta* 1991;201:1-16.
96. Samsonov M, Wachter H, Fuchs D. Serum-soluble interleukin-2 receptor, neopterin, and severity of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1996;93:1255-1256.
97. Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, et al. Cerebrospinal fluid neopterin : an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Res Ther.* 2010;7:15
98. Fuchs D, Stahl-Henning C, Gruber A, Murr C, et al. Neopterin – its clinical use in urinalysis. *Kidney Int Suppl.* 1994;46:S8-S11.
99. Mayersbach P, Augustin R, Schennach H, Schönlitz D, et al. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay for neopterin detection in blood donations compared with RIA and HPLC. *Clin Chem* 1994;40(2):265-266.
100. Wietlicka I, Korzeniowska K, Jablecka A. Neopteryna. *Farm Współ* 2008;1:241-247.
101. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, et al. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: Immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989;27:81-141.
102. Arshadi D, Nikbin B, Shakiba Y, Kiani A, et al. Plasma level of neopterin as a marker of disease activity in treated rheumatoid arthritis patients : association with gender, disease activity and anti-CCP antibody. *International Immunopharmacology* 2013;17(3):763-767.
103. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992;29:304-341.
104. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;101:1-6.
105. Erren M, Reinecke R, Junker R, Fobker M, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19(10):2355-2363.

106. Koller-Strametz J, Pacher R, Frey B, Kos T, et al. Circulating tumor necrosis factor- α levels in chronic heart failure: relation to its soluble receptor II, interleukin-6, and neurohumoral variables. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(4):356-362.
107. Wiedermann CJ, Beimbold H, Herold M, Knapp E, et al. Increased levels of serum neopterin and decreased production of neutrophil superoxide anions in chronic heart failure with elevated levels of tumor necrosis factor- α . *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):1897-1901.
108. Fuchs D, Samsonov M, Tilz GP, Reibnegger G, et al. Stimulated cellular immune system in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31(3):111-114.
109. Aukrust P, Ueland T, Müller F, Andreassen AK, et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998;97(12):1136-1143.
110. Nessler J, Nessler B, Kitliński M, Gackowski A, et al. Concentration of BNP, endothelin 1, proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol. *Kardiologia Polska* 2008;66:144-151.
111. Sasaki T, Takeishi Y, Suzuki S, Niizeki T, et al. High serum level of neopterin is a risk factor of patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2010;145(2):318.
112. Wietlicka I, Korzeniowska K, Bogdański P, Kaźmierczak M, et al. Ocena stężenia neopteryny u chorych z niewydolnością serca. *Pol Merk Lek* 2010;28(166):256-259.
113. Caruso R, De Chiara B, Campolo J, Verde A, et al. Neopterin levels are independently associated with cardiac remodeling in patients with chronic heart failure. *Clin Biochem* 2013;46(1-2):94-98.
114. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 : the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
115. Cumming GR, Boryski LM. Criteria for maximum oxygen uptake in men over 40 in a population survey. *Med Sci Spor Exerc* 1972;14:18-22.
116. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY. Principles of exercise testing and interpretation. Lea and Febiger, Philadelphia, PA 1986.
117. Massie BM, Shah NB. The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:221-226.

118. Straburzyńska-Migaj E, Kałużna-Oleksy M, Maggioni AP, Grajek S, et al. Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC – HF Pilot) – Polish population. *Arch Med Sci*, online publish. DOI: 10.5514/aoms.2014.47878.
119. Boschetto P, Fucili A, Stendardo M, Malagú M, et al. Occurrence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Respirology* 2013;18:125-130.
120. Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Hülsmann M, et al. Macrophage-modulating cytokines predict adverse outcome in heart failure. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):435-441.
121. Mommersteeg PM, Kupper N, Schoormans D, Emons W, et al. Health-related quality of life is related to cytokine levels at 12 months in patients with chronic heart failure. *Brain Behav Immun* 2010;24(4):615-622.
122. von Haehling S, Schefold JC, Lainscak M, Doehner W, et al. Inflammatory biomarkers in heart failure revisited: much more than innocent bystanders. *Heart Fail Clin* 2009;5(4):549-560.
123. De Rosa S, Cirillo P, Pacileo M, Petrillo G, et al. Neopterin: from forgotten biomarker to leading actor in cardiovascular pathophysiology. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:188-199.
124. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, et al. Markers of inflammation and multiple complex stenosis (pancoronary plaque vulnerability) in patients with no-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2004;90:847-852.
125. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Quiles J, Roy D, et al. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2005;26:457-463.
126. Zauridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004;110:1747-1753.
127. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M. Usefulness of neopterin levels and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006;111:318-320.

128. Nazer B, Ray KK, Sloan S, Scirica B, et al. Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1390-1397.
129. Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsäter A, et al. Cardiac function, inflammatory mediators and mortality in critical limb ischemia. *Angiology* 2006;57:437-444.
130. Wietlicka-Kokoszane I, Jabłeczka A, Smolarek I, Bogdański P, et al. Neopterin as a prognostic marker in patients with chronic heart failure. *Med Sci Monit* 2010;16:CR232-CR-237.
131. Straburzyńska-Migaj E, Ochotny R, Wachowiak-Baszyńska H, Straburzyńska-Lupa A, et al. Cytokines and heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Kardiologia Polska* 2005;62/8
132. Vonhof S, Brost B, Stille-Siegener M, Grumbach IM, et al. Monocyte activation in congestive heart failure due to coronary artery disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1998;63:237-244.
133. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Non-invasive biomarkers in exacerbations of obstructive lung disease. *Respirology* 2013;18:874-884.
134. Garrod R, Marshall J, Barley E, Fredericks S, et al. The relationship between inflammatory markers and disability in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Prim Care Respir J*. 2007;16(4):236-240.
135. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:157-169.
136. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, et al. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007;13:567-569.
137. Sze MA, Dimitriu PA, Hayashi S, Elliott WM, et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1073-1080.
138. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574-580.
139. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, Chizola PR, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2175-2181.

140. Cheyne JA. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted in fat. *Dublin Hosp Rep* 1818;2:216-219.
141. Stokes W. The disease of the heart and the aorta. Dublin, Ireland: Hodge and Smith, 1854;323-326.
142. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzner G, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;11:1435-1440.
143. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997;96:246-252.
144. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999;100:2418-2424.
145. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghirdi A, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure. *Circulation* 2006;113:44-50.
146. Feld H, Priest S. A cyclic breathing pattern in patients with poor left ventricular function and compensated heart failure: a mild form of Cheyne-Stokes respiration. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:971-974.
147. Kremser OB, O'Toole MF, Leff AR. Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987;59:900-905.
148. Olson LJ, Arruda-Olson AM, Somers VK, Scott CG, et al. Exercise oscillatory ventilation: instability of breathing control associated with advanced heart failure. *Chest* 2008;133(2):474-481.
149. Guazzi M, Myers J, Vicenzi M, Bensimhon D, et al. Cardiopulmonary exercise testing characteristics in heart failure patients with and without concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J* 2010;160:900-905.
150. Ribeiro JP. Periodic breathing in heart failure. *Circulation* 2006;113:9-10.
151. Bradley TD. The ups and downs of periodic breathing. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2182-2184.
152. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: part II. Central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-1826.
153. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:949-954.

154. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;99:1574-1579.
155. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, et al. Central sleep apnea: improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 1982;142:1816-1819.
156. Ribeiro JP, Knutzen A, Rocco MB, Hartley LH, et al. Periodic breathing during exercise in severe heart failure: reversal with milrinone or cardiac transplantation. *Chest* 1987;92:555-556.
157. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, Norra C, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:68-71.
158. Tomesany J, Karlocai K, Papp L. Disappearance of periodic breathing after heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:317-318.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. ZAŁĄCZNIK 1 – opinia Komisji Bioetycznej



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 635/13

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 489); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: 13 czerwca 2013 r.

rozpatrzyła wniosek, dotyczący badania, którego Kierownikiem jest:

dr hab. Ewa Straburzyńska- Migaj

w sprawie prowadzenia badań w

I Klinice Kardiologii UM w Poznaniu

Główny badacz: lek. med. Marta Kałużna- Oleksy

Członkowie zespołu

badawczego:

lek. med. Aneta Kłótzka

lek. med. Hubert Popiak

Temat badań:

"Znaczenie rokownicze testu spiroergometrycznego w ocenie chorych z POChP i współistniejącymi chorobami układu krążenia".

Dot. Uchwały Komisji Bioetycznej nr 82/12 z dnia 05.01.2012r.

Komisja przyjęła do wiadomości informację o zmianie tematu ww. badań na następujący:

„Niewydolność serca ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc – wpływ na wydolność fizyczną, parametry odczynu zapalnego i rokowanie”.

Metodyka badania pozostaje bez zmian.

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński