

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii
i Onkologii Pulmonologicznej**



lek. Marta Lembicz

**Ocena przydatności proadrenomedulliny do monitorowania chorych na
POChP z przewlekłą niewydolnością oddechową w trakcie domowego
leczenia tlenem.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Halina Batura-Gabryel

Poznań, 2019

Źródło finansowania projektu badawczego:

- grant w ramach konkursu „Młodzi naukowcy” Wydziału Lekarskiego II UM w Poznaniu, nr tematu 502-14-02222357-10314;
- fundusz statutowy Katedry i Kliniki Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej

Spis treści

| | |
|--|----|
| 1. Wstęp | 11 |
| 1.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc | 11 |
| 1.2. Epidemiologia POChP | 11 |
| 1.3. Rozpoznanie i ocena zaawansowania POChP | 13 |
| 1.4. Znaczenie chorób współistniejących z POChP | 19 |
| 1.5. Przewlekła niewydolność oddechowa | 21 |
| 1.6. Domowe leczenie tlenem (DLT) | 22 |
| 1.7. Czynniki wpływające na przeżycie chorych z PNO korzystających z DLT | 29 |
| 1.8. Znaczenie biomarkerów w ocenie chorych na POChP | 32 |
| 1.8.1. Biomarkery w przewlekłej niewydolności oddechowej | 34 |
| 1.9. Adrenomedullina (ADM) i środkowy fragment proadrenomedulliny (MR-proADM) | 36 |
| 1.9.1. Czynność biologiczna ADM | 37 |
| 1.9.2. Znaczenie MR-proADM jako biomarkera w POChP i innych schorzeniach | 37 |
| 1.9.3. Czynniki wpływające na stężenie MR-proADM | 38 |
| 2. Cel pracy | 40 |
| 2.1. Cel główny | 40 |
| 2.2. Cele cząstkowe | 40 |
| 3. Materiał i metody | 41 |
| 3.1. Kryteria doboru pacjentów | 41 |
| 3.1.1. Kryteria włączenia | 41 |
| 3.1.2. Kryteria wyłączenia | 42 |
| 3.2. Metody badawcze | 42 |
| 3.2.1. Badanie kliniczne | 43 |

| | |
|---|----|
| 3.2.2. Ankieta | 44 |
| 3.2.3. Badania czynnościowe płuc | 44 |
| 3.2.4. Badania laboratoryjne: | 45 |
| 3.2.4.1. MR-proADM | |
| 3.2.4.2. Pozostałe badania laboratoryjne | |
| 3.2.5. Ocena przeżycia | 46 |
| 3.2.6. Analizy statystyczne | 46 |
| | |
| 4. Wyniki | 48 |
| 4.1. Charakterystyka grup | 48 |
| 4.1.1. Rozkład zaawansowania POChP wg GOLD | 48 |
| 4.1.2. Parametry spirometryczne | 49 |
| 4.1.3. Parametry gazometryczne | 50 |
| 4.1.4. Parametry tlenoterapii w grupie badanej | 50 |
| 4.1.5. Punktacja w skali mMRC i kwestionariuszu CAT | 51 |
| 4.1.6. Charakterystyka stężeń MR-proADM | 52 |
| 4.1.7. Pozostałe analizowane parametry laboratoryjne | 53 |
| 4.1.8. Choroby współistniejące z POChP | 54 |
| 4.1.9. Analiza przeżycia | 56 |
| 4.2. Próba identyfikacji czynników wpływających na przeżycie u chorych na POChP korzystających z DLT. | 56 |
| 4.2.1. Płeć jako czynnik rokowniczy | 56 |
| 4.2.2. Wiek jako czynnik rokowniczy | 57 |
| 4.2.3. Parametry spirometryczne jako czynnik rokowniczy | 57 |
| 4.2.4. Parametry laboratoryjne jako czynnik rokowniczy | 59 |
| 4.2.5. Parametry tlenoterapii jako czynnik rokowniczy | 59 |

| | |
|---|----|
| 4.2.6. Nasilenie objawów (CAT, mMRC) jako czynnik rokowniczy | 60 |
| 4.2.7. MR-proADM jako czynnik rokowniczy | 62 |
| 4.2.8. Choroby współistniejące a przeżycie w grupie badanej | 62 |
| 4.2.9. Palenie w trakcie DLT a przeżycie | 64 |
| 4.2.10. Typ PNO a przeżycie | 64 |
| 4.2.11. Analiza jednoczynnikowa czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej. | 65 |
| 4.2.12. Analiza wieloczynnikowa czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej | 66 |
| 5. Próba identyfikacji czynników wpływających na stężenie MR-proADM | 67 |
| 5.1. MR-proADM a płeć | 67 |
| 5.2. MR-proADM a choroby współistniejące | 67 |
| 5.3. Ocena zależności pomiędzy MR-proADM a wiekiem | 69 |
| 5.4. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a parametrami spirometrycznymi | 70 |
| 5.5. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a parametrami gazometrycznymi | 70 |
| 5.6. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a parametrami laboratoryjnymi | 71 |
| 5.7. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a skalami oceny nasilenia objawów POChP | 71 |
| 5.8. Analiza wieloczynnikowa czynników wpływających na stężenie MR-proADM | 72 |
| 6. Dyskusja | 74 |
| 6.1. Wybór tematu | 74 |
| 6.2. Dobór grupy | 77 |
| 6.3. Omówienie wyników | 79 |

| | |
|--|-----|
| 6.3.1. Ocena kliniczna chorych włączonych do badania | 79 |
| 6.3.2. Analiza stężeń MR-proADM | 85 |
| 6.3.3. Ocena czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej | 89 |
| 6.4. Podsumowanie | 94 |
| 7. Wnioski | 95 |
| 8. Streszczenie | 96 |
| 9. Summary | 99 |
| 10. Piśmiennictwo | 102 |
| 11. Spis tabel i rycin | 122 |

Wykaz używanych skrótów:

6MWT - test sześciominutowego chodu (ang. *6-minute walk test*)

ADM – adrenomedullina

AMBP - białko wiążące ADM-1 (ang. *ADM-binding protein 1*)

ATS – Amerykańskie Towarzystwo Klatki Piersiowej (ang. *American Thoracic Society*)

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. *brain natriuretic peptide*)

BODE - skala prognostyczna wykorzystywana u pacjentów z POChP

BTS – Brytyjskie Towarzystwo Klatki Piersiowej (ang. *British Thoracic Society*)

CAT – kwestionariusz nasilenia objawów i jakości życia w POChP (ang. *COPD Assessment Test*)

CC-16 – białko wydzielnicze komórki kubkowej 16 (ang. *club cell secretory protein 16*)

ChNS – choroba niedokrwienna serca

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

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

DLCO - pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. *diffuse lung capacity for carbon monoxide*)

DLT – domowe leczenie tlenem

EBC – kondensat powietrza wydychanego (ang. *exhaled breath condensate*)

EDTA - kwas etylenodiaminotetraoctowy

eGFR – obliczony współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*)

ERS – Europejskie Towarzystwo Pulmonologiczne (ang. *European Respiratory Society*)

FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 sec*)

FEV1/(F)VC – wskaźnik Tiffeneau, spirometryczny wskaźnik występowania obturacji dróg oddechowych

FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*)

GERD – refluks żołądkowo-przełykowy (ang. *gastroesophageal reflux disease*)

GOLD - Światowa Inicjatywa dla Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

Hgb – hemoglobina

HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography*)

Htc – hematokryt

Max - maksimum

Me - mediana

Min - minimum

MMP-9 – metaloproteinaza 9

mMRC - zmodyfikowany kwestionariusz Medical Research Council (ang. *modified Medical Research Council questionnaire*)

MPO - mieloperoksydaza

MRF26 - Kwestionariusz niewydolności oddechowej fundacji Maugeri (ang. *Maugeri Foundation Respiratory Failure Questionnaire*)

MR-proADM – środkowy fragment proadrenomedulliny (ang. *mid-range proadrenomedullin*)

N – liczność

NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego B (ang. *N-terminal proBNP*)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*)

PaCO₂ - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej

PAMP - peptyd aminokońcowy proadrenomedulliny (ang. *aminoterminal peptide of proadrenomedullin*)

PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej

PChN – Przewlekła choroba nerek

PCO₂ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi włosniczkowej

PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*)

PLT – liczba płytek krwi

PNO – przewlekła niewydolność oddechowa

PO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi włosniczkowej

POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

POZ – podstawowa opieka zdrowotna

PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

Q1 - kwartył dolny

Q3 - kwartył górny

RBC – liczba erytrocytów (ang. *red blood cells*)

RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*)

rż - rok życia

SaO₂ - saturacja krwi tętniczej tlenem

SD – odchylenie standardowe

SGRQ – kwestionariusz Szpitala św. Jerzego (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*)

So₂ – saturacja krwi włosniczkowej tlenem

SP-D – białko surfaktantu D

sRAGE – rozpuszczalny receptor zaawansowanych produktów glikacji (ang. *soluble receptor for advanced glycation endproducts*)

TNF - czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*)

VOCs - wydychane lotne związki organiczne (ang. *volatile organic compounds*)

vs - versus

w.n. – wartość należna

WBC – liczba białych ciałek krwi (ang. *white blood cells*)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

1. Wstęp

1.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest powszechnie występującą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu, charakteryzującą się przewlekłym występowaniem objawów ze strony układu oddechowego oraz utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które spowodowane są uszkodzeniem dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych, zazwyczaj związanym ze znaczącym narażeniem na szkodliwe cząstki lub gazy. Utrwalone ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe jest skutkiem przewlekłego zapalenia małych dróg oddechowych oraz niszczenia miększu płuc (rozedmy). Udział obu tych mechanizmów różni się u poszczególnych pacjentów [1].

Najczęściej zgłaszane przez chorych objawy obejmują kaszel, duszność oraz przewlekłe wykrztuszanie wydzieliny. W przebiegu POChP występują zaostrzenia, czyli okresy nasilenia objawów choroby, wykraczające poza normalną dzienną zmienność i wymagające modyfikacji leczenia. Występowanie zaostrzeń wpływa na przebieg choroby u poszczególnych chorych [2].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP w krajach rozwiniętych jest palenie tytoniu. Do rozwoju choroby mogą przyczyniać się również narażenia na czynniki środowiskowe, w tym zawodowe, zanieczyszczenie powietrza, a w krajach rozwijających się ekspozycja na dym w pomieszczeniach (używanie paliw z biomasy do gotowania i ogrzewania pomieszczeń). Ponadto, na wystąpienie choroby mogą wpływać czynniki osobnicze, w tym genetyczne, jak np. wrodzony niedobór alfa-1 antytrypsyny, oraz opóźniony rozwój płuc. U większości chorych na POChP występują liczne schorzenia współistniejące, które wpływają na przebieg choroby i śmiertelność [1].

1.2. Epidemiologia POChP

POChP należy do najczęstszych chorób układu oddechowego. W opublikowanej w 2006r. metaanalizie 67 badań epidemiologicznych z 28 krajów stwierdzono, że POChP potwierdzona badaniem spirometrycznym dotyczy 8,9% populacji po 40 r.ż. Badania ankietowe wśród pacjentów wskazywały na niższą częstość (ok. 6% osób

po 40r.ż. było świadomych, że chorują na POChP) [3]. Aktualne dane wskazują na wzrastającą częstość występowania choroby. W badaniu Global Burden of Disease 2015 oszacowano, że częstość występowania POChP na świecie wzrosła o 44,2% (95% UI 41,7 – 46,6) w porównaniu z danymi z roku 1990. W 2015 r liczba chorych na świecie szacowana była na 174,5 mln (95% CI 16,2 mln – 189,0 mln), w tym 104,7 mln mężczyzn (95% UI 96,0 mln – 113,8 mln) i 69,7 mln kobiet (95% CI 64,2 mln – 75,4 mln) [4].

Choroba występuje częściej u palaczy tytoniu niż u osób niepalących, częściej po 40 roku życia niż w młodszym wieku [3]. Jest bardziej rozpowszechniona wśród mężczyzn. W populacji mężczyzn ≥ 40 r.ż. częstość występowania POChP oszacowano na 9.23% (95% CrI: 8.16%–10.36%), wśród kobiet w tej samej grupie wiekowej 6.16% (95% CrI: 5.41%–6.95%). Większą częstość występowania POChP wśród kobiet zanotowano w Ameryce Północnej oraz u mieszkanek miast [5].

Dane epidemiologiczne z różnych regionów świata różnią się w zależności od badanej populacji, przyjętych definicji i kryteriów diagnostycznych. Rozpowszechnienie choroby w populacji ogólnej w różnych krajach waha się znacznie, od np. 0,2% w Japonii do nawet 37% w Stanach Zjednoczonych (we wspomnianym badaniu amerykańskim uwzględniono stadium 0 wg GOLD 2001, tj. obecność przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego bez obturacji w badaniu spirometrycznym) [6]. W innym badaniu przeprowadzonym w USA opisano występowanie potwierdzonej spirometrycznie POChP u 6% osób po 25 r.ż. [7]. Z drugiej strony, wydaje się, że dane co do częstości występowania łagodnych postaci POChP mogą być niedoszacowane. Jest to związane z faktem, że choroba najczęściej zostaje rozpoznana w momencie, kiedy staje się klinicznie jawna (co zazwyczaj koresponduje z co najmniej umiarkowaną obturacją w badaniu spirometrycznym).

Dotychczas nie opublikowano badania epidemiologicznego, odzwierciedlającego sytuację epidemiologiczną POChP w całej Polsce. Dostępne są prace, w których badano częstość występowania POChP w poszczególnych rejonach kraju. Na ich podstawie liczbę chorych na POChP w Polsce szacuje się na około 2 mln (w tym 80% to chorzy na łagodną i umiarkowaną postać choroby) [8]. W trzech pracach badano epidemiologię POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy,

Zabrza oraz okolic Sierpca i stwierdzono częstość występowania zbliżoną do wcześniej przytoczonej (9,3-10% populacji \geq 40r.ż.) [9-11]. Z kolei badanie przeprowadzone w Małopolsce wykazało istotnie wyższą częstość występowania POChP (22%) [12]. W polskim badaniu dotyczącym POChP w praktyce lekarza rodzinnego rozpoznano chorobę u 8,1% badanych $>$ 40r.ż. W tej grupie u 61,3% pacjentów rozpoznano łagodną POChP (stadium I wg Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), umiarkowaną u 35,5% (stadium II wg GOLD), a ciężką u 3,2% (stadium III wg GOLD). Badanie to wykazało również, że POChP jest zbyt rzadko rozpoznawana w praktyce POZ, gdyż w grupie badanej jedynie 1% pacjentów miało ustalone rozpoznanie przed włączeniem do badania. Zjawisko to wiąże się prawdopodobnie ze zbyt rzadkim wykonywaniem badania spirometrycznego w praktyce lekarza POZ [13].

Aktualnie POChP jest trzecią przyczyną zgonów na świecie [14]. W 2015 roku zanotowano 3,2 mln zgonów z powodu POChP na świecie, co oznacza wzrost o 11,6% w porównaniu z rokiem 1990r [4]. Jakkolwiek w ciągu ostatnich 30 lat umieralność z powodu POChP na świecie rosła, to aktualne statystyki wskazują, że wskaźniki umieralności z powodu POChP spadają, zaś wysoka liczba zgonów wynika z rosnącej liczby chorych oraz ich starszego wieku. Podobnie relatywnie wyższa pozycja POChP wśród przyczyn zgonów jest po części związana ze zmniejszeniem liczby zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych [15]. Inni badacze zwracają na wzrastającą śmiertelność z powodu POChP wśród kobiet, przy powolnym jej spadku wśród mężczyzn [16]. Wskaźniki umieralności wahają się od 3-9/100 000 w Japonii do 7-111/100 000 w Stanach Zjednoczonych [6]. Dane dotyczące liczby zgonów związanych z POChP mogą jednak być niekompletne, ze względu na lokalne uwarunkowania związane z raportowaniem przyczyn zgonów.

1.3. Rozpoznanie i ocena zaawansowania POChP

Do rozpoznania POChP konieczne jest przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz udokumentowanie utrwalonej obturacji w badaniu spirometrycznym. Wywiad powinien uwzględniać występowanie objawów choroby, takich jak duszność wysiłkowa i/lub spoczynkowa, przewlekły kaszel i wykrztuszanie wydzieliny, jak również narażenia na czynniki szkodliwe (czynne i

bierne palenie tytoniu, zawodowa ekspozycja na pyły, gazy i substancje toksyczne). Wytyczne GOLD jako kryterium spirometryczne rozpoznania POChP podają obniżenie wskaźnika $FEV1/(F)VC < 0,7$ w spirometrii wykonanej po inhalacji krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela (najczęściej salbutamolu, alternatywnie bromku ipratropium). Natomiast zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia POChP jako kryterium rozpoznania utrwalonej obturacji charakterystycznej dla tej choroby przyjmują obniżenie wskaźnika $FEV1/(F)VC$ poniżej dolnej granicy normy dla danego pacjenta, w spirometrii wykonanej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela [2]. Ponadto, u każdego pacjenta w momencie rozpoznania POChP zalecane jest wykonanie Rtg klatki piersiowej w celu różnicowania z innymi schorzeniami mogącymi być przyczyną zgłaszanych objawów [1, 2]. Wytyczne GOLD podkreślają, że ocena zmienności szczytowego przepływu wydechowego (ang. *peak expiratory flow*, PEF) nie powinna być podstawą rozpoznania POChP. Podobnie, wg aktualnych wytycznych dodatni wynik spirometrycznej próby odwracalności obturacji nie wyklucza rozpoznania POChP, pod warunkiem wykazania wskaźnika $FEV1/FVC < 0,7$ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela.

Ocena zaawansowania POChP według aktualnych wytycznych składa się z kilku elementów. Na podstawie obniżenia $FEV1$ w spirometrii wykonanej po podaniu krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela określa się kategorię spirometryczną wg GOLD (tab. 1).

Tab. 1. Ocena nasilenia obturacji u chorych na POChP wg wytycznych GOLD [1]

| | | |
|-----------|------------------------------|-------------------|
| Kategoria | | |
| GOLD 1 | $FEV1 \geq 80\%$ w.n. | $FEV1/FVC < 0,70$ |
| GOLD 2 | $50\% \leq FEV1 < 80\%$ w.n. | |
| GOLD 3 | $30\% \leq FEV1 < 50\%$ w.n. | |
| GOLD 4 | $FEV1 < 30\%$ w.n. | |

Od czasu publikacji aktualizacji GOLD w 2011r. podkreśla się, że obniżenie FEV1 nie koreluje z nasileniem objawów i jakością życia chorych [17]. W aktualizacji tej zaproponowano uwzględnienie w ocenie zaawansowania choroby również ryzyka zaostrzeń oraz zgłaszanego przez pacjenta nasilenia objawów. Klasyfikacja ta, po modyfikacjach, stosowana jest nadal w aktualnych wytycznych [1]. Ocena ryzyka zaostrzeń opiera się na liczbie zaostrzeń choroby przebytych przez chorego w ostatnim roku. Przebycie jednej hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP lub dwóch zaostrzeń leczonych ambulatoryjnie klasyfikuje pacjenta jako obciążonego wysokim ryzykiem kolejnych zaostrzeń choroby. Oceny nasilenia objawów dokonuje się w oparciu o skalę duszności Modified Medical Research Council (mMRC) [18] lub kwestionariusz COPD Assessment Test (CAT) [19]. Skala mMRC obejmuje 5 stopni nasilenia duszności (tab. 2). Za znaczne nasilenie objawów POChP uważa się stopień 2 lub wyższy.

Tab. 2. Skala duszności mMRC [18].

| Poziom nasilenia | Okoliczności wystąpienia duszności |
|------------------|--|
| Stopień 0 | Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku |
| Stopień 1 | Dostaję zadyszki idąc szybko w płaskim terenie lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie |
| Stopień 2 | Z powodu duszności w terenie płaskim chodzę wolniej niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu, kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim |
| Stopień 3 | Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu 100m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim |
| Stopień 4 | Odczuwam zbyt dużą duszność, aby puszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się |

Alternatywnie do skali mMRC wytyczne GOLD proponują użycie CAT – wystandaryzowanego dla POChP kwestionariusza jakości życia i nasilenia objawów. Obejmuje on 8 pytań o objawy choroby oraz ograniczenia, które pacjent

odczuwa w związku ze swoim schorzeniem. Maksymalna możliwa do uzyskania punktacja wynosi 40 punktów, za duże nasilenie objawów choroby uważa się uzyskanie 10 punktów lub więcej [19] (tab. 3).

Tab. 3. Kwestionariusz CAT – tłumaczenie polskie.

| Proszę w każdym wierszu zaznaczyć (X) pole najlepiej opisujące Pana/-i obecną sytuację. Na każde pytanie proszę udzielić tylko jednej odpowiedzi. | | | | | | | | WYNIK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| Nigdy nie kaszlę | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Kaszlę cały czas | |
| W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem) | |
| W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej | |
| Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro | |
| Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu | |
| Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie | |
| Sypiam dobrze | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Z powodu choroby płuc sypiam źle | |
| Mam dużo energii do działania | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Nie mam w ogóle energii do działania | |
| SUMA: | | | | | | | | |

Objaśnienia: CAT - COPD Assessment Test [19]

Jednakże, nowsze doniesienia wskazują na dysproporcję pomiędzy punktacją CAT i stopniem duszności wg mMRC, jak również na to, że odnoszą się one do różnych składowych obrazu klinicznego POChP i jako takie nie powinny być stosowane wymiennie [20,21]. Kwestia optymalnego narzędzia do opisu nasilenia dolegliwości chorych na POChP pozostaje więc dyskusyjna.

Oszacowane ryzyko zaostrzeń oraz nasilenie objawów pozwala na zaklasyfikowanie pacjenta do jednej z 4 grup, jak pokazano w tabeli (tab. 4). Przynależność do określonej grupy wg GOLD wpływa na wybór początkowego oraz alternatywnego schematu leczenia. Tak więc, według aktualnych wytycznych, zasadniczą rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych odgrywa przebieg choroby i nasilenie dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta, nie zaś parametry spirometryczne.

Tab. 4. Ocena ryzyka zaostrzeń POChP i nasilenia objawów wg wytycznych GOLD 2019

| Ocena ryzyka | Nasilenie objawów | Grupa |
|---|------------------------------|-------|
| Małe ryzyko < 2 zaostrzenia leczone ambulatoryjnie, bez hospitalizacji z powodu zaostrzenia w ostatnim roku | Małe mMRC <2 lub CAT <10 | A |
| | Duże mMRC ≥2 lub CAT ≥ 10 | B |
| Duże ryzyko Min. 2 zaostrzenia leczone ambulatoryjnie lub min 1 hospitalizacja z powodu zaostrzenia w ostatnim roku | Małe mMRC <2 lub CAT <10 | C |
| | Duże mMRC ≥2 lub CAT ≥ 10 | D |

Objaśnienia: mMRC – zmodyfikowana skala nasilenia duszności wg Medical Research Council; CAT – COPD Assessment Test, kwestionariusz nasilenia objawów POChP [1] .

1.4. Znaczenie chorób współistniejących z POChP

W ostatnich latach liczne publikacje, jak również kolejne aktualizacje wytycznych GOLD [1] podkreślają ogólnoustrojowy charakter POChP oraz istotne znaczenie chorób współistniejących. Choroby współistniejące z POChP pogarszają przebieg choroby, wpływają na odpowiedź na leczenie oraz na rokowanie chorych na POChP. Dal Negro i wsp. stwierdzili, że wśród chorych na POChP 78,6% ma przynajmniej jedną chorobę towarzyszącą, 68,8% przynajmniej dwie, a 47,9% trzy lub więcej chorób współistniejących [22]. Obciążenie chorobami współistniejącymi wzrasta wraz z zaawansowaniem POChP. Taką zależność opisano np. pomiędzy występowaniem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i hiperlipidemii a kategorią zaawansowania wg GOLD [23]. Zaobserwowano pewne różnice w zakresie współchorobowości pomiędzy mężczyznami i kobietami chorymi na POChP. Ekström i wsp. zbadali choroby współistniejące z POChP u 8712 pacjentów rozpoczynających DLT. U mężczyzn istotnie częściej stwierdzano zaburzenia rytmu serca, chorobę niedokrwienną serca i przewlekłą chorobę nerek. Kobiety częściej chorowały na nadciśnienie tętnicze, zaburzenia psychiczne, osteoporozę i reumatoidalne zapalenie stawów [24]. U obu płci choroby współistniejące były niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Kobiety charakteryzowały się lepszym rokowaniem, również po uwzględnieniu wpływu wieku i współchorobowości [24]

U chorych na POChP występuje dwu- do pięciokrotnie wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, w tym choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, zaburzeń rytmu, chorób naczyń płucnych i obwodowych [25]. Co więcej, pacjenci z POChP są obarczeni zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca lub istotnego krwawienia w przebiegu ostrego zespołu wieńcowego, jak również powikłań pooperacyjnych po zabiegu pomostowanie aortalno-wieńcowego [26;27].

Nadciśnienie tętnicze według różnych opracowań występuje u chorych z POChP z częstością 28,5 – 64,7% [28-30]. Zaburzenia rytmu natomiast spotyka się u 16,6 – 23,3% chorych, a ryzyko migotania przedsionków wzrasta wraz z nasileniem się zaburzeń obturacyjnych w spirometrii [30-32]. Niewydolność serca należy również do najczęstszych chorób towarzyszących POChP. Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów [33].

Ciekawym zjawiskiem opisanym u chorych na POChP jest neuropatia dotycząca nerwów układu autonomicznego zaopatrującego serce. Zjawisko to jest prawdopodobnie związane z hipoksemią, w wyniku której dochodzi do uszkodzenia nerwów zbliżonego do neuropatii cukrzycowej [34-36].

U chorych na POChP występuje ponadto zwiększone ryzyko cukrzycy typu 2. Co ciekawe, nie zależy ono od BMI [37]. Tendencja do wystąpienia cukrzycy widoczna jest zwłaszcza u chorych bez dominującej rozedmy (fenotyp *blue bloater*) [38]. Współwystępowanie cukrzycy i POChP zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca [39]. Kacheksja jest zaburzeniem często spotykanym u chorych na POChP, wpływającym na jakość życia i związanym z niekorzystnym rokowaniem [40; 41]. Z drugiej strony, paradoksalnie, wydaje się, że otyłość wywiera korzystny wpływ na rokowanie [42]. U chorych na POChP opisano szereg endokrynopatii, w tym dotyczących funkcji tarczycy, osi podwzgórze – przysadka – nadnercza, jak również zaburzeń poziomu testosteronu u mężczyzn [43-45]. Do najczęstszych chorób współistniejących z POChP należy osteoporoza, którą stwierdzano nawet u 90% chorych. Występuje ona nie tylko u chorych leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami systemowymi, ale również u chorych nie stosujących takiego leczenia. Wykazano, że wyższe ryzyko rozwoju osteoporozy dotyczy chorych o niskim wskaźniku BMI i niskiej beztłuszczowej masie ciała, z dominującą rozedmą i wyższym stopniem zaawansowania POChP [46-48]. U wielu chorych na POChP współwystępuje refluks żołądkowo-przełykowy (ang. *gastroesophageal reflux disease*, GERD). Chorzy z objawami GERD mają bardziej nasiloną komponentę przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz tendencję do częstszych zaostrzeń choroby [49]. Opisano również związek pomiędzy POChP a występowaniem raka płuca. U chorych na POChP ryzyko raka płuca jest czterokrotnie wyższe niż w populacji ogólnej [50]. Jest ono również wyższe niż u palaczy tytoniu bez cech POChP. Wydaje się więc, że POChP dodatkowo, niezależnie od przyczynowego wpływu palenia tytoniu, zwiększa ryzyko wystąpienia raka płuca. Nie jest jasne, czy ryzyko raka płuca jest proporcjonalne do zaawansowania zaburzeń obturacyjnych w przebiegu POChP [51,52]. Rak płuca należy też do najczęstszych przyczyn zgonu chorych na POChP. [51;53; 54;55], a rokowanie chorych, u których rak płuca współistnieje z POChP jest gorsze niż u chorych bez POChP [50]. Depresja i zaburzenia lękowe dotyczą chorych na POChP częściej niż osób z innymi

chorobami przewlekłymi [56]. Depresja dotyka nawet 40% chorych na POChP z przewlekłą niewydolnością oddechową [57]. Wiąże się również gorszym rokowaniem – udowodniono, że śmiertelność w ciągu 30 dni po zaostrzeniu POChP jest istotnie wyższa u chorych ze współistniejącą depresją [58].

Liczna współchorobowość u chorych na POChP ma istotne znaczenie kliniczne. Choroby współistniejące pogarszają przebieg POChP, niekorzystnie wpływają na jakość życia i rokowanie, utrudniają prowadzenie terapii. Ponadto, część objawów POChP i chorób współistniejących jest podobna bądź wspólna, co niekiedy utrudnia podejmowanie decyzji klinicznych. Biorąc pod uwagę znaczenie chorób współistniejących dla przebiegu choroby i rokowania, wydaje się, że aktywne rozpoznawanie, monitorowanie i wdrożenie właściwej opieki wielospecjalistycznej jest nieodzownym elementem opieki nad chorymi na POChP. Dotyczy to zwłaszcza chorych w zaawansowanych stadiach choroby, u których obciążenie chorobami współistniejącymi zwiększa się, a jednocześnie postępujące ograniczenie sprawności uniemożliwia często samodzielne poszukiwanie specjalistycznej opieki medycznej.

1.5. Przewlekła niewydolność oddechowa

Przewlekła niewydolność oddechowa (PNO) definiowana jest jako stan, w którym zaburzenia czynności jednego lub kilku elementów układu oddechowego skutkują upośledzeniem wymiany gazowej w płucach. Prowadzi to do obniżenia ciśnienia parcjalnego tlenu (PaO_2) i niekiedy podwyższenia ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (PaCO_2) we krwi tętniczej [59]. Jako punkt odcięcia dla rozpoznania niewydolności oddechowej przyjmuje się $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym, na poziomie morza [60]. Występowanie izolowanej hipoksemii ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) określa się jako niewydolność oddechową hipoksemiczną (częściową, typu 1), natomiast współwystępowanie hipoksemii ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) i hiperkapnii ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) jako niewydolność oddechową hipoksemiczno-hiperkapniczną (całkowitą, typu 2) [60]. U wielu chorych na POChP postęp choroby doprowadza do rozwoju PNO. Ryzyko rozwoju przewlekłej hipoksemii wzrasta wraz z pogarszaniem się funkcji płuc [61]. Dokładna częstość występowania PNO u chorych na POChP nie jest znana. W badaniu UPLIFT jedynie

2% uczestników korzystało z tlenoterapii, co wskazuje, że PNO w ogólnej populacji chorych na POChP nie jest bardzo częstym zjawiskiem [62]. Z drugiej strony, w badaniu National Emphysema Treatment Trial, które rekrutowało chorych z zaawansowaną rozedmą płuc, 80% uczestników korzystało z jakichś form tlenoterapii [63]. Wykazano, że wystąpienie przewlekłej hipoksemii w chorych na POChP wiąże się z pogorszeniem tolerancji wysiłku oraz jakości życia, wpływa niekorzystnie na funkcję mięśni szkieletowych oraz zwiększa ryzyko zgonu [64]. Nasilanie się hipoksemii u chorych z PNO jest predyktorem zgonu [65], podobnie jak wystąpienie całkowitej niewydolności oddechowej [66;67]. U chorych na POChP w okresie PNO zalecaną metodą leczenia, która poprawia rokowanie, jest tlenoterapia domowa [1; 68].

1.6. Domowe leczenie tlenem (DLT)

POChP jest chorobą nieuleczalną, o przewlekle postępującym przebiegu. U wielu chorych postęp choroby prowadzi do rozwoju PNO. U chorych na POChP w okresie PNO stosuje się DLT. Jest to metoda znana i szeroko stosowana od ponad 30 lat. Podstawą współcześnie stosowanego DLT są dwa badania opublikowane na początku lat 80-tych XX w. Badanie NOTT (Nocturnal Oxygen Treatment Trial) objęło 203 pacjentów z rozpoznaniem POChP i hipokseją ≤ 55 mmHg lub < 59 mmHg oraz podwyższonym hematokrytem, prawokomorową niewydolnością serca lub P pulmonale w zapisie EKG. W badaniu porównywano wpływ ciągłej (24 h/d) tlenoterapii vs nocnej tlenoterapii definiowanej jako korzystanie z tlenu przez 12 godz/d, na przeżycie, parametry hemodynamiczne i wydolność wysiłkową. Okres obserwacji wynosił średnio 19 miesięcy. Badanie wykazało 1,94 razy wyższą śmiertelność w grupie nocnej tlenoterapii w porównaniu z pacjentami korzystającymi z ciągłej tlenoterapii. Efekt był widoczny u chorych z normokapnią oraz bez cech nadciśnienia płucnego, jednak znacznie wyraźniejszy u chorych z hiperkapnią, ciężką obturacją w badaniu spirometrycznym, ciężką hipokseją oraz u chorych z zaburzeniami neurologicznymi [69]. Drugim badaniem, które dało podstawy współczesnej tlenoterapii domowej, jest badanie Medical Research Council Working Party, do którego włączono 87 pacjentów z rozpoznaniem POChP i przewlekłą hipokseją (PaO_2 40-60 mmHg), w większości z hiperkapnią, oraz z wywiadem obrzęków obwodowych wskazujących na występowanie serca płucnego.

Chorzy zostali zrandomizowani do dwóch grup, z których jedna korzystała z tlenoterapii przez min. 15 godz/dobę. W badaniu wykazano istotnie mniejszą liczbę zgonów w czasie 5-letniej obserwacji w grupie korzystającej z tlenoterapii vs bez tlenoterapii [70]. W kolejnych latach wykazano szereg korzyści z przewlekłej tlenoterapii. Udowodniono, że DLT redukuje nadciśnienie płucne oraz wtórną nadkrwistość, wpływa korzystnie na wydolność wysiłkową pacjentów, redukuje częstość zaostrzeń choroby. Ponadto u chorych w DLT zaobserwowano poprawę jakości snu oraz funkcji poznawczych. Lepsza jest także zgłaszana przez chorych jakość życia [71-76]. Badania te ugruntowały obecnie stosowane wskazania do tlenoterapii domowej. Do dzisiejszego dnia, pomimo postępów farmakoterapii, tlenoterapia domowa pozostaje jedyną oprócz zaprzestania palenia tytoniu interwencją w POChP, która wydłuża życie chorych. Dla innych chorób układu oddechowego brak dowodów z badań naukowych na korzyści oraz optymalny sposób prowadzenia tlenoterapii, a tym samym brak osobnych wskazań. Dlatego też wskazania do DLT ustalone dla chorych na POChP zwyczajowo ekstrapolowane są na chorych z niewydolnością oddechową w przebiegu chorób innych niż POChP [68].

Nie opublikowano polskich wytycznych dotyczących ściśle tlenoterapii domowej. Kwestia ta poruszona jest w wytycznych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczących postępowania z chorymi na POChP [2]. Obszerniejszym dokumentem są wytyczne British Thoracic Society [68]. Wskazania do tlenoterapii domowej u chorych na POChP są w obu dokumentach jednakowe. Również międzynarodowe wytyczne GOLD przytaczają takie same wskazania do DLT w POChP [1]. Podstawą kwalifikacji jest gazometria krwi tętniczej, pobrana u chorego w spoczynku, w stabilnym okresie choroby, w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym. Wskazania do DLT przedstawiono w tabeli (Tab.5).

Tab. 5. Wskazania do domowego leczenia tlenem [1,2,68]

| Wskazania do DLT |
|--|
| <p>W gazometrii krwi tętniczej, pobranej w spoczynku, u pacjenta w stabilnym okresie choroby:</p> <p>ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO₂) ≤ 55 mmHg z hiperkapnią lub bez</p> <p>lub</p> <p>ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej PaO₂ 56-60 mmHg z hiperkapnią lub bez, jeśli obecny jest przynajmniej jeden z trzech objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ a) radiologiczne cechy nadciśnienia płucnego, ◦ b) elektrokardiograficzne cechy przerostu prawej komory lub echokardiograficzne cechy nadciśnienia płucnego, obrzęki obwodowe ◦ c) hematokryt ≥ 55%. |
| <p>Wynik gazometrii powinien być powtarzalny (po miesiącu w przypadku PaO₂ ≤ 55 mmHg lub po 3 miesiącach w przypadku PaO₂ 56-60 mmHg). Również w przypadku warunkowej kwalifikacji do DLT bezpośrednio po zaostrożeniu obowiązuje weryfikacja wskazań po 3 miesiącach.</p> |

Objaśnienia: DLT – domowe leczenie tlenem; PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu w gazometrii krwi tętniczej

U chorego zakwalifikowanego do DLT należy wyznaczyć optymalny przepływ tlenu do stosowania w warunkach domowych, poprzez miareczkowanie przepływu tlenu, aż do uzyskania docelowej saturacji SO₂>90%, z kontrolą gazometrii tętniczej po uzyskaniu docelowej SO₂. Następnie pacjent powinien kontynuować tlenoterapię z wyznaczonym przepływem tlenu przez min. 15 godz/dobę, w tym przez całą noc. Zazwyczaj w DLT stosowane są niskie przepływy tlenu, w zakresie 1-3l/min. Zaleca się, aby zwiększyć stosowany przepływ tlenu o 1l/min w czasie snu i wysiłku fizycznego. Podkreśla się, że stosowanie tlenoterapii przez >15 godz/d, nawet do 24godz/d, może przynosić większe korzyści [68].

W Polsce funkcjonowanie ośrodków DLT obecnie reguluje Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. Dokument ten powtarza powyższe wskazania do DLT, jak również precyzuje pozostałe (oprócz gazometrii krwi tętniczej), badania diagnostyczne wymagane przy kwalifikacji do DLT. Nakłada również obowiązek wizyt kontrolnych pacjenta w ośrodku DLT raz na 3 miesiące, oraz wizyty pielęgniarskiej w domu chorego raz na 3 miesiące. Podczas każdej wizyty w ośrodku DLT wykonywana jest gazometria krwi włosniczkowej, dodatkowo raz na 6 miesięcy morfologia krwi obwodowej oraz raz na rok spirometria i Rtg klatki piersiowej. Procedura DLT nie precyzuje, czy gazometria krwi włosniczkowej ma być pobrana w trakcie tlenoterapii czy w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym. Zależy to w dużej mierze od możliwości technicznych ośrodka. Niemniej, gazometria krwi włosniczkowej może nie odzwierciedlać zadowalająco stanu klinicznego pacjenta w niektórych sytuacjach. Parametry gazometryczne ulegają szybkim zmianom, zwłaszcza w odniesieniu do SpO₂ i PO₂. Szczególnie jeśli ośrodek DLT nie dysponuje możliwością wykonywania gazometrii u wszystkich pacjentów w trakcie oraz bez tlenoterapii w czasie każdej wizyty, gazometria krwi włosniczkowej może nie dostarczać wiarygodnej informacji o przebiegu tlenoterapii i nasileniu niewydolności oddechowej u danego pacjenta w dłuższej perspektywie czasu, ani w okresie pomiędzy wizytami w ośrodku. Co więcej, wpływ na wynik mogą mieć takie czynniki jak np. zaburzenia perfuzji obwodowej, zmęczenie fizyczne pacjenta itp.

Refundowanym oraz najpowszechniejszym źródłem tlenu w DLT w Polsce jest stacjonarny koncentrator tlenu. Urządzenie posiada licznik godzin pracy, co pozwala w czasie domowych wizyt pielęgniarskich na ocenę stosowania się pacjenta do zaleceń odnośnie czasu tlenoterapii w ciągu doby. Wadą tych urządzeń jest ich jedynie stacjonarny charakter (duże rozmiary, zależność od zasilania elektrycznego), co wiąże się dla pacjenta z możliwością korzystania z tlenoterapii wyłącznie w domu. Problemem chorych z PNO jest nasilenie hipoksemii w czasie wysiłku, co często prowadzi do ograniczenia aktywności fizycznej oraz unikania aktywności poza domem. W nowszych pracach podkreśla się, że aktywność fizyczna, zwłaszcza poza domem, wpływa korzystanie na rokowanie chorych na POChP z niewydolnością oddechową. W badaniu prospektywnym obserwowano 226 pacjentów z POChP i DLT przez okres 8 lat. Aktywność fizyczna poza domem

więzała się z lepszym rokowaniem. Brak aktywności fizycznej wiązał się z wyższym ryzykiem zgonu (RR 1.39 (CI 1.01-1.91), a grupie młodszych chorych (<66r.ż.) ryzyko to było nawet wyższe (2.18 (1.20-3.95) [77]. Zaobserwowano również, że zwiększenie aktywności u chorych z POCHP prowadzi do poprawy parametrów spirometrycznych, wydłużenia dystansu 6MWT [78]. Wydłużenie dystansu 6MWT wiązało się z poprawą rokowania u chorych z PNO [79]. Z drugiej strony, wdrożenie DLT przy użyciu stacjonarnego źródła tlenu u chorych na POCHP prowadzi do spadku aktywności fizycznej [78]. Obecnie dostępne są przenośne źródła tlenu, takie jak m.in. przenośne i transportowalne koncentratory tlenu czy niewielkie butle z tlenem sprężonym. Wygodnym źródłem tlenu jest tlen ciekły, który zapewnia możliwość tlenoterapii w warunkach domowych, oraz korzystania z przenośnego pojemnika na tlen ciekły poza domem. Zapewnienie pacjentom korzystającym z DLT dodatkowego przenośnego źródła tlenu zwiększa ich aktywność poza domem oraz liczbę godzin tlenoterapii w ciągu doby, jak również poprawia jakość życia [80]. Aktualne wytyczne zalecają zaopatrzenie w przenośne źródło tlenu (ang. *ambulatory oxygen*) wybranych chorych na POChP, z hipoksemią w spoczynku, spełniających kryteria kwalifikacji do DLT, którzy wykazują aktywność poza domem [68]. Aktualnie w Polsce przenośne źródła tlenu nie są refundowane.

Nie udowodniono jednoznacznie korzyści z tlenoterapii w czasie wysiłku u chorych bez spoczynkowej hipoksemii, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do DLT [81]. Ponadto zaobserwowano, że wdrożenie DLT u chorych z $PO_2 > 60$ mmHg w spoczynku, w czasie oddychania powietrzem atmosferycznym, wiązało się z gorszym rokowaniem. Prawdopodobnie zjawisko to wynikało ze zmniejszenia napędu oddechowego w trakcie tlenoterapii [67]. Uważa się również, że przewlekła tlenoterapia może wiązać się z dodatkowym stresem oksydacyjnym i nasileniem stanu zapalnego [82;83], co tym bardziej nakazuje ostrożność w zalecaniu DLT u chorych bez przewlekłej hipoksemii.

Problemem często spotykanym w praktyce DLT jest kwestia stosowania się pacjentów do zaleceń. Największą trudność sprawia wypełnianie zalecenia 15 godzin tlenoterapii w ciągu doby. Generalnie zalecenia co do przepływu tlenu w spoczynku są przestrzegane przez pacjentów, ale nie co do zwiększenia podaży tlenu w czasie snu i wysiłku [84]. Według badań ankietowych przeprowadzonych w różnych krajach, odsetek chorych, którzy przyznają, że nie stosują się do zaleceń

DLT waha się od 11,4% do 35%. W badaniach tych nie weryfikowano rzeczywistej liczby godzin tlenoterapii w ciągu doby [84-86]. Jednocześnie udowodniono, że pacjenci zazwyczaj przeszacowują czas stosowania tlenoterapii w ciągu doby [87]. W polskim badaniu oceniano stosowanie się pacjentów do zaleceń DLT w oparciu o odczyty liczników czasu pracy koncentratorów tlenu. Wykazano, że 37% pacjentów stosowało się do zaleceń, wówczas czas tlenoterapii w ciągu doby wynosił 17,4 +/- 2,6 godz. W grupie nie stosującej się do zaleceń czas tlenoterapii wynosił 9,6 +/- 2,7 godz. Najlepszą współpracę chorych obserwowano w ciągu 1. miesiąca leczenia, w późniejszym okresie współpraca była gorsza [88]. Przyczyny ograniczonej współpracy ze strony pacjentów są różne. Kampelmacher i wsp. wskazują na niewystarczający instruktaż ze strony personelu ośrodków DLT – jedynie 33% pacjentów potwierdziło, że otrzymało odpowiednią informację o tym, jak stosować DLT. Ponadto, do najczęściej zgłaszanych przez chorych problemów należy ograniczona autonomia (50% chorych), problemy techniczne ze źródłem tlenu (38-41%), wstyd i obawa przed byciem postrzeganym jako osoba ciężko chora (35%), czas tlenoterapii w ciągu doby (8%). Do 25% chorych w DLT skarży się również na działania niepożądane tlenoterapii, taki jak dolegliwości ze strony nosa i zatok, krwawienie z nosa, suchość śluzówek jamy ustnej i gardła [85]. W Polsce najczęściej zastrzeżeń ze strony pacjentów dotyczy funkcjonowania koncentratorów tlenu. Chorzy skarżą się na hałas generowany przez urządzenie oraz duże koszty energii elektrycznej. Wielu chorych zgłasza obawy przed przerwami w dostawie energii elektrycznej [88].

W ostatnich latach powraca dyskusja na temat wskazań do DLT oraz sposobu prowadzenia tlenoterapii domowej. Krytycy aktualnych zaleceń podkreślają, że dogmatycznie traktowane wskazania do DLT oparte są na dwóch badaniach, które rekrutowały łącznie mniej niż 300 pacjentów. Ponadto, od przeprowadzenia „założycielskich” badań minęło niemal 40 lat. Aktualny profil chorych w DLT różni się od profilu chorych włączonych do tych badań – obecnie chorzy korzystający z DLT są starsi i obciążeni większą liczbą chorób współistniejących, znacznie zwiększył się też udział kobiet [89]. Co więcej, w ciągu ostatnich 40 lat nastąpił znaczący postęp w farmakoterapii POChP. Podkreśla się więc, że chorzy współcześnie kwalifikowani do DLT znacznie różnią się od grup pacjentów, na których wypracowano aktualne wskazania do DLT, co być może implikuje

konieczność rewizji kryteriów kwalifikacji i sposobu prowadzenia DLT. W badaniu prospektywnym obserwowano 228 pacjentów z POCHP, zakwalifikowanych do DLT. Spośród chorych wyłoniono 3 grupy: 1. chorych, którzy wcale nie korzystali z zalecanej tlenoterapii (ang. *non-utilisers*) 2. chorych, którzy korzystali z DLT < 15 h/dobę (ang. *intermittent utilisers*) i 3. chorych, którzy korzystali z DLT ≥ 15 h/dobę (ang. *true utilisers*). Czas obserwacji wynosił 27.8 ± 18.5 miesięcy. Autorzy stwierdzili, że jakakolwiek tlenoterapia wiązała się z lepszym rokowaniem niż brak tlenoterapii, jednak nie było przewagi DLT ≥ 15 g/d nad przerywaną tlenoterapią jeśli chodzi o wpływ na przeżycie [90]. W niedawno opublikowanym badaniu LOTT badano chorych na POChP z łagodną i umiarkowaną hipoksemią w spoczynku (pO_2 55-60 mmHg, bez innych wskazań do DLT) oraz chorych z wysiłkową desaturacją. Chorzy korzystali z DLT w spoczynku, lub, u chorych z wysiłkową desaturacją, zapewniono tlenoterapię w czasie wysiłku i snu. Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,4 msc. W żadnej z grup pacjentów nie wykazano korzystnego wpływu na przeżycie, częstość zaostrzeń i hospitalizacji, jakość życia ani częstość lęku i depresji. Badanie LOTT było największym jak dotąd badaniem dotyczącym DLT (rekrutacja 738 pacjentów). Podobnie jak wcześniejsze badania, badanie to było niezaślepienie, co może w pewnym stopniu wpływać na wiarygodność wyników [91]. Istnieją przesłanki, że wysiłkowa desaturacja u chorych na POChP wiąże się z gorszym rokowaniem [92]. Jednak wnioski z badania LOTT podtrzymują dotychczasowe zalecenie niestosowania DLT u chorych z łagodną i umiarkowaną spoczynkową hipoksemią oraz hipoksemią związaną z wysiłkiem fizycznym [91]. Powraca również dyskusja nad nocną tlenoterapią w chorych z hipoksemią w czasie snu. Zaobserwowano, że 30% pacjentów z POChP, którzy nie mają hipoksemii w ciągu dnia, doświadcza desaturacji w ciągu nocy [93]. Badanie NOT opublikowane w 1999r. nie wykazało korzystnego wpływu nocnej tlenoterapii u chorych z izolowaną hipoksemią w czasie snu na przeżycie, rozwój nadciśnienia płucnego ani konieczność włączenia DLT [94]. Aktualne wytyczne nie zalecają stosowania nocnej tlenoterapii u chorych z izolowaną hipoksemią w czasie snu [68]. Obecnie prowadzone badanie International Nocturnal Oxygen (INOX) ma ponownie odpowiedzieć na pytania postawione w badaniu NOT [95]. Wydaje się więc, że najbliższe lata mogą przynieść przynajmniej częściową rewizję klasycznych wskazań i metod prowadzenia DLT.

1.7. Czynniki wpływające na przeżycie chorych z PNO korzystających z DLT

Obecnie w Europie współczynnik umieralności z powodu POChP dla mężczyzn i kobiet wynosi około 18 / 100 000/ rok. Istnieje pewne zróżnicowanie w zależności od regionu [96]. Liczba utraconych lat życia z powodu POChP zwiększa się wraz ze wzrastającym zaawansowaniem choroby [97]. Udowodniono, że wystąpienie PNO i potrzeba zastosowania DLT wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [63]. Aktualnie pacjenci z POChP kwalifikowani do DLT są starsi i obciążeni większą liczbą chorób współistniejących niż chorzy, którzy wzięli udział w badaniach rejestracyjnych DLT. Również śmiertelność w tej grupie chorych jest obecnie wyższa [98;99]. W badaniu ANTADIR obejmującym chorych korzystających z DLT i domowej wentylacji nieinwazyjnej średni czas przeżycia chorych na POChP wynosił 3 lata [100]. Dane szwedzkiego rejestru chorych korzystających z DLT podają medianę przeżycia poniżej 2 lat od momentu włączenia do programu DLT [101]. Współczynniki umieralności chorych na POChP korzystających z DLT różnią się w różnych opracowaniach, i wynoszą 12-31% po 1 roku, 22-62% po 2 latach i 36-81% po 5 latach [67;102]. W pracy opublikowanej przez Pavlova i wsp. zaobserwowano większą śmiertelność w ciągu pierwszych 6 miesięcy korzystania z DLT oraz u młodszych chorych (<65 r.ż). W ciągu 2 lat obserwacji zmarło łącznie 29% chorych włączonych do badania, w tym 41 % spośród chorych korzystających z DLT krócej niż 6 miesięcy i 27% chorych korzystających z DLT ponad 6 miesięcy [67].

Opublikowano rozbieżne doniesienia odnośnie znaczenia płci dla rokowania chorych na POChP korzystających z DLT. W obserwacji Ekströma i wsp. śmiertelność była wyższa u kobiet niż u mężczyzn, podobnie jak wskaźniki umieralności z powodu choroby układu oddechowego, z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z powodu nowotworów [103]. Według innych doniesień, kobiety korzystające z DLT charakteryzują się lepszym rokowaniem niż mężczyźni [104; 98; 24; 105]. Ringbaek i wsp. postulują, że nie występują różnice w zakresie przeżycia pomiędzy kobietami i mężczyznami z zaawansowaną POChP, ale kobiety (na podstawie standaryzowanych wskaźników umieralności) tracą w wyniku choroby większą liczbę spodziewanych lat życia [106].

W wielu badaniach podejmowano próby identyfikacji czynników rokowniczych u chorych na POChP korzystających z DLT. Klasycznymi wskaźnikami rokowniczymi

w POChP są parametry spirometryczne. U chorych z PNO wykazano związek pomiędzy spadkiem FEV1 a ryzykiem zgonu [98;107]. Podobna obserwacja dotyczyła obniżenia VC [108]. Inni autorzy jednak kwestionują znaczenie rokownicze parametrów spirometrycznych w tej grupie chorych [109]. Podkreślano również znaczenie prognostyczne wskaźników hematologicznych. Obniżenie hematokrytu wiązało się z gorszym rokowaniem u chorych w DLT. Wśród chorych z hematokrytem <35% tylko 24% przeżyło 3 lata, natomiast wśród chorych z hematokrytem >55% około 70% przeżyło 3 lata [110]. Podobne wyniki opublikowali Kollert i wsp., którzy wykazali, że stężenie hemoglobiny $\geq 14,3$ g/dl dla kobiet i $\geq 15,1$ g/dl dla mężczyzn, a więc istotnie powyżej powszechnie przyjętych dolnych zakresów wartości referencyjnych, wiązało się z istotnie lepszym rokowaniem u chorych korzystających z DLT [111]. W innej pracy wykazano większą śmiertelność w ciągu trzech lat obserwacji chorych na POChP korzystających z DLT, jeżeli występowała u nich niedokrwistość (jako punkty odcięcia dla wysokiego ryzyka zgonu określono Hgb <11 g/dl i hematokryt <33%) [112]. Spośród innych parametrów laboratoryjnych, zaobserwowano, że wzrost stężeń CRP i transtyretyny wiąże się z niekorzystnym rokowaniem [79].

Analizowano również znaczenie parametrów gazometrycznych. W badaniu ANTADIR zarówno hipoksemia, jak i hipokapnia będąca wyrazem hiperwentylacji wiązały się z wyższym ryzykiem zgonu [100]. W innym opracowaniu wykazano również niekorzystny wpływ wystąpienia hiperkapnii, a więc całkowitej niewydolności oddechowej [113]. Ahmadi i wsp. wykazali, że zarówno hipo- jak i hiperkapnia wiązała się z wyższym ryzykiem zgonu w czasie 2- letniej obserwacji [114].

O wysokim ryzyku zgonu świadczy również duże wyjściowe nasilenie duszności w momencie kwalifikacji do DLT (≤ 3 w podstawowym wskaźniku duszności [115], co odpowiada duszności przy niewielkim wysiłku [113]. W pracy obejmującej 1218 pacjentów z POChP Benzo i wsp. poszukiwali czynników prognostycznych, pozwalających przewidzieć zbliżający się schyłek życia, co pozwoliłoby na wdrożenie odpowiedniej opieki paliatywnej. Autorzy zaobserwowali, że najsilniejsze niekorzystne znaczenie prognostyczne na zmniejszenie szybkości chodu i istotne skrócenie dystansu 6MWT (o 50 m). U chorych, którzy nie byli w stanie wykonać badania wysiłkowego, deklarowane przez pacjenta zmniejszenie aktywności i fotelowo-łóżkowy tryb życia również miało niekorzystne znaczenie prognostyczne.

Spośród parametrów klinicznych, zbliżający się zgon zapowiadał m.in. spadek siły mięśni oddechowych wyrażonej jako ciśnienie wdechowe [116]. Podobnie, większe wyjściowe zapotrzebowanie na tlenoterapię w spoczynku (wyższy przepływ tlenu), gorszy ogólny stan zdrowia oraz nasilone objawy (SGRQ, MRF26) wiązały się z większą śmiertelnością w czasie 3 -letniej obserwacji [108]. Jeśli chodzi o czas tlenoterapii w ciągu doby, nie udowodniono korzyści w zakresie przeżycia u chorych stosujących DLT 24 godz/d vs 15-16 godz/d; aczkolwiek autorzy badania opierali się na ilości godzin tlenoterapii zalecanej pacjentom, a nie rzeczywistej liczbie godzin stosowania tlenoterapii [117]. Może to istotnie wpływać na wyniki badania. W innej pracy stosowanie się lub nie do zaleceń DLT definiowanych jako korzystanie z tlenoterapii przez min. 16 godz/dobę nie miało wpływu na przeżycie (aczkolwiek autorzy nie precyzują, w jaki sposób było ono weryfikowane) [67].

Zarówno wiek, jak choroby współistniejące są predyktorami zgonu u chorych na zaawansowaną POChP [118; 119]. Wielu spośród chorych na POChP z PNO umiera z przyczyn innych niż oddechowe [120]. Najczęstsze przyczyny zgonu chorych na POChP korzystających z DLT: przyczyny oddechowe (71% zgonów), przyczyny sercowo-naczyniowe (16%), nowotwory (7,6%), choroby układu pokarmowego (1,1%). Zaobserwowano spadek umieralności z przyczyn oddechowych, natomiast wzrost umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych [89]. Większe ryzyko zgonu w pierwszym roku od rozpoczęcia DLT wiązało się ze współwystępowaniem choroby niedokrwiennej serca, lewokomorowej niewydolności serca i osteoporozy [102]. Znaczenie dla rokowania mają również palenie tytoniu w trakcie DLT, niedożywienie oraz współistniejąca choroba nowotworowa [113].

Jednoznaczne zdefiniowanie czynników wpływających na przeżycie chorych korzystających z DLT jest trudne. Wynika to ze znacznych rozbieżności w analizowanych przez różnych autorów panelach parametrów jak również przyjętych przez badaczy definicjach (np. kryteria rozpoznania całkowitej niewydolności oddechowej różnią się u różnych autorów). Opublikowane projekty uwzględniają również różny zakres i definicje chorób współistniejących. Stąd wyciągnięcie jednoznacznych wniosków, przydatnych w praktyce klinicznej jest problematyczne. Wydaje się jednakże, że na przeżycie chorych na POChP korzystających z DLT, oprócz nasilenia niewydolności oddechowej, wpływają liczne czynniki niezwiązane

z samą chorobą płuc. Zwraca uwagę istotne znaczenie chorób sercowo-naczyniowych.

1.8. Znaczenie biomarkerów w ocenie chorych na POChP

POChP jest chorobą o zróżnicowanym przebiegu klinicznym, w obrębie której wyróżnia się podgrupy pacjentów o wspólnych cechach klinicznych, określane jako fenotypy. W ostatnich latach duże zainteresowanie budzi zagadnienie identyfikacji biomarkerów, które pozwoliłyby na prognozowanie przebiegu choroby, rokowanie co do przeżycia, a także precyzyjne fenotypowanie poszczególnych przypadków i, co za tym idzie, indywidualizację terapii. Biomarkerem nazywamy cechę, która daje się obiektywnie zmierzyć i może być zastosowana w ocenie procesów fizjologicznych oraz patologicznych lub odpowiedzi organizmu na działania terapeutyczne [121;122]. Biomarker może odzwierciedlać zmiany patologiczne, które zaszły w organizmie, proces patologiczny który do nich doprowadził, lub reakcję obronną organizmu. Pod pojęciem biomarkera zazwyczaj rozumiemy stężenie określonych cząstek oznaczane laboratoryjnie we krwi lub innym materiale. W szerszym ujęciu może nim być także wynik pomiaru różnorodnych parametrów klinicznych, np. spirometrycznych lub zmiana stwierdzana w badaniach obrazowych [123].

Patogeneza POChP jest złożona. W powstawaniu nadmiernej reakcji zapalnej w układzie oddechowym i poza nim udział biorą zróżnicowane grupy komórek zapalnych, takich jak neutrofile, limfocyty Th1, cytotoksyczne limfocyty T CD8+, makrofagi i w niektórych przypadkach eozynofile. Komórki nacieku zapalnego produkują liczne substancje biologicznie aktywne (cytokiny, chemokiny, enzymy, mediatory stanu zapalnego), co przekłada się na zróżnicowany obraz kliniczny i przebieg choroby u poszczególnych chorych. Różnorodność fenotypów POChP wydaje się wykraczać poza kliniczną klasyfikację proponowaną przez wytyczne GOLD. Skłania to do poszukiwania biochemicznych i klinicznych markerów związanych z poszczególnymi fenotypami choroby.

Pierwszym i najpowszechniej stosowanym biomarkerem w POChP był pomiar FEV1. Parametr ten jest jednym z zasadniczych elementów oceny ciężkości choroby, wykładnikiem jej progresji i odpowiedzi na leczenie. Udowodniono również, że spadek FEV1 jest czynnikiem ryzyka zgonu, jako samodzielny parametr

[124] lub jako element różnorodnych skal oceny, takich jak np. BODE (BMI, *Obstruction, Dyspnoea, Exercise*) czy ADO (*Age, Dyspnoea, Obstruction*) [125; 126]. Z drugiej strony, odzwierciedla on tylko jeden aspekt choroby, mianowicie nasilenie obturacji, natomiast nie koreluje z nasileniem objawów ani jakością życia pacjenta, jest więc niewystarczający do całościowej oceny przebiegu POChP [17]. Podejmowane są również próby wykorzystania ilościowego opisu nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach obrazowych klatki piersiowej jako biomarkera. Pogrubienie ściany oskrzeli mierzone w tomografii wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography*, HRCT) koreluje z nasileniem objawów i jest częściej obserwowane w fenotypie POChP z częstymi zaostrzeniami (ang. *frequent exacerbator*) [127;128]. Z kolei większe nasilenie rozedmy w HRCT koreluje z przyspieszoną utratą funkcji płuc. W badaniu COPDGene wykazano, że wyższy wskaźnik zmian rozedmowych w tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej wiąże się z większym ryzykiem zaostrzeń i zgonu w powodu POChP [129].

Poszukiwano biomarkerów aktywności choroby również w materiałach pobranych bezpośrednio z dróg oddechowych. Wykazano zwiększoną ekspresję niektórych genów w zmienionej tkance płucnej. Były to głównie geny odpowiedzialne za apoptozę oraz przebudowę macierzy pozakomórkowej [130]. Biopsja płuca jako badanie inwazyjne jest jednak trudna do zaakceptowania w szerszym zastosowaniu klinicznym. Łatwiej dostępnym materiałem badawczym pochodzącym z układu oddechowego jest spontanicznie wykrztuszana plwocina. W badaniu ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points) stwierdzono, że w stabilnym okresie choroby stężenie elastazy neutrofilowej (NE), interleukiny 8 (IL-8) i metaloproteinazy 9 (MMP-9) w plwocinie pozwala przewidywać szybką progresję choroby [131]. Wzrost stężenia niektórych mediatorów w plwocinie, takich jak interleukiny 6 i 8 czy mieloperoksydaza (MPO) wiązać się może z większą częstością zaostrzeń choroby [132]. Pojawiły się prace dotyczące wykorzystania np. kondensatu powietrza wydychanego (ang. *exhaled breath condensate*, EBC) czy analizy wydychanych lotnych związków organicznych (ang. *volatile organic compounds*, VOCs) [133-135]. Szeroko ostatnio dyskutowany fenotyp POChP z zapaleniem eozynofilowym może być identyfikowany dzięki oznaczaniu liczby eozynofili w plwocinie, które koreluje z eozynofilią krwi obwodowej oraz pomiarem stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) [136]. Problemem technicznym związanym z wykorzystaniem materiałów

biologicznych takich jak plwocina, EBC czy VOCs jest brak standaryzacji metod pobierania materiału oraz oznaczania badanych biomarkerów.

Największe jednak zainteresowanie budzą obecnie biomarkery oznaczane we krwi. Opublikowano liczne prace, wskazujące rozmaite cząstki jako potencjalne markery agresywnego przebiegu choroby, progresji i zwiększonego ryzyka zgonu z powodu POChP. Badania TESRA (Treatment of Emphysema with a Selective Retinoid Agonist) i ECLIPSE wykazały, że niskie stężenia sRAGE korelują z bardziej nasiloną rozedmą [137]. W badaniu COPDGene z nasileniem rozedmy korelowały niskie stężenia IL-16 oraz wzrost stężenia adiponektyny [138].

Na zwiększone ryzyko zgonu w badaniu Copenhagen City Heart Study wskazywała m.in. leukocytoza, wysokie stężenia CRP i fibrynogenu [139]. W badaniu ECLIPSE wykazano, że uzupełnienie wskaźnika prognostycznego BODE o oznaczenie markerów stanu zapalnego takich jak IL-6, IL-8, czynnik martwicy nowotworów TNF-alfa czy białko surfaktantu D (SP-D) podnosi jego wartość rokowniczą [140].

Zemans i wsp. postulowali wypracowanie strategii jednoczesnej oceny wielu biomarkerów, zamiast pojedynczych parametrów. Na podstawie analizy grup badanych z badań COPDGene i ECLIPSE zidentyfikowano panele biomarkerów, które pozwalają prognozować przebieg choroby. W badaniu COPDGene kombinacja CC16, fibrynogenu i sRAGE korelowała z utratą czynności płuc i rozedmą; CC16, fibrynogen, CRP, sRAGE i SP-D łącznie miały najwyższą wartość predykcyjną zgonu. W badaniu ECLIPSE z ryzykiem zgonu z powodu POChP najlepiej korelowała kombinacja oznaczeń SP-D, CRP i fibrynogenu [141].

1.8.1. Biomarkery w przewlekłej niewydolności oddechowej

Pomimo znacznej liczby publikacji dotyczących potencjalnych biomarkerów w POChP, niewiele jest prac dotyczących ściśle chorych w schyłkowym stadium choroby, z przewlekłą niewydolnością oddechową. Nie jest jasne, czy wyniki badań przeprowadzonych wśród chorych z mniej zaawansowaną chorobą mogą być wprost ekstrapolowane na tę szczególną grupę pacjentów. W pracach podejmujących temat biomarkerów u chorych z niewydolnością oddechową zidentyfikowano nieliczne parametry laboratoryjne i kliniczne, które mogą wskazywać na zwiększone ryzyko zaostrzeń choroby lub zgonu. Stwierdzono, że podwyższone stężenie CRP jest predyktorem zaostrzeń wymagających hospitalizacji oraz zgonu u chorych na POChP leczonych tlenoterapią domową. Innymi markerami ryzyka zgonu było obniżenie FEV1, obniżenie BMI oraz PO2 przy

oddychaniu powietrzem atmosferycznym [142]. W pracy dotyczącej czynników predykcyjnych zgonu u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową (blisko połowę włączonych pacjentów stanowili chorzy z POChP) zidentyfikowano takie niezależne czynniki ryzyka zgonu jak FEV1/FVC, PO₂, PCO₂, transtyretyna, BMI i CRP [79]. Inni autorzy wykazali, że niedokrwistość definiowana jako stężenie hemoglobiny <11 g/dl lub hematokryt <33% u chorych korzystających z DLT wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [112]. Natomiast wyższe stężenie hemoglobiny (≥14.3 g/dL u kobiet, ≥ 15.1 g/dL u mężczyzn, tj. powyżej stężeń uznawanych za dolną granicę normy) wiązało się z korzystnym rokowaniem u chorych na POChP z PNO [111]. Wykazano, że zaburzenia gospodarki żelazem takie jak niskie stężenie żelaza w surowicy krwi oraz niska saturacja transferyny wiązały się ze zwiększoną umieralnością chorych w DLT [143].

Zidentyfikowano również zaburzenia biochemiczne wskazujące na nasilony stres oksydacyjny. Zaawansowane produkty glikacji są uważane za miernik indykator stresu metabolicznego i uszkodzenia białek [144]. U chorych na POChP stężenie sRAGE jest obniżone w porównaniu ze zdrową populacją, a u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową zaobserwowano jego dalszy spadek [145].

Spośród parametrów radiologicznych, rolę biomarkera wskazującego na niekorzystne rokowanie w tej grupie chorych może pełnić przewaga zmian rozedmowych w dolnych polach płucnych [63].

Temat biomarkerów w POChP jest niewątpliwie interesujący. Identyfikacja biomarkerów o znaczeniu rokowniczym, jak również związanych ze szczególnymi fenotypami choroby być może w przyszłości pozwoli na indywidualizację terapii. Pozwala również na nowy wgląd w patogenezę choroby. Duże zainteresowanie badaczy tematem sprawia, że publikowanych jest bardzo wiele prac, analizujących znaczenie rozmaitych biomarkerów, oznaczanych w różnych materiałach biologicznych, przy użyciu zróżnicowanych metod. Wyniki tych badań niejednokrotnie trudno jest porównać. W chwili obecnej niewielka tylko liczba biomarkerów została zwalidowana u chorych na POChP. Wydaje się, że aby biomarkery znalazły zastosowanie kliniczne, konieczne są dalsze badania na dużych, homogennych grupach pacjentów z POChP, z jasno zdefiniowanymi badanymi fenotypami choroby, przy użyciu zunifikowanych technologii pobierania i analizy badanych materiałów [146].

1.9. Adrenomedullina i środkowy fragment proadrenomedulliny

Adrenomedullina (ADM) jest 52-aminokwasowym peptydem o różnorodnych funkcjach biologicznych, należącym do nadrodziny peptydów wazoaktywnych związanych z genem kalcytoniny [147]. Została po raz pierwszy wyizolowana w 1993r. z tkanki guza chromochłonnego nadnercza [148]. Następnie ekspresję genu ADM wykazano w wielu tkankach, w tym w szpiku kostnym, nerkach, sercu, płucach i śródbłonku naczyń [148]. ADM identyfikowano również w fibroblastach, leukocytach, komórkach trofoblastu [149;150]. W płucach ekspresję ADM wykazano w pneumocytach typu II, tkance chrząstnej i mięśniówce gładkiej oskrzeli, komórkach nabłonkowych, makrofagach pęcherzykowych [151]. Gen ludzkiej ADM zlokalizowany jest na 11 chromosomie. Koduje 185-aminokwasową cząstkę prekursorową, preadrenomedullinę. Następnie, po odcięciu peptydu sygnałowego, powstaje 164-aminokwasowa proadrenomedullina. Ten prohormon zawiera 3 peptydy czynne biologicznie: ADM, peptyd aminokońcowy proadrenomedulliny (ang. *aminoterminal peptide of proadrenomedullin*, PAMP) i adrenotensynę, oraz fragment nie wykazujący aktywności biologicznej, środkowy fragment proadrenomedulliny (ang. *mid-regional proadrenomedullin*, MR-proADM) [152]. MR-proADM składa się z aminokwasów 45-92 cząstki prekursorowej [153]. MR-proADM jest więc nieaktywnym biologicznie peptydem wydzielanym jednocześnie z adrenomedulliną (ADM), w proporcji 1:1 [154].

Oznaczanie stężenia ADM nie ma w praktyce zastosowania, ze względu na krótki czas półtrwania (22min), szybkie wiązanie z białkiem transportującym i receptorami, niskie stężenia oraz szybki rozkład przez endopeptydazy [153; 154]. MR-proADM, w porównaniu z ADM charakteryzuje się bardziej stabilnym stężeniem w osoczu – czas półtrwania wynosi kilkanaście godzin, a mrożenie próbek nie wpływa na wyniki oznaczeń. Nie wykazano również zmienności dobowej stężeń MR-proADM ani wpływu posiłku na jej stężenie [153-156]. Dzięki stechiometrycznemu wydzielaniu obu peptydów, oznaczanie MR-proADM stanowi wygodną alternatywę dla bardziej labilnej ADM.

W piśmiennictwie często zamiennie używa się terminu proadrenomedullina (pro-ADM) w odniesieniu do MR-proADM [157], i tak też przyjęto w niniejszym opracowaniu.

1.9.1. Czynność biologiczna ADM

ADM jest peptydem o aktywności jednocześnie cytokiny i hormonu (hormokiny) o różnorodnych funkcjach biologicznych. Działa zarówno w mechanizmie parakrywnym i autokrywnym. We krwi ADM jest transportowana w kompleksie z białkiem wiążącym ADM-1 (ang. *ADM-binding protein 1*, AMBP), które jest identyczne z czynnikiem H dopełniacza [158]. ADM działa poprzez zwiększenie produkcji cyklicznego AMP, a efekt biologiczny jej działania różni się w zależności od komórki docelowej [159]. Wiąże się z szeregiem różnych receptorów, w tym m.in. receptorem podobnym do receptora kalcytoniny [160]. Wydzielanie ADM jest stymulowane m.in. przez hipoksję, mediatory stanu zapalnego, zakażenie oraz siłę ścinającą działającą na śródbłonek [157]. Pro-ADM wykazuje działanie wazodylatacyjne, natriuretyczne, antyoksydacyjne, przeciwdrobnoustrojowe i przeciwzapalne [148;161;162]. W płucach hamuje rozwój wtórnego nadciśnienia płucnego indukowanego hipoksją, włóknienie oraz skurcz oskrzeli [163.;164].

1.9.2. Znaczenie MR-proADM jako biomarkera w POChP i innych schorzeniach

MR-proADM określana jest w literaturze jako „marker stresu krążeniowo-oddechowego” [157]. Najobszerniejsze piśmiennictwo dotyczy znaczenia MR-proADM w schorzeniach o ostrym przebiegu. Marker ten jest predyktorem zgonu w przebiegu sepsy, pozaszpitalnego zapalenia płuc oraz różnych stanów nagłych przebiegających z dusznością [165-167].

Zainteresowanie badaczy MR-proADM jako biomarkerem w przebiegu POChP pojawiło się śladem pracy dotyczącej zaawansowanej niewydolności oddechowej w przebiegu różnych chorób płuc, w tym POChP. Vizza i wsp. zaobserwowali istotnie wyższe stężenia ADM u osób z niewydolnością oddechową w porównaniu do osób zdrowych [168]. W kolejnych latach wykazano podwyższone stężenia MR-proADM u chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi. Stwierdzono, że stężenie MR-proADM jest niezależnym predyktorem zgonu zarówno w przebiegu zaostrzenia POChP, jak w stabilnym okresie choroby [169;170]. Co więcej, postuluje się, że stężenie MR-proADM może być cennym uzupełnieniem skal oceny ryzyka w POChP (np. BODE) lub zastąpić w nich komponent badania wysiłkowego („BOD-A”), co może być szczególnie istotne u chorych z zaawansowaną chorobą, którzy nie są w stanie wykonać testu chodu [171]. Udowodniono, że podwyższone stężenie MR-proADM pozwala identyfikować chorych ze stabilną POChP,

doświadczających hipoksemii w czasie wysiłku [172]. Zjawisko wysiłkowej desaturacji wiąże się z gorszym rokowaniem u chorych na POChP, a jednocześnie ani spoczynkowa gazometria, ani parametry spirometryczne nie identyfikują chorych doświadczających hipoksemii w czasie wysiłku [173]. Dlatego MR-proADM wydaje się być interesującym wskaźnikiem identyfikującym chorych zagrożonych niewydolnością oddechową, jak również wskaźnikiem prognostycznym, w sytuacji kiedy wykonanie testów wysiłkowych nie jest możliwe.

1.9.3. Czynniki wpływające na stężenie MR-proADM

W niedawno opublikowanej pracy zdefiniowano wartości referencyjne dla MR-proADM w zdrowej populacji, przy użyciu automatycznego testu immunofluorescencji, B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR (wykorzystanego również w niniejszej pracy). Określono następujące zakresy wartości prawidłowych: percentyl 2,5 (90% CI): 0,21 (0,19 – 0,23), percentyl 97,5 (90%CI): 0,57 (0,55 – 0,59) nmol/l. Nie stwierdzono różnic stężeń MR-proADM w zależności od płci [174]. Jako czynniki wpływające na wzrost stężenia MR-proADM zidentyfikowano: wiek, odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA1c), CRP, wskaźnik masy ciała BMI, mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP), spadek przesączania kłębuszkowego (eGFR) oraz palenie tytoniu [174]. W innych pracach wskazywano również na związek stężeń MR-proADM z obecnością czynników ryzyka sercowo naczyniowego oraz obecności subklinicznej choroby niedokrwiennej serca [175;176]. Eggers i wsp. w badaniu obejmującym 1002 uczestników w podeszłym wieku wykazali, że wyższe stężenia MR-proADM związane były z paleniem tytoniu, dysfunkcją nerek, obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca, CRP, NT-proBNP a także otyłością [177]. Wyższe stężenia MR-proADM u osób otyłych mogą mieć związek z produkcją tego peptydu w tkance tłuszczowej. Zaobserwowano wyższe stężenia MR-proADM u kobiet otyłych w porównaniu ze szczupłymi [178]. Podkreśla się zwłaszcza istotny wpływ zaburzonej funkcji nerek na MR-proADM. W badaniu Malmö Diet and Cancer study Smith et al. wykazali związek MR-proADM z wiekiem, BMI, podwyższonymi stężeniami lipidów krwi, HbA1c, CRP, NT-proBNP, cystatyną C, przy czym najsilniejszy związek zaobserwowano dla cystatyny C (marker ten w modelu wieloczynnikowym w 18% wyjaśniał stężenia MRproADM)

[175]. Potwierdzają tę obserwację inne prace, w których wykazano silną ujemną korelację MR-proADM z funkcją nerek wyrażoną jako eGFR. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmniejszonym klirensom tego biomarkera przy zaburzonej funkcji nerek [179]. Spośród biomarkerów pulmonologicznych MR-proADM koreluje z hipoksemią [172]. Ponadto, zaobserwowano korelację ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej u chorych z niewydolnością oddechową [168].

Powyższe rozważania stały się powodem podjęcia próby oceny przydatności MR-proADM jako biomarkera nasilenia niewydolności oddechowej oraz czynnika rokowniczego u chorych na POChP z PNO, leczonych tlenoterapią domową.

2. Cel pracy.

2.1. Cel główny:

Ocena przydatności oznaczenia stężenia MR-proADM w osoczu jako biomarkera niewydolności oddechowej oraz czynnika prognostycznego w monitorowaniu chorych na POChP w stadium PNO, w trakcie DLT.

Według aktualnych standardów, monitorowanie chorych na POChP korzystających z DLT obejmuje regularne badania gazometrii krwi włośniczkowej, morfologii krwi obwodowej i spirometrii. Parametry spirometryczne jednak nie korelują z nasileniem niewydolności oddechowej, zaś gazometria krwi włośniczkowej może zmieniać się dynamicznie w zależności od wielu czynników. MR-proADM jest uniwersalnym wskaźnikiem laboratoryjnym stresu krążeniowo-oddechowego, indukowanym m.in. przez hipoksję, o czasie półtrwania sięgającym kilkunastu godzin. Wydaje się, że parametr ten mógłby pełnić rolę biomarkera odzwierciedlającego nasilenie niewydolności oddechowej w dłuższej perspektywie czasowej, np. w okresie pomiędzy wizytami w ośrodku, jak również czynnika prognostycznego u chorych na POChP korzystających z DLT.

2.2. Cele cząstkowe:

1. Ocena stężeń MR-proADM u chorych na POChP z przewlekłą niewydolnością oddechową leczonych tlenoterapią domową i chorych na zaawansowaną POChP bez przewlekłej niewydolności oddechowej.
2. Ocena związku pomiędzy stężeniem MR-proADM a wybranymi parametrami określającymi stopień zaawansowania POChP i stan kliniczny chorych oraz chorobami współistniejącymi z POChP.
3. Ocena wartości MR-proADM jako czynnika prognostycznego u chorych na POChP z przewlekłą niewydolnością oddechową.
4. Próba identyfikacji dodatkowych czynników rokowniczych u chorych na POChP z przewlekłą niewydolnością oddechową, leczonych tlenoterapią domową.

3. Materiał i metody:

3.1. Kryteria doboru pacjentów:

Przeprowadzono badanie kliniczno-kontrolne („*case-control study*”). Do badania włączono 40 pacjentów obojga płci z rozpoznaniem POChP i PNO, korzystających z DLT (grupa badana) oraz 20 pacjentów obojga płci z rozpoznaniem POChP, bez PNO (grupa kontrolna). Grupa badana rekrutowana była spośród pacjentów Poradni Tlenoterapii Domowej Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu. Grupa kontrolna rekrutowana była wśród pacjentów Kliniki Pulmonologii UM w Poznaniu, hospitalizowanych z powodów diagnostycznych (ocena zaawansowania choroby, weryfikacja wskazań do DLT). Włączenie do badania wymagało spełnienia określonych kryteriów jak podano poniżej.

3.1.1. Kryteria włączenia:

- rozpoznanie POChP potwierdzone badaniem spirometrycznym wg kryteriów GOLD 2014 (tożsame z aktualnymi wytycznymi z 2019r.) [180] oraz PTChP [2]
- stabilny przebieg POChP w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie do badania (brak cech zaostrzenia choroby w dniu wizyty, bez zaostrzeń choroby w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie)
- brak innych chorób infekcyjnych w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie do badania
- **Grupa badana:** rozpoznanie przewlekłej niewydolności oddechowej potwierdzone badaniem gazometrycznym krwi tętniczej, spełnione kryteria kwalifikacji do przewlekłej tlenoterapii ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ w gazometrii krwi tętniczej, z hiperkapnią lub bez, albo $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$ w gazometrii krwi tętniczej oraz wykładniki nadciśnienia płucnego lub hematokryt $>55\%$) [69]; korzystanie z DLT przez min. 3 miesiące przed włączeniem do badania.
- **Grupa kontrolna:** wykluczenie przewlekłej niewydolności oddechowej potwierdzone badaniem gazometrycznym krwi tętniczej lub włośniczkowej,

3.1.2. Kryteria wyłączenia:

- czynna choroba nowotworowa lub okres mniej niż 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego
- niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $>1,5$ x g.g.n)
- niewydolność wątroby (Ast, Alt $> 2,5$ x g.g.n., INR $> 1,5$ x g.g.n)
- stosowanie glikokortykosteroidów systemowych w momencie włączenia do badania lub w ciągu poprzedzającego miesiąca
- zaostrzenie POChP lub choroba infekcyjna w momencie włączenia do badania albo w okresie poprzedzającego miesiąca.

3.2. Metody badawcze:

Procedury badania zostały przeprowadzone w:

- Poradni Domowego Leczenia Tlenem przy Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu
- Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu
- Laboratorium Analitycznym Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego UM w Poznaniu
- Laboratorium Przygoda Grupa Alab Sp. z o.o. ul. Kolegialna 47 09-400 Płock, grupa ALAB Laboratoria Sp. z o.o. ul. Stępińska 22/30, 00-739 Warszawa, umowa nr DAG 183/2017

Źródło finansowania projektu badawczego:

1. grant w ramach konkursu „Młodzi naukowcy” Wydziału Lekarskiego II UM w Poznaniu, nr tematu 502-14-02222357-10314
2. fundusz statutowy Katedry i Kliniki Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej

Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu (uchwała Nr 534/16 z dnia 05.05.2016r.). Pacjenci przed rozpoczęciem procedur badawczych zostali poinformowani o szczegółach projektu oraz mieli możliwość zadania pytań i uzyskania wyjaśnień. Wszyscy uczestnicy badania

wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu.

Wszystkie pomiary i oznaczenia wykonano przy użyciu urządzeń posiadających wymagane przepisami certyfikaty jakości.

3.2.1. Badanie kliniczne:

Chorzy zakwalifikowani do badania, po uzyskaniu ich pisemnej zgody, poddani zostali rutynowemu badaniu klinicznemu. Obejmowało ono badanie podmiotowe, z uwzględnieniem przebiegu i objawów POChP, chorób współistniejących oraz aktualnego palenia tytoniu. Ocenę nasilenia duszności przeprowadzono wg skali mMRC (por. Wstęp). Zweryfikowano obecność chorób współistniejących lub zażywanie leków stanowiących kryteria wyłączenia z udziału w badaniu. Przeprowadzono badanie przedmiotowe z uwzględnieniem pomiaru SO₂ przy użyciu pulsoksymetru napalcowego. U osób spełniających kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu, przeprowadzono kolejne procedury przewidziane protokołem badania.

Dodatkowo zebrano dane z dokumentacji medycznej Poradni Tlenoterapii Domowej oraz Kliniki Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, dotyczące:

- chorób współistniejących. Uwzględniono następujące choroby towarzyszące: cukrzyca (łac. diabetes mellitus, DM), przewlekła choroba nerek (PChN) (nie spełniająca kryteriów wyłączenia z udziału w projekcie), nadciśnienie tętnicze (NT), choroba niedokrwienna serca (ChNS), niewydolność serca (ang. *heart failure*, HF), nadciśnienie płucne (NP), zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków napadowe i utrwalone oraz inne istotne klinicznie arytmie), przebyty niedokrwienny udar mózgu, otyłość, obturacyjny bezdech senny (w stopniu umiarkowanym i ciężkim), choroba śródmiąższowa płuc, osteoporoza, żylna choroba zakrzepowozatorowa (ŻChZZ). W oparciu o dokumentację medyczną zweryfikowano zgodność rozpoznań chorób towarzyszących z aktualnymi wytycznymi odpowiednich towarzystw naukowych.
- w grupie badanej czasu stosowania tlenoterapii w ciągu doby. Odczyt licznika czasu pracy koncentratora jest stałym elementem wizyty pielęgniarskiej w domu chorego korzystającego z DLT. Dane te są przechowywane w kartotece chorego. Na tej podstawie dla każdego chorego z grupy badanej obliczono średni czas

korzystania z tlenoterapii w ciągu doby na przestrzeni ostatniego roku (lub, u chorych korzystających z DLT krócej niż rok, w ciągu całego okresu tlenoterapii). Pozwoliło to na podzielenie pacjentów w grupie badanej na osoby stosujące się do zalecenia min. 15 godz tlenoterapii w ciągu doby (ang. *compliance*) i nie przestrzegające tego zalecenia (ang. *non-compliance*).

3.2.2. Ankieta: Pacjenci zakwalifikowani do udziału w badaniu zostali poproszeni o samodzielne wypełnienie ankiety (zob. Aneks). Obejmowała ona w każdym przypadku kwestionariusz CAT oraz, w przypadku pacjentów z grupy badanej, pytania dotyczące średniego czasu tlenoterapii w ciągu doby (w ciągu ostatniego miesiąca) oraz stosowanego przepływu tlenu.

3.2.3. Badania czynnościowe płuc: U uczestników badania wykonano badanie spirometryczne w celu określenia kategorii spirometrycznej wg GOLD (por. Wstęp). Badania zostały przeprowadzone wg wytycznych ATS / ERS [181]. Spiometrię z manewrem natężonego wydechu wykonano za pomocą spirometru MasterScreen IOS, Viasys Healthcare GmbH, po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela. Oceniano następujące parametry spirometryczne: FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, wyrażona jako % wartości należnej), FVC (natężona pojemność życiowa, wyrażona jako % wartości należnej), FEV₁%FVC (wyliczony stosunek objętości wydechowej pierwszosekundowej oraz natężonej pojemności życiowej, wyrażony jako wartość bezwzględna najlepszego uzyskanego wyniku).

Zastosowano wartości należne dla danego pacjenta (rasy, płci, wieku, wzrostu i wagi) według ERS [182].

Ponieważ spirometria z manewrem natężonego wydechu jest badaniem wymagającym znacznego wysiłku, 7 pacjentów nie było w stanie poprawnie wykonać badania. Było to związane ze znacznym klinicznym zaawansowaniem choroby i złym stanem sprawności chorych. Chorych tych wyłączono z analiz statystycznych uwzględniających parametry spirometryczne.

3.2.4. Badania laboratoryjne:

3.2.4.1. MR-proADM

Od każdego uczestnika badania pobrano krew żylną z żyły obwodowej, w objętości 3 ml, do strzykawki zawierającej kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA). Pacjenci do pobrania próbki krwi zgłaszali się na czczo. Krew pobierana była od pacjentów w pozycji siedzącej. Następnie osocze odseparowano poprzez odwirowanie z prędkością 3000g przez 10 min w temperaturze pokojowej. Oddzielono otrzymane osocze, przeniesiono do próbek mroźniowych i niezwłocznie zamrożono w temperaturze -80st. C. Oznaczenie stężenia pro-ADM wykonano po zrekrutowaniu całej grupy pacjentów, jednocześnie we wszystkich próbkach osocza.

Do oznaczenia MR-proADM użyto w pełni zautomatyzowanego testu immunofluorescencji, B·R·A·H·M·S MR-proADM KRYPTOR (KRYPTOR; Thermo Fisher Scientific Inc. [wcześniej BRAHMS AG]). W teście B R A H M S MR-proADM KRYPTOR oznaczana jest środkowa sekwencja aminokwasów 68-94 proadrenomeduliny [183]. Test KRYPTOR MR-proADM ma bezpośredni zakres pomiarowy od 0,05 do 10 nmol/L, przy automatycznym rozcieńczeniu od 0,05 do 100 nmol/L. Czułość funkcjonalna testu (ang. *functional assay sensitivity*, FAS) została ustalona na poziomie poniżej 0,25 nmol/L.

Zasada pomiaru w analizatorach B·R·A·H·M·S KRYPTOR opiera się na technologii rozdzielonej w czasie wzmocnionej emisji kryptatu (Time Resolved Amplified Cryptate Emission, TRACE™). Mierzony jest sygnał emitowany z kompleksu immunologicznego z opóźnieniem czasowym, na zasadzie bezpromienistego przekazu energii z donora do akceptora. Donorem jest kryptat – struktura szkieletowa z jonem europu w środku, akceptorem jest chemicznie zmodyfikowane, pobierające światło białko glonu (XL665). W sytuacji, kiedy donor i akceptor stają się częściami kompleksu immunologicznego, po wzbudzeniu próbki laserem azotowym o długości fali 337 nm, ich bliskość powoduje wzmocnienie sygnału emisyjnego kryptatu i przedłużenie żywotności sygnału XL665, co pozwala na pomiar opóźnionej w czasie fluorescencji.

3.2.4.2. Pozostałe badania laboratoryjne

Ponadto, pobrano krew żylną z żyły obwodowej w celu oznaczenia morfologii krwi obwodowej z rozmazem automatycznym, białka C-reaktywnego (CRP), N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego B (ang. *N-terminal proBNP*), dimeru D oraz krew włośniczkową w celu wykonania gazometrii. Powyższe badania są elementem rutynowej oceny chorych na POChP. Badania wykonano przy użyciu standardowych metod, na analizatorach: biochemicznym Siemens Dimension EXL with LM i Siemens Dimension EXL 200, gazometrycznym Rapidlab 1265, hematologicznym Advia 2120i oraz koagulologicznym Sysmex CS-2100i.

Morfologia była wykonana w celu oceny liczby leukocytów, hematokrytu jak również występowania niedokrwistości (definiowanej jako stężenie hemoglobiny $<7,45$ mmol/l) i nadkrwistości (stężenie hemoglobiny $> 10,0$ mmol/l).

Parametry gazometrii krwi włośniczkowej które uwzględniono w analizach to: ciśnienie parcjalne tlenu (pO_2), ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla (pCO_2), saturację (SO_2), pH, stężenie wodorowęglanów (HCO_3).

3.2.5. Ocena przeżycia

Dane dotyczące przeżycia chorych włączonych do badania były zbierane przez 12 miesięcy po zakończeniu rekrutacji, w oparciu o dokumentację medyczną Poradni Tlenoterapii Domowej, system Elektronicznej Weryfikacji Upnień Świadczeniobiorców oraz rozmowy telefoniczne z uczestnikami badania.

3.2.6. Analizy statystyczne

Analizy statystyczne przeprowadzono z użyciem oprogramowania Statistica 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA).

Do przedstawienia wyników analiz dla zmiennych ilościowych użyto metod statystyki opisowej takich jak: licznosc (n), średnia (\bar{x}), odchylenie standardowe (SD), minimum (min), maksimum (max), kwartył dolny (Q_1), mediana (Me), kwartył

górnym (Q3). Do przedstawienia zmiennych jakościowych zastosowano liczebność (n) i procent (%).

Zgodność rozkładu zmiennych ilościowych z rozkładem normalnym zbadano za pomocą testu Shapiro-Wilka. Analizę jednorodności wariancji przeprowadzono przy użyciu testu Levene'a. Gdy założenie o zgodności z rozkładem normalnym lub jednorodności wariancji nie zostało spełnione, stosowano testy nieparametryczne. Dla zmiennych charakteryzujących się rozkładem normalnym i jednorodną wariancją, analizę istotności różnicy średnich pomiędzy dwiema grupami przeprowadzono przy użyciu testu t Studenta. Jeżeli nie stwierdzono zgodności z rozkładem normalnym lub jednorodności wariancji, stosowano test U Manna-Whitneya.

Analizę istotności różnic średnich dla trzech i więcej grup przeprowadzono testem analizy wariancji (ANOVA) – dla zmiennych o rozkładzie normalnym i jednorodnych wariancjach, lub testem nieparametrycznym ANOVA Kruskalla-Wallis – dla zmiennych o rozkładzie innym od normalnego lub niejednorodnych wariancjach. Dla istotnych różnic pomiędzy średnimi stosowano test post-hoc dla porównań wielokrotnych.

Dla zmiennych jakościowych, w celu oceny istotności różnic pomiędzy grupami stosowano tabele wielodzzielcze oraz test porównań χ^2 .

Analizę korelacji przeprowadzono za pomocą korelacji porządku rang Spearmana.

W celu zweryfikowania, czy występuje jednoczesne oddziaływanie kilku zmiennych na badany parametr, przeprowadzono analizę wieloczynnikową metodą regresji logistycznej. Do modelu analizy wieloczynnikowej włączono zmienne zidentyfikowane jako statystycznie istotnie wpływające na badany parametr w analizie jednoczynnikowej lub istotnie związane z badanym parametrem w testach różnic i korelacji.

Dla wszystkich zastosowanych testów, do oceny istotności współzależności badanych zmiennych, przyjęto wartość $p < 0,05$. Analizy, w których nie stwierdzono istotnego statystycznie związku pomiędzy analizowanymi zmiennymi, opisano skrótem ns.

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka grupy badanej

Do badania włączono łącznie 60 chorych z rozpoznaniem POChP, w tym 40 chorych z PNO, leczonych DLT (grupa badana) oraz 20 chorych bez PNO (grupa kontrolna). Chorzy rekrutowani byli wśród pacjentów Ośrodka Tlenoterapii Domowej przy Klinice Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej oraz Kliniki Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu. Zgodnie z przyjętymi założeniami, pacjenci byli w stabilnym okresie choroby, tj. bez objawów zaostrzenia POChP ani innej choroby infekcyjnej w dniu wizyty ani w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie do badania.

W grupie badanej było 25 mężczyzn (62,5%) i 15 kobiet (37,5%). W grupie kontrolnej było 12 kobiet (60%) i 8 mężczyzn (40%). Grupy badana i kontrolna nie różniły się udziałem osób obu płci (Chi2 Pearsona, $p=0.09$).

Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 66,3 (min. 48, max 85, SD 8,39), w grupie kontrolnej 67,45 (min. 55, max 85, SD 7,40). W grupie badanej było 20 osób <65 r.ż. (50%) i 20 osób >65 r.ż. (50%). W grupie kontrolnej było 8 osób <65 r.ż. (40%) i 12 osób >65 r.ż. (60%). Grupy badana i kontrolna nie różniły się wiekiem ($p=0,46$).

W grupie badanej było 14 osób (35%) z PNO całkowitą (hipoksemiczno-hiperkapniczną) i 26 osób (65%) z PNO częściową (hipoksemiczną).

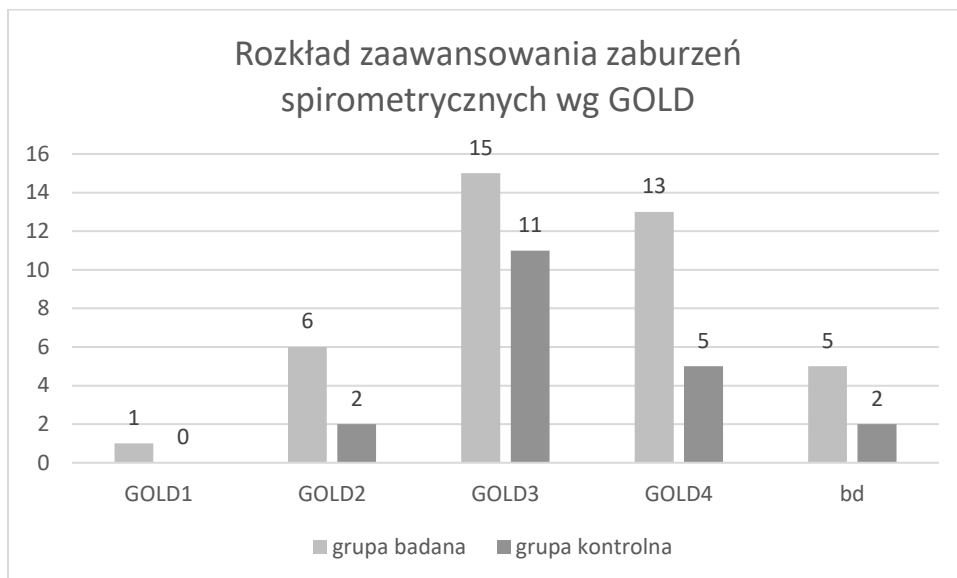
W momencie włączenia do badania w grupie badanej 3 osoby (7,5%) paliły papierosy, w grupie kontrolnej 5 osób (25%) (Chi2 Pearsona, $p=0,06$).

Zestawienie wszystkich analizowanych parametrów w grupie badanej i kontrolnej zawarto w tabeli (Aneks Tab.1, 2).

4.1.1. Rozkład zaawansowania POChP wg GOLD

Kategorie spirometryczne zaawansowania choroby wg wytycznych GOLD [181] (por. Wstęp) w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono na rycinie (Ryc. 1). Łącznie 7 chorych (w tym 5 osób z grupy badanej i 2 osoby z grupy kontrolnej) nie było w stanie wykonać poprawnego technicznie badania spirometrycznego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zaawansowania zaburzeń

spirometrycznych wg GOLD pomiędzy grupą badaną i kontrolną (test U Manna-Whitneya $p=0,91$).



Ryc.1. Rozkład zaawansowania zaburzeń spirometrycznych wg GOLD [180] w grupie badanej i kontrolnej.

4.1.2. Parametry spirometryczne

Przeanalizowano następujące parametry spirometryczne: FEV1 (% w.n.), FVC (%w.n.), FEV1%FVC (wartość bezwzględna). Parametry spirometryczne w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli (Tab.6.). Grupa badania i kontrolna nie różniły się istotnie FEV1 (test U Manna-Whitneya, $p=0,80$), FVC (test t, $p=0,10$) i FEV1%FVC (test t, $p=0,09$).

Tab. 6. Parametry spirometryczne w grupie badanej i kontrolnej.

| parametr | grupa | \bar{x} | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | p |
|-----------|--------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| FEV1%w.n. | Bad. | 38,36 | 35,6 | 14 | 100 | 25,3 | 44,9 | 17,33 | ns |
| | Kontr. | 37,60 | 40,2 | 21,3 | 52,7 | 28,4 | 41,9 | 9,59 | |
| FVC%w.n. | Bad. | 57,96 | 55 | 31 | 94,4 | 47,3 | 71,7 | 16,33 | ns |
| | Kontr. | 65,53 | 63,2 | 40,1 | 93,4 | 53,2 | 75,5 | 14,64 | |
| FEV1%FVC | Bad. | 53,28 | 50,66 | 24,11 | 82,97 | 41,14 | 66,82 | 14,45 | ns |
| | Kontr. | 46,72 | 43,72 | 31,86 | 67,77 | 42,05 | 53,31 | 9,58 | |

4.1.3. Parametry gazometryczne

Przeanalizowano następujące parametry gazometrii krwi włośniczkowej: pH, pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), HCO₃ (mmol/l), SO₂ (%). Parametry gazometryczne gazometrii krwi włośniczkowej w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli (Tab.7)

Tab.7. Parametry gazometrii krwi włośniczkowej w grupie badanej i kontrolnej.

| | \bar{x} | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD |
|------------------------|-----------|-------|------|------|-------|-------|------|
| Grupa badana | | | | | | | |
| pH | 7,41 | 7,42 | 7,33 | 7,48 | 7,39 | 7,44 | 0,03 |
| pO ₂ | 54,34 | 54,4 | 35,1 | 75,4 | 51,35 | 58,75 | 6,87 |
| pCO ₂ | 43,54 | 43,35 | 28,9 | 63,7 | 39 | 47,8 | 7,93 |
| HCO ₃ | 27,42 | 27,7 | 18,7 | 33,7 | 25 | 30,2 | 3,72 |
| SO ₂ | 87,77 | 89,4 | 61,5 | 95,7 | 86,25 | 90,9 | 5,70 |
| Grupa kontrolna | | | | | | | |
| pH | 7,43 | 7,42 | 7,39 | 7,48 | 7,41 | 7,44 | 0,02 |
| pO ₂ | 63,91 | 62,2 | 54,8 | 74,1 | 60,85 | 69,6 | 5,75 |
| pCO ₂ | 38,08 | 38,75 | 26,1 | 43,9 | 36,3 | 40,95 | 4,29 |
| HCO ₃ | 24,83 | 25 | 18,6 | 27,9 | 23,9 | 26,65 | 2,45 |
| SO ₂ | 92,78 | 92,55 | 89,7 | 95,7 | 91,6 | 94,8 | 1,84 |

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie parametrów gazometrycznych: pO₂ (test U Manna-Whitneya, p=0,000001), SO₂ (test U Manna-Whitneya, p=0,000001), HCO₃ (test U Manna-Whitneya, p=0,004), pCO₂ (test t, p=0,005). Jest to zrozumiałe w kontekście przyjętej metodyki (grupa badana – z PNO, grupa kontrolna – bez PNO) i potwierdza występowanie założonej różnicy pomiędzy grupami.

4.1.4. Parametry tlenoterapii w grupie badanej

W grupie badanej (tj. korzystającej z DLT) zebrano dane dotyczące ilości godzin tlenoterapii w ciągu doby oraz stosowanego przepływu tlenu. Średnia ilość godzin tlenoterapii w ciągu doby wynosiła 13,46 (min 4, max 24, SD 4,07). Dla

stosowanego przepływu tlenu mediana wynosiła 1,5 l/min (dolny kwartyl 1,0, górny kwartyl 1,5).

Ponadto chorych podzielono na podgrupy w zależności od stosowania się do zalecenia korzystania z tlenoterapii domowej przez min. 15 godz/d. Zidentyfikowano 21 chorych nie stosujących się do zaleceń (ang. *non-compliance*) i 19 chorych stosujących się do zaleceń (ang. *compliance*).

4.1.5. Punktacja w skali mMRC i kwestionariuszu CAT w grupie badanej i kontrolnej

Punktacja w kwestionariuszu CAT dla grupy badanej i kontrolnej została przedstawiona w tabeli (Tab. 8) Nasilenie duszności wg skali mMRC w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli (Tab.9.). Grupy badana i kontrolna nie różniły się punktacją w teście CAT (test t, $p=0,58$) ani nasileniem duszności w skali mMRC (test U Manna-Whitneya, $p=0,94$).

Tab.8. Punktacja w kwestionariuszu CAT w grupie badanej i kontrolnej.

| | grupa | \bar{x} | min | Max | SD | p |
|------------------|-----------|-----------|-----|-----|------|----|
| Punktacja CAT | badana | 21,725 | 6 | 36 | 6,54 | ns |
| | kontrolna | 22,75 | 9 | 34 | 7,52 | |

Tab.9. Nasilenie duszności wg skali mMRC w grupie badanej i kontrolnej.

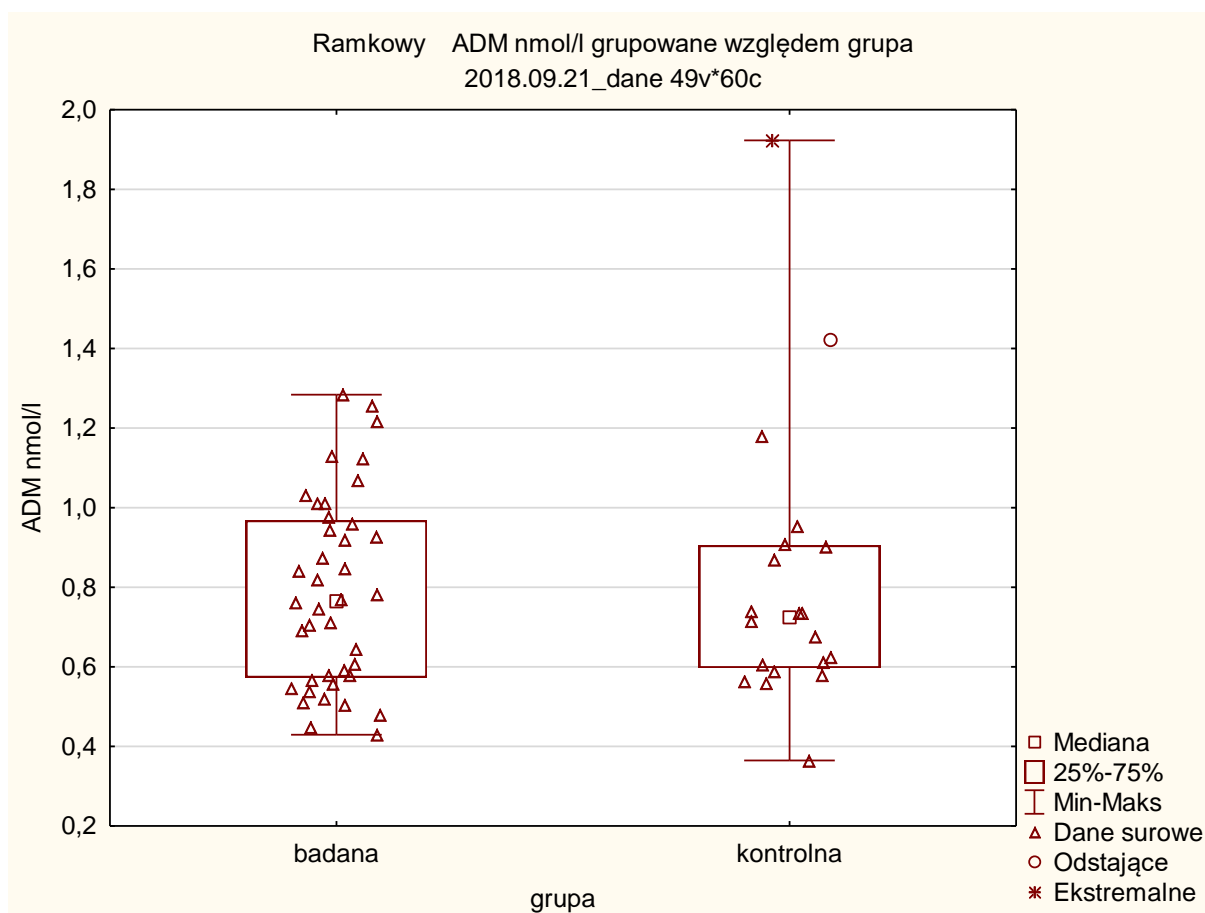
| | grupa | Me | Q1 | Q3 | p |
|------|-----------|----|----|----|----|
| mMRC | badana | 2 | 2 | 4 | ns |
| | kontrolna | 3 | 2 | 3 | |

4.1.6. Charakterystyka stężeń MR-proADM w grupie badanej i kontrolnej

U wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania wykonano oznaczenie stężeń MR-proADM w osoczu krwi żyłnej. Wyniki oznaczeń dla wszystkich pacjentów włączonych do badania oraz z podziałem na grupy badaną i kontrolną przedstawiono w tabeli (Tab. 10) oraz na rycinie (Ryc.2).

Tab.10. Rozkład wartości stężeń MRproADM w grupie badanej i kontrolnej.

| | grupa | \bar{x} | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | p |
|-----------|-----------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| MR-proADM | ogółem | 0,796 | 0,737 | 0,364 | 1,923 | 0,579 | 0,948 | 0,280 | ns |
| | badana | 0,788 | 0,765 | 0,429 | 1,284 | 0,573 | 0,968 | 0,240 | |
| | kontrolna | 0,812 | 0,724 | 0,364 | 1,923 | 0,597 | 0,905 | 0,353 | |



Ryc.2. Rozkład wartości stężeń MRproADM w grupie badanej i kontrolnej.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężenia MR-proADM pomiędzy grupą badaną i kontrolną (test U Manna-Whitneya, $p=0,89$).

4.1.7. Pozostałe analizowane parametry laboratoryjne

Przeanalizowano następujące parametry laboratoryjne: CRP (mg/l), D-dimer (ng/ml), NT-proBNP (pg/ml), WBC ($\times 10^9/l$) RBC ($\times 10^{12}/l$), hematokryt (Htc, %), hemoglobina (Hgb, mmol/l), PLT ($\times 10^9/l$). Parametry laboratoryjne w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono w tabeli (Tab.11)

Tab.11 Analizowane parametry laboratoryjne w grupie badanej i kontrolnej.

| | \bar{x} | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | p |
|------------------------|-----------|-------|------|-------|-------|-------|--------|------|
| Grupa badana | | | | | | | | |
| CRP | 6,91 | 2,4 | 0,5 | 56,7 | 1,5 | 9,25 | 10,16 | ns |
| D-dimer | 600,1 | 432,5 | 100 | 2482 | 308 | 693 | 524,49 | ns |
| NT-proBNP | 254,3 | 163,5 | 18 | 2003 | 71,5 | 243,5 | 362,5 | ns |
| WBC | 8,34 | 7,94 | 4,03 | 18,97 | 6,67 | 9,73 | 2,68 | ns |
| RBC | 4,79 | 4,84 | 3,71 | 6,14 | 4,46 | 5,18 | 0,52 | ns |
| Hgb | 8,94 | 9,05 | 4,7 | 11,6 | 8,4 | 9,7 | 1,21 | 0,04 |
| Htc | 43,825 | 44,5 | 27 | 55 | 40,5 | 47,5 | 5,44 | ns |
| PLT | 230,08 | 216,5 | 137 | 411 | 177 | 275,5 | 78,23 | 0,01 |
| Grupa kontrolna | | | | | | | | |
| CRP | 5,59 | 2,85 | 0,8 | 26,4 | 1,75 | 5,1 | 7,37 | |
| D-dimer | 761,4 | 514,5 | 241 | 3231 | 399 | 690,5 | 721,55 | |
| NT-proBNP | 193,84 | 10 | 34 | 853 | 65 | 155 | 240,36 | |
| WBC | 9,04 | 8,48 | 4,87 | 17,38 | 6,94 | 10,46 | 2,92 | |
| RBC | 4,61 | 4,64 | 3,88 | 5,25 | 4,3 | 4,9 | 0,407 | |
| Hgb | 8,53 | 8,65 | 6,8 | 10,1 | 8,2 | 9 | 0,75 | |
| Htc | 41,9 | 42 | 35 | 49 | 40,5 | 43,5 | 3,29 | |
| PLT | 279,8 | 274,5 | 182 | 444 | 239,5 | 316,5 | 60,93 | |

Spośród analizowanych parametrów laboratoryjnych, zaobserwowano różnicę pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie stężenia hemoglobiny, które było wyższe u chorych z grupy badanej (test U Manna-Whitneya, $p=0,04$) oraz liczby

płytek krwi, która w grupie badanej była niższa (test t, $p=0,01$). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie pozostałych badanych parametrów laboratoryjnych.

4.1.8. Choroby współistniejące z POChP

Przeanalizowano występowanie chorób współistniejących z POChP w grupie badanej i kontrolnej. W grupie badanej istotnie częściej występowała cukrzyca ($p=0,01$), nadciśnienie płucne ($p=0,03$), otyłość ($p=0,01$), osteoporoza ($p=0,03$), nadkrwistość ($p=0,02$) oraz choroba śródmiąższowa płuc ($p=0,03$). Zaobserwowano również wyższą częstość występowania nadciśnienia tętniczego (wynik bliski istotności statystycznej, $p=0,06$). Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych schorzeń w obu grupach oraz występowania istotnie statystycznych różnic przedstawiono w tabeli (Tab.12).

Tab.12. Częstość występowania chorób współistniejących z POChP w grupie badanej i kontrolnej.

| Choroba współistniejąca | Grupa badana | | Grupa kontrolna | | Wartość p |
|-------------------------|--------------|------|-----------------|----|-------------|
| | n | % | n | % | |
| cukrzyca | 13 | 32,5 | 1 | 5 | 0,01 |
| PChN | 4 | 10 | 3 | 15 | ns |
| Nadciśnienie tętnicze | 28 | 70 | 9 | 45 | 0,06 |
| ChNS | 14 | 35 | 8 | 40 | ns |
| Niewydolność serca | 20 | 50 | 6 | 30 | ns |
| Nadciśnienie płucne | 29 | 72,5 | 9 | 45 | 0,03 |
| Zaburzenia rytmu serca | 3 | 7,5 | 2 | 10 | ns |
| Udar mózgu | 5 | 12,5 | 1 | 5 | ns |
| otyłość | 13 | 32,5 | 1 | 5 | 0,01 |
| OBS | 5 | 12,5 | 1 | 5 | ns |
| osteoporoza | 5 | 12,5 | 0 | 0 | 0,03 |
| ŻChZZ | 5 | 12,5 | 1 | 5 | ns |
| nadkrwistość | 9 | 22,5 | 0 | 0 | 0,02 |
| niedokrwistość | 4 | 10 | 2 | 10 | ns |
| ILD | 5 | 12,5 | 0 | 0 | 0,03 |

Objaśnienia: Poziom istotności statystycznej przyjęto z $p < 0,05$. PChN- przewlekła choroba nerek, ChNS – choroba niedokrwienności serca, OBS – obturacyjny bezdech senny, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ILD – ang. interstitial lung disease, choroba śródmiąższowa płuc

4.1.9. Analiza przeżycia

Obserwację przeżycia prowadzono przez 12 miesięcy. W grupie badanej zanotowano 12 zgonów (30%). W grupie kontrolnej zanotowano 2 zgony (10%).

Ilość zgonów w grupie badanej i kontrolnej nie różniła się istotnie, aczkolwiek wynik zbliża się do poziomu istotności statystycznej (test Chi2 NW, $p=0,06$).

Charakterystyka poszczególnych analizowanych parametrów w grupie badanej i kontrolnej z uwzględnieniem podziału na chorych zmarłych i żyjących została przedstawiona w tabeli (Aneks, Tab. 3)

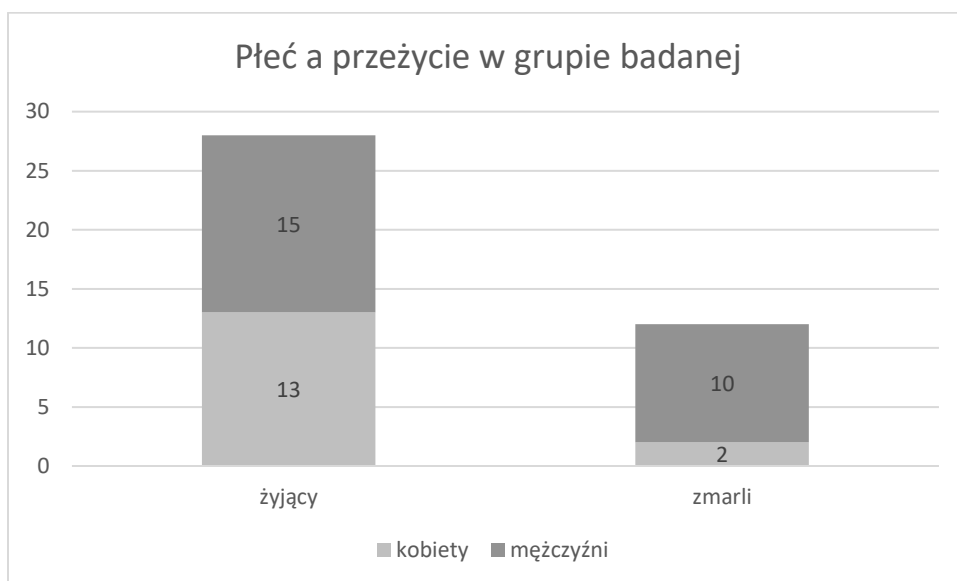
4.2. Próba identyfikacji czynników wpływających na przeżycie u chorych na POChP korzystających z DLT.

U wszystkich chorych włączonych do badania obserwację przeżycia prowadzono przez 12 miesięcy od momentu zakończenia rekrutacji. Na tej podstawie podjęto próbę identyfikacji czynników wpływających na przeżycie pacjentów w grupie badanej (chorych z PNO). Przeanalizowano związek badanych parametrów klinicznych, laboratoryjnych (w tym MR-proADM) i chorób współistniejących z przeżyciem pacjentów w grupie badanej. Ponieważ w grupie kontrolnej odnotowano jedynie 2 zgony w założonym czasie obserwacji, nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej analizy czynników wpływających na przeżycie chorych w tej grupie.

Przeprowadzono testy różnic w obrębie grupy badanej pomiędzy osobami zmarłymi w ciągu 12-miesięcznej obserwacji a żyjącymi, z uwzględnieniem płci, stosowanej tlenoterapii, parametrów spirometrycznych, gazometrycznych oraz pozostałych laboratoryjnych, charakterystyk klinicznych tj. CAT, mMRC, GOLD, liczby chorób współistniejących. Charakterystykę pacjentów z grupy badanej z podziałem na chorych żyjących i zmarłych przedstawiono w tabelach (Aneks tab.3).

4.2.1. Płeć jako czynnik rokowniczy

Wśród osób zmarłych były 2 kobiety (16,67%) i 10 mężczyzn (83,33%). W podgrupie osób żyjących znalazło się 13 kobiet (46,43%) i 15 mężczyzn (53,57%). Różnica zbliżała się do istotności statystycznej (Chi2 Pearsona, $p=0,07$). Dane przedstawiono na rycinie (Ryc.3)



Ryc.3. Rozkład płci w grupie badanej u osób żyjących i zmarłych

4.2.2. Wiek jako czynnik rokowniczy

Osoby zmarłe i żyjące nie różniły się istotnie wiekiem.

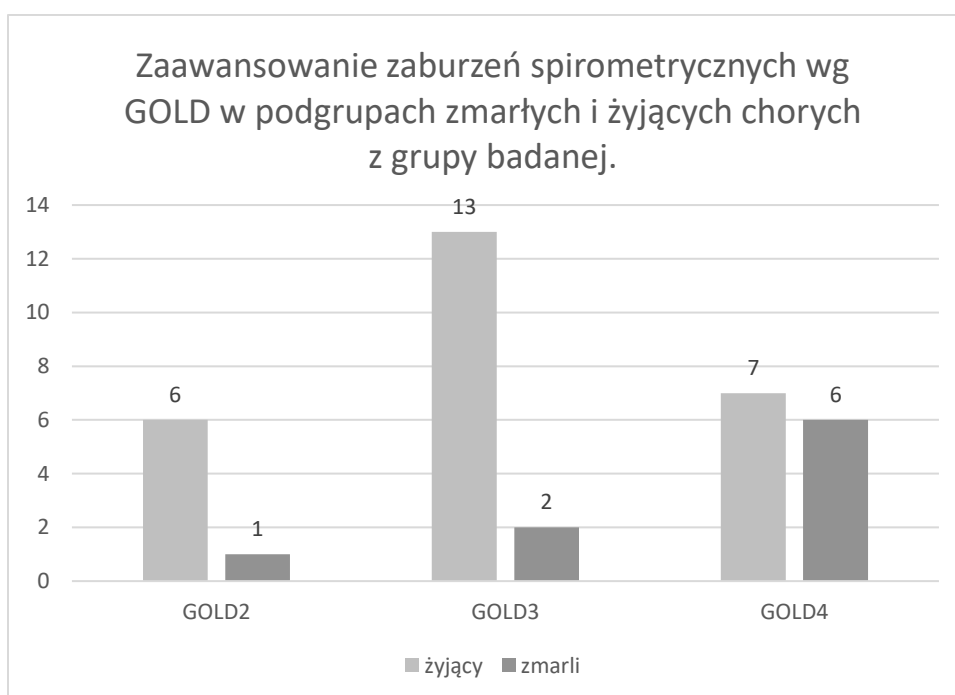
4.2.3. Parametry spirometryczne jako czynnik rokowniczy

W grupie badanej osoby zmarłe miały istotnie niższe FEV1 ($p=0,04$) oraz FEV1/FVC ($p=0,04$) w porównaniu z żyjącymi. Nie stwierdzono różnicy w zakresie FVC pomiędzy podgrupami. Charakterystykę parametrów spirometrycznych u chorych żyjących i zmarłych w grupie badanej przedstawiono w tabeli (Tab. 13).

Tab.13. Charakterystyka parametrów spirometrycznych u osób żyjących i zmarłych w grupie badanej.

| | | \bar{x} | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | p |
|----------|--------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------------|
| FEV1 | Żyjący | 39,81 | 36,90 | 22,70 | 70,90 | 28,50 | 45,20 | 13,3 | 0,04 |
| | Zmarli | 34,14 | 23,80 | 14,0 | 100,0 | 20,80 | 36,50 | 26,3 | |
| FVC | Żyjący | 57,84 | 55,20 | 32,60 | 85,90 | 49,20 | 64,30 | 14,4 | ns |
| | Zmarli | 58,3 | 51,10 | 31,00 | 94,40 | 42,40 | 72,60 | 22,0 | |
| FEV1%FVC | Żyjący | 56,15 | 56,22 | 36,45 | 82,97 | 44,64 | 67,39 | 12,9 | 0,04 |
| | zmarli | 44,69 | 44,41 | 24,11 | 80,69 | 35,97 | 50,00 | 15,9 | |

Stwierdzono ponadto większe zaawansowanie zaburzeń spirometrycznych wg klasyfikacji GOLD u osób zmarłych (wynik blisko istotności statystycznej, $p=0,06$). Zaawansowanie zaburzeń spirometrycznych wg GOLD u chorych żyjących i zmarłych przedstawiono na rycinie (Ryc.4.)



Ryc.4. Zaawansowanie zaburzeń spirometrycznych wg GOLD w podgrupach zmarłych i żyjących chorych z grupy badanej.

4.2.4. Parametry laboratoryjne jako czynnik rokowniczy

Spośród analizowanych parametrów laboratoryjnych, u osób zmarłych występowały istotnie wyższe stężenia NTproBNP ($p=0,01$). Stężenia NTproBNP u osób żyjących i zmarłych w grupie badanej przedstawiono w tabeli (Tab.14) Dla pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych, w tym gazometrycznych oraz MR-proADM, nie odnotowano różnic pomiędzy osobami zmarłymi i żyjącymi.

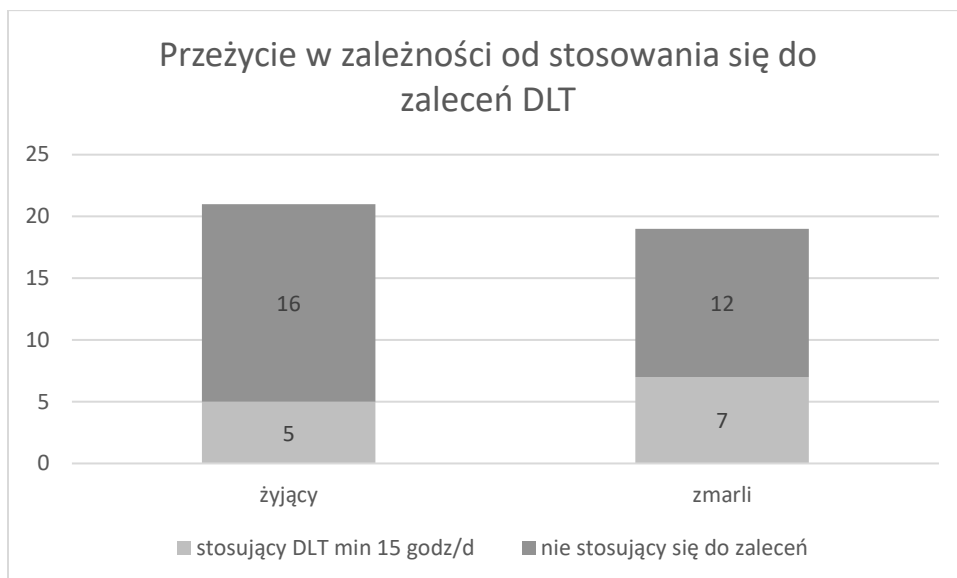
Tab.14. Charakterystyka stężeń NTproBNP u osób żyjących i zmarłych w grupie badanej.

| | | \bar{x} | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | p |
|---------------------|--------|-----------|--------|------|--------|-------|-------|--------|------|
| NTproBNP (pg/ml) | Żyjący | 151,21 | 142,00 | 18,0 | 540,0 | 66,0 | 203,5 | 119,56 | 0,01 |
| | Zmarli | 494,83 | 257,0 | 51,0 | 2003,0 | 126,5 | 581,5 | 583,17 | |

4.2.5. Parametry stosowanej tlenoterapii jako czynnik rokowniczy

Średni przepływ tlenu stosowany przez osoby zmarłe w czasie obserwacji wynosił 1,6 l/min (min 1,0 l/min, max 2,5 l/min). U osób żyjących średni stosowany przepływ tlenu wynosił 1,29 l/min (min 0,5l/min, max 2l/min). Osoby zmarłe w grupie badanej korzystały z wyższego przepływu tlenu (blisko istotności statystycznej, $p=0,06$).

Zmarli i żyjący nie różnili się istotnie pod względem ilości godzin tlenoterapii w ciągu doby. W grupie osób zmarłych 7 osób (58,33%) stosowało się do zaleceń 15 godzin tlenoterapii w ciągu doby, a wśród osób żyjących 12 (42,86%). Różnica nie była istotna statystycznie (test U Manna-Whitneya, $p=0,38$). Dane przedstawiono na rycinie (Ryc.5)



Ryc.5. Przeżycie chorych w grupie badanej w zależności od stosowania się do zaleceń DLT

4.2.6. Nasilenie objawów (CAT, mMRC) jako czynnik rokowniczy

Nie stwierdzono różnic pomiędzy osobami zmarłymi i żyjącymi pod względem zgłaszanego przez pacjentów nasilenia objawów w kwestionariuszu CAT oraz w skali mMRC.

Testy różnic U Manna-Whitneya pomiędzy zmarłymi i żyjącymi w grupie badanej dla analizowanych zmiennych ilościowych przedstawiono w tabeli (Tab.15).

Tab.15. Testy różnic pomiędzy osobami zmarłymi i żyjącymi w grupie badanej dla analizowanych zmiennych ilościowych.

| Zmienna | Sum. rang nie żyje | Sum. rang żyje | p | N ważn. Nie żyje | N ważn. żyje |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------|------|---------------------|-----------------|
| MR-proADM (nmol/l) | 273 | 547 | 0,43 | 12 | 28 |
| wiek | 265 | 555 | 0,58 | 12 | 28 |
| Ilość godzin DLT / d | 285,5 | 534,5 | 0,24 | 12 | 28 |
| Przepływ tlenu (l/min) | 305,5 | 514,5 | 0,06 | 12 | 28 |
| CAT | 298 | 522 | 0,12 | 12 | 28 |
| mMRC | 285,5 | 534,5 | 0,2 | 12 | 28 |
| pH | 218 | 602 | 0,41 | 12 | 28 |
| SO ₂ | 201,5 | 618,5 | 0,19 | 12 | 28 |
| pO ₂ | 196 | 624 | 0,14 | 12 | 28 |
| pCO ₂ | 250,5 | 569,5 | 0,90 | 12 | 28 |
| HCO ₃ | 244 | 576 | 0,96 | 12 | 28 |
| FEV1%w.n. | 109 | 521 | 0,04 | 9 | 26 |
| FVC%w.n. | 156 | 474 | 0,83 | 9 | 26 |
| FEV1/FVC | 104 | 526 | 0,02 | 9 | 26 |
| Liczba chorób współistniejących | 207 | 613 | 0,24 | 12 | 28 |
| CRP | 216,5 | 603,5 | 0,39 | 12 | 28 |
| WBC | 218 | 602 | 0,41 | 12 | 28 |
| RBC | 198 | 622 | 0,16 | 12 | 28 |
| Hgb | 206,5 | 613,5 | 0,24 | 12 | 28 |
| Htk | 224 | 596 | 0,52 | 12 | 28 |
| PLT | 229 | 591 | 0,62 | 12 | 28 |
| D-dimer | 231,5 | 509,5 | 0,94 | 12 | 28 |
| NT-proBNP | 327 | 493 | 0,01 | 12 | 28 |
| GOLD | 208 | 422 | 0,06 | 9 | 26 |

4.2.7. MR-proADM jako czynnik rokowniczy

W grupie badanej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń MR-proADM pomiędzy chorymi żyjącymi i zmarłymi w ciągu 12-miesięcznej obserwacji (test U Manna-Whitneya, $p=0,43$). W grupie kontrolnej ze względu na niską liczbę zgonów w założonym czasie obserwacji nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnej analizy statystycznej.

4.2.8. Choroby współistniejące a przeżycie w grupie badanej

Jak wspomniano powyżej, liczba chorób współistniejących nie wiązała się z ryzykiem zgonu w grupie badanej. W obrębie grupy chorych z PNO (badanej) przeprowadzono porównanie podgrup osób zmarłych i żyjących pod względem występowania poszczególnych chorób współistniejących. Częstość występowania poszczególnych schorzeń współistniejących oraz istotne statystycznie różnice przedstawiono w tabeli (Tab.16).

Tab.16. Choroby współistniejące z POChP u osób żyjących i zmarłych w grupie badanej.

| Choroba współistniejąca | Żyjący | | Zmarli | | Wartość p |
|-------------------------|--------|-------|--------|-------|-------------|
| | n | % | n | % | |
| cukrzyca | 10 | 35,71 | 3 | 25 | ns |
| PChN | 2 | 7,14 | 2 | 16,67 | ns |
| Nadciśnienie tętnicze | 6 | 21,43 | 6 | 50 | 0,07 |
| ChNS | 9 | 32,14 | 5 | 41,67 | ns |
| Niewydolność serca | 14 | 50 | 6 | 50 | ns |
| Nadciśnienie płucne | 19 | 67,86 | 10 | 83,33 | ns |
| Zaburzenia rytmu serca | 2 | 7,14 | 1 | 8,33 | ns |
| Udar mózgu | 4 | 14,29 | 1 | 8,33 | ns |
| otyłość | 12 | 42,86 | 1 | 8,33 | 0,03 |
| OBS | 4 | 14,29 | 1 | 8,33 | ns |
| osteoporoza | 2 | 7,14 | 3 | 25 | 0,11 |
| ŻChZZ | 5 | 17,86 | 0 | 0 | ns |
| nadkrwistość | 8 | 28,57 | 1 | 8,33 | ns |
| niedokrwistość | 2 | 7,14 | 2 | 16,67 | ns |
| ILD | 4 | 14,29 | 1 | 8,33 | ns |

Objaśnienia: Poziom istotności statystycznej przyjęto z $p < 0,05$. PChN- przewlekła choroba nerek, ChNS – choroba niedokrwienności serca, OBS – obturacyjny bezdech senny, ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ILD – ang. interstitial lung disease, choroba śródmiąższowa płuc

Otyłość była stwierdzana istotnie częściej wśród osób, które przeżyły 12 miesięcy w porównaniu z osobami zmarłymi ($p=0,03$). U osób zmarłych widoczna była tendencja do częstszego występowania osteoporozy ($p=0,11$) oraz nadciśnienia

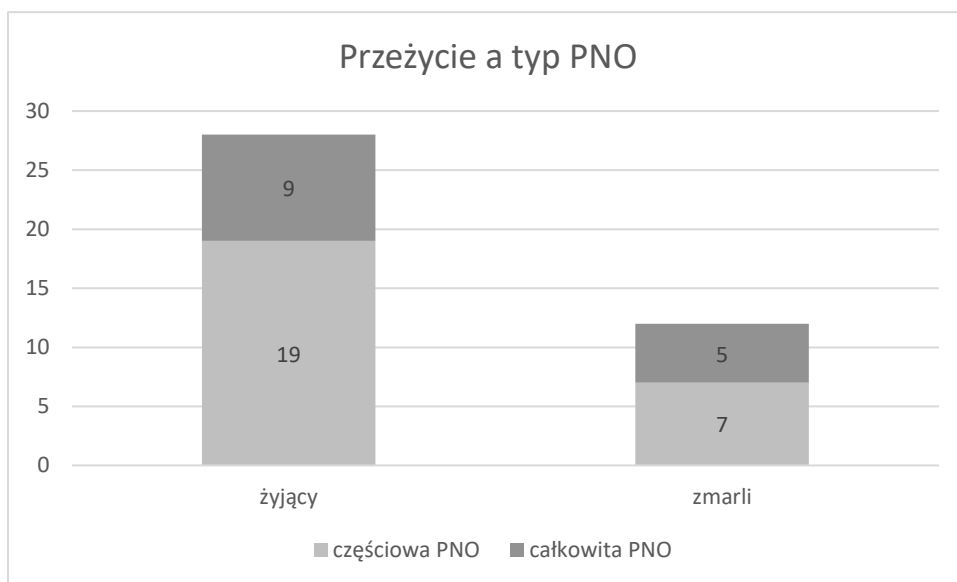
tętniczego. ($p=0,07$). W odniesieniu do pozostałych schorzeń współistniejących nie stwierdzono istotnych różnic częstości występowania pomiędzy osobami żyjącymi i zmarłymi.

4.2.9. Palenie w trakcie DLT a przeżycie

Wśród osób zmarłych w czasie obserwacji nie było żadnej palącej w momencie włączenia do badania. 3 osoby (10,71%) spośród chorych żyjących paliły w momencie włączenia do badania. Różnica nie była istotna statystycznie.

4.2.10. Całkowita PNO a przeżycie

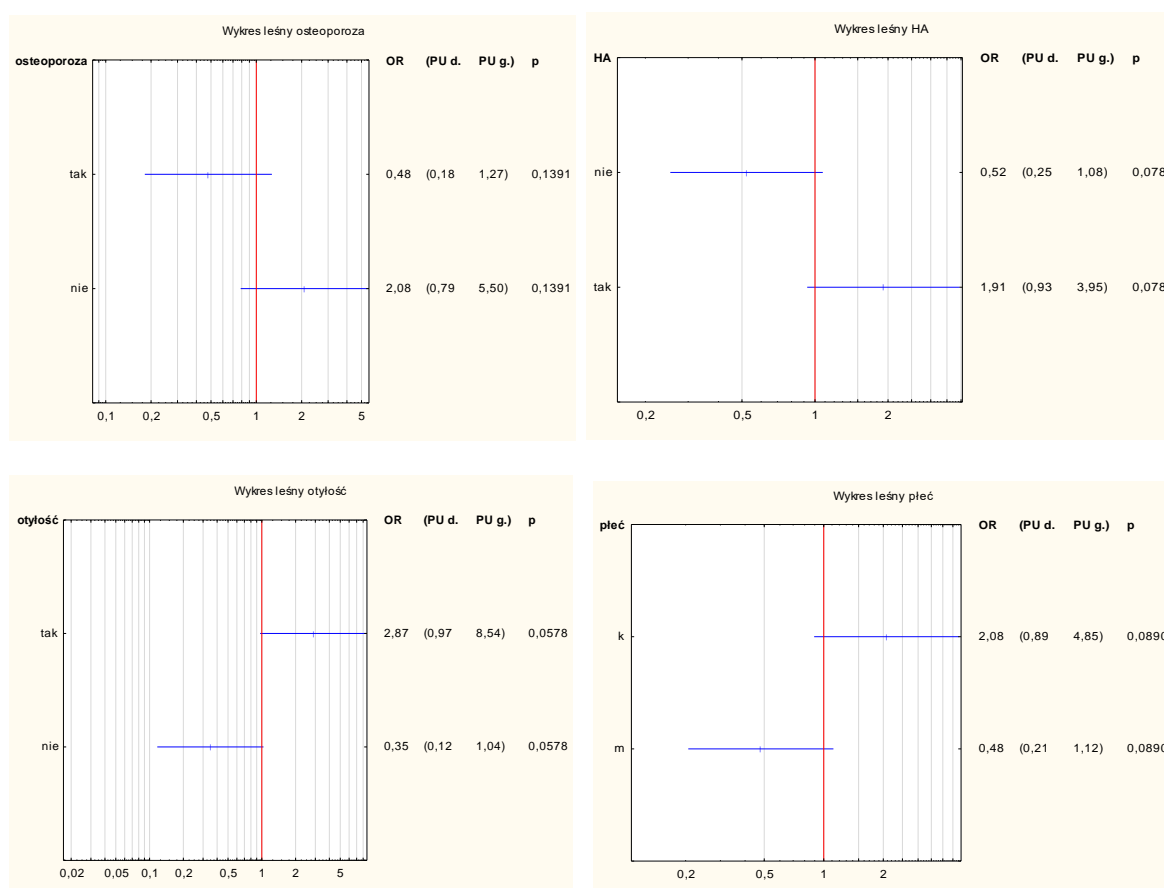
W grupie badanej było 26 osób (65%) z częściową i 14 (35%) z całkowitą niewydolnością oddechową. Spośród osób z całkowitą niewydolnością oddechową zmarło 5 (36%), a z częściową niewydolnością oddechową 7 (27%). Różnica nie była istotna statystycznie. Dane przedstawiono na rycinie (Ryc.6)



Ryc.6. Przeżycie w zależności od typu PNO w grupie badanej. PNO – przewlekła niewydolność oddechowa.

4.2.11. Analiza jednoczynnikowa czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej.

Przeprowadzono analizę jednoczynnikową czynników wpływających na przeżycie chorych w grupie badanej. Płeć męska wiązała się z gorszym rokowaniem co do przeżycia (OR 0,48, 95%CI 0,21 – 1,12, p=0,08). Gorsze rokowanie dotyczyło również chorych z osteoporozą (OR 0,48, 95% CI 0,18 – 1,27, p=0,13), wzrostem NT-proBNP (OR 0,995, 95% CI 0,99 – 1, p=0,03) i większym nasileniem zaburzeń obturacyjnych wg GOLD (OR 0,33, 95%CI 0,095 – 1,155, p=0,08). Ponadto, gorszym rokowaniem charakteryzowali się chorzy wymagający wyższych przepływów tlenu (OR 0,158, 95% CI 0,024 – 1,025, p=0,05). Natomiast występowanie otyłości (OR 2,87, 95% 0,96 – 8,54, p=0,05) oraz nadciśnienia tętniczego (OR 1,91, 95%CI 0,92 – 3,94, p=0,07) wiązało się z korzystnym rokowaniem. Wykresy leśne obrazujące wyniki analizy jednoczynnikowej przedstawiono na rycinie (Ryc. 7).



Ryc.7. Analiza jednoczynnikowa czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej.

4.2.12. Analiza wieloczynnikowa czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej

Do modelu analizy wieloczynnikowej włączono zmienne zidentyfikowane jako istotnie związane przeżyciem w grupie badanej (por. wyżej.). Na podstawie analizy wieloczynnikowej metodą regresji logistycznej zidentyfikowano następujące zmienne istotnie związane przeżyciem w grupie badanej: NTproBNP, nadciśnienie tętnicze, przy czym rozpoznanie nadciśnienia tętniczego wiązało się z korzystniejszym rokowaniem. Podsumowanie modelu regresji logistycznej przedstawiono w tabeli (Tab.17)

Tab.17. Podsumowanie modelu analizy wieloczynnikowej metodą regresji logistycznej czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej.

| Tworzenie modelu Rozkład: Dwumianowy F. wiążąca: LOGIT | | | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------|------------|----------|-------------|-----------|-----------|
| Krok 100 | Efekt | Stopnie swobody | Walda stat | Walda p | S. pkt stat | S. pkt pp | War. stan |
| | NTproBNP | 1 | 5,961223 | 0,014624 | | | W modelu |
| | GOLD | 1 | 3,80557 | 0,051082 | | | Usunięty |
| | Nadciśnienie tętnicze | 1 | 3,830786 | 0,050319 | | | W modelu |
| | Przepływ tlenu | 1 | | | 0,925933 | 0,335922 | Poza |
| | płeć | 1 | | | 2,569523 | 0,108941 | Poza |
| | otyłość | 1 | | | 0,833214 | 0,361345 | Poza |

| Efekt | Oceny parametrów Rozkład: Dwumianowy F. wiążąca: LOGIT Modelowane prawdopodobieństwo: przeżycie 12 msc | | | | | | | | |
|-----------------------|---|-------------|-------------|--------------|--------------|-------|--------------|---------------|---------------|
| | Ocena | Stand. błąd | Walda stat. | GU górna 95% | GU dolna 95% | p | Iloraz szans | Ufność OR 95% | Ufność OR 95% |
| Wyraz wolny | 1,894 | 0,681 | 7,733 | 0,559 | 3,228 | 0,005 | 6,643 | 1,749 | 25,236 |
| NTproBNP | -0,004 | 0,002 | 3,491 | -0,008 | 0 | 0,062 | 0,996 | 0,992 | 1 |
| Nadciśnienie tętnicze | 1,085 | 0,493 | 4,842 | 0,119 | 2,051 | 0,028 | 2,959 | 1,126 | 7,777 |
| Skala | 1 | 0 | | 1 | 1 | | | | |

5. Próba identyfikacji czynników wpływających na stężenie MR-proADM

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń MR-pro ADM pomiędzy chorymi z i bez PNO (test różnic $p=0,89$, por. wyżej).

Również w obrębie grupy chorych z PNO korzystających z DLT, nie stwierdzono różnic stężenia MR-proADM u chorych stosujących się i niestosujących się do zaleceń DLT (test U Manna-Whitneya, $p=0,40$). W związku z powyższym podjęto próbę identyfikacji innych niż niewydolność oddechowa czynników wpływających na badany parametr. Ponieważ wykluczono związek stężenia MR-proADM z występowaniem PNO, analizy przeprowadzono dla całej badanej populacji chorych na POChP ($n=60$).

5.1. MR-proADM a płeć

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń MRproADM w zależności od płci (test U Manna-Whitneya, $p= 0,20$).

5.2. MR-proADM a choroby współistniejące

Stężenia MR-proADM korelowało z liczbą chorób współistniejących stwierdzanych u poszczególnych pacjentów (R Spearmana 0,45, $p=0,0002$). Stężenia MR-proADM były istotnie wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym ($p=0,006$), niewydolnością serca ($p=0,008$), zaburzeniami rytmu serca ($p=0,06$), cukrzycą ($p=0,004$), przebyłym udarem mózgu ($p=0,03$), przewlekłą chorobą nerek ($p=0,01$)

i otyłością (p=0,03). Dla pozostałych analizowanych chorób współistniejących nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężeń MR-proADM.

Charakterystykę stężeń pro-ADM w zależności od występowania poszczególnych wyżej wymienionych chorób towarzyszących przedstawiono w tabeli (Tab.18)

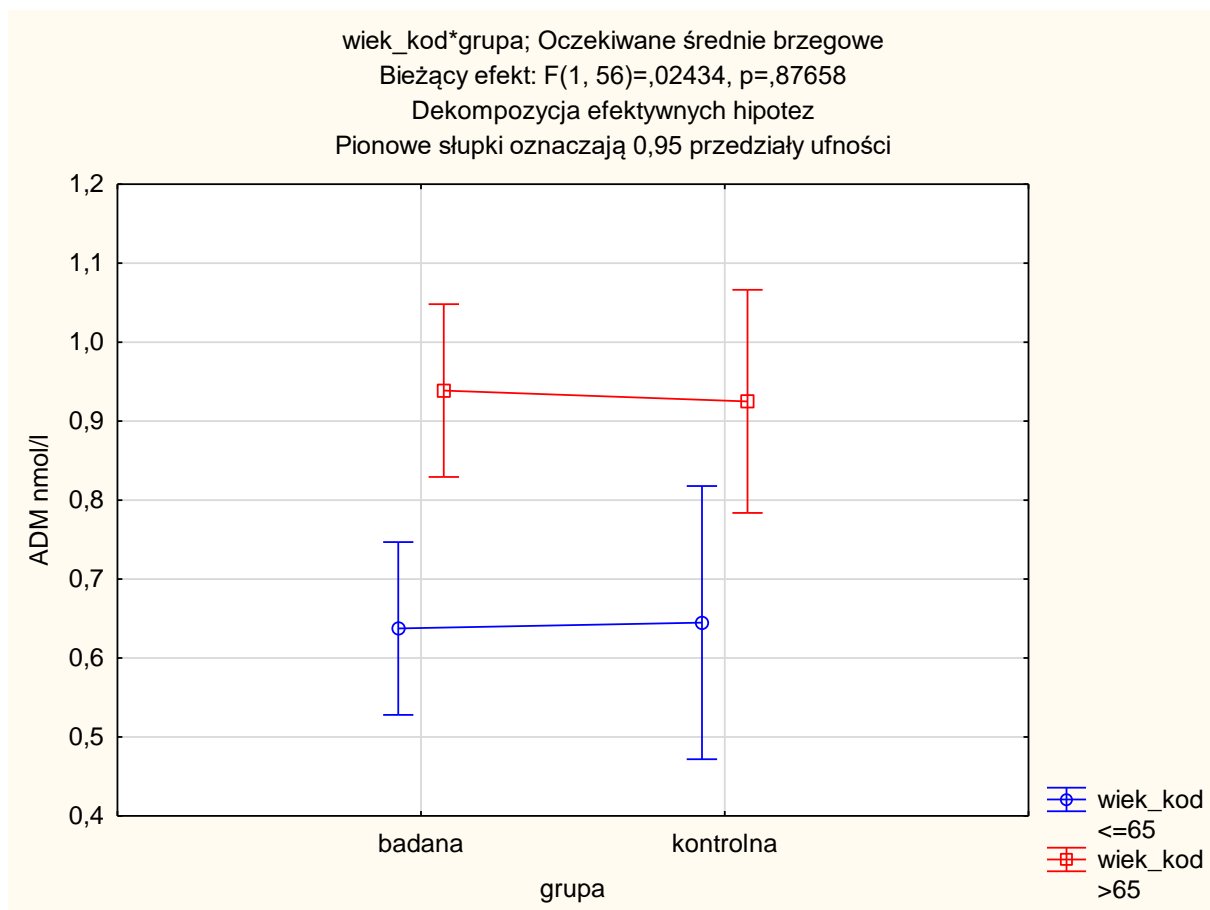
Tab.18. Charakterystyka stężeń MR-proADM u chorych z poszczególnymi chorobami współistniejącymi.

| | \bar{x} | mediana | min | max | Q1 | Q3 | SD | Wartość P |
|------------------------------------|-----------|---------|------|------|------|------|------|--------------|
| Udar mózgu | | | | | | | | |
| Tak | 1,038 | 1,07 | 0,52 | 1,42 | 0,92 | 1,21 | 0,30 | 0,03 |
| Nie | 0,76 | 0,72 | 0,36 | 1,92 | 0,57 | 0,90 | 0,26 | |
| Otyłość | | | | | | | | |
| Tak | 0,89 | 0,93 | 0,51 | 1,28 | 0,74 | 1,01 | 0,21 | 0,03 |
| nie | 0,76 | 0,70 | 0,36 | 1,92 | 0,57 | 0,90 | 0,29 | |
| Cukrzyca | | | | | | | | |
| Tak | 0,98 | 0,95 | 0,51 | 1,92 | 0,84 | 1,06 | 0,33 | 0,004 |
| nie | 0,73 | 0,69 | 0,36 | 1,42 | 0,56 | 0,87 | 0,23 | |
| Nadciśnienie tętnicze | | | | | | | | |
| Tak | 0,87 | 0,87 | 0,47 | 1,92 | 0,64 | 1,01 | 0,30 | 0,06 |
| nie | 0,66 | 0,61 | 0,36 | 1,06 | 0,57 | 0,73 | 0,16 | |
| Niewydolność serca | | | | | | | | |
| Tak | 0,91 | 0,89 | 0,47 | 1,92 | 0,67 | 1,01 | 0,32 | 0,008 |
| nie | 0,70 | 0,66 | 0,36 | 1,18 | 0,55 | 0,84 | 0,20 | |
| Choroba niedokrwienna serca | | | | | | | | |
| Tak | 0,85 | 0,79 | 0,42 | 1,92 | 0,60 | 0,95 | 0,34 | 0,43 |
| nie | 0,76 | 0,71 | 0,36 | 1,28 | 0,57 | 0,94 | 0,23 | |
| Przewlekła choroba nerek | | | | | | | | |
| Tak | 1,11 | 1,13 | 0,56 | 1,92 | 0,78 | 1,25 | 0,43 | 0,01 |
| nie | 0,75 | 0,71 | 0,36 | 1,42 | 0,57 | 0,90 | 0,22 | |
| Nadciśnienie płucne | | | | | | | | |
| Tak | 0,81 | 0,75 | 0,36 | 1,92 | 0,57 | 1,01 | 0,30 | 0,59 |
| nie | 0,75 | 0,72 | 0,47 | 1,42 | 0,58 | 0,90 | 0,22 | |

| Zaburzenia rytmu serca | | | | | | | | |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Tak | 1,10 | 1,01 | 0,62 | 1,92 | 0,76 | 1,21 | 0,50 | 0,06 |
| nie | 0,76 | 0,73 | 0,36 | 1,42 | 0,57 | 0,92 | 0,23 | |
| OBS | | | | | | | | |
| Tak | 0,87 | 0,90 | 0,51 | 1,28 | 0,60 | 1,01 | 0,28 | 0,39 |
| nie | 0,78 | 0,73 | 0,36 | 1,92 | 0,57 | 0,92 | 0,28 | |
| Choroba śródmiąższowa płuc | | | | | | | | |
| Tak | 0,70 | 0,52 | 0,44 | 1,01 | 0,51 | 1,01 | 0,28 | 0,32 |
| nie | 0,80 | 0,74 | 0,36 | 1,92 | 0,58 | 0,94 | 0,28 | |
| Osteoporoza | | | | | | | | |
| Tak | 0,89 | 0,95 | 0,57 | 1,21 | 0,70 | 1,01 | 0,25 | 0,28 |
| nie | 0,78 | 0,73 | 0,36 | 1,92 | 0,57 | 0,92 | 0,28 | |
| Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa | | | | | | | | |
| Tak | 0,93 | 1,04 | 0,53 | 1,18 | 0,70 | 1,13 | 0,25 | 0,12 |
| nie | 0,78 | 0,73 | 0,36 | 1,92 | 0,57 | 0,91 | 0,28 | |
| Nadkrwistość | | | | | | | | |
| Tak | 0,72 | 0,64 | 0,52 | 1,01 | 0,57 | 0,87 | 0,18 | 0,60 |
| nie | 0,80 | 0,74 | 0,36 | 1,92 | 0,57 | 0,95 | 0,29 | |
| Niedokrwistość | | | | | | | | |
| Tak | 1,04 | 0,99 | 0,44 | 1,92 | 0,62 | 1,25 | 0,53 | 0,22 |
| nie | 0,76 | 0,73 | 0,36 | 1,42 | 0,57 | 0,92 | 0,22 | |

5.3. Ocena zależności pomiędzy MR-proADM a wiekiem

Zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem MR-proADM a wiekiem (R Spearmana 0,60, $p=0.02$). Osoby >65r.ż. charakteryzowały się wyższymi stężeniami MR-proADM zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej ($p<0.05$). Zależność pomiędzy stężeniem MR-proADM a wiekiem w grupie badanej i kontrolnej przedstawiono na wykresie (Ryc. 8).



Ryc.8. Zależność pomiędzy stężeniem MR-proADM a wiekiem w grupie badanej i kontrolnej.

5.4. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a parametrami spirometrycznymi

Wykazano dodatnią korelację pomiędzy MR-proADM a FEV1 (%wn). (R Spearmana 0,31, $p=0,02$). Pozostałe analizowane parametry spirometryczne nie korelowały z MR-proADM.

Wykazano ujemną korelację pomiędzy MR-proADM a zaawansowaniem zaburzeń spirometrycznych wg GOLD ($p=0,02$).

5.5. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a parametrami gazometrycznymi

Zaobserwowano korelacje pomiędzy stężeniem MR-proADM a parametrami gazometrycznymi. Związek był istotny dla pH (korelacja dodatnia, R Spearmana 0,27, $p=0,03$), natomiast dla pO2 (korelacja ujemna, R Spearmana -0,23, $p=0,06$) oraz pCO2 (korelacja ujemna, R Spearmana -0,22, $p=0,08$) wynik zbliżał się do poziomu istotności statystycznej. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy MR-proADM a SO2.

5.6. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a parametrami laboratoryjnymi

Spośród analizowanych parametrów laboratoryjnych, stwierdzono dodatnie korelacje z MR-proADM dla NT-proBNP (R Spearmana 0,31, $p=0,01$) oraz CRP (R Spearmana 0,32, $p=0,01$). Dla hematokrytu wynik był bliski istotności statystycznej (R Spearmana -0,22, $p=0,08$). Dla pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych, nie stwierdzono korelacji z MR-proADM.

5.7. Ocena korelacji pomiędzy MR-proADM a skalami oceny nasilenia objawów POChP

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem MR-proADM a punktacją w kwestionariuszu CAT (korelacja porządku rang Spearmana, $p=0,59$) ani nasileniem duszności w skali mMRC (ANOVA rang Kruskala-Wallisa, $p=0,96$).

Zestawienie współczynników korelacji MR-proADM dla wszystkich analizowanych zmiennych przedstawiono w tabeli (Tab.19)

Tab.19. Współczynniki korelacji pomiędzy MR-proADM a analizowanymi zmiennymi ilościowymi.

| | Korelacja porządku rang Spearmana Oznaczone wsp. korelacji są istotne z $p < 0,05$ | |
|------------------------------|---|-------------|
| Para zmiennych | R Spearman | P |
| MR-proADM & pH | 0,27 | 0,03 |
| MR-proADM & SO ₂ | -0,13 | 0,31 |
| MR-proADM & pO ₂ | -0,23 | 0,06 |
| MR-proADM & pCO ₂ | -0,22 | 0,08 |
| MR-proADM & HCO ₃ | -0,15 | 0,23 |
| MR-proADM & FEV1% | 0,31 | 0,02 |
| MR-proADM & FVC% | 0,12 | 0,37 |
| MR-proADM & FEV1%FVC | 0,17 | 0,21 |
| MR-proADM & CRP | 0,32 | 0,01 |
| MR-proADM & WBC | 0,18 | 0,15 |
| MR-proADM & RBC | -0,14 | 0,25 |
| MR-proADM & Hgb | -0,15 | 0,23 |
| MR-proADM & Htk | -0,22 | 0,08 |
| MR-proADM & PLT | -0,05 | 0,67 |
| MR-proADM & D-Dimer | 0,19 | 0,14 |
| MR-proADM & NT-proBNP | 0,31 | 0,01 |
| MR-proADM & wiek | 0,60 | 0,00 |
| MR-proADM & GOLD | -0,31 | 0,02 |

5.8. Analiza wieloczynnikowa czynników wpływających na stężenie MR-proADM

Do modelu analizy wieloczynnikowej włączono zmienne zidentyfikowane jako istotnie związane ze stężeniem MR-proADM (por. wyżej.). Na podstawie analizy wieloczynnikowej metodą regresji logistycznej zidentyfikowano następujące zmienne istotnie związane ze stężeniami MR-proADM: wiek, przewlekła choroba nerek, cukrzyca. Wynik dla nadciśnienia tętniczego oraz pH zbliżał się do poziomu

istotności statystycznej. Podsumowanie modelu regresji logistycznej przedstawiono w tabeli (Tab.20)

Tab.20. Podsumowanie modelu analizy wieloczynnikowej metodą regresji logistycznej czynników wpływających na stężenie MR-proADM u wszystkich chorych włączonych do badania.

| Podsumowanie regresji zmiennej zależnej: MR-proADM nmol/l R=,79156009 R ² =,62656737 Popraw R ² =,56715763 F(7,44)= 10,547 p<0,00000 Błąd std estymacji:,19312 | | | | | | |
|--|---------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|----------|
| | B* | Bł. Std z b* | b | Bł. Std.z b | t(47) | p |
| w. wolny | | | - 29,8413 | 15,23878 | - 1,95825 | 0,056560 |
| Liczba chorób współistniejących | 0,164380 | 0,144895 | 0,0215 | 0,01897 | 1,13448 | 0,262738 |
| Wiek | 0,371054 | 0,099122 | 0,0131 | 0,0349 | 3,74343 | 0,000523 |
| PChN | 0,236888 | 0,104029 | 0,2018 | 0,08860 | 2,27714 | 0,027694 |
| cukrzyca | 0,313253 | 0,132931 | 0,2103 | 0,08924 | 2,35650 | 0,022965 |
| pH | 0,16 | 0,10 | 1,57 | 0,96174 | 1,63305 | 0,109595 |
| Nadciśnienie tętnicze | - 0,200167 | 0,115821 | -0,1196 | 0,06921 | - 1,72824 | 0,090958 |
| otyłość | - 0,169863 | 0,121687 | -0,1140 | 0,08170 | - 1,39590 | 0,169748 |

6. Dyskusja

6.1. Wybór tematu

POChP jest powszechnie występującym schorzeniem, charakteryzującym się przewlekłym występowaniem objawów ze strony układu oddechowego oraz utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, związanym z uszkodzeniem dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych. Choroba ta należy do najczęstszych schorzeń układu oddechowego, stanowiąc istotne zagadnienie w pracy lekarza pulmonologa. Liczba przypadków POChP na świecie wzrasta, co związane jest po części z rozpowszechnieniem nałogu palenia tytoniu, a po części ze starzeniem się społeczeństw i narastającym obciążeniem chorobami przewlekłymi. W 2015r. liczba chorych na POChP na świecie przekraczała 170 mln osób [4]. POChP jest również jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Obecnie POChP jest trzecią przyczyną zgonów na świecie [14]. W 2015 roku zanotowano 3,2 mln zgonów z powodu POChP na świecie, co oznacza wzrost o 11,6% w ciągu ostatnich 25 lat [4]. Prawdopodobnie zjawisko to związane jest po części ze wzrastającą liczbą chorych na POChP, relatywnie dłuższym czasem przeżycia i starszym wiekiem pacjentów. Ponadto, wyższa pozycja POChP wśród przyczyn zgonów wynika także ze spadku liczby zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych [15]. W USA odnotowano spadek umieralności z powodu POChP na przestrzeni lat 2000-2014; trend do zmniejszenia umieralności jest wyraźniejszy wśród mężczyzn. Co ciekawe, zanotowano spadek umieralności z powodu POChP wśród kobiet w wieku 65-84 lat, natomiast wzrost u kobiet >85 lat. Wskazuje to na wydłużający się czas życia chorych na POChP [184]. U wielu chorych na POChP postęp choroby prowadzi do rozwoju PNO. Dokładna częstość występowania przewlekłej niewydolności oddechowej nie jest znana. Według różnych autorów, i w zależności od charakterystyki badanej populacji, częstość występowania PNO i zapotrzebowania na tlenoterapię u chorych na POChP waha się w granicach 2-80% [62, 63]. Wiadomo, że wystąpienie przewlekłej hipoksemii w chorych na POChP wpływa niekorzystnie na funkcję mięśni szkieletowych, prowadzi do zmniejszenia tolerancji wysiłku, wiąże się ze spadkiem jakości życia, oraz zwiększa ryzyko zgonu [64]. Narastanie hipoksemii u chorych z PNO jest predyktorem zgonu [65], podobnie jak wystąpienie całkowitej niewydolności oddechowej [66, 67]. Uznaną metodą leczenia chorych na POChP z PNO jest DLT [1, 68]. Metoda ta,

wprowadzona do praktyki klinicznej 40 lat temu, ma udowodnioną skuteczność w zakresie poprawy rokowania chorych z PNO, redukcji nadciśnienia płucnego, poprawy tolerancji wysiłku, korzystnego wpływu na jakość snu i funkcje psychiczne [71-76]. Wydaje się, że w związku z wydłużającym się czasem przeżycia chorych na POChP oraz starzeniem się społeczeństwa liczba chorych z PNO korzystających z opieki ośrodków DLT będzie rosła.

Chorzy zakwalifikowani do DLT, pozostający pod opieką Ośrodka Tlenoterapii Domowej, podlegają regularnej ocenie w czasie wizyt w ośrodku. Aktualnie standardem monitorowania chorych, przewidzianym przez procedurę DLT, jest gazometria krwi włośniczkowej wykonywana każdorazowo przy wizycie w ośrodku. Dodatkowo, okresowej kontroli podlega morfologia krwi obwodowej, spirometria oraz Rtg klatki piersiowej. Gazometria krwi włośniczkowej pozwala na ocenę trendu progresji niewydolności oddechowej, tolerancji i skuteczności tlenoterapii. Parametry gazometryczne ulegają jednak szybkim zmianom, np. pod wpływem zmęczenia pacjenta związanego z koniecznością dotarcia do ośrodka DLT. Nie zawsze możliwości techniczne ośrodka pozwalają na ocenę gazometryczną bez tlenoterapii i w jej trakcie. Ponadto, na wynik gazometrii włośniczkowej wpływ może mieć wiele dodatkowych czynników, takich jak np. zaburzenia perfuzji obwodowej. Dlatego gazometria krwi włośniczkowej tylko w ograniczonym stopniu i pośrednio (np. poprzez ocenę stężenia HCO_3) daje wgląd w nasilenie zaburzeń gazometrycznych w okresie pomiędzy wizytami. Lekarz ośrodka DLT nie dysponuje obiektywnym narzędziem, pozwalającym na ocenę nasilenia niewydolności oddechowej w dłuższej perspektywie czasu. Jest to o tyle istotne, że aktualnie w ofercie DLT w ramach świadczeń refundowanych znajduje się tylko stacjonarne źródło tlenu. Jednocześnie, aktualne zalecenia podkreślają, że korzyści długofalowe z DLT występują przy czasie tlenoterapii przekraczającym 15 godzin w ciągu doby [68]. Stawiamy więc pacjentom dość wygórowane wymagania co do czasu korzystania z tlenoterapii. Badania pokazują, że mniej niż połowa chorych rzeczywiście stosuje się do tego zalecenia [88], co potwierdzają dane z prezentowanego badania. Tak więc lekarz ośrodka DLT nie dysponuje informacją o nasileniu hipoksemii, jakiej rzeczywiście doświadcza pacjent w okresie pomiędzy wizytami w ośrodku, i może tylko pośrednio wnioskować o jej występowaniu na podstawie oceny przestrzegania zaleceń w oparciu o np. odczyt licznika czasu

pracy koncentratora. Użytecznym klinicznie narzędziem byłby biomarker, korelujący z nasileniem niewydolności oddechowej, i tym samym dający pogląd na zaawansowanie zaburzeń gazometrycznych w dłuższej perspektywie czasu niż gazometria krwi włośniczkowej.

Chorzy na POChP z PNO charakteryzują się wysokim ryzykiem zgonu. Mediana przeżycia w tej grupie chorych według różnych źródeł wynosi 2 do 3 lat [100,101]. Opublikowano szereg prac podejmujących próbę identyfikacji czynników wpływających na rokowanie chorych w DLT. Szereg parametrów pulmonologicznych wskazuje na pogarszające się rokowanie. Są to m.in. parametry spirometryczne, narastanie hipoksemii, hiperkapnia wskazująca na osłabienie mięśni oddechowych jak również hipokapnia będąca wykładnikiem narastającej duszności i hiperwentylacji [98,100,107,113]. Udowodniono również, że ryzyko zgonu chorych w DLT zależy w dużej mierze od czynników nie związanych bezpośrednio z zaawansowaniem choroby płuc. Wskazuje się na znaczenie prognostyczne parametrów hematologicznych i biochemicznych, jak również licznych chorób współistniejących [111,118,119]. Tak więc liczba czynników wpływających na przeżycie chorych w DLT jest znaczna. Nasilenie niewydolności oddechowej w ocenie gazometrycznej nie odzwierciedla w pełni stanu zdrowia pacjenta, ani nie pozwala na prognozowanie co do jego dalszych losów. Liczna współchorobowość przyczynia się do zwiększenia umieralności. Konieczne jest różnicowanie powikłań samej POChP oraz chorób współistniejących, i wdrożenie właściwej, wielospecjalistycznej opieki. Jest to tym większa odpowiedzialność lekarza ośrodka DLT, że z racji niskiego poziomu sprawności chorzy często nie są w stanie dotrzeć do szerokiego grona innych specjalistów. Na lekarzu ośrodka DLT spoczywa zatem ciężar identyfikowania istotnych problemów zdrowotnych, rozpoznawania zagrożeń i pomoc chorym w uzyskaniu opieki odpowiedniego specjalisty. Dodatkową rolą lekarza ośrodka DLT jest rozpoznanie zbliżającego się schyłku życia chorego i zapewnienie optymalnej opieki w tym okresie. W warunkach opieki ambulatoryjnej jednak rozbudowana analiza licznych parametrów klinicznych i laboratoryjnych często nie jest możliwa. Dlatego dobór odpowiedniego biomarkera lub ograniczonego panelu biomarkerów prognostycznych pozwoliłby na identyfikację chorych doświadczających progresji choroby zasadniczej, PNO i chorób współistniejących, i obarczonych wysokim ryzykiem zgonu. MR-proADM,

jako uniwersalny marker stresu krążeniowo-oddechowego o szerokiej ekspresji w tkankach płuc [151,157], wydawał się obiecujący do tego celu. W szeregu publikacji wykazano podwyższone stężenia MR-proADM u chorych na POChP w okresie zaostrzenia, ale również w stabilnym okresie choroby [169,170]. Co więcej, wykazano, że wzrost stężenia MR-proADM indukowany jest hipoksją [168], również o niewielkim i chwilowym nasileniu, jak np. w przebiegu wysiłkowej desaturacji [172].

Powyższe obserwacje były powodem podjęcia próby określenia przydatności MR-proADM jako biomarkera nasilenia niewydolności oddechowej oraz czynnika prognostycznego u chorych na zaawansowaną POChP z PNO, korzystających z DLT.

6.2. Dobór grupy

Pacjenci włączeni do badania mieli ustalone rozpoznanie POChP na podstawie wytycznych GOLD oraz PTChP, tj. spełniali kryterium spirometryczne utrwalonej obturacji w spirometrii wykonanej po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela. Chorzy z grupy badanej, z rozpoznaniem PNO, korzystający z DLT, rekrutowani byli spośród pacjentów ośrodka DLT. Chorzy z grupy kontrolnej rekrutowani byli spośród pacjentów Kliniki Pulmonologii, skierowanych do szpitala w celu kwalifikacji do DLT, którzy nie spełnili kryteriów kwalifikacji, to znaczy na podstawie gazometrii krwi tętnicznej lub włósniczkowej wykluczono u nich PNO i potrzebę stosowania tlenoterapii. Wszyscy chorzy w momencie włączenia do badania byli w stabilnym okresie choroby. Terapia POChP w grupie badanej i kontrolnej była prowadzona w sposób typowy, zgodnie z aktualnymi wytycznymi GOLD. Terapii nie modyfikowano w okresie bezpośrednio poprzedzającym włączenie do badania.

Intencją prezentowanego badania było zweryfikowanie przydatności MR-proADM jako biomarkera nasilenia niewydolności oddechowej i ryzyka zgonu u chorych na POChP z PNO, w warunkach „*real-life study*”. Dlatego przy doborze grupy zastosowano kryteria wykluczenia eliminujące tylko tych chorych, u których inny, znany silny czynnik mógł przeważająco wpływać na stężenie badanego biomarkera, jak np. choroby infekcyjne w ciągu ostatniego miesiąca czy zdekompensowana niewydolność serca. Celowo nie eliminowano chorych z innymi, stabilnymi przewlekłymi schorzeniami współistniejącymi, aby grupa włączona do badania

odzwierciedlała w miarę możliwości populację chorych, z którymi w praktyce styka się lekarz ośrodka DLT. Jest to grupa chorych obarczona licznymi chorobami współistniejącymi. Jak wiadomo z wcześniejszych publikacji, na stężenie MR-proADM mogą wpływać różnorodne czynniki, w tym choroby współistniejące powszechnie spotykane u chorych z zaawansowaną POChP, takie jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroby sercowo-naczyniowe [174-176]. Tym bardziej interesujące było, jak istotny jest wśród nich wpływ niewydolności oddechowej, oraz czy w grupie obciążonej liczną współchorobowością MR-proADM wykaże się wartość prognostyczną.

Grupa włączona do prezentowanego badania jest stosunkowo niewielka (badana n=40, kontrolna n=20). Badanie zaplanowano jako projekt dotyczący specyficznej grupy chorych, z PNO, a jednocześnie bez ciężkich lub zdekompensowanych chorób współistniejących, które mogłyby wpływać na stężenie badanego biomarkera. Grupa kontrolna natomiast rekrutowana była spośród chorych, u których zaawansowanie zaburzeń spirometrycznych oraz nasilenie objawów sugerowało ewentualną potrzebę tlenoterapii domowej, jednak gazometria krwi tętnicznej wykluczyła u nich występowanie PNO. Taki dobór grupy kontrolnej miał na celu uzyskanie do porównania grupy chorych o podobnym nasileniu dolegliwości i zaawansowaniu zaburzeń spirometrycznych w przebiegu POChP do chorych z grupy badanej. Stąd wynikło ograniczenie liczności grupy, podyktowane długim czasem rekrutacji (przyjęte kryteria wykluczenia eliminowały z udziału w badaniu znaczną część pacjentów ośrodka DLT, zwłaszcza chorych często doświadczających zaostrzeń choroby oraz wymagających systemowej sterydoterapii; podobne zjawisko dotyczyło grupy kontrolnej). Jednocześnie zakładany czas obserwacji przeżycia wymuszał zakończenie rekrutacji w ramach czasowych badania. Dodatkowym ograniczeniem był znaczny koszt oznaczenia MR-proADM.

Grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie w zakresie parametrów klinicznych opisujących zaawansowanie POChP i nasilenie objawów (kategoria spirometryczna wg GOLD, punktacja CAT, skala mMRC, parametry spirometryczne), co potwierdza podobieństwo kliniczne chorych z obu grup. Grupy różniły się istotnie parametrami gazometrycznymi, co potwierdza uzyskanie zakładanej różnicy pomiędzy grupami związanej z występowaniem PNO.

Obserwację przeżycia prowadzono przez 12 miesięcy od zakończenia rekrutacji do badania. Według danych literaturowych wystąpienie PNO istotnie pogarsza rokowanie chorych na POChP, a mediana przeżycia chorych w DLT wynosi 2 do 3 lat [67,100,101]. Dlatego przyjęty czas obserwacji obejmuje okres reprezentatywny dla oceny czynników wpływających na przeżycie chorych z PNO. W tym samym okresie jednak w grupie kontrolnej zanotowano 2 zgony, co uniemożliwia wygenerowanie modelu analizy wieloczynnikowej dla tej grupy, a tym samym bezpośrednio porównanie czynników wpływających na przeżycie u chorych z zaawansowaną POChP z i bez PNO. Możliwe jest jedynie pośrednie wnioskowanie o zróżnicowaniu czynników warunkujących przeżycie w obu grupach.

6.3. Omówienie wyników

6.3.1. Ocena kliniczna chorych włączonych do badania

W badaniu przeprowadzono szeroką ocenę kliniczną uczestników, wykraczającą poza standardową ocenę przewidzianą procedurą tlenoterapii domowej. Procedura DLT zakłada wizytę kontrolną raz na 3 miesiące, w czasie której wykonywana jest gazometria krwi włosniczkowej. Ponadto, raz na pół roku przewiduje się wykonanie morfologii krwi obwodowej i spirometrii, oraz raz na rok Rtg klatki piersiowej. Szerszy zakres badań, zrealizowany w bieżącym projekcie miał na celu określenie związków pomiędzy badanym biomarkerem (MR-proADM) a laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego, prozakrzepowego, niewydolności serca, jak również identyfikację czynników wpływających na przeżycie chorych w badanej grupie. Z tego też powodu szczegółowo zebrano dane dotyczące występowania chorób współistniejących. Spośród badań czynnościowych płuc wykonano spirometrię, po inhalacji leków rozszerzających oskrzela. Wykonanie bodypletyzmografii i DLCO, jakkolwiek mogłoby dostarczyć interesujących danych klinicznych, dla wielu chorych z PNO jest zbyt trudne. Podobnie wielu chorych z PNO nie jest w stanie wykonać testu 6-minutowego chodu. Z tego względu zrezygnowano z poszerzenia oceny czynnościowej. Gazometrię krwi włosniczkowej pobierano u chorych w spoczynku, bez tlenoterapii. Gazometria tętnicza jest badaniem dokładniejszym, i większość autorów w pracach dotyczących DLT posługuje się właśnie parametrami gazometrii krwi tętniczej. Jednak w praktyce ośrodka DLT badaniem realnie

wykorzystywanym jest gazometria włóścikowa. Gazometria krwi tętniczej jest procedurą bardziej inwazyjną, obarczoną ryzykiem powikłań związanych z nakłuciem tętnicy. Ponadto, wielu chorych korzystających z DLT otrzymuje leczenie przeciwwkrzepliwie ze wskazań kardiologicznych, a w takiej sytuacji wykonanie gazometrii tętniczej wymagałoby wcześniejszego przerwania terapii. Z tego względu gazometria krwi tętniczej wykonywana jest w ramach kwalifikacji do DLT, natomiast przy kolejnych wizytach do oceny parametrów gazometrycznych bezpieczna i wystarczająca wydaje się gazometria włóścikowa. Ze względu na charakter projektu, mający odzwierciedlać codzienną praktykę kliniczną, u uczestników badania wykonywano gazometrię włóścikową. Do silnych stron przedstawionego badania należy z pewnością obiektywna ocena stosowania się chorych do zaleceń tlenoterapii na podstawie odczytu liczników koncentratorów tlenu w domu chorych. W wielu pracach dotyczących DLT autorzy opierają ocenę współpracy chorych jedynie na badaniu ankietowym, które, jak pokazują doświadczenia (Nasiłowski i wsp. [88], również doświadczenia własne) nie są wiarygodne.

W grupie badanej było 25 mężczyzn (62,5%) i 15 kobiet (37,5%). W grupie kontrolnej było 12 kobiet (60%) i 8 mężczyzn (40%). Grupy badana i kontrolna nie różniły się istotnie udziałem osób obu płci. Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 66,3 (48 - 85), w grupie kontrolnej 67,45 (55- 85), grupy te nie różniły się istotnie wiekiem. Taka struktura grupy odpowiada danym z aktualnych publikacji dotyczących chorych z DLT [113]. Podkreśla się, że wśród aktualnie leczonych chorych w DLT wzrasta odsetek kobiet, oraz że chorzy obecnie rozpoczynający tlenoterapię domową są starsi w porównaniu do uczestników badań NOTT i Medical Research Council Working Party [89]. W obu badaniach odsetek mężczyzn przekraczał 70%. Ponadto, w badaniu MRC rekrutowano chorych młodszych niż 70 lat [69,70]. Dlatego istotne jest, aby określić czynniki wpływające na przeżycie chorych w badaniach na grupach chorych odzwierciedlających aktualną strukturę pacjentów ośrodków DLT. Prezentowane badanie spełnia te wymagania.

W grupie badanej 70% chorych miało kategorię spirometryczną GOLD 3 i 4, w grupie kontrolnej 80%. Grupa badana i kontrolna nie różniły się istotnie nasileniem zaburzeń spirometrycznych. Łącznie 7 chorych nie było w stanie wykonać

poprawnego badania spirometrycznego z manewrem natężonego wydechu. Spirometria z manewrem natężonego wydechu jest badaniem wymagającym wysiłku, wielu chorych z zaawansowaną POChP nie jest w stanie wykonać go poprawnie ze względu na zły ogólny stan sprawności i duszność. Badania takie jak bodypletyzmografia, DLCO i test 6 minutowego chodu, które stanowią cenne uzupełnienie oceny pulmonologicznej, u wielu chorych korzystających z DLT nie są możliwe do przeprowadzenia, i z tego powodu zrezygnowano z nich w prezentowanym badaniu.

W grupie badanej stwierdzono istotnie niższe pO_2 i SO_2 oraz istotnie wyższe pCO_2 i HCO_3 w porównaniu z grupą kontrolną. Niewydolność oddechową definiuje się jako obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej poniżej 60mmHg. Ponadto, w grupie badanej znalazło się 14 osób (35%) z całkowitą (hiperkapniczną) niewydolnością oddechową. Stwierdzone różnice w parametrach gazometrycznych wynikają z przyjętej metodyki (grupa badana – z rozpoznaniem PNO, w tym hiperkapnicznej, grupa kontrolna – bez PNO) i potwierdzają prawidłowo przeprowadzoną rekrutację do obu grup.

W grupie badanej zweryfikowano czas stosowania tlenoterapii w ciągu doby. Wszyscy chorzy korzystający z DLT otrzymali zalecenie korzystania z DLT przez min. 15 godzin na dobę, w tym przez całą noc. Rzeczywisty czas tlenoterapii został obliczony na podstawie odczytu liczników czasu pracy koncentratorów tlenu, dokonywanych przez pielęgniarki wizytujące chorych w domu. Średni czas tlenoterapii w ciągu doby wynosił 13,46 godz i wahał się od 4 godz/d do 24 godz/d. Ocena rzeczywistego czasu stosowania tlenoterapii jest istotną wartością prezentowanego badania. W wielu pracach dotyczących DLT współpracę pacjentów ocenia się jedynie na podstawie badań ankietowych – czasu tlenoterapii deklarowanego przez chorych. Metoda ta nie jest wiarygodna. Udowodniono, że chorzy najczęściej przeszacowują czas korzystania z tlenu w ciągu doby [87] W rzeczywistości mniej niż połowa chorych stosuje się do zaleceń co do czasu tlenoterapii. Odsetek ten jest najwyższy na początku leczenia i spada z czasem [88]. Podobną obserwację przyniosło aktualne badanie. Liczba osób faktycznie wypełniających zalecenia co do czasu tlenoterapii w ciągu doby wynosiła 19, co stanowi 47% grupy badanej. Jednak w analizach dotyczących przeżycia nie stwierdzono związku pomiędzy przeżyciem chorych z grupy badanej a stosowaniem

się lub nie do zaleceń min 15 godz. tlenoterapii w ciągu doby. Jest to ciekawa obserwacja, która koresponduje z niedawnym doniesieniem o braku korzyści co do przeżycia u chorych korzystających z DLT przez 15 godz/d w porównaniu z chorymi stosującymi przerywaną tlenoterapię [90].

Zarówno grupa badana, jak i kontrolna charakteryzowały się dużym nasileniem objawów POChP zarówno wg kwestionariusza CAT, jak i skali mMRC. Średnia punktacja CAT w grupie badanej wynosiła 21,7 pkt (6-36), w grupie kontrolnej 22,7 (9-34), przy czym za punkt odcięcia dla nasilonych objawów choroby przyjmuje się próg 10 pkt [19]. Mediana punktacji w skali mMRC wynosiła 2 w grupie badanej, 3 w grupie kontrolnej. Jak przedstawiono powyżej, wynika to ze specyfiki rekrutowanej grupy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w nasileniu objawów pomiędzy grupą badaną i kontrolną, co potwierdza spełnienie założenia o podobieństwie obu grup w zakresie nasilenia dolegliwości związanych z POChP.

Przeanalizowano występowanie chorób współistniejących w grupie badanej i kontrolnej. Chorzy z grupy badanej, pomimo podobnego zaawansowania POChP, obciążeni byli istotnie większą liczbą chorób współistniejących. Częściej niż u chorych bez PNO występowały u nich cukrzyca, otyłość, osteoporoza, nadciśnienie płucne, zmiany śródmiąższowe płuc, nadkrwistość oraz nadciśnienie tętnicze. Częstość występowania większości chorób współistniejących u chorych włączonych do badania jest zbliżona do statystyk opisywanych w literaturze. W prezentowanym badaniu nadciśnienie tętnicze stwierdzano u 45% chorych z grupy badanej. Według różnych autorów, nadciśnienie tętnicze występuje u 28,5 – 64,7% chorych [28-30]. W grupie badanej częstość występowania nadciśnienia tętniczego lokuje się przy górnej granicy opisywanych częstości występowania. Niewydolność serca opisywano u 12 – 28% chorych na POChP [185,186]. W grupie kontrolnej niewydolność serca stwierdzono u 30% chorych. W grupie badanej cechy niewydolności serca stwierdzano u 50% chorych, co może być związane z wyższą częstością występowania nadciśnienia płucnego i rozwojem tzw. „serca płucnego” u chorych z PNO. Nadciśnienie płucne według danych literaturowych występuje u 5-40% ogółu pacjentów z POChP [187,188]. Częstość występowania nadciśnienia płucnego w grupie kontrolnej wynosiła 45., a w grupie badanej aż 72,5%. Wysoki odsetek chorych z tym powikłaniem wynika prawdopodobnie ze specyfiki rekrutowanych chorych – do obu grup włączani byli chorzy z zaawansowaną

chorobą i dużym nasileniem dolegliwości, a grupa badana obejmowała chorych z PNO. Rozwój nadciśnienia płucnego w przebiegu POChP związany jest z kilkoma mechanizmami patofizjologicznymi, w tym ze skurczem naczyń płucnych w odpowiedzi na hipoksję, co tłumaczy tak wysoką częstość tego powikłania w grupie badanej [189]. Rozpowszechnienie choroby niedokrwiennej serca było porównywalne w obu grupach (grupa badana – 35%, grupa kontrolna – 40%). Dane te korespondują z danymi literaturowymi. W badaniu Brekke i wsp. u 28% badanych chorych z POChP w zapisie EKG zidentyfikowano cechy przebytego niedokrwienia mięśnia sercowego [190]. Jednocześnie, tylko 30% z tych chorych miało wcześniej postawione rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca. Częstość występowania zmian śródmiąższowych płuc u chorych z grupy badanej wynosiła 12,5%, co koresponduje z wcześniejszymi doniesieniami (Waschko i wsp. opisali występowanie zmian śródmiąższowych w płucach u 8% chorych na POChP [191]). W grupie kontrolnej nie zidentyfikowano żadnego chorego z wywiadem zmian śródmiąższowych w płucach. Być może zjawisko to wynika z faktu, że chorzy włączeni do grupy kontrolnej byli kierowani do Kliniki Pulmonologii z innych ośrodków, w tym z opieki ambulatoryjnej, i w grupie tej mniej chorych miało dostępne wyniki tomografii komputerowej klatki piersiowej. Rozpowszechnienie występowania cukrzycy w grupie badanej (32,5%) jest zbliżone do danych ze skringu w kierunku cukrzycy u chorych na POChP [192]. Natomiast w grupie kontrolnej częstość występowania cukrzycy była istotnie niższa, co prawdopodobnie wynika z jej niedoszacowania na skutek mniejszego wglądu w dokumentację medyczną dotyczącą schorzeń innych niż pulmonologiczne. W grupie badanej również istotnie częściej niż w kontrolnej stwierdzano otyłość (32,5% vs 5%). Według różnych opracowań, częstość występowania otyłości wśród chorych na POChP waha się od 18 do nawet 54% [193]. Zaobserwowano najwyższą częstość występowania otyłości u chorych na POChP z łagodnymi zaburzeniami obturacyjnymi i jej spadek wraz z postępującym zaawansowaniem choroby [194]. Stoi to w sprzeczności z obserwacjami z prezentowanego badania. Prawdopodobnie znaczna liczba chorych otyłych w grupie badanej wynika z dużego obciążenia chorobami współistniejącymi, niskiego poziomu sprawności i siedzącego trybu życia tych chorych. Nadkrwistość stwierdzano u 22,5% chorych z grupy badanej. Zaburzenia tego nie zaobserwowano u chorych z grupy kontrolnej. Rozwój nadkrwistości w POChP związany jest patofizjologicznie z przewlekłą

hipoksemią, co tłumaczy, dlaczego nie stwierdzano jej u chorych bez PNO. W aktualnych pracach częstość występowania nadkrwistości u chorych na POChP ocenia się na ok. 6% [56]. W prezentowanym badaniu uwzględniono wystąpienie nadkrwistości kiedykolwiek w przebiegu choroby, nie jedynie w momencie włączenia do badania. Stąd wynika tak wysoka częstość występowania tego zaburzenia. Niedokrwistość typu chorób przewlekłych jest obecnie częściej stwierdzana u chorych na POChP niż nadkrwistość [110,195]. W badanej populacji częstość występowania niedokrwistości nie różniła się u chorych z i bez PNO, i była porównywalna do danych literaturowych. U 12,5% chorych z grupy badanej współwystępował obturacyjny bezdech senny, co odpowiada częstości opisywanej przez innych autorów [196]. U chorych włączonych do badania stwierdzono natomiast istotnie niższą częstość występowania osteoporozy niż wynika to z dotychczasowych doniesień. U chorych na POChP współwystępowanie osteoporozy dotyczy 24-69% [197]. W prezentowanym badaniu 12,5% chorych z PNO miało rozpoznaną osteoporozę, natomiast żaden z chorych włączonych do grupy kontrolnej nie miał takiego rozpoznania. Ponieważ ryzyko osteoporozy u chorych z POChP wzrasta wraz ze spadkiem FEV1 [197], w grupie chorych z zaawansowaną POChP można by spodziewać się większego rozpowszechnienia tego schorzenia. Podobnie, opisywana w literaturze częstość występowania zaburzeń rytmu u chorych na POChP wynosi około 16 – 23% [30, 31]. Badani chorzy jednak charakteryzowali się niższą częstością występowania zaburzeń rytmu. Ponieważ w prezentowanym badaniu dane dotyczące chorób współistniejących były uzyskiwane w oparciu o dostępną dokumentację medyczną, również z innych placówek opieki zdrowotnej, prawdopodobnie niska stwierdzona częstość wspomnianych chorób towarzyszących wynika po części z braków w dostępnej dokumentacji, ale po części również ze zbyt rzadkiego rozpoznawania tych schorzeń. Nasuwa to refleksję o konieczności uwzględnienia w codziennej praktyce klinicznej również oceny występowania najczęstszych schorzeń współistniejących z POChP.

W ostatnich latach podkreśla się ogólnoustrojowy charakter POChP oraz istotną rolę obciążenia licznymi chorobami współistniejącymi w tej grupie chorych. Wśród chorych na POChP obciążenie chorobami przewlekłymi jest większe niż w populacji ogólnej [22] i wzrasta wraz z zaawansowaniem POChP. W prezentowanym badaniu szczególnie chorzy z PNO charakteryzowali się liczną współchorobowością.

Zaobserwowane częstości występowania chorób towarzyszących w grupie pacjentów korzystających z DLT były wyższe niż opisano dla ogółu chorych na POChP. Również w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, pacjenci z PNO charakteryzowali się częstszym występowaniem licznych schorzeń. Wydaje się więc, że chorzy na POChP z PNO charakteryzują się większym obciążeniem chorobami przewlekłymi nie tylko w porównaniu do populacji ogólnej, ale również do innych chorych na POChP.

6.3.2. Analiza stężeń MR-proADM

W prezentowanym badaniu stężenia MR-proADM w całej grupie włączonej do badania wynosiły średnio 0,796 nmol/l (0,364 – 1,923 nmol/l), w grupie chorych z PNO 0,788 nmol/l (0,429 – 1,284), a w grupie kontrolnej 0,812 nmol/l (0,364 – 1,923). Dla użytego testu (MR-proADM BRAHMS Kryptor) zakresy wartości referencyjnych wynoszą 0,21 – 0,57 nmol/l [174]. Poziomy stężenie stwierdzone u badanych pacjentów były więc wyższe niż w populacji zdrowej.

Opublikowano szereg prac dotyczących stężeń MR-proADM u chorych na POChP. Zuur-Telgen i wsp. stwierdzili, że u chorych na POChP w stabilnym okresie choroby definiowanym jako brak zaostrzenia choroby, potrzeby antybiotykoterapii lub sterydoterapii systemowej w ciągu ostatnich 4 tygodni, >99% badanych wykazuje stężenie MR-proADM wyższe niż zdrowa populacja [170]. W innych pracach dotyczących chorych na POChP w stabilnym okresie choroby raportowano zakresy stężeń takie jak 0.66 (0.49–0.95) [169] lub 0.60 (0.48–0.79) nmol/l [198], przy czym autorzy przytoczonych prac posługiwali się metodą oznaczania MR-proADM taką jak w prezentowanej pracy. Tak więc stężenia MR-proADM u chorych w prezentowanym badaniu były wyższe w porównaniu do zaobserwowanych przez innych autorów, badających MR-proADM w stabilnym okresie choroby. Nie jest jednak jasne, czy zaobserwowane wyższe stężenia badanego biomarkera związane są z zaawansowaniem lub nasileniem objawów POChP. Do badania własnego włączano wybiórczo chorych z zaawansowaną chorobą i nasilonymi objawami, w odróżnieniu od innych autorów, którzy rekrutowali chorych w różnych stadiach choroby. W prezentowanej pracy zaobserwowano dodatnią korelację MR-proADM z FEV1 wyrażonym jako % wartości należnej oraz ujemną korelację z zaawansowaniem zaburzeń spirometrycznych wg GOLD. Koresponduje to z obserwacją Stolz i wsp., którzy opisali najwyższe stężenia MR-proADM u chorych

w kategorii spirometrycznej GOLD 2 i spadek stężeń u chorych w kategorii 3 i 4 [169], aczkolwiek pomiary w tej pracy zostały przeprowadzone u chorych w zaostrzeniu choroby. W badaniu dotyczącym chorych z różnymi rozpoznaniem pulmonologicznymi (w tym 46% POChP) nie potwierdzono związku MR-proADM z występowaniem zaburzeń obturacyjnych w spirometrii [199]. Powyższe obserwacje oraz wyniki badania własnego sugerują wpływ innych niż nasilenie obturacji czynników wpływających na wzrost stężeń MR-proADM. W badaniu własnym nie zaobserwowano również związku pomiędzy stężeniami MR-proADM a nasileniem objawów POChP wyrażonym jako punktacja CAT i nasilenie duszności w skali mMRC. Wydaje się zatem, że wpływ innych czynników, niezwiązanych bezpośrednio z POChP, takich jak np. liczna współchorobowość u rekrutowanych chorych, spowodował uzyskanie wyników wyższych niż u innych autorów.

W dostępnej literaturze nie znaleziono prac dotyczących oznaczeń MR-proADM u chorych z zaawansowaną niewydolnością oddechową. Vizza i wsp. analizowali stężenia adrenomedulliny u chorych z zaawansowanymi chorobami płuc, w tym POChP, i zaobserwowali jej istotnie podwyższone stężenia. Jednak w tym badaniu autorzy oznaczali ADM, nie MR-proADM i posługiwali się inną metodą oznaczeń, co uniemożliwia bezpośrednie porównywanie uzyskanych wyników [168]. W badaniu Stolz i wsp. wyższe stężenie MR-proADM identyfikowało chorych z wysiłkową desaturacją, co sugeruje odpowiedź w zakresie stężenia biomarkera na niedotlenienie. Jednak do tego badania włączono chorych bez spoczynkowej hipoksemii, a zakres stężeń MR-proADM u chorych doświadczających desaturacji przy wysiłku wynosił 0.636 (0.505-0.855) nmol/l, a więc był niższy niż u badanych chorych [172].

Stężenia MR-proADM opisywane u chorych w okresie zaostrzenia choroby są istotnie wyższe niż w okresie stabilnym. Na przykład, Stolz i wsp. podają zakres stężeń 0,84 (0,59 – 1,22) nmol/l zaobserwowany u chorych w czasie zaostrzenia choroby [169]. Tak więc, stężenia badanego biomarkera stwierdzone u chorych w badaniu własnym lokują się pomiędzy zakresami stwierdzanymi przez innych autorów w stabilnym okresie choroby, a stężeniami obserwowanymi w zaostrzeniu. Ponieważ przy rekrutacji do prezentowanego badania wykluczono chorych z

aktualnym lub niedawnym (do miesiąca) zaostrzeniem choroby, musi występować wpływ innych czynników na stężenie MR-proADM.

W prezentowanym badaniu założono, że u chorych na POChP z PNO doświadczających hipoksemii, stężenia MR-proADM będą wyższe niż u chorych bez PNO. Postulowano, że stężenia MR-proADM jako prohormonu indukowanego przez hipoksję będą markerem nasilenia niewydolności oddechowej. Założenie to oparto na przytoczonych powyżej doniesieniach [168, 172]. Stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy MR-proADM a pO_2 , co potwierdza opisywany w przytoczonych powyżej obserwacjach związek z hipoksemią. Ciekawym zjawiskiem jest dodatnia korelacja MR-proADM z pH i ujemna z pCO_2 , co wskazuje na wzrost stężenia MR-proADM w przebiegu hiperwentylacji, związanej z wysiłkiem oddechowym i/lub nasiloną dusznością. W aktualnej pracy nie stwierdzono związku pomiędzy MR-proADM a skalami kwantyfikującymi nasilenie objawów POChP, jednak może to wynikać ze specyfiki rekrutowanej grupy. Inni autorzy wykazali związek pomiędzy dusznością a stężeniem MR-proADM. W pracy dotyczącej chorych z epizodem ostrej duszności udowodniono, że stężenie MR-proADM koreluje z nasileniem duszności [200]. Podobny związek raportowano w pracy dotyczącej związku biomarkerów stresu krążeniowo-oddechowego z poziomem codziennej aktywności fizycznej u chorych na POChP [201].

Pomimo opisanych powyżej korelacji z parametrami gazometrycznymi, po przeprowadzeniu analiz w odniesieniu do całej analizowanej grupy nie stwierdzono istotnych różnic stężeń MR-proADM pomiędzy chorymi z i bez PNO. Również w obrębie grupy badanej, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi stosującymi się do zaleceń 15 godzin tlenoterapii w ciągu doby, a pacjentami, którzy nie stosowali zalecanej tlenoterapii zgodnie z wytycznymi, a więc mogli doświadczać głębszego niedotlenienia niż chorzy współpracujący. Wydaje się więc, że obecność PNO i jej nasilenie nie ma istotnego wpływu na stężenia MR-proADM w analizowanej populacji chorych na POChP. Podejrzewać można istnienie innych niż niewydolność oddechowa czynników wpływających w sposób istotny na stężenie badanego biomarkera. W takiej sytuacji, założenie o możliwości wykorzystania MR-proADM jako biomarkera nasilenia niewydolności oddechowej, nie potwierdziło się. Ponieważ zaobserwowane stężenia MR-proADM były wyższe niż u osób zdrowych oraz niż we wcześniej opisanych grupach chorych na stabilną

POChP, ale zjawisko to nie było związane z hipoksemią, podjęto próbę identyfikacji innych czynników mogących wpływać na badany biomarker. Analizę czynników wpływających na stężenie MR-proADM przeprowadzono w całej grupie chorych włączonych do badania, a występowanie niewydolności oddechowej uwzględniono jako jedną z badanych zmiennych. Z przeprowadzonych analiz wynika, że stężenie MR-proADM, oprócz opisanych powyżej parametrów gazometrycznych, koreluje z wiekiem, liczbą chorób współistniejących, CRP, NT-proBNP i hematokrytem, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [175]. Spośród chorób współistniejących, na wzrost stężeń MR pro-ADM wpływały nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, cukrzyca, udar mózgu w wywiadzie, przewlekła choroba nerek oraz otyłość. W literaturze znaleźć można doniesienia o wpływie wielu chorób przewlekłych na stężenie MR-proADM. U chorych z cukrzycą, poziom tego biomarkera koreluje z odsetkiem hemoglobiny glikowanej [175]. Również otyłość oraz występowanie chorób sercowo-naczyniowych wpływają na stężenia MR-proADM [176-178]. Opisano wzrost stężeń MR-proADM u chorych z nadciśnieniem tętniczym [202]. Wykazano związek stężeń MR-proADM z zaburzeniami rytmu serca, w tym migotaniem przedsionków [203]. U chorych z niewydolnością serca, stężenia MR-proADM korelują z klasą czynnościową wg NYHA [204]. Spośród chorób przewlekłych najsilniejszy wpływ na stężenie MR-proADM wydaje się mieć zaburzona funkcja nerek [175; 179], poprzez wpływ na klirens biomarkera. Na podstawie analizy wieloczynnikowej, w prezentowanym badaniu jako czynniki najsilniej wpływające na stężenie MR-proADM zidentyfikowano wiek, przewlekłą chorobę nerek, cukrzycę oraz nadciśnienie tętnicze. Również w piśmiennictwie podkreślany jest związek stężeń MR-proADM ze współchorobowością u chorych na POChP [157,169,170]. Podsumowując, wydaje się że w grupie chorych na zaawansowaną POChP z PNO MR-proADM nie spełni zakładanej roli biomarkera nasilenia niewydolności oddechowej. Ponadto, z przedstawionych rozważań wynika, że u chorych na zaawansowaną POChP w stabilnym okresie choroby, niezależnie od współistnienia PNO, istnieją silne czynniki niezwiązane z chorobą płuc, które w przeważający sposób wpływają na stężenie badanego biomarkera.

Analizowano również wartość rokowniczą MR-proADM w badanej grupie. W dotychczasowych doniesieniach sugerowano wartość prognostyczną MR-proADM w grupie chorych po przebytych zaostrzeniach POChP [169; 205]. W badaniach

PROMISE-COPD i Enschede wykazano wartość prognostyczną MR-proADM również w stabilnym okresie POCHP [170,198] W prezentowanym badaniu jednak nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi z grupy badanej, którzy zmarli w czasie 12-miesięcznej obserwacji a chorymi którzy przeżyli. W grupie kontrolnej odnotowano 2 zgony, co stanowiło liczbę zbyt małą dla przeprowadzenia wiarygodnych analiz statystycznych co do znaczenia rokowniczego MR-proADM. Brak różnicy stężeń MR-proADM pomiędzy osobami żyjącymi i zmarłymi w grupie badanej może wynikać z małej liczności grupy (autorzy przytoczonych powyżej badań rekrutowali liczniejsze grupy chorych, np. Stolz i wsp, 2008: 167 chorych, Grolmund i wsp.: 469 chorych, badanie PROMISE-COPD: 549 chorych). Ograniczenia rekrutacji do prezentowanego badania przedstawiono powyżej. Ponadto, zaobserwowany brak istotnych różnic w stężeniach MR-proADM pomiędzy osobami żyjącymi i zmarłymi wynikać może z wpływu innych czynników na stężenie biomarkera, takich jak np. choroby współistniejące, które jednak nie przyczyniły się do zgonu chorych w założonym czasie obserwacji. Wyjaśnienie tego zjawiska wymagałoby przeprowadzenia większego badania, rekrutującego, tak jak prezentowane badanie własne, jedynie chorych z zaawansowaną POChP i liczną współchorobowością.

6.3.3. Ocena czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej

Ponieważ nie stwierdzono przydatności MR-proADM jako biomarkera o znaczeniu rokowniczym w badanej grupie, podjęto próbę poszukiwania innych czynników wpływających na przeżycie chorych w grupie badanej. Obserwacje przeżycia chorych włączonych do badania prowadzono przez okres 12 miesięcy po zakończeniu rekrutacji. W grupie chorych z PNO odnotowano w tym okresie 12 zgonów (30%), w grupie kontrolnej 2 zgony (10%). Ilość zgonów w grupie badanej i kontrolnej nie różniła się istotnie, aczkolwiek wynik zbliża się do poziomu istotności statystycznej (test χ^2 NW, $p=0,06$). W pracach innych autorów można znaleźć zbliżone dane co do przeżycia chorych w DLT. W pracy van Cauvenberge i wsp. 25% chorych korzystających z DLT zmarło w czasie rocznej obserwacji [102]. Raportowana mediana przeżycia chorych z PNO korzystających z DLT waha się w zakresie 2-3 lat [100,101]. Dlatego wydaje się, że przyjęty 12-miesięczny czas obserwacji jest wystarczający do oceny przeżycia chorych z PNO i czynników

wpływających na ryzyko zgonu. Natomiast w grupie chorych bez PNO w okresie obserwacji odnotowano 2 zgony. Wynika to prawdopodobnie po części z małej liczności grupy, a po części z lepszego rokowania chorych bez PNO. Wystąpienie PNO u chorych z POChP wiąże się z gorszym rokowaniem [63]. Zanotowane w badaniu własnym różnice w ilości zgonów w obu grupach odzwierciedlają tę różnicę w rokowaniu. Mała liczba zgonów w grupie kontrolnej nie pozwoliła na przeprowadzenie wiarygodnych analiz statystycznych dotyczących czynników wpływających na przeżycie w tej grupie. Dlatego próbę identyfikacji czynników rokowniczych przeprowadzono jedynie w odniesieniu do grupy chorych z PNO.

Ograniczeniem prezentowanego badania był fakt, że chorzy z grupy badanej, czyli korzystający z DLT, rekrutowani byli do badania po różnym czasie korzystania z tlenoterapii. Warunkiem udziału w badaniu było korzystanie z tlenoterapii przez min. 3 miesiące przed włączeniem do projektu, aby wyeliminować chorych o krótkim stażu w DLT i uzyskać homogenną grupę chorych przewlekle leczonych tlenem. Spowodowało to jednak, że w badaniu wzięły udział osoby o niejednokrotnie kilkuletnim stażu w DLT. Może to wpływać na zidentyfikowane czynniki rokownicze. Udowodniono, że u chorych włączanych do programu DLT największa ilość zgonów występuje w ciągu pierwszych 6 miesięcy, a następnie umieralność zmniejsza się [67]. Porównanie czynników wpływających na przeżycie chorych nowo włączonych do programu DLT i chorych długotrwale pozostających w opiece DLT wymagałoby przeprowadzenia badania na większej grupie chorych, w tym nowo zakwalifikowanych do tlenoterapii domowej.

W badanej grupie kobiety charakteryzowały się lepszym rokowaniem. Wśród osób zmarłych były 2 kobiety, co stanowi 16,6% ogółu zgonów. Podobne obserwacje opublikowali inni autorzy [24]. Nie jest jasne, z czego wynika lepsze rokowanie u kobiet z PNO. Postulowano wpływ różnic we współchorobowości. W badaniu TORCH, do którego włączono chorych bez istotnych obciążeń chorobami współistniejącymi, nie zaobserwowano różnic pomiędzy kobietami i mężczyznami jeśli chodzi o przeżycie [206]. Jednak inni autorzy zaobserwowali korzystniejsze rokowanie u kobiet z PNO, którego nie tłumaczyły zaobserwowane różnice w profilu chorób współistniejących u mężczyzn i kobiet [24]. Według innych prac, umieralność z powodu zaawansowanej POChP jest podobna wśród kobiet i mężczyzn, jednak kobiety tracą więcej lat życia w porównaniu z mężczyznami [106]. Tak więc,

znaczenie płci dla rokowania u chorych na POChP z PNO pozostaje tematem dyskusji.

Osoby zmarłe i żyjące w grupie badanej nie różniły się istotnie wiekiem. Przeczy to obserwacjom innych autorów, którzy wykazali, że w grupie chorych z PNO wiek ma znaczenie rokownicze [118]. Rozbieżność ta może wynikać z małej liczności badanej grupy. Stwierdzono natomiast większe nasilenie zaburzeń spirometrycznych (FEV1%, FEV1/FVC), jak również wyższe zaawansowanie wg klasyfikacji GOLD, u chorych, którzy zmarli w czasie 12-miesięcznej obserwacji. Wskaźniki spirometryczne należą do klasycznych czynników rokowniczych w przebiegu POChP. Ich znaczenie udowodniono również w grupie chorych korzystających z DLT. U chorych z PNO wykazano związek pomiędzy spadkiem FEV1 a ryzykiem zgonu [98,107]. Spośród szerokiego panelu analizowanych parametrów laboratoryjnych, jedynie NT-proBNP wykazywał istotną różnicę pomiędzy chorymi żyjącymi i zmarłymi w ciągu 12 miesięcy. NT-proBNP jest wskaźnikiem laboratoryjnym związanym z niewydolnością serca. U osób zmarłych mediana obserwowanych stężeń wynosiła 257 pg/ml (126 - 582), natomiast u osób żyjących 142 pg/ml (66 – 203), przy górnej granicy normy 125 pg/ml. Wskazuje to na istotną komponentę niewydolności serca w grupie osób zmarłych. Niewydolność serca często współwystępuje z POChP, po części ze względu na wspólny czynnik sprawczy, jakim jest palenie tytoniu [207]. Niewydolność serca stanowi problem diagnostyczny i terapeutyczny u chorych na POChP, ze względu na podobną symptomatologię obu chorób, która utrudnia właściwe rozpoznanie. Udowodniono, że chorzy na POChP charakteryzują się wyższym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca niż populacja ogólna, a współwystępowanie POChP i niewydolności serca istotnie zwiększa ryzyko hospitalizacji i zgonu [208,209]. Powyższa obserwacja z badania własnego potwierdza te doniesienia. Co interesujące, żadne z pozostałych parametrów laboratoryjnych, w tym gazometryczne, hematologiczne i MR-proADM nie różniły się istotnie u chorych żyjących i zmarłych z grupy badanej. Nie stwierdzono również różnic w zakresie występowania częściowej i całkowitej niewydolności oddechowej u osób żyjących i zmarłych. Są to obserwacje pozostające w sprzeczności z wcześniejszymi pracami, w których udowodniono znaczenie rokownicze licznych parametrów laboratoryjnych, takich jak CRP, parametry hematologiczne i gazometryczne [100,112,142]. Może to wynikać z przyjętych kryteriów kwalifikacji,

zgodnie z którymi wykluczano z udziału w badaniu osoby z cechami zaostrzenia POChP, jak również z dekompensacją innych chorób przewlekłych, które mogłyby wpływać na wyniki analizowanych parametrów laboratoryjnych.

Osoby zmarłe i żyjące nie różniły się istotnie pod względem ilości godzin tlenoterapii w ciągu doby, jak również stosowania się do zaleceń. Potwierdza to niektóre wcześniejsze doniesienia, w których autorzy sugerują, że czas tlenoterapii w ciągu doby nie ma istotnego wpływu na przeżycie chorych w DLT [67,90] i stoi w sprzeczności do aktualnych wytycznych prowadzenia tlenoterapii domowej [68]. Zagadnienie optymalnego czasu tlenoterapii w ciągu doby wymaga dalszych badań. Chorzy, którzy zmarli w czasie 12 miesięcy obserwacji stosowali większe przepływy tlenu niż osoby, które przeżyły. Wobec braku istotnych różnic w parametrach gazometrycznych, nie można tego zjawiska tłumaczyć głębszą hipoksemią w grupie osób zmarłych. Prawdopodobnie większe zapotrzebowanie na tlenoterapię wynika z większego odczucia duszności spoczynkowej w tej grupie chorych. Nie stwierdzono wprawdzie różnic pomiędzy zmarłymi a żyjącymi jeśli chodzi o nasilenie objawów POChP w teście CAT i skali mMRC, ale wydaje się, że parametry te mogą nie odzwierciedlać dobrze specyficznego uczucia duszności spoczynkowej. Kwestionariusz CAT zawiera szereg pytań, z których tylko część odnosi się do uczucia duszności. Skala mMRC natomiast kwantyfikuje duszność związaną z wysiłkiem, i nie daje możliwości porównania nasilenia dolegliwości chorych odczuwających duszność spoczynkową. Stwierdzenie większego zapotrzebowania na tlenoterapię u osób zmarłych koresponduje z wcześniejszymi obserwacjami na ten temat. Zaobserwowano, że zarówno większe wyjściowe nasilenie duszności, jak i wyższe zapotrzebowanie na tlenoterapię stanowią niekorzystne czynniki prognostyczne [108,113].

Grupa chorych z PNO charakteryzowała się znacznym obciążeniem chorobami współistniejącymi, jak opisano powyżej. Chorzy zmarli i żyjący w grupie badanej nie różnili się liczbą chorób współistniejących, ale stwierdzono różnice w występowaniu poszczególnych schorzeń w obu podgrupach. U osób zmarłych widoczna była tendencja do częstszego występowania osteoporozy, natomiast u osób, które przeżyły, istotnie częściej występowała otyłość.

Na podstawie przeprowadzonej analizy jednoczynnikowej zidentyfikowano kilka czynników istotnie związanych z rokowaniem w grupie badanej. Kobiety miały korzystniejsze rokowanie, jak omówiono powyżej. Korzystne rokowanie wiązało się

również z występowaniem otyłości. Obserwacja ta pokrywa się z wcześniejszymi doniesieniami, i określana jest w literaturze jako „paradoks otyłości” . Zaobserwowano, że chorzy na POChP do pewnego stopnia zaawansowania otyłości charakteryzują się lepszym rokowaniem [210]. Dopiero wzrost BMI >40 kg/m² wiąże się ze wzrostem umieralności [211]. Ponadto, korzystny wpływ na rokowanie wydaje się mieć rozpoznanie nadciśnienia tętniczego. Przyczyna tej obserwacji nie jest jasna. Nadciśnienie tętnicze należy do chorób najczęściej współistniejących z POChP [212]. W dotychczasowych doniesieniach raportowano zwiększone ryzyko hospitalizacji i zgonu w ciągu 5 lat u chorych na POChP ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym [119]. Wydaje się zatem, że obserwacja z badania własnego odzwierciedla raczej grupę chorych, u których rozpoznano chorobę współistniejącą, i świadczy jedynie o dobrym całościowym poziomie opieki lekarskiej u tych chorych. Zjawisko to wymaga dokładniejszego wyjaśnienia w dedykowanym do tego badaniu.

Gorszym rokowaniem w badaniu własnym charakteryzowali się natomiast chorzy z osteoporozą. Ponieważ częstość występowania osteoporozy wzrasta wraz ze spadkiem FEV1 [197], chorzy na zaawansowaną POChP obarczeni są szczególnym ryzykiem wystąpienia tego schorzenia. Wystąpienie osteoporozy istotnie pogarsza jakość życia chorych, a także może powodować dalszą progresję zaburzeń czynności płuc [213]. Jak wykazało prezentowane badanie, pogarsza również rokowanie chorych z zaawansowaną POChP. Wydaje się, że szczególnie w grupie chorych z PNO zasadne jest aktywne wykrywanie i wczesne leczenie tego schorzenia. Gorsze rokowanie wiązało się również z występowaniem cech niewydolności serca wyrażonych jako wzrost NT-proBNP, większym zaawansowaniem zaburzeń spirometrycznych wg klasyfikacji GOLD, oraz większym spoczynkowym zapotrzebowaniem na tlen. Znaczenie tych zmiennych dla rokowania chorych na POChP omówiono powyżej. Na podstawie zmiennych zidentyfikowanych jako istotnie związane z rokowaniem u chorych z grupy badanej, skonstruowano model analizy wieloczynnikowej. Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono, że zmiennymi najsilniej związanymi z 12-miesięcznym przeżyciem w grupie badanej jest stężenie NT-proBNP (którego wzrost wiązał się z niekorzystnym rokowaniem) oraz nadciśnienie tętnicze (którego rozpoznanie wiązało się z większą szansą na przeżycie w badanej grupie chorych). Obserwacje powyższe wskazują, że o przeżyciu chorych na POChP korzystających

z DLT decydują nie tylko wykładniki zaawansowania choroby płuc i zapotrzebowania na tlenoterapię, ale również w istotnym stopniu choroby współistniejące. Aktywne wykrywanie chorób towarzyszących POChP i zapewnienie właściwej wielospecjalistycznej opieki nad chorymi z PNO może wpłynąć korzystnie na ich rokowanie.

6.4. Podsumowanie

Chorzy na POChP w stadium PNO, korzystający z DLT, stanowią szczególną grupę chorych, obciążoną licznymi chorobami współistniejącymi. Znaczenie rokownicze w tej grupie chorych mają wykładniki zaawansowania choroby płuc, jak również występowanie niektórych chorób współistniejących. MR-proADM, jako wskaźnik biochemiczny odzwierciedlający stres krążeniowo-oddechowy, koreluje z parametrami spirometrycznymi oraz gazometrycznymi, opisującymi nasilenie choroby płuc i niewydolności oddechowej u chorych na POChP z PNO, korzystających z DLT. Wykazuje również zróżnicowanie w zależności od występowania niektórych chorób współistniejących z POChP. W prezentowanym badaniu jednak nie wykazano jego istotnego zróżnicowania pomiędzy chorymi na zaawansowaną POChP z i bez PNO, jak również nie wykazano jego związku z przeżyciem u chorych korzystających z DLT.

W oparciu o przedstawione w pracy wyniki, nie ma podstaw do rekomendowania oznaczenia MR-proADM jako markera niewydolności oddechowej lub czynnika prognostycznego u chorych na POChP leczonych DLT. Wydaje się natomiast, że w tej szczególnej grupie chorych większe znaczenie kliniczne dla prognozowania przeżycia i optymalizacji opieki ma ocena zaawansowania choroby płuc, jak również identyfikacja chorób współistniejących z POChP.

7. Wnioski

1. Nie stwierdzono związku między stężeniem MR-proADM a występowaniem przewlekłej niewydolności oddechowej u chorych na POChP ani typem przewlekłej niewydolności oddechowej.
2. Stężenie MR-proADM w osoczu wykazuje korelację z niektórymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi stosowanymi do oceny zaawansowania POChP i niewydolności oddechowej (parametry spirometryczne: FEV1%wn, kategoria spirometryczna GOLD; parametry gazometryczne: pH, pO₂, pCO₂).
3. Wykazano, że choroby współistniejące, takie jak cukrzyca i przewlekła choroba nerek oraz wiek pacjenta wywierają istotny wpływ na stężenie MR-proADM.
4. Stężenie MR-proADM w osoczu u chorych na POChP korzystających z przewlekłej tlenoterapii domowej nie znajduje zastosowania jako biomarker zaawansowania niewydolności oddechowej ani jako czynnik prognostyczny.
5. Stwierdzono, że w populacji chorych na POChP z przewlekłą niewydolnością oddechową leczonych tlenoterapią domową, istotnymi czynnikami rokowniczymi są: płeć, zaawansowanie zaburzeń obturacyjnych w spirometrii, zapotrzebowanie na wyższy przepływ tlenu, jak również choroby współistniejące.

8. Streszczenie

Wprowadzenie: Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) należy do najczęstszych schorzeń układu oddechowego. Stanowi również jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Ponadto, POChP często towarzyszą liczne schorzenia współwystępujące, które wpływają na przebieg choroby i leczenie. U wielu chorych postęp POChP doprowadza do rozwoju przewlekłej niewydolności oddechowej (PNO), której wystąpienie istotnie pogarsza rokowanie. Uznaną metodą leczenia w tej grupie chorych jest domowe leczenie tlenem (DLT). Monitorowanie pacjentów korzystających z DLT obejmuje gazometrię włósniczkową wykonywaną przy każdej wizycie w ośrodku DLT, oraz okresowo powtarzane badanie spirometryczne, radiologiczne klatki piersiowej i oznaczenie morfologii krwi obwodowej. Lekarz ośrodka DLT nie dysponuje jednak markerem, który odzwierciedlałby nasilenie niewydolności oddechowej w dłuższej perspektywie czasu. Środkowy fragment proadrenomedulliny (MR-proADM) jest uniwersalnym biomarkerem stresu krążeniowo-oddechowego. Udowodniono jego znaczenie rokownicze u chorych na POChP w stabilnym okresie choroby i w zaostrzeniach, jak również związek z hipoksją. Powyższe rozważania stały się przesłanką do podjęcia próby oceny przydatności MR-proADM jako biomarkera w monitorowaniu chorych na POChP z PNO, leczonych DLT, oraz czynnika prognostycznego w tej grupie chorych.

Cel: Ocena przydatności oznaczenia stężenia MR-proADM w osoczu jako biomarkera niewydolności oddechowej oraz czynnika prognostycznego w monitorowaniu chorych na POChP w stadium PNO, w trakcie DLT.

Materiał i metody: Do badania włączono łącznie 60 osób z rozpoznaniem POChP, w tym 40 osób z PNO leczonych DLT (grupa badana) oraz 20 osób bez PNO, nie spełniających kryteriów kwalifikacji do DLT (grupa kontrolna). Grupy badana i kontrolna nie różniły się wiekiem i zaawansowaniem POChP. Pacjenci w momencie włączenia do badania byli w stabilnym okresie choroby. Kryteriami wykluczenia były zaostrzenie POChP lub inna choroba infekcyjna w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie, konieczność stosowania antybiotyków lub glikokortykosteroidów systemowych w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie, ciężka lub zdekompensowana choroba towarzysząca (w tym niewydolność serca, wątroby lub

nerek oraz czynna choroba nowotworowa). U każdego pacjenta zebrano dane kliniczne (kwestionariusz CAT, skala mMRC, choroby współistniejące). U chorych z grupy badanej zebrano dane odnośnie stosowanej tlenoterapii oraz stosowania się chorych do zaleceń DLT. Wykonano spirometrię, gazometrię krwi włosniczkowej, badania laboratoryjne (morfologia krwi, CRP, D-dimer, NT-proBNP, MR-proADM). Obserwację przeżycia chorych włączonych do badania prowadzono przez 12 miesięcy.

Wyniki: Grupa badana składała się z 25 mężczyzn (62,5%) i 15 kobiet (37,5%), kontrolna z 12 kobiet (60%) i 8 mężczyzn (40%). Średni wiek w grupie badanej wynosił 66,3 (min. 48, max 85, SD 8,39), w grupie kontrolnej 67,45 (min. 55, max 85, SD 7,40). Grupa badana i kontrolna nie różniły się wiekiem i zaawansowaniem POCHP wg GOLD ($p > 0,05$). W grupie badanej istotnie częściej występowały niektóre choroby współistniejące: cukrzyca ($p = 0,01$), nadciśnienie płucne ($p = 0,03$), otyłość ($p = 0,01$), osteoporoza ($p = 0,03$), nadkrwistość ($p = 0,02$) oraz choroba śródmiąższowa płuc ($p = 0,03$), nadciśnienie tętnicze ($p = 0,06$). W grupie badanej w czasie 12 miesięcy obserwacji odnotowano 12 zgonów, w grupie kontrolnej 2 zgony. Mediana stężeń MR-proADM w grupie badanej wynosiła 0,765 nmol/l (Q1 0,573; Q3 0,968), w grupie kontrolnej 0,724 nmol/l (Q1 0,597; Q3 0,905). Nie stwierdzono istotnych różnic stężeń MR-proADM pomiędzy grupą badaną i kontrolną ($p = 0,89$). Również w grupie badanej, nie stwierdzono istotnych różnic stężeń MR-proADM pomiędzy chorymi z częściową i całkowitą PNO, oraz pomiędzy chorymi stosującymi się i nie stosującymi się do zalecenia 15 godzin tlenoterapii w ciągu doby ($p > 0,05$). Stwierdzono związek pomiędzy stężeniem MR-proADM a wiekiem ($p = 0,001$), liczbą chorób współistniejących ($p = 0,0002$), FEV1 ($p = 0,02$), pH ($R = 0,27$, $p = 0,03$), pO₂ ($R = -0,23$, $p = 0,06$) oraz pCO₂ ($R = -0,22$, $p = 0,08$), NT-proBNP ($p = 0,01$) i CRP ($p = 0,01$). Stężenia MR-proADM były również wyższe u chorych z niektórymi schorzeniami współwystępującymi: nadciśnieniem tętniczym ($p = 0,006$), niewydolnością serca ($p = 0,008$), zaburzeniami rytmu serca ($p = 0,06$), cukrzycą ($p = 0,004$), przebytym udarem mózgu ($p = 0,03$), przewlekłą chorobą nerek ($p = 0,01$) i otyłością ($p = 0,03$). Na podstawie analizy wieloczynnikowej, w całej grupie włączonej do badania jako czynniki najsilniej wpływające na stężenie MR-proADM zidentyfikowano wiek, przewlekłą chorobę nerek, cukrzycę. Nie wykazano związku

stężeń MR-proADM z przeżyciem w grupie badanej – chorzy żyjący i zmarli w ciągu 12-miesięcznej obserwacji nie różnili się stężeniami MR-proADM ($p=0,43$). Zidentyfikowano szereg czynników rokowniczych w grupie badanej. Większe ryzyko zgonu w ciągu 12 miesięcy dotyczyło mężczyzn (OR 0,48, 95%CI 0,21 – 1,12, $p=0,08$), chorych z rozpoznaniem osteoporozy (OR 0,48, 95% CI 0,18 – 1,27, $p=0,13$), wyższym stężeniem NT-proBNP, (OR 0,995, 95% CI 0,99 – 1, $p=0,03$), większym nasileniem zaburzeń spirometrycznych wg GOLD (OR 0,33, 95%CI 0,095 – 1,155, $p=0,08$), oraz chorych wymagających większego spoczynkowego przepływu tlenu (OR 0,158, 95% CI 0,024 – 1,025, $p=0,05$). Natomiast występowanie otyłości (OR 2,87, 95% 0,96 – 8,54, $p=0,05$) oraz nadciśnienia tętniczego (OR 1,91, 95%CI 0,92 – 3,94, $p=0,07$) wiązało się z korzystnym rokowaniem.

Wnioski: Nie stwierdzono związku stężenia MR-proADM z występowaniem przewlekłej niewydolności oddechowej u chorych na POChP ani z typem przewlekłej niewydolności oddechowej. Stężenie MR-proADM w osoczu wykazuje korelację z niektórymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi stosowanymi do oceny zaawansowania POChP i niewydolności oddechowej (parametry spirometryczne: FEV1%wn, kategoria spirometryczna GOLD; parametry gazometryczne: pH, pO₂, pCO₂). Wykazano, że choroby współistniejące, takie jak cukrzyca i przewlekła choroba nerek oraz wiek pacjenta wywierają istotny wpływ na stężenie MR-proADM. Stężenie MR-proADM w osoczu u chorych na POChP korzystających z przewlekłej tlenoterapii domowej nie znajduje zastosowania jako biomarker zaawansowania niewydolności oddechowej ani jako czynnik prognostyczny. Stwierdzono, że w populacji chorych na POChP z przewlekłą niewydolnością oddechową leczonych tlenoterapią domową, istotnymi czynnikami rokowniczymi są: płeć, zaawansowanie zaburzeń obturacyjnych w spirometrii, zapotrzebowanie na wyższy przepływ tlenu, jak również choroby współistniejące.

9. Summary

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common respiratory problems. It is also one of the leading causes of death in the world. In addition, COPD is often accompanied by multiple comorbidities that affect the course of the disease and treatment. In many patients, the progress of COPD leads to the development of chronic respiratory failure (CRF), the occurrence of which significantly worsens the prognosis. Home oxygen therapy (HOT) is an established method of treatment in COPD patients with CRF. Standard monitoring of patients using HOT includes capillary gasometry performed at each visit, and periodically repeated spirometry, chest X-rays and peripheral blood counts. Currently, there is no biomarker that could reflect the severity of CRF in long-term perspective. The mid-range proadrenomedullin (MR-proADM) is a universal biomarker of cardio-respiratory stress. Its prognostic significance in patients with both stable COPD and exacerbations as well as the relationship with hypoxia has been proven. Therefore, an attempt was made to evaluate the suitability of MR-proADM as a biomarker in monitoring COPD patients with CRF treated with HOT.

Aim: Assessment of the usefulness of plasma MR-proADM concentration as a biomarker of respiratory failure and prognostic factor in monitoring COPD patients with CRF treated with HOT.

Materials and methods: The study included a total of 60 patients diagnosed with COPD, including 40 patients with CRF treated with HOT (study group) and 20 patients without CRF, who did not meet the qualification criteria for HOT (control group). Patients were in stable period of the disease at the study entry. Exclusion criteria comprised exacerbation of COPD or other infectious disease during the month preceding the study, the need for antibiotics or systemic glucocorticosteroids within the preceding month, severe or decompensated comorbid illness (including heart failure, liver or kidney failure and malignancy). Clinical data were collected (CAT questionnaire, mMRC scale, co-morbidities). Data on the oxygen therapy used and compliance with the HOT recommendations were collected for the patients in the study group. Spirometry, capillary blood gasometry, laboratory tests (blood count, CRP, D-dimer, NT-proBNP, MR-proADM) were performed. Observation of the survival of patients enrolled in the study was continued for 12 months.

Results: The study group consisted of 25 men (62.5%) and 15 women (37.5%), a control group of 12 women (60%) and 8 men (40%). The mean age in the study group was 66.3 (min 48, max 85, SD 8.39), in the control group 67.45 (min 55, max 85, SD 7.40). The study and control group did not differ in their age and stage of COPD according to GOLD ($p > 0.05$). In the study group, some coexisting diseases were significantly more frequent: diabetes ($p = 0.01$), pulmonary hypertension ($p = 0.03$), obesity ($p = 0.01$), osteoporosis ($p = 0.03$), hyperaemia ($p = 0.02$), interstitial lung disease ($p = 0.03$), arterial hypertension ($p = 0.06$). Twelve deaths were recorded in the study group during 12 months of follow-up and 2 deaths in the control group. The median MR-proADM concentration in the study group was 0.765 nmol / L (Q1 0.573, Q3 0.968), in the control group 0.724 nmol / L (Q1 0.597, Q3 0.905). There were no significant differences in MR-proADM concentrations between the study and control groups ($p = 0.89$). Also in the study group, there were no significant differences in MR-proADM concentrations between patients with partial and complete CRF, and between compliant and non-compliant patients ($p > 0.05$). A correlation was found between MR-proADM concentration and age ($p = 0.001$), the number of comorbidities ($p = 0.0002$), FEV1 ($p = 0.02$), gasometric parameters: pH ($R = 0.27$, $p = 0.03$), pO₂ ($R = -0.23$, $p = 0.06$) and pCO₂ ($R = -0.22$, $p = 0.08$), NT-proBNP ($p = 0.01$) and CRP ($p = 0.01$). MR-proADM concentrations were also higher in patients with some comorbidities: hypertension ($p = 0.006$), heart failure ($p = 0.008$), arrhythmia ($p = 0.06$), diabetes ($p = 0.004$), history of stroke ($p = 0.03$), chronic kidney disease ($p = 0.01$) and obesity ($p = 0.03$). On the basis of multivariate analysis of the entire group included in the study, age, chronic kidney disease and diabetes have been identified as factors that have the strongest influence on MR-proADM concentration. The relationship between MR-proADM and survival in the study group was not demonstrated – survivors and non-survivors during the 12-month follow-up did not differ in the concentrations of MR-proADM ($p = 0.43$). A number of other prognostic factors were identified in the study group. Higher risk of death in 12 months concerned men (OR 0.48, 95% CI 0.21 - 1.12, $p = 0.08$), patients diagnosed with osteoporosis (OR 0.48, 95% CI 0.18 - 1.27, $p = 0.13$), higher NT-proBNP concentration (OR 0.995, 95% CI 0.99 - 1, $p = 0.03$), GOLD stage (OR 0.33, 95% CI 0.095 - 1.155, $p = 0.08$), and need for high oxygen flow (OR 0.158, 95% CI 0.024 - 1.025, $p = 0.05$). However, obesity (OR 2.87, 95% CI 0.96 - 8.54, $p = 0.05$) and

hypertension (OR 1.91, 95% CI 0.92 - 3.94, $p = 0.07$) was associated with a favorable prognosis.

Conclusions: There was no relationship between MR-proADM concentration and the presence of CRF in COPD patients or the type of CRF. The MR-proADM plasma concentration correlates with some clinical and laboratory parameters used to evaluate the severity of COPD and CRF (spirometric parameters: FEV1%, GOLD category; gasometric parameters: pH, pO₂, pCO₂). Comorbidities such as diabetes and chronic kidney disease and the patient's age have been shown to have a significant effect on MR-proADM levels. Plasma MR-proADM concentration in COPD patients receiving HOT cannot be recommended as a biomarker of respiratory failure or as a prognostic. It was found that in the studied population of COPD patients with CRF treated with HOT, significant prognostic factors are: gender, obstruction in spirometry, need for high oxygen flow at rest, and comorbidities.

10. Piśmiennictwo

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2019. <http://goldcopd.org/>.
2. Śliwiński P., Górecka D., Jassem E., Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol Alergol Pol* 2014, 82 (3): 227–263
3. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–532
4. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF et al. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 691–706
5. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of COPD* 2018;13 1507–1514
6. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7:457-94
7. Mannino DM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: definition and epidemiology. *Respiratory Care* 2003; 48(12): 1185-1193
8. Zieliński J.: Przewlekła obturacyjna choroba płuc. Wydanie IV, Górnicki Wydawnictwo Medyczne Wrocław 2007 str 6.
9. Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax* 2008; 63:402–407
10. Niepsuj G, Kozielski J, Niepsuj K, Ziora D et al.. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrze. *Wiad Lek* 2002, 55(Suppl 1): 354-359

11. Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zieliński J. Częstość występowania POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2003; 71: 329–335.
12. Nizankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS, Vollmer WM et al. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region--results from the BOLD study in Poland. *Pol Arch Med Wewn* 2007 Sep; 117(9):402-10.
13. Siatkowska H, Kozielski J, Ziora D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 2: 112–120
14. Global Health Estimates 2016. www.who.int
15. Burney PGJ, Patel J, Newson R, Minelli C, Naghavi M. Global and Regional Trends in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality 1990-2010. *Eur Respir J.* 2015 May ; 45(5): 1239–1247
16. Fuhrman C, Jouglu E, Nicolau J, Eilstein D, Delmas MC. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979–2002: a multiple cause analysis. *Thorax.* 2006;61(11):930–934.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2011) <http://www.goldcopd.org>
18. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999 Jul; 54(7): 581–586
19. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654
20. Cheng SL, Lin CH, Wang CC, Chan MC et al.; Taiwan Clinical Trial Consortium for Respiratory Disease (TCORE). Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *J Formos Med Assoc.* 2019 Jan; 118:429-435.
21. Smid DE, Franssen FME, Gonik M, Miravitlles M et al. Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive

- Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Dec 1;18(12):1097.e11-1097.e24. doi: 10.1016/j.jamda.2017.09.003.
22. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med* 2015;10:24 doi:10.1186/s40248-015-0023-2
 23. Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations. *Respir Med* 2014; 108:129–35
 24. Ekström MP, Jogreus C, Ström KE. Comorbidity and Sex-Related Differences in Mortality in Oxygen-Dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE* 7(4): e35806. doi:10.1371/journal.pone.0035806
 25. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3:631–9
 26. Hadi HAR, Zubaid M, Al Mahmeed W, El-Menyar AA et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2010;33:228–35
 27. Saleh HZ, Mohan K, Shaw M, Al-Rawi O et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease severity on surgical outcomes in patients undergoing non-emergent coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:108–13
 28. Park HJ, Leem AY, Lee SH, Song JH et al. Comorbidities in obstructive lung disease in Korea: data from the fourth and fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1571–82
 29. Higashimoto Y, Yamagata T, Maeda K, Honda N et al. Influence of comorbidities on the efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16(8):934-41
 30. Battaglia S, Basile M, Scichilone N, Bellia V. Prevalence of co-morbidities and severity of COPD. *COPD.* 2015;12:390–4

31. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014; 114:272–7
32. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, Abe S et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int J Med Sci* 2011; 8:514–22
33. Ahn YH, Lee KS, Park JH, Jung JH et al. Independent risk factors for mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease who undergo comprehensive cardiac evaluations. *Respiration* 2015; 90:199–205
34. Rasheedy D, Taha HM. Cardiac autonomic neuropathy: the hidden cardiovascular comorbidity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease attending primary care settings. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16(3):329-35
35. Chhabra SK, De S. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99:126–33
36. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4:1207–14
37. Meteran H, Backer V, Kyvik KO, Skytthe A, Thomsen SF. Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: a nation-wide cohort twin study. *Respir Med* 2015; 109:1026–30
38. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA, Barr RG et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:164 doi: 10.1186/1471-2466-14-164.
39. Carrasco Sanchez FJ, Recio Iglesias J, Grau Amoros J. Complementary treatment of acute heart failure in patients with diabetes, chronic obstructive pulmonary disease or anemia. *Med Clin (Barc)* 2014; 142:59–65
40. Celli BR, MacNee W, ERS/ATS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6):242
41. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008; 31:1334-1356

42. Altinoz H., Adiguzel N, Salturk C, Gungor G et al. Obesity might be a good prognosis factor for COPD patients using domiciliary noninvasive mechanical ventilation. *International Journal of COPD* 2016; 11:1895–1901
43. Mancini A, Corbo GM, Gaballo A, Raimondo S et al. Relationship between plasma antioxidants and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012;120:623–8
44. Schuetz P, Leuppi JD, Bingisser R, Bodmer M et al. Prospective analysis of adrenal function in patients with acute exacerbations of COPD: the Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD (REDUCE) trial. *Eur J Endocrinol* 2015;173:19–27.
45. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Wittert G, Smith S. Endogenous testosterone level and testosterone supplementation therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3 pii: e003127. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003127.
46. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a population-based database study. *Clin Respir J* 2010;4:22–9
47. Katsura H, Kida K. A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. *Chest* 2002; 122:1949–55
48. Nuti R, Siviero P, Maggi S, Guglielmi G et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO study. *Osteoporos Int* 2009;20:989–98
49. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG et al. Gastroesophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20:101–7
50. Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabbri L. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. *Prim Care Respir J* 2010; 19: 57–61.
51. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1475–1480.

52. de Torres JP, Marin JM, Casanova C, Cote C et al. Lung cancer in patients with COPD: incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 913–919.
53. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax* 2004; 59: 679–681
54. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005–1012
55. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28: 1245–1257
56. Cavaille A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 454–475
57. Yohannes AM, Roomi J, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression in elderly outpatients with disabling chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 1998; 27: 155–160.
58. Abrams TE, Vaughan-Sarrazin M, Vander Weg MW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the effect of existing psychiatric comorbidity on subsequent mortality. *Psychosomatics* 2011; 52: 441–449.
59. Śliwiński P. Niewydolność oddychania. W: Choroby układu oddechowego. Rowińska-Zakrzewska E., Kuś J. (red), PZWL, Warszawa 2004
60. Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika 2017*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
61. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:532–555.
62. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359:1543–1554
63. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1326–1334
64. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:513–518.

65. Skwarski K, MacNee W, Wraith PK, Sliwinski P, Zielinski J. Predictors of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Chest*. 1991 Dec; 100:1522-7.
66. France AJ, Prescott RJ, Biernacki W, Muir AL., MacNee W. Does right ventricular function predict survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 1988;43:621-626
67. Pavlov N, Haynes AG, Stucki A, Jüni P, Ott SR. Long-term oxygen therapy in COPD patients: population-based cohort study on mortality. *International Journal of COPD* 2018;13 979–988
68. Hardinge M, Annadale J, Bourne S, Cooper B et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70:i1–i43. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206865
69. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980 Sep;93(3):391-8.
70. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981 Mar 28;1(8222):681-6.
71. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:206–10.;
72. MacNee W, Morgan AD, Wathen CG, Muir AL, Flenley DC. Right ventricular performance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. The effects of oxygen. *Respiration* 1985;48:206–15.
73. Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur Respir J* 1996;9:2335–9.
74. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, Adams KM, Petty TL. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983;143:1941–7.
75. Borak J, Sliwiński P, Tobiasz M, Górecka D, Zieliński J. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:7–11.

76. Zieliński J, Tobiasz M, Hawryłkiewicz I, Śliwiński P, Pałasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients. *Chest* 1998; 113: 65–70.
77. Ringbaek TJ, Lange P. Outdoor activity and performance status as predictors of survival in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Rehabil.* 2005 May; 19(3):331-8.
78. Kantorowski A, Wan ES, Homsy D, Kadri R et al. Determinants and outcomes of change in physical activity in COPD. *ERJ Open Res* 2018; 4: pii: 00054-2018. doi: 10.1183/23120541.00054-2018. eCollection 2018 Jul.
79. Cano NJ, Pichard C, Court-Fortune I, Costes F et al. Survival of patients with chronic respiratory failure on long-term oxygen therapy and or non-invasive ventilation at home. *Clin Nutr.* 2015 Aug; 34(4):739-44
80. Czajkowska-Malinowska M. Comparison of results of sequential home oxygen therapy in patients using stationary or portable oxygen sources. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 4: 308.316
81. Ameer F, Carson KV, Usmani ZA, Smith BJ. Ambulatory oxygen for people with chronic obstructive pulmonary disease who are not hypoxaemic at rest. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ; 24;(6):CD000238. doi: 10.1002/14651858.CD000238.pub2.
82. Foschino Barbaro MP, Serviddio G, Resta O, Rollo T et al. Oxygen therapy at low flow causes oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: Prevention by N-acetyl cysteine. *Free radical research.* 2005; 39(10):1111±8.
83. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax.* 2004; 59(12):1016-9
84. Neri M, Melani AS, Miorelli AM, Zanchetta D et al. Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: A Multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA). *Resp Med.* 2006; 100: 795- 806
85. Kampelmacher MJ, van Kestern RG, Alsbach GP, Melissant CF et al. Characteristics and complaints of patients prescribed long-term oxygen therapy in the Netherlands. *Respiratory Medicine* 1998; 92:70-75;
86. Ulger AF, Poyraz B, Gulec Balbay E, Binay S. Our experience of 200 patients: usage and maintenance of long-term oxygen therapy and non-

- invasive ventilation devices at home. *Int J Clin Exp Med*. 2014 Jan 15;7(1):170-6. eCollection 2014.
87. Pépin JL, Barjhoux CE, Deschaux C, Brambilla C. Long-term oxygen therapy at home. Compliance with medical prescription and effective use of therapy. ANTADIR Working Group on Oxygen Therapy. Association Nationale de Traitement à Domicile des Insuffisants Respiratoires. *Chest*. 1996 May; 109(5):1144-50.
88. Nasiłowski J, Przybyłowski T, Klimiuk J et al. Effects of nurse home visits on compliance to long-term oxygen therapy. 14 months follow-up. *Pneumonol. Alergol. Pol*. 2009; 77: 363–370
89. Ekstrom MP, Wagner P, Strom KE. Trends in cause-specific mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1032-6
90. Gulbas G, Gunen H, In E, Kilic T. Long-term follow-up of chronic obstructive pulmonary disease patients on long-term oxygen treatment. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(2):152-7.
91. Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R et al. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375: 1617-27
92. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134:746–752
93. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest*. 1987; 92(4):604-8.
94. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999; 14(5):1002-8.
95. Lacasse Y, Bernard S, Sériès F, Nguyen VH et al. Multi-center, randomized, placebo-controlled trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a study protocol for the INOX trial. *BMC Pulmonary Medicine* 2017; 17:8 doi: 10.1186/s12890-016-0343-9.

96. Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J*. 2013; 42(3):559–563.
97. Shavelle RM, Paculdo DR, Kush SJ, Mannino DM, Strauss DJ. Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease: Findings from the NHANES III Follow-up Study. *International Journal of COPD* 2009; 4:137–148
98. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Survival on long-term oxygen therapy in chronic airflow limitation: from evidence to outcomes in the routine clinical setting. *Intern Med J* 2001; 31:448–454.
99. Franklin KA, Gustafson T, Ranstam J, Ström K. Survival and future need of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease—gender differences. *Respir Med* 2007; 101:1506–1511.
100. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. *Chest*. 1996; 109(3):741-9
101. Swedish National Register for Respiratory Failure (Swedevox). Annual report. 2014. [Accessed 19 February 2016]. Available from: www.ucr.uu.se/swedevox/.
102. Van Cauwenberge H, Thonnard AS, Nguyen Dang D, Corhay JL, Louis R. Long-term oxygen therapy: mortality rate, short-term predictive mortality factors. *Rev Mal Respir*. 2018 pii: S0761-8425(18)30294-8. doi: 10.1016/j.rmr.2018.09.001
103. Ekström M, Franklin KA, Ström KE. Increased relative mortality in women with severe oxygen-dependent COPD. *Chest*. 2010; 137(1):31-6.
104. Hjalmsen A, Melbye H, Wilsgaard T, Holmboe JH et al. Prognosis for chronic obstructive pulmonary disease patients who receive long-term oxygen therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3(12):1120–1126.
105. Ringbaek TJ, Lange P. Trends in long-term oxygen therapy for COPD in Denmark from 2001 to 2010. *Respir Med*. 2014; 108(3):511–516.
106. Ringbaek T, Seersholm N, Viskum K. Standardised mortality rates in females and males with COPD and asthma. *Eur Respir J*. 2005; 25(5):891–895.

107. Dallari R, Barozzi G, Pinelli G, Merighi V et al. Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration*. 1994; 61(1):8–13.
108. Carone M, Antoniu S, Baiardi P, Digilio VS et al. Predictors of Mortality in Patients with COPD and Chronic Respiratory Failure: The Quality-of-Life Evaluation and Survival Study (QuESS): A Three-Year Study. *COPD*. 2016;13(2):130-8.
109. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL. et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(5):524–529.
110. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T; ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005 Sep; 128(3):1201-8.
111. Kollert F, Tippelt A, Müller C, Jörres RA et al. Hemoglobin Levels Above Anemia Thresholds Are Maximally Predictive for Long-Term Survival in COPD With Chronic Respiratory Failure. *Respiratory Care* 2013; 58 (7): 1204- 1212
112. Lima DF, Dela Coleta K, Tanni SE, Silveira LVA et al. Potentially modifiable predictors of mortality in patients treated with long-term oxygen therapy. *Respiratory Medicine* 2011; 105: 470 – 476
113. Dela Coleta K, Silveira LVA, Lima DF, Rampinelli EA et al. Predictors of first-year survival in patients with advanced COPD treated using long-term oxygen therapy. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 512–518
114. Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Franklin KA, Midgren B, Ekström MP. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respiratory Research* 2014, 15:30 doi: 10.1186/1465-9921-15-30
115. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85(6):751–8.
116. Benzo R, Siemion W, Novotny P, Sternberg A et al. Factors to Inform Clinicians About the End of Life in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(4): 491–499. e4. doi:10.1016/j.jpainsymman.2012.10.283.

117. Ahmadi Z, Sundh J, Bornefalk- Hermansson A, Ekström M. Long-Term Oxygen Therapy 24 vs 15 h/day and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS ONE* 2016; 11(9): e0163293. doi:10.1371/journal.pone.0163293
118. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794–2800.
119. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962–969
120. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43–47.
121. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:89-95
122. Batura-Gabryel H. Biomarkery w POChP — czy są nam potrzebne? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79(2): 144–150
123. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF et al. ATS/ERS TASK FORCE: Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416–469
124. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis In chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(1): 14-20
125. Martinez FJ, Han MK, Andrei AC, Wise R et al. Longitudinal change in the BODE Index Predicts Mortality in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178(5):491–499.
126. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J.* 2013;42(2):323–332.
127. Dijkstra AE, Postma DS, ten Hacken N, Vonk JM et al. Lowdose CT measurements of airway dimensions an emphysema associated with airflow limitation in heavy smokers: a cross-sectional study. *Respir Res* 2013;14:11. doi: 10.1186/1465-9921-14-11.

- 128.Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261:274-82.
- 129.Zulueta JJ, Wisnivesky JP, Henschke CI, Yip R et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer. *Chest* 2012; 141:1216-23.
- 130.Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Florido R et al. A dynamic bronchial airway gene expression signature of chronic obstructive pulmonary disease and lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187:933-42
- 131.Paone G, Conti V, Vestri A, Leone A et al. Analysis of sputum markers in the evaluation of lung inflammation and functional impairment in symptomatic smokers and COPD patients. *Dis Markers* 2011; 31:91-100
- 132.Koutsokera A, Kostikas K, Nicod LP, Fitting JW. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review. *Respir Res* 2013; 14:111-120
- 133.Basanta M, Ibrahim B, Dockry R, Douce D et al. Exhaled volatile organic compounds for phenotyping chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Respir Res* 2012; 13:72-86
- 134.Hattesoehl AD, Jörres RA, Dressel H, Schmid S et al. Discrimination between COPD patients with and without alpha 1-antitrypsin deficiency using an electronic nose. *Respirology* 2011;16:1258-64.
- 135.Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Non-invasive biomarkers in exacerbations of obstructive lung disease. *Respirology* 2013; 18:874-84.
- 136.Gao J, Zhang M, Zhou L, Yang X et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1287-93
- 137.Cheng DT, Kim DK, Cockayne DA, Belousov A et al. Systemic soluble receptor for advanced glycation endproducts is a biomarker of emphysema and associated with AGER genetic variants in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:948-57
- 138.Park HY, Churg A, Wright JL, Li Y et al. Club cell protein16 and disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188:1413-9
- 139.Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2013; 309:2353-61

140. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1065-72
141. Zemans RL, Jacobson S, Keene J, Kechris K et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD. *Respir Res* 2017; 18(1):117-31
142. Cano NJ, Pichard C, Roth H, Court-Fortune I et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest*. 2004; 126(2):540-6.
143. Schneckenpointner R, Jörres RA, Meidenbauer N, Kollert F et al. The clinical significance of anaemia and disturbed iron homeostasis in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(1):130-8. doi: 10.1111/ijcp.12216.
144. Meerwaldt R, van der Vaat MG, van Dam MG, Tio RA et al. Clinical relevance of advanced glycation endproducts for vascular surgery. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2008, 36 (on line): 125–136
145. Gopal P, Rutten EP, Dentener MA, Wouters EF, Reynaert NL. Decreased plasma sRAGE levels in COPD: influence of oxygen therapy. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42(8):807-14.
146. Cherneva RV, Kostadinov DT. Biomarkers in COPD - challenging, real or illusive. *Folia Med (Plovdiv)* 2018; 60(3):351-63.
147. Schönauer R, Els-Heindl S, Beck-Sickinger AG. Adrenomedullin - new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci*. 2017; 23(7-8):472-485.
148. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:553-60
149. Hao SL, Yu ZH, Qi BS, Luo JZ, Wang WP. The antifibrosis effect of adrenomedullin in human lung fibroblasts. *Exp Lung Res* 2011;37:615–26.
150. Marinoni E, Pacioni K, Sambuchini A, Moscarini M et al. Regulation by hypoxia of adrenomedullin output and expression in human trophoblast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:146–50.

151. Martinez A, Miller MJ, Unsworth EJ, Siegfried JM, Cuttitta F. Expression of adrenomedullin in normal human lung and in pulmonary tumors. *Endocrinology* 1995; 136:4099–105
152. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K, Hino J et al. Genomic structure of human adrenomedullin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203:631-9
153. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides* 2004;25 (8): 1369-72.
154. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005;51:1823–9
155. Lewis LK, Smith MW, Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG. Adrenomedullin (1-52) measured in human plasma by radioimmunoassay: plasma concentration, adsorption, and storage. *Clin Chem* 1998;44:571-7
156. Goode KM, Nicholls R, Pellicori P, Clark AL, Cleland JG. The in vitro stability of novel cardiovascular and sepsis biomarkers at ambient temperature. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52:911-8
157. Schuetz P, Marlowe R, Mueller B. The prognostic blood biomarker proadrenomedullin for outcome prediction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a qualitative review. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53: 521-539
158. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA et al. Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem* 2001;276:12292-300
159. Sekine N, Takano K, Kimata-Hayashi N, Kadowaki T, Fujita T. Adrenomedullin inhibits insulin exocytosis via pertussis toxin-sensitive G protein-coupled mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E9-14
160. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: a peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol* 1997;11:167-239
161. Temmesfeld-Wollbruck B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost* 2007; 98:944–51

162. Allaker RP, Grosvenor PW, McAnerney DC, Sheehan BE, et al. Mechanisms of adrenomedullin antimicrobial action. *Peptides* 2006; 27:661–6
163. Pfeil U, Aslam M, Paddenberg R, Quanz K et al. Intermedin/adrenomedullin-2 is a hypoxia-induced endothelial peptide that stabilizes pulmonary microvascular permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 297:L837–45
164. Matsui H, Shimosawa T, Itakura K, Guanqun X et al. Adrenomedullin can protect against pulmonary vascular remodeling induced by hypoxia. *Circulation* 2004; 109:2246–51.
165. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care* 2005;9:R816–24.
166. Akpınar S, Rollas K, Alagoz A, Segmen F, Sipit T. Performance evaluation of MR-proadrenomedullin and other scoring systems in severe sepsis with pneumonia. *J Thorac Dis* 2014; 6:921–9.;
167. Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, Morgenthaler NG et al. Midregional pro-adrenomedullin in addition to b-type natriuretic peptides in the risk stratification of patients with acute dyspnea: an observational study. *Crit Care* 2009; 13:R122
168. Vizza CD, Letizia C, Sciomer S, Naeije R et al. Increased plasma levels of adrenomedullin, a vasoactive peptide, in patients with end-stage pulmonary disease. *Regulatory Peptides* 2005; 124:187–193
169. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler MG, Miedinger D et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 134: 263-72
170. Zuur-Telgen M, Brusse-Keizer M, VanderValk P, van der Palen J et al. Stable-state midrange-proadrenomedullin level is a strong predictor of mortality in COPD patients. *Chest* 2014; 145: 534-51
171. Brusse-Keizer M, Zuur-Telgen M, van der Palen J, VanderValk P et al. Adrenomedullin optimises mortality prediction in COPD patients. *Respir Med* 2015; 109: 732-42

172. Stolz D, Boersma W, Blasi F, Louis R et al. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014; 146: 328-338
173. Panos RJ, Eschenbacher W. Exertional desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2009; 6(6):478-87. doi: 10.3109/15412550903341497
174. Krintus M, Kozinski M, Braga F, Kubica J et al. Plasma midregional proadrenomedullin (MR-proADM) concentrations and their biological determinants in a reference population. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56(7): 1161–1168
175. Smith JG, Newton-Cheh C, Hedblad B, Struck J et al. Distribution and correlates of midregional proadrenomedullin in the general population. *Clin Chem* 2009; 55:1593–5.
176. Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Zeller T et al. Midregional proadrenomedullin for prediction of cardiovascular events in coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Clin Chem* 2012;58:226–36.
177. Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Associations of mid-regional proadrenomedullin levels to cardiovascular and metabolic abnormalities, and mortality in an elderly population from the community. *Int J Cardiol* 2013; 168:3537–42.
178. Paulmyer-Lacroix O, Desbriere R, Poggi M, Achard V et al. Expression of adrenomedullin in adipose tissue of lean and obese women. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:177–8
179. Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B, Struck J et al. Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD study. *Kidney Int* 2009; 75:408–14.
180. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014) <http://www.goldcopd.org>
181. Brusasco V, Crapo R, Viegi G. ATS/ERS Task Force: Standardisation Of Lung Function Testing. *Eur Respir J*. 2005, 26: 153–161, 319–338, 511–522, 720–735.
182. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur.Respir.J.Suppl* 1993;16:1-100.

183. Caruhel P, Mazier C, Kunde J, Morgenthaler NG, Darbouret B. Homogeneous time-resolved fluoroimmunoassay for the measurement of midregional proadrenomedullin in plasma on the fully automated system B·R·A·H·M·S KRYPTOR/KRYPTOR compact/KRYPTOR compact PLUS Clin Biochem 2009; 42: 725-8.
184. Ni H, Xu JQ. COPD-related mortality by sex and race among adults aged 25 and over: United States, 2000–2014. NCHS data brief, no 256. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2016.
185. Valk MJ, Broekhuizen BD, Mosterd A, Zuithoff NP et al. COPD in patients with stable heart failure in the primary care setting. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1219–24
186. Straburzynska-Migaj E, Kaluzna-Oleksy M, Maggioni AP, Grajek S et al. Patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) – Polish population. Arch Med Sci 2015;11:743–50
187. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1371–1385.
188. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 189–194.
189. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1371–1385.
190. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD. Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. Respir Med 2008; 102: 1243–1247.
191. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M et al. COPD Gene Investigators. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2011; 364: 897–906.
192. Mahishale V, Mahishale A, Patil B, Sindhuri A, Eti A. Screening for diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease in tertiary care hospital in India. Niger Med J 2015;56:122–5
193. Franssen FME, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AMW. Obesity and the lung: Obesity and COPD. Thorax 2008; 63:1110–1117

194. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15:84–91.
195. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 923–929.
196. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005; 72: 142–149
197. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FW, van den Borne BE et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209–218.
198. Stolz D, Kostikas K, Blasi F, Boersma W et al. Adrenomedullin refines mortality prediction by the BODE index in COPD: the “BODE-A” index. *Eur Respir J* 2014; 43:397–408
199. Maeder MT, Brutsche MH, Arenja N, Socrates T et al. Biomarkers and peak oxygen uptake in patients with chronic lung disease. *Respiration* 2010;80: 543–52.
200. Heining L, Giesa C, Ewig S. MR-proANP, MR-proADM, and PCT in Patients Presenting with Acute Dyspnea in a Medical Emergency Unit. *Lung*. 2016; 194(2):185-91.
201. Jehn M, Schindler C, Meyer A, Tamm M et al. Associations of Daily Walking Activity with Biomarkers Related to Cardiac Distress in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2013; 85:195–202
202. Kohno M, Hanehira T, Kano H, Horio T et al. Plasma adrenomedullin concentrations in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27:102–107.
203. Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM et al. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PLoS ONE*. 2014; 9:e112486.
204. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 484–491.
205. Grolimund E, Kutz A, Marlowe RJ, Vögeli A et al. Long-term prognosis in COPD exacerbation: role of biomarkers, clinical variables and exacerbation type COPD. *COPD*. 2015; 12(3):295-305

206. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 317–322
207. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 171–180.
208. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C et al. COPD and incident cardiovascular disease. Hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–2075.
209. Garcia-Rodriguez LA, Wallander MA, Martin-Merino E, Johansson S. Heart failure, myocardial infarction, lung cancer and death in COPD patients: a UK primary care study. *Respir Med*. 2010; 104: 1691–1699.
210. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79–83.
211. Jordan JG, Mann JR. Obesity and mortality in persons with obstructive lung disease using data from the NHANES III. *South Med J* 2010; 103: 232–230.
212. Eroglu SA, Gunen H, Yakar HI, Yildiz E et al. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2019 Apr; 11(4): 1379–1386.
213. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 637–648.

11. Spis tabel i rycin

Tab. 1. Ocena nasilenia obturacji u chorych na POChP wg wytycznych GOLD

Tab. 2. Skala duszności mMRC.

Tab. 3. Kwestionariusz CAT – tłumaczenie polskie.

Tab. 4. Ocena ryzyka zaostrzeń POChP i nasilenia objawów wg wytycznych GOLD 2019

Tab. 5. Wskazania do domowego leczenia tlenem (PTChP 2014, BTS 2015, GOLD 2019)

Tab. 6. Parametry spirometryczne w grupie badanej i kontrolnej.

Tab.7. Parametry gazometrii krwi włosniczkowej w grupie badanej i kontrolnej.

Tab.8. Punktacja w kwestionariuszu CAT w grupie badanej i kontrolnej.

Tab.9. Nasilenie duszności wg skali mMRC w grupie badanej i kontrolnej.

Tab.10. Rozkład wartości stężeń MRproADM w całej grupie włączonej do badania, grupie badanej i kontrolnej.

Tab.11 Analizowane parametry laboratoryjne w grupie badanej i kontrolnej.

Tab.12. Częstość występowania chorób współistniejących z POChP w grupie badanej i kontrolnej.

Tab.13. Charakterystyka parametrów spirometrycznych u osób żyjących i zmarłych w grupie badanej.

Tab.14. Charakterystyka stężeń NTproBNP u osób żyjących i zmarłych w grupie badanej.

Tab.15. Testy różnic pomiędzy osobami zmarłymi i żyjącymi w grupie badanej dla analizowanych zmiennych ilościowych.

Tab.16. Choroby współistniejące z POChP u osób żyjących i zmarłych w grupie badanej.

Tab.17. Podsumowanie modelu analizy wieloczynnikowej metodą regresji logistycznej czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej.

Tab.18. Charakterystyka stężeń MR-proADM u chorych z poszczególnymi chorobami współistniejącymi.

Tab.19. Współczynniki korelacji pomiędzy MR-proADM a analizowanymi zmiennymi ilościowymi.

Tab.20. Podsumowanie modelu analizy wieloczynnikowej metodą regresji logistycznej czynników wpływających na stężenie MR-proADM u wszystkich chorych włączonych do badania.

Ryc.1. Rozkład zaawansowania zaburzeń spirometrycznych wg GOLD

Ryc.2. Rozkład wartości stężeń MRproADM w grupie badanej i kontrolnej.

Ryc.3. Rozkład płci w grupie badanej u osób żyjących i zmarłych

Ryc.4. Zaawansowanie zaburzeń spirometrycznych wg GOLD w podgrupach zmarłych i żyjących chorych z grupy badanej.

Ryc.5. Przeżycie chorych w grupie badanej w zależności od stosowania się do zaleceń DLT

Ryc.6. Przeżycie w zależności od typu PNO w grupie badanej. PNO – przewlekła niewydolność oddechowa.

Ryc.7. Analiza jednoczynnikowa czynników wpływających na przeżycie w grupie badanej.

Ryc.8. Zależność pomiędzy stężeniem MR-proADM a wiekiem w grupie badanej i kontrolnej.

Aneks

Tab. 1. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w grupie badanej i kontrolnej

| Zmienna | grupa | N | średnia | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | Wsp. zmienn. | Standard błąd |
|-----------|-----------|----|---------|---------|-------|--------|-------|--------|----------|--------------|---------------|
| CAT | Badana | 40 | 21,725 | 21,0 | 6,0 | 36,0 | 19,0 | 26,0 | 6,5437 | 30,1205 | 1,03465 |
| mMRC | Badana | 40 | 2,6 | 2,0 | 1,0 | 4,0 | 2,0 | 4,0 | 1,05 | 40,6666 | 0,16718 |
| pH | Badana | 40 | 7,4197 | 7,42 | 7,33 | 7,48 | 7,396 | 7,447 | 0,0348 | 0,4684 | 0,00549 |
| SO2 | Badana | 40 | 87,775 | 89,4 | 61,5 | 95,7 | 86,2 | 90,9 | 5,7071 | 6,5019 | 0,90237 |
| pO2 | Badana | 40 | 54,34 | 54,4 | 35,1 | 75,4 | 51,3 | 57,85 | 6,8757 | 12,653 | 1,08717 |
| pCO2 | Badana | 40 | 43,545 | 43,35 | 28,9 | 63,7 | 39,0 | 47,8 | 7,9377 | 18,2288 | 1,25507 |
| HCO3 | Badana | 40 | 27,422 | 27,7 | 18,7 | 33,7 | 25,0 | 30,2 | 3,7269 | 13,5905 | 0,58927 |
| FEV1% | Badana | 35 | 38,36 | 35,6 | 14,0 | 100 | 25,30 | 44,9 | 17,33 | 45,185 | 2,92981 |
| FVC% | Badana | 35 | 57,96 | 55,0 | 31,0 | 94,4 | 47,3 | 71,7 | 16,3362 | 28,1853 | 2,76132 |
| FEV1/FVC | Badana | 35 | 53,208 | 50,66 | 24,11 | 82,97 | 41,14 | 66,82 | 14,4549 | 27,1664 | 2,44332 |
| CRP | Badana | 40 | 6,91 | 2,4 | 0,5 | 56,7 | 1,5 | 9,25 | 10,1648 | 146,9428 | 1,60719 |
| WBC | Badana | 40 | 8,3498 | 7,94 | 4,03 | 19,97 | 6,67 | 9,73 | 2,6849 | 32,1557 | 0,42452 |
| RBC | Badana | 40 | 4,798 | 4,845 | 3,71 | 6,14 | 4,465 | 5,18 | 0,2513 | 10,8651 | 0,08243 |
| HGB | Badana | 40 | 8,94 | 9,05 | 4,7 | 11,6 | 8,4 | 9,7 | 1,2176 | 13,6083 | 0,19252 |
| Htk | Badana | 40 | 43,825 | 44,5 | 27,0 | 55,0 | 40,5 | 47,5 | 5,4438 | 12,4217 | 0,86074 |
| PLT | Badana | 40 | 230,08 | 216,5 | 137,0 | 411,0 | 177,0 | 275,5 | 78,2349 | 34,0027 | 12,37003 |
| D-dimer | Badana | 38 | 600,11 | 432,5 | 100,0 | 2482,0 | 308,0 | 693,0 | 524,491 | 87,3999 | 85,08378 |
| NT-proBNP | Badana | 40 | 254,3 | 163,5 | 18,0 | 2003,0 | 71,5 | 243,5 | 362,288 | 142,465 | 57,28286 |
| GOLD | Badana | 35 | 3,1714 | 3,0 | 2,0 | 4,0 | 3,0 | 4,0 | 0,7470 | 23,5535 | 0,12626 |
| CAT | Kontrolna | 20 | 22,75 | 22,5 | 9,0 | 34,0 | 18,5 | 28,0 | 7,5245 | 33,0748 | 1,6825 |
| mMRC | Kontrolna | 20 | 2,55 | 3,0 | 1,0 | 4,0 | 2,0 | 3,0 | 0,6863 | 26,915 | 0,1535 |
| pH | Kontrolna | 20 | 7,4325 | 7,4280 | 7,396 | 7,488 | 7,414 | 7,4490 | 0,0248 | 0,3332 | 0,0055 |
| SO2 | Kontrolna | 20 | 92,785 | 92,550 | 89,70 | 95,7 | 91,6 | 94,8 | 1,8408 | 1,9840 | 0,4116 |
| pO2 | Kontrolna | 20 | 63,915 | 62,20 | 54,80 | 74,10 | 60,85 | 69,6 | 5,7569 | 9,007 | 1,2873 |
| pCO2 | Kontrolna | 20 | 38,085 | 38,75 | 26,1 | 43,9 | 36,3 | 40,95 | 4,2931 | 11,2725 | 0,96 |
| HCO3 | Kontrolna | 20 | 24,83 | 25,0 | 18,6 | 27,9 | 23,9 | 26,65 | 2,4581 | 9,8997 | 0,5496 |
| FEV1% | Kontrolna | 18 | 37,6056 | 40,2 | 21,3 | 52,7 | 28,4 | 41,9 | 9,5923 | 25,5077 | 2,2609 |
| FVC% | Kontrolna | 18 | 65,5333 | 63,2 | 40,1 | 93,4 | 53,2 | 75,5 | 14,6410 | 22,3413 | 3,4509 |
| FEV1/FVC | Kontrolna | 18 | 46,7211 | 43,7250 | 31,86 | 67,77 | 42,05 | 53,31 | 9,5807 | 20,5062 | 2,2582 |
| CRP | Kontrolna | 20 | 5,59 | 2,85 | 0,8 | 26,4 | 1,75 | 5,1 | 7,3733 | 131,9011 | 1,6487 |
| WBC | Kontrolna | 20 | 9,04 | 8,48 | 4,87 | 17,38 | 6,94 | 10,46 | 2,9247 | 32,3527 | 0,6540 |
| RBC | Kontrolna | 20 | 4,6145 | 4,6450 | 3,88 | 5,25 | 4,30 | 4,9 | 0,4073 | 8,8270 | 0,0911 |
| HGB | Kontrolna | 20 | 8,5350 | 8,65 | 6,8 | 10,1 | 8,2 | 9,0 | 0,7506 | 8,7947 | 0,1678 |
| Htk | Kontrolna | 20 | 41,9 | 42,0 | 35,0 | 49,0 | 40,5 | 43,5 | 3,2911 | 7,8547 | 0,7359 |
| PLT | Kontrolna | 20 | 279,8 | 274,50 | 182,0 | 444,0 | 239,5 | 316,5 | 60,9371 | 21,7788 | 13,6259 |
| D-dimer | Kontrolna | 20 | 761,4 | 514,5 | 241,0 | 3231,0 | 399,0 | 690,5 | 721,5514 | 94,7664 | 161,3438 |
| NT-proBNP | Kontrolna | 19 | 193,842 | 107,0 | 34,0 | 853,0 | 65,0 | 155,0 | 240,3648 | 124,0003 | 55,1435 |
| GOLD | Kontrolna | 18 | 3,1667 | 3,0 | 2,0 | 4,0 | 3,0 | 4,0 | 0,6183 | 19,5267 | 0,1457 |

Tab. 2. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w grupie badanej z podziałem na chorych żyjących i zmarłych w czasie 12-miesięcznej obserwacji.

| Zmienna | Żyje | N | średni a | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | Wsp. zmienności | Standard błąd |
|-------------------------|------|----|----------|-------|------|-------|-------|-------|----------|-----------------|---------------|
| Wiek | Nie | 12 | 67,8333 | 67 | 59 | 78 | 62 | 74,5 | 6,7935 | 10,015 | 1,9611 |
| Ilość godzin DLT/d | Nie | 12 | 14,75 | 15 | 7 | 24 | 12 | 16,5 | 4,4949 | 30,4742 | 1,2976 |
| Przepływ tlenu | Nie | 12 | 1,608 | 1,5 | 1 | 2,5 | 1,25 | 2,0 | 0,4719 | 29,3384 | 0,1362 |
| CAT | Nie | 12 | 24,58 | 22,5 | 18 | 36 | 20 | 28,5 | 5,6642 | 23,0409 | 1,6351 |
| mMRC | Nie | 12 | 2,916 | 3 | 1 | 4 | 2 | 4 | 1,0836 | 37,1528 | 0,3128 |
| pH | Nie | 12 | 7,411 | 7,417 | 7,33 | 7,46 | 7,393 | 7,429 | 0,0361 | 0,4865 | 0,0104 |
| SO2 | Nie | 12 | 84,47 | 86,95 | 61,5 | 91,9 | 81,9 | 90,9 | 9,0574 | 10,722 | 2,6146 |
| PO2 | Nie | 12 | 50,93 | 52,3 | 35,1 | 59,9 | 44,8 | 58,75 | 8,4441 | 16,5787 | 2,4376 |
| PCO2 | Nie | 12 | 43,78 | 43,35 | 29,1 | 63,7 | 36,55 | 49,45 | 9,5597 | 21,834 | 2,7596 |
| HCO3 | Nie | 12 | 27,02 | 27,7 | 18,7 | 32,8 | 24,05 | 30,55 | 4,451 | 16,4698 | 1,2849 |
| FEV1% | Nie | 9 | 34,14 | 23,8 | 14 | 100 | 20,8 | 36,5 | 26,3425 | 77,1501 | 8,7808 |
| FVC% | Nie | 9 | 58,3 | 51,1 | 31 | 94,4 | 42,4 | 73,6 | 22,0044 | 37,7435 | 7,3348 |
| FVC1/FVC | Nie | 9 | 44,69 | 44,41 | 24,1 | 80,96 | 35,97 | 50 | 15,9957 | 35,7925 | 5,3319 |
| Liczba chorób współist. | Nie | 12 | 3,583 | 3 | 1 | 9 | 2 | 5 | 2,247 | 63,4799 | 0,6566 |
| CRP | Nie | 12 | 4,108 | 1,95 | 0,7 | 16,7 | 1,6 | 5,15 | 4,7093 | 114,6272 | 1,3594 |
| WBC | Nie | 12 | 7,712 | 7,4 | 5,72 | 10,6 | 6,855 | 8,035 | 1,4335 | 18,587 | 0,4138 |
| RBC | Nie | 12 | 4,618 | 4,715 | 3,71 | 5,48 | 4,32 | 4,915 | 0,5175 | 11,2044 | 0,1494 |
| HGB | Nie | 12 | 8,533 | 8,85 | 4,7 | 10,3 | 8,1 | 9,35 | 1,4711 | 17,2399 | 0,4247 |
| HTK | Nie | 12 | 42,66 | 44,5 | 27 | 52 | 41 | 45,5 | 6,3437 | 14,868 | 1,8313 |
| PLT | Nie | 12 | 232,2 | 208 | 135 | 411 | 170 | 264,5 | 83,4876 | 35,9474 | 24,1008 |
| D-dimer | Nie | 12 | 555,4 | 473,5 | 100 | 1240 | 232 | 927,5 | 378,3126 | 68,1133 | 109,209 |
| NT-proBNP | Nie | 12 | 494,8 | 257 | 51 | 2003 | 126,5 | 581,5 | 583,1795 | 117,8537 | 168,349 |
| Wiek | Tak | 28 | 65,64 | 65 | 48 | 85 | 61,5 | 72,5 | 9,0235 | 13,7463 | 1,7053 |
| Ilość godzin DLT/d | Tak | 28 | 12,91 | 13,5 | 4 | 21 | 11 | 15 | 3,8395 | 29,7388 | 0,7256 |
| Przepływ tlenu | Tak | 28 | 1,296 | 1,5 | 0,5 | 2 | 1 | 1,5 | 0,405 | 31,2431 | 0,0765 |
| CAT | Tak | 28 | 20,5 | 21 | 6 | 36 | 15 | 23,5 | 6,6025 | 32,2072 | 1,2477 |
| mMRC | Tak | 28 | 2,464 | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 1,0357 | 42,0299 | 0,1957 |
| pH | Tak | 28 | 7,423 | 7,421 | 7,34 | 7,48 | 7,397 | 7,449 | 0,0342 | 0,4606 | 0,0065 |
| SO2 | Tak | 28 | 89,18 | 89,65 | 84,2 | 95,7 | 87,3 | 90,9 | 2,59,3 | 2,9043 | 0,4895 |
| PO2 | Tak | 28 | 55,8 | 54,95 | 44,6 | 75,4 | 52,55 | 58,8 | 5,6452 | 10,1168 | 1,0668 |
| PCO2 | Tak | 28 | 43,44 | 43,25 | 28,9 | 60,3 | 39,85 | 47,45 | 7,331 | 16,875 | 1,3854 |
| HCO3 | Tak | 28 | 27,59 | 27,8 | 20,3 | 33,7 | 25,1 | 30,1 | 3,4483 | 12,4972 | 0,6517 |
| FEV1% | Tak | 26 | 39,81 | 36,9 | 22,7 | 70,9 | 28,5 | 45,2 | 13,3388 | 33,498 | 2,6159 |
| FVC% | Tak | 26 | 57,84 | 55,2 | 32,6 | 85,9 | 49,2 | 64,3 | 14,4203 | 24,9304 | 2,8281 |
| FVC1/FVC | Tak | 26 | 56,15 | 56,22 | 36,4 | 82,9 | 44,64 | 67,39 | 13,9275 | 23,0201 | 2,5353 |
| Liczba chorób współist. | Tak | 28 | 4,25 | 4,5 | 1 | 8 | 3 | 5,5 | 1,9744 | 46,4558 | 0,3731 |
| CRP | Tak | 28 | 8,121 | 2,65 | 0,5 | 56,7 | 1,4 | 11,7 | 11,6275 | 143,1702 | 2,1974 |
| WBC | Tak | 28 | 8,622 | 8,265 | 4,03 | 18,9 | 6,415 | 10,28 | 3,0525 | 35,3999 | 0,5769 |
| RBC | Tak | 28 | 4,875 | 4,97 | 3,8 | 6,14 | 4,465 | 5,27 | 0,5128 | 10,5789 | 0,0969 |
| HGB | Tak | 28 | 9,125 | 9,15 | 6,9 | 11,6 | 8,4 | 9,8 | 1,0728 | 11,7564 | 0,2027 |
| HTK | Tak | 28 | 44,32 | 44,5 | 35 | 55 | 40,5 | 48 | 5,0556 | 11,4068 | 0,9554 |
| PLT | Tak | 28 | 229,1 | 224 | 137 | 396 | 186,5 | 275,5 | 77,4488 | 33,7974 | 14,6365 |
| D-dimer | Tak | 26 | 620,7 | 405 | 188 | 2482 | 337 | 672 | 585,4583 | 94,3176 | 114,817 |
| NT-proBNP | Tak | 28 | 151,2 | 142 | 18 | 540 | 66 | 203,5 | 119,5617 | 79,0677 | 22,595 |

Tab. 3. Statystyki opisowe analizowanych zmiennych w grupie kontrolnej z podziałem na chorych żyjących i zmarłych w czasie 12-miesięcznej obserwacji.

| Zmienna | Żyje | N | średnia | Me | min | max | Q1 | Q3 | SD | Wsp. zmienności | Standard błąd |
|-------------------------|------|----|---------|-------|------|------|-------|-------|---------|-----------------|---------------|
| Wiek | Nie | 2 | 64,5 | 64,5 | 63 | 66 | 63 | 66 | 2,1213 | 3,2889 | 1,5 |
| CAT | Nie | 2 | 23 | 23 | 19 | 27 | 19 | 27 | 5,6569 | 24,595 | 4 |
| mMRC | Nie | 2 | 2,5 | 2,5 | 2 | 3 | 2 | 3 | 0,7071 | 28,2843 | 0,5 |
| pH | Nie | 2 | 7,4525 | 7,452 | 7,41 | 7,48 | 7,417 | 7,488 | 0,0502 | 0,6737 | 0,0355 |
| SO2 | Nie | 2 | 93,8 | 93,8 | 91,9 | 95,7 | 91,9 | 95,7 | 2,687 | 2,8646 | 1,9 |
| PO2 | Nie | 2 | 66,4 | 66,4 | 61,3 | 71,5 | 61,3 | 71,5 | 7,2125 | 10,8622 | 5,1 |
| PCO2 | Nie | 2 | 33,55 | 33,55 | 26,1 | 41 | 26,1 | 41 | 10,5359 | 31,4036 | 7,45 |
| HCO3 | Nie | 2 | 22,6 | 22,6 | 19,4 | 25,8 | 19,4 | 25,8 | 4,5255 | 20,0243 | 3,2 |
| FEV1% | Nie | 2 | 40,65 | 4,65 | 39,8 | 41,5 | 39,8 | 41,5 | 1,2021 | 2,9572 | 0,85 |
| FVC% | Nie | 2 | 61,8 | 61,8 | 49,3 | 74,3 | 49,3 | 74,3 | 17,6777 | 28,6046 | 12,5 |
| FVC1/FVC | Nie | 2 | 54,795 | 54,79 | 46,9 | 62,6 | 46,96 | 62,63 | 11,0804 | 20,2215 | 7,835 |
| Liczba chorób współist. | Nie | 2 | 4,5 | 4,5 | 1 | 8 | 1 | 8 | 4,9497 | 109,994 | 3,5 |
| CRP | Nie | 2 | 4,4 | 4,4 | 1,4 | 7,4 | 1,4 | 7,4 | 4,2426 | 96,4237 | 3 |
| WBC | Nie | 2 | 12,36 | 12,36 | 7,34 | 17,3 | 7,34 | 17,38 | 7,0994 | 57,4381 | 5,02 |
| RBC | Nie | 2 | 3,995 | 3,995 | 3,88 | 4,11 | 3,88 | 4,11 | 0,1626 | 4,071 | 0,115 |
| HGB | Nie | 2 | 7,55 | 7,55 | 7,2 | 7,9 | 7,2 | 7,9 | 0,495 | 6,556 | 0,35 |
| HTK | Nie | 2 | 37 | 37 | 35 | 39 | 35 | 39 | 2,8284 | 7,6444 | 2 |
| PLT | Nie | 2 | 403 | 403 | 362 | 444 | 362 | 444 | 57,9828 | 14,3878 | 41 |
| D-dimer | Nie | 2 | 456,5 | 456,5 | 391 | 522 | 391 | 522 | 92,631 | 20,2916 | 65,5 |
| NT-proBNP | Nie | 2 | 439 | 439 | 62 | 816 | 62 | 816 | 533,158 | 11,4484 | 377 |
| Wiek | Tak | 18 | 67,777 | 69,5 | 55 | 85 | 61 | 73 | 7,735 | 11,4123 | 1,8232 |
| CAT | Tak | 18 | 22,722 | 22,5 | 9 | 34 | 18 | 29 | 7,8351 | 34,4821 | 1,8468 |
| mMRC | Tak | 18 | 2,5556 | 3 | 1 | 4 | 2 | 3 | 0,7048 | 27,5788 | 0,1661 |
| pH | Tak | 18 | 7,428 | 7,396 | 7,48 | 7,48 | 7,412 | 7,449 | 0,022 | 0,2963 | 0,0052 |
| SO2 | Tak | 18 | 92,672 | 92,55 | 89,7 | 95,3 | 91,3 | 94,8 | 1,7967 | 1,9387 | 0,4235 |
| PO2 | Tak | 18 | 63,638 | 62,2 | 54,8 | 74,1 | 60,7 | 69,1 | 5,7596 | 9,0505 | 1,3576 |
| PCO2 | Tak | 18 | 38,588 | 38,75 | 30,8 | 43,9 | 36,5 | 40,9 | 3,3736 | 8,7424 | 0,7952 |
| HCO3 | Tak | 18 | 25,077 | 25 | 18,6 | 27,9 | 24 | 26,7 | 2,2132 | 8,8254 | 0,5217 |
| FEV1% | Tak | 16 | 37,225 | 40,2 | 21,3 | 25,7 | 26,8 | 43,45 | 10,1387 | 27,2364 | 2,5347 |
| FVC% | Tak | 16 | 66 | 63,2 | 40,1 | 93,4 | 53,66 | 76,6 | 14,8329 | 22,4741 | 3,7082 |
| FVC1/FVC | Tak | 16 | 45,711 | 43,17 | 31,8 | 67,7 | 40,45 | 51,01 | 9,2772 | 20,2949 | 2,3193 |
| Liczba chorób współist. | Tak | 18 | 1,9444 | 2 | 0 | 5 | 1 | 3 | 1,4742 | 75,8149 | 0,3475 |
| CRP | Tak | 18 | 5,7222 | 2,85 | 0,8 | 26,4 | 2 | 4,9 | 7,7147 | 134,8206 | 1,8184 |
| WBC | Tak | 18 | 8,6711 | 8,48 | 4,87 | 12,8 | 6,82 | 10,32 | 2,2704 | 26,1829 | 0,5351 |
| RBC | Tak | 18 | 4,6833 | 4,69 | 4,1 | 5,25 | 4,36 | 4,96 | 0,3657 | 7,8076 | 0,0862 |
| HGB | Tak | 18 | 8,6444 | 8,7 | 6,8 | 10,1 | 8,3 | 9,1 | 0,6989 | 8,0853 | 0,1647 |
| HTK | Tak | 18 | 42,444 | 42 | 36 | 49 | 41 | 44 | 2,9149 | 6,8676 | 0,6871 |
| PLT | Tak | 18 | 266,11 | 261 | 182 | 342 | 238 | 291 | 44,366 | 16,672 | 10,4572 |
| D-dimer | Tak | 18 | 795 | 514,5 | 241 | 3231 | 407 | 836 | 754,473 | 94,8692 | 177,8312 |
| NT-proBNP | Tak | 17 | 165 | 104 | 34 | 853 | 76 | 144 | 197,064 | 119,433 | 47,7951 |

Ankieta uczestnika badania

Imię i nazwisko:

Data:

| Proszę w każdym wierszu zaznaczyć (X) pole najlepiej opisujące Pana/-i obecną sytuację. Na każde pytanie proszę udzielić tylko jednej odpowiedzi. | | | | | | | | WYNIK |
|---|---|---|---|---|---|---|---|-------|
| Nigdy nie kaszlę | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Kaszlę cały czas | |
| W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem) | |
| W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej | |
| Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro | |
| Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu | |
| Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się pewnie | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie | |
| Sypiam dobrze | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Z powodu choroby płuc sypiam źle | |
| Mam dużo energii do działania | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Nie mam w ogóle energii do działania | |
| SUMA: | | | | | | | | |

Jeżeli stosuje Pani / Pan tlenoterapię w domu, proszę podać:

Średnią liczbę godzin tlenoterapii na dobę (w ciągu ostatniego miesiąca):

Przepływ tlenu stosowany w ciągu ostatniego miesiąca: