

MODIFICĂRI ALE NIVELULUI SERIC DE BNP (POLIPEPTID NATRIURETIC TIP B) ASOCIATE EXACERBĂRILOR BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

Changes in serum levels of BNP (B-type natriuretic polypeptide) associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations

Dr. Simona Ștefania Bucșa¹, Prof. Dr. Petre Iacob Calistru², Dr. Cristina Voinea³

¹Centrul de Diagnostic și Tratament, „Dr. Victor Babeș”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

³Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

REZUMAT

Introducere. Exacerbările bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC) reprezintă principalele evenimente în evoluția bolii care influențează prin frecvența și severitatea lor, prognosticul vital al pacientului. Impactul exacerbărilor frecvente ale bolii se manifestă prin declin rapid al funcției pulmonare, scăderea calității vieții, creșterea inflamației căilor aeriene și mortalitate înaltă, motiv pentru care ultimele cercetări s-au concentrat asupra unor indicatori de prognostic la pacienții cu exacerbări BPOC. BNP (Polipeptid natriuretic tip B) este secretat în principal de ventriculi, ca răspuns la supraîncărcarea de volum determinat în principal de insuficiența cardiacă.

Scopul urmărit a fost de a preciza implicațiile fiziopatologice și importanța practică a determinării și monitorizării nivelului seric BNP corelate cu prezența exacerbărilor la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă.

Material și metode. Cercetarea a inclus 84 pacienți diagnosticați cu BPOC stabil conform criteriilor GOLD, fără semne și simptome de hipertensiune pulmonară și un lot martor de 70 de subiecți sănătoși. Studiul a fost prospectiv, s-a desfășurat în CDT „Dr. Victor Babeș”, în perioada nov. 2011-dec. 2012. La vizita inițială, pacienții au fost examinați anamnestice și clinic, prin spirometrie, ecocardiografie, determinarea BNP seric și apoi au fost monitorizați urmărindu-se exacerbările și relația cu nivelul seric al BNP. Pentru comparația între grupuri s-a folosit testul t-student și test Mann Whitney U, iar diferențele de la $p < 0,05$ au fost considerate semnificative.

Rezultate. Nivelul BNP plasmatic la pacienții cu BPOC ($51,0 \pm 6,6$ pg/ml) a fost semnificativ mai mare decât la subiecții normali ($24,2 \pm 2,7$ pg/ml) ($p < 0,0001$). Concentrațiile plasmatice de BNP la subiecții cu BPOC stabil care au avut istoric de exacerbări cu spitalizare ($67,2 \pm 17,6$ pg/ml) au fost semnificativ mai mari față de cei care nu au avut ($28,3 \pm 4,5$ pg/ml) ($p = 0,0039$). Nivelul seric al BNP în timpul perioadelor de exacerbare ($91,3 \pm 17,3$ pg/ml) a fost semnificativ mai mare decât în perioada de stabilitate a bolii ($52,6 \pm 9,4$ pg/ml) ($p = 0,004$) și concentrațiile plasmatice de BNP în timpul exacerbărilor severe au fost mai mari, comparativ cu episoadele de exacerbare ușoare și moderate ($p < 0,001$). Pacienții care au necesitat spitalizare în timpul exacerbării (> 2 episoade/an) au înregistrat un nivel BNP semnificativ mai mare ($102,3 \pm 6,7$) față de cei care au fost tratați în ambulatoriu ($73,6 \pm 8,1$) ($p = 0,004$).

Concluzii. Se consideră că Polipeptidul natriuretic tip B poate reprezenta un biomarker util pentru managementul pacienților cu exacerbare BPOC.

Cuvinte cheie: exacerbare bronhopneumopatie cronică obstructivă, BNP (Polipeptidul natriuretic tip B), biomarker

ABSTRACT

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations are important events in the disease influencing your winning by their severity and frequency, vital prognosis of patient with COPD. The impact of frequent exacerbations of the disease is manifested by the rapid decline of lung function, decreased quality of life, increased airway inflammation and high mortality, for which the latest research focused on

Adresă de corespondență:

Dr. Simona Ștefania Bucșa, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, nr. 281, București

prognostic indicators in patients with COPD exacerbations. B-type natriuretic polipeptid (Brain natriuretic polypeptide BNP) is secreted mainly by the ventricles, due to increases in volume that occurs mainly in heart failure.

The aim was to clarify the pathophysiological implications and practical importance of determining and monitoring serum BNP levels correlate with exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. The research included 84 patients diagnosed with stable COPD according to GOLD criteria, without signs and symptoms of pulmonary hypertension and a control group of 70 healthy subjects.

The study was prospectively performed in CDT to „Dr. Victor Babes „, during November 2011-December 2012. At the initial visit, patients were examined clinically anamnestic and by spirometry, echocardiography, BNP determination of serum and then monitored for exacerbations and relationship to serum levels of BNP. For comparison between groups using Student t-test and Mann Whitney U test and differences at $p < 0.05$ were considered significant.

Results. Plasma BNP levels in patients with COPD (51.0 ± 6.6 pg / ml) was significantly higher than in normal subjects (24.2 ± 2.7 pg / ml). ($P < 0.0001$). BNP plasma concentrations in subjects with stable COPD who had a history of exacerbations with hospitalization (67.2 ± 17.6 pg / ml) were significantly higher than those who had not. (28.3 ± 4.5 pg / ml) ($p = 0.0039$). Serum BNP during periods of exacerbation (91.3 ± 17.3 pg / ml) was significantly higher than during stable disease (52.6 ± 9.4 pg / ml) ($p = 0.004$) and plasma BNP during severe exacerbations were higher compared with mild and moderate episodes of exacerbation ($p < 0.001$). Patients who required hospitalization during exacerbation (> 2 episodes / year) had a significantly higher BNP levels (102.3 ± 6.7) than those who were treated in outpatient (73.6 ± 8.1) ($p = 0.004$).

Conclusions. It is considered that type B natriuretic polypeptide may be a useful biomarker for the management of patients with COPD exacerbation.

Key words: COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) exacerbation, BNP (B-type natriuretic polipeptid), biomarker

INTRODUCERE

Incidența în creștere a bolilor pulmonare cronice atrage tot mai mult atenția specialiștilor pneumologi, ele reprezentând în prezent în România o adevărată problemă de sănătate publică.

Conform ghidului GOLD, bronhopneumopatia cronică obstructivă este definită actual ca fiind „o afecțiune frecventă care poate fi prevenită și tratată, dar cu manifestări extrapulmonare semnificative care pot accentua severitatea bolii. Componenta pulmonară se caracterizează prin obstrucția căilor aeriene, care nu este complet reversibilă. Obstrucția căilor aeriene este de regulă progresivă și asociată cu un răspuns inflamator amplificat al căilor respiratorii și țesutului pulmonar, ca urmare a expunerii la particule nocive sau gaze“ (1,2)

Prevalența bolii este în legătură directă cu fumatul și poluarea aerului, în Europa fiind de 5-13%. La noi se estimează o prevalență a bolii de aproximativ 8%. (3,4,5)

Statisticile arată că la nivel mondial, 600 de milioane de persoane suferă de BPOC, fiind în prezent a 4-a cauza principală de deces. Conform predicțiilor făcute de OMS, până în 2030, BPOC va fi responsabilă de 6 milioane decese pe an și va deveni a treia cauză principală de mortalitate din lume, fiind singura cauză de deces a cărei incidență este în creștere. (1)

Evoluția cronică și progresivă a BPOC este agravată de perioade scurte de exacerbare, cu agravarea tusei, dispneei și a mucopurulenței sputei, cu spitalizări frecvente și costuri substanțiale⁴, majoritatea exacerbărilor fiind produse de infecții respiratorii, cu impact negativ asupra calității vieții pacienților. (5,6) Impactul exacerbărilor frecvente în BPOC se manifestă prin declin rapid al funcției pulmonare, scăderea calității vieții, creșterea inflamației căilor aeriene și mortalitate înaltă. (7,8)

În ultimii ani s-au intensificat preocupările privind factorii de prognostic în timpul perioadelor de exacerbare a BPOC. Un număr mare de factori a fost asociat cu creșterea riscului de exacerbări BPOC.

Se cunoaște ca cel mai însemnat factor de prognostic în BPOC este *însăși prezența exacerbărilor în antecedente (istoricul de exacerbări în anul anterior)*, indiferent de gradul de obstrucție a căilor aeriene (Studiul ECLIPSE). (9) Pe lângă vârsta înaintată, severitatea obstrucției bronșice, hipersecreția cronică de mucus, alți factori de risc pentru exacerbări includ: durata de evoluție a bolii, accentuarea dispneei și creșterea secreției bronșice, istoric recent de utilizare corticosteroizi sistemici sau antibiotice, colonizare bacteriană, prezență comorbidități (boli cardiovasculare), înrăutățirea calității vieții, agravarea gradului de obstrucție a fluxului aerian prin căile respiratorii. (10,11)

Indicii multidimensionali și-au demonstrat valoarea prognostică în BPOC relativ recent.

Cel mai cunoscut indice de predicție a mortalității rămâne *indicele BODE*, care încorporează dispneea, BMI, VEMS și capacitatea de efort măsurată prin testul de mers 6 minute. (11) Sunt studii ce au demonstrat că scorul BODE a fost semnificativ mai mare la pacienții cu exacerbări frecvente ale bolii versus episoade rare, demonstrând astfel utilitatea acestui index BODE în evaluarea riscului severității și mortalității la pacienții cu BPOC (12,13).

Există citați și alți indici:

- *COPD Prognostic Index* (calitatea vieții – SGRQ, VEMS, vârstă, sex, BMI, istoric exacerbări, istoric de afecțiuni cardiovasculare) corelat cu prognosticul de deces, spitalizare și frecvență a exacerbărilor (14)
- *Indicele SAFE* (calitatea vieții, VEMS, test de mers de 6 min) (15)
- *Indicele DOSE* (dispnee, status fumat, VEMS, istoric de exacerbări). (16,17)

Polipeptidul natriuretic tip B (B-type natriuretic peptide BNP), identificat pentru prima dată în extracte de creier porcine (motiv pentru care a primit acest nume), este produs atât în atri, cât și în ventriculi; majoritatea secreției BNP derivă din ventriculi și, în principal, din ventriculul stâng.

Peptidul natriuretic de tip B se prezintă la origine ca un prepolipeptid cuprinzând 134 de aminoacizi (pre-proBNP, 134 aminoacizi) care, după clivarea unei secvențe de 26 de aminoacizi, este rapid transformat în proBNP, precursor polipeptidic cu 108 aminoacizi și stocat în granulele secretorii din miocitele ventriculare și atriale. După secreția proBNP ca răspuns la creșterea volumului de umplere și a stresului parietal, o corinprotează realizează clivajul în poziția 73-76 (Arg-Ala-Pro-Arg): într-o moleculă inactivă biologic cuprinzând 76 de aminoacizi denumită N-terminal-proBNP (NTproBNP) și forma biologic activă, BNP, conținând 32 de aminoacizi. (18)

BNP este secretat ca răspuns la creșterea tensiunii la nivelul pereților cardiaci și secreția e direct proporțională cu gradul acesteia. Orice cauză de supraîncărcare de volum duce la creșterea secreției de BNP; cel mai frecvent, supraîncărcarea de volum e determinată de insuficiența cardiacă. (19) De asemenea, s-a dovedit că nivelul BNP seric crește direct proporțional cu gradul de afectare al funcției sistolice a VS, peptidul fiind un parametru care explorează funcția globală a VS. (20)

Cea mai larg acceptată utilizare în asistența medicală este aceea de screening pentru insuficiența cardiacă, în scopul de a identifica pacienții pentru

evaluare ecocardiografică. În plus, nivelul BNP este semnificativ crescut în hipertensiunea arterială pulmonară (PAH) și pare să se coreleze intens cu modificările hemodinamice, insuficiența și stresul cardiac în PAH. Citochinele proinflamatorii, activarea sistemului nervos simpatic și hipoxia au fost, de asemenea, identificate ca trigeri ai secreției de BNP. (21)

Cantitățile de BNP secretate la nivelul ventriculului stâng sunt corelate:

- direct proporțional cu presiunea telediastolică în ventriculul stâng, cu curba presiunii capilare pulmonare, cu indicele volumetric telediastolic al ventriculului stâng și
- invers proporțional cu indicele cardiac și cu fracția de ejeție a ventriculului stâng.

Polipeptidele natriuretice reprezintă o familie de peptide bioactive cu efecte asupra balanței sodiu-apă și cu rol în reglarea tensiunii arteriale.

Prin inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, peptidele natriuretice au acțiune diuretică, natriuretică și scăderea rezistenței vasculare și antihipertensivă. În plus, prezintă și un efect protector împotriva fibrozei și remodelării cardiace care apar în insuficiența cardiacă progresivă. (22,23)

Valorile BNP pot avea variații funcție de mai mulți factori, cel mai important fiind vârsta. Concentrația peptidelor natriuretice crește cu vârsta chiar și la cei fără boală cardiacă evidentă, probabil din cauza unor modificări în metabolismul peptidelor natriuretice, modificări la nivelul cordului sau scăderii funcției renale. (24)

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul prospectiv s-a desfășurat în „Centrul de diagnostic și tratament Victor Babeș”, în perioada nov. 2011 – dec. 2012 și a cuprins lotul de control cu 70 de subiecți sănătoși și lotul de studiu cu 84 de pacienți diagnosticați cu COPD, conform criteriilor GOLD.

Criteriile de includere în studiu au fost:

1. Femei sau bărbați cu vârsta ≥ 40 ani
2. Pacienți cu BMI = 15-40 (kg/m²)
3. Istoric de fumat >10 pachete/an (fumător curent sau ex-fumător)
4. Pacienți cu diagnostic BPOC stabil, fără nici o exacerbare în ultima lună, înainte de înrolarea în studiu.

Criteriile de excludere au fost:

1. Pacienții cu simptome sau semne clinice de hipertrofie ventriculară dreaptă, semne de insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară/cord pulmonar cronic

- Pacienți cu boli pulmonare cronice precum: sechele sau fibroze post-tuberculoză pulmonară, bronșiectazii, pneumopatii interstițiale difuze, pneumoconioze
- Pacienți cu istoric de boli precum: BCI instabilă, aritmii cardiace necontrolate, boli renale, neuropsihice instabile, neoplazii.

La vizita inițială după obținerea în scris a consimțământului informat, s-a efectuat: anamneza pacienților privind vechimea bolii și istoricul de exacerbări în ultimul an, examen fizic, radiografie pulmonară, spirometrie pre- și postbronhodilatator, EKG și ecocardiografie, pulsoximetrie și dozare serică de BNP. Pe parcursul studiului, monitorizarea pacienților BPOC s-a făcut la un interval de 3 luni și în perioadele de exacerbare a bolii cu sau fără necesitate de spitalizare. La fiecare vizită pacienții au fost evaluați ca stabili sau exacerbare.

În perioadele de exacerbare a bolii, pacienții au fost evaluați ca tratați ambulatoriu sau cu necesitate de spitalizare și s-a efectuat EKG și ecocardiografie, spirometrie, dozarea gazelor sangvine/pulsoximetrie, dozare serică de BNP.

REZULTATE

Datele au fost elaborate prin metode statistice descriptive și analitice. Analiza statistică s-a realizat cu ajutorul programului SPSS pentru Windows, versiunea 16. Pentru comparație între grupuri s-a folosit testul t-student și testul Mann Whitney U. Corelațiile au fost determinate prin testul de corelație a rangurilor Spearman și coeficientul de corelație Pearson. Diferențe semnificative statistic

includ $p < 0,05$, în timp ce $p < 0,01$ includ diferențe puternic semnificative statistic.

Vârsta medie a pacienților cu BPOC la momentul includerii în studiu a fost $68,8 \pm 8,4$ ani și vârsta medie la momentul stabilirii diagnosticului de boală a fost $57,3 \pm 10,2$ ani. Caracteristicile demografice ale pacienților sunt prezentate în Tabelul 1.

Investigația spirometrică s-a efectuat tuturor pacienților incluși în studiu. Valoarea medie a FEV_1 prezis, exprimat în litri, a fost $2,6 \pm 0,5$ l, în timp ce valoarea actuală medie a fost $0,89 \pm 0,4$ l. Valoarea medie a FEV_1/FVC a fost $41,4 \pm 1,1$ (Tabelul 1). În funcție de rezultatele spirometrice pacienții au fost clasificați în patru grupuri: 15 (17,85%) pacienți au avut severitate ușoară a bolii, 31 (36,9%) de pacienți au avut severitate moderată a bolii, 22 (26,19%) de pacienți au avut formă severă de boală și 16 (19,04%) pacienți au avut formă severă.

Valorile BNP au fost exprimate ca medie \pm SD, iar diferențele de la $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic. Nivelul seric BNP (media \pm SD) a fost măsurat la 84 de pacienți cu BPOC și 70 de pacienți sănătoși. Fiind cunoscut că nivelul seric al BNP-ului variază cu vârsta, pentru a elimina acest factor, s-a calculat indicii de nivel plasmatic BNP/vârsta.

Nivelul BNP plasmatic la pacienții cu BPOC ($51,0 \pm 6,6$ pg/ml) a fost semnificativ mai mare decât la subiecții normali ($24,2 \pm 2,7$ pg/ml) ($p < 0,0001$) (Figura 1).

Valoarea cut-off a fost estimată la 32,4 pg/ml cu sensibilitate 90,5%, specificitate 91,4%, valoare predictivă negativă 94,4%, valoare predictivă pozitivă 85,7%.

29 dintre cei 84 de pacienți cu BPOC au avut în istoric una sau mai multe spitalizări pentru exa-

TABELUL 1. Caracteristicile pacienților din lotul de studiu

Caracteristici	Grup Control		BPOC			
	Nefumători	Fumători	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III	Stadiul IV
Număr	39	31	15	31	22	16
Vârsta (ani)	68,5 (1,4)	66 (2,3)	64,4 (3,2)	68,6 (1,3)	72 (1,4)	73,5 (1,6)
Sex (M/F)	21/18	26/5	11/4	31/0	19/3	12/4
Status fumător N/F/Ex	39 /0	0 /27 /4	0 /10 /5	0/13/18	0/14/8	0/2/14
Index fumat (pachete/an)	0 (0)	36,3 (6,5)	43,8 (8,3)	66 (6,6)	63 (7,3)	48,7 (6,4)
BMI (kg/m ²)	23,2 (0,7)	24,3 (0,5)	22,6 (1)	21,5 (0,4)	21 (0,8)	20,2 (1,1)
Spirometrie postbronhodilatator						
FVC (L)	3,35 (0,21)	3,62 (0,20)	3,56 (0,13)	3,22 (0,07)	2,65 (0,14)	2,38 (0,16)
FEV1 (L)	2,63 (0,13)	2,75 (0,11)	2,32 (0,07)	1,67 (0,04)	0,88 (0,03)	0,84 (0,11)
%FEV ₁	105,2 (5,2)	95,3 (3,4)	90,1 (2,2)	64,2 (2,1)	41,1 (1,2)	33,1 (3)
FEV ₁ /FVC%	78,9 (1,3)	75,4 (1,5)	64,1 (1,1)	55,2 (0,8)	36,8 (2,1)	35,4 (3,7)
Reversibilitatea FEV ₁	1,3 (0,3)	6 (1)	1,6 (0,6)	3,1 (0,3)	7,5 (4,7)	9,6 (3,4)
PaO ₂	91,4 (2,4)	88,2 (1,13)	93,8 (2,2)	79,6 (1,3)	68,5 (2,3)	66,4 (2,3)

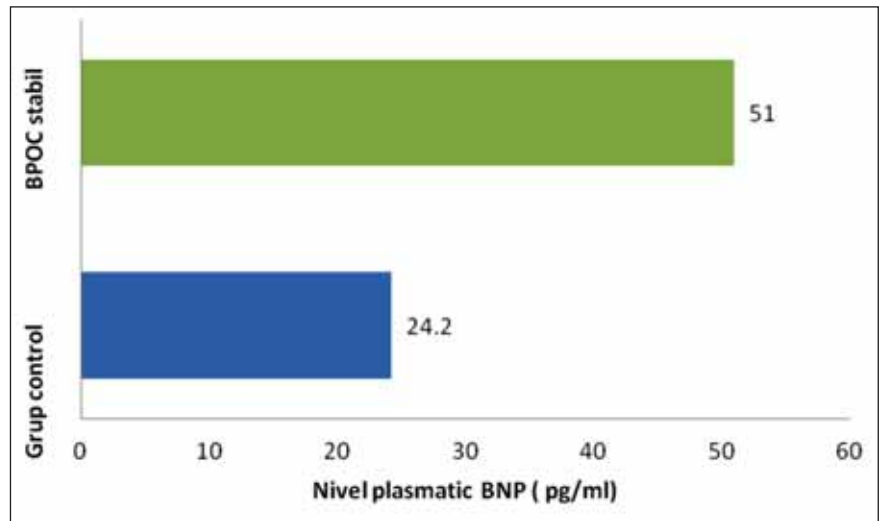


FIGURA 1. Nivelul plasmatic BNP la pacienții cu BPOC comparativ cu subiecții normali

cerbare. Concentrațiile plasmatice de BNP la subiecții cu BPOC stabil care au avut *istoric de exacerbări cu spitalizare* ($67,2 \pm 17,6$ pg/ml) au fost semnificativ mai mari față de cei care nu au avut ($28,3 \pm 4,5$ pg/ml) ($p = 0,0039$) (Figura 2).

În timpul studiului, 56 de episoade de exacerbare au fost identificate la 31 de pacienți cu BPOC (ușoare = 21, moderate = 22, severe = 13). Concentrațiile plasmatice de BNP în timpul exacerbărilor severe au fost mai mari comparativ cu episoadele de exacerbare ușoare și moderate ($p < 0,001$) (Figura 3).

Nivelul seric al BNP în timpul perioadelor de exacerbare ($91,3 \pm 17,3$ pg/ml) a fost semnificativ mai mare decât în perioada de stabilitate a bolii ($52,6 \pm 9,4$ pg/ml) ($p = 0,004$) (Figura 4).

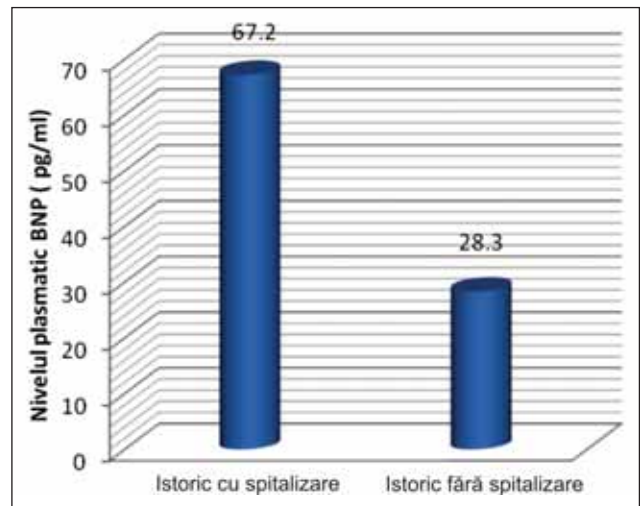


FIGURA 2. Nivelul seric BNP functie de istoricul de exacerbări BPOC

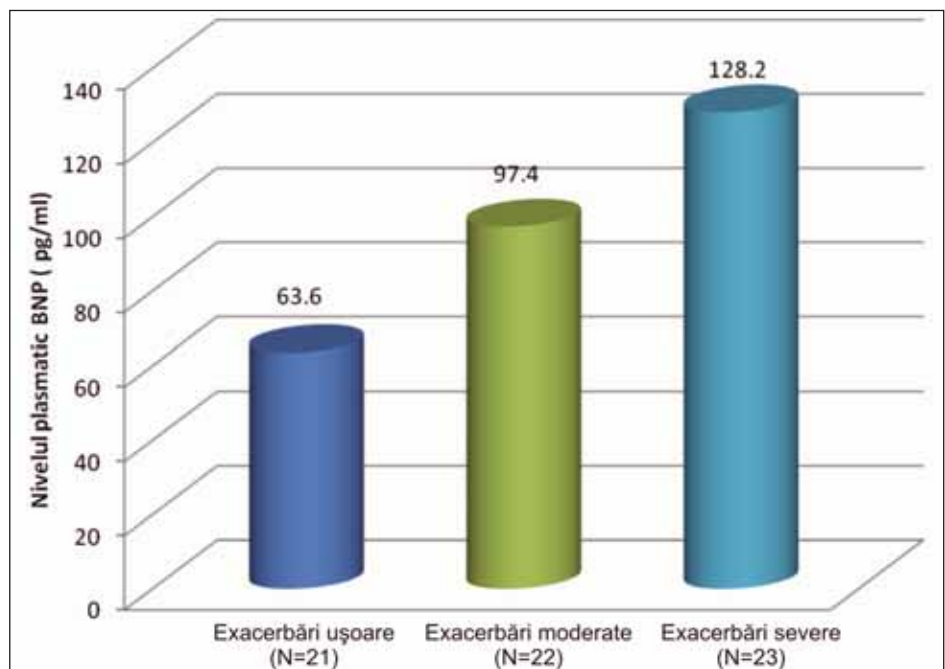


FIGURA 3. Frecvența exacerbărilor BPOC și corelația cu nivelul plasmatic al BNP

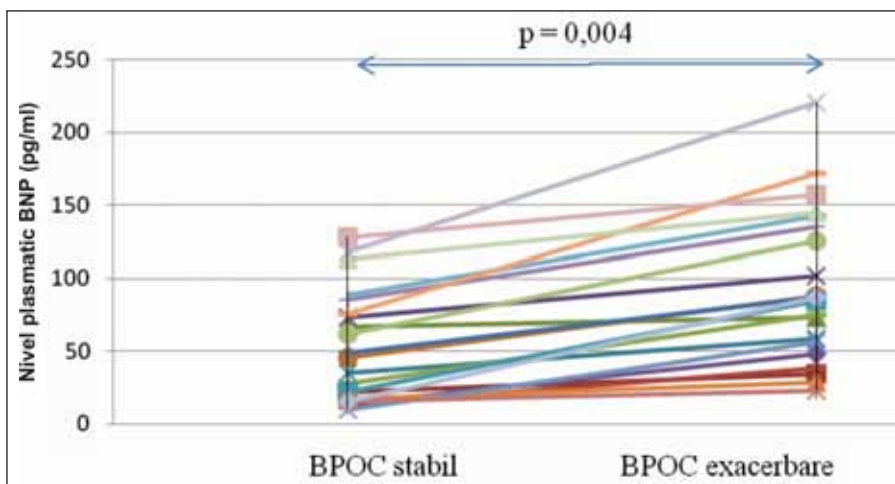


FIGURA 4. Variația nivelului seric al BNP în perioadele de stabilitate și exacerbare a bolii

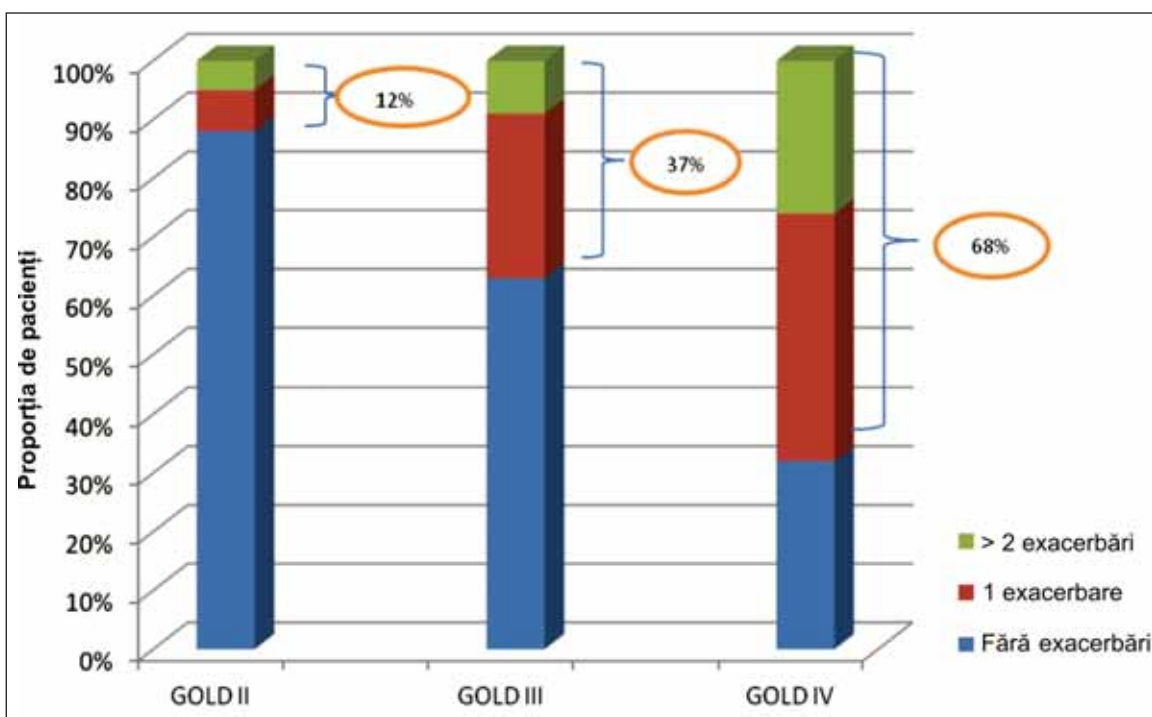


FIGURA 5. Incidența pacienților cu exacerbări în funcție de gradul de severitate al bolii



FIGURA 6. Frecvența spitalizărilor la pacienții cu exacerbare BPOC

Proporția de subiecți cu exacerbare care au avut un nivel seric ridicat de BNP (40,62 %, 13/32) a fost mai mare decât cea a subiecților cu un nivel scăzut de BNP (17,3 %, 9/52) ($r = 2,764$, 95% interval de încredere 1,030 – 7,412, $p = 0,0519$) (Figura 5).

În timpul perioadelor de exacerbare, mai mult de un sfert dintre pacienți (30,3%) au avut nevoie de spitalizare, în timp ce 39 de pacienți (69,64%) au necesitat îngrijiri ambulatorii. Frecvența spitalizărilor se poate observa în Figura 6.

Toate cele 13 episoade de exacerbare severă și 8 dintre cele moderate au solicitat spitalizare. Pacienții care au necesitat spitalizare în timpul exacerbării (> 2 episoade/an) au înregistrat un nivel BNP semnificativ mai mare ($102,3 \pm 6,7$) față de cei care au fost tratați în ambulatoriu ($73,6 \pm 8,1$) ($p = 0,004$) Corelația între nivelul seric al BNP și frecvența spitalizărilor în timpul exacerbării BPOC se poate analiza în Figura 7.

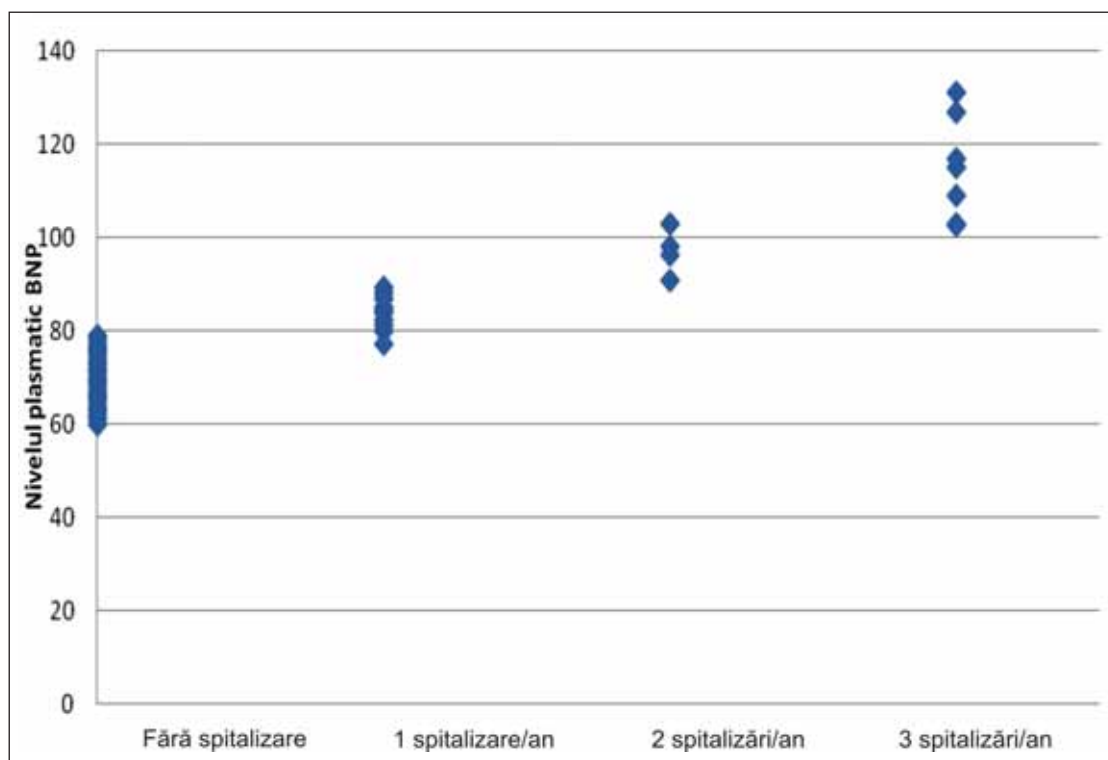


FIGURA 7. Corelația între nivelul seric al BNP și frecvența spitalizărilor în timpul exacerbării BPOC

DISCUȚII

În studiul de față, am demonstrat că nivelurile plasmatice ale BNP-ului la pacienții cu BPOC stabil, fără semne sau simptome de hipertensiune pulmonară sau cord pulmonar cronic, au fost semnificativ mai mari decât la subiecții sănătoși, iar nivelul a crescut semnificativ cu gradul de severitate a bolii. Aceste rezultate au fost obținute atunci când au fost eliminați factorii legați de vârstă și sex, fiind cunoscut că nivelurile plasmatice ale BNP-ului sunt afectate de acești factori. Mecanismul responsabil de nivelul înalt al BNP plasmatic la pacienții cu BPOC stabil nu este bine înțeles.

La pacienții cu BPOC sever, prognosticul poate fi determinat în mare parte de gradul de stres cardiac indus de hipoxie și vasoconstricția pulmonară, ce pot cauza hipertensiune pulmonară și disfuncție ventriculară dreaptă (25,26). În studiul de față am exclus subiecții care au avut istoric sau prezență de simptome și/sau semne de hipertensiune pulmonară sau cord pulmonar cronic; ecocardiografia fiind utilă în evaluarea hipertensiunii pulmonare și a funcției cardiace la pacienții cu BPOC.

Concentrațiile plasmatice de BNP la subiecții care au avut în antecedentele patologice o spitalizare pentru exacerbare au fost semnificativ mai mari decât la cei care nu au avut. Proporția de subiecți cu exacerbare care au avut un nivel ridicat al BNP-ului

a fost mai mare decât cea a subiecților cu un nivel scăzut de BNP seric. În perioada de exacerbare nivelul seric de BNP a fost semnificativ mai mare la pacienții ce au necesitat spitalizare, comparativ cu cei tratați ambulatoriu.

Exacerbarea afectează calitatea vieții și prognosticul pacienților cu BPOC. (1)

Studii anterioare au sugerat că factori de risc pentru exacerbare prezența exacerbărilor în ultimul an, severitatea bolii, FEV₁ scăzut, dispnee, vârstă înaintată, prezența comorbidităților cardiovasculare, indicele de masă corporală redus, activitate fizică redusă (12,13). Determinarea nivelului plasmatic al BNP-ului ar fi utilă pentru identificarea probabilității de exacerbare, deși semnificația ar putea fi mai redusă la pacienții cu boală mai puțin severă. Analiza multivariată de regresie logistică a sugerat că prezența unui nivel plasmatic ridicat al BNP-ului ar putea fi un factor independent de risc de exacerbare la pacienții cu BPOC stabil. În ceea ce privește valoarea cut-off, concentrațiile plasmatice utilizate pentru screening-ul de insuficiență cardiacă au variat între 50-100 pg/ml (18,19) și o analiză sistematică a raportat că o creștere a nivelului de BNP de peste 100 pg/ml este asociată cu o creștere de 35% a riscului de deces de cauză cardiovasculară (19, 20). Cu toate acestea, nivelul cut-off al BNP plasmatic pentru estimarea exacerbării și mortalității la pacienții cu BPOC stabil fără hipertensiune pulmonară

sau cord pulmonar cronic este neclar. Valoarea cut-off a fost estimată la 32,4 pg/ml, cu sensibilitate 90,5%, specificitate 91,4%, valoare predictivă negativă 94,4%, valoare predictivă pozitivă 85,7%.

Numeroase studii au arătat creșterea nivelului seric al BNP-ului la pacienții cu exacerbare BPOC (24). Există ipoteza că nivelul crescut al BNP-ului în exacerbările din BPOC se datorează, cel puțin parțial, hipoxiei, ce determină contracția arteriolelor pulmonare și, astfel, creșterea presiunii în artera pulmonară și, în consecință, stresul cardiac.

Există studii ce demonstrează utilitatea BNP-ului ca factor prognostic la pacienții cu exacerbare BPOC, pentru identificarea riscului de moarte sau înrăutățire clinică. Aceste studii au arătat că BNP-ul plasmatic este un biomarker non-invaziv ce poate fi utilizat ca parametru de screening pentru hipertensiunea pulmonară latentă și disfuncția ventriculară stângă și, de asemenea, predictor pentru exacerbare la pacienții cu BPOC stabil (30,31).

Răspunsul inflamator pronunțat din exacerbările BPOC ar putea contribui la creșterea BNP-ului. Multe trialuri clinice au arătat că în exacerbările BPOC, nivelul BNP este direct proporțional cu markerii comuni de inflamație precum CRP, calcitonina. Citokinele proinflamatorii precum IL-1b, IL6, TNF au fost găsite răspunzătoare de secreția de BNP în culturile de miocite in vitro (26).

Tillie-Leblond și colaboratorii (32) au raportat o prevalență de 25% de embolie pulmonară la pa-

cientii cu BPOC spitalizat pentru exacerbare severă de cauză necunoscută. Nivelul seric crescut de BNP la unii subiecți poate fi asociat cu embolie pulmonară deși lipsesc probe concludente (32).

Rezultatele obținute în prezentul studiu sunt în concordanță cu rezultatele studiilor efectuate în ultimii cinci ani.

CONCLUZII

Rezultatele studiului nostru au arătat că nivelul seric al BNP-ului a fost mai mare la pacienții cu BPOC comparativ cu subiecții normali. La subiecții cu BPOC, nivelul seric al BNP-ului a fost semnificativ mai mare în timpul exacerbărilor față de perioada de stabilitate a bolii și a fost proporțional cu gradul de severitate al exacerbării.

De asemenea, pacienții ce au necesitat spitalizare în cursul episodului de exacerbare, au înregistrat un nivel seric semnificativ mai mare comparativ cu cei care au fost tratați în ambulatoriu.

În concluzie, o concentrație plasmatică ridicată de BNP s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru exacerbarea bronhopneumopatiei cronice obstructive, astfel nivelul plasmatic al BNP-ului pare să fie un biomarker util și în condiții de siguranță pentru managementul pacienților cu BPOC.

MENȚIUNE

Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/107/1.5/S/82839.

ACKNOWLEDGEMENT

This paper is supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development (SOP HRD) 2007-2013, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POS DRU/107/1.5/S/82839.

BIBLIOGRAFIE

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Dec 2011 disponibil la: <http://www.goldcopd.org/>
2. GLOBO Ghid local de management al BPOC 2010, disponibil la <http://www.srp.ro/GLOBO---Ghid-local-de-management-al-BPOC-143.htm>
3. Ambrosino N., Paggiaro P. – *The management of Asthma and Chronic obstructive Pulmonary Diseases, Expert Rev Respir Med* 2012; 6(1):117-127
4. OMS – *World Health Statistics 2008*. raport disponibil http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS08_Full.pdf
5. Decramer M. et al. – *The Lancet online*, publicat în 6 februarie 2012
6. Bourge R.C., Abraham W.T., Adamson P.B., et al. – Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1073-1079
7. Michael T. Halpern, Michell K. Higash, Alan Bakst – The quality of life impact of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) A literature review. *Quality of Life Research* 2005; 14:329-347
8. Jean Bourbeau, Marcel Julien, Francois Maltais et al. – Reduction of Hospital Utilization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A disease-Specific Self-management Intervention. *Arch Intern Med* 2003; 163:585-591

9. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., et al. – Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-1138
10. Vitacca M. – Exacerbations of COPD: predictive factors, treatment and outcome. *Monaldi. Arch Chest Dis* 2001; 56:137-143
11. Niewoehner D.E., Likhnygina Y., Rice K., et al. – Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20-28
12. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M., et al. – The body-mass index, airflow obstruction, dyspnoea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(14):1005-1012
13. Hodgev V.A., Kostianev S.S., Marinov B.A. – Correlation of frequency of exacerbations with the BODE index in COPD patients. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48(2):18-22
14. Soler-Cataluna J., Martinez-Garcia M.A., Sanchez L.S., Tondera M.P., Sanchez P.R. – Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103:692-699
15. Azarisman M.S., Fauzi M.A., Faizal M.P., Azami Z., Roslina A.M., Roslan H. – The SAFE (SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance) index: a new composite score for the stratification of severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrade Med J* 2007; 83:492-497
16. Puhan M.A., Garcia-Aymerich J., Frey M., ter Riet G., Anto J.M., Agusti A.G., Gomez F.P., Rodriguez-Roisin R., Moons K.G., Kessels A.G., et al. – Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374:704-711
17. Briggs A., Spencer M., Wang H., Mannino D., Sin D.D. – Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2008; 168:71-79
18. McCullough P.A., Nowak R.M., McCord J., et al. – B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106:416-422
19. Harrison A., Morrison L.K., Krishnaswamy P., et al. – B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39:131-138
20. Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A., et al. – How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005; 330(7492):625-645. URL: www.bmj.com
21. Catherina L. Chang, Scott C. Robinson, Graham D. Mills, Glenda D. Sullivan, Noel C. Karalus, John D. McLachlan, Robert J. Hancox – Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66:764-768
22. Witthaut R. – Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care* 2004; 8:342-349
23. Ishii J., Nomura M., Ito M., et al. – Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 2000; 301:19-30
24. Clerico A., Del Ry S., Maffei S., et al. – The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:371-377
25. Jessup M., St John Sutton M., Weber K.T., et al. – The effect of chronic pulmonary hypertension on left ventricular size, function and interventricular septal motion. *Am Heart J* 1987; 113:1114-1122
26. Fujii T., Otsuka T., Tanaka S., et al. – Plasma endothelin-1 level in chronic obstructive pulmonary disease: relationship with natriuretic peptide. *Respiration* 1999; 66:212-219
27. Weitzenblum E., Chaouat A., Kessler R., et al. – Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:237-241
28. Chaouat A., Weitzenblum E., Krieger J., et al. – Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:82-86
29. Tillie-Leblond I., Marquette C.H., Perez T., et al. – Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144:390-396
30. Stolz D., Breidthardt T., Christ-Crain M., et al. – Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133:1088-1094
31. Leli C. – Utility of brain natriuretic peptide as prognostic marker in community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease exacerbation patients presenting to the emergency department. *Infez Med* 2011 Dec; 19(4):235-240. PMID:22212162
32. Gariani K., Delabays A., Perneger T.V., Agoritsas T. – Use of brain natriuretic peptide to detect previously unknown left ventricular dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss Med Wkly* 2011 Nov 9; 141:w13298. doi: 10.4414/smw.2011.13298. PMID: 22072300
33. Gale C.P., White J.E., Hunter A., Owen J., Allen J., Watson J., Holbrook I., Durham N.P., Pye M.P. – Predicting mortality and hospital admission in patients with COPD: significance of NT pro-BNP, clinical and echocardiographic assessment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Sep; 12(9):613-618. doi: 10.1177/153331751141780. PMID:21792022 [PubMed – indexed for MEDLINE]