



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

Kardijalni biomarkeri kao prediktori težine i ishoda egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća

Doktorska disertacija

Mentor: Prof. dr Biljana Zvezdin

Kandidat: Senka Milutinov

Mentor: Doc. dr Bojan Vujin

Novi Sad, 2015.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU MEDICINSKI FAKULTET
NOVI SAD**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Senka Milutinov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Biljana Zvezdin Doc. dr Bojan Vujin
Naslov rada: NR	Kardijalni biomarkeri kao prediktori težine i ishoda egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 114/ slika 5 / grafikona 28/ tabela 28 /referenci 233)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina- pulmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Hronična opstruktivna bolest pluća; Morbiditet; Mortalitet; Progresija bolesti; Biološki markeri; Moždani natriuretski peptid;
UDK	616.24-036.1:616.1
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) spada u bolesti sa rastućom stopom morbiditeta i mortaliteta uprkos svim preventivnim strategijama koje se aktivno sprovode. S obzirom na to da se radi o bolesti hroničnog, progresivnog toka, periodi remisije i egzacerbacija, deo su njenog „prirodnog“ toka. Epizode egzacerbacija (pogoršanja) bolesti mogu zahtevati ambulantno ili pak hospitalno lečenje i značajno utiču na kvalitet života ali i smrtnost u ovoj populaciji bolesnika. Težina egzacerbacije određena je između ostalog i uticajem pridruženih bolesti (komorbiditeta). U nekim slučajevima nije lako razgraničiti uticaj komorbiditeta na tok i ishod osnovne HOBP bolesti, naročito kada se simptomi i znaci pogoršanja preklapaju kao što je to slučaj sa pridruženim kardiovaskularnim bolestima. U većini ovakvih slučajeva potrebno je brzo i adekvatno zbrinjavanje pacijenata. Stoga su nam potrebne precizne metode dijagnostike kojima bi se na relativno brz način mogla izvršiti diferencijacija ovih pacijenata a samim tim i sprovođenje odgovarajućeg nivoa lečenja. Kardijalni biomarkeri kao što su NT-proBNP i troponin I, pokazali su u dosadašnjim istraživanjima dobru korelaciju sa stepenom srčane insuficijencije i ishemije miokarda. S obzirom da egzacerbacija HOBP-a u nekom smislu predstavlja i kardiovaskularan događaj s obzirom na hipoksemiju i povećan srčani napor, moguće je da se isti biomarkeri mogu koristiti i u</p>

	<p>predikciji stepena težine pogoršanja, odnosno mortaliteta. Primarni ciljevi ovog istraživanja su bili da se odredi uticaj kardijalnih biomarkera, NT-proBNP i troponin I markera, u odnosu na stepen pogoršanja (srednje teško ili teško) i ishod akutne egzacerbacije HOBP-a. Sekundarni cilj bilo je određivanje granične (cut-off) vrednosti NT-proBNP markera koja bi poredjeno sa ehokardiografskim nalazom ukazivala na disfunkciju isključivo „desnog srca“. U istraživanje je bilo uključeno 209 pacijenata koji su zbog akutne egzacerbacije HOBP-a bili hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, u periodu od juna 2013. do oktobra 2014.godine. U odnosu na stepen težine pogoršanja HOBP-a, 44% pacijenata je imalo srednje teško, a 55% pacijenata teško pogoršanje osnovne bolesti. Vrednosti NT-proBNP markera pokazale su pozitivnu korelaciju u odnosu na ove procenete. Prosečna vrednost NT-proBNP markera iznosila je 1589 pg/ml. Vrednosti NT-proBNP markera takodje su bile statistički značajne i u odnosu na ishod hospitalizacije (pozitivan ili negativan). Više vrednosti zabeležene su kod pacijenata sa negativnim odnosno smrtnim ishodom. Prema ehokardiografskim kriterijumima 60% pacijenata je imalo znake hroničnog plućnog srca. Vrednosti NT-proBNP markera bile su statistički značajno više kod pacijenata sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore. Određena granična, tzv „cut off“ vrednost NT proBNP markera u diferencijaciji pacijenata sa HOBP-om i pridruženom insuficijencijom „levog srca“ je iznosila 1505 pg/l. Senzitivnost i specifičnost ovog testa su iznosile: 76,6% i 83,3%. Pozitivna (PPV) i negativna prediktivna (NPV) vrednost ovog testa su iznosile 57,14% i 92,4%. Istraživanje predstavlja detaljnu analizu slučajeva pacijenata u akutnoj egzacerbaciji HOBP-a na našoj teritoriji i moglo bi biti od koristi u boljem razumevanju diferencijalno-dijagnostičkih problema vezano za navedenu populaciju pacijenata, naročito sa pridruženim kardiovaskularnim bolestima.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>24.04.2013.</p>

Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Prof. dr Ilija Andrijević član: Prof. dr Ivan Kopitović član: Prof. dr Jadranka Dejanović član: Prof. dr Zorica Lazić član: Prod. dr Zagorka Crvenković Lozanov

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Senka Milutinov
Mentor: MN	Prof. dr Biljana Zvezdin, MD, PhD Doc. dr Bojan Vujin, MD, PhD
Title: TI	Cardiac biomarkers as predictors of severity and mortality in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2015
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	Chapters 9, pages 114 pictures 5, graphs 28 tables 28, references 233
Scientific field SF	Clinical medicine
Scientific discipline SD	Internal medicine, pulmonology
Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Morbidity; Mortality; Disease Progression; Biological Markers; Natriuretic Peptide, Brain;
UC	616.24-036.1:616.1
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	

<p>Abstract: AB</p>	<p>Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is still among diseases with an increasing rate of morbidity and mortality despite all preventive and actively involved treatment strategies. Considering that this is a disease with a chronic and progressive course, periods of reemission and exacerbation are inevitable part. Episodes of exacerbation of the disease may be treated ambulatory or in hospital which has significant influence on quality of life as and survival rate for this group of patience. Severity of exacerbation is defined, among other, by concomitant diseases. In some cases, it is hard to distinguish between symptoms and signs of basic disease and comorbidity. That is especially in the case of concomitant cardiovascular diseases. Most of these patients require adequate treatment as soon as possible due to severity of disease. There is a need for rapid and precise diagnostic approach to this problem. Cardiac biomarkers, NT/proBNP and troponin I, are well known biomarkers of cardiac insufficiency and ischemia. As the COPD exacerbation represents also a cardiovascular event due to increased cardiac stress and effort these biomarkers may be also used as markers of severity and mortality prediction. Primary goal of this research was to investigate the influence of cardiac biomarkers on sverety and intrahospital mortality in pacients admitted to the hospital due to acute exacerbation of COPD. Secondary goal was to determined cut off value of NT/proBNP marker which will be significant in differentiation of patients with left heart failure at COPD exacerbation. We include 209 consecutive patients hospitalized at the Institute of Pulmonary Diseases of Vojvodine due to acute exacerbation of COPD. There were 44% of patients with moderate and</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>24.04.2013.</p>
<p>Defended: DE</p>	

Thesis Defend Board:
DB

pred: Prof. dr Ilija Andrijević
membar: Prof. dr Ivan Kopitović
membar: Prof. dr Jadranka Dejanović
membar: Prof. dr Zorica Lazić
membar: Prof. dr Zagorka Crvenković Lozanov

SADRŽAJ

1. Uvod.....	10
1.1. Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća.....	11
1.2. Hronična opstruktivna bolest pluća- klasifikacija i stadijumi bolesti.....	11
1.3. Epidemiološki podaci o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća.....	14
2. Akutno pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća.....	17
2.1. Definicija i epidemiološki značaj.....	17
2.2. Etiološki faktori egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća.....	18
2.3. Težina egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća.....	20
2.4. Osnovna dijagnostika hronične opstruktivne bolesti pluća i egzacerbacija.....	21
3. Komorbiditeti i hronična opstruktivna bolest pluća.....	24
3.1. Učestalost i zajednički faktori rizika.....	24
3.2.1. Patogeneza kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.....	26
3.2.2. Učestalost kardiovaskularnih komorbiditeta kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.....	27
3.2.3. Diferencijalno dijagnostički problem.....	27
3.2.4. Natriuretski peptidi.....	28
3.2.5. Hronično plućno srce i plućna hipertenzija.....	31
4. Ciljevi i hipoteze istraživanja.....	33
5. Materijal i metode rada.....	34
5.1. Metode statističke obrade podataka.....	36
6. Rezultati rada.....	37
6.1. Osnovne karakteristike ispitivanih pacijenata.....	37
6.2. Podaci vezani za osnovu bolest:.....	40
6.3. Podaci vezani za hospitalizaciju:.....	41
6.3. Komorbiditeti.....	45
6.4. Kardijalni biomarkeri.....	49
7. Diskusija.....	67
8. Zaključci.....	76
9. Literatura.....	77

1. Uvod

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je još u prošlom veku prepoznata kao jedan od najvećih epidemioloških i socioekonomskih problema. S obzirom na i dalje rastuću stopu morbiditeta i mortaliteta, kao i sve veći ekonomski pritisak usled čestih hospitalizacija ovih bolesnika, suočavamo se sa velikim problemom današnjice zbog čega su nam hitno potrebni novi dijagnostičko-terapijski pristupi u brzom i adekvatnom rešavanju ovakvih posledica.

Problem HOBP-a globalizovan je, postoji i u razvijenim i u nerazvijenim zemljama sveta, uz manje epidemiološke razlike, bez obzira na brojne preventivne i terapijske strategije koje se sprovode. Problem se vezuje i za starenje populacije, odnosno pomeranje prosečne granice životnog veka, ali i za brojne druge tekovine savremenog industrijalizovanog života i rada kao što su aerozagadjenja, štetne navike poput pušenja, izloženost alergenima u prirodi, profesionalna ekspozicija i drugo.

HOBP je hronična bolest, progresivnog toka, koja ima svoje uspone i padove, periode remisije i egzacerbacija odnosno pogoršanja bolesti, što sve ostavlja posledice na plućnu funkciju kao osnovu prirodnih vitalnih i metaboličkih tokova u organizmu. Adekvatna terapija, brzo i pravilno zbrinjavanje ovih bolesnika utiču na poboljšanje stope preživljavanja ali i poboljšanje kvaliteta života u ovoj populaciji.

Uloga različitih biomarkera u proceni težine bolesti i mortaliteta poslednjih decenija sve više dobija na značaju, zahvaljujući boljem poznavanju patogenetskih mehanizama, ali i razvoju tehnologije. Takođe, veliki značaj posvećen je testovima koji su vremenski brzi, relativno jednostavni za izvodjenje i jeftini u odnosu na ostale troškove dijagnostike.

Kardiovaskularne bolesti su medju najčešćim uzrocima morbiditeta i mortaliteta u populaciji pacijenata sa HOBP-om te uloga kardijalnih biomarkera u proceni težine bolesti i predikciji mortaliteta ima sve veći i praktični značaj. Potrebne su jasne smernice u ovom pogledu. S obzirom na konstantno prisutan izvestan stepen inflamacije ne samo u plućima nego i sistemski, na različitim nivoima telesne organizacije, HOBP vrlo često zahteva multidisciplinarn pristup u dijagnostičkom i terapijskom smislu.

1.1. Definicija hronične opstruktivne bolesti pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) danas je vrlo jasno definisana bolest, pre svega zahvaljujući spirometrijskim metodama koje su dostupne čak i u manjim pulmološkim centrima. Međutim, i pored toga, ovo je i dalje nedovoljno prepoznata, odnosno nedovoljno dijagnostikovana i lečena bolest, ne samo u našoj zemlji, već i na globalnom nivou (1, 2).

Karakteriše se ograničenim protokom vazduha u disajnim putevima koje nije u potpunosti reverzibilno na terapiju. Bolest je progresivnog toka i posledica je poremećenog inflamatornog odgovora pluća na udisanje štetnih čestica i gasova. Prema definiciji, bolest je takodje preventabilna, odnosno može se potencijalno sprečiti uticajem na faktore rizika. U tom smislu sprovode se danas mnogobrojne strategije kao što su kampanje protiv pušenja i izloženosti duvanskom dimu, smanjenje aerozaganja i izloženosti alergenima na radnom mestu, poboljšanje socijalnih uslova stanovanja i slično (1,2,3).

Ovo je inače i jedna od najčešće korišćenih i parafraziranih definicija, a zasnovana je na definiciji svetskog vodiča za HOBP pod nazivom „Globalna inicijativa za hronične opstruktivne bolesti pluća” (GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Prvi ovakav dokument objavljen je 2001.godine, da bi već 2003. prerastao u godišnji i najznačajniji svetski vodič, kao „state of the art“ svega što je vezano za HOBP. Svake godine od tada ovaj vodič podleže reviziji od strane grupe odabranih naučnih eksperata iz ove oblasti, a prema metodologiji i principima dobre kliničke prakse (1,2,4). Sve definicije i algoritmi koji će u daljem tekstu biti navedeni u saglasnosti su sa ovim vodičem.

I pored brojnih pokušaja da se u samu definiciju ove bolesti uvede nešto “više” što bi unapredilo i upotpunilo njeno značenje, suštinski ona ostaje godinama neizmenjena. Ipak, boljim poznavanjem patogeneze i prirode samog toka bolesti menjaju se i pogledi na terapijski tretman koji postaje sveobuhvatniji.

1.2. Hronična opstruktivna bolest pluća- klasifikacija i stadijumi bolesti

HOBP je bolest progresivnog toka i karakteriše se periodima remisije i pogoršanja. Konstantno prisutan izvestan stepen lokalne inflamacije postepeno dovodi do narušavanja funkcije pluća i ireverzibilnih promena. Ove promene nastaju bilo na nivou disajnih puteva (hronični bronhitis) ili pak plućnog parenhima (emfizem). Najčešće je u pitanju kombinovani poremećaj. Opstrukcija u disajnim putevima se najbolje i dalje dijagnostikuje standardnim spirometrijskim testovima. Klasifikacija težine HOBP-a na osnovu postbronhodilatatornog FEV1 u odnosu na prediktivne norme navedena je u tabeli 1 i podrazumeva četiri stadijuma bolesti (1,2).

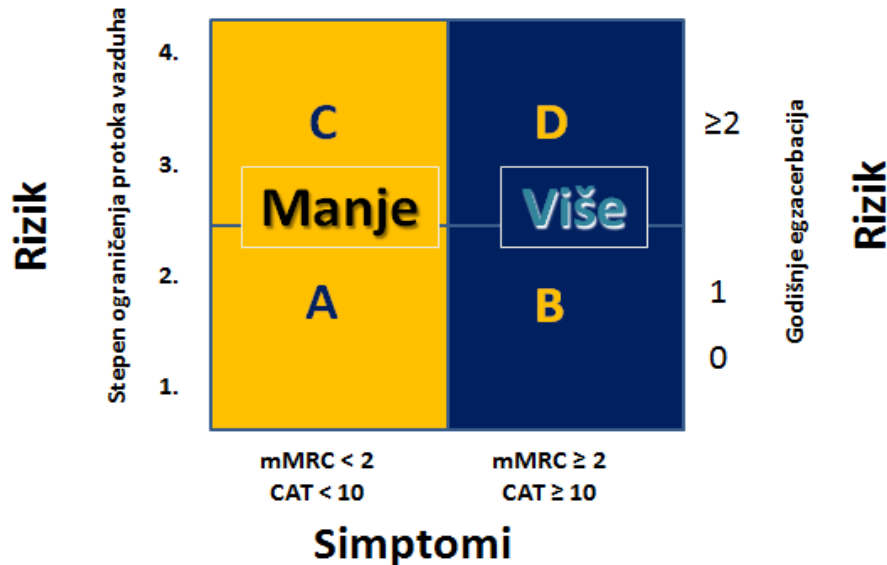
Tabela 1. Klasifikacija težine hronične opstruktivne bolesti pluća

FEV1/FVC < 0,70	
GOLD 1: Laka	FEV1 ≥ 80% predviđene vrednosti
GOLD 2: Umerena	50% ≤ FEV1 < 80% predviđene
GOLD 3: Teška	30% ≤ FEV1 < 50% predviđene
GOLD 4: Vrlo teška	FEV1 < 30% predviđene vrednosti

Brojnim istraživanjima vremenom se došlo i do saznanja da u samoj proceni težine HOBP-a i daljem terapijskom tretmanu ove bolesti, nije više dovoljna samo spirometrijska potvrda, već da ovakva procena treba da se zasniva na sveobuhvatnijem pristupu pacijentu poštujući simptome i znakove bolesti ali i sam doživljaj pacijenta vezano za iste. Dakle, kombinujući simptome i znakove bolesti, procenu rizika za egzacerbacije i spirometrijske testove, dobija se potpunija slika koja određuje dalji terapijski tretman. Ovakav koncept prvi put je uveden u GOLD smernice 2011 godine (Grafikon 1.). Za procenu subjektivnih tegoba pacijenta najčešće su korišćeni danas validizovani upitnici kao što su na primer CAT upitnik i mMRC skala

procene (1,5,6). Uvodjenje ovakvih testova doprinelo je i boljoj saradnji izmedju lekara i pacijenata. Testovi su pokazali veliku značajnost u praćenju pacijenata sa HOBP-om i daljim terapijskim smernicama (7).

Grafikon 1: Povezanost simptoma, spirometrije i rizika od egzacerbacija



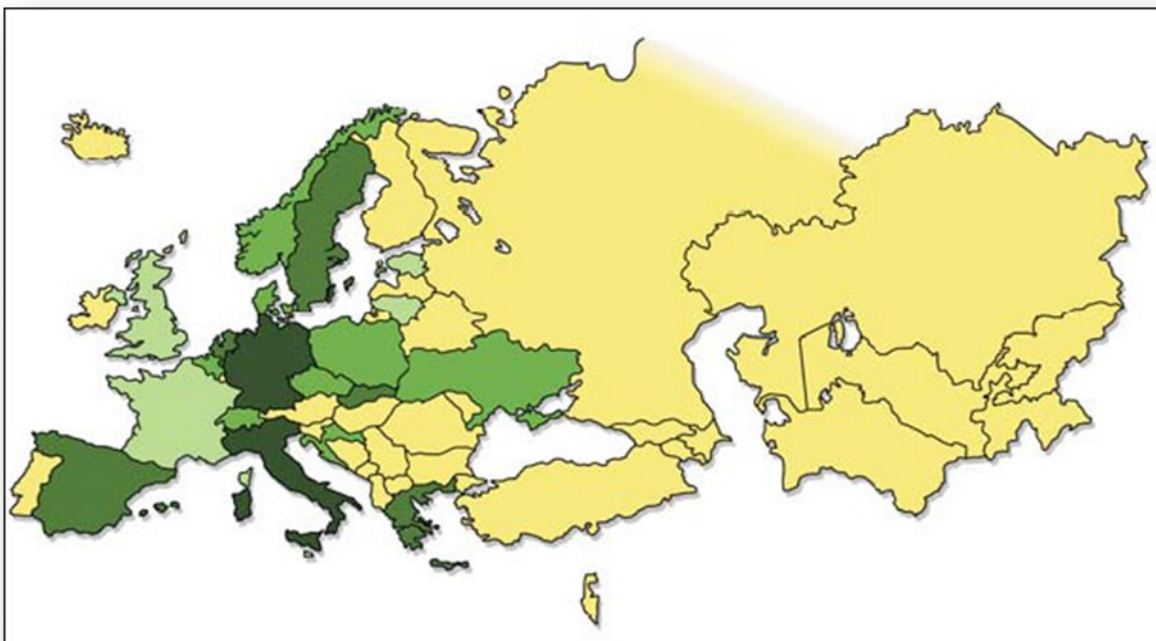
Kada su hronične bolesti u pitanju poslednjih godina sve je više prisutan pojam personalizovane terapije pa tako postoje i pokušaji da se sličan pristup uvede i kod pacijenata sa HOBP-om. Prethodno je bilo potrebno da se u jednoj heterogenoj grupi HOBP bolesnika izdvoje klase sa sličnim karakteristikama. Shodno tome razvija se i klasifikacija HOBP pacijenata u odnosu na različite fenotipove bolesti. Najčešći fenotipovi do sada definisani su: 1. Česti egzacerbatori; 2. HOBP-astma overlap sindrom; 3. Emfizem- hiperinflacija sindrom. Bolesnici su najčešće kategorizovani u odnosu na simptome i znakove bolesti, učestalost, težinu i broj egzacerbacija, ali i plućnu funkciju. Takozvani “egzacerbatori” predstavljaju pacijente sa najmanje dve egzacerbacije godišnje i ovi pacijenti zahtevaju najmanje dva bronhodilatatora i/ili antiinflamatorni lek. Pacijenti sa overlap sindromom su pokazali dobar klinički odgovor na inhalatorne kortikosteroide pored bronhodilatatora, a pacijenti sa emfizematoznim fenotipom su imali najbolji odgovor na antiholinergike i najlošiju prognozu u odnosu na ostale grupe (8,9).

Poslednjih decenija opšte prihvaćen je i koncept postojanja hronične sistemske inflamacije u HOBP-u koja vodi ka pojavi ekstrapulmonalnih efekata, odnosno razvoju komorbiditeta na različitim nivoima telesne organizacije. Sistemska inflamacija u HOBP-u je kao i u drugim hroničnim bolestima u početku zapravo fiziološka reakcija organizma na štetne agense. Iako niskog intenziteta vremenom dovodi do manifestnih sistemskih promena (10-13).

1.3. Epidemiološki podaci o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) preko 300 miliona ljudi na globalnom nivou boluje od hronične opstruktivne bolesti pluća, što čini 4-10% ukupne svetske populacije, u zavisnosti od regiona (slika 1) (14).

Slika 1. Prevalenca hronične opstruktivne bolesti pluća u svetu



European Lung White Book 2013; Data are presented as n per 100,000.

■ >10,000 ■ < 5,001–10,000 ■ 5,000-2,001 ■ < 2,000 ■ NO DATA

Pored toga, ova bolest se i dalje smatra nedovoljno dijagnostikovanom u nekim zemljama a samim tim i nedovoljno lečenom (14).

Prema podacima SZO u 2020. godini šest miliona ljudi će godišnje umirati od ove bolesti, koja će prema predviđanjima tada biti treći po redu uzrok smrtnosti u svetu. U nekim zemljama ta predikcija je već dostignuta (15,16). U našoj zemlji HOBP je, prema podacima Zavoda za zaštitu zdravlja Srbije iz 2006.godine, peti po redu uzrok smrtnosti. Podaci su prikazani u tabelama 2 i 3 (16,17).

Tabela 2. Vodeći uzroci smrti prema polu u Srbiji, 2006.godina

Rang	Grupa oboljenja (šifre prema MKB-10)	Muškarci		Žene		Ukupno	
		Broj	%	Broj	%	Broj	%
1	Bolesti srca i krvnih sudova (I00-I99)	27190	52,0	31735	62,8	58925	57,3
2	Maligni tumori (C00-C97)	11495	22,0	8722	17,3	20217	19,7
3	Povrede i trovanja (S00-T98)	2772	5,3	1097	2,2	3869	3,8
4	Dijabetes (E10-E14)	1068	2,0	1473	2,9	2541	2,5
5	Opstruktivna bolest pluća i astma (J44-J45)	1232	2,3	646	1,3	1878	1,8
6	Ostali uzroci smrti	8568	16,4	6886	13,5	15454	14,9
	Svi uzroci smrti (A00-T98)	52325	100,0	50559	100,0	102884	100,0

Tabela 3. Vodeći uzroci umiranja prema polu u Vojvodini, 2006.godina

Rang	Grupa oboljenja (šifre prema MKB-10)	Muškarci		Žene		Ukupno	
		Broj	%	Broj	%	Broj	%
1	Bolesti srca i krvnih sudova (I00-I99)	7451	50,4	8876	62,0	16327	56,1
2	Maligni tumori (C00-C97)	3527	23,8	2576	18,0	6103	21,0
3	Povrede i trovanja (S00-T98)	904	6,1	390	2,7	1294	4,4
4	Diabetes (E10-E14)	343	2,3	526	3,7	869	3,0
5	Opstruktivna bolest pluća i astma (J44-J45)	334	2,3	153	1,1	487	1,7
6	Ostali uzroci smrti	2235	15,1	1799	12,5	4034	13,8
	Svi uzroci smrti (A00-T98)	14794	100,0	14320	100,0	29114	100,0

Izvor podataka: nepublikovani podaci Republičkog zavoda za statistiku obrađeni u Institutu za javno zdravlje Srbije

Tabela 4. Broj umrlih i stopa mortaliteta od hronične opstruktivne bolesti pluća i astme prema polu, Vojvodina 2006.godina

Oboljenje (šifre prema MKB-10)		Pol		
		Muškarci	Žene	Ukupno
HOBP (J44)	Broj	334	153	487
	Sirovi mortalitet*	34,3	14,9	24,3
	Stand. mortalitet**	31,0	9,3	17,9
Astma (J45)	Broj	39	17	56
	Sirovi mortalitet*	4,0	1,7	2,8
	Stand. mortalitet**	3,8	0,9	2,0

Izvor podataka: nepublikovani podaci Republičkog zavoda za statistiku obrađeni u Institutu za javno zdravlje Srbije

* na 100.000 stanovnika

** prema standardnoj populaciji Evrope (5)

Sa standradizovanom stopom mortaliteta od 17,3 na 100 000 stanovnika, Srbija spada u zemlje sa srednje visokim rizikom umiranja od HOBP-a. Bolest je 2,5 puta češća kod osoba muškog pola (tabela 4). Medju glavnim faktorima rizika za nastank i razvoj HOBPa-a su pušenje, aerozagadjenje, profesionalna izloženost i genetska predispozicija. Srbija je u 2006. godini imala najvišu prevalencu pušenja kao štetne navike medju ženskim polom u Evropi. Pušenje predstvalja najčešći pojedinačni uzrok prevremenih smrtnih ishoda na koje se može delovati preventivno (16-18).

2. Akutno pogoršanje hronične opstruktivne bolesti pluća

2.1. Definicija i epidemiološki značaj

S obzirom na to da je HOBP hronična bolest periodi remisije i pogoršanja odnosno egzacerbacija bolesti čine njen prirodan tok.

Prema GOLD smernicama, egzacerbacija je akutni događaj koji remeti tok bolesti i karakteriše se pogoršanjem respiratornih tegoba pacijenta, odnosno pogoršanjem i odstupanjem od uobičajenih simptoma i znakova bolesti. To u praktičnom smislu znači: pogoršanje odnosno intenziviranje dispnoičnih tegoba i/ili pojačan kašalj i/ili pojačanu produkciju sputuma. Nekada su prisutne istovremeno sve tri tegobe, a nekada samo pojedinačno. Egzacerbacija je praćena i promenom uobičajenog terapijskog tretmana, najčešće u smislu uključivanja antibiotika i/ili sistemskih kortikosteroida (1,2).

Definicija HOBP egzacerbacije simplifikovana je za potrebe kliničkih, farmakoloških i epidemioloških studija. U tom smislu definicija HOBP egzacerbacije podrazumeva pored uobičajene terapije i: tretman antibioticima i/ili oralnim ili parenteralnim kortikosteroidima (18-20).

Iako ovakva definicija naizgled deluje vrlo oštro ograničeno ipak sa epidemiološkog stanovišta i dalje postoji dosta rasipanja podataka te je pravu učestalost egzacerbacija kod bolesnika sa HOBP-om teško odrediti, naročito na globalnom nivou. Drugim rečima, ne postoji dovoljno literaturnih podataka o učestalosti, težini i trajanju egzacerbacija medju HOBP pacijentima u opštoj populaciji (19). Pravu epidemiološku mapu HOBP egzacerbacija teško je napraviti jer one često podrazumevaju nepredvidjene posete lekaru, bilo opšte prakse bilo urgentnog centra. S druge strane, neki od ovih pacijenata se mogu zbrinuti ambulantno a neki ipak zahtevaju hospitalno lečenje, u sekundarnoj ili tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi. Prema podacima Nacionalnog Instituta za zdravlje u SAD procenjuje se da je oko 500.000 hospitalizacija godišnje zbog egzacerbacije HOBP-a, koja je bila uzrok smrtnog ishoda u 110.000 slučajeva. S obzirom na veliki ekonomski uticaj koji imaju na zdravstveni sistem, a usled velikog

broja hospitalizacija i poseta lekaru uopšte, prevencija egzacerbacija bi trebalo da ima vodeću ulogu u lečenju pacijenata sa HOBP-om. (19-21,22).

S druge strane, egzacerbacije imaju negativan uticaj na kvalitet života pacijenta, a njihova učestalost odnosno frekventnost kojom se javljaju utiče i na smrtnost. Učestale egzacerbacije ubrzavaju propadanje plućne funkcije, što se direktno može meriti vrednostima FEV1 u dinamičnom vremenu. (23).

Egzacerbacije HOBP-a nisu toliko česte u ranijim stadijumima bolesti koliko u uznapredovalim, III i IV stadijumu. ISOLDE studija je na primer pokazala da 20% pacijenata sa umereno- teškom do teškom HOBP u prve tri godine nisu imali značajnije egzacerbacije bolesti, a Donaldson i saradnici su u svojoj studiji pokazali da su pacijenti u III GOLD stadijumu imali 3.4 egzacerbacije godišnje u odnosu na 2.7 kod pacijenata u GOLD stadijumu II. U ECLIPSE studiji egzacerbacije su bile češće u II stadijumu bolesti (20,24-28).

Najveći broj smrtnih ishoda kod HOBP pacijenata je vezan za egzacerbacije bolesti. Hospitalizacije pacijenata zbog egzacerbacije bolesti povećavaju stopu mortaliteta. Pacijenti sa učestalim hospitalizacijama imaju višestruko povišen rizik od smrtnog ishoda u odnosu na pacijente koji su lečeni ambulantno (25-29). Intrahospitalni mortalitet pacijenata koji su u bolnicu primljeni zbog hiperkapnijske respiratorne insuficijencije sa respiratornom acidozom kreće se od 11 do 24% prema studijama. Ovaj procenat mortaliteta se drastično povećava i do 40% kod pacijenata koji su imali potrebu za mehaničkom ventilacijom (29-32).

Faktori koji ukazuju na loš klinički ishod egzacerbacija HOBP-a proučavani su u mnogobrojnim studijama i uglavnom se vezuju za veći stepen oštećenja plućne funkcije, uznapredovalo životno doba, neadekvatan terapijski tretman, česte hospitalizacije i same učestale egzacerbacije.

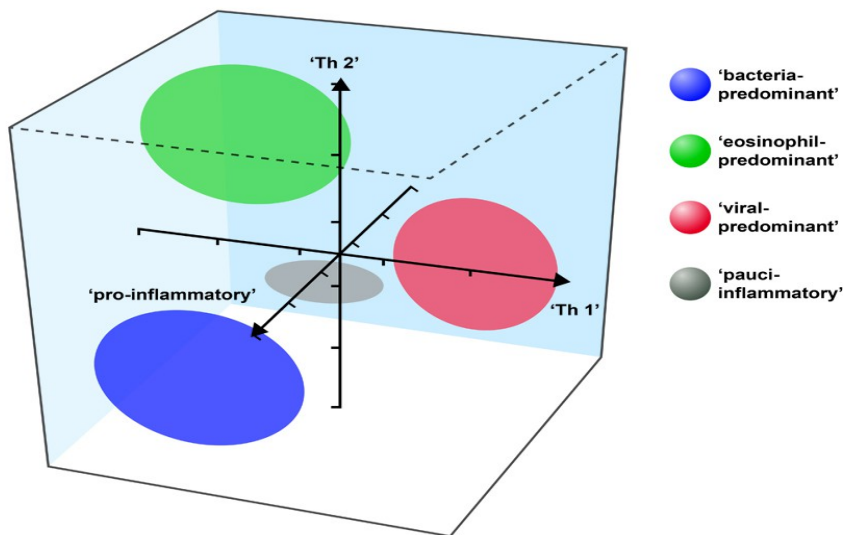
Dakle, akutna pogoršanja bolesti odnosno egzacerbacije u HOBP-u predstavljaju veliki socioekonomski problem jer pre svega remete kvalitet života pacijenta, zatim akceliriraju patogenetske inflamatorne procese u plućima i propadanje plućne funkcije, a na kraju uzrok su i povećanih troškova lečenja ovih pacijenata. Prevencija, rano otkrivanje, brzo i adekvatno zbrinjavanje egzacerbacija imaju veliki značaj u ovim slučajevima .

2.2. Etiološki faktori egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća

Uzrok egzacerbacija, prema epidemiološkim studijama, u oko 30% slučajeva je nepoznat. Najčešće su to virusne infekcije, koje se teško i retko dijagnostikuju, a na koje se kod ovakvih bolesnika vrlo lako nadovezuju sekundarno bakterijske infekcije donjih respiratornih puteva. Značajan broj studija su pokazale da je bakterijska infekcija uzrok egzacerbacije u oko 50% slučajeva, ali takodje je potvrđeno i da veliki broj ovih pacijenata ima kolonizaciju respiratornih puteva u stabilnoj fazi bolesti. Poznavanje bakteriološke i virusološke mape u određenoj sredini važna je smernica u daljem tretmanu ovih bolesnika (33,36,38).

Pored mikrobioloških patogena egzacerbacije mogu biti uzrokovane i drugim mehanizmima. To mogu biti i najmanje promene atmosferskog pritiska (na primer promene vlažnosti vazduha pred kišu ili promena nadmorske visine), ali i druga, vrlo ozbiljna stanja kao što je na primer tromboembolija pluća (39-42). Tromboembolija pluća (PTE) uzrok je egzacerbacija HOBP-a u oko 10-25% slučajeva prema podacima iz literature, od čega se veliki broj završava smrtnim ishodom. Prevencija venskog tromboembolizma je zbog toga vrlo važan faktor u terapiji hospitalizovanih pacijenta sa HOBP-om. Ipak, ne postoje precizne smernice za pristup ovom problemu (30-32). Sidney i saradnici su u svojoj studiji pokazali da pacijenti sa HOBP-om imaju dvostruko veći rizik za pojavu PTE ili uopšte venskog tromboembolizma (VTE). U postmortem analizi Zvezdin i saradnici su dokazali prisustvo PTE kod 20,9% pacijenata hospitalizovanih usled teške egzacerbacije bolesti. U istom radu, glavni uzrok smrtnog ishoda bila je srčana insuficijencija. Važan faktor rizika za pojavu egzacerbacija su dakle i kardiovaskularni događaji o kojima će posebno biti reči u narednim poglavljima (42-45).

Slika 2. Povezanost etioloških faktora kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća



Izvor:

Veza između učestalosti egzacerbacija i eventualnih precipitirajućih faktora koji do nje dovode predmet je mnogobrojnih studija i istraživanja.

2.3. Težina egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća

Prema GOLD smernicama procena težine HOBP egzacerbacije bazirana je na težini aktuelnih simptoma i znakova bolesti kao i na poznavanju medicinske istorije pacijenta. Prilikom sagledavanja HOBP egzacerbacije, podaci koji su nam važni iz medicinske istorije pacijenta su sledeći:

1. Težina HOBP-a bazirana na stepenu opstrukcije disajnih puteva (postbronhodilatorni FEV1 u odnosu na predviđene norme)
2. Broj prethodnih egzacerbacija (lečenih ambulantno ili hospitalno)
3. Komorbiditeti

4. Aktuelan terapijski tretman
5. Prethodna potreba za mehaničkom ventilacijom (invazivnom ili neinvazivnom)
6. Trajanje simptoma

Što se tiče kliničkih simptoma i znakova bolesti prilikom procene težine egzacerbacije posebnu pažnju treba obratiti na sledeće: korišćenje pomoćne respiratorne muskulature, paradoksalne pokrete grudnog koša, pogoršanje ili novonastalu cijanozu, prisustvo perifernih edema, vitalne prametre, promenu mentalnog statusa (1,2).

Iako su svi gore navedeni parametri dobro poznati u kliničkoj praksi u budućnosti bi se možda trebalo koncentrisati na sačinjavanje neke vrste scoring sistema koji bi bio jednostavan i od koristi u brzom orijentacijom lekara prilikom inicijalnog pregleda pacijenta i koji bi direktno upućivao na samo mesto zbrinjavanja pacijenta, vanbolnički ili bolnički/u jedinici intenzivne nege (ICU) (45).

Težina egzacerbacije određena je već samim mestom zbrinjavanja pacijenta. Ukoliko se pacijent može zbrinuti ambulantno to ukazuje na laku do umereno tešku egzacerbaciju bolesti, bilo da to zbrinjavanje zahteva primenu samo antibiotika i/ili sistemskih kortikosteroida. Upotreba sistemskih kortikosteroida, peroralno ili parenteralno, prema nekim studijama već podrazumeva tešku egzacerbaciju bolesti. Sama osnovna bolest, odnosno njena težina i klasifikacija prema GOLD smernicama, a na osnovu postbronhodilatatornog FEV1 trebalo bi da upućuje i na težinu egzacerbacije. Međutim, u praksi to nije uvek jednostavno, iako nisu zabeležene velike diskrepance između stadijuma bolesti i težine same egzacerbacije (45-48).

Važan korak u proceni HOBP pacijenata za dalje lečenje jeste određivanje gasne pulmonalne razmene ili minimalno pulsne oksimetrije. Da li je samo pulsna oksimetrija dovoljna za dalju diferencijaciju pacijenata u uznapredovalim stadijumima bolesti pitanje je koje se postavlja u mnogobrojnim aktuelnim studijama. Uvodjenje kapnografije u primarne zdravstvene centre i prijemne ambulante bi pomoglo dilemama lekara kliničara u razrešavanju ovog problema (49). Analiza gasne pulmonalne razmene, bilo iz periferne ili arterijske krvi, je u svakom slučaju, od velike koristi prilikom opredeljivanja za dalje lečenje ovih pacijenata. To ujedno podrazumeva procenu težine respiratorne insuficijencije, tip 1 ili tip 2. Pacijenti sa hiperkapnijskom

respiratornom insuficijencijom (tip 2) obično zahtevaju viši nivo zbrinjavanja u smislu primene mehaničke ventilacije, invazivne ili neinvazivne, iako u nekim slučajevima usled refrakterne hipoksemije isto važi i za pacijente sa tipom 1 respiratorne insuficijencije (50-56).

U daljim razmatranjima procene težine HOBP egzacerbacije, treba uzeti u obzir i komorbiditete, odnosno pridružene bolesti pacijenta, u smislu njihovog broja ali i relevantnosti (56). Biohumoralni markeri koji bi mogli imati uticaja na predikciju težine egzacerbacije HOBP-a u samoj inicijalnoj proceni su u fazama istraživanja.

2.4. Osnovna dijagnostika hronične opstruktivne bolesti pluća i egzacerbacija

Neke od dijagnostičkih metoda u proceni egzacerbacije HOBP-a su već prethodno navedene i obuhvaćene samom procenom težine egzacerbacije i osnovne bolesti. Pored osnovnog kliničkog pregleda koji podrazumeva sagledavanje simptoma i znakova bolesti, ali i primenu validizovanih testova za ocenu subjektivnog stanja pacijenta (kao što su CAT upitnik, i mMRC skala procene), u ostale dijagnostičke metode spadaju: analize gasne pulmonalne razmene ili minimalno pulsna oksimetrija, radiogram grudnog koša (u cilju otkrivanja eventualnih novonastalih infiltrativnih promena u plućnom parenhimu), kompletna krvna slika (pre svega u cilju dijagnoze leukocitoze, policitemije ili eventualne anemije), EKG zapis, bakteriološki pregled sputuma, naročito ukoliko ukazuje na purulentnost, i osnovne biohemijske analize koje mogu biti suficijentne i od koristi ako postoji sumnja na elektrolitski disbalans uzrokovan egzacerbacijom odnosno hipoksemijom. Određivanje serumskog laktata ne spada u rutinske laboratorijske pretrage ali može biti od koristi u prediktivnom smislu. Svaki od ovih parametara može uticati na tok i ishod HOBP egzacerbacije što su dokazale i mnogobrojne studije sa većom ili manjom statističkom značajnošću, uglavnom pojedinačno posmatrano (55,56). Spirometrijska merenja u fazi teške akutne egzacerbacije bolesti nisu preporučena (1).

Prema GOLD smernicama indikacije za bolničko lečenje pacijenta podrazumevaju sledeće:

- povećanje dispnoičnih tegoba u mirovanju
- težak stadijum osnovne bolesti HOBP

- pojava novih fizičkih simptoma kao što su periferni edemi ili cijanoza
- izostanak poboljšanja opšteg stanja nakon inicijalne ambulantne medikamentozne terapije
- teške pridružene bolesti (kongestivna srčana insuficijencija ili novonastale aritmije)
- učestale egzacerbacije (više od tri u prethodnih godinu dana)
- starije životno doba
- nemogućnost primene adekvatne terapije u kućnim uslovima

Terapijske smernice za bolničko lečenje mogu biti sledeće:

- oksigenoterapija
- ventilatorna podrška (invazivna ili neinvazivna)
- farmakološki tretman: bronhodilatatori, sistemski kortikosteroidi, antibiotici
- suporativna terapija (najčešće kardiološka)

Indikacije za neinvazivnu mehaničku ventilaciju su:

- Bar jedno od navednog:
 1. Respiratorna acidoza ($\text{pH} \leq 7.35$ i/ili $\text{PaCO}_2 \geq 6\text{kPa}$)
 2. Teška dispneja sa kliničkim znacima respiratornog zamora usled povećanog disajnog rada

Indikacije za prijem u jedinicu intenzivne nege (ICU):

- Teška dispneja i respiratorni zamor a nakon prethodno već primenjene inicijalne terapije
- Promene mentalnog statusa i nesaradnja (konfuzija, letargija, koma)

- Pogoršanje hipoksemije $P_a O_2 < 5,3 \text{ kPa}$ i /ili teška respiratorna acidoza sa $\text{pH} < 7.25$ uprkos oksigenoterapiji ili primeni neinvazivne mehaničke ventilacije
- Hemodinamska nestabilnost i potreba za inotropnim agensima

3. Komorbiditeti i hronična opstruktivna bolest pluća

3.1. Učestalost i zajednički faktori rizika

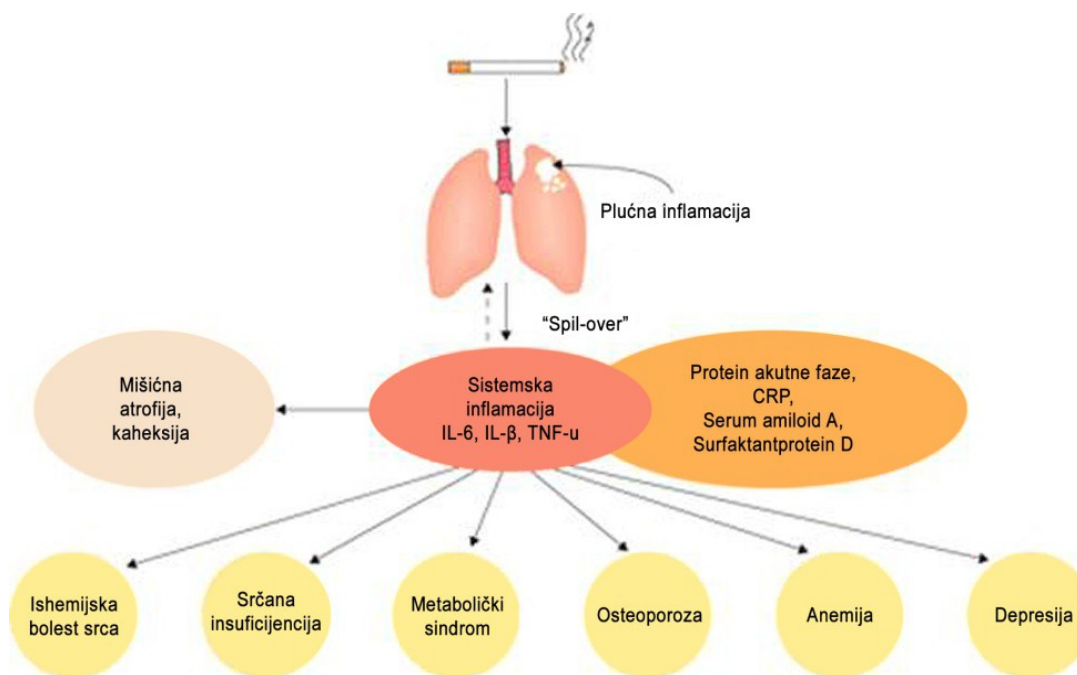
S obzirom na konstatno prisutan izvestan stepen sistemske inflamacije HOBP vremenom dovodi i do ekstrapulmonalnih manifestacija različitog stepena o čemu se posebno govori i piše poslednjih decenija. S druge strane i sama terapija ove bolesti vremenom ima svoje sistemske manifestacije. Kao posledica ovakvih dešavanja neminovno nastaju komorbiditeti, bolesti različitih organskih sistema, zavisne ili pridružene osnovnoj bolesti. Svaka od ovih pridruženih bolesti može uticati na prirodan tok HOBP –a, u smislu precipitiranja egzacerbacija, pogoršanja kvaliteta života i smrtnosti. Prema dosadašnjim studijama najčešće publikovane pridružene bolesti vezane ovim mehanizmom za HOBP su koronarna arterijska bolest, srčana insuficijencija, dijabetes melitus, mišićna atrofija i depresija. Manje dokumentovane ali jednako važne jesu i srčane aritmije (atrijalna fibrilacija i supraventrikularna tahikardija), gastritis i gastroezofagealna bolest, osteoporoza i endokrinološki poremećaji tipa hipotireoze i Kušinogovog sindroma. Lista komorbiditeta vezanih za HOBP različita je i vremenom se dopunjava u odnosu na populacione studije (57-67).

U mehanizmu hronične sistemske inflamacije u HOBP-u učestvuje više faktora. Na prvom mestu je inflamacija, koja se u manjem stepenu dešava i u normalnom procesu starenja organizma, a najveći broj HOBP pacijenata pripada starosnim kategorijama preko 60 godina (starosno-zavisno oboljenje). Na drugom mestu su pušačke navike. Pušenje dovodi do sistemskog oksidativnog stresa, vazomotorne i endotelne disfunkcije, kao i povećanih koncentracija prokoagulantnih faktora u cirkulaciji. Povećan oksidativni stres u plućima rezultuje inaktivacijom antiproteaza, oštećenjem epitela disajnih puteva, hipersekrecijom mukusa, povećanim prilivom neutrofila i proinflamatornih medijatora (LTB₄, IL6, IL8, TNF-alfa i dr.). Broj inflamatornih ćelija povećava se i u perifernoj krvi, naročito neutrofila i limfocita. Ovaj efekat uzrokavan je hroničnom stimulacijom ćelija kosne srži medijatorima zapaljenja i faktorima rasta (GM-CSF, G-CSF). Sistemskim efektima pušenja može se objasniti veza između HOBP-a i drugih hroničnih bolesti pre svega kardiovaskularnih i metaboličkih (68-71,76).

Medju ostale zajedničke rizikofaktore mogu se ubrojati smanjena fizička aktivnost i sedentarni način života, deficitarna ishrana i još uvek nedovoljno proučeni genetski poremećaji. Posebno značajna karika u ovom patogenetskom lancu je gojaznost. Pušenje i gojaznost deluju sinergistički u održanju subkliničke inflamacije, mehanizmima oksidativnog stresa, insulinske rezistencije i povećanjem koncentracije (adipo) citokina i drugih inflamatornih markera u cirkulaciji. Naročiti značaj ima visceralni tip gojaznosti s obzirom na to da je visceralno masno tkivo značajan izvor IL-6 i CRP-a. (72-78). Najverovatnije je da kombinacija faktora rizika na određenoj genetskoj osnovi dovodi do ispoljavanja fenotipski različitih oblika bolesti (78-80).

Gojaznost, arterijska hipertenzija i dislipidemije glavne su determinante kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Zajedno sa insulinskom rezistencijom čine metabolički sindrom. Pušenje i gojaznost u sinergističkom efektu održavaju subkliničku formu inflamacije što dalje vodi ka oksidativnom stresu, insulinskoj rezistenciji i povećanoj koncentraciji pro-inflamatornih markera u cirkulaciji. Studije su pokazale učestalost gojaznosti od oko 20% medju pacijentima sa HOBP-om. Gojaznost je u ovim slučajevima najčešće centralnog tipa i kao takva dalje ugrožava plućnu funkciju remeteći samu mehaniku disanja. Dakle, ne samo ukupan bodi mass index (BMI) nego i raspodela masnog tkiva utiču na plućnu funkciju. Dijabetes melitus pokazuje učestalost od 1,6 do 16% u zavisnosti od težine HOBP bolesti ali terapijskog tretmana. Veliki broj pacijenata sa HOBP-om pokazuje tzv glukoznu intoleranciju. Poremećaji lipidnog statusa u HOBP-u za sada nisu dovoljno opservirani u velikim kliničkim studijama. Dislipidemije su prepoznate u oko 20-30% slučajeva (79-83).

Slika 3: Komorbiditeti i hronična opstruktivna bolest pluća



Izvor: Peter Barnes. *Systemic manifestation and comorbidities of COPD. European Respiratory Journal 2009.*

3.2.1. Patogeneza kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

Inflamatorna reakcija u plućima koja je prisutna u HOBP-u podrazumeva abnormalnu imunološku reakciju i konstantnu aktivnost inflamatornih medijatora, citokina, hemokina i oksidanata koji dovode do nagomilavanja neutrofila, makrofaga i T limfocita u plućima, što sve vodi ka strukturalnim promenama u bronhijalnom sistemu (bronchitis i bronhiolitis) ali i promenama na nivou plućnog parenhima (emfizem).

Sistemska inflamacija je kompleksan biološki proces na koji utiče više faktora, odnosno medijatora. Najčešće proučavani su: markeri endotelne aktivacije (intracelularni adhezioni molekul-1, endotelni adhezioni molekuli), inflamatorni citokini (TNF- α , IL-1, IL-8), metaloproteinaze, proteini akutne faze (CRP i fibrinogen) i faktori rasta. Povišene vrednosti

proinflammatory citokina, IL-6, IL-1, TNF- α , IL-8, mogu se naći u sputumu HOBP pacijenata kao i povišene vrednosti cirkulišućeg C-reaktivnog proteina (CRP), TNF- α i IL-6 u plazmi.

Kod pacijenata sa HOBP-om, sistemska inflamacija je niskog stepena, ali konstantna u vremenu, i njen kumulativni efekat jednako vodi ka oksidativnom stresu, vazomotornoj i endotelnoj disfunkciji a samim tim i akcelerirajućim procesima ateroskleroze. Endotelna disfunkcija i stvaranje aterosklerotskih plakova glavni su uzroci nastanka ishemijske bolesti srca (68-70).

Sistemske inflamacije u HOBP-u doprinose i hipoksemija, odnosno respiratorna insuficijencija sa tkivnom hipoksijom. Stepenski respiratorne insuficijencije u pozitivnoj je korelaciji sa svim prethodno navedenim metaboličkim procesima (70-75).

Tokom akutnog pogoršanja HOBP-a usled hipoksemije ali i drugih faktora dolazi do povećanja intratorakalnog pritiska, a samim tim povećanog srčanog napora (rada). Povećan srčani rad se najčešće manifestuje povećanjem udarnog volumena srca odnosno tahikardijom koja nastaje kao prvi kompenzatorni mehanizam najčešće usled hipoksemije ili dehidracije odnosno smanjenog volumena plazme. Posledica toga je smanjeno punjenje leve komore (preload) što dalje utiče na end dijasolni pritisak i venski priliv srcu. Promenama u punjenju leve komore doprinosi značajno i sama bronhopneumonija ukoliko je prisutna. Bronhopneumonija, ukoliko je značajna, takođe može dovesti i do poremećaja intersegmentne kinetike povećanjem pritiska u arteriji pulmonalis i pritiskom opterećene desne komore zbog čega dolazi do njene dilatacije i potiskivanja septuma uz povećan gradijent. Dilatirana desna komora dovodi do restriktivnog punjenja leve komore i produženog vremena izovolumetrijske kontrakcije. Ukoliko proces traje duže, vremenom dolazi do hipertrofije zida desne komore, što je na neki način drugi kompenzacijski mehanizam. Srčana disfunkcija kod bolesnika sa HOBP-om, dakle, nastaje kao posledica dinamičkih opterećenja, hiperinflacije ili bronhopneumonije. Ipak, ona se neće javiti ili se javlja retko kod bolesnika sa već prethodnim opterećenjem odnosno pozadinskom srčanom bolešću (86-89).

3.2.2. Učestalost kardiovaskularnih komorbiditeta kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća

Bolesti srca i krvnih sudova predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti i obolevanja u svetu pa i u našoj zemlji. Prema proceni Svetske zdravstvene organizacije (SZO) u 2006.godini u svetu je umrlo 17,5 miliona ljudi od neke kardiovaskularne bolesti, što predstavlja 30% svih uzroka smrti. Iste godine u Srbiji procenjen broj umrlih od kardiovaskularnih bolesti je bio oko 60 000. Ishemijska bolest srca i cerebrovaskularni insulti vodeći su uzroci u ovoj grupi (16,17).

Kardiovaskularne bolesti najčešće su pridružene bolesti u HOBP-u. Preko 50% HOBP pacijenata pokazano je da ima arterijsku hipertenziju, a preko 20% i pridruženu hroničnu srčanu insuficijenciju. S obzirom na endotelnu disfunkciju i akcelerirajući proces ateroskleroze povećana je i incidenca ishemijske bolesti srca u ovoj populaciji bolesnika. Čak i malo smanjenje FEV1 (manje od 10%) udvostručuje rizik nastanka miokardijalne infarktacije i iznenadne srčane smrti. U Lung Health Study na 5800 pacijenata pokazano je da je FEV1 bio nezavisan faktor rizika mortaliteta u odnosu na koronarnu bolest srca (86).

3.2.3. Diferencijalno dijagnostički problemi

U akutnom pogoršanju HOBP-a nije lako razgraničiti i postaviti dijagnozu srčane insuficijencije ili nekog drugog kardiovaskularnog događaja. Klinički simptomi i znaci najčešće se preklapaju sa simptomima osnovne bolesti a uobičajene metode detekcije često nisu ni dovoljno brze niti dostupne. Ehokardiografska procena kod bolesnika sa HOBP-om u 10-20% slučajeva može biti otežana, usled tehničke neadekvatnosti, najčešće uzrokovane povećanjem retrosternalnog prostora i hiperinflacije pluća. Zbog toga su važni zapisi o prethodnim ehokardiografskim procenama “desnog” i “levog srca”. Ne postoje precizne preporuke za rutinsku dijagnostiku i evaluaciju srčane funkcije ehokardiografski kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (87-90).

Klasičan fizikalni pregled podrazumeva evaluaciju srčanih tonova, auskultatorno, prisustvo perifernih edema (koji mogu biti i druge etiologije pored kardiogene), pozitivan hepatojugularni refluks, hepatomegaliju, cijanozu centralnog ili perifernog tipa i sl.

Na radiogramu grudnog koša može se izmeriti veličina kardio-torakalnog indeksa ali samo ukoliko je snimak radjen u posteriorno anteriornoj projekciji, odnosno u stojećem položaju. U većini slučajeva to nije moguće zbog teškog opšteg stanja pacijenta te je određivanje veličine srčane siluete otežano. Ipak, radiogram grudnog koša daje značajan uvid u raspodelu infiltrata u plućnom parenhimu, difuzno ili lokalno, što može usmeriti dalji terapijski tok.

EKG zapis takodje ne mora da bude specifičan. Kod pacijenata u akutnoj egzacerbaciji HOBP-a najčešće se srećemo sa poremećajima srčanog ritma tipa apsolutne aritmije sa fibrilacijom pretkomora, ali i drugim pretkomorskim i komorskim poremećajima uzrokovanim najviše hipoksemijom. Aritmije često mogu biti i uzrok prethodno neadekvatno primenjene terapije (na primer aminofilinom). Sinusna tahikardija je takodje jedan od vrlo čestih EKG nalaza kod pacijenata u egzacerbaciji HOBP-a. Poremećaji segmentne kinetike u ovakvim slučajevima su teški za tumačenje i stoga se često mogu prevideti. Znaci hroničnog plućnog srca u EKG zapisu, tipa devijacije električne osovine udesno ili inkompletnog bloka desne grane takodje su nespecifični, naročito kod pacijenata sa emfizemom pluća (87-90).

3.2.4. Natriuretski peptidi

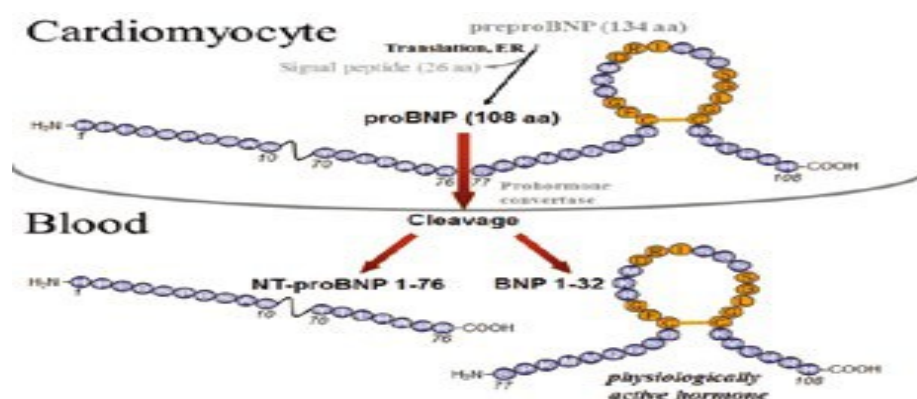
Endokrina komponenta miokarda prepoznata je pre više od pedeset godina. De Bold i saradnici su 1981. godine publikovali jednu od prvih studija, koja je proučavala aktivnost sekretornih granula miocita pacova i koja je zatim dovela do otkrića atrijalnog natriuretskog peptida (ANP), prvog identifikovanog polipeptidnog hormona miocita. Uporednim studijama ubrzo identifikovani su i ostali članovi porodice natriuretskih peptida: brain natriuretic peptide (BNP) i C-type natriuretic peptide (CNP). Danas su poznate još dve forme ove porodice, urodilantin (izoforma ANP-a) i Denroaspis peptid. ANP i BNP nazvani su i kadijalnim natriuretskim peptidima s obzirom da se predominantno sekretuju iz miocita pretkomore (ANP) odnosno komore (BNP), dok je CNP vezan za nervni sistem i vaskularni endotel. Otkriće

natriuretskih peptida i upoznavanje neurohormonalne regulacije kardiovaskularnog sistema imalo je veliki uticaj na postavljanje daljih dijagnostičko-terapijskih postulata u kardiologiji uopšte (91-94).

ANP i BNP imaju slične fiziološke karakteristike i glavni su antagonisti sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Kao hormoni, putem odgovarajućih receptora ostvaruju svoje periferne efekte: natriurezu, vazodilataciju i smanjenje sistemske vaskularne rezistencije, antimitogeni efekat na endotelne, glatkomišićne i miokardijalne ćelije. Hormoni kao što su endotelin, vazopresin i kateholamini stimulišu sekreciju ANP-a i zajedno sa sistemom renin-angiotenzin-aldosteron čine deo neurohumoralne kontrole kardiovaskularnog sistema. Glavni stimulus za ekskreciju ovih hormona je hemodinamski stres, opterećenje komora volumenom ili pritiskom (93).

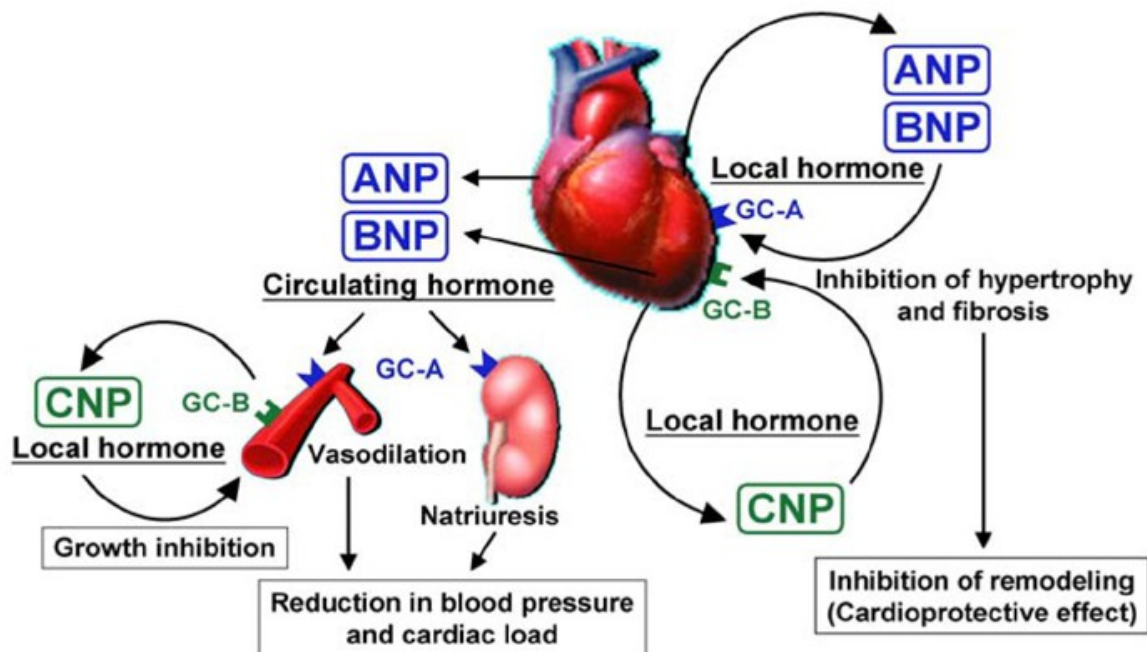
Karakteristika natriuretskih peptida jeste da se stvaraju u obliku pre-prohormonskih formi. Od pre-prohormonskog oblika u endoplazmatskom retikulumu ćelija miocita dolazi do odvajanja manjeg peptida koji se zatim kao prohormon deponuje u citoplazmatskim granulama. Posle oslobađanja prohormon BNP se u cirkulaciji cepa na aktivnu formu BNP- 32 aminokiselinski lanac i N-terminalni peptidni fragment, biološki neaktivan NT-proBNP (76 aminokiselinski lanac). Cirkulišuće forme potom svoju funkciju ostvaruju vezivanjem za transmembranske receptore najčešće tipa A i tako aktiviraju produkciju intracelularne ciklične-GMP, što dovodi do ispoljavanja već navedenih bioloških efekta (95-97).

Slika 4. Molekularna gradnja NT-proBNP markera



Izvor: www.medscape.com

Slika 5. Šematski prikaz dejstva ANP, BNP i CNP biomarkera



Izvor: www.medscape.com

Pokazalo se da NT-proBNP u odnosu na BNP ima duži život polueliminacije u plazmi kao i bolju stabilnost, u cirkulaciji a i nakon uzorkovanja, što mu daje prednost u kliničkom radu. Studije su takodje pokazale da nivo BNP-a bolje koreliše sa težinom srčane insuficijencije u odnosu na ANP i njegove izoforme te je određivanje nivoa BNP-a/NT-proBNP-a ustanovljeno kao jedan od dijagnostičkih, terapijskih i prognostičkih markera levostrane srčane insuficijencije (93-98).

S obzirom na ovakvu multidimenzionalnost natriuretski peptidi se nazivaju i biomarkerima. Biomarkeri mogu biti sve biološke supstance, enzimi, hormoni i slične supstance koje kao merljivi indikatori ukazuju na postojanje neke bolesti ili stanja. Dakle, BNP i NT-proBNP su **kardijalni biomarkeri** koji se koriste u smislu identifikacije osoba sa rizikom razvoja srčane insuficijencije, stratifikacije rizika, dijagnostike srčane insuficijencije, monitoringa odnosno praćenja terapijskog odgovora a potencijalno i terapije (neseritide). Poslednjih decenija došlo je do prave revolucije u potrazi za biomarkerima u skoro svim sferama savremene medicine. Na ovaj način pokušava se, da se kompleksne metode detekcije zamene brzim, jednostavnim i jeftinijim testovima (99,100).

Novi biomarkeri kao što su MR-proANP, MR-proADM, visoko senzitivni troponini, rastvorljivi ST2, factor rasta GDF-15 i Galectin-3 pokazuju potencijalnu primenu u prognostičkom smislu koja bi bila korak dalje u odnosu na natriuretske peptide, ali njihova uloga u kliničkoj praksi još je u fazama istraživanja (100).

Sinteza i sekrecija natriuretskih peptida genski je determinisana. Kvantitativna procena cirkulišućih nivoa ovih hormona u krvi s toga nije jednostavna. Postoji velika individualna varijabilnost u koncentracijama, naročito za BNP, što otežava kliničku stratifikaciju srčane disfunkcije. Takođe, još uvek je nedovoljno poznato u kojoj meri na nivo natriuretskih peptida utiče predominantna desnostrana srčana insuficijencija (što je slučaj u plućnim bolestima koje dovode do rastezanja desne komore, njene hipertrofije i dilatacije). Ovaj problem prvi su posmatrali Nagaya i saradnici kod pacijenta sa plućnom hipertenzijom. Dokazali su da ANP znatno slabije reaguje na RV overload u odnosu na BNP. U istoj studiji, utvrđena je pozitivna korelacija između nivoa BNP markera i hemodinamskih parametara dobijenih kateterizacijom desnog srca (mPAP, RAP, PVR). Slične rezultate potvrdile su i kasnije studije sa plućnom hipertenzijom gde se BNP danas koristi kao jedan od prognostičkih markera (101,102).

Promene u veličini i funkciji leve komore utiču posledično i na funkciju desne komore s obzirom na njihovu anatomsku povezanost. To je funkcija koja je zavisna u vremenu ali i konstantnosti impulsa. Isto se dešava i u obrnutom slučaju, ukoliko je impuls primrano delujući na opterećenje desnog srca (101-103).

Dok su natriuretski peptidi pokazatelji najviše hemodinamskih i homeostaznih poremećaja srčane funkcije uopšte, s druge strane troponin markeri ukazuju na ekscitivna oštećenja miocita ili njihovih kontraktilnih proteina. Promene u vrednostima troponina su najčešće posledica povećanog pritiska prepunjenih pulmonalnih arterija.

3.2.5. Hronično plućno srce i plućna hipertenzija

U zavisnosti od definicija i epidemioloških studija učestalost hroničnog plućnog srca (HPS) u populaciji pacijenata sa HOBP-om iznosi 25-70%. Neke od ovih studija su pokazale da

25% HOBP pacijenata razvije plućnu hipertenziju u periodu od šest godina ukoliko nisu lečeni ni dijagnostikovani na vreme (103,104).

Hronična plućna hipertenzija (PH) u populaciji pacijenta sa HOBP-om je uglavnom lakog do srednje teškog stepena, oko 40 mmHg. Samo 5% HOBP pacijenata razvije tzv. disproporcionalnu PH koja ne prati oštećenje plućne funkcije, odnosno koja je značajno veća u odnosu na izmerenu opstrukciju u disajnim putevima spirometrijskim testovima. Kod ovih pacijenata indikovana je kateterizacija desnog srca u skladu sa ERS/ASC preporukama radi dalje precizne procene pritiska u plućnoj arteriji i odluke o eventualnom uvođenju specifične PAH terapije (nivo preporuka B). Za sada je uvođenje specifične PAH terapije kod pacijenata sa HOBP-om preporučeno samo u okviru kliničkih studija. Kod ostalih pacijenata procena težine plućne hipertenzije određuje se indirektno, neinvazivim metodama, ehokardiografski i to u tzv. mirnoj (stabilnoj) fazi osnovne bolesti. Alveolarna hipoksija glavni je razlog povišene plućne vaskularne rezistencije. Ono što za sada pouzdano znamo jeste da hronična hipoksija, plućna inflamacija, gubitak plućnog kapilarnog korita i mehanička oštećenja usled hiperinflacije u kompleksnoj interakciji sa genetskim mehanizmima dovode do pojave PH kod pacijenta sa HOBP-om (105-112).

Što se tiče promena “desnog srca” koje se mogu detektovati na ovaj način one uključuju koncentričnu hipertrofiju miokarda desne komore i povišen end-dijastolni pritisak desne komore kao jednu od prvih manifestacija povišenog pritiska u plućnoj arteriji koji će nadalje biti praćen poremećajem relaksacije i na kraju sistolnom disfunkcijom. Sistolna disfunkcija desne komore čest je poremećaj u terminalnim stadijumima HOBP-a (20%) (105-112). Ehokardiografska procena sistolne funkcije desne komore nije zadovoljavajuća zbog njene specifične structure oblika nepravilne kocke. Približna procena moguća je na osnovu merenja amplitude sistolne pokretljivosti trikuspidalnog prstena tzv. TAPSE (eng. tricuspidal annular plane systolic excursion). Kod normalne sistolne funkcije desne komore TAPSE je veći od 1,5 cm. Radionuklidne metode i magnetna rezonanca srca pružaju bolji uvid u morfologiju i funkciju desnog srca ali su s obzirom na kompleksnost izvođenja odnosno cenu često nedostupne u rutinskoj evaluaciji (113-117).

Dijastolna disfunkcija leve komore kao posledica hroničnih plućnih bolesti predstavlja zaseban problem i često je nedovoljno sagledana. Dijastola je takodje aktivan proces, u kome je komplijansa komore snižena usled nedovoljnog punjenja. Kod HOBP pacijenata, ona je često prvi znak srčane disfunkcije na ovom nivou (112).

Vrednosti natriuretskih peptida mogu biti povišene pri opterećenju desne komore bez obzira na poreklo, pa kod pacijenata sa akutnom plućnom hipertenzijom na primer usled tromboembolije pluća ili masivne pneumonije, ukazuju na lošu prognozu.

Iako je dokazano da BNP i NT-proBNP dobro koreliraju sa težinom oštećenja desne komore još uvek nisu dovoljno precizirane vrednosti koje bi bile od koristi u kliničkoj stratifikaciji ovog poremećaja. Postoji velika individualna varijabilnost u izmerenim koncentracijama ovih markera, koja je jednim delom posledica genskog polimorfizma ali i drugih fakotra kao što su staza, bubrežna insuficijencija, gojaznost itd. Zbog toga su ovi markeri do sada uglavnom korišćeni u prognostičkom smislu, odnosno dugotrajnom praćenju, pre nego u incijalnoj dijagnostičkoj proceni.

4. Ciljevi i hipoteze istraživanja

Ciljevi ovog istraživanja su bili sledeći:

1. Odrediti povezanost između vrednosti NT-proBNP markera, težine pogoršanja hronične opstruktivne bolesti pluća i intrahospitalnog mortaliteta.
2. Odrediti povezanost između troponin I markera, težine pogoršanja hronične opstruktivne bolesti pluća i intrahospitalnog mortaliteta.
3. Odrediti specifičnost i senzitivnost merenja NT-proBNP i troponin markera zajedno u proceni težine pogoršanja hronične opstruktivne bolesti pluća.
4. Utvrditi da li postoje granične vrednosti NT-proBNP markera koje bi sa značajnom specifičnošću i senzitivnošću ukazivale na to da je u trenutku akutnog pogoršanja hronične opstruktivne bolesti pluća dominantna smanjena funkcija leve komore.

Na osnovu navedenih ciljeva postavljene su radne hipoteze:

1. Povišene vrednosti NT-proBNP markera su u pozitivnoj korelaciji sa težinom pogoršanja i intrahospitalnim mortalitetom.
2. Povišene vrednosti troponin I markera su u pozitivnoj korelaciji sa težinom pogoršanja i intrahospitalnim mortalitetom.
3. Postoji veća senzitivnost i specifičnost kada se kombinuju ova dva testa u proceni težine pogoršanja i intrahospitalnog mortaliteta.
4. Vrednosti NT-proBNP markera preko utvrdjene granične vrednosti kod pacijenata u akutnom pogoršanju hronične opstruktivne bolesti pluća ukazuju na pridruženu smanjenu funkciju levog srca.

5. Materijal i metode rada

Sprovedeno istraživanje je prospektivno, opservaciono odnosno neintervencijsko. U istraživanje je uključeno 209 pacijenata koji su zbog egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u periodu od juna 2013.do septembra 2014 godine. Svi pacijenti su samo jedanput bili hospitalizovani tokom navedenog perioda, ponovne hospitalizacije su bile isključujući kriterijum.

Ispitanici su najpre podeljeni u dve grupe, u odnosu na stepen težine aktuelnog pogoršanja: srednje teško pogoršanje (grupa 1) i teško pogoršanje (grupa 2). Teško pogoršanje (egzacerbacija) HOBP-a podrazumevalo je pacijente sa vrednostima FEV1 ispod 50%, jedan ili više simptoma (dispnea, kašalj, produktivno iskašljavanje), jedan ili više komorbiditeta, učestale hospitalizacije (više od tri godišnje) i hiperkapnijsku respiratornu insuficijenciju sa acidozom (pH <7,35) odnosno potrebu za mehaničkom ventilacijom (invazivnom ili neinvazivnom). Pacijenti koji su intubirani inicijalno su isključeni iz studije. Stepen težine pogoršanja određen je na osnovu navedenih parametara i kliničke procene ordinirajućeg lekara.

Dijagnoza osnovne bolesti, HOBP-a, postavljena je na osnovu GOLD kriterijuma odnosno postbronhodilatatornog $FEV1 \leq 70\%$ i $FEV1/FVC$ odnosa $\leq 70\%$. Ovi podaci uzeti su i z prethodne istorije bolesti pacijenata. Većina pacijenata je već imala postavljenu dijagnozu osnovne bolesti, u malom broju slučajeva bolest je bila novootkrivena. Kod nekih pacijenata usled težine pogoršanja nije bilo moguće inicijalno uraditi reevaluaciju spirometrijske funkcije te iz tog razloga nije radjena dalja procena na osnovu ovog parametra. Kod ovakvih pacijenata težina egzacerbacije određena je na osnovu prethodnih saznanja i analiza gasne pulmonalne razmene.

Svim ispitanicima su u uzorku krvi određene vrednosti NT-proBNP i troponin I markera u toku prvih 24 časa po prijemu u bolnicu. Vrednosti ovih markera su zatim poredjene u odnosu na težinu pogoršanja (srednje teško-grupa 1 ili teško pogoršanje- grupa 2), kao i ishod bolničkog lečenja (pozitivan ili negativan odnosno smrtni ishod).

S obzirom na sveobuhvatan pristup inicijalno su praćeni i ostali standardni laboratorijski nalazi (parametri krvne slike, C-reaktivni protein, fibrinogen, vrednosti glikemije, urea, kreatinin, natrijum, kalijum) kao i parametri gasne pulmonalne razmene (parcijalni pritisak kiseonika i ugljen dioksida, saturacija kiseonika, pH krvi). Zabeleženi su i osnovni demografski podaci (pol, starost, BMI), kao i podaci o istoriji i trajanju osnovne bolesti, učestalosti egzacerbacija, komorbiditetima.

U drugom delu istraživanja, svim ispitanicima je u toku prvih 48 časova urađen transtorakalni ehokardiografski pregled. Pregled je radjen na aparatu Vivid 3 (GE) sa sondom 1,7MHz. Merenja su radjena u 2D i M-modu uz korišćenje Dopler ehokardiografije. Praćeni su sledeći parametri: dimenzije desne i leve komore, funkcija i anatomija valvula, brzina trikuspidalnog mlaza i gradijent nad trikuspidalnom valvulom, zatim procena sistolne i dijastolne funkcije leve komore, prisustvo perikardnog izliva ili poremećaja segmentne kinetike. Procena sistolne funkcije leve komore odredjena je izračunavanjem ejeckione frakcije Simpsonovom metodom. Ejeckiona frakcija leve komore procenjena preko 50% smatrana je normalnom, izmedju 30 i 50% lako umanjenom, a manje od 30% veoma smanjenom. Dijastolna disfunkcija merena je transmitralnim protokom, pulsni Doplerom.

Na osnovu ehokardiografskog pregleda ispitanici su podeljeni u sledeće grupe:

1. HOBP pacijenti bez značajnih ehokardiografskih promena (grupa A)
2. HOBP pacijenti sa hroničnim plućnim srcem, bez smanjene sistolne funkcije leve komore (grupa B)
3. HOBP pacijenti sa hroničnim plućnim srcem i smanjenom funkcijom leve komore (grupa C)
4. HOBP pacijenti bez hroničnog plućnog srca i sa smanjenom funkcijom leve komore (grupa D)

Poredjene su srednje vrednosti NT-proBNP markera u odnosu na navedene grupe pacijenata. Odredjena je "cut off" vrednost NT-proBNP markera izmedju pacijenata koji su imali i koji nisu imali pridruženu insuficijenciju levog srca, odnosno smanjenu funkciju leve komore u trenutku akutne egzacerbacije HOBP-a. Podaci su korigovani u odnosu na starost (preko 75

godina), BMI (preko 35), bubrežnu insuficijenciju i registrovanu aritmiju apsolutu. Dijastolna disfunkcija posmatrana je u posebnom kontekstu i takodje u odnosu na vrednosti NT-proBNP markera.

Prema preporukama ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) iz 2009. godine koristili smo neke od kriterijuma za definiciju hroničnog plućnog srca gde je RVDd >27mm, a RVW >5mm. Plućna hipertenzija definisana je kod pacijenata koji su imali RVSP \geq 35mmHg u stanju mirovanja.

Za odredjivanje NT-proBNP i troponin I markera korišćena je kvantitativna metoda na aparatu Vidas ELFA tehnikom (*eng. Enzyme-Linked Fluorescent Assay*).

Osnovni kriterijumi za uključivanje u studiju su bili sledeći: pacijenti hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine, stariji od 18 godina, a zbog egzacerbacije HOBP, u posmatranom periodu.

Kriterijumi za isključivanje: ponovna hospitalizacija istog pacijenta tokom navedenog posmatranog perioda, akutno opterećenje desne komore usled tromboembolije pluća ili teške komplikovane pneumonije, akutna bubrežna insuficijencija, akutni koronarni sindrom, teška mitralna i aortna stenoza.

5.1. Metode statističke obrade podataka

Prilikom statističke obrade podataka, računati su deskriptivne statistike: frekvencije, prosečna vrednost, medijana, standardna devijacija, minimum- maksimum, odnosno opseg distribucije, učestalost. Podaci su predstavljani grafički pomoću stubičastih dijagrama, pita, histograma i boks dijagrama. Slaganje raspodela promenljivih sa normalnom raspodelom je testirano Kolmogorov Smirnovim testom.

U statističkoj analizi korišćene su parametarske metode: t-test, analiza varijanse, test višestrukog poređenja i neparametarske metode, Mann Whitney test i χ^2 test.

Za određivanje cut off vrednosti NT-proBNP-a korišćena je ROC analiza (*eng. Receiver Operating Characteristic*) za izračunavanje senzitivnosti i specifičnosti testa na određenom nivou statističke značajnosti.

Za predviđanje pojave sistolne disfunkcije pomoću riziko faktora korišćene je univarijantna i multivarijantna logistička regresija.

Razlike za koje je p vrednost bila manja od 0,05 uzete su kao statistički značajne. Za statističku obradu podataka korišćeni su Microsoft Excel 2007 i statsitički paket Statistica 12 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA), univerzitetska licenca za Univerzitet u Novom Sadu.

6. Rezultati rada

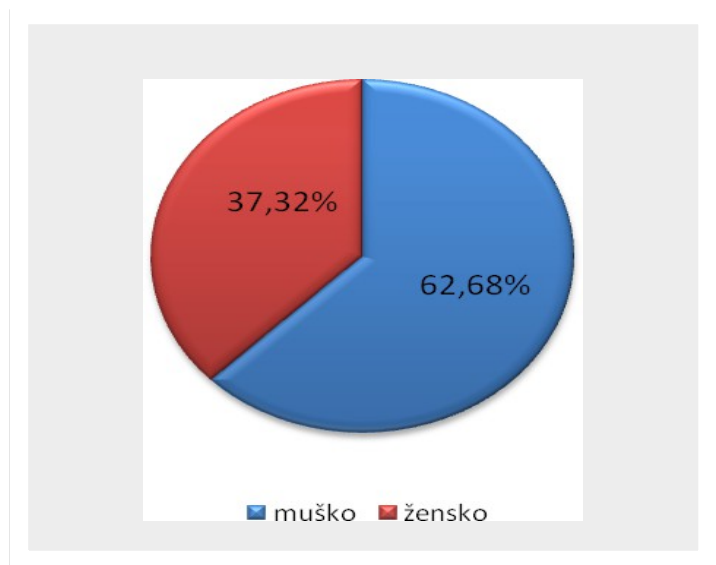
Tokom perioda od juna 2013. do oktobra 2014. godine regrutovano je 227 pacijenata koji su zbog egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća bili hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine. Isključujući kriterijumi su podrazumevali ponovnu hospitalizaciju pacijenta u navednom periodu, dakle, svi uključeni pacijenti su samo jedanput posmatrani tokom navednog perioda. Od toga broja 25 pacijenata je isključeno iz studije zbog nemogućnosti saradnje ili drugih isključujućih kriterijuma koji su navedeni u protokolu studije. Dakle, od ukupnog broja za analizu je bilo adekvatno 209 slučajeva (n=209).

6.1. Osnovne karakteristike ispitivanih pacijenata

Medju posmatranim pacijentima bilo je nešto više osoba muškog pola 131 (61%) u odnosu na ženski 78 (37%) (tabela 5; grafikon 2).

Tabela 5; Grafikon 2. Polna struktura

POL	N	%
muško	131	62,68
žensko	78	37,32

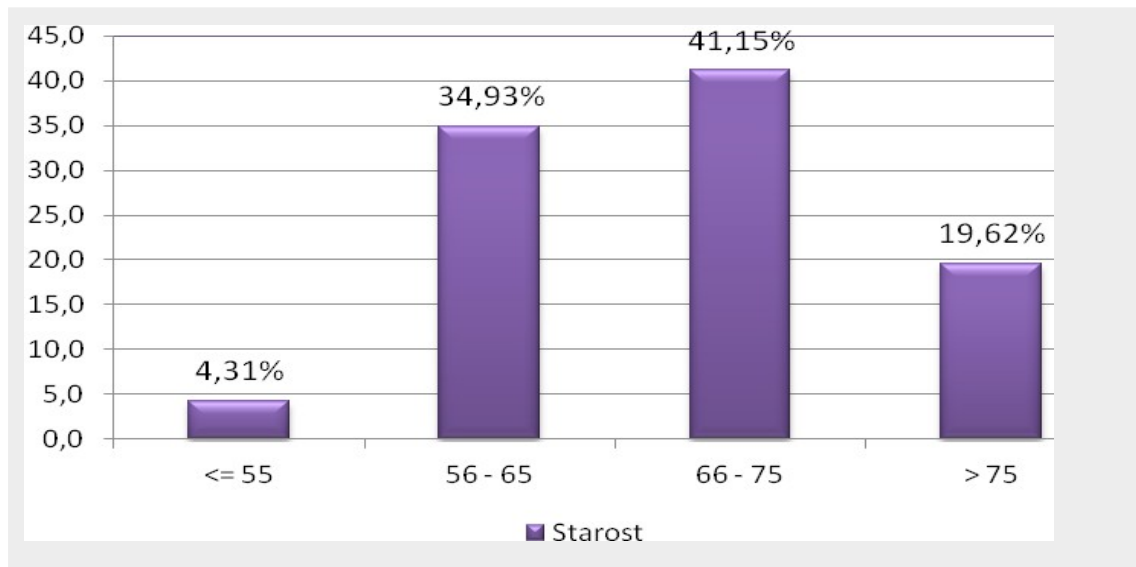


Prosečna starost pacijenata iznosila je $67,9 \pm 8,4$ (IQR37-87). Preko 75 godina starosti imalo je 19% pacijenata. (tabela 6; grafikon 3).

Tabela 6. Starosna struktura

	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	SD
STAROST	209	67,99	69,0	37,0	87,0	8,47

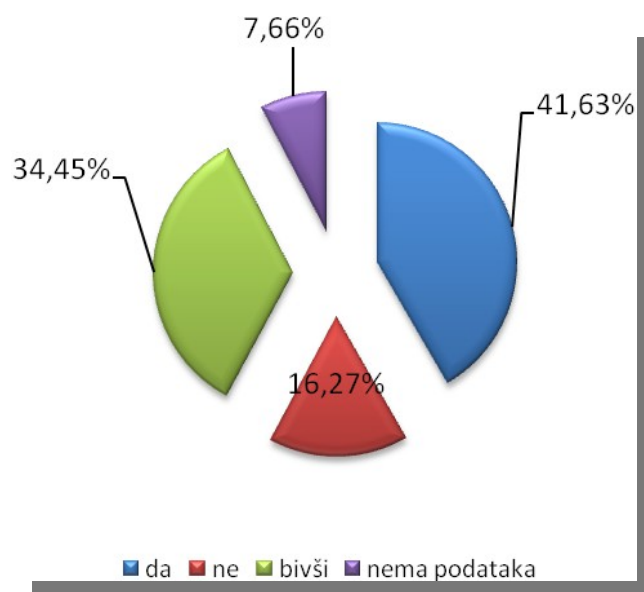
Garfikon 3. Starosna struktura prema intervalima



Većina pacijenata su bili aktivni pušači 87 (41,63%), ili bivši pušači 72 (34,45%). Nepušača je bilo svega 34 (16,27%). Kod 16 (7,66%) pacijenata ovaj podatak je nedostajao. Podaci su prikazani u tabeli 7 i na grafikonu 4.

Tabela 7; Grafikon 4. Pušačke navike

Pušači	N	%
da	87	41,63
ne	34	16,27
bivši	72	34,45
nema podataka	16	7,66

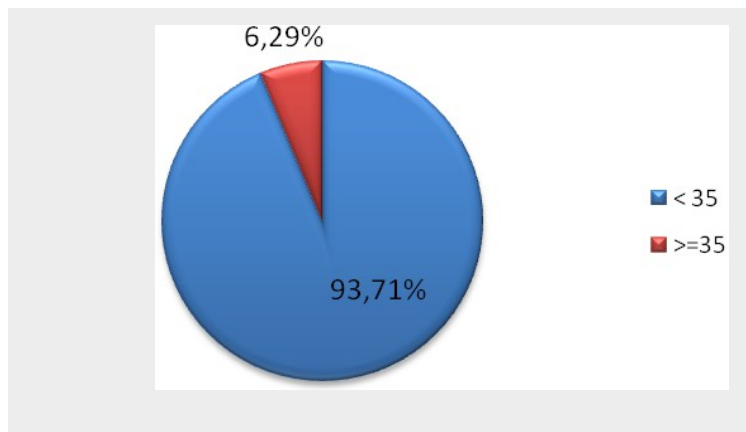


Podaci za BMI (Body Mass Index) izračunati su za 175 pacijenata, kod 34 (16%) pacijenata nismo imali tačne podatke. Prosečna vrednost je iznosila $24,7 \pm 4,7$ (15-40) (tabela 8). Kod 164 (78%) pacijenata BMI je bio ispod 35, a 6,8% je imalo BMI preko 35 što je prikazano na grafikonu 5.

Tabela 8. BMI (Body mass index)

	N	srednji	minimum	maximum	SD
BMI	175	24,71	15,0	40,0	4,72

Grafikon 5. BMI (Body mass index)



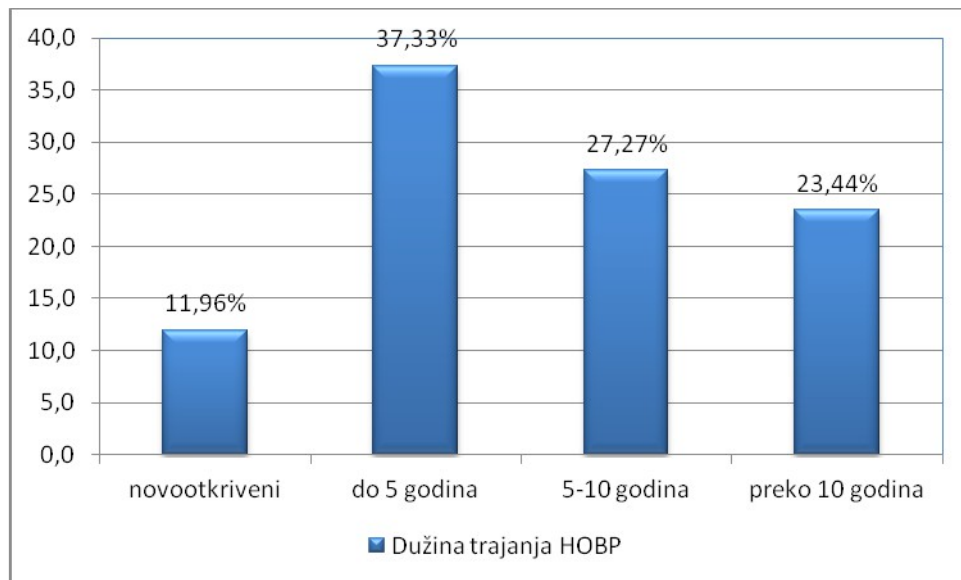
6.2. Podaci vezani za osnovu bolesti:

Što se tiče dužine trajanja osnovne bolesti podaci su dobijeni okvirno iz istorija bolesti pacijenata odnosno dostupne medicinske dokumentacije. Kod 25 (12%) pacijenata bolest je bila novootkrivena, dakle oni prilikom prijema u bolnicu nisu imali od ranije postavljenu dijagnozu HOBP-a. Najviše je bilo pacijenata sa preko 5 godina trajanja bolesti 78 (37%), a 49 (23%) je imalo i preko 10 godina HOBP. Podaci su prikazani u tabeli 9 i na grafikonu 6.

Tabela 9: Dužina trajanja osnovne bolesti

Dužina trajanja HOBP	N	%
novootkriveni	25	11,96
do 5 godina	78	37,33
5-10 godina	57	27,27
preko 10 godina	49	23,44

Grafikon 6: Dužina trajanja osnovne bolesti



Od ukupnog broja posmatranih pacijenata 32 (15,3%) je imalo dugotrajnu oksigenoterapiju u kućnim uslovima (DOT) već prethodno dodeljenu.

Tabela 10. Pacijenti sa DOT

	DOT	
	N	%
da	32	15,31100
ne	177	84,68900
Missing	0	0,00000

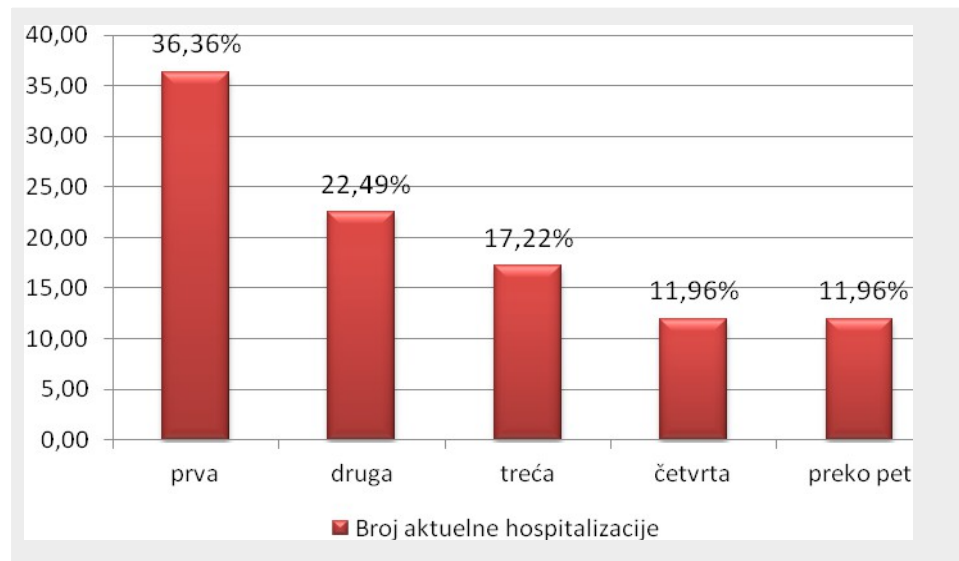
6.3. Podaci vezani za hospitalizaciju:

Sedamdeset i šest (36%) pacijenata su bili prvi put hospitalizovani zbog pogoršanja osnovne bolesti (HOBP) što je prikazano u tabeli 11 i na grafikonu 7.

Tabela 11. Broj aktuelne hospitalizacije

Broj aktuelne hospitalizacije	N	%
prva	76	36,36
druga	47	22,49
treća	36	17,22
četvrta	25	11,96
preko pet	25	11,96

Grafikon 7. Broj aktuelne hospitalizacije



Prosečan broj bolničkih dana za posmatranu grupu pacijenata iznosio je $13,8 \pm 4,96$ (IQR 2-44).

Tabela 12. Broj bolničkih dana

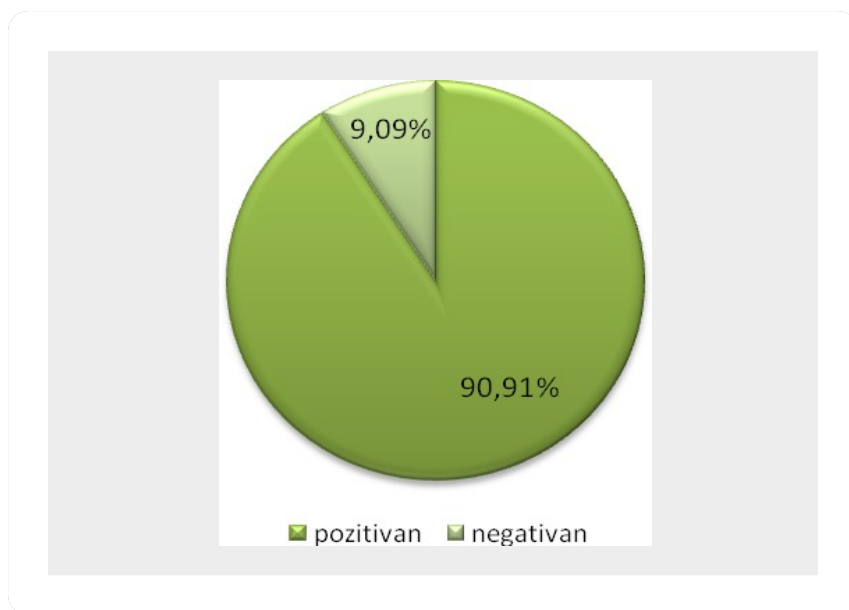
	N	srednji	minimum	maximum	SD
broj bo dana	209	13,87	2,0	44,0	4,96

Ishod hospitalizacije ispitivanih pacijenata označen je kao pozitivan ili kao negativan u slučaju smrtnog ishoda. Struktura pacijenata u odnosu na ishod hospitalizacije prikazana je u tabeli 13 i grafikonu 8.

Tabela 13; Ishod hospitalnog lečenja (intra-hospitalni mortalitet)

ISHOD	N	%
pozitivan	190	90,91
negativan	19	9,09

Grafikon 8. Ishod hospitalnog lečenja

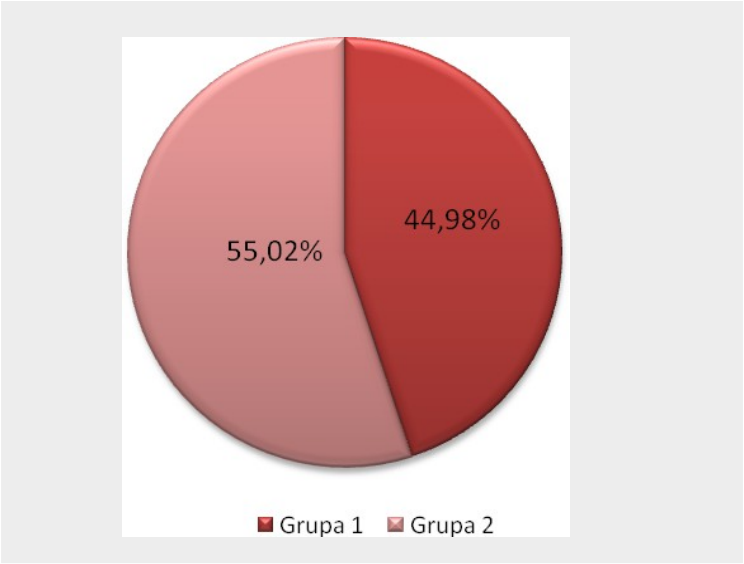


U odnosu na stepen težine pogoršanja (egzacerbacije) osnovne bolesti svi ispitivani pacijenti su podeljeni u dve grupe. Srednje teško pogoršanje (grupa 1) imalo je 94 (44%), a teško pogoršanje (grupa 2) imalo je 115 pacijenata (55%) (tabela 14; grafikon 9).

Tabela 14. Težina HOBP pogoršanja (egzacerbacije)

Težina pogoršanja	N	%
Grupa 1	94	44,98
Grupa 2	115	55,02

Grafikon 9. Težina pogoršanja (grupa 1 i grupa 2)



6.3. Komorbiditeti

Najčešći zabeleženi komorbiditeti nabrojani su u tabeli 15. Najčešći komorbiditeti su bili kardiovaskularni i to arterijska hipertenzija na prvom mestu, 158 (75%) a zatim slede, dijabetes melitus kod 47 (22,5%) i hronična srčana insuficijencija kod 45 (21,5%) pacijenata. Hronično plućno srce bilo je prisutno kod 71 (34%) ispitivanih pacijenata.

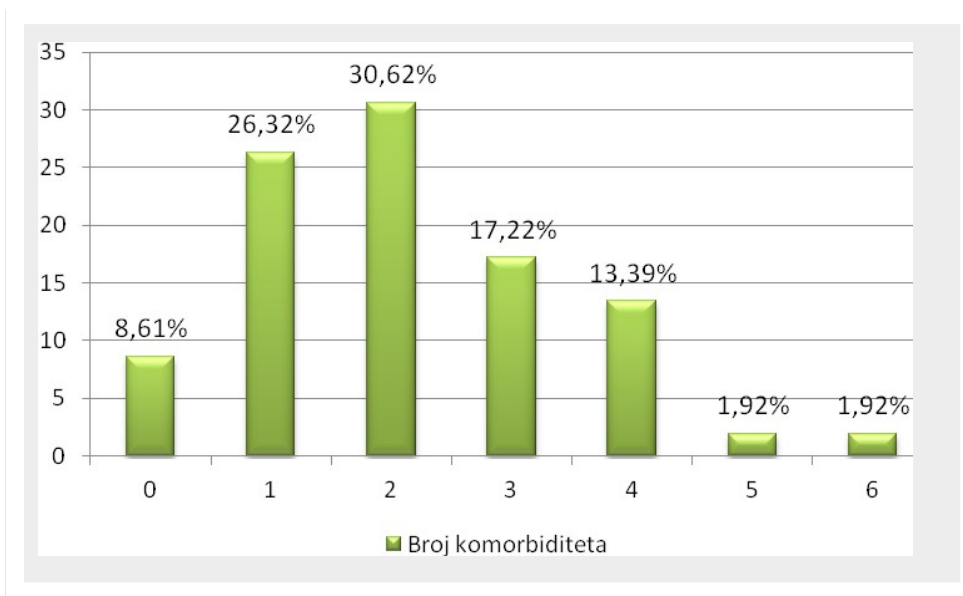
Tabela 15. Najčešći komorbiditeti kod ispitivanih pacijenata

	ne	ne%	da	da%
arterijska hipertenzija	51	24,40	158	75,60
koronarna bolest srca	186	89,00	23	11,00
HSI	164	78,47	45	21,53
dijabetes melitus	162	77,51	47	22,49
GIT poremećaji	185	88,52	24	11,48
neuroške bolesti	201	96,17	8	3,83
hipotireoza	199	95,22	10	4,78
hipertireoza	207	99,04	2	0,96
osteoporoza	202	96,65	7	3,35
depresija	193	92,34	16	7,66
maligniteti	201	96,17	8	3,83
gojaznost	196	93,78	13	6,22
sistemska bolest vezivnog tkiva	205	98,09	4	1,91
DVT	199	95,22	10	4,78
HBI	208	99,52	1	0,48
hronično plućno srce	138	66,03	71	33,97

Tabela 16. Ukupan broj komorbiditeta kod ispitivanih pacijenata

Broj komorbiditeta	N	%
0	18	8,61
1	55	26,32
2	64	30,62
3	36	17,22
4	28	13,39
5	4	1,91
6	4	1,91

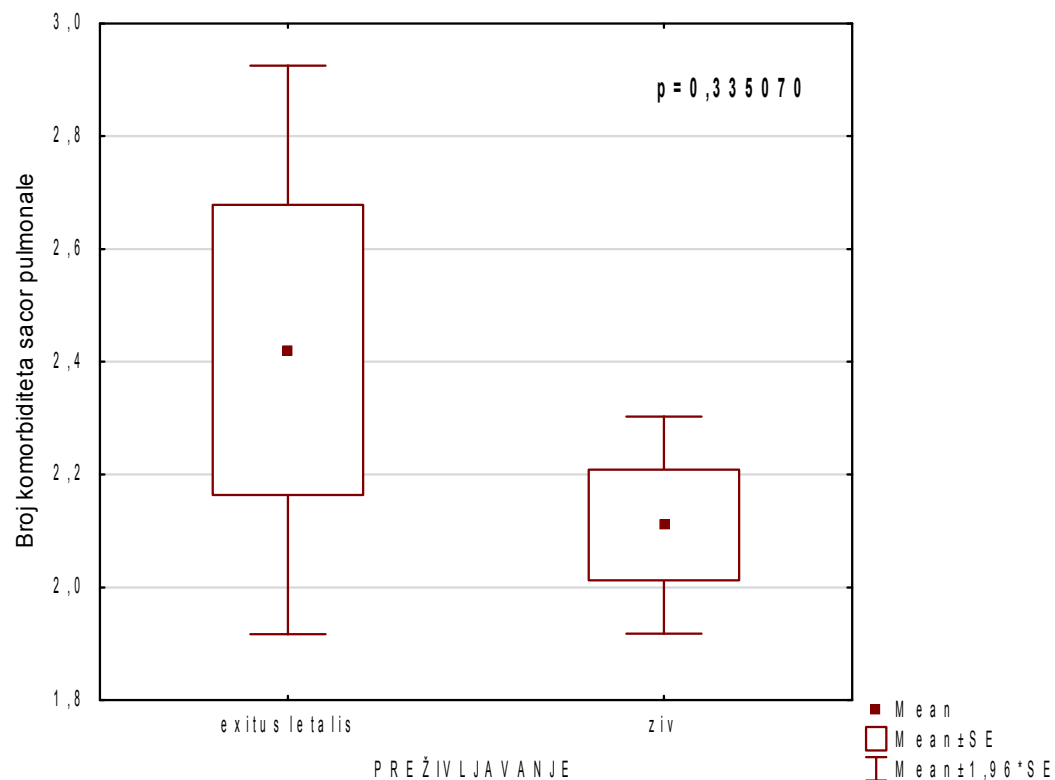
Grafikon 10. Broj komorbiditeta



U odnosu na ukupan broj komorbiditeta po pacijentu dat je prikaz u tabeli 16 i na grafikonu 10. Najveći broj pacijenata, 64 (30%), je imao dva komorbiditeta istovremeno, 8% nije imalo prepoznatih komorbiditeta, a četiri pacijenta su imala po pet i šest komorbiditeta. Posmatrali smo da li je broj komorbiditeta uticao na preživljavanje, odnosno na ishod

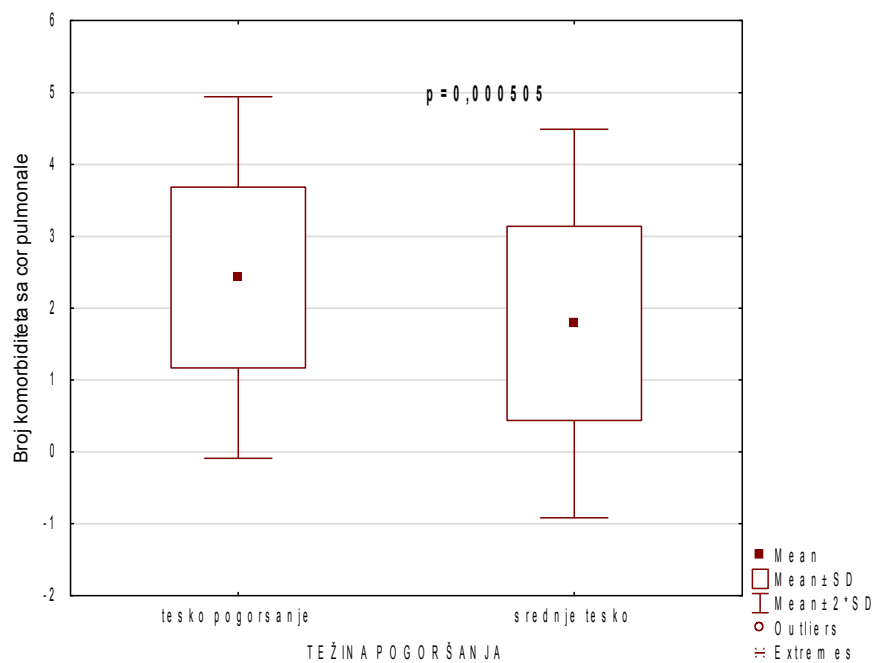
hospitalizacije (pozitivan ili negativan-smrtni ishod). Nije bilo statističke značajnosti medju postavljenim varijablama ($p=0,335070$) (Grafikon 11).

Grafikon 11. Uticaj broja komorbiditeta na preživljavanje odnosno ishod hospitalizacije



Takodje je posmatran i uticaj broja komorbiditeta u odnosu na težinu pogoršanja (srednje teško i teško pogoršanje). U ovom slučaju uočene su statistički značajne razlike medju grupama ($p=0,000505$) (Grafikon 12). Pacijenti sa više komorbiditeta su imali teže pogoršanje bolesti čak i kada se napravi korekcija u odnosu na cor pulmonale (hronično plućno srce).

Grafikon 12. Uticaj broja komorbiditeta na težinu pogoršanja



6.4. Kardijalni biomarkeri

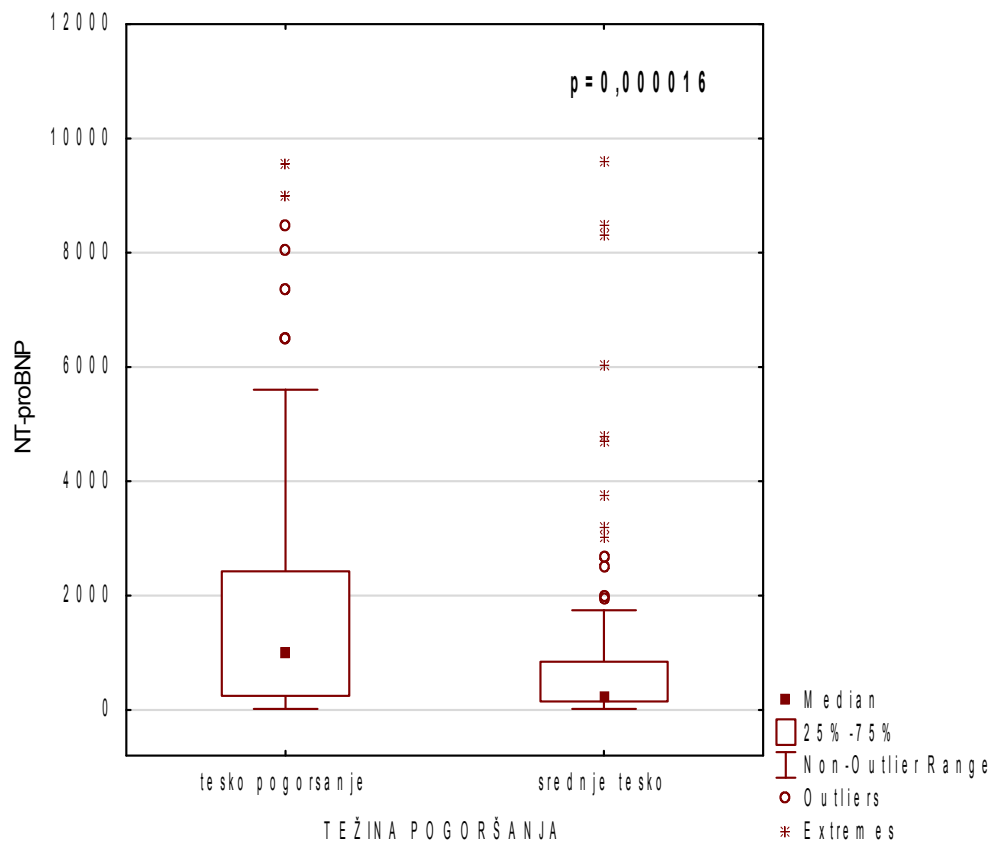
Svim pacijentima su u uzorku krvi određene vrednosti NT-proBNP i troponin I markera. Prosečna vrednost NT-proBNP markera je iznosila 1589,6 pg/ml \pm 2658,28 (IQR 15,00-23276,00). Vrednosti troponin I markera bile su u veoma malom opsegu intervala s izuzetkom jednog pacijenta, te je dobijena prosečna vrednost iznosila 0,10 \pm 0,66 (0,11-9,01). Podaci su prikazani u tabeli 17.

Tabela 17. Kardijalni biomarkeri, NT-proBNP i troponin u ispitivanoj populaciji

varijable	N	srednja	medijana	minimum	maximum	SD
NT-proBNP	209	1589,660	536,000	15,00000	23276,00	2658,285
Troponin I	209	0,102105	0,01000	0,01	9,01	0,668261

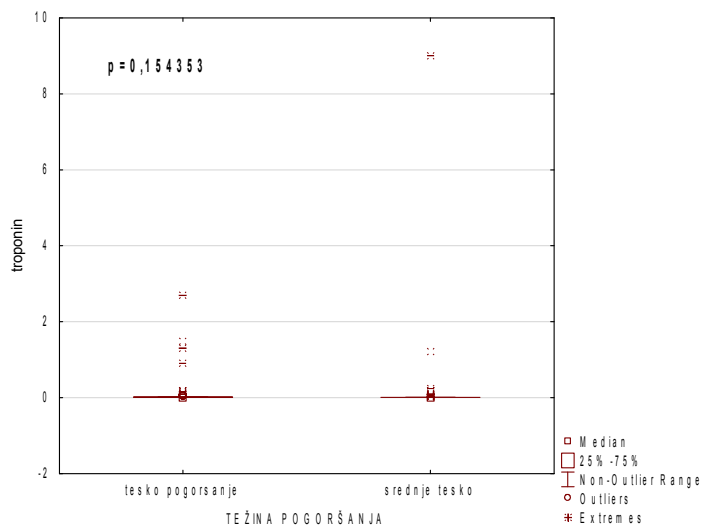
Dalje su vrednosti NT- proBNP i troponin markera analizirane prema određenim grupama u ispitivanoj populaciji pacijenata. Mann- Whitney testom poredjene su prosečne vrednosti NT-proBNP u odnosu na stepen pogoršanja (srednje teško i teško pogoršanje). Podaci su prikazani na grafikonu 13. Dokazana je statistički značajna razlika između vrednosti NT-proBNP markera kod pacijenata u srednje teškom u odnosu na pacijente u teškom pogoršanju HOBP-a ($p=0,000016$). Veće vrednosti ukazuju na teže pogoršanje bolesti. U srednje teškom pogoršanju vrednosti su bile bliže normalnim, odnosno referentnim vrednostima.

Grafikon 13. NT-proBNP marker i težina HOBP pogoršanja



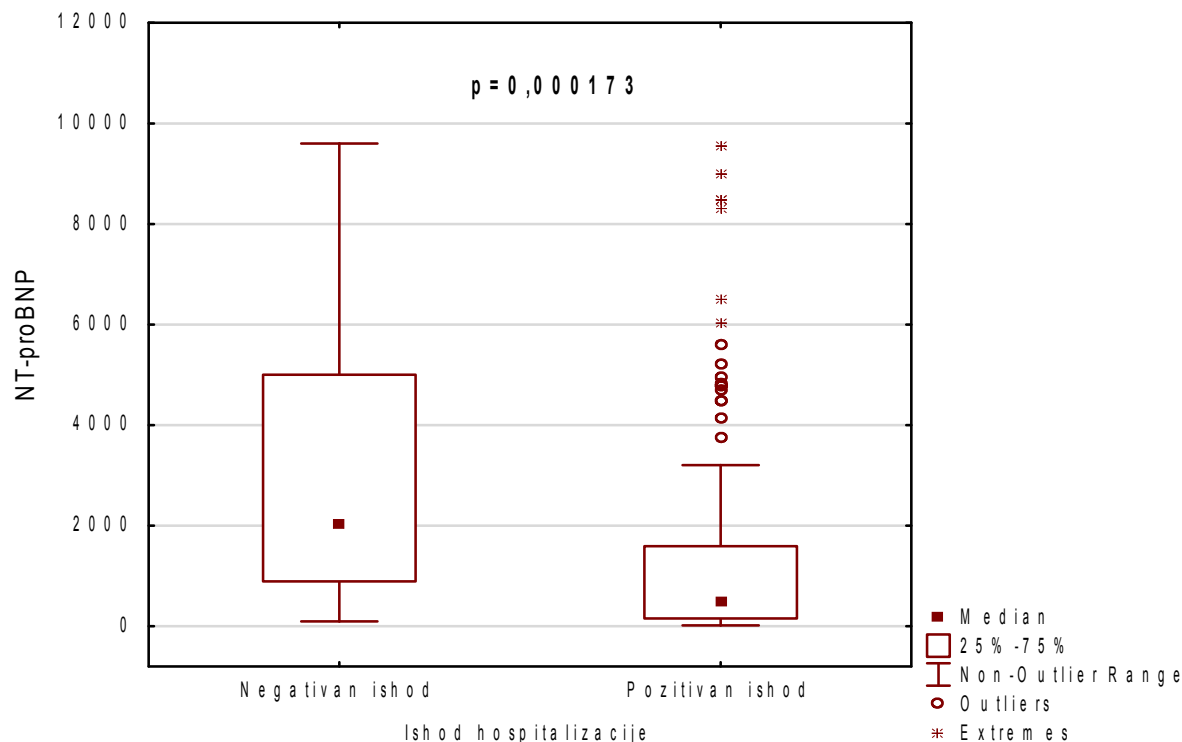
Za vrednosti troponin I markera u odnosu na težinu pogoršanja nije dobijena statistička značajnost (Grafikon 14).

Grafikon 14. Troponin i težina HOBP pogoršanja



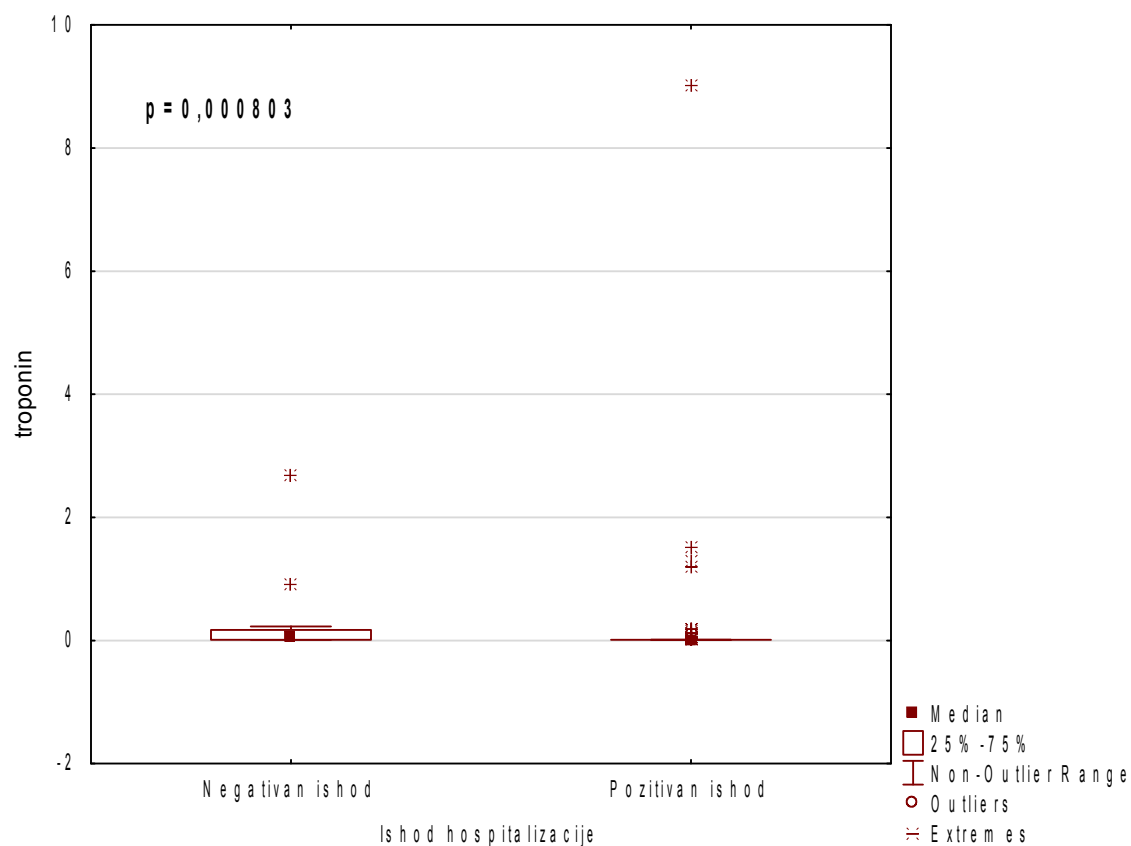
Vrednosti NT-proBNP i troponin I markera posmatrane su i u odnosu na ishod hospitalizacije odnosno preživljavanje (smrtnost). Mann-Whitney testom dobijena je statistički značajana razlika u vrednostima NT-proBNP-a medju grupama pacijenata koji su imali pozitivan u odnosu na pacijente sa negativnim ishodom hospitalizacije ($p=0,000173$). Dakle, u grupi pacijenata sa negativnim ishodom vrednosti NT-proBNP markera su bile više nego u grupi pacijenata sa pozitivnim ishodom. Srednje vrednosti NT-proBNP markera kod pacijenata koji su imali negativan ishod su se kretale oko 2000, dok su srednje vrednosti za pacijente sa pozitivnom ishodom bile bliže normalnim odnosno referentnim, uz nekoliko ekstremnih slučajeva (grafikon 15).

Grafikon 15. NT-proBNP i ishod hospitalizacije (pozitivan ili negativan)



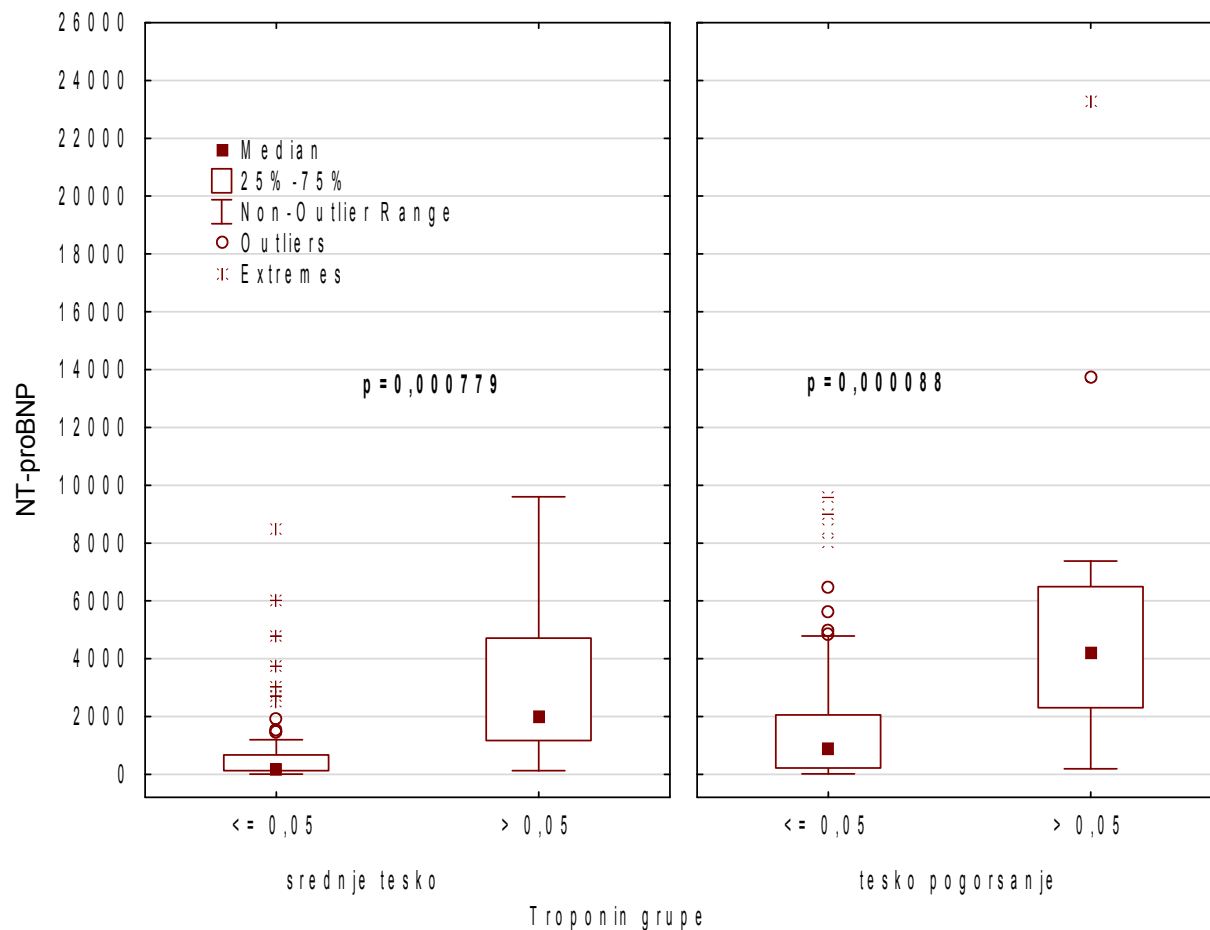
U slučaju troponina s obzirom na mali raspon vrednosti, uradjena je korekcija za vrednosti veće ili manje od 0,05. U tom slučaju dobijena je statistički značajna razlika izmedju grupa pacijenata sa pozitivnim i negativnim ishodom ($p=0,000803$) (Grafikon 16).

Grafikon 16. Troponin i ishod hospitalizacije (pozitivan ili negativan)

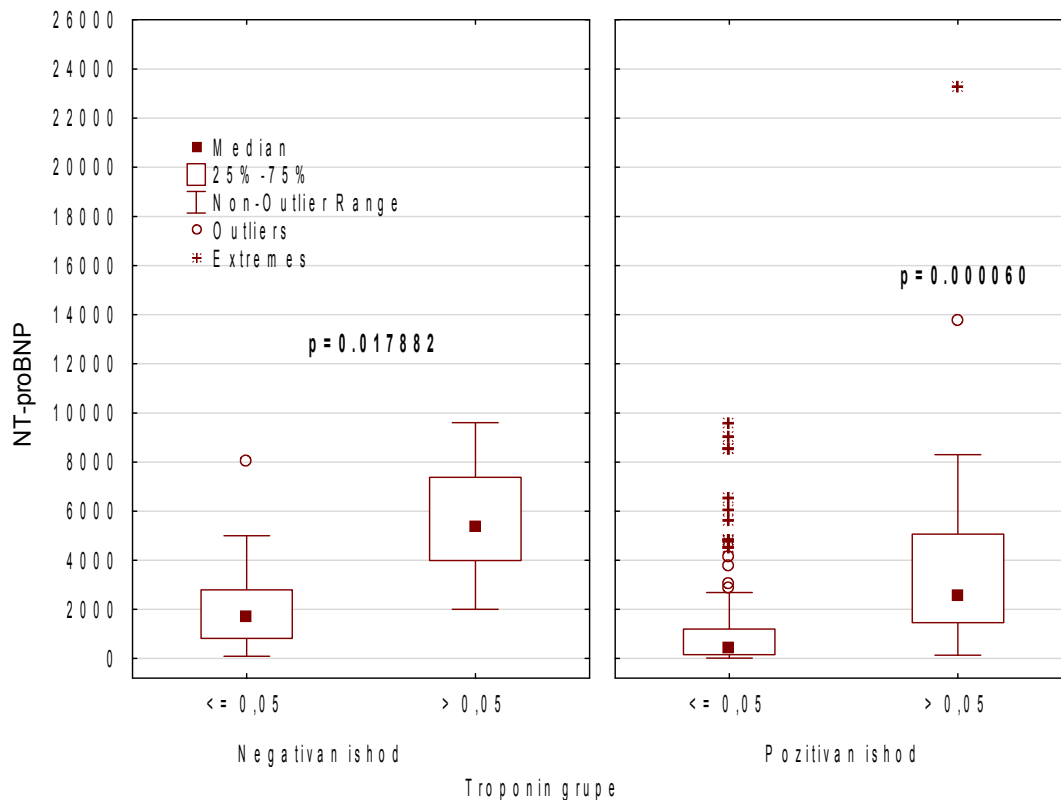


Još veća statistička značajnost dobija se kada se kombinuju obe varijable, NT-proBNP i troponin I, a potom porede sa stepenom težine pogoršanja. Isto je uradjeno i u odnosu na ishod hospitalizacije. Rezultati su prikazani na grafikonima 17 i 18. Dakle, kombinovanje ovih markera u proceni težine pogoršanja i ishoda hospitalizacije ima veći prognostički značaj nego kada se posmatra svaki parameter pojedinačno.

Grafikon 17. NT-proBNP i troponin I u odnosu na težinu pogoršanja



Grafikon 18. NT-proBNP i troponin u odnosu na ishod hospitalizacije (preživljavanje)

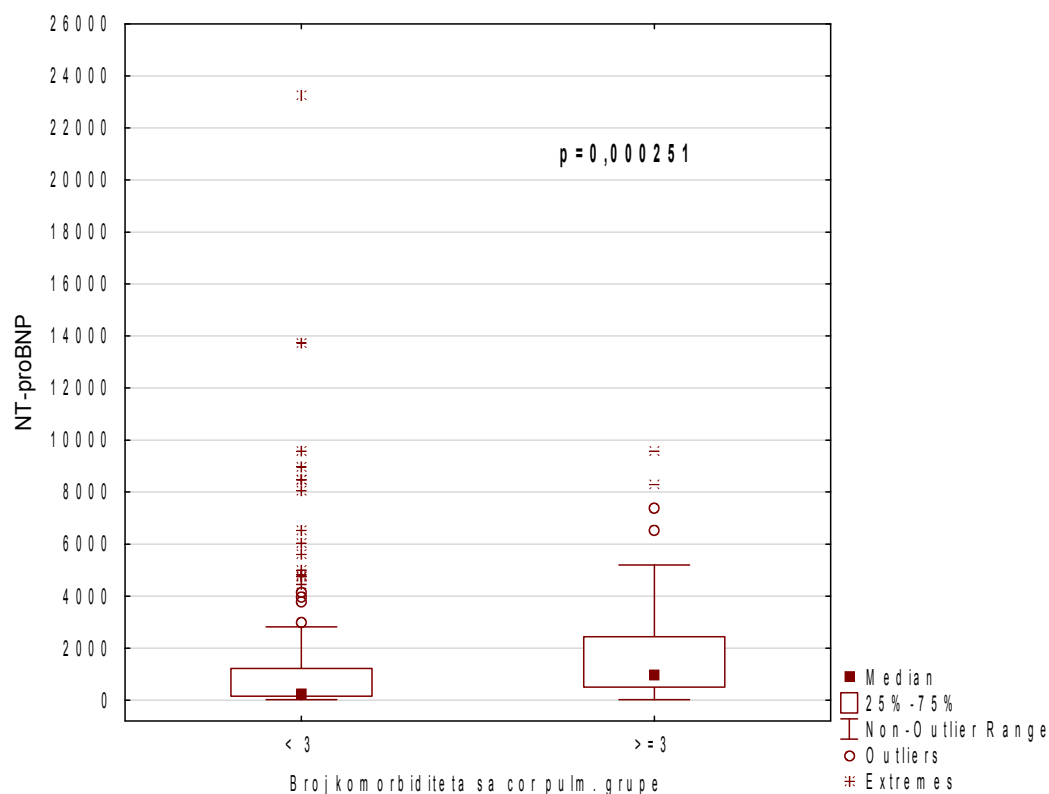


Mann-Whitney testom utvrđene su statistički značajne razlike izmedju pacijenata koji su imali manje ili više od tri komorbiditeta, u odnosu na NT-proBNP marker. Pacijenti sa više od tri komorbiditeta imali su i veće vrednosti NT-proBNP markera ($p=0,000251$; $U=3410,500$) (tabela 18; grafikon 19) čak i kada je korekcija uradjena sa grupom pacijenata bez cor pulmonale (HPS).

Tabela 18. Vrednosti NT-proBNP markera u odnosu na broj komorbiditeta

variable	Mann-Whitney U Test						
	Rank Sum< 3	Rank Sum >=3	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value
NT-proBNP	12863,50	9081,500	3410,500	-3,66086	0,000251	-3,66126	0,000251

Garfikon 19. NT-proBNP i broj komorbiditeta

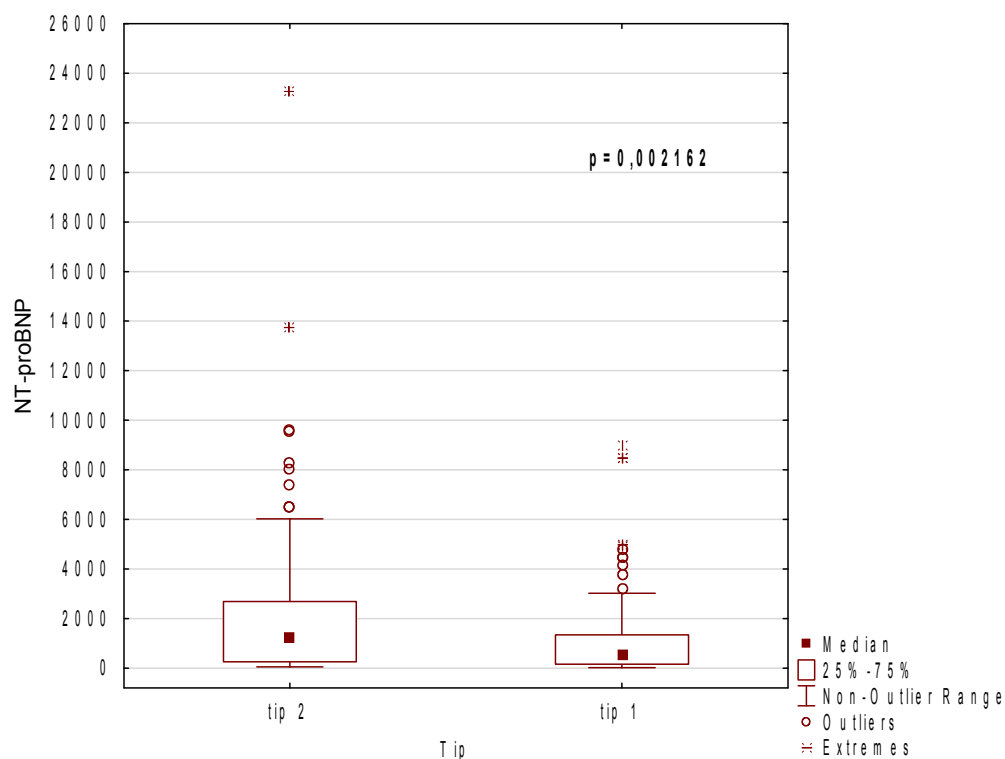


Mann-Whitney testom pokazana je i zavisnost izmedju tipa 1 i tipa 2 respiratorne insuficijencije u odnosu na NT-proBNP marker. Pacijenti sa tipom 2 (hiperkapnijskom respiratornom insuficijencijom) imali su veće vrednosti NT-proBNP markera što je bilo statistički značajno ($p = 0,00216$) (tabela 19; grafikon 20).

Tabela 19. NT-proBNP i respiratorna insuficijencija

variable	Mann-Whitney U Test						
	Rank Sum tip 1	Rank Sum tip 2	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value
NT-proBNP	8076,000	8214,000	2925,000	-3,06703	0,002162	-3,06732	0,002160

Grafikon 20. NT-proBNP i respiratorna insuficijencija

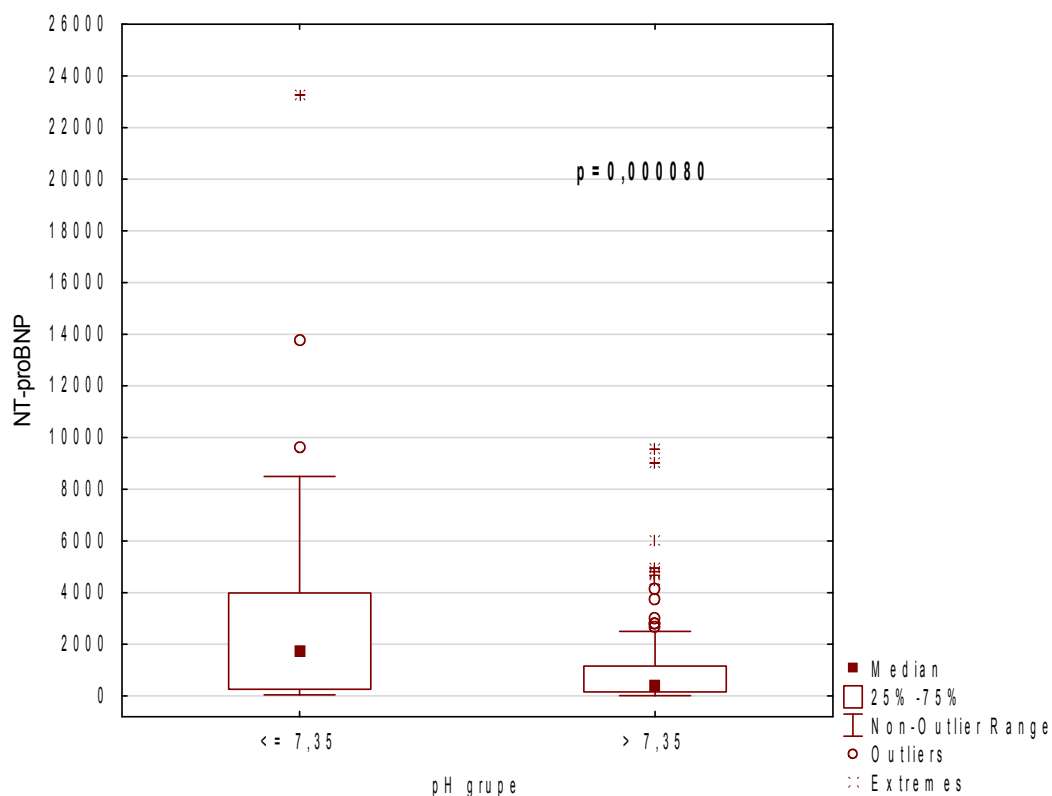


Kod pacijenata sa respiratornom acidozom takodje je dokazana statistička značajnost u odnosu na vrednosti NT-proBNP markera ($p=0,00008$) (tabela 20; grafikon 21). Pacijenti sa težom respiratornom acidozom imali sui više vrednosti NT-proBNP markera.

Tabela 20. NT-proBNP i respiratorna acidoza

variable	Mann-Whitney U Test						
	Rank Sum $\leq 7,35$	Rank Sum $> 7,35$	U	Z	p-value	Z adjusted	p-value
NT-proBNP	7973,000	13972,00	2946,000	3,943599	0,000080	3,944028	0,000080

Grafikon 21. NT-proBNP i respiratorna acidoza



Kod svih pacijenata u toku prvih 48 časova po prijemu u bolnicu radjen je osnovni transtorakalni ehokardiografski pregled pre svega u cilju procene sistolne ili dijasolne funkcije levog srca. Pacijenti kod kojih se ova procena nije mogla uraditi iz nekog razloga su već prethodno bili isključeni iz studije. Kod ostalih 209 pacijenata zabeležen je i kvalitet ehokardiografskog nalaza. Kvalitet eho zapisa nije statistički posmatran u odnosu na dalja ispitivanja.

Tabela 21. Kvalitet ehokardiografskog nalaza

Kvalitet eho zapisa	N	%
dobar	133	63.64
srednje dobar	52	24.88
loš	24	11.48

Na osnovu kliničke procene i ehokardiografskog zapisa pacijenti su dalje razvrstani u četiri grupe (tabela 22):

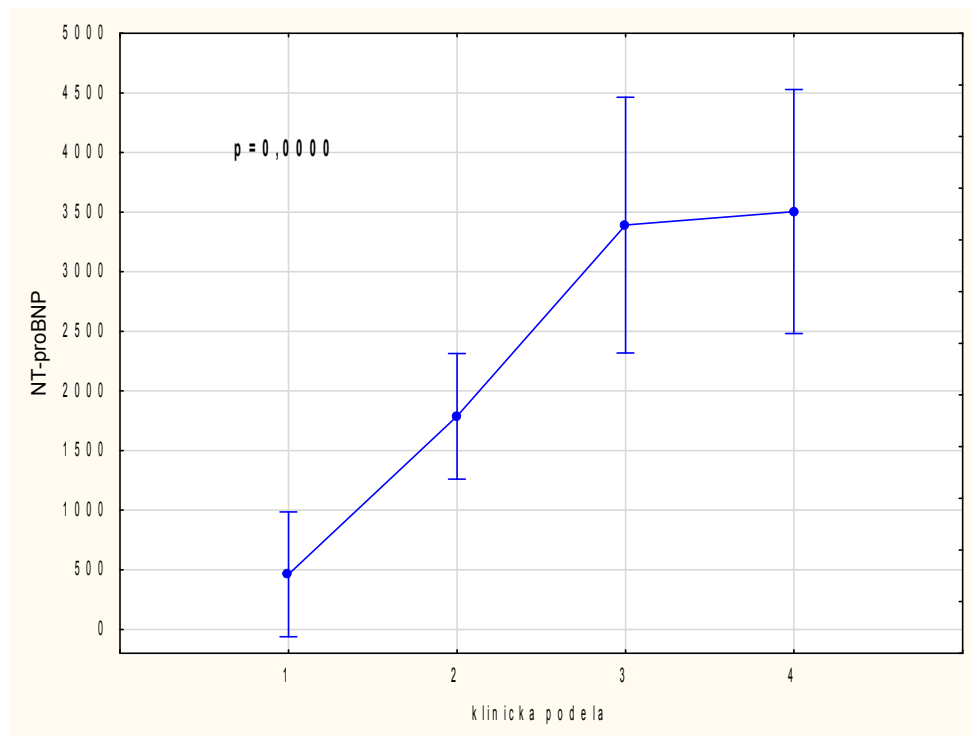
Tabela 22. NT-proBNP i podela na osnovu kliničke procene i ehokardiografskog zapisa

podela	NT-proBNP					
	N	prosek	medijana	minimum	maximum	SD
HOBP sa cor pulmonale i očuvanom EF*	83	1788.60	892.00	15.00	23276.00	3118.69
HOBP bez cor pulmonale i sa očuvanom EF*	84	462.57	186.00	20.00	4139.00	742.79
HOBP bez cor pulmonale i sa smanjenom EF*	22	3504.46	2475.50	311.00	13750.00	3367.94
HOBP sa cor pulmonale i smanjenom EF*	20	3391.55	2357.00	159.00	9600.00	2642.65

*cor pulmonale- hronično plućno srce; EF- ejectiona frakcija leve komore

Analizom varijanse utvrđeno je da postoje statistički značajne razlike u srednjim vrednostima NT-proBNP markera između gore navedenih grupa ($p=0,000$). Dokazana je i statistički značajna razlika među grupama koje su imale smanjenu ejectionu frakciju leve komore (3 i 4) u odnosu na grupe sa očuvanom ejectionom frakcijom leve komore (1 i 2). Rezultati su prikazani na grafikonu 22.

Grafikon 22. NT-proBNP i podela u odnosu na kliničku procenu i ehokardiografski nalaz



Grupe koje se razlikuju su prikazane i u tabeli 23.

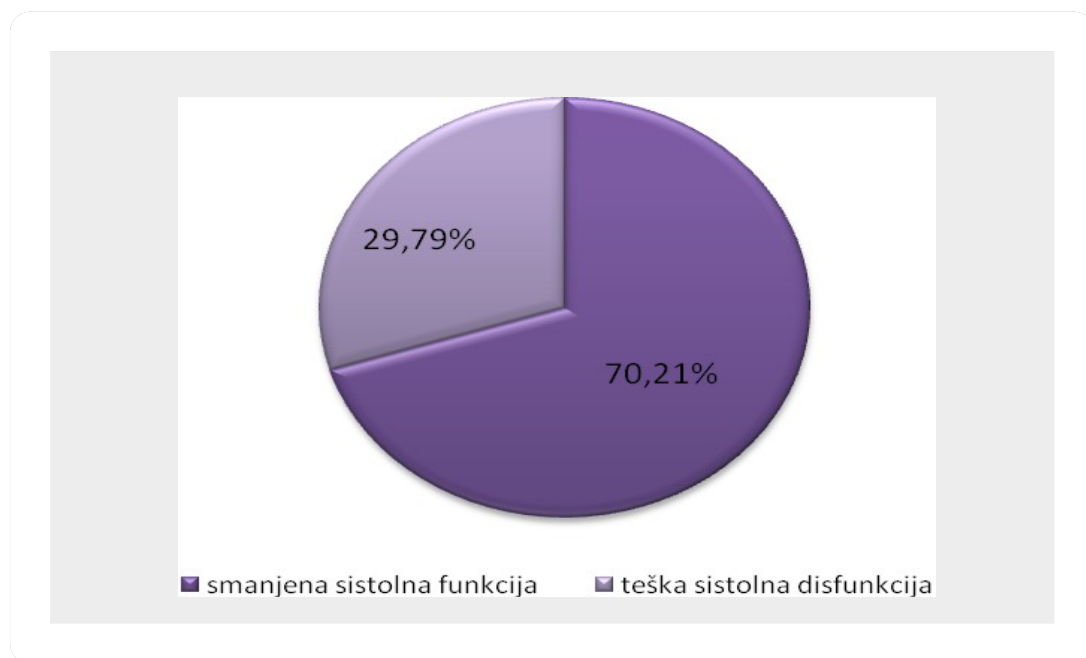
Tabela 23. NT-proBNP i odnos prema HOBP grupama

Duncan test; variable NT-proBNP Approximate Probabilities for Post Hoc Tests Error: Between MS = 5923E3, df = 205.00					
	klinicka podela	1	2	3	4
1	HOBP bez cor pulmonale i sa očuvanom EF*		0.025763	0.000012	0.000003
2	HOBP sa cor pulmonalne i očuvanom EF*	0.025763		0.007042	0.005473
3	HOBP sa cor pulmonale i smanjenom EF*	0.000012	0.007042		0.849433
4	HOBP bez cor pulmonale i sa smanjenom EF*	0.000003	0.005473	0.849433	

*cor pulmonale- hronično plućno srce; EF- ejectionna frakcija leve komore

Sistolna disfunkcija, odnosno smanjena sistolna funkcija miokarda leve komore, utvrđena je kod 47 (22%) pacijenata dok je kod 162 (77%) ista procenjena kao očuvana (grafikon 23). Od 47 pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve komore, kod 33 (70,21%) pacijenata je ona okarakterisana kao lako umanjena (EF 30-50%), a kod 14 (29,79%) pacijenata kao teška sistolna disfunkcija sa EF manjom od 30% .

Grafikon 23. Sistolna disfunkcija leve komore kod pacijenata sa HOBP-om

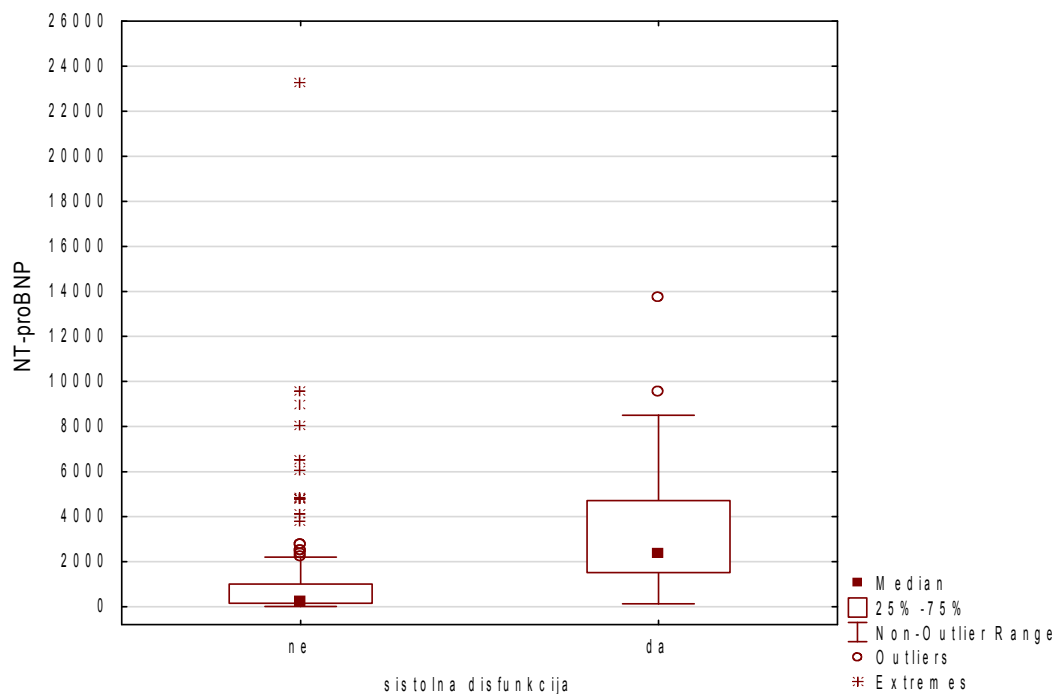


Poredjene vrednosti NT-proBNP markera u odnosu na sistolnu disfunkciju levog srca kod posmatranih pacijenata pokazale su statistički značajnu razliku što je prikazano u tabeli 24 i na grafikonu 24.

Tabela 24. Sistolna disfunkcija leve komore i NT-proBNP

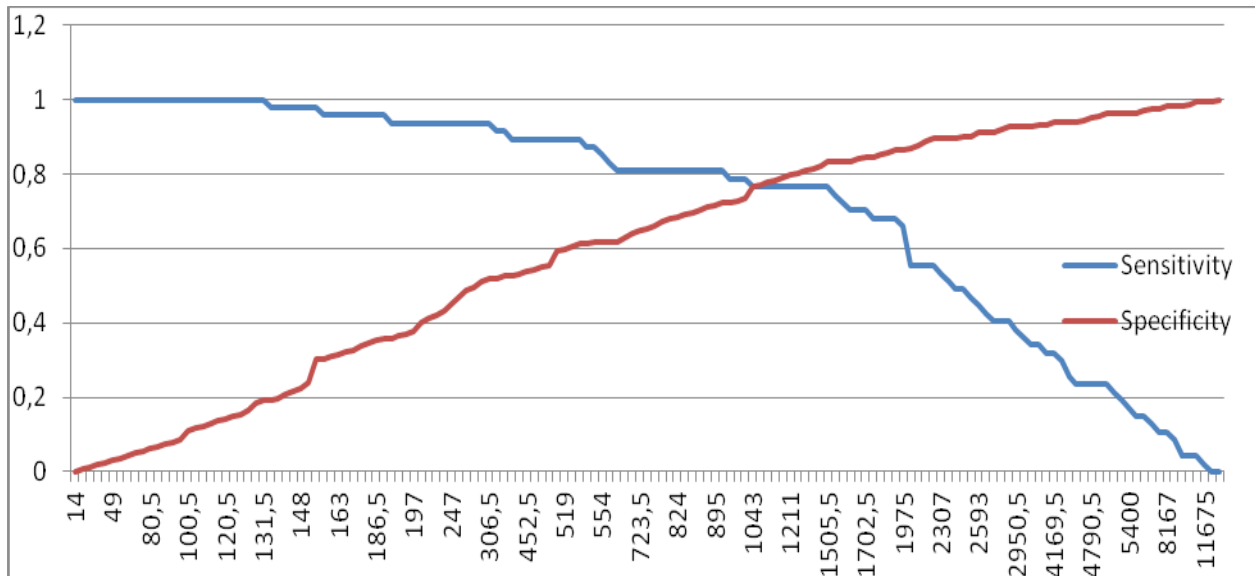
sistolna disfunkcija	NT-proBNP					
	N	prosek	medijana	minimum	maximum	SD
ne	162	1092.506	300.0000	15.00000	23276.00	2365.906
da	47	3303.255	2400.000	132.0000	13750.00	2913.898

Grafikon 24. NT-proBNP i sistolna disfunkcija leve komore



Ako se vrednost NT-proBNP markera posmatra kao test za pojavu sistolne disfunkcije levog srca, analizom senzitivnosti i specifičnosti može se odrediti i granična tzv cut off vrednost pri kojoj NT-proBNP marker ima najveću specifičnost i senzitivnost u proceni ove pojave. U našem istraživanju ova vrednost je iznosila 1505 pg/l (grafikon 25).

Grafikon 25. Specifičnost i senzitivnost NT-proBNP markera kao testa za pojavu sistolne disfunkcije levog srca u ispitivanoj populaciji



U tabeli 25. prikazane su i ostale karakteristike NT-proBNP markera u odnosu na pojavu sistolne disfunkcije levog srca koje su dobijene daljom analizom, odnosno prikazane su pored specifičnosti i senzitivnosti testa, pozitivna i negativna prediktivna vrednost u odnosu na već prethodno pomenutu “cut off” vrednost.

Tabela 25. Karakteristike NT-proBNP markera u pojavi sistolne disfunkcije levog srca

	Vrednost %	Donja granica %	Gornja granica %
Senzitivnost	76.60	64.55	88.64
Specifičnost	83.33	77.62	89.04
Pozitivna prediktivna vrednost	57.14	44.99	69.30
Negativna prediktivna vrednost	92.47	88.21	96.73
Ukupna tačnost testa	81.82	76.62	87.02

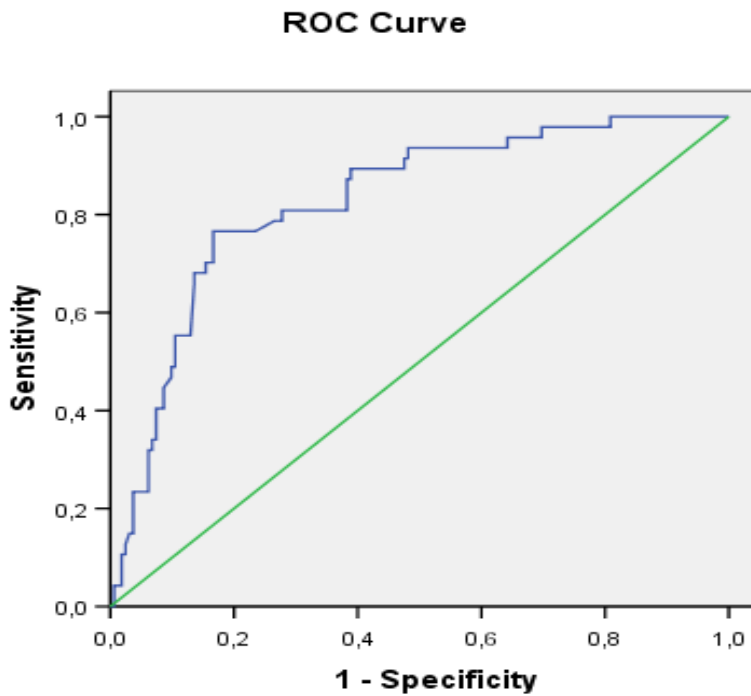
Univarijantnom logističkom regresijom određena je veza između vrednosti NT-proBNP markera i pojave sistolne disfunkcije. Rezultati su prikazani u tabeli 26.

Tabela 26. NT-pro BNP i sistolna disfunkcija

	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)=O R	95,0% I.P. za EXP(B)	
						Donja granica	Gornja granica
NTproBNP	0,0003209	0.000076465	17,622	0,000	1,000321	1,000171	1,000471
Constant	-1,826	0,228	64,124	0,000	0,161		

Ovako dobijeni rezultati značili bi da ako se vrednosti NT-proBNP povećaju za 1000, šanse za pojavu sistolne disfunkcije se povećavaju za 38% (OR=1,38). Na osnovu izračunatog modela određena je ROC kriva, koja je prikazana na grafikonu 26.

Grafikon 26. ROC kriva za NT-proBNP i pojavu sistolne disfunkcije levog srca.



AUC (površina ispod krive) je ispod 0,827 što govori u prilog tome da je model dobar kao test za procenu pojave sistolne disfunkcije levog srca na osnovu postavljenih parametara.

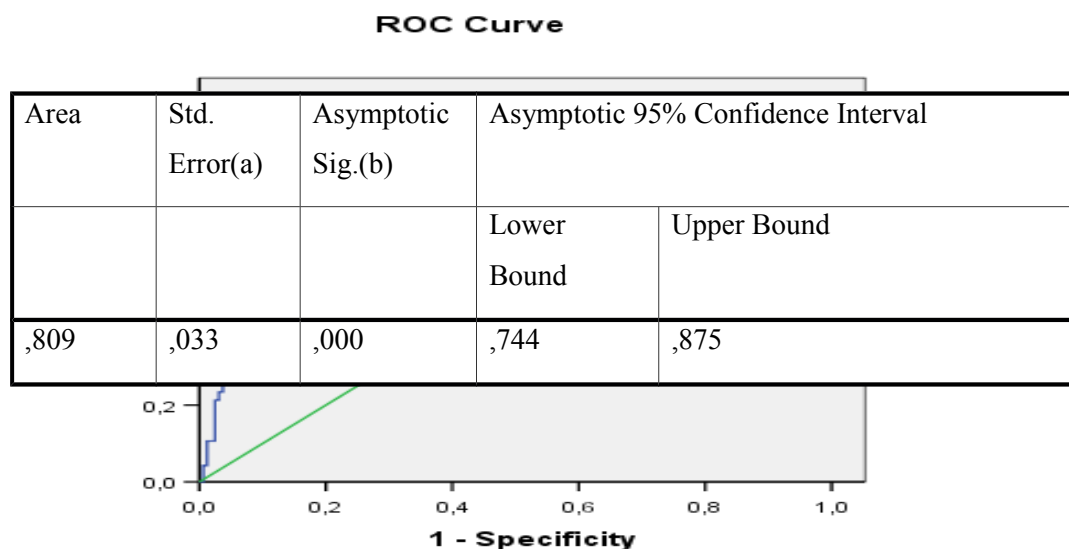
Multivarijantnom logističkom regresijom napravljen je model za predikciju pojave sistolne disfunkcije, koji je prikazan u tabeli 27.

Tabela 27. Korigovane vrednosti u odnosu na sistolnu disfunkciju levog srca

	Koeficijent	Značajnost p-vrednost	Odds ratio	95% Interval poverenja za odds ratio	
				Donji	Gornji
NTproBNP	0,000257	0,001	1,000257	1,000108	1,000406
Kreatinin					
<=150	Referentna vrednost				
> 150	0,018	0,985	1,018	0,167	6,185
Apsolutna aritmija					
ne	Referentna vrednost				
da	0,960	0,033	2,612	1,082	6,303
Starost					
<= 75	Referentna vrednost				
> 75	-0,113	0,814	0,893	0,349	2,284
BMI					
< 35	Referentna vrednost				
>= 35	-0,028	0,973	0,972	0,191	4,950
Constant	-1.848	0,000	0,158		

Jedino su vrednosti NT-proBNP i apsolutna aritmija bile statistički značajne kao nezavisni faktori. AUC je 0,809 (grafikon 27) što govori u prilog tome da je model dobar . Godine starosti, vrednosti kreatinina i BMI nisu pokazale statističku značajnost u ovom testu.

Grafikon 27. ROC kriva za korigovane vrednosti



Mann-

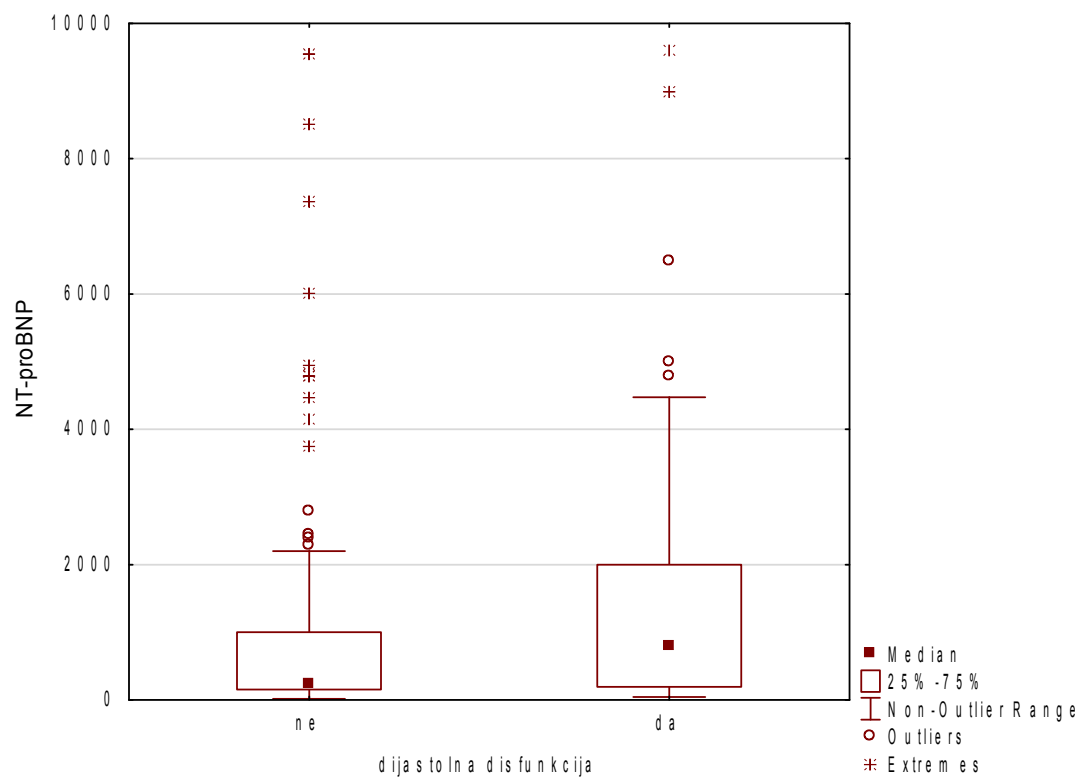
Whitney testom utvrđeno je da se vrednosti NT-proBNP-a statistički značajno razlikuju i kod pacijenata koji su imali i koji nisu imali dijastolnu disfunkciju levog srca ($p=0,009705$) (tabela 28 i grafikon 28). Pacijenti koji nisu imali dijastolnu disfunkciju levog srca imali su niže vrednosti NT-proBNP markera. Nije radjena statistička procena u odnosu na stepen dijastolne disfunkcije levog srca u ovom istraživanju iako je zabeleženo da je najveći broj pacijenata imao dijastolnu disfunkciju tipa usporene relaksacije 58 (27%). Dijastolna disfunkcija levog srca nije se mogla odrediti kod 38 (18%) pacijenata a najčešći razlog tome je bila prisutna aritmija apsoluta..

Tabela 28. Dijastolna disfunkcija levog srca i NT-proBNP marker

dijastolna disfunkcija	NT-proBNP					
	N	prosek	medijana	minimum	maximum	SD
ne	108	1056,07	244,00	15,00	9557,00	1792,29
da	63	1824,62	800,00	44,00	23276,00	3389,67
ND*	38	2716,66	1900,00	13,00	13750,00	2992,1

*ND- nije mogla biti odredjena

Grafikon 28. NT-proBNP i dijastolna disfunkcija levog srca



7. Diskusija

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) bez obzira na sve preventivne i strategijske mere lečenja i dalje predstavlja veliki socioekonomski problem pre svega usled čestih egzacerbacija odnosno pogoršanja bolesti. Iako prepoznate kao važan događaj koji može značajno narušiti prirodni tok osnovne bolesti još uvek se dosta diskutuje o načinu definisanja, gradaciji i monitoringu egzacerbacija, ali i etioloških faktora koji mogu biti okidači pogoršanja. Veliki broj studija poslednje dve decenije posvećen je ispitivanjima uticaja egzacerbacija na kvalitet života i smrtnost u ovoj populaciji bolesnika (1,-6).

Detekcija visoko rizičnih pacijenata, a zatim i stratifikacija rizika omogućavaju brzo i adekvatno reagovanje odnosno zbrinjavanje ovih pacijenata u terapijskom smislu. Postoji velika potreba za biomarkerima ili drugim testovima koji bi služili brzoj detekciji i orijentaciji u smislu određivanja stepena težine egzacerbacije kao i mesta zbrinjavanja ovih pacijenata (vanbolnički, bolnički, bolnički u ICU) (19,24).

Kardiovaskularne bolesti prepoznate su kao jedan od najčešćih komorbiditeta kod HOBP pacijenata. One su ujedno i najčešći uzrok egzacerbacija u ovoj populaciji bolesnika.

Primarni cilj naše studije je bilo određivanje osnovnih kardijalnih biomarkera, NT-proBNP i troponin I markera, i njihovog uticaja na tok i ishod akutne egzacerbacije HOBP-a. Studijom je obuhvaćeno 209 konsektivnih pacijenata koji su zbog egzacerbacije HOBP-a hospitalizovani u Institutu za plućne bolesti Vojvodine. Prema stepenu težine pogoršanja svi pacijenti su podeljeni u dve grupe, srednje teško (grupa 1) i teško pogoršanje (grupa 2). Stepenu težine pogoršanja određen je pre svega na osnovu kliničkih parametara (procene ordinirajućeg lekara) i dalje na osnovu ostalih relevantnih podataka (FEV1 manji od 50%, jedan ili više simptoma pogoršanja - dispnea, kašalj, produktivno iskašljavanje; više od tri komorbiditeta, više od tri hospitalizacije godišnje, respiratorna acidoza sa $\text{pH} < 7.35$, potreba za mehaničkom ventilacijom- invazivnom ili neinvazivnom). Svi podaci su dalje poredjeni u odnosu na NT-proBNP i troponin marker. Kao sekundarni cilj istraživanja određena je "cut off" vrednost NT-proBNP markera koja je pokazala najveću specifičnost i senzitivnost prilikom ukrštanja

pacijenata koji su imali i koji nisu imali sistolnu disfunkciju leve komore istovremeno u trenutku egzacerbacije osnovne bolesti što je verifikovano ehokardiografskom procenom.

Većina posmatranih pacijenata u našem istraživanju je bila muškog pola 131 (61%), prosečne starosti $69,7 \pm 8,4$ godina. Osnovni demografski podaci u našem istraživanju saglasni su sa podacima iz literature. Nije bilo većih razlika medju posmatranim grupama pacijenata (131).

U odnosu na frekvencu hospitalizacija, u našem istraživanju najveći broj pacijenata je imao više od jedne hospitalizacije u posmatranih godinu dana 133 (66%). Što se tiče dužine trajanja osnovne bolesti kod 25 (12%) pacijenata bolest je bila novootkrivena, dakle oni prilikom prijema u bolnicu nisu imali od ranije postavljenu dijagnozu HOBP-a. Najviše je bilo pacijenata sa preko 5 godina trajanja bolesti 78 (37%), a 49 (23%) je imalo i preko 10 godina HOBP. Ovakvi podaci ukazuju na sve bolju dijagnostikovanost HOBP-a, pre svega ambulantno, u opštoj populaciji. Procenat od 12% čine pacijenti koji su bili nedovoljno jasni i upućeni u tercijernu zdravstvenu ustanovu radi dalje dijagnostike i lečenja. Iako je to i dalje verovatno samo vrh ledenog brega u dijagnostici HOBP-a jasan epidemiološki zaključak se na osnovu ovih podataka ne može izvući. S druge strane, sve je veći broj pacijenata sa preko 10 godina istorije HOBP-a koji imaju veći broj egzacerbacija i samim tim lošiju prognozu bolesti (118-120).

Egzacerbacije HOBP-a su ne toliko česte u ranijim stadijumima bolesti koliko više u uznapređovalom HOBP-u. Iako je ISOLDE studija na primer pokazala da 20% pacijenta sa umereno- teškom do teškom HOBP u prve tri godine nisu imali značajnije egzacerbacije bolesti (14, 122-124) druge studije pokazale su opozit. U većini ostalih studija egzacerbacije su bile vezane za treći i četvrti stadijum bolesti (121-124). Prema aktuelnim smernicama pacijenti sa učestalim egzacerbacijama čine poseban fenotip. Ovi pacijenti imaju značajno smanjen kvalitet života, povećan mortalitet i brže smanjenje odnosno propadanje plućne funkcije u odnosu na FEV1. Identifikacija ove grupe pacijenata je stoga veoma važna za njihovo dalje zbrinjavanje i lečenje. Kod ove grupe pacijenata prevencija egzacerbacija je najznačajnija strategija lečenja. *Soler-Catalunya i saradnici* su u svojoj studiji jasno pokazali da je ishod HOBP hospitalizovanih pacijenata u smislu preživljavanja vezan za učestalost i intenzitet egzacerbacija i da su pacijenti bez egzacerbacija imali značajno bolje preživljavanje u odnosu na pacijente sa učestalim egzacerbacijama, kao i manji broj hospitalizacija odnosno poseta urgentnom centru usled pogoršanja (117-120).

Veliki broj hospitalizovanih HOBP pacijenata osim jedne ima i više komorbiditeta odnosno pridruženih bolesti. Da li samo broj ili i vrsta komorbiditeta utiču na tok i ishod osnovne bolesti i da li se to može kvantitativno odrediti na neki način pitanja su mnogobrojnih studija. Lista komorbiditeta uvećava se sa brojem istraživanja poslednjih godina (120-125).

U našem istraživanju veliki broj pacijenta (22%) je imao više od tri komorbiditeta i to je pokazalo statistički značajan uticaj na težinu pogoršanja, ali i smrtnost u ispitivanoj populaciji. Od toga procenta u najvećem broju su bile prepoznate kardiovaskularne bolesti, arterijska hipertenzija (75,6%) i hronična srčana insuficijencija (21,5%), na prvom i drugom mestu. Od ostalih komorbiditeta, slično podacima iz literature kao učestali zabeleženi su: dijabetes melitus, gastrointestinalni poremećaji, depresija i gojaznost.

Intrahospitalni mortalitet pacijenata koji su u bolnicu primljeni zbog hiperkapnijske respiratorne insuficijencije sa respiratornom acidozom se kreće oko 10%. Ovaj procenat mortaliteta se drastično povećava na 40% kod pacijenata koji su imali potrebu za mehaničkom ventilacijom i prijemom u jedinicu intenzivne nege. Pacijenti hospitalizovani u jedinicu intenzivne nege imaju 43 do 46% rizik jednogodišnjeg preživljavanja. Invazivna mehanička ventilacija je mera primene kod pacijenata sa pogoršanjem hipoksemije, hiperkapnije ili respiratorne acidoze uprkos svim primenjenim medikamentoznim i neinvazivnim merama (126, 127).

U našoj studiji intrahospitalni mortalitet je iznosio 9,3%. U studiji nisu analizirani pacijenti koji su inicijalno primljeni u jedinicu intenzivne nege, koji su bili intubirani i mehanički ventilirani. Pacijenti kod kojih je primenjena neinvazivna mehanička ventilacija odmah po prijemu u bolnicu ili naknadano nakon kratkotrajne kliničke opservacije i terapije, uvršćeni su u studiju.

Connors i saradnici su posmatrali intrahospitalni mortalitet u svojoj studiji na 1016 pacijenata koji su bili hospitalizovani zbog HOBP egzacerbacije. Intrahospitalni mortalitet je iznosio 11% a mortalitet nakon jednogodišnjeg praćenja i dvodogodnji mortalitet nakon hospitalnog lečenja 43 i 49% retrospektivno. Vreme preživljavanja je bilo nezavisan prognostički faktor u odnosu na težinu bolesti, BMI, starost i druge varijable. Soler-Catalunya i saradnici su u svojoj studiji jasno pokazali da je ishod HOBP hospitalizovanih pacijenata u smislu preživljavanja vezan za učestalost i intenzitet egzacerbacija i da su pacijenti bez prethodno

zabeleženih egzacerbacija imali bolje preživljavanje u odnosu na pacijente sa učestalim egzacerbacijama, kao i manji broj hospitalizacija ili poseta urgentnom centru usled pogoršanja (117, 128). NETT studija je pokazala značaj u predikciji mortaliteta funkcionalnih markera kao što su BODE score i šestominutni test opterećenja (6MWT).

Prepoznavanje faktora rizika važan je preduslov za brzo i adekvatno lečenje .

Mnogobrojne studije unazad dve decenije izmedju ostalog proučavale su potencijalne faktore rizika i njihov uticaj na preživljavanje. Medju njima najpoznatije bile su: Lung Health Study (LHS), Towards a Revolution in COPD Health (TORCH), Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium (UPLIFT), European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (EUROSCOP), and Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease (ISOLDE) (119-124). Najčešći prepoznati faktori rizika vezano za smrtni ishod u ovoj populaciji bolesnika su bile kardiovaskularne bolesti, koronarna bolest srca i kongestivna srčana insuficijencija. Pre nego sama respiratorna insuficijencija usled akutizacije i hronične opstruktivne bolesti pluća, ove bolesti su bile uzrok smrtnog ishoda u navedenim studijama (128-135) .

Kardiovaskularne bolesti su dakle nesumnjivo medju najčešćim komorbiditetima, odnosno pridruženim bolestima u populaciji bolesnika sa HOBP-om. Da li je intenzivirana dijagnostika i češće razmišljanje u ovom pravcu doprinelo tome ili je to zaista stvaran slučaj pitanje je daljih studija. Prema ranijim epidemiološkim podacima kardiovaskularne bolesti u populaciji pacijenata sa HOBP-om su bile prepoznate, ali ne i dovoljno opservirane u smislu identifikacije pojedinačnih faktora rizika. Učestalost kardiovaskularnih komorbiditeta kod pacijenata sa HOBP-om se kreće od 10-55%, ali je učestalost pojedinačnih kardiovaskularnih bolesti znatno veća kada se posmatraju pojedinačno (136-140).

U našoj studiji 158 (75%) pacijenata je imalo arterijsku hipertenziju, 23 (11%) koronarnu bolest srca i 45 (21,5%) hroničnu srčanu insuficijenciju. Dobijeni podaci su nešto viši u odnosu na podatke iz literature gde se zastupljenost arterijske hipertenzije na primer kreće izmedju 40 i 60%. Više vrednosti sistolnog arterijskog pritiska nadjene su kod osoba starije životne dobi i u tom slučaju predstavljaju faktor lošeg ishoda egzacerbacije. (135,136)

Bursi i saradnici su identifikovali u svojoj studiji HOBP pacijente sa akutnim infarktom miokarda koji su imali značajno lošije petogodišnje preživljavanje u poredjenju sa pacijentima bez HOBP-a, 46% prema 68% (95% CI 41–52% HR 1.30, 95% CI 1.10–1.54). VALIANT studija je pokazala slične rezultate kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom sa ili bez HOBP-a gde je ukupan mortalitet iznosio 1.14, 95% CI 1.02–1.28 (135). Takodje je utvrđeno da pacijenti kod kojih je planirana koronarno arterijska bypass hirurgija imaju povišen rizik smrtnosti ukoliko imaju i pridruženu HOBP (137). Stepem rizika određen je težinom bolesti. Multidisciplinarni pristup i adekvatan peri i postoperativni monitoring ovde igraju značajnu ulogu (135-137). Povećana smrtnost pacijenata sa HOBP-om nakon kardiohirurške intervencije može biti uzrokovana i manje agresivnim tretmanom osnovne bolesti, odnosno subdoziranja i jedne i druge bolesti usled preklapanja. Posebno su interesantne studije koje su pratile upotrebu beta blokatora ali i antikoagulantne terapije u ovoj populaciji bolesnika (138,139) Upotreba beta blokatora dokazano utiče na smanjenje smrtnosti. Oralna antikoagulantna terapija preporučena je kod pacijenata sa hroničnim plućnim srcem kao posledicom HOBP-a i plućnom hipertenzijom (nivo preporuka B) (139-141).

U jednoj kohortnoj analizi koju su sproveli *Garcia-Aymerich i saradnici* sa 342 pacijenta koji su zbog akutne egzacerbacije HOBP-a bili hospitalizovani po prvi put, identifikovano je tri grupe pacijenata na osnovu kliničkih, funkcionalnih i daljih imaging metoda procene. Period praćenja je bio 4 godine. U grupi 1 obeleženoj kao teška HOBP, egzacerbacija bilo je n=126, 37% pacijenata; u grupi 2 n=125, 37% pacijenata što je okarakterisano kao umereno teška (eng. moderate) HOBP egzacerbacija, a u grupi 3 n=91, 27%. Tokom perioda praćenja grupa 1 je imala češće hospitalizacije zbog HOBP pogoršanja (hazard ratio [HR]=3.28, p<0.001) i veći sveukupan mortalitet (HR=2.36, p=0.018) u odnosu na grupu 2, dok je grupa 3 imala češći broj hospitalizacija zbog kardiovaskularnih događaja (HR=2.87, p=0.014). (142)

Slične studije pokazale su takodje da postoji povezanost između kardijalnih troponina i HOBP egzacerbacije u odnosu na intrahospitalni mortalitet. U studiji *Chang i saradnici* objavljenoj 2011 godine u Thoraxu vrednosti kardijalnih troponina su bile značajno povišene kod pacijenata hospitalizovanih usled akutne egzacerbacije HOBP-a. *Harvey i saradnici* su takodje pokazali da povišen nivo troponina u serumu ukazuje i na težinu HOBP pogoršanja. U studiji *Martins i saradnici* povišen nivo troponina nađen je kod značajnog broja pacijenata čije je

stanje zahetevalo primenu neinvazivne mehaničke ventilacije. Povišene vrednosti troponin markera nalaze se i kod pacijenata sa akutnom tromboembolijom pluća, kongestivnom srčanom insuficijencijom, tahiaritmijama, miokarditisima, perikarditisima, u septičnim stanjima i cerebrovaskularnom insultu. Povišene vrednosti troponina u ovim navedenim stanjima su najverovatnije odraz opšteg “trpljenja” miokarda odnosno takozvanog šoknog stanja pre nego nego zapravo prave koronarne opstrukcije (144, 216).

U studiji sa 250 pacijena hospitalizovanih zbog akutne egzacerbacije HOBP-a *Chang i saradnici* su pokazali povišene vrednosti troponin T markera ($>0,03\text{mg/l}$) kod 16,6% pacijenata sa statistički značajnom predikcijom jednomesečnog preživljavanja (OR 6,3, $p<0,001$) ali ne i jednogodišnjeg follow up ($p>0,63$). Kod 74% pacijenata troponin T je bio ispod granice detekcije ($< 0,01\text{mg/l}$). Vrednosti troponin T markera i NT-proBNP markera su dalje zajedno statistički poredjenje i dokazano je da su ovi pacijenti imali povišen rizik smrtnog ishoda u smislu jednomesečnog preživljavanja. Ovakvi podaci ukazuju na značajan uticaj kardiovaskularnih mehanizama u HOBP egzacerbaciji kao i uticaj na njen dalji tok i mortalitet (130,146) .

Brojne studije su pokazale da je akutna egzacerbacija HOBP-a istovremeno i kardiovaskularni događaj na neki način, što se može objasniti i prostim patofiziološkim mehanizmima. Veličina događaja različita je i u različitoj meri se manifestuje kod pacijenata što sve zavisi od prethodnog stanja, stepena zahvaćenosti srčane funkcije, ali i osnovne plućne bolesti odnosno precipitirajućeg faktora egzacerbacije (pneumonije na primer) (131,132).

Diferencijalno dijagnostički nije lako razlikovati egzacerbaciju HOBP-a od kardiovaskularnog događaja tipa akutnog koronarnog sindroma ili kardijalnog edema pluća. Klinički simptomi i znaci bolesti najčešće se preklapaju, a uobičajene metode detekcije često nisu ni dovoljno brze niti dostupne. Zbog toga se veliki broj istraživanja poslednjih godina usmerava ka pronaleženju brzih i efikasnih testova u proceni pacijenata sa akutnim dispnoičnim tegobama kako bi se pravovremeno donela odluka o njihovom daljem zbrinjavanju i lečenju.

Stolz i sradnici medju prvima su objavili studiju koja je pokazala da se značajno povišene vrednosti BNP markera mogu naći i kod pacijenata u akutnoj egzacerbaciji sa HOBP-om. (146) Oni su posmatrali 208 pacijenata koji su se zbog akutizacije dispnoičnih tegoba u sklopu HOBP egzacerbacije javili u urgentni centar. U multivarijantnoj cox regresionoj analizi BNP je bio

prediktor teške egzacerbacije i potrebe za lečenjem u jedinici intenzivne nege (ICU). Dobijene rezultate objasnili su činjenicom da usled hipoksije i posledične vazokonstrukcije plućnih arteriola dolazi do povećanog pritiska u plućnoj cirkulaciji i naknadnog opterećenja srčanog volumena. U istoj studiji pokazana je i pozitivna korelacija između BNP-a i drugih markera inflamacije kao što su CRP i prokalcitonin. (146) Vrednosti NT-proBNP markera u našem istraživanju bile su statistički značajno više kod pacijenata hospitalizovanih zbog teškog pogoršanja HOBP-a ($p=0,000567$).

Iako su vrednosti NT-proBNP i troponin markera pokazane kao nezavisni faktori rizika i loše prognoze kod pacijenta u akutnoj HOBP egzacerbaciji ostaje pitanje da li je kardijalna komponentna direktan uzrok smrtnosti ili su ovi biomarkeri samo odraz težine HOBP egzacerbacije. Kod pacijenata u teškoj egzacerbaciji HOBP-a, alveolarna hipoksija, hipoksemija i posledična plućna vazokonstrukcija u zavisnosti od stepena dovode do pojave plućne hipertenzije i disfunkcije desnog srca. Tahikardija, ventilaciono/perfuzioni disbalans i zamor usled povećanog rada respiratornih mišića doprinose daljem srčanom opterećenju i stresu i smanjenju naknadnog opterećenja srca tzv after loadu. (147- 154).

U već pomenutoj studiji *Chang i saradnici* nije dokazana pozitivna korelacija između vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika merenih u arterijskoj krvi i NT-proBNP markera najverovatnije zbog toga što su mnogi pacijenti već prethodno bili na suplementarnoj oksigenoterapiji.

U našoj analizi dokazana je pozitivna zavisnost između parcijalnog pritiska kiseonika PaO₂ i NT-proBNP markera. Veće vrednosti NT-proBNP markera zabeležene su kod pacijenata sa nižim vrednostima PaO₂ i ta zavisnost je bila linearna i vremenski zavisna. Patogenetski mehanizmi ove zavisnosti objašnjeni su ranije. Nismo pratili kod kojih pacijenata je uzeta krv za gasne analize bila kapilarna a kod kojih arterijska. Takodje, isti rezultati dobijeni su i u odnosu na pH krvi, odnosno respiratornu acidozu. Nije radjena statistička analiza u odnosu na pacijenate koji su prethodno bili na dugotrajnoj oksigenoterapiji u kućnim uslovima (DOT) putem koncentratora kiseonika koji su im dodeljeni. Prema prikupljenim podacima pacijenata na DOT-u u našoj ispitivanoj populaciji je bilo 32 (15,3%).

Le Jemetel i saradnici su dokazali u svojoj studiji dijagnostičku vrednost BNP markera kod pacijenata sa prethodno nedijagnostikovanom srčanom insuficijencijom u egzacerbaciji HOBP-a. Dalje, Abroug i saradnici prezentovali su 2008. godine studiju u kojoj je 21% HOBP pacijenata u akutnoj egzacerbaciji HOBP-a imalo neprepoznatu hroničnu srčanu insuficijenciju kao pridruženi faktor, a BNP kao marker je imao značajno mesto u predikciji, odnosno diferencijalnoj dijagnozi ovih bolesnika (55,193).

Ove i slične studije usmerile su dalje pručavanje NT-proBNP markera ne samo u prognostičkom nego i u dijagnostičkom smislu kod pacijenata sa HOBP-om (160,163).

U našoj studiji poredili smo uticaj komorbiditeta i kardijalnih biomarkera pre svega NT-proBNP markera u odnosu na stepen težine bolesti i smrtnost. Statistička značajnost pojavljuje se na nivou više od tri komorbiditeta. Čak i u slučajevima kada se isključi hronično plućno srce kao komorbiditet, pacijenti sa više od tri komorbiditeta su imali statistički značajno više vrednosti NT-proBNP markera. Uticaj kardiovaskularnih komorbiditeta na tok i ishod egzacerbacije HOBP-a, kao posbenih faktora rizika proučavani su u mnogobrojnim studijama (170-181).

U drugom delu našeg istraživanja razvrstali smo ispitivane pacijente na osnovu ehokardiografske procene u četiri grupe: pacijente sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (grupa A i grupa B) i pacijente sa smanjenom funkcijom leve komore (grupa C i grupa D). Kada smo ih posmatrali u odnosu na NT-proBNP marker dobili smo sledeće prosečne vrednosti prospektivno: 1788 i 462 naspram 3500 i 3390pg/ml. Pacijenti bez hroničnog plućnog srca i plućne hipertenzije imali su prosečne vrednosti 462 pg/ml što je bilo značajano manje u odnosu na druge dve grupe, odnosno pacijente sa hroničnim plućnim srcem, a naročito pacijente sa pridruženom smanjenom sistolnom funkcijom leve komore. Dakle pacijenti sa pridruženom sistolnom disfunkcijom levog srca su imali najviše vrednosti NT-proBNP markera.

BNP je 2000. godine u ACC/AHA smernicama za lečenje srčane insuficijencije identifikovan kao marker za dijagnostiku i praćenje pacijenata sa levostranom srčanom insuficijencijom. U istim preporukama 2012. godine, HOBP je izdvojen kao nezavisan faktor rizika i vrednosti BNP-a markera dobijene plazmatskim merenjima treba posmatrati u posebnom kontekstu kod pacijenata sa pridruženom hroničnom srčanom insuficijencijom. Vrednosti BNP-a takodje su povišene kod pacijenata sa akutnim opterećenjem desnog srca, plućnom arterijskom

hipertenzijom nepoznatog uzroka i plućnim tromboembolizmom. Kod ovih pacijenata BNP se koristi kao prognostički marker. Potrebna su dalja istraživanja da bi se mogla odrediti tačna “cut off” vrednost NT-proBNP markera u diferencijalnoj dijagnozi pacijenata sa istovremno prisutnim i HOBP-om i levostranom srčanom insuficijencijom. Za sada postoje pojedinačne studije u kojima se ova vrednost NT-proBNP markera kreće oko 1000 pg/ml. Hronična srčana insuficijencija ima značajan efekat na plućnu funkciju, a naročito je to izraženo u trenutku pogoršanja osnovne bolesti. Lečenje hronične srčane insuficijencije kod ovih bolesnika poboljšava i plućnu funkciju, u proseku može dovesti do poboljšanja FEV1 i za 30% (171-182, 226).

Vrednosti BNP markera koje bi mogle da se koriste kao granične u diferencijalnoj dijagnozi pacijenata sa HOBP-om i akutnim dispnoičnim tegobama još uvek nisu dovoljno precizne toliko da bi mogle da nam odrede poreklo takvih tegoba i da nas usmere ka daljem zbrinjavanju ovakvih bolesnika. Ipak, veoma visoke i veoma niske vrednosti BNP markera imaju visoku pozitivnu ili visoko negativnu prediktivnu vrednost u dijagnozi srčane insuficijencije (183-185).

Aborg F i saradnici pokazali su da su povišene vrednosti NT-proBNP markera bile udružene sa levostranom srčanom insuficijencijom kod pacijenata u teškoj egzacerbaciji HOBP-a koji su na kraju zahtevali ventilatornu potporu. Isto je potvrđeno i u studiji Chorgh i saradnici gde su vrednosti NT-proBNP markera bila značajno niže kod pacijenata koji nisu imali sistolnu disfunkciju leve komore. (184,224)

U našoj studiji ROC analizom, na osnovu postavljenih parametara dobili smo graničnu vrednost NT-proBNP markera od 1505 pg/ml u proceni odnosno diferencijaciji pacijenata u akutnoj egzacerbaciji HOBP-a sa sistolnom disfunkcijom srca. PPD (pozitivna prediktivna vrednost) ovog testa je iznosila 57,14%, a NPV (negativna prediktivna vrednost) 92,47%. Specifičnost testa je bila 83,33%, a senzitivnost 76,6%. U ovoj analizi nakon korekcije parametara jedino je aritmija apsoluta pokazala zavisnost u odnosu na postavljenu predikciju; godine starosti, vrednosti kreatina i BMI nisu imali statističku značajnost. Ipak treba naglasiti da u jednom broju slučajeva kovarijantni podaci nisu bili poznati, odnosno dostupni analizi.

Prema podacima u literaturi koji su nam aktuelno dostupni nailazimo na nekoliko studija koje su se bavile konkretno ovom problematikom, određivanjem “cut of” vrednosti BNP

markera u proceni insuficijencije desnog srca kod pacijenata sa HOBP-om (186-190). U studiji Hatem E i saradnici prosečna vrednost NT-proBNP markera u grupi pacijenata bez sistolne disfunkcije je iznosila 673 ± 416.02 , a u grupi pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom levog srca 1962 ± 847.88 , i u grupi pacijenata sa sistolnom disfunkcijom levog srca 6776.75 ± 1433.59 pg/ml. Razlika medju grupama je bila statistički značajna ($p = 0.005$). U subpopulacionoj studiji, (eng. Breathing Not Properly Study) *McCullough i saradnici* su na uzorku od 417 HOBP pacijenata koji su se javili zbog akutizacije dispnoičnih tegoba u urgentni centar (ER), pokazali vrednosti BNP markera od 100 pg/ml (senzitivnost 93.1% , negativna prediktivna vrednost 97.7%, i specifičnost 77.3%, pozitivna prediktivna vrednost 51.9%) (150,151). *Alam MS i saradnici* su u svojoj studiji pokazali da određivanje BNP markera kod pacijenata sa HOBP-om ima dijagnostičku i prediktivnu vrednost u diferencijaciji pacijenata sa pridruženom srčanom insuficijencijom (190). U studiji *Hannink HD i saradnici* pokazano je da vrednosti NT-proBNP markera. manje od 450 pg/ml isključuju i pridruženu srčanu insuficijenciju kao razlog akutno nastalih dispnoičnih tegoba za pacijente mlađe od 50 godina, a za pacijente starije od 50 godina ta vrednost je iznosila 900 pg/ml (191, 192).

Iako ne postoje precizno definisane preporuke kada i koliko često treba raditi ehokardiografsku procenu srčane funkcije kod HOBP pacijenata prema skorašnjim NICE guidelinovima takva procena potrebna je unutar dve nedelje ukoliko su vrednosti BNP > 400 pg/ml ili NT-proBNP >2000 pg/ml (192, 193). Pri tome negde oko 20% pacijenata nije moguće precizno ehokardiografski sagledati usled lošeg tehničkog prikaza srčanih šupljina, naročito u fazi akutne egzacerbacije bolesti .

Hronično plućno srce (HPS) imalo je 33% pacijenata u našoj posmatranoj populaciji. Prema podacima iz literature ovaj procenat se kreće izmedju 15 i 30% kod pacijenata u uznapredovalim stadijumima bolesti. Takozvano *cor pulmonale* (HPS) identifikovano je kod 17,5% pacijenata u studiji *Springhouse i saradnici* 2008. godine. Epidemiološki podaci vezani za hronično plućno srce kod pacijenata sa HOBP-om naročito u našoj sredini nisu konzistentni jer se merenja istog najčešće ehokardiografski sprovode u periodima egzacerbacije bolesti kada je veoma teško izvršiti adekvatnu procenu s obzirom na povišen intratorakalni pritisak i poremećenu hemodinamiku (193-198).

Plućna hipertenzija samo je jedan od faktora loše prognoze kod pacijenata u uznapredovalim stadijumima HOBP bolesti i ona može značajno biti pogoršana u fazama egzacerbacije osnovne bolesti. Glavni okidač ovog pomećaja odnosno pogoršanja jeste najčešće hipoksijom izazavana vazokonstrikcija plućnih arteriola koja u dužem trajanju procesa dovodi do hroničnih posledica, opterećenja i hipertrofije miokarda desne komore odnosno njenog remodelovanja (199-204). Stepem plućne hipertenzije u HOBP-u zavisi od više faktora i ovi faktori određuju dalju prognozu i terapijski tretman ovih bolesnika (198-203). Da li je ehokardiografska procena kod ovih bolesnika dovoljan pokazatelj funkcionalnosti odnosno dinamike procesa?. Funkcionalni testovi u ovom istraživanju nisu bili uključeni iako imaju značajno mesto u dijagnostici i praćenju pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Genetska osnova takodje je u nekim studijama pokazana kao faktor predispozicije u razvoju hroničnog plućnog srca i plućne hipertenzije. (183,184). Uvodjenje specifične terapije za plućnu hipertenziju kod HOBP pacijenata još uvek je predmet diskusija. Na osnovu dosadašnjih istraživanja ovakva terapija rezervisana je samo za pacijente sa takozvanom disproporcionalnom plućnom hipertenzijom, kod kojih je opstrukcija u disajnim putevima nesrazmerno mala u odnosu na stepen plućne hipertenzije i kod kojih se ni na koji drugi način ne može objasniti poreklo plućne hipertenzije. Do sada sprovedene studije u ovoj populaciji nisu išle u prilog novih terapijskih algoritama (187-189).

Selekcija pacijenata sa smanjenom ejectionom frakcijom leve komore i primena optimalne terapije hronične srčane insuficijencije uključujući i beta blokatore kao deo terapijskog režima, dokazano poboljšavaju preživljavanje i smanjuju broj hospitalizacija, a pri tome značajno utiči i na kvalitet života u populaciji bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (205-216). To se naročito odnosi na pacijente sa ishemijskom kardiomiopatijom odnosno prethodno pretrpljenim akutnim koronarnim sindromom (215-220).

BNP odnosno NT-proBNP osim prediktivne vrednosti dakle može imati i vrednost u dijagnostičkom smislu, kao brz i jednostavan test, prilikom procene pacijenata u prijemnoj ambulanti, i razlikovanju porekla dispnoičnih tegoba: primarno plućnog oboljenja ili primarno kardijalne dekomenzacije. Kod pacijenata u akutnoj egzacerbaciji HOBP-a to je često vrlo otežano usled preklapanja simptoma i znakova jedne i druge bolesti, a istovremeno i vrlo

značajno zbog odluke o daljem terapijskom tretmanu pa i samom mestu zbrinjavanja pacijenta (221-226).

Da li pacijenti sa povišenim vrednostima NT-proBNP i troponin markerom bez klinički evidentnih znakova akutnog srčanog popuštanja treba da budu tretirani sa posebnim oprezom u odnosu na pacijente koji imaju referentne vrednosti ovih markera? Sve navedene studije kao i naše sprovedeno istraživanje govore u prilog tome. Kardiovaskularni događaj je česta prateća komponenta pacijenata u akutnoj egzacerbaciji HOBP-a ako ne i okidač iste i dalja strategija lečenja ovih bolesnika treba da bude usmerena i u tom pravcu (227-233).

8. Zaključci

1. Prema stepenu težine pogoršanja 44,9% pacijenata u ovom istraživanju je hospitalizovano zbog srednje teškog pogoršanja, a 55,1% zbog teškog pogoršanja osnovne bolesti-egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP).
2. Vrednosti NT-proBNP markera pokazale su pozitivnu korelaciju u odnosu na stepen težine pogoršanja. Više vrednosti NT-proBNP markera imali su pacijenti u teškom pogošanju hronične opstruktivne bolesti pluća.
3. Prosečna vrednost NT-proBNP markera u odnosu na sve grupe je iznosila 1589 pg/ml.
4. Vrednosti NT-proBNP markera su pokazale pozitivnu korelaciju i u odnosu na ishod hospitalizacije. Više vrednosti zabeležene su kod pacijenata koji su imali negativan (smrtni) ishod hospitalizacije.
5. Vrednosti toroponin I markera nisu pokazale pozitivnu korelaciju sa stepenom težine pogoršanja i intrahospitalnim mortalitetom.
6. Prema ehokardiografskim kriterijumima 60 % pacijenta je imalo znake hroničnog plućnog srca (HPS).
7. Smanjena ejekciona frakcija leve komore je zabeležena u 23% slučajeva.
8. Srednje vrednosti NT-proBNP markera bile su statistički značajno više kod pacijenata sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore bez obzira na pridruženo hronično plućno srce.
9. Odredjena je “cut off” vrednosti NT-proBNP markera u diferencijaciji pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i pridruženom disfunkciju levog srca i ona je iznosila 1505 pg/ml, uz specifičnost i senzitivnost testa od 76,6% i 83,3%; pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost od 57,1% i 92,4%.

9. Literatura

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013 (4); 187:347-365.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2015; Available at website: www.goldcopd.com.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Strategic Framework for COPD Prevention. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention 2011. Available at www.cdc.gov/copd.
4. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001; 163(5): 532-55.
5. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leikly N: Development and first validation of the COPD assessment test. *European Respiratory Journal*. 2009, 34:648-654.
6. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, Perez T, Soler Cataluña JJ, van der Molen T, Adamek L, Banik N: Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *European Respiratory Journal* 2011, 38(1):29-35.
7. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 185(11), 1218–1224(2012).

8. Miravittles M, Myriam C, Soler-Cataluña J. Fenotipos clinicos de la EPOC. Identificacion, definicion e implicaciones par alas guias de tratamiento. Archivos de Bronconeumología, 2012; 48 (3): 86-98.
9. Nagai A, Aizawa H, Aoshiba K et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD. Japanese Respiratory Society, 2009; 2 (3): 56-58.
10. Rabe KF, Wedzicha JA, Woutr EFM, et al. COPD and Comorbidity. European Respiratory Society 2013.
11. Stanković I. Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Monografija .Medicinski fakultet Univerzitet Niš; 2012: 67-80.
12. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367:1747–1757.
13. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. 2003 (21); 41: 46-53.
14. European Lung White Book. Chronic obstructive pulmonary disease. 2013: 34-42.
15. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet 2013.
16. Strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti republike Srbije 2006. Dostupno na websajtu: www.zdravlje.gov.rs.
17. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije 2013.

18. Viegi G, Pedreschi M, Pisteli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population. European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000; 117: 339S-345S.
19. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2002 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute, Available at www.nhlbi.nih.gov/resources
20. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–1303.
21. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1–16.
22. Halpern MT, Stanford RH, Borker R. The burden of COPD in the USA: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97: Suppl. C S81–S89.
23. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4:245-251.
24. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
25. Ozkaya S, Findik S, Atici AG. The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:15-18.
26. Yu AP, Yang H, Wu EQ, Setyawan J, Mocarski M, Blum S. Incremental third-party costs associated with COPD exacerbations: a retrospective claims analysis. *Journal of Medical Economy.* 2011;14(3):315-323.

27. Soler-Catalu-a JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*.2005; 60(5):925-931.
28. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al; and Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England journal of Medicine*.2010;363:1128-1138.
29. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154:959-67.
30. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;169:1298-303.
31. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–1448.
32. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–467.
33. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations: 2. Aetiology. *Thorax* 2006; 61:250–258.
34. Bourbeau J. Activities of life: the COPD patient. *COPD*. 2009; 6(3).
35. Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(5):446-452.
36. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-1623.

37. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117(6):1638-1645.
38. Mallia P, Message SD, Gielen V, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):734-742.
39. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(6):662-671.
40. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000;161: 665–673.
41. Iversen L, Hannaford PC, Price DB, Godden DJ. Is living in a rural area good for your respiratory health? Results from a cross-sectional study in Scotland. *Chest* 2005;128:2059–2067.
42. Zvezdin B, Milutinov S, Koijicic M, et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2009;136:376-380.
43. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128:2068–2075.
44. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144:390–396.
45. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Singh R, Kowlessar B, Wedzicha JA. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of

- chronic pulmonary disease tool (EXACT). *European Respiratory Journal*. 2014;43(3):735-744.
46. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, et al; and the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: A novel phenotype.
 47. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608–1613.
 48. Jones P, Higenbottam T. Quantifying of Severity of Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007; 4 (8): 597-601.
 49. Romero PV. Capnography: Basic Concepts. In: Gullo A, editor. *Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine*. 2001; (5). 135–48.
 50. Klimathianaki M, Mitrouska I, Georgopoulos D. Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease. In: Siafakas NM, ed. *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Eur Respir Mon* 2006;38:430–450.
 51. Fuhrman C, Jouglu E, Nicolau J, Eilstein D, Delmas M-C. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979–2002: a multiple cause analysis. *Thorax* 2006;61:930–934.
 52. Kriegsman DM, Deeg DJ, Stalman WA. Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Epidemiol* 2004;57:55–65.
 53. Boutin-Forzano S, Moreau D, Kalaboka S, et al. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan-European estimation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:695–702.

54. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529–538.
55. Gibson GJ, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. In: Siafakas NM, ed. *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Eur Respir Mon* 2006;38:24–40.
56. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000;67:495–501.
57. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F (2008) Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 32: 962–969.
58. He J, Gu D, Whelton PK. Major causes of death in China. *New England journal of medicine* 2006;354:874–876.
59. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005;128:2640–2646.
60. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005–2011
61. Berger JS, Sanborn TA, Sherman W, Brown DL. Effect of chronic obstructive pulmonary disease on survival of patients with coronary heart disease having percutaneous coronary intervention. *American journal of cardiology* 2004;94:649–651.
62. Kjoller E, Kober L, Iversen K, Torp-Pedersen C. Trace Study Group. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive

heart failure in patients with acute myocardial infarction. *European journal of heart failure* 2004;6:71–77.

63. Hozawa A, Billings JL, Shahar E, Ohira T, Rosamond WD, Folsom AR. Lung function and ischemic stroke incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Chest* 2006;130:1642–1649.
64. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099–2107.
65. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respiratory Medicine* 2007;101:177–185.
66. Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Nord journal of psychiatry* 2004; 58:65–70.
67. E. Tamagawa and S. F. van Eeden, Impaired lung function and risk for stroke: role of the systemic inflammation response? *Chest* 2006; 130 (6): 1631–1633.
68. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2013; 42 (5): 1194–1204..
69. L. Moro, C. Pedone, S. Scarlata, V. Malafarina, F. Fimognari, and R. Antonelli-Incalzi, Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology* 2008; (59 (3): 357–364.
70. Barnes P, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 2009; 33:1165-1185.
71. K. Marquis, F. Maltais, V. Duguay et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2005, 25 (4): 226–232.

72. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Internal Emergency Medicine*, 2013. 25(2): 214-223.
73. Man SFP, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61 (10): 849–853.
74. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797–799.
75. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:522–525.
76. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2008;135:173–180.
77. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:204-212.
78. Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. *Clinical Chest Medicine* 2000;21:159–172.
79. Archer HR, Baker EH. Diabetes and metabolic dysfunction in COPD. *Resp Med: COPD update* 2009; 67-74.
80. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proceedings of the American thoracic society* 2007; 4:626–634.
81. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, Maltais F. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Diseases Journal* 2008;5:35–4.
82. E. S. Ford, A. G. Wheaton, D. M. Mannino, L. Presley-Cantrell, C. Li, and J. B. Croft, “Elevated cardiovascular risk among adults with obstructive and restrictive

airway functioning in the United States: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey from 2007–2010,” *Respiratory Research*, vol. 13, article 115, 2012.

83. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD (2004) Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 59: 574–580.
84. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128:2068-2075.
85. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-1505.
86. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66:764–768.
87. Rennard SI. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:94-100.
88. Rutten FH, Hoes AW. Chronic obstructive pulmonary disease: a slowly progressive cardiovascular disease masked by its pulmonary effects? *Eur J Heart Fail*. 2012;14(4):348.
89. Hilde JM, Skjorten I, Grotta JO, Hansteen V, Melsom MN, et al. Right Ventricular Dysfunction and Remodelin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Without Pulmonary Hypertension. *Journal of American College of Cardiology*. 2013; 62 (12): 112:1135.
90. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15. 49(19):1943-50.

91. De Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 8:89–94.
92. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332:78–81.
93. Toru Suzuki, Tsutomu Yamazaki, Yoshio Yazaki The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system.
94. Hanna K. Gaggin, James L. Januzzi Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. 2014.
95. Fijalkovska A, Torbicki A. Role of cardiac biomarkers in assessment of RV function and prognosis in chronic pulmonary hypertension. *European Heart Journal Supplements* 2007; 9 : H41-H47.
96. Wang TJ et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108(8):977-82
97. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008 Sep. 10(9):824-39.
98. Nagaya et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. 1998.
99. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Dec 18. 50(25):2357-68.
100. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-952
101. Braunwalde E. Biomarkers in Heart failure. *N Eng J Med* 2008. 358:2148-2159.

102. Norbert FV, Quaife RA, Lesile A, Leinwand LA, et al. Right Ventricle Function and Failure. *Circulation* 2006; 114: 1883-1891.
103. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl):S43–54.
104. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl): S55–S66.
105. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:314–322.
106. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127:1531–1536.
107. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010; 104:1877–1882.
108. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of nonpulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl):S85–S96.
109. Stone AC, Machan JT, Mazer J, et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2011; 189:207–212.
110. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30:914–921.
111. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:189–194.
112. ESC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *E Heart J* 2012.

113. Ling LF, Marwick TH. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function. *Journal of American college of cardiology* 2012; 5(7):747-753.
114. Mooij CF, de Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *Journal of Magnetic Reson Imaging*. 2008; 28:67-73.
115. Geva T, Powell A, Crawford E, Chung T, Colan S. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998; 98:229–345.
116. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, et al. Assessment of right ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiac failure* 2004;10 (4):32-34.
117. Soler-Catalunya et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 ; 60(11): 925–931.
118. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001;119(4):1190–1209.
119. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 775–789.
120. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *Lung Health Study. JAMA* 1994;272:1497–1505.
121. Donald P. Tashkin, M.D., Celli, B., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhart, B.S.N., Steven Kesten, M.D., Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D. for the UPLIFT Study Investigators.
122. Staszewsky L, Wong M, Masson 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.

123. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, et al. (2009) Mortality in the 4 Year Trial of Tiotropium (UPLIFT) in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 948–955.
124. Yrnault JC. Inhaled corticosteroids in COPD: the EUROSCOP study in perspective. *European Respiratory Journal*. 1992 Nov;5(10):1169-70.
125. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;, 67 (11): 957–963, 2012.
126. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, et al. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*. 2003;163:1180–6.
127. Phua J, Kong K, Lee KH, et al. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Medicine*. 2005;31:533–9
128. Finkelstein, E. Cha, and S. M. Scharf. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*;4: 337–349, 2009.106.
129. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. (2007) Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 356: 775–789.
130. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66(9):764-768 .

131. Curkendall SM, DeLuise J, Jones JK, *et al.* Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16:63–70.
132. Macchia A, Monte S, Romero M, *et al.* The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9:942–948.
133. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, *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.
134. Lainscak M, Hodosek LM, Dungen HD, *et al.* The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121:309–313.
135. Padeletti M, Jelic S, LeJemtel TH. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly. *Int J Cardiol* 2008; 125:209–215.
136. Michalopoulos A, Geroulanos S, Papadimitriou L, *et al.* Mild or moderate chronic obstructive pulmonary disease risk in elective coronary artery bypass grafting surgery. *World J Surg.* 2001;25:1507–11.
137. F. Bursi, R. Vassallo, S. A. Weston, J. M. Killian, and V. L. Roger, “Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community,” *American Heart Journal*, vol. 160, no. 1, pp. 95–101, 2010.
138. N. M. Hawkins, Z. Huang, K. S. Pieper *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),” *European Journal of Heart Failure*, vol. 11, no. 3, pp. 292–298, 2009.
139. Samuels LE, Kaufman MS, Morris RJ, Promisloff R, Brockman SK. Coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest.* 1998;113:878–82.

140. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;107:1514–9.
141. M. Egred, S. Shaw, B. Mohammad, P. Waitt, and E. Rodrigues, “Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease,” *QJM*, vol. 98, no. 7, pp. 493–497, 2005.
142. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 15. 49(19):1943-50
143. Kwan G, Isakson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 20. 49(11):1186-92.
144. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australia* 2004; 16: 212-15.
145. Chang CL, Sullivan GD, Karalus NC et al. Predicting early mortality in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using CURB65 scores. *Respirology* 2011; 16 : 145-51.
146. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Risk Stratification of Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2008;133(5):1088-94.
147. Zakyntinos E, Kiropoulos T, Gourgoulialis K and Filippatos G. Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and noncardiac diseases. *Heart Lung*. 2008;37(4):275-85.
148. Januzzi JL Jr, Maisel AS, Silver M, Xue Y, DeFilippi C. Natriuretic peptide testing for predicting adverse events following heart failure hospitalization. *Congest Heart Fail*.
149. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep. 10(9):824-39

150. Hamada Y, Tanaka N, Murata K, et al. Significance of predischage BNP on one-year outcome in decompensated heart failure-comparative study with echo-Doppler indexes. *J Card Fail.* 2005;11:43-9.
151. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heartfailure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.*2002;106(4):416-22.
152. Cargill RI, Lipworth BJ. Acute effects of ANP and BNP on hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40(6):585-90.
153. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik P. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2008; 34:2147–2156.
154. Ishii J, Nomura M, Ito M, Naruse H, Mori Y, Wang JH, et al. Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricularoverload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta.* 2000;301(1-2):19-30.
155. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al. Brain Natriuretic Peptide Is a Prognostic Parameter in Chronic Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):744-50.
156. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *European Respiratory Journal* 2012; 39 (1): 51–58.
157. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res.* 2005;33: 537-44.
158. Phua J, Lim TK, Lee KH. B-type natriuretic peptide: issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med.* 2005;33:2094-113 [Erratum: *Crit Care Med.* 2005;33:2727].

159. Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, Harrison JK, Bashore TM. The forgotten chamber: The importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1995;35:18–28.
160. Adnot S, Chaouat A. Pulmonary hypertension with COPD, *PVRI Review* 2010; 2-75-9 .
161. Springhouse Respiratory disorders. In, Springhouse (ed). *Professional Guide to Diseases*. Philadelphia, Lippincott William and Wilkins. (9 th) 2008:120.
162. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:314–322.
163. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127:1531–1536.
164. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010; 104:1877–1882.
165. Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of nonpulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl):S85–S96.
166. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy; importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107:1193–1198.
167. Stone AC, Machan JT, Mazer J, et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2011; 189:207–212.
168. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158–164.

169. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735–740.
170. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30:914–921.
171. Higham MA, Dawson D, Joshi J, et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001; 17:350–355.
172. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med* 2010; 104:121–126.
173. Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest* 2009; 136:412–419.
174. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493–498.
175. Ulrich S, Hersberger M, Fischler M, et al. Genetic polymorphisms of the serotonin transporter, but not the 2a receptor or nitric oxide synthetase, are associated with pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 79:288–295.
176. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108:1839–1844.
177. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31:759–764.
178. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:619–628.

179. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3:15–21.
180. Hegewald MJ, Elliott CG. Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 135:536–537.
181. Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 79:377–382.
182. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:685-91
183. H. Cui, D.-M. Miao, Z.-M. Wei et al., “Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010,” *Journal of Geriatric Cardiology*, vol. 9, no. 1, pp. 5–10, 2012.
184. Raghavan N, Webb K, Amornputtisathaporn N, O'Donnell DE. Recent advances in pharmacotherapy for dyspnea in COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(3):204–210
185. C. Terzano, V. Conti, F. Di Stefano et al., “Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study,” *Lung*, vol. 188, no. 4, pp. 321–329, 2010.
186. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Chronic obstructive pulmonary disease among adults – United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(46):938–943.
187. Tockman MS, Comstock GW. Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington County, Maryland. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3 Pt 2):S56–S63.

188. P. W. F. Wilson, R. B. D'Agostino, D. Levy, A. M. Belanger, H. Silbershatz, and W. B. Kannel, "Prediction of coronary heart disease using risk factor categories," *Circulation*, vol. 97, no. 18, pp. 1837–1847, 1998.
189. Alam MS, Haque DS, Amin MN. Role of Plasma B-type Natriuretic peptide in Diagnosis Heart Failure. *Ibrahim Card Med J* 2011;1:36-40.
190. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Heart failure and COPD: partners in crime? *Respirology* 2010;15:895-901.
191. Terzano C, Conti V, Stefano FD. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. *Lung* 2010;188 (4): 321–329.
192. Al-Mohammad A, Mant J. The diagnosis and management of chronic heart failure: review following the publication of the NICE guidelines. *Heart* 2011; 97:411-6.
193. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171-80.
194. D. Chandy, W. S. Aronow, and M. Banach, "Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease," *Journal of Integrated Blood Pressure Control*, vol. 6, pp. 101–109, 2013.
195. G. Gudmundsson, C. S. Ulrik, T. Gislason, et al., "Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries," *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 7, pp. 571–576, 2012.
196. C. E. Bolton, J. R. Cockcroft, R. Sabit et al., "Lung function in mid-life compared with later life is a stronger predictor of arterial stiffness in men: the caerphilly prospective study," *International Journal of Epidemiology*, vol. 38, no. 3, pp. 867–876, 2009.

197. C. F. Clarenbach, O. Senn, N. A. Sievi, et al., “Determinants of endothelial function in patients with COPD,” *European Respiratory Journal*, vol. 42, no. 5, pp. 1194–1204, 2013.
198. H. H. Leuchte, R. A. Baumgartner, M. El Nounou et al., “Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 173, no. 7, pp. 744–750, 2006.
199. J. de Miguel Diez, J. Chancafe Morgan, and R. Jimenez Garcia, “The association between COPD and heart failure risk: a review,” *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, vol. 8, pp. 305–312, 2013.
200. A.M. Medina, M. S. Marteles, E. B. Sáiz et al., “Prognostic utility of NT-proBNP in acute exacerbations of chronic pulmonary diseases,” *European Journal of Internal Medicine*, vol. 22, no. 2, pp. 167–171, 2011.
201. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al.. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease: an echocardiography and doppler study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:670-5.
202. J. McCord and S. Borzak, “Multifocal atrial tachycardia,” *Chest*, vol. 113, no. 1, pp. 203–209, 1998.
203. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002;121:1441-8.
204. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1180-6.
205. Ai-Ping C, Lee KH, Lim TK. In-hospital and 5-year mortality of patients treated in the ICU for acute exacerbation of COPD: a retrospective study. *Chest* 2005;128:518-

206. Fruchter O, Yigla M. Cardiac troponin-I predicts long-term mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009., 6 (3) : 155–161.
207. Lainscak M, Hodoscek LM, Dungen HD, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:309-13
208. Chang CL, S. C. Robinson SC, G. D. Mill GD. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66 (9): 764–768, 2011.
209. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, MenecierB, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*;159 (1): 158–164.
210. Marcun R, Sustic A, Brguljan AP, et al..Cardiac biomarkers predict outcome after hospitalisation for an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. 2012; *International Journal of Cardiology*; 161 (3):156–159.
211. P. H. Brekke, T. Omland, P. Smith, and V. Søyseth. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD—Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respiratory Medicine*, 2008; 102 (9): 1243–1247.
212. B. Beghé, A. Verduri, M. Roca, and L. M. Fabbri, “Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD,” *European Respiratory Journal*. 2013; 41 (4,): 993–995.
213. J. Garcia-Aymerich, E. Farrero, M. A. Félez, J. Izquierdo, R. M. Marrades, and J. M. Antó, “Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study,” *Thorax* 2003: 58 (2) :100–105.
214. Mannino DM, Watt G, Hole D et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 2006;.27 (3): 627–643.

215. Wong AW, Gan WQ, Burns J, Sin DD, Eeden SF. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rates. *Canadian Respiratory Journal*. 2008; 15 (7):361–364.
216. Martins AS, Rodrigues MJO, Miranda VP, Nunes JPL. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009. 67 (10): 341–349.
217. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emergency Medicine Australasia* 2004;16 (3) : 212–215.
218. Soteriades S, Smith DL, Tsismenakis AJ, Baur DM, Kales SN. Cardiovascular disease in US firefighters: a systematic review. *Cardiology in Review* 2011; (19): 202–215.
219. Heindl S, Lehnert M, Criée MC, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001;, 164 (4) :597–601.
220. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S, Norwegian Heart Failure Registry. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail* 2010;16:225-9.
221. Asad N, Johnson MP, Spodick DH. Acute right atrial strain: regression in normal as well as abnormal P-wave amplitudes with treatment of obstructive pulmonary disease. *Chest* 2003; 124 (2): 560–564.
222. Abroug F, Ouanes-Besbes L. Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Current Opinion in Critical Care* 2008;14 (3): 340–347.
223. Chhabra SK, Gupta M. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2010;52:225-38.

224. Suskovic S, Kosnik M, Lainscak M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Two for tea or tea for two? *World J Cardiol* 2010;2:305-7
225. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442
226. Boudestein LC, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Hoes AW. The impact of concurrent heart failure on prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1182-8.
227. Lainscak M, Hodosek LM, Dungen HD, Rauchhaus M, Doehner W, Anker SD, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009;121:309-13.
228. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellekjaer S, Coleman CF, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-7.
229. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, Petrie MC, Macdonald MR, Dunn FG, 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.
230. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Jhund PS, Fabbri LM, Wikstrand J, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2127-38.
231. Lacasse Y. Review: Cardioselective beta blockers do not produce adverse respiratory effects in COPD. *Evid Based Med* 2006;11:84.

232. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002; 105(20):2392-7.
233. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Heart Journal*. 2009; 158(3):422-30.

SKRAĆENICE

GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease- Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća

HOBP- Hronična opstruktivna bolest pluća

FEV1- Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FVC- Forsirani vitalni kapacitet

WHO- World Health Organisation

SZO- Svetska zdravstvena organizacija

MKB- Medjunarodna klasifikacija bolesti

mMRC- Modified Medical Research Council scale

CAT- COPD Assessment Test

ICU- Intensive Care Unit; Jedinica intenzivne nege

PTE- Plućna tromboembolija

VTE- Venski tromboembolizam

DVT- Duboka venska tromboza

PaO₂- Parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi

PaCO₂- Parcijalni pritisak ugljen dioksida u arterijskoj krvi

SpO₂- Saturacija kiseonikom u uzorku krvi

CRP- C-reaktivni protein

IL6- Interleukin factor 6

IL 1- Interleukin factor 1T

TNF alfa- tumorski nekrotizirajući factor alfa

ANP- Atrial natriuretic peptide

CNP- C-type natriuretic peptide

BNP- Brain natriuretic peptide

NT- proBNP- NT terminalni fragment BNP

BMI- Body mass index

GIT- gastrointestinalni trakt

HBI- hronična bubrežna insuficijencija

HSI – hronična srčana insuficijencija

EF- ejekciona frakcija komore

ROC- Receiver Operating Characteristic curve, ROC krivulja

ERS- European Respiratory Society

ACA/AHA- American College Association/American Heart Association

RVSP- eng. right ventricular systolic pressure