

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Krystyna Komnata

Analiza czynników wpływających na występowanie zaburzeń
rytmu serca u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Jacek Majewski

Pracę wykonano w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym
im. Jana Pawła II

Kierownik jednostki: dr hab. n. med. Mieczysław Pasowicz

Kraków, 2008

*Moim Dzieciom
Konradkowi, Gusi i Kubusiowi
pracę tę poświęcam*

Spis treści

1. Wstęp	4
2. Cel pracy	16
3. Materiał i metodyka badań	17
4. Wyniki	29
4.1. Komorowe zaburzenia rytmu serca.	32
4.1.1. Zależność od markerów zapalnych.	32
4.1.1.1. Fibrynogen	32
4.1.1.2. hsCRP	33
4.1.1.3. IL-6,	35
4.1.1.4. TNF- α	37
4.1.2. Zależność od parametrów czynnościowych.	39
4.1.2.1. FEV1, FEV1%FVC	39
4.1.2.2. IC	41
4.1.2.3. RV, TLC, RV%TLC	45
4.1.2.4. IC/TLC	48
4.1.3. Zależność od parametrów echokardiograficznych, gazometrycznych, wydolnościowych.	49
4.2. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca	54
4.2.1. Zależność od markerów zapalnych	55
4.2.2. Zależność od parametrów czynnościowych	57
4.2.3. Zależność od parametrów echokardiograficznych, gazometrycznych, wydolnościowych	60
4.3. Zależność markerów zapalnych od parametrów czynnościowych, echokardiograficznych, gazometrycznych, wydolnościowych	61
4.3.1. Fibrynogen	61
4.3.2. hsCRP	62
4.3.3. IL-6	66
4.3.4. TNF- α	66
4.4. Farmakoterapia POChP a występowanie zaburzeń rytmu.	69
5. Dyskusja	73
6. Wnioski	86
7. Streszczenie	87
8. Summary	94
9. Spis rycin	100
10. Spis tabel	101
11. Wykaz najczęściej stosowanych skrótów	102
12. Piśmiennictwo	104

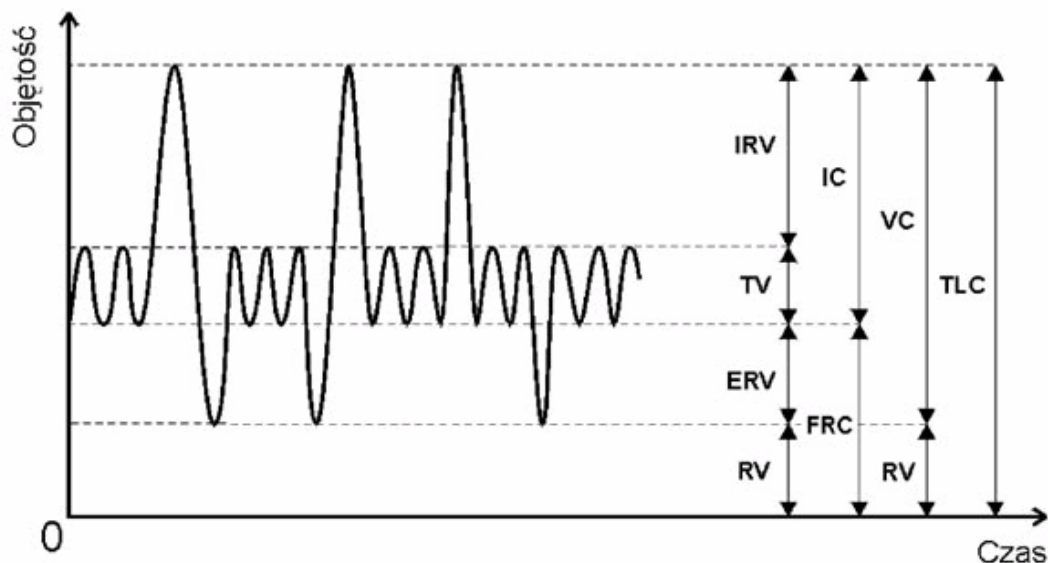
1. Wstęp

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest najczęstszą przewlekłą chorobą układu oddechowego prowadzącą do przedwczesnego inwalidztwa. Obecnie zajmuje czwarte miejsce wśród wszystkich przyczyn zgonów. W latach 90-tych XX wieku POChP zajmowała dwunaste miejsce jako przyczyna inwalidztwa i piąte jako przyczyna zgonów a szacuje się, że w 2020 roku będzie ona stanowić piątą przyczynę inwalidztwa i trzecią przyczynę zgonów[3,6,119].

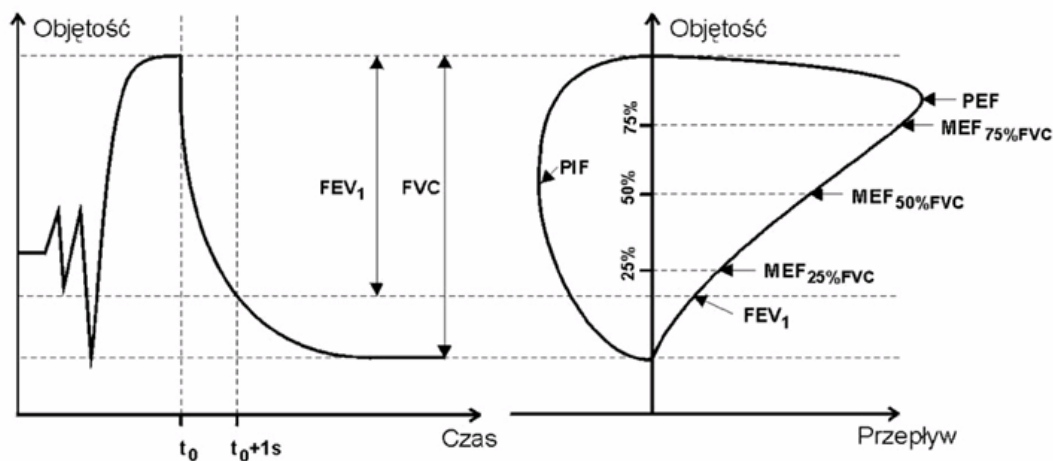
Zgodnie z definicją, POChP jest chorobą charakteryzującą się niecałkowicie odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie to jest zwykle postępujące i wiąże się z nieprawidłową odpowiedzią zapalną płuc na szkodliwe pyły lub gazy[3,5,69,76].

Zapadalność na POChP jest najczęściej związana z paleniem tytoniu, w mniejszym stopniu z wiekiem i zanieczyszczeniem powietrza oraz narażeniem zawodowym[97]. Czynniki te prowadzą do przewlekłego procesu zapalnego w drogach oddechowych, miąższu płuc i naczyniach płucnych[3,5,36]. Stan zapalny z zachwianiem równowagi między układem proteaz i antyproteaz oraz towarzyszący mu stres oksydacyjny są przyczyną nieodwracalnych, strukturalnych zmian miąższu płuc[5,66,97]. Stanowi to główną przyczynę ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe, prowadząc do zaburzeń wymiany gazowej i nadmiernej sekrecji śluzu[6,7]. Przerost gruczołów śluzowych dotyczy przede wszystkim dużych dróg oddechowych. Głównym miejscem, gdzie lokalizują się zmiany zapalne charakterystyczne dla POChP są natomiast drobne oskrzela o średnicy poniżej 3mm[76,102]. Postęp choroby z nasilaniem się objawów pod postacią duszności i nietolerancji wysiłku jest wynikiem nie tylko ograniczenia przepływu powietrza przez

drogi oddechowe, ale również zjawiska tzw. pułapki powietrznej (air-trapping), które jest konsekwencją rozedmy prowadzącej do zaburzeń drożności małych oskrzelików[23]. W efekcie dochodzi to do zmniejszenia pojemności wdechowej i wzrostu wysiłku oddechowego w czasie fazy wdechowej[91,102].



Rycina 1 Spirometria – badanie statyczne
Zmodyfikowano wg [103].



Rycina 2 Spirometria – badanie dynamiczne
Zmodyfikowano wg [103].

Podstawową metodą oceny czynności układu oddechowego jest badanie spirometryczne z analizą stopnia ograniczenia rezerw wentylacyjnych typu obturacyjnego. Końcowa część krzywej przepływ-objętość odzwierciedla wysiłek oddechowy w późnej fazie wydechowej, za który odpowiedzialny jest w największym stopniu opór małych dróg oddechowych. Dlatego ograniczenie przepływu w późnej fazie wydechowej traktowane jest jako dobry wskaźnik zmian chorobowych w POChP[102]. Wartość diagnostyczną i prognostyczną ma przede wszystkim FEV1 (forced expiratory volume in the first second - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa). W przypadkach, gdy FEV1 wynosi poniżej 30% wartości należnej, prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat wynosi 50%[102]. W ostatnich latach wykazano, że u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, dochodzi do dynamicznego rozdęcia płuc, określanego mianem hiperinflacji i ono właśnie przyczynia się do wystąpienia pierwszych objawów choroby, do których należą duszność i zmniejszenie tolerancji wysiłku[38,77,86,106]. Na podstawie wielu badań wiadomo już, że u chorych na POChP objawy te, prowadzące do pogorszenia jakości życia, słabo korelują z FEV1. Wykazano natomiast, że wskaźniki czynnościowe, świadczące o dynamicznym rozdęciu płuc, są powtarzalne i lepiej korelują z poczuciem duszności i tolerancją wysiłku niż FEV1[15,37,38,72,89].

W warunkach fizjologicznych punktem równowagi sił decydujących o mechanice oddychania jest koniec spokojnego wydechu. W tym punkcie czasowym równoważą się siły sprężystości płuc i klatki piersiowej. W płucach pozostaje pojemność zalegająca czynnościowo (FRC - functional residual capacity - czynnościowa pojemność zalegająca), na którą składa się objętość zalegająca (RV - residual volume) i rezerwowa objętość wydechowa (ERV - expiratory reserve volume). Wdech maksymalny wykonany z tego punktu równowagi (koniec spokojnego wydechu) pozwala na

wprowadzenie do płuc pojemności zwanej wdechową IC (inspiratory capacity – pojemność wdechowa). Rozdęcie płuc można ujawnić mierząc spirometrycznie wielkość IC, nawet wówczas, gdy całkowita pojemność płuc nie jest zwiększona. Zmniejszenie IC jest miarą rozdęcia płuc[81]. Wykazano, że u pacjentów z POChP, którzy w spoczynku mieli stwierdzone zaburzenia przepływu z obniżeniem IC poniżej wartości należnej, tolerancja wysiłku była obniżona proporcjonalnie do stopnia redukcji IC[38,77,86,106]. Wzrost tolerancji wysiłku o 25% obserwowano u chorych, u których po podaniu leku rozkurczowego wartość IC zwiększała się o 10% wartości należnej[38]. Pojemność wdechowa (IC), a ściślej jej frakcja wdechowa IC/TLC (inspiratory capacity to total lung capacity), okazała się bardzo dobrym czynnikiem rokowniczym u chorych na POChP, ponieważ jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, lepiej określającym rokowanie niż FEV1/VC (forced expiratory volume in one second % of vital capacity). Chorzy ze wskaźnikiem IC/TLC>25% rokują znacznie lepiej co do przeżycia niż ci, u których stwierdzany wskaźnik jest poniżej 25%[22]. Hiperinflacja jest również definiowana jako wzrost FRC (functional residual capacity – czynnościowa pojemność zalegająca) powyżej wartości należnej, co może prowadzić do wzrostu RV[77]. RV jest to objętość powietrza pozostająca w płucach po maksymalnym wydechu i zapobiega zapadaniu się pęcherzyków płucnych[47]. Zwiększenie objętości zalegającej odbywa się kosztem VC (vital capacity – pojemność życiowa). Przyczyną zmniejszenia pojemności życiowej jest rozdęcie płuc i wzrost wskaźnika odsetkowego RV%TLC powyżej górnej granicy normy[63]. Wykazano zależność pomiędzy RV%TLC a FEV1, która wskazuje, że im cięższa obturacja, tym większe jest rozdęcie (wzrost RV), a tym samym większe upośledzenie pojemności życiowej. Natężona pojemność życiowa (FVC - forced vital capacity) podlega analogicznym zmianom w jeszcze większym stopniu[13]. Newton i wsp.[38,72] zdefiniowali TLC>115% wartości należnej jako

hiperinflację umiarkowaną, a $TLC > 133\%$ jako ciężką. Natomiast zmiana wartości IC po podaniu leku rozkurczowego o co najmniej 200ml i 10% wartości należnej jest uznawana za istotną klinicznie. Dlatego obecnie uważa się, że badanie bodypletyzmograficzne z oceną hiperinflacji stanowi niezbędny element wiarygodnej oceny zaawansowania POChP.

Wiadomo obecnie, że pacjenci z POChP charakteryzują się większym ryzykiem zachorowania i zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z populacją bez tej patologii[28,29,50,64,117]. Szacuje się, że około 27% zgonów wśród chorych na POChP, to zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych[84]. W badaniu TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) zgony z powodu chorób układu oddechowego stanowiły 35%, pozostałe zaś spowodowane były chorobami układu sercowo-naczyniowego, nowotworami i innymi patologiami[84]. We wczesnych stadiach choroby pacjenci z POChP umierają głównie z przyczyn pozapłucnych [50,68,93].

Istotnym problemem klinicznym u chorych z POChP są zaburzenia rytmu serca[97]. Znanych jest wiele czynników, którym przypisuje się rolę w ich patogenezie, takich jak: hipoksja, hiperkapnia, nadciśnienie płucne, powiększenie wymiarów jam serca. Większość badań na temat zaburzeń rytmu serca u chorych z POChP dotyczyła pacjentów w stanie zaostrzenia choroby [28,46,61]. Jednakże w dostępnym piśmiennictwie zwraca uwagę brak rzetelnych analiz oceniających w jakim stopniu upośledzenie wydolności oddechowej, w tym obecności hiperinflacji, wpływa na występowanie arytmii u pacjentów stabilnych, bez współistniejących chorób serca. Ponadto badania ostatnich lat nad rolą zapalenia i jego mediatorów w ocenie ryzyka zdarzeń sercowych w populacji ogólnej a także wśród chorych z POChP[36], każą spojrzeć z innej perspektywy na etiopatogenezę zaburzeń rytmu.

Znane są doniesienia wykazujące, że stopień zaawansowania POChP określany na podstawie klasycznych parametrów spirometrycznych oceniających obturację dróg oddechowych, wpływa na występowanie zaburzeń rytmu serca[40] oraz incydentów wieńcowych[40,96]. U chorych z POChP w stabilnym okresie choroby 10-15% zgonów to zgony nagłe[20,73] a według innych doniesień 8% zgonów spowodowanych jest zaburzeniami rytmu serca[120]. Na podstawie kilku badań, niemiarkowości komorowe rejestrowano u 66-100% chorych w stabilnym okresie choroby. Autorzy sugerują tu związek przyczynowy[65,68,75,93]. Jednakże brak jest badań na temat znaczenia odczynu zapalnego i stopnia zaawansowania POChP ocenianego w oparciu o parametry hiperinflacji u chorych stabilnych w patogenezie arytmii.

Po wielu latach badań nad przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, wiadomo obecnie, że charakteryzuje się ona nie tylko ograniczeniem przepływu gazów w drogach oddechowych, rozwojem objawów klinicznych w postaci kaszlu i zwiększonej produkcji śluzu ale w konsekwencji wywołuje także szereg zaburzeń narządowych[5,49,91,97]. Proces zapalny toczący się w płucach prowadzi bezpośrednio do redukcji parametrów oddechowych, osłabienia mięśni szkieletowych, rozwoju zaburzeń naczyniowo-sercowych oraz wielu innych konsekwencji narządowych. Większość autorów uważa, że dzieje się tak za pośrednictwem mediatorów procesu zapalnego[7,45,78,87,94,95,96,97]. Powszechnie obowiązuje już pogląd, że POChP nie może być dłużej uważana za chorobę tylko układu oddechowego[41].

Palenie papierosów jest jednym z głównych czynników ryzyka większości chorób przewlekłych. Stymuluje ono proces zapalny nie tylko w tkance płucnej, ale również w naczyniach, prowadząc do chorób układu sercowo-naczyniowego i zaburzeń metabolicznych, niezależnie od innych czynników ryzyka takich jak otyłość, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze. Rozwój tych chorób przewlekłych najczęściej

przebiega równolegle[41]. Prezentowany jest pogląd, że jakkolwiek niektóre z tych chorób nie są bezpośrednią konsekwencją POChP, wiele z nich jest indukowanych progresją tej właśnie choroby lub mogą się rozwijać jako narządowe konsekwencje POChP – określane mianem pozapłucnej manifestacji POChP [49,109]. Wśród pacjentów z POChP prawie 50% ma jeden lub więcej czynników zespołu metabolicznego, u 20% współistnieje niewydolność krążenia a u ponad 70% występuje osteoporoza nie wynikająca z terapii sterydami[41]. Dlatego Fabbri[109] proponuje przyjęcie określenia: przewlekły zespół zapalenia układowego. Obejmuje on sześć kryteriów: 1/ wiek powyżej 40 roku życia, 2/ palenie w ilości ponad 10 paczkolet, 3/ zaburzenia czynnościowe płuc typowe dla POChP, 4/ podwyższone stężenie CRP, 5/ obecność przewlekłej niewydolności serca i 6/ zespołu metabolicznego. Do rozpoznania konieczne jest spełnienie trzech kryteriów. Inni autorzy uważają, że wiele elementów może być branych pod uwagę jako czynniki przyczyniające się do rozwoju narządowych powikłań POChP. Wśród nich główną rolę odgrywa zapalenie ogólnoustrojowe. Proces ten jest związany z uwalnianiem mediatorów zapalnych, jak CRP, cytokiny i niektóre interleukiny, które zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio wywierają wpływ na określone funkcje narządowe[109].

Powszechnie stosowanym markerem dla oceny nasilenia odczynu zapalnego jest CRP. CRP stanowi jedno z białek ostrej fazy. Jego stężenie w surowicy zwiększa się na skutek ogólnoustrojowej, nieswoistej odpowiedzi na zakażenie nawet 1000-krotnie [71,78,79,101]. Wartości mniejsze niż 10mg/l są klinicznie nieistotne. Nieznacznie podwyższone wartości CRP u osób zdrowych, z obecnymi czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej oraz u pacjentów ze stabilną i niestabilną dusznicą bolesną, stanowią czynnik ryzyka przyszłych epizodów wieńcowych[51,59,115]. Ponadto wykazano, że wysoki poziom CRP u pacjentów z niestabilną dusznicą po zawale serca jest związany

z gorszą prognozą[115] niezależnie od rozległości zawału[98]. Wykorzystanie pomiaru CRP do oceny ryzyka wystąpienia epizodów wieńcowych stało się możliwe dzięki opracowaniu ultraczułej metody do oznaczania CRP (hs-CRP), która pozwala oznaczać stężenia rzędu 0,1 mg/l. Zwiększenie czułości metody umożliwia wykrywanie i śledzenie przewlekłych stanów zapalnych o małym nasileniu, mogących wykazywać związek z procesami miażdżycowymi [17,79,80,98]. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, wyższe stężenia CRP (górny kwartył lub górny kwintyl rozkładu wartości stężeń w populacji), związane są z większą częstością incydentów wieńcowych zarówno w stabilnej jak i niestabilnej chorobie wieńcowej[79]. Przyjmuje się, że znaczenie tego białka jest znacznie szersze niż tylko rola w miażdżycy i jej ostrych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych[57]. Ostatnio przypisuje się mu pewną rolę predykcyjną zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu cukrzycy, zespołu metabolicznego, w nadciśnieniu tętniczym a także w niewydolności serca[79,98]. W oparciu o badania eksperymentalne oraz pierwsze analizy kliniczne wysuwane są również teorie na temat znaczenia miejscowego odczynu zapalnego w patogenezie migotania przedsionków[4,12,105] oraz komorowych zaburzeń rytmu[11,60,62] zwłaszcza wywodzących się z drogi odpływu prawej komory[8,19].

Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mają 2-3 krotnie większe ryzyko zachorowania na choroby układu sercowo-naczyniowego[96]. Wykazano, że stwierdzenie podwyższonego poziomu CRP u pacjentów z POChP, zwiększa ryzyko zdarzeń sercowych ponad 2 - krotnie. Ponadto, nawet umiarkowane zmiany obturacyjne są czynnikiem ryzyka zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego[95]. Obecności zapalenia nawet o małym stopniu nasilenia w przebiegu POChP, przypisuje się rolę w rozwoju niepożądanych zdarzeń sercowych

i zwiększonej śmiertelności, niezależnie od współistnienia takich czynników jak wiek czy palenie tytoniu[97].

W kilku badaniach wykazano, że obecność zapalenia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków (AF – atrial fibrillation) [4,74]. W badaniu Psychari i wsp. stwierdzono podwyższone stężenie CRP i IL-6 u pacjentów z AF w porównaniu do grupy kontrolnej. Wymiar lewego przedsionka pozytywnie korelował z CRP i IL-6. Wykazano również dodatnią korelację IL-6 i czasu trwania AF przed kardiowersją. Podwyższone stężenia CRP i IL-6 w surowicy sugerują tło zapalne migotania przedsionków. Natomiast zależność CRP i IL-6 od wymiarów LP i czasu trwania AF wskazuje, że zapalenie może odgrywać rolę w remodelingu przedsionka[83].

Interleukina-6 i TNF- α krążąc we krwi w trakcie odpowiedzi fazy ostrej działają na hepatocyty pobudzając syntezę wielu białek fazy ostrej, w tym CRP i fibrynogenu[70]. Cytokiny prozapalne pochodzą również z innych źródeł, pozawątrobowych[57,85,118]. Mogą one być produkowane przez makrofagi tworzące blaszkę miażdżycową, komórki ściany naczyniowej (śródbłonek, mięśnie gładkie), tkankę tłuszczową i kardiomiocyty. W badaniu na szczurach wykazano, że kardiomiocyty i fibroblasty są zdolne do produkcji IL-6 pod wpływem hipoksji[113,114]. U ludzi hipoksja również powoduje wzrost stężenia IL-6 w surowicy[56]. Inne badania na szczurach i transgenicznym myszom wykazały, że pozawałowy remodeling miokardium jest adaptacją mięśnia serca indukującą odpowiedź autokrynną. Po ostrym zawale stwierdza się wzrost poziomu cytokin prozapalnych w tym IL-6[34,35,48,59]. Interleukina-6 i TNF- α przyczyniają się do postępującej dysfunkcji LK, remodelingu LK i apoptozy miocytów[2,90]. Ponadto IL-6 stymuluje proliferację komórek mięśni gładkich[57].

Kowalewski i wsp. badając rolę cytokin prozapalnych w patogenezie nawracających komorowych zaburzeń rytmu u dzieci i młodzieży ze strukturalnie prawidłowym sercem stwierdzili, że podwyższone stężenia TNF- α , IL-1 i IL-6 mogą indukować dysfunkcję mięśniówki serca poprzez zwiększoną proliferację miocytów, zwiększoną przepuszczalność śródbłonna i mogą świadczyć o zapalnym podłożu powstawania arytmii komorowej[62].

Rola IL-6 była też badana w chorobie niedokrwiennej serca. Udowodniono jej wyraźnie podwyższone stężenie w miejscu pękniętej blaszki miażdżycowej w naczyniu wieńcowym przy równocześnie niższym stężeniu w krążeniu systemowym. W kilku badaniach prospektywnych wykazano, że wyjściowy poziom IL-6 jest potencjalnym predyktorem przyszłych zdarzeń sercowych u osób aktualnie zdrowych, bezobjawowych w ogólnej populacji[57,88]. Wzrost stężenia IL-6 w surowicy krwi o każdy 1pg/ml wiąże się z 1.7-krotnym wzrostem ryzyka zawału lub nagłej śmierci sercowej u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca[42,57].

Znane są doniesienia, że pacjenci z POChP mieli wyższe stężenia IL-6 niż kontrolna grupa zdrowych[17,110,111]. Uważa się, że IL-6 jest odpowiedzialna za zmiany narządowe u chorych z POChP[91,108]. Sin podsumowując trzy doniesienia (Yende, Broekhuizen, Pinto-Plata) podkreśla, że intensywność odczynu zapalnego (ocenianego na podstawie podwyższonego stężenia CRP i IL-6) u stabilnych chorych z POChP koreluje ze stopniem ciężkości choroby (określanym na podstawie FEV1) a także jest czynnikiem ryzyka osłabienia mięśni obwodowych i obniżenia tolerancji wysiłku[17,95,116].

Pierwszym mediatorem, którego podwyższone stężenie stwierdzono w POChP był TNF- α [54]. Wykazano jego dodatnią korelację z osłabioną siłą mięśniową u chorych wyniszczonych[32], wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym[53] oraz

niewydolnością krążenia[27,107]. Aktywacja układu sympatycznego, pod wpływem sytuacji stresowych, jest silnym bodźcem indukującym sekrecję cytokin prozapalnych[14]. Kardiomiocyty i mastocyty są źródłem znacznej ilości produkowanego lokalnie $\text{TNF-}\alpha$ [43,107] w odpowiedzi na niedokrwienie mięśnia sercowego. W konsekwencji prowadzi to miejscowo do dysfunkcji i apoptozy komórek mięśnia sercowego i indukuje uwalnianie innych cytokin prozapalnych[43,107]. Aktualnie brak w piśmiennictwie danych wykazujących związek pomiędzy stężeniem $\text{TNF-}\alpha$ a zaburzeniami rytmu u pacjentów z POChP.

Liczne obserwacje kliniczne i badania epidemiologiczne wykazały również zależność poziomu fibrynogenu i ryzyka sercowo-naczyniowego. Fibrynogen może na kilka sposobów zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych[52,58,118] i zależy to zarówno od czynników genetycznych jak i środowiskowych. Jest on substratem dla trombiny, wiąże płytki stabilizując ich agregaty oraz moduluje funkcję śródbłoka[118]. Jak wynika z metaanalizy opublikowanych badań, podwyższone stężenie fibrynogenu wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Względny wzrost ryzyka wynosi 1,8[30]. W grupie stabilnych chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc stwierdza się podwyższone stężenia wielu mediatorów zapalnych, m.in. $\text{TNF-}\alpha$, CRP, leukocytów, fibrynogenu i niektórych interleukin[17]. Brak jest natomiast prac określających związek pomiędzy zaburzeniami rytmu a odczynem zapalnym w tak określonej grupie chorych, dodatkowo nie obciążonych chorobami współistniejącymi.

Zagadnienie rozwoju procesu zapalnego i jego implikacji narządowych, a w szczególności wpływu na układ sercowo-naczyniowy jest bardzo istotne w aspekcie ocen prognostycznych. Badania naukowe i kliniczne koncentrują się w większości na problemie miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca w ogólnej populacji. Jednak brak

jest badań na temat znaczenia odczynu zapalnego i stopnia zaawansowania POChP z oceną parametrów rozdęcia płuc w patogenezie arytmii serca. Wiedza w tym zakresie jest zatem niepełna, co skłoniło mnie do podjęcia badań własnych.

2. Cel pracy

Celem rozprawy jest analiza czynników wpływających na występowanie zaburzeń rytmu serca u chorych ze stabilną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, a szczególnie uzyskanie odpowiedzi na pytanie jaka jest rola odczynu zapalnego i stopnia upośledzenia czynności układu oddechowego w patogenezie arytmii.

3. Materiał i metodyka badań

Badania przeprowadzono w grupie 60 pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stopniu I-IV wg klasyfikacji GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), z wykluczeniem postaci bardzo ciężkich. Pacjenci włączani do badań byli stabilni klinicznie bez zaostrzenia w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Badania były przeprowadzone w I Oddziale Chorób Płuc Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie. Wszyscy pacjenci włączeni do badania wyrazili świadomą pisemną zgodę. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie.

Pacjenci kwalifikowani do badań byli rekrutowani na podstawie poniższych kryteriów:

Kryteria włączenia do badania:

- 1) potwierdzone rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc,
- 2) stabilny stan kliniczny,
- 3) ustalone leczenie, nie zmieniane od co najmniej 3 miesięcy poprzedzających badanie i w trakcie trwania badania.

Kryteria wyłączenia z badania:

- 1) współistnienie schorzeń powodujących podwyższenie wskaźników zapalnych (np. cukrzyca, choroby reumatyczne, choroby tkanki łącznej, nowotwory),
- 2) stosowanie sterydów systemowych i leków z grupy niesterydowych leków p/zapalnych,
- 3) stosowanie leków antyarytmicznych oraz preparatów naparstnicy,

- 4) współistnienie schorzeń kardiologicznych (wady zastawkowe serca, kardiomiopatii, niewydolności krążenia, przebytego zawału, rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca),
- 5) współwystępowanie chorób tarczycy.

WYWIAD

U wszystkich pacjentów zebrano wywiad dotyczący narażenia zawodowego, wykonywanego i wyuczonego zawodu, obciążeń rodzinnych, chorób współistniejących, stosowanych leków, aktualnego samopoczucia i subiektywnej oceny wydolności fizycznej, odczucia duszności podczas wysiłku oraz okresu palenia i ilości wypalanych papierosów - określonej wskaźnikiem paczkolet (20 papierosów/dobę/rok). Za byłych palaczy uznano niepalących przez okres co najmniej 12 miesięcy. Wywiad obejmował również udokumentowane w przeszłości epizody migotania lub trzepotania przedsionków i/lub częstoskurczu przedsionkowego. Analizowano dostarczone uprzednio wykonane zapisy EKG i 24-godzinne badania EKG metodą Holtera.

BADANIE FIZYKALNE

W celu oceny stanu klinicznego badanych pacjentów, przeprowadzono badanie fizykalne zwracając przede wszystkim uwagę na wydolność układu oddechowego oraz układu krążenia. Po przeprowadzeniu badania fizykalnego, wykonywano oznaczenia antropometryczne (waga, wzrost).

BADANIA LABORATORYJNE

Próbki krwi żyłnej do badań laboratoryjnych pobierano w godzinach porannych. Przed pobraniem krwi do badań pacjenci pozostawali na czczo przez co najmniej 12-godzin, tj. od godzin wieczornych dnia poprzedniego. W badaniach laboratoryjnych zostały wykonane oznaczenia biochemiczne, morfologia krwi oraz badanie ogólne moczu. Z pobranej surowicy oznaczono: stężenie elektrolitów, mocznika, poziom kreatyniny, glukozy, prób wątrobowych (ASAT, ALAT, bilirubina), parametry układu krzepnięcia (INR, fibrynogen) oraz poziom hormonów tarczycy (TSH, FT₃, FT₄).

W celu wykluczenia duszności pochodzenia kardialnego, u wszystkich pacjentów oznaczono stężenie peptydu NT-proBNP (N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu pBNP), którego średnia wartość w badanej grupie wyniosła 68,13 pg/ml, minimalna 5,5 pg/ml, maksymalna 332,5 pg/ml (norma < 125,0 pg/ml). NT-proBNP uznawany jest za marker biochemiczny w wykluczaniu niewydolności serca. Wg ostatnich doniesień stężenie przekraczające 400 pg/ml zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania niewydolności serca[16].

Spośród badanych markerów zapalnych oznaczono stężenie fibrynogenu, hsCRP, IL-6 i TNF- α . Białko hsCRP oznaczono metodą turbimetrycznego testu immunologicznego (PETIA), za pomocą nefelometru Behring BN II (DADE Behring). Interleukinę-6 i TNF- α oznaczono z krwi żyłnej obwodowej, którą pobierano rano na antykoagulant (EDTA). W ciągu 30 min od pobrania odwirowywano osocze przez 15 min, przy obrotach 1000xg, w temp. 4°C. Próbkę przechowywano w temp -20°C do momentu wykonania badania. Poziom IL-6 i TNF- α oznaczono przy pomocy testu ilościowego metodą immunoenzymatyczną ELISA (R&D System).

BADANIA OBRAZOWE

U wszystkich pacjentów znane było badanie radiologiczne lub tomografia komputerowa klatki piersiowej. Aktualne badania były dostarczane przez pacjentów lub wykonywane w trakcie pobytu w oddziale.

GAZOMETRIA TĘTNICZA

Pomiar gazometrii tętniczej wykonano na podstawie analizy próbki krwi pobranej przez badacza drogą nakłucia tętnicy promieniowej pacjenta (między wyrostkiem rylcowatym kości promieniowej i ścięgnem zginacza promieniowego dłoni) igłą 23-25G (0,5 – 0,6 mm) do heparynizowanej strzykawki, bez kontaktu z powietrzem. Krew do badań pobrano w warunkach spoczynkowych, w pozycji siedzącej, po uprzednim pobraniu krwi żyłnej. Za pomocą analizatorów równowagi kwasowo – zasadowej oznaczono pH, ciśnienie parcjalne tlenu (PaO_2), ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (PaCO_2), niedobór zasad – luka anionowa (BE), stężenie jonów wodorowęglanowych (HCO_3), saturację – wysycenie hemoglobiny tlenem (SaO_2). Na tej podstawie oceniano równowagę kwasowo – zasadową oraz stopień upośledzenia wydolności oddechowej pacjentów.

BODYPLETYZMOGRAFIA

Przeprowadzono badanie czynnościowe układu oddechowego (bodypletyzmografia) oceniające obecność zaburzeń wentylacyjnych: obturację i hiperinflację. Żaden badany nie stosował szybko działających B_2 -mimetyków w ciągu

8 godzin, a długodziałających B₂-mimetyków i oksytropium w ciągu 24-godzin poprzedzających badanie. Badania czynnościowe płuc prowadzono za pomocą pletyzmografu stałoobjętościowego/ zmiennociśnieniowego Master Screen typ Body-Diffusion firmy Jaeger. Przepływy powietrza w kabinie i na poziomie jamy ustnej rejestrowano z użyciem głowicy pneumatograficznej. Aparat wyposażony był w komputer z programem LAB 4.34 w środowisku Windows i wmontowanymi kartami interface oraz kabinę pomiarową 830 l z wbudowanymi analizatorami CO i Heu do pomiaru dyfuzji. Wykonano 3 powtarzalne pomiary spirometryczne z oceną parametrów dynamicznych (FEV₁, FVC) i wskaźnika odsetkowego FEV₁/FVC. Objętości obliczano metodą integracji przepływu w czasie. Pojemność wdechową (IC) oznaczano w tzw. quasistatycznym manewrze wdechowym (powolny, maksymalny wdech po serii spontanicznych oddechów spoczynkowych). Czynnościową pojemność zalegającą (FRC) oznaczano metodą szybkich, płytkich oddechów o częstotliwości <1Hz przy zamkniętej zastawce głowicy. Po ustaleniu FRC oznaczano całkowitą pojemność płuc (TLC) oraz objętość zalegającą (RV). Przyjęto wartości należne dla poszczególnych parametrów, obliczone na podstawie równań regresji, zaproponowane przez Europejską Wspólnotę Węgla i Stali i przyjęte przez ERS (Europejskie Towarzystwo Oddechowe – European Respiratory Society)[121]. Wartość należną IC stanowiła różnica należnych TLC i FRC. W analizie uwzględniono największe wartości FEV₁ i FVC z minimum trzech technicznie możliwych do zaakceptowania manewrów natężonego wydechu, zgodnie z wytycznymi ATS (Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej – American Thoracic Society). Poprawność wykonania badania określona była zgodnie ze skalą A-F i jako powtarzalne uznawano wyniki klasy A i B wg których dwie prawidłowe krzywe (z trzech wykonanych) nie różnią się od siebie wartościami FVC i FEV₁ o więcej niż 100-150ml[47].

Następnie wykonana została próba rozkurczowa po inhalacji 400ug (2 wdechy) leku rozszerzającego oskrzela - krótko działającego B₂-mimetyku (salbutamol), w celu oceny obturacji dróg oddechowych i klasyfikacji stopnia ciężkości POChP. Zgodnie ze standardami raportu GOLD, przyjęto spirometryczną klasyfikację ciężkości choroby z podziałem na 4 stadia. Stwierdzenie zmniejszenia wskaźnika Tiffeneau $FEV_1\%FVC < 0,70$ stanowi podstawę rozpoznania obturacji. Stadium choroby określane było na podstawie FEV_1 . Lekka POChP przy $FEV_1 \geq 80\%$ wartości należnej, umiarkowana: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$, ciężka: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ i bardzo ciężka przy wartości $FEV_1 \leq 30\%$ wartości należnej lub $FEV_1 \leq 50\%$ wartości należnej przy współistnieniu niewydolności oddechowej.

W celu oceny hiperinflacji spoczynkowej, zgodnie z danymi z literatury, chorych podzielono na dwie grupy ze względu na wyjściową wartość $IC < 80\%$ i $\geq 80\%$ wartości należnej[38] oraz $TLC < i \geq 115\%$ wartości należnej[72]. Analizowano także RV, jako dodatkowy parametr określający rozdęcie płuc oraz wskaźniki odsetkowe IC/TLC i $RV\%TLC$. Ocena wyjściowej hiperinflacji obejmowała pacjentów z $IC\%$ wartości należnej $< 80\%$ oraz $TLC > 115\%$ wartości należnej. Redukcję rozdęcia płuc badano na podstawie zmian wartości bezwzględnych i procentowych parametrów IC, RV, TLC po podaniu leku rozkurczowego oraz zmian wskaźników IC/TLC i $RV\%TLC$.

TEST 6 - MINUTOWEGO MARSZU

Badaniem dopełniającym oceny stopnia zaawansowania POChP i tolerancji wysiłku był test 6MWD (6-minute walk distance). Test 6 – minutowego marszu odzwierciedla obciążenia, na które narażony jest chory wykonując czynności dnia codziennego.

6MWD określa dystans pokonany w czasie 6-minutowego marszu wzdłuż długiego, płaskiego, prostego korytarza z twardą podłogą, we własnym tempie, z pomiarem odległości oraz oznaczeniem saturacji i częstości akcji serca przed i po marszu. Przed rozpoczęciem marszu pacjenci odpoczywali przez co najmniej 10 min. przy punkcie startowym w pozycji siedzącej i określali stopień odczuwanej duszności i ogólnego zmęczenia wg skali MMRC (opisana poniżej).

WSKAŹNIK BODE

U wszystkich pacjentów dla oceny zaawansowania choroby oznaczono wieloczynnikowy wskaźnik prognostyczny BODE, który uwzględnia:

B – BMI (Body Mass Index) – wskaźnik masy ciała

O – Obstruction – obturacja dróg oddechowych wyrażana jako FEV1% wartości należnej

D – Dyspnoea - duszność oceniona subiektywnie przez pacjenta wg skali MMRC

MMRC (Modified Medical Research Council) – opisowa zmodyfikowana skala duszności oceniająca w stopniach (0-5) poczucie duszności zależnie od rodzaju wywołującej ją aktywności fizycznej.

Nasilenie duszności	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	duszność tylko podczas znacznego wysiłku
Stopień 1	duszność występująca podczas szybkiego marszu po terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie
Stopień 2	duszność przy dotrzymywaniu kroku w marszu po terenie płaskim osobie zdrowej w tym samym wieku
Stopień 3	duszność podczas marszu po terenie płaskim we własnym tempie lub zatrzymanie się po przejściu ok. 100m
Stopień 4	duszność uniemożliwiająca opuszczanie domu lub podczas niewielkich wysiłków, jak jedzenie, mycie i ubieranie się

E – Exercise capacity – ocena w oparciu o test 6-minutowego marszu.

Ponieważ nieprawidłowości w badaniach czynnościowych nie postępują równoległe z objawami klinicznymi, dodatkowo stosowane są skale oparte na objawach. Składniki skali BODE dobrze korelują z elementami oceny ciężkości POChP, do których należą objawy (D), wynik spirometrii (O), częstość zaostrzeń (O+D+E) i występowanie powikłań w postaci niewydolności oddychania i krążenia (D+E)[63]. Każdemu parametrowi wskaźnika BODE przyznawane jest od 0 do 3 punktów poza BMI, dla którego punktacja wynosi 0 lub 1. BODE jest skalą punktową o łącznej wartości 0-10 punktów i ma pozycję wskaźnika referencyjnego. Przyrost wskaźnika o 1 punkt skutkuje zwiększeniem śmiertelności z wszystkich przyczyn o 34% oraz o 62% większą śmiertelnością z powodu chorób układu oddechowego[25]. O wartości prognostycznej wskaźnika BODE decyduje suma punktów:

0-2 punkty – łagodna postać choroby, dobre rokowanie,

3-6 punktów – umiarkowana postać choroby, gorsze prognozowanie,

7-10 punktów – zaawansowana postać choroby, zwiększone ryzyko zgonu.

W badanej grupie pacjentów wartość średnia wskaźnika BODE wyniosła 2,4 (minimalna 0, maksymalna 8,0).

Parametr/Punkty	0	1	2	3
BMI	>21	≤21	-	-
FEV1 %nal.	≥65	50-64	36-49	≤35
Duszność wg skali MMRC	0-1 stopień	2 stopień	3 stopień	4 stopień
6MWD	≥350m	250-349m	150-249m	≤149m

Wskaźnik BMI wyliczono na podstawie pomiarów zawartości wody całkowitej oraz masy tłuszczowej i beztłuszczowej dokonanych aparatem Bodystat 1500. Jest to urządzenie działające w oparciu o pomiar bioimpedancji elektrycznej organizmu.

BADANIE ELEKTROKARDIOGRAFICZNE

Wykonano 12 - odprowadzeniowe badanie EKG w warunkach spoczynkowych - w pozycji leżącej na wznak, przy szybkości przesuwu papieru 25mm/s i wysokości cechy 1cm/mV.

BADANIE ECHOKARDIOGRAFICZNE

Badanie echokardiograficzne przeprowadzono w pozycji leżącej na lewym boku, przy użyciu aparatu Toshiba Vision Power z głowicą z elektronicznym przetwornikiem

ultradźwiękowym, pracującą w zakresie 2,5-3,5 MHz. Badanie wykonywano w projekcji jednowymiarowej M-mode i dwuwymiarowej (2D) oraz metodą Dopplera. Frakcję wyrzutową lewej komory oceniono metodą dwupłaszczyznową Simpsona. Segmentarną kurczliwość lewej komory zbadano analizując dwupłaszczyznowy obraz serca w projekcji przymostkowej w osi długiej i krótkiej lewej komory oraz w projekcji koniuszkowej cztero- i dwujamowej. Pacjenci z zaburzeniami kurczliwości odcinkowej byli wykluczani z dalszych badań. Oceniono wymiary jam serca: wymiar końcoworozkurczowy lewej komory, wymiar końcoworozkurczowy prawej komory, wymiar lewego przedsionka w projekcji przymostkowej w osi długiej lewej komory. Ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP) oceniono na podstawie prędkości fali zwrotnej przez zastawkę trójdzielną w oparciu o uproszczone równanie Bernoulliego[44].

24-GODZINNE MONITOROWANIE EKG METODĄ HOLTERA

Na podstawie analizy 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera dokonana była ocena ilościowa i jakościowa zaburzeń rytmu serca. Badanie wykonywano w warunkach ambulatoryjnych, podczas normalnej aktywności życiowej, trzykanałowymi rejestratorami marki Rozinn model RZ 153+ i rejestratorami marki Del Mar DMS model 423. Wykorzystywano program komputerowy kompatybilny z marką rekordera (Holter for Windows + Rozinn Electronics Inc. oraz Heart Rate Variability Option for Del Mar Holter Analysis System).

Choroby układu krążenia wykluczono w oparciu o standardowe kryteria; na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, badania EKG, badania

echokardiograficznego serca. Dodatkowo w celu wykluczenia choroby wieńcowej, w przypadku jej podejrzenia na podstawie danych klinicznych, wykonano badanie tętnic wieńcowych metodą spiralnej wielorzędowej tomografii komputerowej aparatem Somatom Sensation 64 Cardiac przy zastosowaniu oprogramowania calcium scoring u 30 pacjentów oraz test wysiłkowy u 16 pacjentów.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Opis badanych parametrów ilościowych zaprezentowano poprzez średnią arytmetyczną ($\bar{x}$), odchylenie standardowe (s), minimalne i maksymalne wartości (min-max). Parametry jakościowe opisano w tabelach wielodzielnych poprzez częstość występowania (n) i ich odsetek (%).

W ocenie wpływu markerów zapalnych i parametrów czynnościowych na występowanie zaburzeń rytmu serca zastosowano współczynnik korelacji Pearsona (r) lub Spearmana (r_s) w zależności od rozkładu analizowanych cech.

Ocenę różnic między grupami analizowanych parametrów weryfikowano testem t, analizą wariancji (ANOVA) lub testami nieparametrycznymi (U Manna-Whitneya). W przypadku więcej niż dwu grup badanych, stosowano analizę wariancji i test Scheffego.

W podsumowaniu jednowymiarowej analizy dodatkowo zastosowano wielowymiarowe metody statystyczne.

Do oceny istotności wpływu wybranych parametrów na występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca zastosowano regresję logistyczną. W przypadku większej liczby uwzględnionych parametrów, stosowano metodę krokowego włączania zmiennych do modelu matematycznego.

Weryfikację przeprowadzono na poziomie istotności $p < 0,05$.

Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu komputerowego
STATISTICA 7.1 for Windows.

4. Wyniki

Przeprowadzone badanie objęło grupę 60 pacjentów; 11 kobiet (18,3%) i 49 mężczyzn (81,7%). Średnia wieku wynosiła 62,2 lat – najstarszy pacjent miał 80 lat, najmłodszy 45 lat. Wśród badanych, 58-u pacjentów (96,7%) było palaczami tytoniu, 24 aktualnymi (40%) i 34 byłymi (56,7%). 2 pacjentów (3,3%) nigdy nie paliło. Średnia liczba paczkolet wynosi 44,89 (Tabela 1).

Tabela 1 Podział badanej grupy w zależności od palenia tytoniu.

Palenie tytoniu	n	%
Nie palił/ -a	2	3,3%
Aktualny palacz	24	40,0%
Były palacz	34	56,7%
suma	60	100,0%

Stopień POChP oceniono zgodnie z klasyfikacją GOLD. Najliczniejsze grupy obejmowały stopień II i III odpowiednio 43,3% i 40%. Mniej liczne grupy pacjentów występowały w stopniu I i IV po 8,3%, w tych podgrupach znajdowali się wyłącznie mężczyźni (Tabela 2).

Tabela 2 Charakterystyka badanej grupy pod względem stopnia zaawansowania POChP.

Stopień POChP	Ogółem		Mężczyźni		Kobiety	
	n	%	n	%	n	%
I	5	8,3%	5	10,2%	0	0,0%
II	26	43,4%	21	42,9%	5	45,5%
III	24	40,0%	18	36,7%	6	54,5%
IV	5	8,3%	5	10,2%	0	0,0%
suma	60	100,0%	49	100,0%	11	100,0%

Na podstawie analizy zapisów 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera, klasyfikowano zaburzenia rytmu do odpowiedniej klasy wg Lowna[100] (Tabela 3).

Tabela 3 Klasyfikacja dodatkowych pobudzeń komorowych wg Lowna.

PVC – przedwczesne pobudzenie komorowe (premature ventricular contraction)

nsVT- nieutrwalony częstoskurcz komorowy (non-sustained ventricular tachycardia)

Klasa	Arytmia
0	PVC nieobecne
I	<30 PVC/godzinę
II	>30 PVC/godzinę
III	Wielokształtne PVC
IVa	pary PVC
IVb	salwy (nsVT)
V	PVC typu R/T

Charakterystykę badanej grupy pacjentów pod względem liczebności w poszczególnych klasach Lowna przedstawiono poniżej (Tabela 4).

Tabela 4 Charakterystyka badanej grupy pod względem liczebności w poszczególnych klasach Lown.

Klasyfikacja Lown	Ogółem		Mężczyźni		Kobiety	
	n	%	n	%	n	%
0	10	16,7%	7	14,3%	3	27,3%
I	27	45,0%	21	42,9%	6	54,5%
II	2	3,3%	1	2,0%	1	9,1%
III	5	8,3%	5	10,2%	0	0,0%
IV a	5	8,3%	5	10,2%	0	0,0%
IV b	1	1,7%	1	2,0%	0	0,0%
V	10	16,7%	9	18,4%	1	9,1%
suma	60	100,0%	49	100,0%	11	100,0%

Ze względu na nierównomierny rozkład liczebności pacjentów z arytmiami w poszczególnych klasach Lowna i zgodnie z badaniami dostępnymi w literaturze [10,31,55], przyjęto do dalszych analiz następujący podział zaburzeń rytmu:

- klasę 0 – brak przedwczesnych pobudzeń komorowych, stwierdzono u 10 pacjentów (16,7%),
- klasę I - odpowiadającą klasie I Lowna (<30 pobudzeń na godzinę), stwierdzono u 27 pacjentów (45%),
- klasę II - grupującą przedwczesne pobudzenia komorowe z klasy II-V Lowna, stwierdzono u 23 pacjentów (38,3%).

W badanej grupie całkowita liczba dodatkowych pobudzeń komorowych (nPVC) w analizie zapisu 24 – godzinnego badania EKG metodą Holtera wyniosła średnio 227 (minimalnie 0, maksymalnie 5354).

4.1. Komorowe zaburzenia rytmu serca.

4.1.1. Zależność od markerów zapalnych.

4.1.1.1. Fibrynogen

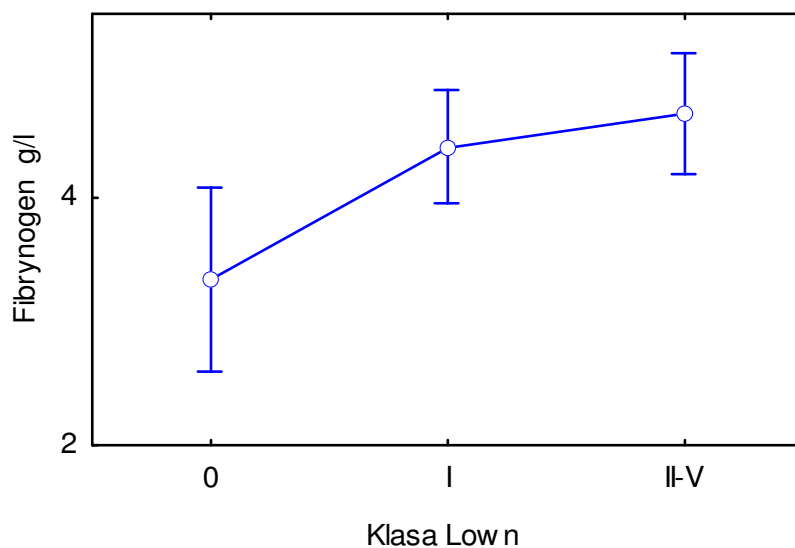
W badanej grupie średnia wartość stężenia fibrynogenu wyniosła 4,34 g/l, wartość minimalna 1,5 g/l, maksymalna 7,8 g/l.

Do oceny różnic stężeń fibrynogenu w kolejnych klasach Lowna zastosowano analizę wariancji.

Tabela 5 Wartości stężeń fibrynogenu w poszczególnych klasach Lowna.

Parametr	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	
Fibrynogen [g/l]	3,34	1,09	4,41	1,14	4,69	1,28	0,015

Fibrynogen wykazuje tendencję wzrostową w miarę wzrastania klasy Lowna. Średnia wartość stężenia fibrynogenu w klasie Lown 0 wynosi $3,34 \pm 1,09$ g/l, a w klasie II-V wynosi $4,69 \pm 1,28$ g/l. Różnice pomiędzy tymi klasami: Lown 0 i Lown II-V są istotne statystycznie ($p=0,015$) (Tabela 5 i Rycina 3).



Rycina 3 Średnie wartości fibrynogenu w klasach Lown.

Na podstawie analizy wariancji i wartości średnich stwierdzono dodatnią korelację poziomu fibrynogenu i zaawansowania komorowych zaburzeń rytmu wg klasyfikacji Lowna.

4.1.1.2. hsCRP

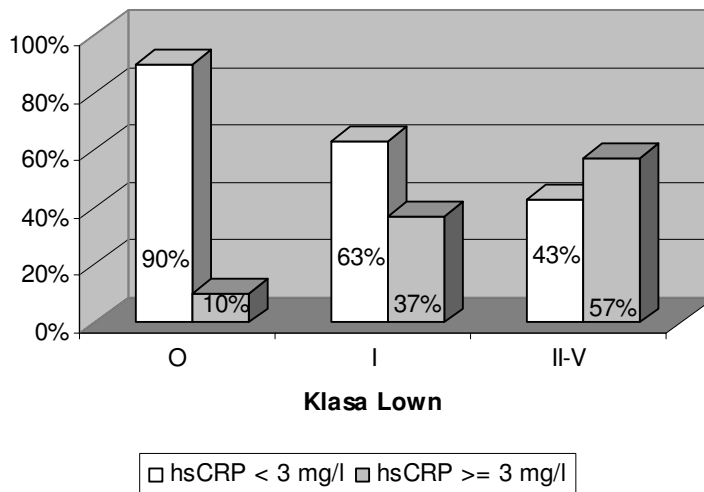
Wartość średnia stężenia białka C-reaktywnego ocenianego metodą ultraczułą w całej badanej grupie wyniosła 4,0 mg/l, minimalna 0,5 mg/l, maksymalna 20,1 mg/l.

Analizowano rozkład procentowy stężeń hsCRP w poszczególnych klasach Lowna. Za punkt progowy przyjęto stężenie 3mg/l, jako wartość odcinającą chorych średniego i dużego ryzyka sercowo-naczyniowego (Tabela 6).

Tabela 6 Częstość występowania hsCRP względem wartości 3mg/l w zależności od klasy Lowna.

hsCRP	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	liczba pacjentów	%	liczba pacjentów	%	liczba pacjentów	%	
poniżej 3mg/l	9	90,0	17	63,0	10	43,0	0,04
powyżej 3mg/l	1	10,0	10	37,0	13	57,0	
Razem	10	100,0	27	100,0	23	100,0	

W klasie Lown 0 tylko 1 pacjent (10%) miał hsCRP powyżej 3mg/l, natomiast w klasie Lown II - V 13 pacjentów (57,0%). Różnice te są istotne statystycznie ($\chi^2=6,46$; $p=0,04$) (Tabela 6 i Rycina 4).



Rycina 4 Częstość występowania hsCRP poniżej i powyżej 3mg/l w zależności od klasy Lowna.

4.1.1.3. IL-6,

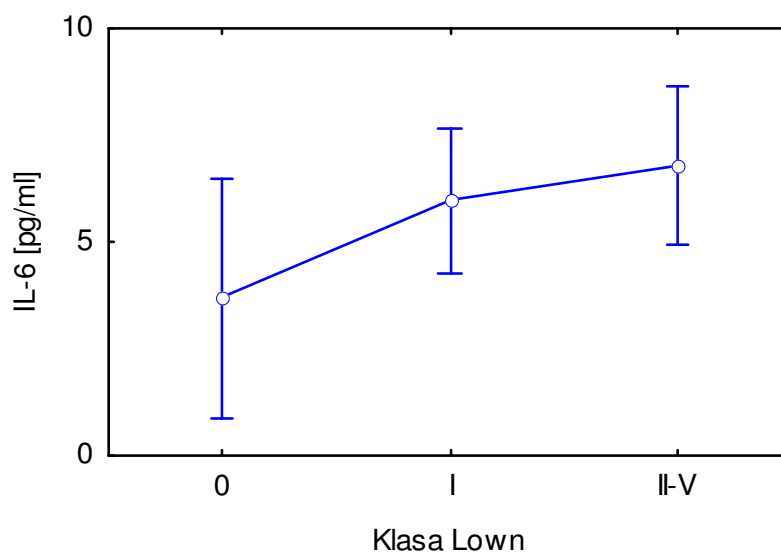
Wartość średnia stężenia IL-6 w całej badanej grupie wyniosła 5,90 pg/ml, minimalna 0,0 pg/ml, maksymalna 15,62 pg/ml.

Do oceny różnic stężeń IL-6 w kolejnych klasach Lowna zastosowano analizę wariancji (Tabela 7).

Tabela 7 Wartości stężeń IL-6 w kolejnych klasach Lowna.

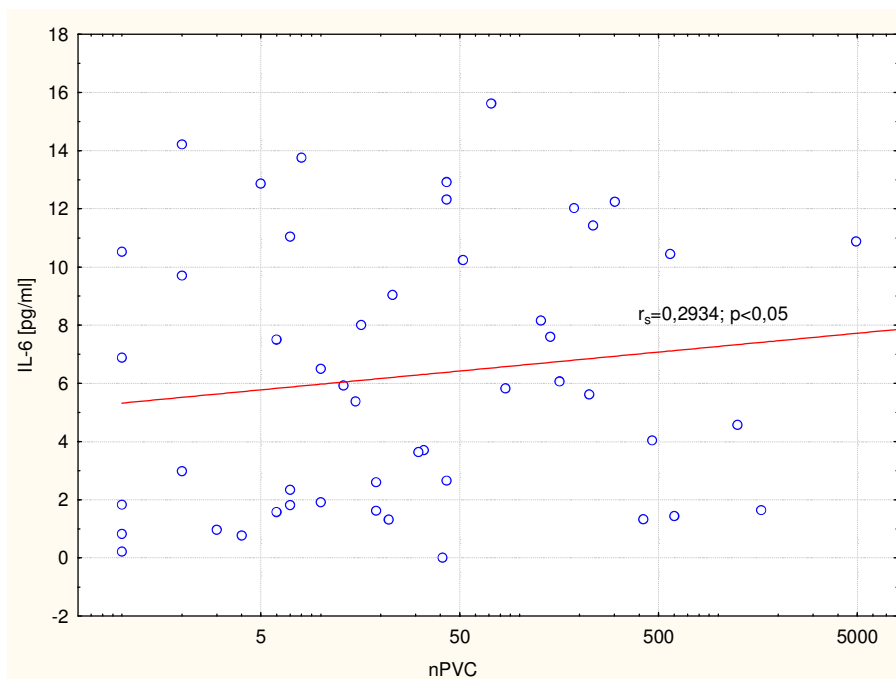
Parametr	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	
IL-6 [pg/ml]	3,69	3,62	5,97	4,69	6,78	4,41	0,191

IL-6 wykazuje tendencję wzrostową w miarę wzrastania klasy Lowna. Średnia wartość IL-6 w klasie 0 Lowna wynosi $3,69 \pm 3,62$ pg/ml, a w klasie II-V wynosi $6,78 \pm 4,41$ pg/ml. Różnice te nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej ($p=0,191$) (Tabela 7 i Rycina 5).



Rycina 5 Średnie wartości IL-6 w klasach Lown.

Oceniono również zależność pomiędzy poziomem IL-6 i całkowitą liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych (nPVC) stwierdzanych w 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera stosując współczynnik korelacji Spearmanna. Stwierdzono istotną i dodatnią współzależność pomiędzy IL-6 i nPVC ($r_s = 0,293$; $p < 0,05$) (Rycina 6).

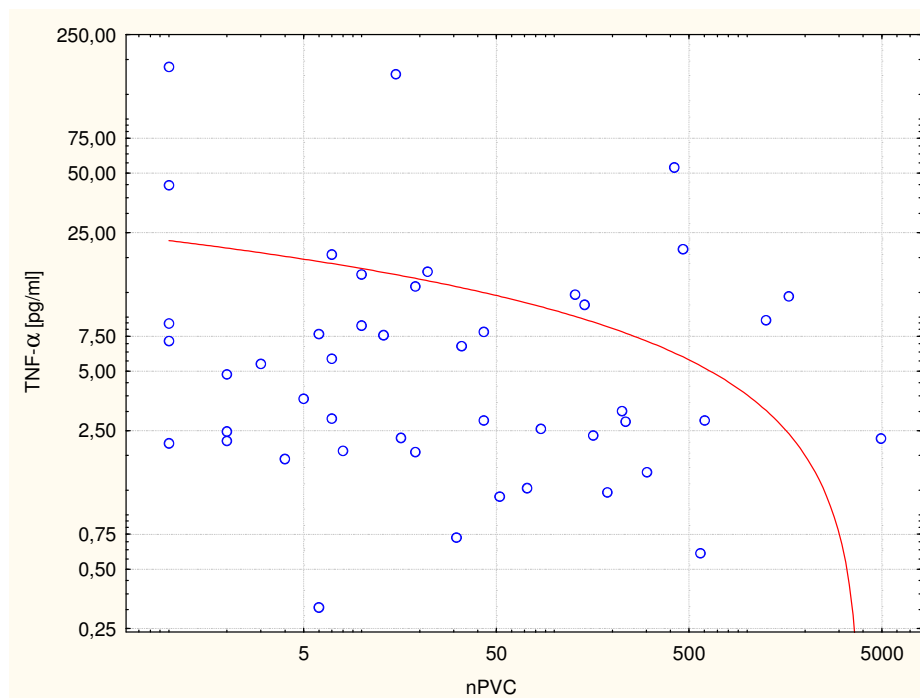


Rycina 6 Logarytmiczny wykres zależności IL-6 od nPVC.

4.1.1.4. TNF- α

W analizowanej grupie pacjentów stwierdzono wartość średnią stężenia TNF- α równą 14,09 pg/ml, minimalna wyniosła 0,0 pg/ml, maksymalna 172,0 pg/ml.

Analizowano zależność pomiędzy stężeniem TNF- α i klasyfikacją Lowna oraz całkowitą ilością nPVC. Wyniki przedstawiono poniżej (Rycina 7).



Rycina 7 Logarytmiczny wykres zależności TNF- α od nPVC

Nie stwierdzono istotnej zależności między stężeniem TNF- α i liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych ($r_s = -0,07$; $p > 0,05$).

Podobnie brak zależności TNF- α od klasyfikacji Lowna ($p > 0,05$).

4.1.2. Zależność od parametrów czynnościowych.

4.1.2.1. FEV1, FEV1%FVC

Badano wartości FEV1, FEV1%_{nal.} i FEV1%FVC oraz FEV1, FEV1% i FEV1%FVC po podaniu leku rozkurczowego w poszczególnych klasach Lowna. Wartości średnie, minimalne i maksymalne ocenianych parametrów w badanej grupie pacjentów przedstawia (Tabela 8).

Tabela 8 Wartości średnie, minimalne i maksymalne badanych parametrów spirometrycznych.

Parametry	Średnia	Minimalna	Maksymalna
FEV1 [l]	1,44	0,60	2,88
FEV1% _{nal.}	48,87	21,50	89,00
FEV1 [l] po podaniu leku rozkurczowego	1,58	0,61	3,51
FEV1% po podaniu leku rozkurczowego	4,94	-5,59	21,85
FEV1%FVC	57,58	37,43	71,21
FEV1%FVC po podaniu leku rozkurczowego	59,08	34,06	75,28

Wyniki analizy wariancji badanych parametrów w poszczególnych klasach Lowna zestawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9 Wyniki pomiaru FEV1, FEV1% nal. i FEV1%FVC oraz FEV1, FEV1% i FEV1%FVC po podaniu leku rozkurczowego w poszczególnych klasach Lowna.

Parametry	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	
FEV1 [l]	1,43	0,55	1,33	0,60	1,56	0,57	0,368
FEV1%nal.	46,29	14,32	46,68	19,60	52,55	16,28	0,446
FEV1 [l] po podaniu leku rozkurczowego	1,63	0,59	1,45	0,60	1,73	0,68	0,285
FEV1% po podaniu leku rozkurczowego	6,25	3,00	4,09	4,52	5,36	6,25	0,458
FEV1%FVC	58,28	9,00	57,31	10,48	57,58	8,59	0,963
FEV1%FVC po podaniu leku rozkurczowego	60,54	10,38	58,61	10,57	58,98	10,17	0,881

Podsumowując wyniki obliczeń, nie stwierdzono związku FEV1, FEV1%nal. i FEV1%FVC oraz FEV1, FEV1% i FEV1%FVC po podaniu leku rozkurczowego z komorowymi zaburzeniami rytmu serca.

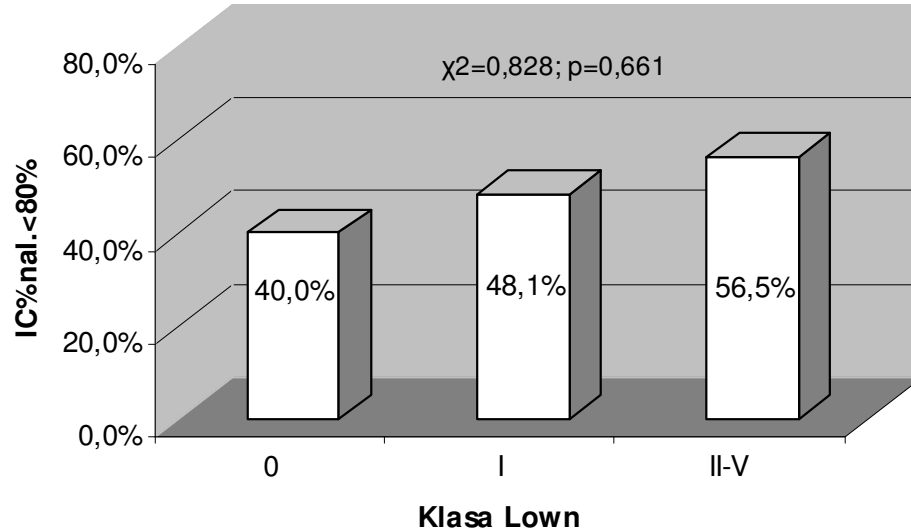
4.1.2.2. IC

W analizowanej grupie wartość średnia IC% wartości należnej wyniosła 80,31%, minimalna 37%, a maksymalna 153,9%.

Badano występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca wg Lowna w zależności od hiperinflacji statycznej określanej w oparciu o IC% wartości należnej względem wartości 80%. Stwierdzono, że:

- w klasie 0 Lowna - 4 pacjentów (40,0 %) miało IC%nal.<80%,
- w klasie I Lowna – 13 pacjentów (48,1 %) miało IC%nal.<80%,
- w klasach II-V Lowna – 13 pacjentów (56,5 %) miało IC%nal.<80%

(Rycina 8).



Rycina 8 Procentowy udział pacjentów z IC %nal.<80% w poszczególnych klasach Lowna.

Natomiast wśród pacjentów z hiperinflacją statyczną (IC%nal.<80%), większość miała komorowe zaburzenia rytmu (Tabela 10 i Rycina 9).

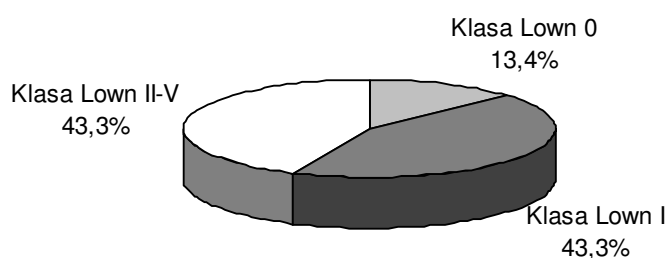
Wśród pacjentów z IC% wartości należnej <80%:

- 4 pacjentów (13,4 %) nie miało komorowych zaburzeń rytmu (klasa Lown 0)
- 13 pacjentów (43,3 %) - klasy Lown I
- 13 pacjentów (43,3 %) - klasy Lown II-V.

Zależności te nie są statystycznie istotne ($p=0,661$).

Tabela 10 Występowanie komorowych zaburzeń rytmu w zależności od IC%nal.<80% i IC%nal.≥80%.
pt – pacjentów

Parametry	Klasa Lown			Razem
	0	I	II-V	
IC%nal.<80%	4 pt	13 pt	13 pt	30 pt
	13,4%	43,3%	43,3%	100,0%
IC%nal.≥80%	6 pt	14 pt	10 pt	30 pt
	20,0%	46,7%	33,3%	100,0%
Razem	10 pt	27 pt	23 pt	60 pt
$\chi^2 = 0,828$; $p=0,661$				



Rycina 9 Występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca wg klasy Lown w grupie pacjentów z IC%nal.<80%

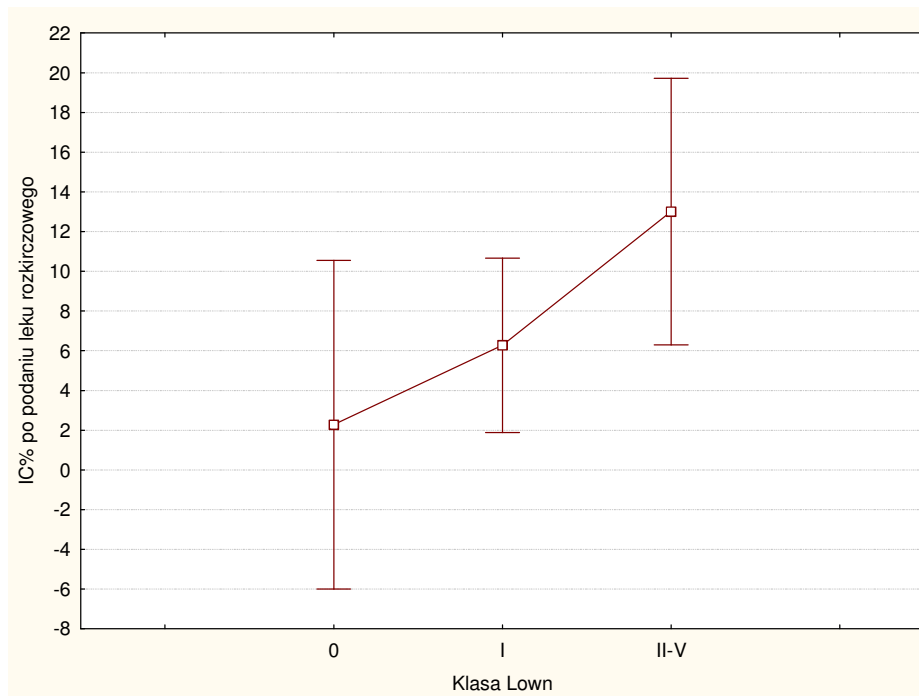
Oceniono również związek IC i IC% (procentowa zmiana IC) po podaniu leku rozkurczowego z klasą Lown. Średnie wartości parametrów oraz mediany w poszczególnych klasach Lowna przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11 Średnie wartości IC, IC% po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna.

Parametry	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	$\overline{x}$ (Me)	s	$\overline{x}$ (Me)	s	$\overline{x}$ (Me)	s	
IC [I] po podaniu leku rozkurczowego	2,28 (2,49)	0,55	2,33 (2,33)	0,73	2,59 (2,54)	0,68	0,304
IC% po podaniu leku rozkurczowego	2,28 (-2,97)	11,56	6,28 (4,07)	11,10	13,01 (6,23)	15,52	0,064

Nie stwierdzono istotnych różnic IC po podaniu leku rozkurczowego w poszczególnych klasach Lowna ($p=0,304$).

W przypadku IC% po podaniu leku rozkurczowego zauważa się tendencję rosnącą wraz ze wzrostem klasy Lown. Wartości nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej ($p=0,064$). (Rycina 10)



Rycina 10 Średnie wartości IC% po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna

Podsumowując nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu IC i IC% po podaniu leku rozkurczowego na komorowe zaburzenia rytmu serca.

4.1.2.3. RV, TLC, RV%TLC

W badanej grupie pacjentów wartości średnie, minimalne i maksymalne ocenianych parametrów zestawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12 Wartości średnie, minimalne i maksymalne RV, TLC i RV%TLC przed i po podaniu leku rozkurczowego.

Parametry	Średnia	Minimalna	Maksymalna
RV [l]	4,25	1,45	8,42
RV%nal.	187,33	64,70	405,50
RV [l] po podaniu leku rozkurczowego	4,43	1,75	7,74
RV% po podaniu leku rozkurczowego	4,89	-195,67	162,50
TLC [l]	6,89	3,21	10,97
TLC%nal.	110,61	53,10	155,50
TLC [l] po podaniu leku rozkurczowego	7,27	3,26	10,29
TLC% po podaniu leku rozkurczowego	5,76	-56,15	65,47
RV%TLC	60,74	28,88	83,24
RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego	60,37	36,66	80,81

Oceniano zależność parametrów RV, RV%nal., TLC, TLC%nal. i RV%TLC oraz RV, RV%, TLC, TLC% i RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego od klasy Lown.

Średnie wartości parametrów oraz mediany w poszczególnych klasach Lowna przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13 Średnie wartości RV, RV%nal., TLC, TLC%nal., TLC%nal.>115% i RV%TLC oraz RV, RV%, TLC, TLC% i RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna.

Parametry	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	$\bar{x}$ (Me)	s	$\bar{x}$ (Me)	s	$\bar{x}$ (Me)	s	
RV [l]	4,20 (3,98)	1,54	4,49 (3,98)	1,71	3,98 (4,05)	1,21	0,489
RV%nal.	202,7 (202,5)	76,29	197,9 (184,6)	74,23	168,2 (172,4)	49,46	0,215
RV [l] po podaniu leku rozkurczowego	4,50 (4,42)	1,12	4,49 (4,21)	1,58	4,32 (3,86)	1,22	0,893
RV% po podaniu leku rozkurczowego	8,41 (4,62)	71,55	-3,27 (-3,09)	56,38	12,94 (7,73)	41,64	0,562
TLC [l]	6,71 (6,84)	1,72	6,93 (7,19)	1,78	6,93 (6,87)	1,43	0,928
TLC%nal.	110,37 (110,65)	27,28	113,17 (110,10)	23,89	107,70 (106,60)	19,35	0,702
TLC%nal. >115%	131,40 (133,90)	11,68	135,60 (133,75)	12,28	125,52 (125,70)	8,83	0,143
TLC [l] po podaniu leku rozkurczowego	7,24 (7,70)	1,38	7,10 (6,89)	1,81	7,49 (7,48)	1,30	0,688

Tabela 13, cd

TLC% po podaniu leku rozkurczowego	7,47 (8,97)	24,93	2,73 (2,24)	23,11	8,58 (6,96)	14,79	0,586
RV%TLC	61,27 (62,95)	11,25	63,63 (62,02)	11,75	57,12 (56,76)	11,51	0,148
RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego	61,80 (62,40)	7,09	62,23 (60,90)	10,25	57,56 (59,49)	10,97	0,244

Nie stwierdza się istotnych zależności pomiędzy wartościami RV i RV%_{nal.} a klasą Lowna ($p=0,489$; $p=0,215$). Podobnie wartości RV i RV% po podaniu leku rozkurczowego nie korelują z komorowymi zaburzeniami rytmu serca wg klasyfikacji Lowna ($p=0,893$; $p=0,562$).

Nie stwierdzono również zależności pomiędzy TLC i TLC%_{nal.} ($p=0,928$; $p=0,702$) oraz TLC% > 115% wartości należnej ($p=0,143$) a klasą Lowna. Podobnie TLC i TLC% po podaniu leku rozkurczowego nie wykazują zależności statystycznych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca wg klasyfikacji Lowna ($p=0,688$; $p=0,586$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności pomiędzy RV%TLC i RV%TLC po leku rozkurczowym z komorowymi zaburzeniami rytmu wg Lowna ($p=0,148$; $p=0,244$).

Podsumowując, nie stwierdzono związku występowania komorowych zaburzeń rytmu serca od wartości bezwzględnych i procentowych wartości należnych parametrów RV, TLC i RV%TLC przed i po podaniu leku rozkurczowego.

4.1.2.4. IC/TLC

Wartości średnie frakcji wdechowej IC/TLC w całej badanej grupie wyniosły 0,33, minimalne 0,15, maksymalne 0,50. Po podaniu leku rozkurczowego wartość średnia IC/TLC wyniosła 0,34, minimalna 0,2, maksymalna 0,54.

Porównywano wartości średnie IC/TLC przed i po podaniu leku rozkurczowego w poszczególnych klasach Lowna (Tabela 14).

Tabela 14 Średnie wartości IC/TLC oraz IC/TLC po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna.

Parametry	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	
IC/TLC	0,34	0,08	0,32	0,09	0,33	0,08	0,755
IC/TLC po podaniu leku rozkurczowego	0,32	0,08	0,33	0,09	0,35	0,09	0,607

Wartości średnie IC/TLC oraz IC/TLC po podaniu leku rozkurczowego w poszczególnych klasach Lowna są porównywalne i nie wykazują zależności statystycznej.

4.1.3. Zależność od parametrów echokardiograficznych, gazometrycznych, wydolnościowych.

Badano zależności pomiędzy parametrami echokardiograficznymi (FW, LK, PK, RVSP), gazometrycznymi (PaO_2 , PaCO_2) i oceniającymi wydolność fizyczną (6MWD, BODE) a klasą Lowna. Wartości minimalne, średnie i maksymalne ocenianych parametrów w badanej grupie chorych zestawiono w Tabeli 15.

Tabela 15 Wartości średnie, minimalne i maksymalne badanych parametrów.

Parametry	Średnia	Minimalna	Maksymalna
FW [%]	63,66	50,00	77,00
LK [cm] wymiar końcoworozkurczowy	4,66	3,60	5,50
PK [cm]	2,62	1,70	3,30
LP [cm]	3,61	2,70	4,50
RVSP [mmHg]	27,62	10,00	50,00
PaO_2 [mmHg]	75,90	58,50	105,00
PaCO_2 [mmHg]	40,21	31,80	51,40
6MWD (dystans) [m]	444,03	135,00	580,00
BODE	2,40	0,00	8,00

Wyniki analizy pomiędzy badanymi parametrami a klasą Lowna zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16 Wartości średnie FW, LV, RV, RVSP, PaO₂, PaCO₂, 6MWD, BODE w poszczególnych klasach Lowna.

Parametry	Klasa Lown						p
	0		I		II - V		
	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	
FW [%]	65,00	7,59	62,52	6,27	63,43	7,66	0,633
LK [cm]	4,50	0,49	4,59	0,49	4,80	0,46	0,170
PK [cm]	2,61	0,25	2,58	0,39	2,68	0,39	0,609
RVSP [mmHg]	25,30	9,93	28,41	9,68	27,70	8,90	0,674
PaO ₂ [mmHg]	76,17	11,19	74,34	9,16	77,60	12,85	0,581
PaCO ₂ [mmHg]	39,28	4,21	40,18	3,59	40,64	4,58	0,683
6MWD (dystans) [m]	477,20	49,41	443,89	73,55	429,78	93,44	0,292
BODE	2,30	1,25	2,59	1,67	2,22	2,07	0,746

Nie stwierdzono zależności statystycznych pomiędzy parametrami echokardiograficznymi (FW, LK, PK, RVSP), gazometrycznymi (PaO₂, PaCO₂) i dystansem w teście 6MWD oraz indeksem BODE a klasą Lowna.

Podsumowując wyniki analizy statystycznej dotyczącej wpływu parametrów zapalnych, czynnościowych oceniających obturację i hiperinflację, echokardiograficznych, gazometrycznych oraz parametrów określających wydolność fizyczną na komorowe zaburzenia rytmu serca przedstawiono zbiorczo w poniższej tabeli (Tabela 17). Wartości znamienne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 17 Zestawienie oceny zależności komorowych zaburzeń rytmu od badanych parametrów.
*** test Spearmanna $p < 0,05$**

Lp	Badany parametr	p
1.	Fibrynogen [g/l]	0,015
2.	hsCRP [mg/l]	0,04
3.	IL-6 [pg/ml]	$r_s=0,2934^*$
4.	TNF- α [pg/ml]	0,554
5.	FEV1 [l]	0,368
6.	FEV1%nal.	0,446
7.	FEV1 [l] po podaniu leku rozkurczowego	0,285
8.	FEV1% po podaniu leku rozkurczowego	0,458
9.	FEV1% FVC	0,963
10.	FEV1% FVC po podaniu leku rozkurczowego	0,881
11.	IC%nal.<80%	0,661
12.	IC [l] po podaniu leku rozkurczowego	0,304
13.	IC% po podaniu leku rozkurczowego	0,064
14.	RV [l]	0,489
15.	RV%nal.	0,215
16.	RV [l] po podaniu leku rozkurczowego	0,893
17.	RV% po podaniu leku rozkurczowego	0,562
18.	TLC [l]	0,928
19.	TLC%nal.	0,702

Tabela 17, cd

20.	TLC%nal. > 115%	0,143
21.	TLC [l] po podaniu leku rozkurczowego	0,688
22.	TLC% po podaniu leku rozkurczowego	0,586
23.	RV%TLC	0,148
24.	RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego	0,244
25.	IC/TLC	0,755
26.	IC/TLC po podaniu leku rozkurczowego	0,607
27.	FW [%]	0,633
28.	LK [cm]	0,170
29.	PK [cm]	0,609
30.	RVSP [mmHg]	0,674
31.	PaO ₂ [mmHg]	0,581
32.	PaCO ₂ [mmHg]	0,683
33.	6 MWD – dystans [m]	0,292
34.	BODE	0,746

Spośród markerów zapalnych fibrynogen i hsCRP w sposób istotny korelowały z komorowymi zaburzeniami rytmu serca ($p<0,05$). Testem rang Spearmana stwierdzono istotną dodatnią współzależność pomiędzy stężeniem IL-6 a całkowitą liczbą PVC ($r_s=0,293$; $p<0,05$). Natomiast stężenia TNF- α nie wiązały się z częstością występowania komorowych zaburzeń rytmu serca. Nie znaleziono również żadnych istotnych zależności pomiędzy parametrami czynnościowymi wyrażającymi zarówno

obturacyjną jak i hiperinflacją a komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Brak wpływu parametrów gazometrycznych, echokardiograficznych, testu 6-minutowego marszu i wskaźnika BODE na występowanie dodatkowych pobudzeń komorowych.

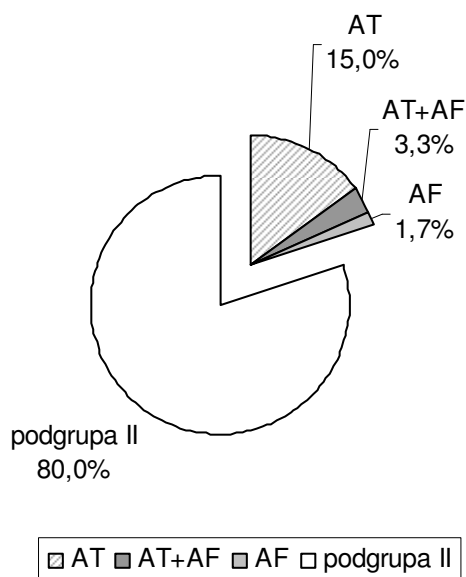
4.2. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca

W ocenie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca dokonano podziału pacjentów na 2 podgrupy:

podgrupa I - pacjenci z napadowym migotaniem przedsionków i/lub częstoskurczem przedsionkowym – 12 pacjentów (20%),

podgrupa II - pozostała grupa pacjentów bez nadkomorowych zaburzeń rytmu - 48 pacjentów (80%).

Na podstawie zapisu 24 – godzinnego badania EKG metodą Holtera, stwierdzono obecność częstoskurczu przedsionkowego u 9 pacjentów (15,0%). Napadowe migotanie przedsionków udokumentowane w zapisach badania EKG metodą Holtera w okresach bez zaostreżeń POChP, stwierdzono u 1 pacjenta (1,7%). Natomiast u 2 pacjentów (3,3%) występowało zarówno migotanie przedsionków jak i częstoskurcz przedsionkowy. (Rycina 11)



Rycina 11 Występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu w badanej grupie.

AT – częstoskurcz przedsionkowy (atrial tachycardia)

AF – migotanie przedsionków (atrial fibrillation)

4.2.1. Zależność od markerów zapalnych

Analizowano zależności nadkomorowych zaburzeń rytmu serca od stężeń parametrów zapalnych: fibrynogenu, hsCRP, IL-6 i TNF- α .

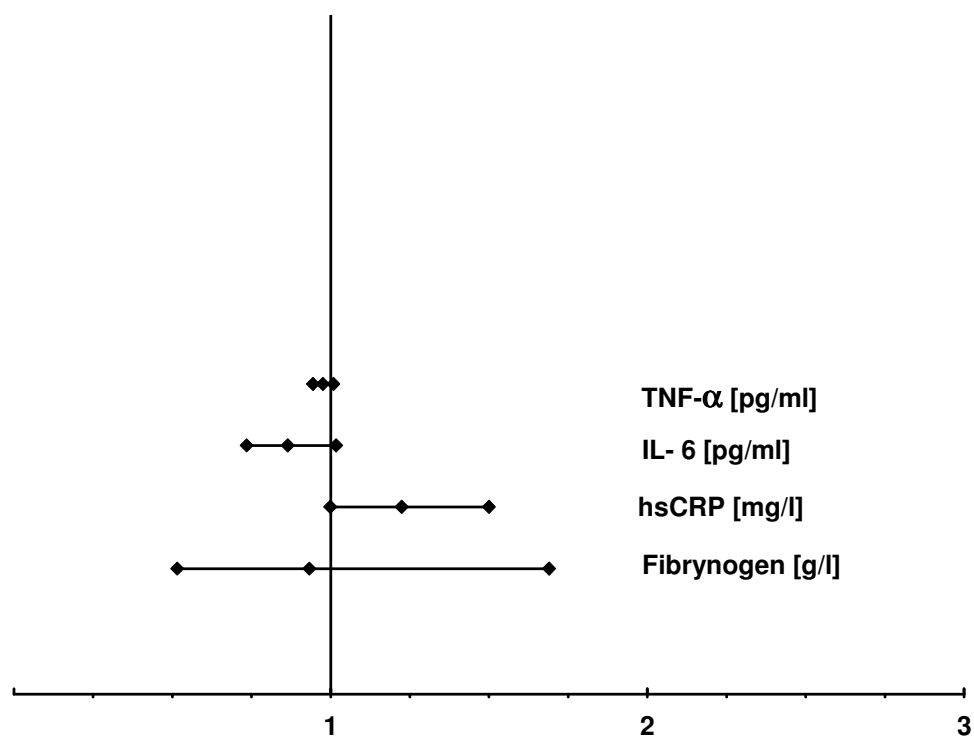
Wyniki analizy wariancji i wartości średnich przedstawiono poniżej (Tabela 18)

Tabela 18 Wartości stężeń parametrów zapalnych w podgrupie I i II

Lp	Parametry	Nadkomorowe zaburzenia rytmu				p
		I		II		
		$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	
1.	Fibrynogen [g/l]	4,45	1,36	4,29	1,23	0,665
2.	hsCRP [mg/l]	5,28	5,39	3,47	3,46	0,050
3.	IL-6 [pg/ml]	4,84	4,04	6,36	4,62	0,232
4.	TNF- α [pg/ml]	8,82	12,64	16,34	39,59	0,435

Spośród wszystkich badanych parametrów zapalnych, stwierdzono zależność statystyczną pomiędzy stężeniem hsCRP a występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca na poziomie istotności $p=0,05$. Stężenia hsCRP w podgrupie I wyniosły: wartość minimalna 0,5 mg/l, średnia 4,9 mg/l, maksymalna 20,07 mg/l, natomiast w podgrupie II wartość minimalna wyniosła 0,5 mg/l, średnia 3,5 mg/l, maksymalna 19,58 mg/.

Do oceny istotności wpływu parametrów zapalnych (TNF- α , IL-6, hsCRP, fibrynogen) na nadkomorowe zaburzenia rytmu serca zastosowano dodatkowo regresję logistyczną. Spośród badanych parametrów tylko hsCRP istotnie wpływał na nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (Rycina 12 i Tabela 19).



Rycina 12 Ilorazy szans i 95% przedziały ufności dla parametrów wpływających na występowanie arytmii nadkomorowych.

Tabela 19 Współczynniki regresji logistycznej i ilorazy szans oraz ich 95% przedziały ufności dla parametrów wpływających na występowanie arytmii nadkomorowych.

Zmienna zależna	Parametry włączone do modelu	Współczynnik regresji	Błąd standardowy	p	Iloraz szans (OR)	95% przedział ufności dla OR	
Występowanie arytmii nadkomorowych	TNF-α [pg/ml]	-0,024	0,016	0,150	0,977	0,95	1,00
	IL-6 [pg/ml]	-0,145	0,081	0,080	0,865	0,74	1,02
	hsCRP [mg/l]	0,203	0,101	0,050	1,225	1,00	1,50
	Fibrynogen [g/l]	-0,068	0,296	0,818	0,934	0,52	1,69

Stwierdzono, że wysokie stężenia hsCRP zwiększają ryzyko wystąpienia arytmii nadkomorowych.

4.2.2. Zależność od parametrów czynnościowych

Badano zależności pomiędzy parametrami czynnościowymi: FEV1, FEV1%FVC, IC, RV, TLC, RV%TLC, IC/TLC i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca.

Wyniki analizy wariancji i wartości średnich przedstawiono poniżej. (Tabela 20)

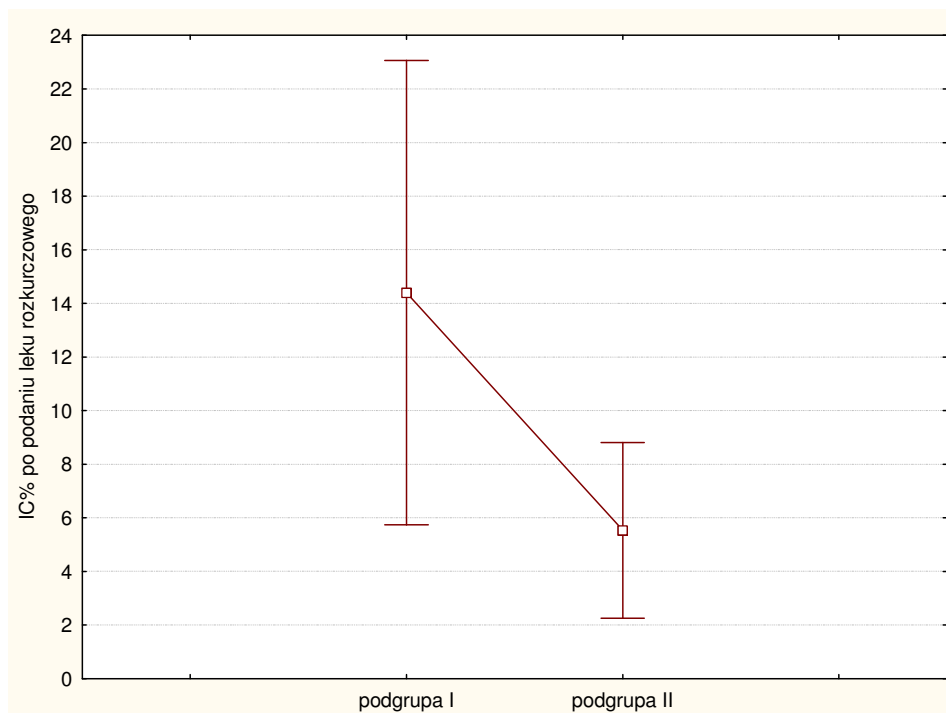
Tabela 20 Wyniki pomiaru badanych parametrów czynnościowych w podgrupie I i II
(zależności znamienne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką)

Lp	Parametry	Nadkomorowe zaburzenia rytmu				p
		I		II		
		$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	
1.	FEV1 [l]	1,40	0,47	1,45	0,63	0,733
2.	FEV1%nal.	49,49	15,84	48,60	18,41	0,860
3.	FEV1 [l] po podaniu leku rozkurczowego	1,54	0,53	1,61	0,70	0,695
4.	FEV1% po podaniu leku rozkurczowego	4,76	5,93	5,01	4,72	0,862
5.	FEV1% FVC	58,69	8,42	57,10	9,85	0,553
6.	FEV1% FVC po podaniu leku rozkurczowego	60,26	9,87	58,57	10,46	0,563
7.	IC [l]	2,02	0,63	2,27	0,62	0,174
8.	IC%nal. < 80%	61,24	14,76	63,94	7,50	0,509
9.	IC [l] po podaniu leku rozkurczowego	2,41	0,67	2,43	0,70	0,953
10.	IC% po podaniu leku rozkurczowego	14,40	17,42	5,53	10,53	0,018
11.	RV [l]	3,96	1,29	4,37	1,58	0,341
12.	RV%nal.	164,04	48,42	197,30	71,35	0,077
13.	RV [l] po podaniu leku rozkurczowego	4,52	1,31	4,38	1,40	0,724
14.	RV% po podaniu leku rozkurczowego	22,67	34,80	-2,73	58,76	0,094
15.	TLC [l]	6,45	1,51	7,09	1,64	0,162

Tabela 20, cd

16.	TLC%nal. >115%	131,17	12,81	132,33	11,72	0,874
17.	TLC [I] po podaniu leku rozkurczowego	7,20	1,50	7,30	1,59	0,826
18.	TLC% po podaniu leku rozkurczowego	11,84	14,01	3,16	22,34	0,134
19.	RV%TLC	60,98	8,50	60,64	13,01	0,920
20.	RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego	62,27	7,84	59,55	11,03	0,348
21.	IC/ TLC	0,32	0,09	0,33	0,09	0,720
22.	IC/ TLC po podaniu leku rozkurczowego	0,34	0,08	0,34	0,09	0,953

Spośród wszystkich badanych parametrów czynnościowych, oceniających zarówno obturację jak i hiperinflację, stwierdzono istotną statystycznie zależność pomiędzy IC% po podaniu leku rozkurczowego i występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów w podgrupie I ($p=0,018$). Przyrost wartości IC po podaniu leku rozkurczowego w podgrupie pierwszej wyniósł średnio 380 ml (14,4%), natomiast w podgrupie II 130 ml (5,5%). (Rycina 13)



Rycina 13 Średnie wartości IC% po podaniu leku rozkurczowego w podgrupie I i II

Zwiększenie przyrostu procentowego IC po podaniu leku rozkurczowego świadczące o redukcji rozdęcia płuc, jest większe u pacjentów z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca (podgrupa I) w porównaniu do pozostałej grupy pacjentów (podgrupa II).

4.2.3. Zależność od parametrów echokardiograficznych, gazometrycznych, wydolnościowych

Wyniki analizy wariancji i wartości średnich analizowanych zależności nadkomorowych zaburzeń rytmu serca od parametrów echokardiograficznych (FW, LP, RVSP), gazometrycznych (PaO₂, PaCO₂), i oceniających wydolność fizyczną (dystans w teście 6MWD, BODE) przedstawiono zbiorczo poniżej (Tabela 21).

Tabela 21 Zestawienie oceny zależności nadkomorowych zaburzeń rytmu serca od badanych parametrów w podgrupach I i II.

Lp	Parametry	Nadkomorowe zaburzenia rytmu				p
		I		II		
		$\overline{x}$	s	$\overline{x}$	s	
1.	FW [%]	63,17	5,72	63,33	7,52	0,933
2.	LP [cm]	3,63	0,48	3,60	0,42	0,807
3.	RVSP [mmHg]	30,83	9,43	26,24	9,03	0,080
4.	PaO ₂ [mmHg]	76,49	11,13	75,64	10,99	0,785
5.	PaCO ₂ [mmHg]	39,83	4,69	40,37	3,80	0,640
6.	BODE	2,61	2,20	2,31	1,55	0,547
7.	6MWD (dystans) [m]	419,17	105,60	454,69	63,42	0,112

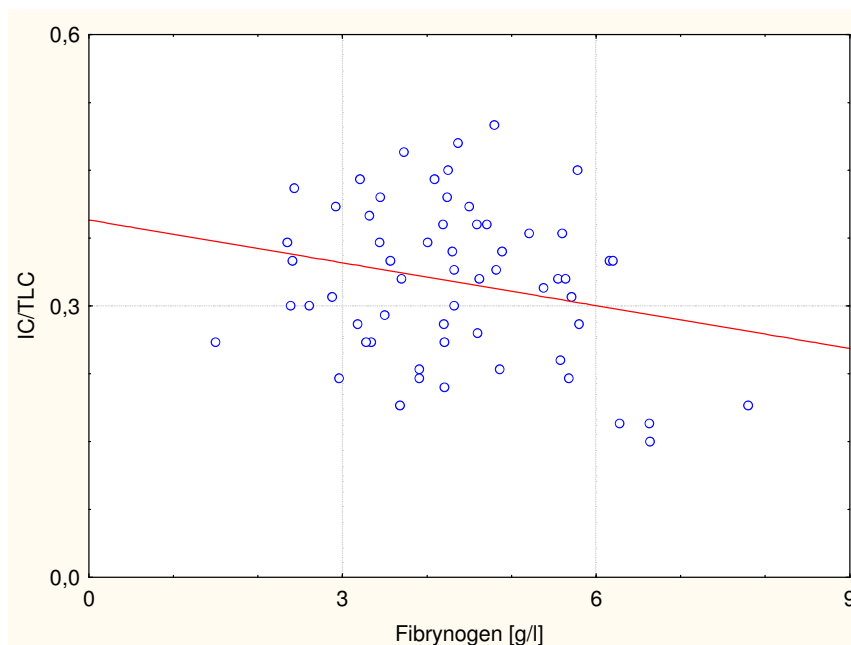
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami I i II w zakresie parametrów echokardiograficznych, gazometrycznych oraz oceniających wydolność fizyczną.

4.3. Zależność markerów zapalnych od parametrów czynnościowych, echokardiograficznych, gazometrycznych, wydolnościowych

W badanej grupie pacjentów oceniano zależności pomiędzy stężeniami markerów przewlekłego procesu zapalenia ogólnoustrojowego (fibrynogenu, hsCRP, IL-6, TNF- α) i wskaźnikami obturacji oraz hiperinflacji, parametrami echokardiograficznymi, gazometrycznymi oraz wskaźnikami wydolności wysiłkowej.

4.3.1. Fibrynogen

Wyższym stężeniom fibrynogenu odpowiadały niższe wartości IC/TLC ($r_s = -0,23$; $p = 0,074$). Zależność ta nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej (Rycina 14).

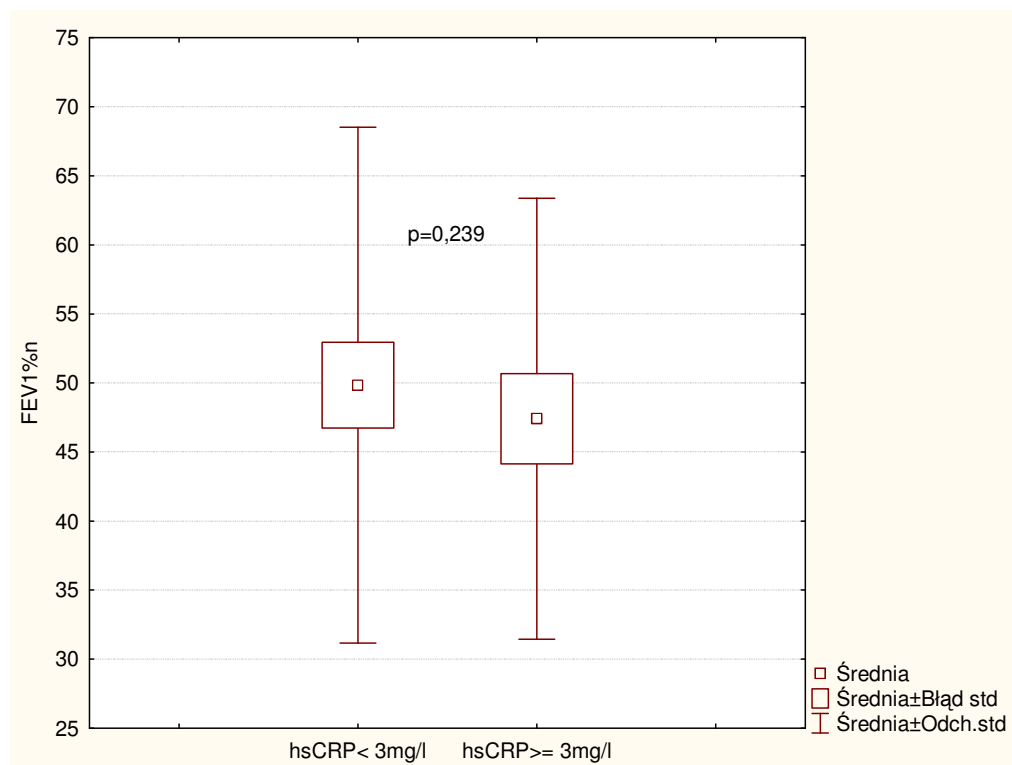


Rycina 14 Zależność wartości wskaźnika IC/TLC od stężenia fibrynogenu.

4.3.2. hsCRP

Badano związek pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego i parametrami obturacji dla hsCRP powyżej i poniżej 3mg/l.

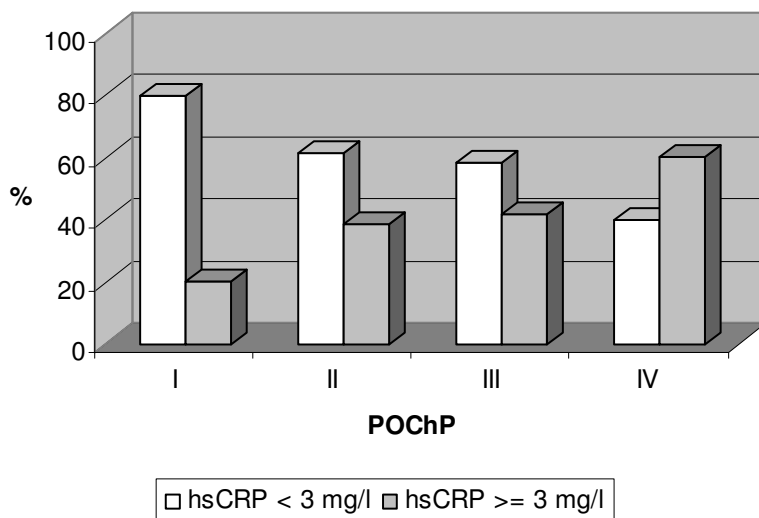
Zależność pomiędzy stężeniem białka C-reaktywnego a wskaźnikiem FEV1% wartości należnej przedstawia Rycina 15.



Rycina 15 Zależność pomiędzy FEV1% nal. względem hsCRP = 3 mg/l.

Przy stężeniach hsCRP ≥ 3 mg/l stwierdzano niższe wartości FEV1%nal., jednak bez istotności statystycznej ($p=0,239$).

Rycina 16 przedstawia zależność pomiędzy stopniem POChP a stężeniem białka C-reaktywnego.

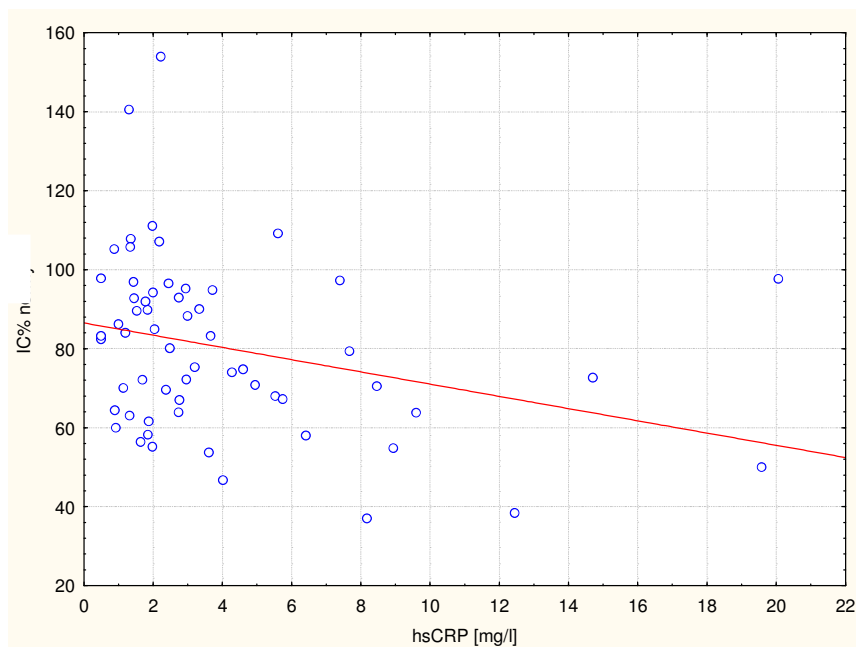


Rycina 16 Zależność pomiędzy stopniem POChP (wg GOLD) a stężeniem hsCRP.

W I stopniu POChP u 48 pacjentów (80%) stwierdzono stężenia $hsCRP < 3 \text{ mg/l}$, natomiast w IV stopniu POChP wzrasta liczba pacjentów z wysokimi wartościami stężeń $hsCRP$. U 24 pacjentów (40%) w IV stopniu POChP stwierdzono stężenia $hsCRP < 3 \text{ mg/l}$ a u 36 pacjentów (60%) $hsCRP \geq 3 \text{ mg/l}$. Obserwuje się tendencję wzrostową wartości stężeń $hsCRP$ w zależności od stopnia POChP, zależność ta nie jest jednak istotna statystycznie ($\chi^2=1,72$; $p=0,632$).

Stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy poziomem $hsCRP$ i $IC\%_{\text{nal}}$. ($r_s = -0,29$; $p=0,023$) oraz pomiędzy $hsCRP$ i IC/TLC ($r_s = -0,32$; $p=0,014$).

Przy wysokich stężeniach $hsCRP$ występują niskie wartości parametru $IC\%_{\text{nal}}$ i niskie wartości IC/TLC . Na niskie wartości współczynnika IC/TLC składa się obniżony poziom IC i wysokie wartości TLC (Rycina 17).

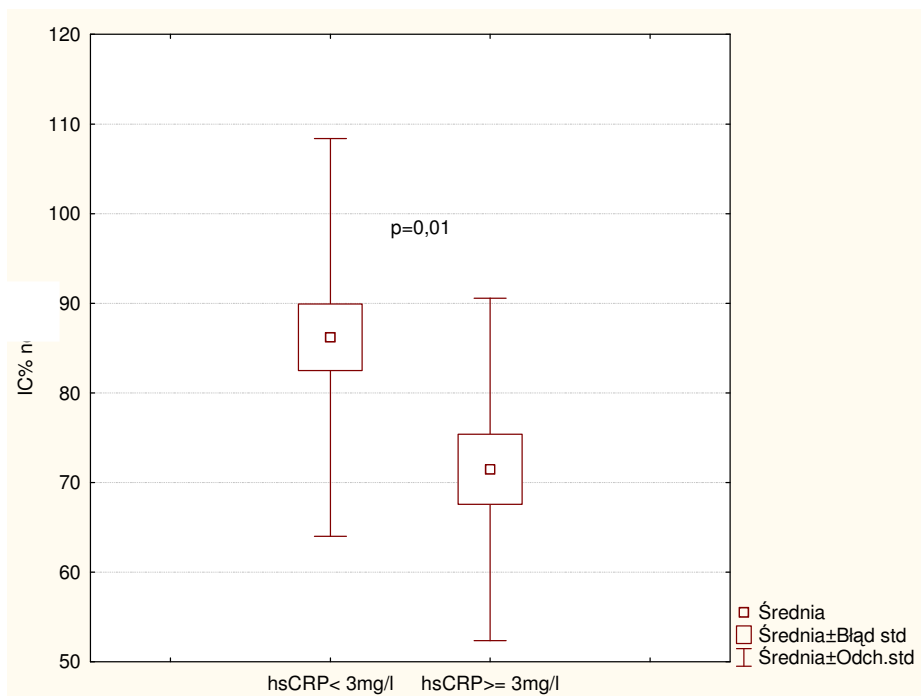


Rycina 17 Zależność IC% nał. od stężenia hsCRP.

Wraz ze wzrostem stężenia hsCRP następuje obniżenie wartości IC% nał..

Różnice między średnimi wartościami IC względem $hsCRP = 3\text{mg/l}$ ilustruje

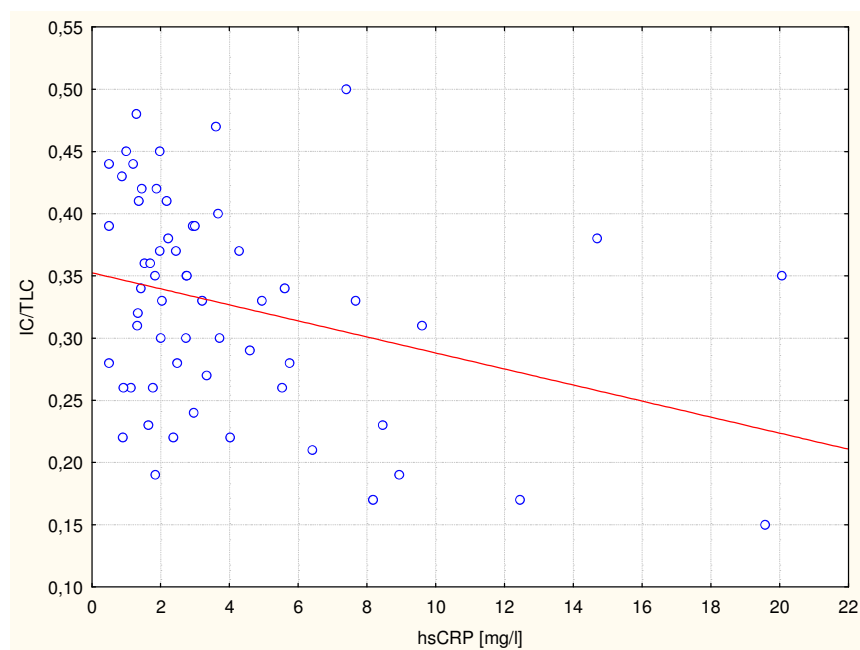
Rycina 18.



Rycina 18 Zależność pomiędzy IC% nał. względem $hsCRP = 3\text{mg/l}$.

Dla $hsCRP < 3 \text{ mg/l}$ średnia wartość IC wynosiła 86% wartości należnej, natomiast dla $hsCRP \geq 3 \text{ mg/l}$ średnia wartość IC wynosiła 71% wartości należnej. Różnice te są istotne statystycznie ($p=0,01$)

Stwierdzono istotną korelację poziomu $hsCRP$ z wartościami IC/TLC (Rycina 19).



Rycina 19 Zależności stężeń $hsCRP$ względem IC/TLC.

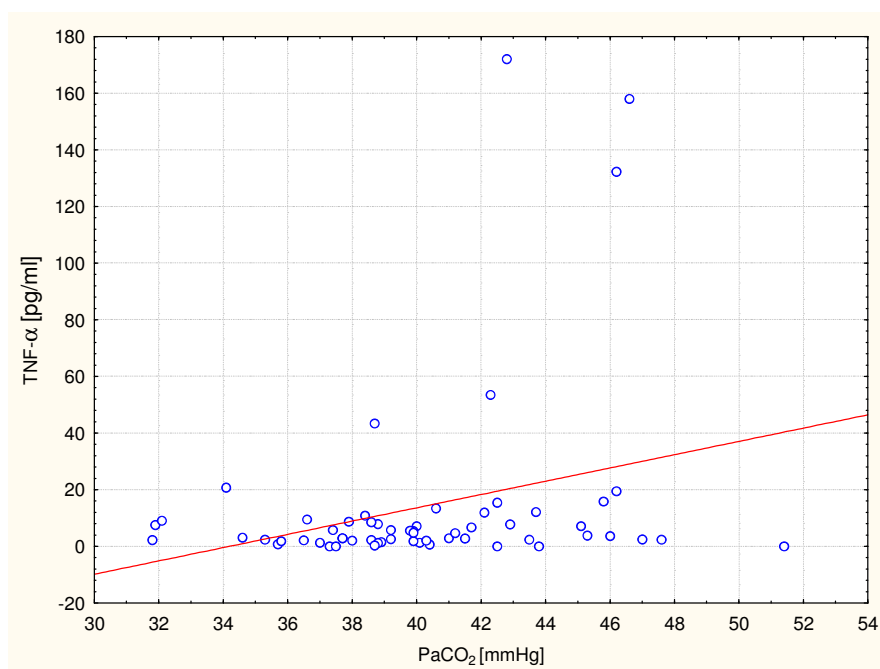
Przy wyższych stężeniach $hsCRP$ występują niższe wartości IC/TLC. Zależność ta jest istotna statystycznie ($r_s = -0,32$; $p=0,014$).

4.3.3. IL-6

Nie stwierdzono zależności statystycznych pomiędzy stężeniem IL-6 a żadnym z badanych parametrów.

4.3.4. TNF- α

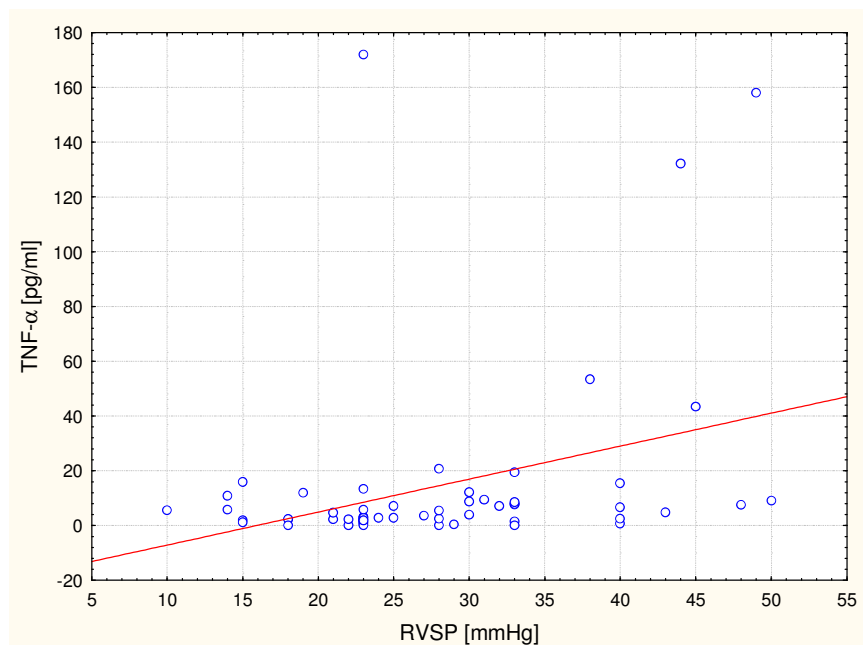
Stwierdzono istotną zależność statystyczną pomiędzy stężeniem TNF- α i parametrem gazometrycznym PaCO₂ (p=0,03) (Rycina 20).



Rycina 20 Zależności stężeń TNF- α względem PaCO₂.

Przy wyższych wartościach PaCO₂ występują wyższe stężenia TNF- α .

Ponadto stwierdzono istotną zależność statystyczną pomiędzy stężeniem TNF- α i RVSP (p=0,010) (Rycina 21).



Rycina 21 Zależności stężeń TNF- α względem RVSP.

Przy wyższych wartościach RVSP występują wyższe stężenia TNF- α .

Wyniki analizy statystycznej zależności pomiędzy wskaźnikami zapalnymi a parametrami spirometrycznymi, echokardiograficznymi, gazometrycznymi i wydolnościowymi zostały zbiorczo przedstawione w poniższej tabeli (Tabela 22).

Tabela 22 Zestawienie oceny zależności markerów zapalnych od badanych parametrów.
(zależności znamienne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką)

Lp	Parametry	Fibrynogen		hsCRP		IL-6		TNF- α	
		r	p	r	p	r	p	r	p
1.	FEV1 [l]	-0,132	0,314	-0,164	0,210	-0,061	0,641	0,030	0,819
2.	FEV1%nal.	-0,091	0,488	-0,154	0,239	-0,030	0,822	-0,009	0,944
3.	FEV1 [l] po podaniu leku rozkurczowego	-0,113	0,390	-0,183	0,162	-0,093	0,482	0,051	0,702
4.	FEV1% FVC	-0,002	0,990	-0,031	0,812	-0,185	0,157	0,061	0,643
5.	FEV1% FVC po podaniu leku rozkurczowego	-0,023	0,860	-0,067	0,613	-0,171	0,192	0,074	0,577
6.	IC%nal.	-0,162	0,217	-0,293	0,023	0,024	0,858	-0,090	0,495

Tabela 22, cd

7.	IC [l] po podaniu leku rozkurczowego	0,026	0,842	-0,163	0,215	-0,029	0,825	0,025	0,852
8.	RV [l]	0,184	0,159	0,175	0,182	0,085	0,519	0,058	0,661
9.	RV%nal.	0,106	0,419	0,110	0,405	-0,017	0,900	0,104	0,430
10.	RV [l] po podaniu leku rozkurczowego	0,179	0,172	0,020	0,879	0,096	0,465	-0,025	0,849
11.	TLC [l]	0,089	0,498	0,093	0,478	0,102	0,436	0,016	0,906
12.	TLC%nal.	0,070	0,596	0,029	0,824	0,062	0,641	-0,017	0,899
13.	TLC [l] po podaniu leku rozkurczowego	0,112	0,395	-0,067	0,611	0,122	0,352	-0,037	0,779
14.	RV%TLC	0,161	0,218	0,158	0,227	0,013	0,924	-0,003	0,981
15.	RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego	0,129	0,325	0,110	0,404	0,005	0,968	0,017	0,899
16.	IC/TLC	-0,233	0,074	-0,315	0,014	-0,081	0,538	0,040	0,762
17.	IC/ TLC po podaniu leku rozkurczowego	-0,009	0,946	-0,125	0,341	-0,115	0,380	0,036	0,782
18.	FW [%]	-0,104	0,429	0,048	0,715	0,092	0,482	-0,189	0,149
19.	LK [cm]	0,041	0,755	0,070	0,593	-0,093	0,479	0,003	0,983
20.	PK [cm]	0,056	0,669	-0,040	0,763	0,123	0,348	-0,106	0,423
21.	LP [cm]	0,097	0,463	-0,042	0,752	0,103	0,435	0,143	0,277
22.	RVSP [mmHg]	0,185	0,156	0,228	0,080	-0,160	0,221	0,332	0,010
23.	PaO ₂ [mmHg]	-0,024	0,857	-0,249	0,055	0,211	0,105	-0,086	0,513
24.	PaCO ₂ [mmHg]	-0,027	0,837	0,084	0,526	0,027	0,836	0,281	0,030
25.	BODE	0,087	0,510	0,151	0,251	-0,038	0,775	0,052	0,693
26.	6MWD (dystans) [m]	-0,016	0,907	-0,152	0,248	-0,225	0,084	-0,013	0,920

Podsumowując w wyniku analizy statystycznej stwierdzono, że hsCRP w sposób istotny wpływa na wartości parametrów spirometrycznych określających rozdmiecie płuc: IC%nal. (p=0,023) oraz IC/TLC (p=0,014).

Stwierdzono także istotną zależność statystyczną pomiędzy stężeniem TNF- α i PaCO₂ (p=0,03) oraz RVSP (p=0,010).

4.4. Farmakoterapia POChP a występowanie zaburzeń rytmu.

W analizowanej grupie oceniono wpływ leków stosowanych przez badanych pacjentów w leczeniu POChP na występowanie zaburzeń rytmu serca.

Wśród analizowanych chorych 56 pacjentów (93,3%) stosowało B₂-mimetyk długodziałający (formoterol w średniej dawce dobowej 19ug lub salmeterol w średniej dawce dobowej 42ug). 53 pacjentów (88,3%) stosowało kortykosteroid wziewny (budesonid w średniej dawce dobowej 327ug lub flutikason w średniej dawce dobowej 275ug). 33 osoby (55%) stosowały teofilinę (średnia dawka dobową 262mg) (Tabela 23).

**Tabela 23 Wykaz liczebności pacjentów stosujących leki z poszczególnych grup.
pt – pacjentów**

Lek	Liczba pacjentów stosujących lek	Liczba pacjentów nie stosujących leku	Razem
B ₂ -mimetyk długodziałający	56 pt (93,3%)	4 pt (6,7%)	60 pt (100%)
Kortykosteroid wziewny	53 pt (88,3%)	7 pt (11,7%)	60 pt (100%)
Teofilina	33 pt (55%)	27 pt (45%)	60 pt (100%)

Analizowano częstość stosowania poszczególnych grup leków u chorych z arytmia w określonych klasach Lowna oraz zbadano zależności statystyczne pomiędzy występowaniem komorowych zaburzeń rytmu w grupach pacjentów stosujących i nie stosujących dane leki (Tabela 24).

Tabela 24 Farmakoterapia POChP a komorowe zaburzenia rytmu wg klasyfikacji Lowna w badanej grupie.

0-pacjenci nie stosujący leku

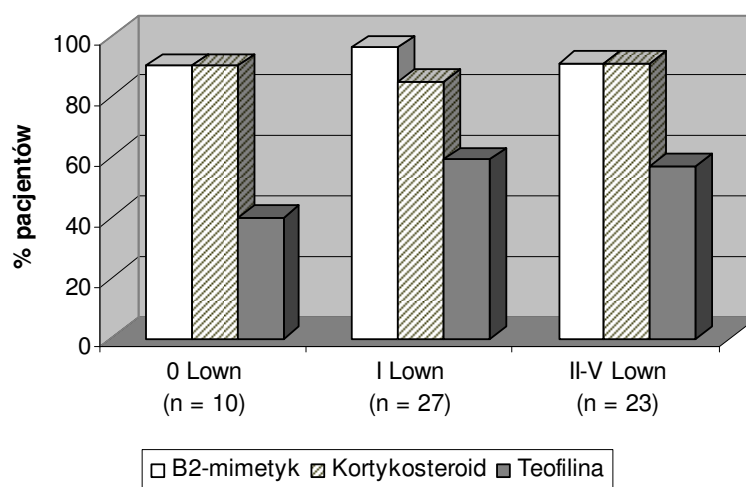
1-pacjenci stosujący lek

(w nawiasach podano liczbę pacjentów – pt)

Klasa Lown	B ₂ -mimetyk		Kortykosteroid wziewny		Teofilina	
	0	1	0	1	0	1
0	1,7% (1pt)	15,0% (9pt)	1,7% (1pt)	15,0% (9pt)	10,0% (6pt)	6,7% (4pt)
I	1,7% (1pt)	43,3% (26pt)	6,7% (4pt)	38,3% (23pt)	18,3% (11pt)	26,7% (16pt)
II-V	3,3% (2pt)	35,0% (21pt)	3,3% (2pt)	35,0% (21pt)	16,7% (10pt)	21,7% (13pt)
Razem	100,0%		100,0%		100,0%	
p	0,701		0,785		0,569	

Nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy stosowaniem leków w żadnej z analizowanych grup i komorowymi zaburzeniami rytmu serca.

Rycina 22 przedstawia udział procentowy pacjentów stosujących leki z badanych grup w poszczególnych klasach Lowna.



Rycina 22 Procentowy udział pacjentów stosujących leki w poszczególnych klasach Lowna.
(w nawiasach podano liczbę pacjentów – n)

Udział procentowy pacjentów stosujących leki z badanych grup w poszczególnych klasach Lowna jest porównywalny ($p=ns$).

Zbadano zależności pomiędzy występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca a stosowaniem B_2 - mimetyków, kortykosteroidów wziewnych i teofiliny. Wyniki przedstawia Tabela 25.

Tabela 25 Procentowy udział pacjentów stosujących leki w podgrupach I i II.

0- pacjenci nie stosujący leku

1- pacjenci stosujący lek

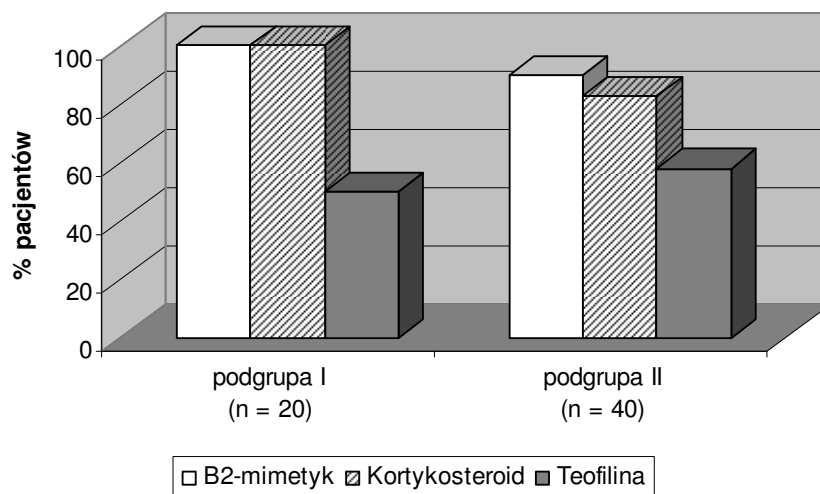
(w nawiasach podano liczbę pacjentów – pt)

Nadkomorowe zaburzenia rytmu	B_2-mimetyk		Kortykosteroid wziewny		Teofilina	
	0	1	0	1	0	1
podgrupa I	0,0% (0pt)	33,3% (20pt)	0,0% (0pt)	33,3% (20pt)	16,7% (10pt)	16,7% (10pt)
podgrupa II	6,7% (4pt)	60,0% (36pt)	11,7% (7pt)	55,0% (33pt)	28,3% (17pt)	38,3% (23pt)
Razem	100,0%		100,0%		100,0%	
p	0,360 ^{a)}		0,118 ^{a)}		0,582	

^{a)} z poprawką Yatesa

Nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy stosowaniem farmakoterapii w POChP i występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.

Rycina 23 przedstawia procentowy udział pacjentów stosujących leki w podgrupie I (z obecnymi nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca) i w podgrupie II (bez nadkomorowych zaburzeń rytmu serca).



Rycina 23 Procentowy udział pacjentów stosujących leki w podgrupach I i II.
(w nawiasach podano liczbę pacjentów – n)

Udział procentowy pacjentów stosujących leki z badanych grup w podgrupie I i II jest porównywalny ($p=ns$).

Reasumując nie stwierdzono wpływu farmakoterapii POChP (B_2 -mimetyków, kortykosteroidów wziewnych i teofiliny) na występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w badanej grupie.

5. Dyskusja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą zapalną, w której raz pobudzone przez czynniki drażniące, głównie palenie tytoniu, komórki nabłonka i makrofagi uwalniają różnorodne mediatory. Reakcja zapalna jest przyczyną zmian strukturalnych zarówno w drogach oddechowych jak i w tkance płucnej[24] prowadząc do zmian obturacyjnych i rozdęcia płuc. Z publikowanych badań wynika, że w patogenezie POChP ważną rolę odgrywa dysfunkcja śródbłonka, której konsekwencją są zaburzenia syntezy i uwalniania mediatorów zapalnych[9,97]. Zmiany te powodują, że proces zapalny wykrywany jest również w krążeniu systemowym, gdzie stwierdzane są wyższe stężenia leukocytów, fibrynogenu, białka C-reaktywnego oraz cytokin prozapalnych m.in. IL-6 i TNF- α [5,7,63,76,82,96,109,111]. Wykazano zależność podwyższonego stężenia CRP z nasileniem obturacji dróg oddechowych i wzrostem ryzyka zdarzeń sercowo – naczyniowych u chorych z POChP[96]. We wczesnych stadiach choroby obturacyjnej płuc, chorzy umierają z przyczyn pozapłucnych, głównie sercowych[50,68,93] i najprawdopodobniej zgony z tego powodu są niedoszacowane[21]. Autorzy wielu prac prezentują różne dane dotyczące częstości występowania zaburzeń rytmu serca wśród pacjentów z POChP i spowodowanej nimi śmiertelności[65,68,75,84,93,120]. Zapalenie systemowe wydaje się być kluczem w zrozumieniu patogenezy chorób sercowo – naczyniowych w przebiegu POChP.

Podejmując badania własne, analizowano czynniki wpływające na występowanie zaburzeń rytmu serca u chorych ze stabilną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Przeanalizowano rolę odczynu zapalnego i stopnia upośledzenia czynności układu oddechowego w patogenezie arytmii u tych chorych.

Do badania zakwalifikowano 60 pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w stadium I-IV wg klasyfikacji GOLD. Badanie obejmowało pacjentów w stabilnym okresie choroby. W celu redukcji wpływu innych czynników na wartości stężeń markerów zapalnych rekrutacja została przeprowadzona wysoce selektywnie pod względem chorób towarzyszących. Uwzględniono obecność schorzeń współistniejących a terapia pacjentów była jednorodna. Kryterium wyłączenia stanowiło stosowanie sterydów systemowych, leków z grupy NSAID oraz leków antyarytmicznych i preparatów naparstnicy. Duża trudność w doborze tak zdefiniowanej grupy wynika z faktu, że w POChP, uznawanej aktualnie za chorobę ogólnoustrojową, u ponad 50% pacjentów powyżej 65 roku życia występują równocześnie co najmniej 3 choroby przewlekłe, a u co 5-tego stwierdzono ich 5 i więcej[41]. Obecność ogólnoustrojowego stanu zapalnego u stabilnych chorych z POChP była udokumentowana w piśmiennictwie[45,96], jednak dobór pacjentów do tych badań dokonywany był wg różnych kryteriów.

U wszystkich zakwalifikowanych pacjentów wykonano liczne badania laboratoryjne. Oznaczono m.in stężenia markerów w surowicy krwi, wpływających na procesy zapalne zachodzące w ustroju (fibrinogen, hsCRP, IL-6, TNF- α). W celu oceny stopnia zaawansowania POChP, przeprowadzono badanie bodypletyzmograficzne z farmakologiczną próbą rozkurczową oraz ocenę parametrów określających hiperinflację. Ponadto zastosowano dodatkowe metody oceny zaawansowania choroby, przeprowadzając test 6-minutowego marszu i oznaczając wskaźnik prognostyczny BODE. W zakresie oceny kardiologicznej wykonano EKG oraz badanie echokardiograficzne serca. Zaburzenia rytmu analizowano na podstawie 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera. W celu wykluczenia duszności

pochodzenia sercowego u wszystkich badanych pacjentów wykonano oznaczenia peptydu natriuretycznego NT-proBNP.

Po przeprowadzeniu analiz statystycznych w prezentowanej rozprawie, stwierdzono, że spośród badanych markerów zapalnych stężenie fibrynogenu, hsCRP i IL-6 w sposób istotny wpływało na występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca ($p < 0,05$). Zależności stężeń fibrynogenu, IL-6 i hsCRP od klasy nasilenia arytmii komorowych wg Lowna były wprost proporcjonalne.

W piśmiennictwie zwraca uwagę brak badań oceniających związek występowania arytmii komorowych ze stężeniem wskaźników zapalenia systemowego w grupie stabilnych chorych z POChP. Yildiz[117] wykazał, że pacjenci z POChP mają więcej pobudzeń komorowych niż grupa kontrolna zdrowych osób. Na podstawie analizy parametrów elektrokardiograficznych u 30 pacjentów z POChP stwierdził, że występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca koreluje z dyspersją QT, która była znacznie wydłużona w porównaniu do grupy kontrolnej. Wydłużenie dyspersji odcinka QT uznał za nieinwazyjny czynnik ryzyka zaburzeń rytmu w POChP. Podobnie Zulli[122] w badaniu prospektywnym, obserwując przez 5 lat pacjentów z POChP w łagodnym i umiarkowanym stopniu zaawansowania choroby, stwierdził, że QTc jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u tych chorych. Yildiz i Zulli wnioskuje, że przyczyną występowania komorowych zaburzeń rytmu u tych pacjentów mogą być zmiany w układzie autonomicznym lub zmiany metaboliczne. W pracy Kowalewskiego[62] badano stężenia cytokin prozapalnych (IL-6 i TNF- α) u dzieci z komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Do badania włączono pacjentów bez organicznych wad serca, zaburzeń elektrolitowych z prawidłowym zapisem EKG. Wszyscy badani mieli prawidłowe stężenia CRP i troponiny. W porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych dzieci, stwierdzono znacząco wyższe wartości stężeń TNF- α

i wyższe, choć bez znamienności statystycznej, wartości stężeń IL-6. Kowalewski wnioskuję, że u dzieci z zaburzeniami rytmu serca nie stwierdza się jawnych cech uszkodzenia mięśnia sercowego. Natomiast podwyższone wartości cytokin prozapalnych mogą świadczyć o zapalnym podłożu powstawania arytmii komorowej. Blangy i wsp.[11] stwierdzili, że proces zapalny, wyrażony stężeniem CRP, ma znaczenie w patogenezie częstoskurczu komorowego u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem - defibrylatorem. Badanie to obejmowało pacjentów po przebytym zawale mięśnia serca. U osób z przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi w przebiegu organicznej choroby serca, rokowanie zależy od rodzaju i stopnia zaawansowania choroby podstawowej[31].

Obserwowano związek występowania zaburzeń rytmu serca z zaostreniami POChP[28,61]. Lewczuk[65] badał wpływ wysiłku fizycznego na występowanie arytmii serca u pacjentów stabilnych z POChP, u których nie stwierdzano wad serca, nadciśnienia tętniczego i objawowej choroby niedokrwiennej. Na podstawie 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera stwierdzono występowanie niemiaryowości komorowych u wszystkich badanych pacjentów. Złożone niemiaryowości komorowe (III – V klasy wg Lowna i nsVT) występowały przede wszystkim w młodszej grupie wiekowej (57 ± 6 lat). W przedstawianej rozprawie wykazano dodatnią korelację występowania komorowych zaburzeń rytmu serca ze stężeniem CRP. Podobnie niektórzy autorzy uważają, że występowanie chorób sercowo–naczyniowych, w tym zaburzeń rytmu serca u pacjentów z POChP, wynika z podwyższonych wartości CRP[25,82]. Wyniki prezentowanej rozprawy zwracają uwagę na ważne miejsce białka C-reaktywnego w diagnostyce POChP. Znaczne rozpowszechnienie komorowych zaburzeń rytmu serca wśród pacjentów z POChP i fakt, że 10 – 15% zgonów u chorych stabilnych, to zgony nagłe[65] pozwala wysunąć potencjalny aspekt praktyczny

przedstawionych wyników. Wydaje się, że ocena CRP może być traktowana jako ważny czynnik predylekcyjny występowania arytmii komorowych u pacjentów z POChP.

W prezentowanej pracy, na podstawie przeprowadzonych analiz statystycznych, stwierdzono istotną zależność pomiędzy stężeniem IL-6 i całkowitą liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych ($r_s=0,293$; $p<0,05$). Stężenie IL-6 w całej badanej grupie wyniosło średnio 5,9 pg/ml. Broekhuizen i wsp.[17] stwierdzili u stabilnych pacjentów z POChP wyższe, w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób, stężenia IL-6 w surowicy krwi. W dostępnej literaturze nie znaleziono badań oceniających obecność komorowych zaburzeń rytmu serca w zależności od stężenia IL-6 w surowicy krwi w grupie stabilnych chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Interleukina - 6 jest uważana za czynnik ryzyka przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród zdrowych osób[59] oraz wśród pacjentów z chorobą niedokrwinną serca[42]. Zauważono, że stężenie IL-6 istotnie koreluje z uszkodzeniem mięśnia sercowego. Bardzo wyraźny wzrost stężenia IL-6 w surowicy krwi obserwowano już w pierwszej dobie zawału i osiągał on wyższy poziom niż stężenie CRP, które zaczynało narastać w czwartej dobie[51]. Stwierdzenie podwyższonych stężeń IL-6 i CRP w przebiegu POChP wiąże się z nasileniem reakcji zapalnej odpowiadającej za zmiany ogólnoustrojowe[3,9,45,92], w tym za ryzyko wystąpienia arytmii komorowych, co wykazano w prezentowanej rozprawie.

W ocenie zależności markerów zapalnych od komorowych zaburzeń rytmu serca w prezentowanej pracy, analizowano również fibrynogen. Średnie stężenie fibrynogenu w badanej grupie pacjentów wyniosło 4,34g/l. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy stężeniem fibrynogenu w surowicy krwi i występowaniem zaburzeń rytmu serca wg klasyfikacji Lown ($p=0,015$). Liczne obserwacje kliniczne i badania epidemiologiczne

wykazały zależność pomiędzy poziomem fibrynogenu i ryzykiem sercowo-naczyniowym[52,58,118]. Dużą uwagę poświęcano roli fibrynogenu jako czynnika ryzyka choroby niedokrwiennej serca[85,118]. Wożakowska[112] stwierdziła, że wzrost stężenia fibrynogenu u chorych z niewydolnością serca związany jest z podwyższonym stężeniem CRP i obecnością utrwalonego AF. Brak jest w literaturze prac oceniających związek stężenia fibrynogenu z występowaniem arytmii komorowych w grupie stabilnych chorych z POChP. Mimo tego, iż w prezentowanej rozprawie wykazano taką zależność to wydaje się, że ocena wyłącznie roli fibrynogenu, bez uwzględniania innych markerów zapalnych, nie powinna być przeceniana.

Niniejsza rozprawa prezentuje analizę związku nasilenia stanu zapalnego z występowaniem komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z POChP w stabilnym stadium choroby. Wyniki przeprowadzonych badań pozwalają wnioskować, że podwyższone stężenia markerów zapalenia układowego mogą świadczyć o etiologii zapalnej arytmii komorowych w tej grupie pacjentów.

Fracja wyrzutowa lewej komory jest uznanym czynnikiem prognostycznym związanym z występowaniem arytmii komorowych. W niniejszej pracy nie stwierdzono zależności pomiędzy FW a występowaniem komorowych zaburzeń rytmu serca. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że do badań kwalifikowani byli pacjenci bez współistniejących chorób serca, z prawidłową FW.

Ograniczenie parametrów oddechowych może niekorzystnie wpływać na rezerwy sercowo – płucne, szczególnie u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą obturacyjną płuc. Spośród 60 chorych z POChP, analizowanych w niniejszej pracy, w grupie pacjentów z hiperinflacją większość miała komorowe zaburzenia rytmu serca. U 4 pacjentów (13,4%) spośród 30 pacjentów z obniżoną pojemnością wdechową ($IC_{50\%} < 80\%$) nie występowały komorowe zaburzenia rytmu, natomiast u 13

pacjentów (43,3%) arytmia komorowa wykazywała nasilenie odpowiadające klasie II-V wg Lowna, jednak analizy nie osiągnęły istotności statystycznych. Zauważono, że wraz z nasileniem arytmii komorowej wartości IC% (pojemność wdechowa) po podaniu leku rozkurczowego, wykazała tendencje rosnące. Dotychczas brak w literaturze doniesień prezentujących zależności parametrów określających rozdęcie płuc i ich związek z zaburzeniami rytmu serca wśród pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Ponieważ nie ma konsensusu definicji hiperinflacji i standaryzowanych badań oceniających jej stopień ciężkości, w praktyce podkreśla się znaczenie kilku parametrów. RV jest pierwszym wskaźnikiem, który rośnie, odzwierciedlając narastającą pułpkę powietrzną. Uważa się również, że hiperinflacja jest obecna, gdy wartość TLC przekracza 115% wartości należnej[72]. Frakcja wdechowa IC/TLC w pracy Casanovy[22], zyskała rangę czynnika prognostycznego. W prezentowanej rozprawie analizowano wszystkie parametry hiperinflacji i mimo, iż analizy nie osiągnęły istotności statystycznej, to występujące tendencje wydają się ciekawym spostrzeżeniem i zachęcają do dalszych badań.

Na podstawie przeprowadzonych analiz statystycznych oceny wpływu odczynu zapalnego na występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca stwierdzono, że spośród badanych markerów zapalnych, jedynie wysokie stężenia hsCRP w surowicy krwi, były istotnie związane z obecnością arytmii nadkomorowych.

W literaturze bardzo często podnoszone jest znaczenie procesu zapalnego jako czynnika ryzyka migotania przedsionków[4,12,26,33,39], jednakże prace dotyczą głównie chorych ze schorzeniami sercowo - naczyniowymi. W publikowanych dotychczas doniesieniach wykazywano związek między stanem zapalnym i występowaniem migotania przedsionków w populacji ogólnej[4,39]. Podkreślano szczególnie korelację CRP z obecnym migotaniem przedsionków oraz ryzykiem jego

wystąpienia w przyszłości[26,33]. Wykazano związek występowania nadkomorowych i komorowych zaburzeń rytmu serca z ostrą niewydolnością oddechową w grupie pacjentów z POChP[46]. Analizowano wpływ zaostrzeń w przebiegu POChP na występowanie zaburzeń rytmu serca, zarówno komorowych jak i nadkomorowych[28,61]. Prezentowane analizy dotyczą jednakże chorych w okresie stabilnym POChP i wydają się potwierdzać wcześniejsze tezy o etiologii zapalnej nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.

W badaniach własnych nie wykazano zależności nadkomorowych zaburzeń rytmu z parametrami spirometrycznymi oceniającymi obturację. Stwierdzono natomiast ich istotną zależność statystyczną z redukcją rozdęcia płuc, wyrażoną przyrostem wartości wskaźnika IC po podaniu leku rozkurczowego ($p=0,018$). Wg Newtona[72] zmiana IC o co najmniej 200 ml i 10% wartości należnej tego wskaźnika jest istotna klinicznie i świadczy o nasilonej hiperinflacji. W niniejszym badaniu średni przyrost wartości bezwzględnej IC w podgrupie I, po podaniu leku rozkurczowego wyniósł 380 ml (14,4%), natomiast w podgrupie II 130 ml (5,5%). W literaturze zwracają uwagę badania Buch[18], który stwierdził, że pogorszenie funkcji płuc jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia migotania przedsionków. W badaniu prospektywnym ocenił on, że ryzyko pojawienia się pierwszego epizodu AF jest 1,8 razy większe przy wartościach obniżonych parametrów spirometrycznych (FEV_1 60-80% $_{\text{nal.}}$) niż przy prawidłowych wartościach spirometrii. Buch wnioskuje, że niejasne są procesy łączące funkcję płuc z AF. Istnieją obserwacje wskazujące na obecność ognisk ektopowych w ścianie żył płucnych, które na zasadzie mechanizmu spustowego wyzwalają AF[18]. Wzrost ciśnienia płucnego i rozciągnięcie ścian naczyń może nasilać aktywność tych ognisk na drodze sprzężenia elektromechanicznego.

Prezentowana rozprawa obejmuje grupę pacjentów w stabilnym okresie POChP, bez organicznych chorób serca z prawidłową wielkością LP. Z faktu tego może wynikać stosunkowo rzadko obserwowane występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w badanej grupie. Tym ważniejsze wydaje się stwierdzenie zależności statystycznych wskaźnika IC od występowania nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Obserwacja ta może świadczyć o roli hiperinflacji w patogenezie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w przebiegu POChP.

Analizując zależności markerów zapalnych i parametrów spirometrycznych u chorych z POChP, w prezentowanej pracy obserwowano tendencję wzrostową wartości stężeń hsCRP wraz ze wzrostem stopnia ciężkości POChP. Wyniki jednak nie osiągnęły znamienności statystycznej ($p=0,632$). Nie znaleziono również istotnego statystycznie związku badanych markerów zapalnych z parametrami określającymi obturację dróg oddechowych (FEV1, FEV1%FVC). De Torres i wsp.[36] w wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniu, badali 130 pacjentów ze stabilną postacią POChP. Wykazali, że u chorych z POChP w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych, stężenie CRP w surowicy krwi korelowało z ważnymi prognostycznie wskaźnikami spirometrycznymi, takimi jak: FEV1, FVC, IC/TLC, oraz stopniem zaawansowania choroby wg klasyfikacji GOLD. De Torres i wsp. uważają, iż badanie to potwierdziło wcześniejsze doniesienia Gan[45], że wraz z pogorszeniem funkcji płuc wzrasta poziom CRP. Sin[96] w dużej metaanalizie również wykazał istotną statystycznie zależność stężenia białka C-reaktywnego od stopnia zaawansowania POChP, ale w tym badaniu dobór pacjentów był losowy a jedynym kryterium włączenia były parametry czynnościowe płuc. Cytowane prace nie były jednak porównywalne pod względem kryteriów włączania pacjentów. Badanie Sin opierało się na ocenie wartości spirometrycznych bez wykonywania próby rozkurczowej. Można przypuszczać, że

obecność licznych chorób towarzyszących u pacjentów z POChP w cytowanych pracach powodowała znaczne nasilenie procesu zapalenia układowego, wyrażonego w stężeniach markerów zapalnych.

Do analiz zależności procesu zapalnego i parametrów określających hiperinflację, jako wyznacznika rozdęcia płuc, przyjęto wartość $IC\%_{nal} < 80\%$, zgodnie z wcześniejszymi danymi z literatury [37,38]. W badaniach własnych stwierdzono statystycznie znamienne zależności pomiędzy nasileniem procesu zapalnego i wzrostem stopnia hiperinflacji statycznej, określonej parametrami IC, IC/TLC. Istotną korelację stwierdzono pomiędzy poziomem hsCRP i $IC\%_{nal}$ ($p=0,023$) oraz pomiędzy stężeniem hsCRP i IC/TLC ($p=0,014$). Dotychczas w ocenie hiperinflacji badane były również inne wskaźniki objętościowe (IC, TLC, IC/TLC, RV, RV/TLC, FRC), oceniające zarówno hiperinflację statyczną (w spoczynku, po leku rozkurczowym) oraz dynamiczną (po wysiłku) [15,38,72,86,89,106]. Newton [72] prowadząc retrospektywną analizę, za umiarkowaną hiperinflację uznał $TLC > 115\%$ wartości należnej, natomiast za ciężką wartość $TLC > 133\%$. De Torres i wsp. [36] stwierdzili zależność CRP z IC/TLC wśród stabilnych chorych z POChP. Związek innych markerów zapalnych z IC/TLC nie był dotychczas badany. Agusti [1] uważa, że zapalenie pełni kluczową rolę w patogenezie rozedmy i w konsekwencji dynamicznego rozdęcia płuc (DH – dynamic hyperinflation). Ponieważ dotychczas zależności pomiędzy DH a procesem zapalnym w żaden sposób nie zostały wyjaśnione, dlatego zrozumienie tych mechanizmów patogenetycznych może mieć ogromne znaczenie kliniczne, jako że zarówno hiperinflacja jak i przewlekłe zapalenie systemowe są kluczowymi komponentami patogenezy POChP. Wyniki własne pozwalają wnioskować, że progresja rozdęcia płuc wiąże się z nasileniem procesu zapalnego u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

W niniejszej pracy stwierdzono również bliskie istotności statystycznej zależności pomiędzy stężeniem hsCRP w surowicy i poziomem PaO_2 ($p=0,055$) w gazometrii tętniczej. Podobnie w pracy de Torres[36] w grupie stabilnych chorych z POChP, przy zastosowaniu analizy regresji wieloczynnikowej, wykazano, że PaO_2 oraz test 6-minutowego marszu (6MWD) wykazują istotny statystycznie związek ze stężeniem CRP w surowicy krwi. Powszechnie znany jest fakt, iż chorzy w przebiegu POChP z towarzyszącą hipoksemią obciążeni są wyższą śmiertelnością. Hipoksemia wywołuje stres oksydacyjny i zapalenie obecne w patogenezie tej choroby. Wiadomo również, że tlenoterapia poprawia rokowanie co do przeżycia u tych pacjentów[73]. Brak jest natomiast danych, czy leczenie tlenem może prowadzić do zmniejszenia nasilenia zapalenia systemowego u chorych z POChP. Dlatego własne obserwacje wydają się interesujące i mogą stać się przedmiotem dalszych badań.

W badanej grupie stwierdzono ponadto istotną dodatnią korelację pomiędzy stężeniem $\text{TNF-}\alpha$ w surowicy i poziomem PaCO_2 ($p=0,030$) w gazometrii tętniczej, natomiast brak zależności z PaO_2 ($p=0,5$). $\text{TNF-}\alpha$ jest jedną z najsilniejszych cytokin prozapalnych. Sevenoaks[99] pisząc o centralnej roli $\text{TNF-}\alpha$ w patogenezie POChP, proponuje nawet określenie „zapalny fenotyp $\text{TNF-}\alpha$ ”, jako pomocne w wyjaśnieniu związku pomiędzy obecnością procesu zapalnego a współwystępowaniem innych chorób w przebiegu POChP. Autor ten podsumowując wiele przeprowadzonych badań stwierdza, że ujemne korelacje pomiędzy PaO_2 a $\text{TNF-}\alpha$ mogą być wynikiem układowej hipoksемii. Liczni badacze stwierdzali podwyższone stężenia $\text{TNF-}\alpha$ w grupie pacjentów o ciężkim przebiegu POChP i chorych wyniszczonych[3,5,32,45]. Wyniki badań własnych pozwalają wnioskować, że oprócz hipoksемii również hiperkapnia w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, może być przyczyną wzrostu stężenia $\text{TNF-}\alpha$.

W prezentowanej pracy stwierdzono również istotną statystycznie zależność pomiędzy stężeniem TNF- α i RVSP ($p=0,01$). Podobnie Joppa[53], badając związek zapalenia układowego z nadciśnieniem płucnym u chorych z POChP, stwierdził znamiennej zależność pomiędzy stężeniem TNF- α i CRP oraz ciśnieniem skurczowym w prawej komorze. Mediany obydwu parametrów (TNF- α i CRP) w badaniu Joppa były wyższe niż w badaniach własnych. Może to wynikać z faktu, że jedynym kryterium włączenia pacjentów do badania Joppa były wartości parametrów spirometrycznych, podczas, gdy prezentowana analiza uwzględniała również obecność chorób współistniejących. Aktualnie uważa się, że nadciśnienie płucne w przebiegu POChP jest związane z hipoksją pęcherzykową. Prowadzi ona do reakcji skurczowej, a następnie do przerostu mięśni ściany tętniczek i wzrostu oporu naczyń płucnych[104]. Na skutek hipoksji może dochodzić zarówno do układowej jak i lokalnej produkcji TNF- α przez kardiomiocyty[2,27,32,43,67,90]. Joppa wyciąga wniosek o możliwej patogenetycznej roli zapalenia w rozwoju nadciśnienia płucnego u pacjentów z POChP. Wydaje się, że wyniki własne potwierdzają tę tezę.

W prezentowanej pracy podjęto dodatkową analizę zależności badanych zaburzeń rytmu serca od stosowanych leków. Analizom statystycznym poddano leki stosowane w terapii POChP (B_2 -mimetyki, kortykosteroidy, teofilina). Obliczenia nie wykazały zależności istotnych statystycznie. Mimo iż wiadomo, że leki stosowane w terapii POChP mają udowodnione działanie proarytmiczne, w badanej grupie pacjentów nie wykazano ich wpływu na występowanie zaburzeń rytmu serca. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, że badana grupa była bliska jednorodności pod względem farmakoterapii. Niemal wszyscy badani (93%) stosowali B_2 -mimetyk i (88,3%) kortykosteroid wziewny, a większość (55%) teofilinę.

Podsumowując przeprowadzone analizy statystyczne, należy stwierdzić, iż spośród badanych markerów zapalnych białko C-reaktywne wykazało najwięcej zależności z zaawansowaniem arytmii oraz stopniem upośledzenia funkcji układu oddechowego u pacjentów z POChP. Poziom CRP w sposób istotny statystycznie wiązał się z obecnością komorowych zaburzeń rytmu serca, nadkomorowymi zaburzeniami rytmu oraz parametrami czynnościowymi układu oddechowego, określającymi hiperinflację.

Wydaje się, że uzyskane wyniki oprócz wartości poznawczej, mogą mieć również znaczenie praktyczne w ocenie prognozowania i leczenia chorych z POChP. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania, które zweryfikują znaczenie kliniczne przedstawionych wyników.

6. Wnioski

- 1) Proces zapalny odgrywa istotną rolę w patogenezie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z POChP.
- 2) Nie stwierdzono wpływu upośledzenia czynności układu oddechowego, ocenianej w oparciu o parametry obturacji oraz hiperinflacji statycznej na występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca.
- 3) Nasilenie hiperinflacji statycznej, ocenianej w oparciu o redukcję rozdęcia płuc po podaniu leku rozkurczowego (IC%), wykazuje związek z występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.
- 4) Proces zapalny wpływa niekorzystnie na czynność układu oddechowego nasilając zjawisko hiperinflacji statycznej.

7. Streszczenie

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych obciążonych wysoką i wciąż rosnącą śmiertelnością. Częstymi przyczynami zgonu w przebiegu POChP są choroby sercowo-naczyniowe w tym zaburzenia rytmu serca.

Wiadomo obecnie, że POChP ma charakter ogólnoustrojowy, wynikający z utrzymującego się w organizmie stanu zapalnego, który wpływa na funkcję wielu narządów. Wyrazem uogólnionego procesu zapalnego jest stwierdzenie w surowicy pacjentów z POChP podwyższonych stężeń cytokin prozapalnych. W dotychczasowym piśmiennictwie zwraca uwagę brak kompleksowych badań nad znaczeniem odczynu zapalnego i upośledzenia czynności układu oddechowego w powstawaniu zaburzeń rytmu serca u pacjentów w stabilnym stadium POChP.

Cel pracy

Celem rozprawy jest analiza czynników wpływających na występowanie zaburzeń rytmu serca u chorych ze stabilną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, a szczególnie uzyskanie odpowiedzi na pytanie jaka jest rola odczynu zapalnego i stopnia upośledzenia czynności układu oddechowego w patogenezie arytmii.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto grupę 60 pacjentów w stabilnym okresie choroby, w stadium zaawansowania I-IV wg klasyfikacji GOLD. Kryteria włączenia do badania obejmowały: potwierdzone rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, stabilny

stan kliniczny, ustalone leczenie nie zmieniane od co najmniej 3 miesięcy poprzedzających badanie i w trakcie trwania badania.

Kryterium wyłączenia z badania było: 1/ współistnienie schorzeń powodujących podwyższenie wskaźników zapalnych (np. cukrzyca, choroby reumatyczne, choroby tkanki łącznej, nowotwory). 2/ stosowanie sterydów systemowych, niesterydowych leków p/zapalnych, oraz leków antyarytmicznych i preparatów naparstnicy. 3/ współistnienie schorzeń kardiologicznych (wady serca, kardiomiopatie, niewydolność krążenia, przebyty zawał, rozpoznana choroba niedokrwienna serca) oraz 4/ współwystępowanie chorób tarczycy.

U wszystkich pacjentów wykonano liczne badania laboratoryjne, w tym oznaczenia stężeń markerów zapalnych w surowicy krwi (fibrynogen, hsCRP, IL-6, TNF- α). W celu oceny stopnia POChP, zostało przeprowadzone badanie bodypletyzmograficzne z farmakologiczną próbą rozkurczową oraz ocena parametrów określających hiperinflację. Ponadto zastosowano dodatkowe metody oceny zaawansowania choroby, przeprowadzając test 6-minutowego marszu i oznaczając wskaźnik BODE. Wykonano EKG oraz badanie echokardiograficzne serca z oceną wymiaru końcoworozkurczowego LK, końcoworozkurczowego PK, wymiaru LP, frakcji wyrzutowej LK (FW), segmentarnej kurczliwości LK oraz ciśnienia skurczowego w prawej komorze (RVSP). Zaburzenia rytmu analizowano na podstawie 24-godzinnego monitorowania EKG metodą Holtera. W analizach statystycznych opis badanych parametrów ilościowych zaprezentowany został poprzez średnią arytmetyczną ($\bar{x}$), odchylenie standardowe (s), minimalne i maksymalne wartości (min-max). Do oceny wpływu markerów zapalnych i parametrów czynnościowych na występowanie zaburzeń rytmu serca w zależności od rozkładu analizowanych cech, wykorzystane zostały analizy korelacji Pearsona (r) lub Spearmana (r_s). Ocenę różnic

między grupami badanych parametrów weryfikowano testem t, analizą wariancji (ANOVA) lub testami nieparametrycznymi (U Manna-Whitneya). W przypadku więcej niż dwu grup badanych, stosowano analizę wariancji i test Scheffego. W podsumowaniu jednowymiarowej analizy dodatkowo zostały wykonane wielowymiarowe metody statystyczne. Do oceny istotności wpływu wybranych parametrów na występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, zastosowano regresję logistyczną. W przypadku większej liczby uwzględnionych parametrów, stosowano metodę krokowego włączania zmiennych do modelu matematycznego.

Wyniki

Stwierdzono istotną zależność statystyczną pomiędzy parametrami zapalnymi a występowaniem komorowych zaburzeń rytmu serca ocenionych wg klasyfikacji Lown. W analizowanej grupie pacjentów stężenia fibrynogenu (min. 1,5 g/l; śr. 4,34 g/l; max. 7,8 g/l), wykazały tendencję rosnącą wraz ze wzrostem klasy Lowna. Wartość średnia w klasie 0 wyniosła $3,34 \text{ g/l} \pm 1,09$, a w klasie II-V $4,69 \text{ g/l} \pm 1,28$. Różnice te były istotne statystycznie ($p=0,015$).

Wartość średnia stężenia hsCRP w całej badanej grupie wyniosła 4,0 mg/l, min. 0,5 mg/l, max. 20,1 mg/l. Do analiz, zgodnie z kardiologiczną oceną średniego (w prewencji pierwotnej) i dużego (w prewencji wtórnej), ryzyka choroby niedokrwiennej serca, jako punkt odcięcia, przyjęto wartość 3 mg/l. Stwierdzono, że hsCRP powyżej 3 mg/l miał 1 pacjent (10%) w klasie Lown 0 i 13 pacjentów (57%) w klasie Lown II - V. Różnice te osiągnęły znamienność statystyczną ($\chi^2=6,46$; $p=0,04$). Wartości stężeń IL-6 w całej badanej grupie wynosiły: min. 0,0 pg/ml, śr. 5,9 pg/ml, max. 15,62 pg/ml i wykazały tendencję rosnącą w miarę wzrastania klasy Lowna (w klasie 0 wartość średnia wynosiła $3,69 \text{ pg/ml} \pm 3,62$, w klasie II – V wartość średnia

6,78 pg/ml $\pm$ 4,41). Różnice te jednak nie osiągnęły znamienności statystycznej ($p=0,191$). Oceniono również zależność pomiędzy stężeniem IL-6 a całkowitą liczbą PVC (dodatkowych pobudzeń komorowych) testem rang Spearmana. Stwierdzono istotną dodatnią współzależność pomiędzy stężeniem IL-6 i całkowitą liczbą PVC ($r_s=0,293$; $p<0,05$). Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem TNF- α a występowaniem komorowych zaburzeń rytmu serca. Nie znaleziono również żadnych zależności pomiędzy parametrami czynnościowymi wyrażającymi zarówno obturację dróg oddechowych, jak i hiperinflację i komorowymi zaburzeniami rytmu serca. IC% $_{\text{naI}} < 80\%$ (pojemność wdechowa), stwierdzono u 4 pacjentów (40%) w klasie Lown 0 oraz u 13 pacjentów (57%) w klasie Lown II – V, jednak bez znamienności statystycznej ($p=0,661$). W przypadku IC% po podaniu leku rozkurczowego zauważono tendencję rosnącą wraz ze wzrostem klasy Lown. Wartości nie osiągnęły jednak znamienności statystycznej ($p=0,064$). Nie stwierdzono wpływu parametrów gazometrycznych, echokardiograficznych, testu 6-minutowego marszu i wskaźnika BODE na występowanie dodatkowych pobudzeń komorowych.

W badanej grupie pacjentów arytmia nadkomorowa występowała u 12 pacjentów (20%). Obecność częstoskurczu przedsionkowego stwierdzono u 11 pacjentów (18,3%). Napadowe migotanie przedsionków występowało u 3 pacjentów (5%), w tym u 2 pacjentów (3,3%) stwierdzono zarówno migotanie przedsionków jak i częstoskurcz przedsionkowy. Zależność markerów zapalnych od nadkomorowych zaburzeń rytmu serca obserwowano jedynie w stosunku do hsCRP. Analiza wariancji stężeń hsCRP pomiędzy podgrupą pacjentów ze stwierdzonym napadowym migotaniem przedsionków i/lub częstoskurczem przedsionkowym (podgrupa I) oraz podgrupą pacjentów bez nadkomorowych zaburzeń rytmu serca (podgrupa II), osiągnęła granicę istotności statystycznej ($p=0,05$). Wartość średnia hsCRP w podgrupie I wyniosła 5,3 mg/l $\pm$ 5,4,

w podgrupie II $3,5 \text{ mg/l} \pm 3,5$. Dodatkowo zastosowano model analizy regresji logistycznej do oceny wpływu parametrów zapalnych na nadkomorowe zaburzenia rytmu serca i zauważono, że spośród badanych parametrów jedynie hsCRP wykazał zależność również na granicy istotności statystyczne ($p=0,05$). W analizach zależności parametrów czynnościowych od nadkomorowych zaburzeń rytmu serca wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy IC% po podaniu leku rozkurczowego a występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w tej populacji ($p=0,018$). W podgrupie I stwierdzono wyższą wartość średnią (380 ml; 14,4%) w porównaniu do podgrupy II (130 ml; 5,5%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy podgrupami I i II w zakresie parametrów echokardiograficznych, gazometrycznych i oceniających wydolność fizyczną. W analizach zależności markerów zapalenia ogólnoustrojowego od parametrów czynnościowych stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy poziomem hsCRP i wskaźnikami określającymi hiperinflację; IC%_{nal}. ($r_s=-0,29$; $p=0,023$) oraz IC/TLC ($r_s=-0,32$; $p=0,014$). Obserwowano również tendencję zależności wartości IC/TLC od stężenia fibrynogenu. Wyższym stężeniom fibrynogenu odpowiadały niższe wartości IC/TLC. Zależność ta jednak nie osiągnęła znamienności statystycznej ($r_s=-0,23$; $p=0,074$). Analizując związek pomiędzy stężeniem cytokin prozapalnych a obturacją dróg oddechowych, zaobserwowano tendencję wzrostową stężeń hsCRP wraz ze wzrostem stopnia ciężkości POChP, jednak bez zależności statystycznej ($\chi^2=1,72$; $p=0,632$). Podobnie stwierdzono niższe wartości FEV1%_{nal}. przy stężeniach $\text{hsCRP} \geq 3 \text{ mg/l}$, jednak i w tym przypadku nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej ($p=0,239$).

Wykazano ponadto, istotną dodatnią zależność pomiędzy stężeniem $\text{TNF-}\alpha$ w surowicy i PaCO_2 w badaniu gazometrycznym krwi ($p=0,03$) oraz RVSP w badaniu echokardiograficznym ($p=0,01$).

W prezentowanej pracy podjęto dodatkową analizę zależności badanych zaburzeń rytmu serca od stosowanych leków. Analizom statystycznym poddano leki stosowane w terapii POChP (B_2 -mimetyki, kortykosteroidy, teofilina). Obliczenia nie wykazały zależności istotnych statystycznie.

Wnioski

- 1) Proces zapalny odgrywa istotną rolę w patogenezie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z POChP.
- 2) Nie stwierdzono wpływu upośledzenia czynności układu oddechowego, ocenianej w oparciu o parametry obturacji oraz hiperinflacji statycznej na występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca.
- 3) Nasilenie hiperinflacji statycznej, ocenianej w oparciu o redukcję rozdęcia płuc po podaniu leku rozkurczowego (IC%), wykazuje związek z występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.
- 4) Proces zapalny wpływa niekorzystnie na czynność układu oddechowego nasilając zjawisko hiperinflacji statycznej.

8. Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most frequently occurring chronic diseases associated with high and still increasing mortality rates. The causes of death in the course of COPD include cardiovascular disease, mainly cardiac arrhythmia.

At present, COPD is known to be a systemic disease resulting from generalized inflammation which affects the function of many organs. Generalized inflammation is recognised from increased serum concentration of inflammatory cytokines. In the available literature, there is no comprehensive study on the role of inflammation and respiratory impairment in the development of cardiac arrhythmia in stable COPD.

Objectives

The aim of the present study was to investigate the factors influencing the development of cardiac arrhythmia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease, and to define the role of inflammation and respiratory impairment in the pathogenesis of arrhythmia.

Material and methods

A group of 60 stable COPD patients (GOLD stages I-IV) participated in the study. Inclusion criteria were: confirmed diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, clinical stable state, established treatment which had not been changed for at least 3 months prior to the study or in the course of the study.

Exclusion criteria were: 1/ coexistence of diseases causing an increase of inflammatory indicators (e.g. diabetes, rheumatic diseases, connective tissue diseases and cancers); 2/ use of systemic steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-arrhythmic drugs and digitalis; 3/ coexistence of cardiovascular diseases (i.e. heart defects, valvular abnormalities, cardiomyopathy, heart failure, myocardial infarction, known ischemic heart disease) and 4/ thyroid diseases.

In all patients inflammatory indicators (serum concentrations of fibrinogen, hs-CRP, IL-6, TNF- α) were determined. In order to assess the stage of COPD, bodyplethismography with pharmacological reversible tests was conducted and lung hyperinflation parameters were assessed. Furthermore, the progress of the disease was evaluated based on the 6-minute walking test (6MWT) and BODE indicator. Electrocardiograms and echocardiograms with the assessment of LV end-diastolic dimension, RV end-diastolic dimension and LA dimension, as well as ejection fraction (EF), regional LV contractility and RV systolic pressure (RVSP) were obtained from each patient. Cardiac arrhythmias were analyzed by means of 24-hour Holter monitoring. In statistical analysis, quantitative data were expressed as arithmetic average ($\bar{x}$), standard deviation (s) and minimum and maximum values (min-max). Pearson's correlation (r) and Spearman correlation (r_s), where appropriate, were used to assess the impact of inflammatory indicators and spirometric parameters on the occurrence of cardiac arrhythmias. T-test, analysis of variance (ANOVA) or the non-parametric Mann-Whitney U tests were used to assess inter-group differences. In the case of more than two study groups, analysis of variance and Scheff's test were used. Univariate and multivariate statistical methods were additionally applied. Logistic regression was used to assess the impact of selected parameters on the occurrence of

supraventricular arrhythmias. In the case of a larger number of parameters, a stepwise approach was applied.

Results

There was a significant correlation between the inflammatory parameters and occurrence of ventricular arrhythmias according to Lown's classification. In the study group, the concentration of fibrinogen (min. 1,5 g/l; av. 4,34 g/l; max. 7,8 g/l) tended to increase with the increasing Lown's grade. The mean value associated with grade 0 was $3,34 \text{ g/l} \pm 1,09$ and $4,69 \text{ g/l} \pm 1,28$ in grade II-IV. The differences were statistically significant ($p=0,015$).

The mean concentration of hs-CRP in the entire study group was 4,0 mg/l, min. 0,5mg/l and max 20,1 mg/l. According to the criteria of intermediate risk (in primary prevention) and high risk (in secondary prevention) of ischemic heart disease, the cut-off value for the analysis was 3 mg/l. The concentration of hs-CRP above 3 mg/l was observed in 1 patient (10%) with Lown's grade 0 and in 13 patients (57%) with Lown's grade II-V. The differences were statistically significant ($\chi^2=6,46$; $p=0,04$). The concentration of IL-6 in the entire study group was: min. 0,0 pg/ml, av. 5,9 pg/ml, max. 15,62 pg/ml and showed a growing trend with the increasing Lown's grade (grade 0 - mean $3,69 \text{ pg/ml} \pm 3,62$; grades II-V - mean $6,78 \text{ pg/ml} \pm 4,41$). The differences, however, were not significant ($p= 0,191$). Spearman's rank test was used to assess the relation between IL-6 concentration and a total number of PVC (premature ventricular contractions). A significant positive correlation between IL-6 concentration and the total number of PVC ($r_s = 0,293$; $p<0,05$) was noted. No correlation between the concentration of TNF- α and occurrence of ventricular arrhythmias was found. Similarly, there was no correlation of spirometry parameters indicative both of obturation of the

airways and hyperinflation with ventricular arrhythmias. IC% below 80% of predicted value (inspiratory capacity) was noted in 4 patients (40%) with Lown's grade 0 and in 13 patients (57%) with Lown's grade II-V, the difference being non significant ($p=0,661$). After B-agonist administration IC% tended to increase with the increasing Lown's grades. There was no effect of gasometric and echocardiographic parameters, the 6-minute walking test and BODE indicator on the development of premature ventricular contractions.

In the study group, supraventricular arrhythmia occurred in 12 patients (20%). The presence of atrial tachycardia was noted in 11 patients (18,3%). Paroxysmal atrial fibrillation developed in 3 patients (5%), including 2 patients (3,3%) who were diagnosed with both atrial fibrillation and atrial tachycardia. Of inflammatory markers only hs-CRP was related to supraventricular arrhythmia. Analysis of variance of hs-CRP concentration between the subgroup of patients with diagnosed paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial tachycardia (subgroup I) and the subgroup of patients without supraventricular arrhythmia (subgroup II) reached borderline statistical significance ($p=0,05$). The mean value of hs-CRP concentration was $5,3 \text{ mg/l} \pm 5,5$ in subgroup I and $3,5 \text{ mg/l} \pm 3,5$ in subgroup II. In addition, the model of logistic regression was used to assess the influence of inflammatory parameters on supraventricular arrhythmias, showing that only hs-CRP correlations reached borderline statistical significance ($p=0,05$). Analysis of the relationship between spirometry parameters and supraventricular arrhythmias revealed a statistically significant correlation between IC% after B-agonist administration and supraventricular arrhythmias ($p=0,018$). In subgroup I the mean value was considerably higher compared to subgroup II (380 ml; 14,4% vs 130 ml; 5,5%). No statistically significant differences between subgroups I and II concerning echocardiographic, gasometric and physical

capacity parameters were noted. Analysis of the relationship between markers of systemic inflammation and spirometry parameters revealed a significant negative correlation between the level of hs-CRP and hyperinflation indicators; IC% of predicted value ($r_s = -0,29$; $p=0,023$) and IC/TLC ($r_s = -0,32$; $p=0,014$). The IC/TLC value also tended to be related to the concentration of fibrinogen. Higher fibrinogen concentrations were associated with lower IC/TLC values, albeit without statistically significant ($r_s = -0,23$; $p=0,074$). Analysis of the relationship between proinflammatory cytokines and obturation of the airways revealed a tendency toward increasing hs-CRP concentration with the increasing severity of COPD, however without statistical significance ($\chi^2=1,72$; $p=0,632$). Similarly, lower FEV 1% of predicted value was associated with the concentration of hs-CRP ≥ 3 mg/l; however, the level of statistical significance was not reached, either ($p=0,239$).

There was a positive relationship between serum concentration of TNF- α and PaCO₂ in gasometric blood test ($p=0,03$) as well as RVSP in echocardiography.

In the present study the relationship between arrhythmias and medication used in COPD (B₂ agonists, corticosteroids, theophylline) was additionally investigated but no significant differences were found.

Conclusions

- 1) Inflammatory process is an important pathogenetic contributor to ventricular and supraventricular arrhythmias in patients with COPD.
- 2) There was no influence of respiratory impairment on the development of ventricular arrhythmia as assessed on the basis of obturation parameters and static lung hyperinflation.
- 3) The severity of static lung hyperinflation, assessed on the basis of reduced lung distension after administration of B-agonist (IC%), is correlated with the development of supraventricular arrhythmias.
- 4) Inflammatory process has an adverse effect on the respiratory system increasing significantly static lung hyperinflation.

9. Spis rycin

Rycina 1 Spirometria – badanie statyczne.....	5
Rycina 2 Spirometria – badanie dynamiczne.....	5
Rycina 3 Średnie wartości fibrynogenu w klasach Lown.	33
Rycina 4 Częstość występowania hsCRP poniżej i powyżej 3mg/l w zależności od klasy Lowna.....	34
Rycina 5 Średnie wartości IL-6 w klasach Lown.	36
Rycina 6 Logarytmiczny wykres zależności IL-6 od nPVC.....	37
Rycina 7 Logarytmiczny wykres zależności TNF- α od nPVC	38
Rycina 8 Procentowy udział pacjentów z IC% _{nal.} <80% w poszczególnych klasach Lowna.....	41
Rycina 9 Występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca wg klasy Lown w grupie pacjentów z IC% _{nal.} <80%	42
Rycina 10 Średnie wartości IC% po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna.....	44
Rycina 11 Występowanie nadkomorowych zaburzeń rytmu w badanej grupie.	54
Rycina 12 Ilorazy szans i 95% przedziały ufności dla parametrów wpływających na występowanie arytmii nadkomorowych.....	56
Rycina 13 Średnie wartości IC% po podaniu leku rozkurczowego w podgrupie I i II...59	
Rycina 14 Zależność wartości wskaźnika IC/TLC od stężenia fibrynogenu.	61
Rycina 15 Zależność pomiędzy FEV1% _{nal.} względem hsCRP = 3 mg/l.	62
Rycina 16 Zależność pomiędzy stopniem POChP (wg GOLD) a stężeniem hsCRP.	63
Rycina 17 Zależność IC% _{nal.} od stężenia hsCRP.	64
Rycina 18 Zależność pomiędzy IC% _{nal.} względem hsCRP = 3mg/l.	64
Rycina 19 Zależności stężeń hsCRP względem IC/TLC.	65
Rycina 20 Zależności stężeń TNF- α względem PaCO ₂	66
Rycina 21 Zależności stężeń TNF- α względem RVSP.....	67
Rycina 22 Procentowy udział pacjentów stosujących leki w poszczególnych klasach Lowna.....	70
Rycina 23 Procentowy udział pacjentów stosujących leki w podgrupach I i II.	72

10. Spis tabel

Tabela 1 Podział badanej grupy w zależności od palenia tytoniu.....	29
Tabela 2 Charakterystyka badanej grupy pod względem stopnia zaawansowania POChP.....	29
Tabela 3 Klasyfikacja dodatkowych pobudzeń komorowych wg Lowna.....	30
Tabela 4 Charakterystyka badanej grupy pod względem liczebności w poszczególnych klasach Lowna.....	30
Tabela 5 Wartości stężeń fibrynogenu w poszczególnych klasach Lowna.....	32
Tabela 6 Częstość występowania hsCRP względem wartości 3mg/l w zależności od klasy Lowna.....	34
Tabela 7 Wartości stężeń IL-6 w kolejnych klasach Lowna.....	35
Tabela 8 Wartości średnie, minimalne i maksymalne badanych parametrów spirometrycznych.....	39
Tabela 9 Wyniki pomiaru FEV1, FEV1% _{nal.} i FEV1%FVC oraz FEV1, FEV1% i FEV1%FVC po podaniu leku rozkurczowego w poszczególnych klasach Lowna.....	40
Tabela 10 Występowanie komorowych zaburzeń rytmu w zależności od IC% _{nal.} <80% i IC% _{nal.} ≥80%.....	42
Tabela 11 Średnie wartości IC, IC% po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna.....	43
Tabela 12 Wartości średnie, minimalne i maksymalne RV, TLC i RV%TLC przed i po podaniu leku rozkurczowego.....	45
Tabela 13 Średnie wartości RV, RV% _{nal.} , TLC, TLC% _{nal.} , TLC% _{nal.} >115% i RV%TLC oraz RV, RV%, TLC, TLC% i RV%TLC po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna.....	46
Tabela 14 Średnie wartości IC/TLC oraz IC/TLC po podaniu leku rozkurczowego w kolejnych klasach Lowna.....	48
Tabela 15 Wartości średnie, minimalne i maksymalne badanych parametrów.....	49
Tabela 16 Wartości średnie FW, LV, RV, RVSP, PaO ₂ , PaCO ₂ , 6MWD, BODE w poszczególnych klasach Lowna.....	50
Tabela 17 Zestawienie oceny zależności komorowych zaburzeń rytmu od badanych parametrów.....	51
Tabela 18 Wartości stężeń parametrów zapalnych w podgrupie I i II.....	55
Tabela 19 Współczynniki regresji logistycznej i ilorazy szans oraz ich 95% przedziały ufności dla parametrów wpływających na występowanie arytmii nadkomorowych.....	56
Tabela 20 Wyniki pomiaru badanych parametrów czynnościowych w podgrupie I i II.....	57
Tabela 21 Zestawienie oceny zależności nadkomorowych zaburzeń rytmu serca od badanych parametrów w podgrupach I i II.....	60
Tabela 22 Zestawienie oceny zależności markerów zapalnych od badanych parametrów.	67
Tabela 23 Wykaz liczebności pacjentów stosujących leki z poszczególnych grup.....	69
Tabela 24 Farmakoterapia POChP a komorowe zaburzenia rytmu wg klasyfikacji Lowna w badanej grupie.....	70
Tabela 25 Procentowy udział pacjentów stosujących leki w podgrupach I i II.....	71

11. Wykaz najczęściej stosowanych skrótów

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc

FEV1 (forced expiratory volume in the first second of expiration)-natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa,

VC (vital capacity) - pojemność życiowa

FVC (forced vital capacity) - natężona pojemność życiowa

FEV1/VC (forced expiratory volume in one second % of vital capacity) – wskaźnik odsetkowy natężonej objętości pierwszosekundowej odniesionej do natężonej pojemności życiowej – wskaźnik Tiffeneau

FEV1/FVC (forced expiratory volume in one second % of forced vital capacity) – wskaźnik odsetkowy natężonej objętości pierwszosekundowej odniesionej do natężonej pojemności życiowej – wskaźnik pseudoTiffeneau

IC (inspiratory capacity) - pojemność wdechowa

TLC (total lung capacity) - całkowita pojemność płuc

RV (residual volume) - objętość zalegająca

ERV (expiratory reserve volume) – wydechowa objętość zapasowa

FRC (functional residual capacity) - czynnościowa pojemność zalegająca

CRP (C – reactive protein) - białko C - reaktywne

IL-6 – interleukina 6

TNF- α (tumor necrosis factor alfa)– czynnik martwicy nowotworu alfa

FW – frakcja wyrzutowa

LK – lewa komora

PK – prawa komora

LP – lewy przedsionek

PP – prawy przedsionek

RVSP (right ventricular systolic pressure) - ciśnienie skurczowe w prawej komorze

PVC (premature ventricular contraction) - dodatkowe pobudzenia komorowe

nsVT (non – sustained ventricular tachycardia) – nieutrwalony częstoskurcz komorowy

AT (atrial tachycardia) – częstoskurcz przedsionkowy

AF (atrial fibrillation) – migotanie przedsionków

NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs) – niesterydowe leki przeciwzapalne

s – odchylenie standardowe

$\bar{x}$ - średnia arytmetyczna

Me – mediana

n - liczebność pacjentów

pt - pacjenci

r – współczynnik korelacji Pearsona

p – wartość p

r_s – współczynnik korelacji Spearmana

ns – nieznamiennie statystycznie

12. Piśmiennictwo

- [1] Agusti A., Rosiano J.B. Dynamic hyperinflation and pulmonary inflammation: a potentially relevant relationship? *European Respiratory Review* 2006;15: 68-71.
- [2] Agusti A.G., Sauleda J., Miralles C., i wsp. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166: 485-489.
- [3] Anthonisen N., Bailey W.C., Barnes P.J., i wsp. (a group of international COPD experts). GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2006) (tłum. Med. Prakt. WS 2007; 2).
- [4] Aviles J.R., Martin D., Apperson- Hansen C., i wsp. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108: 3006-3010.
- [5] Balasubramanian V.P., Varkey B. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006;12: 106-112.
- [6] Barnes P.L. Dane epidemiologiczne i patofizjologiczne. *Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc*. Medical Press Gdańsk 2001: 11-13.
- [7] Barnes P.J. New approaches to COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2005;14(94): 2-11.
- [8] Basso C., Thiene G., Corrado D. i wsp. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 1996;94: 983-991.
- [9] Batura – Gabryel H. Naturalny przebieg POChP a współistnienie innych chorób. *Medycyna po Dyplomie*. 2008;supl.1: 16-21.

- [10] Bikkina M., Larson M.G., Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1992;117: 990.
- [11] Blangy H., Sadoul N., Dousset B., i wsp. Serum BNP, hs-C-reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction. *Europace* 2007;9(9): 724-729.
- [12] Bonda T., Kożuch M., Musiał W., i wsp. Migotanie przedsionków – nowe perspektywy leczenia. *Kardiologia po Dyplomie* 2005;4(3): 40-45.
- [13] Boros P., Franczuk M., Wesołowski S. Zmiany „mieszane”- weryfikacja rozpoznania typu zaburzeń wentylacyjnych. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2003;71: 527-532.
- [14] Bosmans M.M., Meltzer H.Y., i wsp. Interleukin-1: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am. J. Psychiatry* 1993;150: 1189-93.
- [15] Bouros D., Kottakis J., Le Gros V. i wsp. Wpływ formoterolu i salmeterolu na spoczynkową pojemność wdechową u chorych na POChP z małą odwracalnością obturacji w FEV1. Reprint z *Curr. Med. Res. Opin.* 2004;20: 581-586.
- [16] Braunwald E. Biomarkery w niewydolności serca. *Kardiologia po dyplomie* 2008;7(8): 13-24.
- [17] Broekhuizen R., Wouters E.F.M., Creutzberg E.C., i wsp. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61: 17-22.
- [18] Buch P., Friberg j., Scharling H. i wsp. Reduce lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur. Respir. J.* 2003;21: 1012 - 1016.

- [19] Burke A., Farb A., Tashko. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium. *Circulation* 1998;97: 1571-1580.
- [20] Burrows B., Earle R.H. Course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1969;280: 397.
- [21] Calverley P. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. The art of airway disease management. *Art Forum Kraków.* 2008; 14 – 15.
- [22] Casanova C., Cote C., de Torres J.P. i wsp. Inspiratory-to-Total Lung Capacity ratio predict mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171: 591-597.
- [23] Chazan R. Diagnostyka obrazowa układu oddechowego. *Pneumonologia praktyczna.* α-medica Press. 2005: 151.
- [24] Chazan R. Postępy w diagnostyce i terapii w chorobach płuc. *Przew. Lek.* 2008; 1: 137 – 145.
- [25] Chazan R., Bręborowicz A., Gabryel H.B. i wsp. POChP. Choroba cywilizacyjna XXI wieku. Kontrowersje i pytania. *PAN* 2008: 4-5.
- [26] Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D. i wsp. C-reactive protein elevation with atrial arrhythmias: inflammatory mechanism and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104: 2886-2891.
- [27] Conraads V.M., Denollet J., Clerck L.S., i wsp. Type D personality is associated with increased levels of tumor necrosis factor (TNF- α) and TNF- α receptors in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 2006;113: 34-38.
- [28] Conte G., Lauro S., Lazzarin M., i wsp. Evaluation of hyperkinetic cardiac arrhythmia in chronic obstructive bronchopneumopathy. *Minerva Cardioangiol.* 1997;45(9): 429-33.

- [29] Curkendall S.M., Deluise C., Jones J.K., i wsp. Cardiovascular disease in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Saskatchewan Canada Cardiovascular Disease in COPD Patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16(1): 63-70. Epub 2005;21.
- [30] Danesh J., Collins R., Appleby P., i wsp. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama* 1998;276: 1477-1482.
- [31] Dąbrowska B., Dąbrowski A., Piotrowicz R. Elektrokardiografia holterowska. *Via medica* 2004;3: 124-125.
- [32] De Godoy I., Donahoe M., Calhoun W.J., i wsp. Elevated TNF- α production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153: 633-637.
- [33] Dernellis J., Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta Cardiol.* 2001;56: 375-380.
- [34] Deten A., Marx G., Briest W., i wsp. Heart function and molecular biological parameters are comparable in young adult and aged rats after chronic myocardial infarction. *Cardiovascular Research* 2005;66: 364-373.
- [35] Deten A., Volz H.C., Briest W., i wsp. Cardiac cytokine expression is up regulated in the acute phase after myocardial infarction. *Experimental studies in rats Cardiovascular Research* 2002;55: 329-340(12).
- [36] De Torres J.P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguilar C., i wsp. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur. Respir J* 2006;27: 902-907.

- [37] Diaz O., Villafranca C., Ghezzi H., i wsp. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur. Respir. J.* 2000;16: 269-275.
- [38] Di Marco F., Milic-Emili J., Boveri B., i wsp. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003;21: 86-94.
- [39] Engelmann M.D., Svendsen J.H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2005;26: 2083-2092.
- [40] Engström G., Wollmer P., Hedblad B., i wsp. Occurrence and prognostic significance of Ventricular Arrhythmia Is Related to Pulmonary Function. *Circulation* 2001;103: 3086.
- [41] Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome. *Lancet* 2007;370: 797-99.
- [42] Fisman E.Z., Benderly M., Esper R.J., i wsp. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 2006;98(1): 14-18.
- [43] Frangogiannis N.G., Lindsey M.L., Michael L.H., i wsp. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF- α , initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation* 1998;98: 699-710.
- [44] Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. Echokardiografia. *Medipage* 2006;12: 376-379.
- [45] Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., i wsp. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59: 574-580.

- [46] Górecka D. Cardiac arrhythmias in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997;52(3): 278-81.
- [47] Gutkowski P., Lubiński W., Zielonka T. Podstawy klinicznej fizjologii oddychania *Spirometria.* Medical Tribune Warszawa 2005: 22-31.
- [48] Gwechenberger M., Mendoza L.H., Youker K.A., i wsp. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 1999;99: 546-51.
- [49] Halpin G.M. Ogólnoustrojowe następstwa przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Export Rev. Resp. Med.* 2007;1(1): 75-84. Wydanie polskie 2008;1: 9-18.
- [50] Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? a multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003;22: 809-814.
- [51] Hartford M., Wiklund O., Hultén L.M., i wsp. CRP, interleukin-6, secretory phospholipase A2 group IIA, and intercellular adhesion molecule-1 during the early phase of acute coronary syndromes and long-term follow-up. *International Journal of Cardiology* 2006;108: 55-62.
- [52] Hartmann M., von Birgelen C., Mintz G.S., i wsp. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *J.Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(3): 446-52.
- [53] Joppa P., Petrasova D., Stancak B., i wsp. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006;130(2): 310-2. [Abstract].
- [54] Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., i wsp. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;153: 530-534.

- [55] Kennedy H.L., Whitlock J.A., Michael B.S. i wsp. Long –term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N. Engl. J. Med.* 1985;312: 193.
- [56] Klausen T., Olsen N.V., Poulsen T.D., i wsp. Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1997;76: 480-482.
- [57] Knuseyinova N., Koenig W. Biomarkers of outcome from cardiovascular disease. *Current Opinion in Critical Care* 2006;12: 412-419.
- [58] Koenig W. Fibrynogen and coronary risk. *Curr. Cardiol. Rep.* 1999;1: 112-118.
- [59] Koenig W., Khuseyinova N., Baumert J., i wsp. Increased concentration of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and woman. Results from the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study, 1984-2002. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006: 2745-2751.
- [60] Komnata K., Majewski J., Nalepa P. Rola procesu zapalnego w patogenezie komorowych zaburzeń rytmu u chorych ze stabilną postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Folia Cardiologica* 2007;2 suplement C: 13.
- [61] Kothari S.A., Apiyasawat S., Asad N., i wsp. Evidence supporting a new rate threshold for multifocal atrial tachycardia. *Clin Cardiol.* 2005;28(12): 561-3.
- [62] Kowalewski M., Urban M., Mroczko B., i wsp. Cytokiny prozapalne (IL-6, TNF- α) w patogenezie nawracających komorowych zaburzeń rytmu u dzieci i młodzieży ze strukturalnie prawidłowym sercem. *Nowa Pediatria* 2003;33: 27.
- [63] Kuna P., Pierzchała W., Jankowski M. Astma i POChP w pytaniach i odpowiedziach. *Medycyna Praktyczna Kraków.* 2008; 87 – 91.

- [64] Lacasse M., Malatais F., Poirier P., i wsp. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005;99(7): 877-86.
- [65] Lewczuk J., Piszko P., Jagas J., i wsp. Wpływ ostrego wysiłku na niemiarywość serca w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1994;62(9-10): 496-500.
- [66] MacNee W. Treatment of stable COPD: antioxidants. *Eur. Respir. Rev.* 2005;14(94): 12-22.
- [67] Meldrum D.R. Tumor necrosis factor in the heart. *Am. J. Physiol.* 1998;274(p2): R577-R595.
- [68] Montenegro H.D., Chester E.H., Jones P.K. Cardiac arrhythmias during routine tests of pulmonary function in patients with chronic obstruction of airways. *Chest* 1978;73: 133.
- [69] Mueller-Anneling L.J., O'Neill M.E., Thorne P.S. Biomonitoring for assessment of organic dust-induced lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2006;27: 1096-1101.
- [70] Naskalski J.W. Białko C-reaktywne jako parametr oceny nasilenia stanu zapalnego. *Badanie i Diagnoza.* 2005;11: 73-80.
- [71] Nerkowska M., Wiercińska-Drapała A., Prokopowicz D. Przydatność białka C-reaktywnego we współczesnej diagnostyce. *Klinika Chorób Zakaźnych i Zakażenia Szpitalne.* 1998;2(2): 69-73.
- [72] Newton M.F., O'Donnell D.E., Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002;121: 1042-1050.

- [73] Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980;93: 391. [Medline]
- [74] Parthenakis F.I., Patrianakos A.P., Skolidis E.I., i wsp. Atrial fibrillation is associated with increased neurohumoral activation and reduced tolerance in patient with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2006;3.
- [75] Patel A.K., Skatrud J.B., Thomsen J.H. Cardiac arrhythmias due to oral aminophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1981;81: 861.
- [76] Pavord I.D., Birring S.S., Berry M., i wsp. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease. *Eur. Resp. J.* 2006;27: 884-888.
- [77] Pecchiari M., Pelucchi A., D'Angelo W., i wsp. Effect of heliox breathing on dynamic hyperinflation in COPD patients. *Chest* 2004;125: 2075-2082.
- [78] Pepys M. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981;1: 653-656.
- [79] Piechota W., Piechota W. Białko C-reaktywne o wysokiej czułości w ocenie zagrożenia chorobą sercowo – naczyniową. Dade Behring Diagnostics Sp. z o.o. Warszawa 2004: 9-32.
- [80] Piechota W., Piechota W. Białko C-reaktywne oznaczane metodą o dużej czułości (hs-CRP) – znaczenie w kardiologii. *Kardiologia po Dyplomie* 2005;49(10): 44-49.
- [81] Pierzchała W. Rola hiperinflacji w POChP – czy należy ją leczyć? *Terapia* 2006;2(2): 176.
- [82] Pinto-Plata V., Mullerova H., Toso J. i wsp. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006;61: 23-28.

- [83] Psychiari S.N., Apostolou T.S., i wsp. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2005;95(6): 764-7.
- [84] Rabe K.F. Treating COPD – The TORCH trial, P Values, and the DODO. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(8): 851-854.
- [85] Rader D.J. Inflammatory markers of coronary risk. *N. Engl. J. Med.* 2000;343: 1179-1182.
- [86] Reid R., Diaz O., Jorquera J. i wsp. The six minute walking test elicits lung hyperinflation in patients with severe chronic obstructive disease. *Rev. Med. Chil.* 2001;129: 1171-1179-8.
- [87] Rennard S.I. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005;2: 94-100.
- [88] Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., i wsp. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101: 1767-72.
- [89] Santus P., Centanni S., Verga M., i wsp. Comparison of acute effect of tiotropium versus combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Respir. Med.* 2005;6 [Abstract].
- [90] Satoh M., Shimoda Y., Akatsu T., i wsp. Elevated Circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammatory reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *The European Journal of Heart Failure* 2006;8: 810-815.
- [91] Sciurba F.C. Inflammation in COPD. *Medscape Pulmonary Medicine.* 2005;9(2)(www.medscape.com/viewarticle/515485).

- [92] Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. i wsp. 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.
- [93] Shih H.T. i wsp. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1988;94: 44.
- [94] Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005;2: 8-11.
- [95] Sin D.D., Man S.F.P. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax* 2006;61: 1-3.
- [96] Sin D.D., Man S.F.P. 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(11): 1514-9.
- [97] Spurzem J.R., Rennard S.I. Pathogenesis of COPD. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005;26(2): 142-153.
- [98] Stefańska A. Wstępna ocena wartości diagnostycznej oznaczania białka C-reaktywnego metodą ultraczułą. *Magazyn Medyczny* 10/2001 – Laboratorium: 32-39.
- [99] Stevenoaks M.J., Stockley R. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? *Respiratory Research* 2006;7: 70.
- [100] Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. *Medycyna Praktyczna* 2005;1: 206-207.

- [101] Szczepanek D., Czochra M., Zderkiewicz E., i wsp. Biologiczne i kliniczne znaczenie białek ostrej fazy ze szczególnym uwzględnieniem roli białka C-reaktywnego. *Wiadomości Lekarskie* 1997;50(4-6): 112-116.
- [102] Thomas P.S., Yates D. Testy samosprawdzające. *Przewlekła obturacyjna choroba płuc*. α-medica Press Bielsko – Biała 2001: 11,17,43.
- [103] Tomalak W., Radliński J. Definicje. *Pneumonol. Alergolog. Pol.* 2004;72: 7-9.
- [104] Torbicki A., Kurzyna M. Nadciśnienie płucne. *Choroby wewnętrzne* pod red. A. Szczeklika 2005;1: 351-353.
- [105] Tukek T., Yildiz P., Akkaya V., i wsp. Factors associated with the development of atrial fibrillation in COPD patients: the role of P-wave dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7(3): 222-7.
- [106] Vogiatzis I., Nanas S., Kastanakis E i wsp. Dynamic hyperinflation and tolerance to interval exercise In patients with advanced COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 385-90.
- [107] Wang M., Tsai B., Crisostomo P.R., i wsp. Tumor necrosis factor receptor 1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia. *Circulation* 2006;114[suppl I]: I-282-I-289.
- [108] Wędzicha J.A., Seemungal T.A., MacCallum P.K., i wsp. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb. Haemost.* 2000;84: 210-215.
- [109] Wise R.A. COPD – a lung disease with systemic consequences. 17th European Respiratory Society Annual Congress. Symposium sponsored by Boehringer Ingelheim and Pfizer: Earlier intervention in COPD: rationale and benefit. Stockholm, Sweden 2007.

- [110] Wouters E.F. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002;57: 1067-70.
- [111] Wouters E.F.M. The systemic face of airway diseases: the role of C-reactive protein. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 877-879.
- [112] Wożakowska – Kapłon B. Relacje między migotaniem przedsionków, stanem zapalnym i niewydolnością serca – dylemat: jajko czy kura? *Kardiologia Polska* 2008;7: 737-739.
- [113] Yang S., Hu S., Hsieh Y., i wsp. Mechanism of IL-6-mediated cardiac dysfunction following trauma- hemorrhage. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2006;40: 570-579.
- [114] Yang S., Zheng R., Hu S., i wsp. Mechanism of cardiac depression after trauma-hemorrhage: increased cardiomyocyte IL-6 and effect of sex steroids on IL-6 regulation and cardiac function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;287: 2183-2191.
- [115] Yeh E.T.H., Palusiński R.P. Białko C-reaktywne: o pionku mianowanym królową. *Kardiologia po Dyplomie* 2004;3(1): 24-31.
- [116] Yende S., Warterer G.W., Tolley E.A., i wsp. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006;61: 10-16.
- [117] Yildiz P., Tupek T., Akkaya V., i wsp. Ventricular arrhythmias in patient with COPD are associated with QT dispersion. *Chest* 2002;122(6):2055-61.
- [118] Zebrack J.S., Anderson J.L. Rola zapalenia i zakażenia w patogenezie i rozwoju choroby wieńcowej. *Kardiologia po Dyplomie* 2003;2(3).
- [119] Zieliński J. *Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc*. Wrocław 2007: 6-59.

- [120] Zielinski J., MacNee W., Wędzicha J., i wsp. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997;52(1): 43-7.
- [121] Zielonka T.M., Lubiński W., Gutkowski P. *Spirometria dla lekarzy.* Górnicki Wydawnictwo Medyczne.2008; 43 - 44.
- [122] Zulli R.,Donati P.,Nicosia F. i wsp. Increased QT dispersion: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Emerg. Med.*2006;1: 279 – 286.