

# Utvrdjivanje komorbiditeta i serumske koncentracije srčanih biomarkera u pacijenata s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti liječenih invazivnom ili neinvazivnom ventilacijom

The estimation of comorbidities and serum concentration of cardiac biomarkers in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with invasive or noninvasive ventilation

Sven Pal<sup>1</sup>, Danijel Knežević<sup>2</sup>, Janja Kuharić<sup>2\*</sup>, Alan Šustić<sup>2</sup>, Vlatka Sotošek Tokmadžić<sup>2</sup>, Antonija Harjač<sup>4</sup>, Robert Marčun<sup>3</sup>, Mitja Lainščak<sup>3</sup>

**Sažetak. Cilj:** Utvrditi najčešće komorbiditete u pacijenata s akutnom egzacerbacijom kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) koji su liječeni neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom, ispitati serumske koncentracije N-terminalnog fragmenta moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) i troponina u tih pacijenata te utvrditi utječe li vrsta ventilacije na vrijednosti srčanih biomarkera. **Ispitanici i metode:** Istraživanje se sastojalo od pregleda medicinske dokumentacije 41 pacijenta s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom u Sveučilišnoj bolnici za plućne bolesti i alergije Golnik. **Rezultati:** Najčešći komorbiditeti pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a bili su arterijska hipertenzija, srčano zatajenje i ishemijska bolest srca. U pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ventilacijom vrijednosti NT-proBNP-a bile su povišene u 23 pacijenta (100 %), a troponina u 3 pacijenta (14 %). U pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom vrijednosti NT-proBNP-a bile su povišene u 17 (94 %) pacijenata, a troponina u 7 pacijenata (39 %). Nije uočena statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji NT-proBNP-a i troponina između pacijenata koji su liječeni neinvazivnom, odnosno invazivnom ventilacijom. **Rasprava i zaključak:** S obzirom na anatomsku i funkcijsku povezanost koja postoji između srca i pluća te zajedničke čimbenike rizika u pacijenata s KOPB-om se učestalo javljaju bolesti kardiovaskularnog sustava, osobito ishemijska bolest srca i srčano zatajenje. Naši rezultati pokazuju da se srčano zatajenje i ishemijska miokarda učestalo javljaju u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a. Uzevši u obzir da se ove dijagnoze prezentiraju sličnom kliničkom slikom potrebno je pratiti serumske koncentracije srčanih biomarkera (NT-proBNP-a i troponina) kako bi se ovim pacijentima osiguralo optimalno liječenje.

**Cljučne riječi:** ishemijska miokarda; kronična opstruktivna plućna bolest; NT-proBNP; srčano zatajenje; troponin

**Abstract. Aim:** To determine the most common comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with invasive or noninvasive ventilation, investigate serum concentration of cardiac biomarkers (N-terminal pro-brain natriuretic peptide or NT-proBNP and troponin) in these patients and analyze if type of ventilation affects serum concentrations of cardiac biomarkers. **Patients and methods:** We analyzed 41 medical

<sup>1</sup> Dom zdravlja Primorsko-goranske županije, Rijeka

<sup>2</sup> Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

<sup>3</sup> Sveučilišna bolnica za plućne bolesti i alergije Golnik, Golnik, Slovenija

<sup>4</sup> Opća bolnica Varaždin, Varaždin

Primljeno: 29. 1. 2015.

Prihvaćeno: 26. 3. 2015.

\*Dopisni autor:

Janja Kuharić, dr. med.

Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

e-mail: janja.kuharic@medri.uniri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

records of patients with acute exacerbation of COPD treated with noninvasive or invasive ventilation in University hospital for pulmonary disease and allergies Golnik. **Results:** The most common comorbidities were arterial hypertension, chronic heart failure and ischemic heart disease. In COPD patients with acute exacerbation treated with noninvasive ventilation NT-proBNP levels were elevated in 23 (100 %) patient and troponin levels were elevated in 3 (14 %) patients. In COPD patients with acute exacerbation treated with invasive ventilation NT-proBNP levels were elevated in 17 (94 %) patients and troponin levels were elevated in 7 (39 %) patients. When comparing NT-proBNP and troponin levels between COPD patients with acute exacerbation treated with noninvasive ventilation and those treated with invasive ventilation the statistically significant difference was not found. **Discussion and conclusion:** Taking into consideration the common risk factors for development of COPD and cardiovascular diseases, in combination with anatomical and functional relation that exists between cardiovascular and pulmonary system, it is not unusual that this two conditions occur with high prevalence in the same patients. Because of the similar clinical manifestations it is important to actively search for these conditions in order to achieve optimal treatment for the patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; heart failure; myocardial ischemia; NT-proBNP; troponin

## UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) jedna je od najčešćih bolesti današnjice, a karakterizirana je poremećajem protoka zraka koji nastaje uslijed kronične upale malih dišnih puteva, ošte-

Anatomska i funkcijska povezanost koja postoji između pluća i srca je takva da bolest jednog od ovih organa neminovno utječe na onaj drugi. Stoga ne čudi činjenica da se u pacijenata s KOPB-om učestalo javljaju bolesti kardiovaskularnog sustava, osobito ishemijska bolest srca i srčano zatajivanje.

ćenjem plućnog parenhima te razvojem emfizema. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu ima 65 milijuna oboljelih od KOPB-a, od kojih godišnje umire 3 milijuna. Smatra se i da će do 2030. godine KOPB postati treći najčešći uzrok smrti<sup>1</sup>.

Promjene koje nastupaju u respiracijskom sustavu, kao i sustavna upala koja je u ovih pacijenata trajno prisutna, dovode u oboljelih od KOPB-a do negativnih učinaka i na drugim organskim susta-

vima. Oni uključuju gubitak mišićne mase, kaheksiju, ishemijsku bolest srca, kongestivno srčano zatajenje, osteoporozu, anemiju, zloćudni tumor pluća, depresiju i šećernu bolest<sup>2,3</sup>. Navedena ekstrapulmonalna očitovanja čine KOPB složenom sustavnom bolesti i značajno pridonose težini bolesti<sup>4</sup>.

Anatomska i funkcijska povezanost koja postoji između pluća i srca je takva da bolest jednog od ovih organa neminovno utječe na onaj drugi. Tako se u pacijenata s KOPB-om učestalo javljaju bolesti kardiovaskularnog sustava, osobito ishemijska bolest srca i srčano zatajenje<sup>3</sup>. Razlozi za navedeno su višestruki te, između ostalog, uključuju zajedničke čimbenike rizika, kao što su pušenje cigareta, starija životna dob i sjedeći način života. Poznato je da uslijed pušenja cigareta dolazi do ozljede i disfunkcije endotela s poremećajem izražaja i oslobađanja vazoaktivnih posrednika, kao što je dušični oksid (engl. *nitric oxide*; NO)<sup>5</sup>. Navedena pojava prisutna je i u pacijenata s KOPB-om, kao i onih s ishemijskom srčanom bolesti. Nadalje, iako blaga, u pacijenata s KOPB-om prisutna je stalna sustavna upala koja bi mogla biti uključena u razvoj ateroskleroze te, posljedično, ishemijske bolesti srca u ovih pacijenata<sup>6</sup>. Za razliku od dokazane sveze između KOPB-a i ishemijske bolesti srca, veza sa srčanim zatajenjem manje je istraživana te nije poznata prevalencija smanjene funkcije lijeve klijetke u pacijenata s KOPB-om. Situacija se dodatno komplicira činjenicom da se egzacerbacija KOPB-a i kongestivno srčano zatajenje prezentiraju sličnom kliničkom slikom, pa nerijetko jedna od dviju dijagnoza prolazi nezamijećeno. Pri postavljanju dijagnoze može pomoći jedan od biomarkera srčanog zatajenja, N-terminalni fragment moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NT-proBNP), za kojeg je dokazana učinkovitost u utvrđivanju kongestivnog srčanog zatajenja u pacijenata s KOPB-om<sup>7</sup>, kao i način razlikovanja tih dvaju kliničkih stanja<sup>8</sup>.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi najčešće komorbiditete u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a koji su liječeni neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom, ispitati serumske koncentracije N-terminalnog fragmenta moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP) i troponina u tih paci-

jenata te utvrditi utječe li vrsta ventilacije na vrijednosti srčanih biomarkera (NT-proBNP-a i troponina).

## ISPITANICI I METODE

Ovo istraživanje obuhvatio je 41 pacijenta s akutnom egzacerbacijom KOPB-a, čije je liječenje uključivalo neinvazivnu ili invazivnu potporu disanju. Obuhvaćeno je vremensko razdoblje od prosinca 2009. godine do srpnja 2013. godine. Istraživanje je prije samog početka odobrilo Etičko povjerenstvo Sveučilišne bolnice za plućne bolesti i alergije Golnik (Golnik, Slovenija), a pacijenti su dali svoj informirani pristanak nakon što su usmenim i pismenim putem dobili sve potrebne podatke u vezi s istraživanjem. Isključilo se pacijente u uznapredovanim fazama drugih bolesti. Svi su pacijenti liječeni prema suvremenim smjernicama za liječenje KOPB-a, a prilikom provođenja studije osigurano je poštovanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobni integritet, pravednost, dobročinstvo i neškodljivost za ispitanika. U prikupljanju i prikazivanju podataka očuvani su privatnost pacijenata i zaštićen je njihov identitet.

Nakon uključivanja u istraživanje, pregledom medicinske dokumentacije pacijenata bilježili su se demografski podaci, komorbiditeti, serumska koncentracija NT-proBNP-a i troponina te potpore disanju. Serumska koncentracija NT-proBNP-a određivala se u svrhu otkrivanja pacijenata sa srčanim zatajenjem, a smatrala se urednom ako je bila manja od 300 ng/L. Serumska koncentracija troponina određivala se u svrhu otkrivanja pacijenata s ishemijom miokarda. Vrijednosti serumske koncentracije troponina manje od 0,1 µg/L isključivale su prisutnost ishemije miokarda.

Ovisno o potpori disanju, koja je bila neinvazivna ili invazivna, pacijenti su dalje podijeljeni u dvije skupine. Neinvazivna potpora disanju uključivala je kontinuiranu primjenu pozitivnih tlakova (CPAP; engl. *continuous positive airway pressure*) ili neinvazivnu ventilaciju pozitivnim tlakovima (NPPV; engl. *noninvasive positive pressure ventilation*) putem maske za lice. Invazivna ventilacija uključivala je endotrahealnu intubaciju pacijenata i spajanje pacijenata na strojnu ventilaciju. Neinvazivnom ventilacijom liječena su 23 pacijenta

(56 %), a invazivnom ventilacijom 18 pacijenata (44 %).

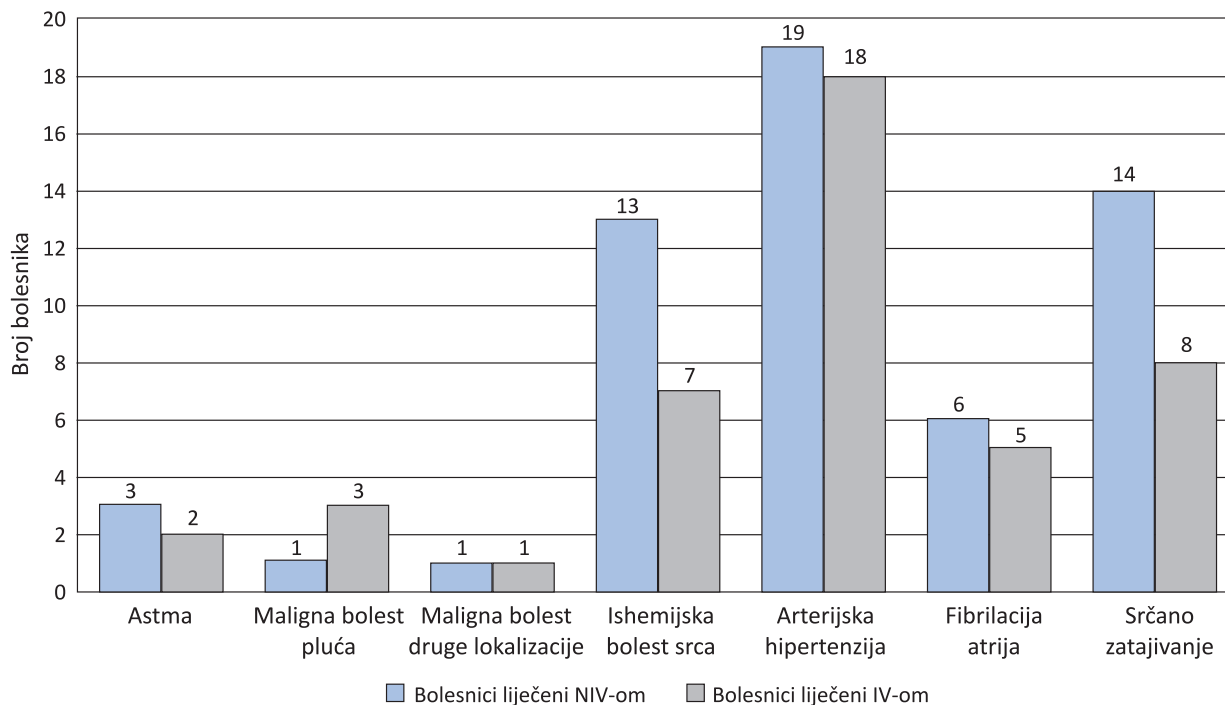
Prosječna dob pacijenata bila je  $70 \pm 7$  godina za one liječene neinvazivnom ventilacijom, a  $72 \pm 7$  godina za pacijente liječene invazivnom ventilacijom. Među pacijentima koji su liječeni neinvazivnom ventilacijom bilo je 19 muškaraca i 4 žene, dok je u skupini koja je liječena invazivnom ventilacijom bilo 14 muškaraca i 4 žene.

## Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka napravljena je u računalnom programu Statistica 12 (StatSoft, Tulsa, SAD). S obzirom na to da se radilo o malom broju pacijenata, kao mjera centralne tendencije uzeto se medijan, uz prikaz minimalne i maksimalne vrijednosti. Za izračunavanje razlike u serumskoj koncentraciji NT-proBNP-a, odnosno troponina, između pacijenata koji su liječeni neinvazivnom ventilacijom i pacijenata liječenih invazivnom ventilacijom koristili smo Mann-Whitneyjev U-test. Promjene smo smatrali statistički značajnim uz  $P$  vrijednost  $< 0,05$ . Slikovni i tabelarni prikazi rezultata napravljeni su u računalnom programu GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, Inc. La Jolla, SAD) i Microsoft Excel (paket Microsoft Office 2010, SAD).

## REZULTATI

Najčešći komorbiditeti pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a bili su arterijska hipertenzija, kronično srčano zatajivanje i ishemijska bolest srca. Među pacijentima s akutnom egzacerbacijom KOPB-a koji su liječeni neinvazivnom potporom disanju od astme su bolovala 3 pacijenta (13 %), od maligne bolesti pluća 1 pacijent (4 %), od maligne bolesti druge lokalizacije 1 pacijent (4 %), od ishemijske bolesti srca 13 (57 %) pacijenata, od arterijske hipertenzije 19 (83 %) pacijenata, od fibrilacije atrijske 6 (26 %) pacijenata te od srčanog zatajenja 14 (61 %) pacijenata. Među pacijentima s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom od astme su bolovala 2 pacijenta (11 %), od maligne bolesti pluća 3 pacijenta (17 %), od maligne bolesti druge lokalizacije 1 pacijent (6 %), od ishemijske bolesti srca 7 pacijenata (39 %), od arterijske hipertenzije 18 (100 %) pacijenata, od fibrilacije atrijske 5 (28 %)



Slika 1. Najčešći komorbiditeti pacijenata s KOPB-om koji su liječeni neinvazivnom potporom disanju ili invazivnom ventilacijom.

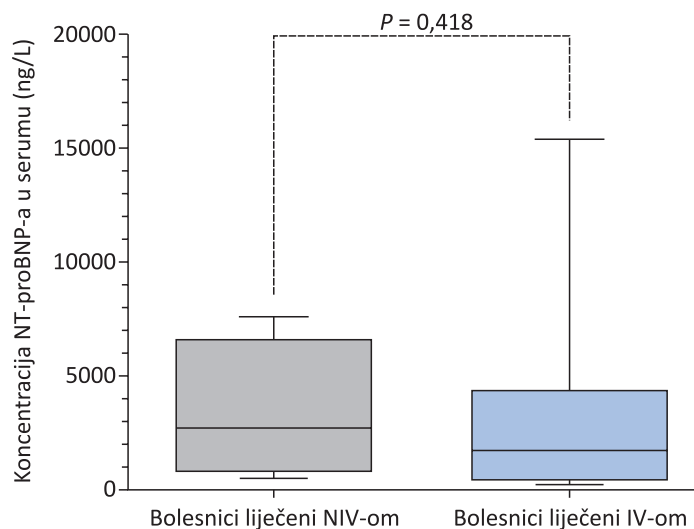
Egzacerbacija KOPB-a i kongestivno srčano zatajenje prezentiraju se sličnom kliničkom slikom, pa nerijetko jedna od dviju dijagnoza prolazi nezamijećeno. Pri postavljanju dijagnoze mogu pripomoći srčani biomarkeri, NT-proBNP i troponin.

pacijenata te od srčanog zatajenja 8 (44 %) pacijenata (slika 1).

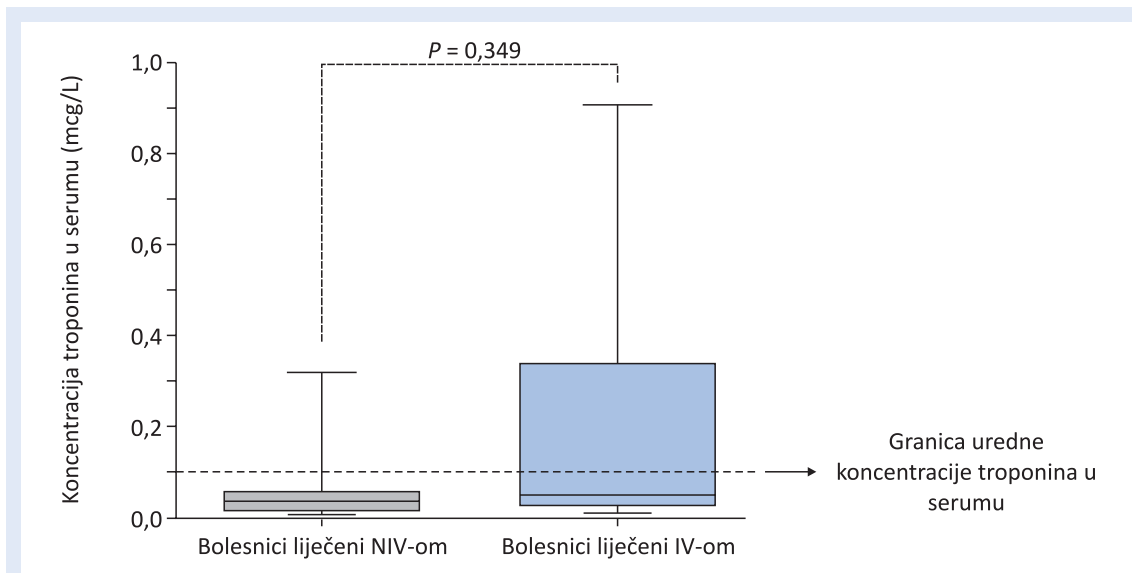
Srednja vrijednost NT-proBNP-a u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom potporom disanju bila je 2.653 ng/L (399-7540 ng/L), a u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom 1682 ng/L (181-5331 ng/L).

Vrijednost NT-proBNP-a bila je iznad granica referentnih vrijednosti u 23 pacijenta (100 %) s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom potporom disanju te u 17 (94 %) pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom (slika 2). Srednja vrijednost troponina u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom potporom disanju bila je 0,03 µg/L (0,01-0,32 µg/L), a u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom 0,06 µg/L (0,02-58,00 µg/L).

Vrijednost troponina bila je iznad granica referentnih vrijednosti u 3 pacijenta (13 %) s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ventilacijom, te u 7 pacijenata (39 %) s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom (slika 3).



Slika 2. Serumska koncentracija NT-proBNP-a u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a.



**Slika 3.** Serumska koncentracija troponina u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a.

\* Kod jednog od pacijenata izmjerena je ekstremna vrijednost od 58  $\mu\text{g/L}$  (nije prikazano na slici).

Nije uočena statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji NT-proBNP-a između pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a koji su liječeni neinvazivnom potporom disanju i onih liječenih invazivnom ventilacijom,  $P = 0,418$  (slika 2). Između navedenih skupina pacijenata nije uočena statistički značajna razlika ni u serumskoj koncentraciji troponina,  $P = 0,349$  (slika 3).

#### RASPRAVA

Sve veći broj znanstvenih radova govori u prilog činjenici da je KOPB složena sustavna bolest čiji patofiziološki slijed uključuje mnogo više od promjena u respiracijskom sustavu<sup>2,3,6</sup>. Opstrukcija koja nastaje u dišnim putevima neupitno ima učinak na srčanu funkciju, kao i na učinkovitost izmjene plinova. Sustavna upala koja se javlja u pacijenata s KOPB-om može prouzrokovati ili pogoršati komorbiditete u pacijenata čiji je funkcijski kapacitet već značajno smanjen osnovnom bolesti. Među komorbiditetima oboljelih od KOPB-a najčešće se spominju ishemijska bolest srca, zatajenje srca, osteoporozna, zloćudne bolesti pluća i šećerna bolest<sup>2</sup>. To odgovara podacima koje smo dobili u našem istraživanju, iz kojih je vidljivo da u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a koji su liječeni neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom, tri najčešća komorbiditeta jesu bolesti kardiovaskularnog sustava (slika 1).

U obje skupine pacijenata opažene su serumske koncentracije NT-proBNP-a iznad gornje granice referentnih vrijednosti. U pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom potporom disanju navedeno opažanje je prisutno kod svih pacijenata – 23 (100 %), a u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom u njih 17 (94 %). Navedeno opažanje možemo pokušati objasniti s nekoliko mehanizama. Poznato je da se NT-proBNP oslobađa iz klijetke kao odgovor na pretjerano rastezanje miokarda<sup>9</sup>. Iako miokard desne klijetke oslobađa manje količine NT-proBNP-a u odnosu na miokard lijeve klijetke<sup>10</sup>, opterećenje obiju klijetki može dovesti do povišenih serumskih vrijednosti NT-proBNP-a. Tijekom akutne egzacerbacije KOPB-a kronična upala koja postoji u malim dišnim putevima postaje još izraženija i pogoršava postojeći poremećaj u protoku zraka i oštećenje plućnog parenhima. Posljedica ovih zbivanja je ventilacijsko-perfuzijski nerazmjer te smanjenje plućne popustljivosti koji vode u hipoksiju, refleksnu plućnu vazokonstrikciju te opterećenje desne klijetke. Ovakav patofiziološki obrazac može se pratiti u pacijenata s različitim plućnim bolestima, uključujući i akutni respiracijski distresni sindrom<sup>11</sup>. Nadalje, s progresijom KOPB-a funkcijski se kapacitet pacijenata sve više smanjuje. U pacijenata s uznapredovanim KOPB-om glavno ogra-

ničenje pri tjelesnoj aktivnosti predstavlja nemogućnost postizanja potrebne minutne ventilacije. Ovi pacijenti za vrijeme voljne hiperventilacije, kao i hiperventilacije tijekom fizičke aktivnosti, razvijaju visoke intratorakalne tlakove s povećanim plućnim tlakom ukliještenja, što upućuje na disfunkciju lijeve klijetke<sup>12,13</sup>. Pretpostavlja se da se disfunkcija lijeve klijetke događa tijekom akutne egzacerbacije KOPB-a kada pacijent hiperventilacijom pokušava kompenzirati akutno pogoršanje osnovne bolesti.

Nekroza miocita te posljedično povećanje vrijednosti troponina u akutnim egzacerbacijama KOPB-a nije rijetkost. U našem istraživanju vrijednost troponina bila je iznad granica referentnih vrijednosti u 3 pacijenta (14 %) s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ventilacijom, te u 7 (39 %) pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom. Iako točan razlog povišenja troponina nije poznat, slični su rezultati objavljeni i u drugim znanstvenim radovima. Među potencijalne uzroke spada razvoj hipoksične plućne vazokonstrikcije, što dovodi do povećanja opterećenja i disfunkcije desne klijetke, pogoršanja ventilacijsko-perfuzijskog nerazmjera te razvoja tahikardije. Osim toga, dobar dio pacijenata s KOPB-om ima i podležću ishemijsku bolest srca, što njihovo srce čini podložnijim za razvoj ishemije tijekom tahikardije uslijed nerazmjera u dostavi i potrošnji kisika u miokardu. U prilog tome govori činjenica da beta-blokatori i statini imaju zaštitni učinak za vrijeme akutne egzacerbacije KOPB-a<sup>14,15</sup>. No povišene vrijednosti troponina u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a mogu postojati i u odsutnosti ishemijske bolesti srca, što upućuje na postojanje više različitih mehanizama<sup>16</sup>.

U ovom istraživanju serumske koncentracije NT-proBNP-a i troponina nisu se statistički značajno razlikovale u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom i onih liječenih invazivnom ventilacijom, iako postoji tendencija viših vrijednosti NT-proBNP-a u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ventilacijom i viših vrijednosti troponina u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom. Ove rezultate možemo objasniti malim brojem pacijenata te je

potrebno proširiti istraživanje na veću skupinu pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a.

## ZAKLJUČAK

U pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom najčešći komorbiditeti jesu bolesti kardiovaskularnoga sustava (arterijska hipertenzija, ishemijska bolest srca i srčano zatajenje). Serumske koncentracije NT-proBNP-a u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ili invazivnom ventilacijom bile su povišene u gotovo svih pacijenata. Serumske koncentracije troponina su bile povišene u 14 % pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom ventilacijom i u 39 % pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih invazivnom ventilacijom. Serumske koncentracije srčanih biomarkera nisu se statistički značajno razlikovale u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a liječenih neinvazivnom i onih liječenih invazivnom ventilacijom.

Ovi rezultati ukazuju da se kongestivno srčano zatajenje i ishemijska miokarda učestalo javljaju u pacijenata s akutnom egzacerbacijom KOPB-a te je potrebno pratiti serumske koncentracije srčanih biomarkera (NT-proBNP-a i troponina) kako bi se ovim pacijentima omogućilo optimalno liječenje.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

## LITERATURA

1. www.who.int [Internet]. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [cited 15 March 2015]. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>.
2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcome of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
4. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease; the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:626-34.
5. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1995;333:214-21.
6. Agustí A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5:133-8.

7. Rutten FH, Cramer MJ, Zuithoff NP, Lammers JW, Verweij W, Grobbee DE et al. Comparison of B-type natriuretic assays for indentifying heart failure in stable elderly patients with a clinical diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Heart Fail* 2007;9:651-9.
8. Padaletti M, Jelic S, LeJemtel TH. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly. *Int J Cardiol* 2008;125:209-15.
9. Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnosis and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:340-5.
10. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with yspnoea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
11. Determann RM, Royackers AANM, Schaefer J, de Boer AM, Binnekade JM, van Straalen JP et al. Serum levels of N-terminal proB-type natriuretic peptide in mechanically ventilated critically ill patients – relation to tidal volume size and development of acute respiratory distress syndrome. *Pulmonary Medicine* 2013;13:42.
12. Montes de Oca M, Celli BR. Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:880-5.
13. Butler J, Schrijen F, Henriquez A, Polu JM, Albert RK. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:350-4.
14. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010;170:880-7.
15. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007;29:279-83.
16. Stone IS, Petersen SE, Barnes NC. Raised Troponin in COPD. *Heart* 2013;99:71-2.