

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ “МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА “КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”

Д-р Николай Христов Кючуков

КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ – ОЦЕНКА НА
НУЖДИТЕ, ЕФЕКТА И РАЗХОДИТЕ.

АВТОРЕФЕРАТ

на

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Научен ръководител

Доц. Д-р Явор Иванов, д.м.

Плевен 2015г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ “МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА “КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”

Д-р Николай Христов Кючуков

КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ – ОЦЕНКА НА
НУЖДИТЕ, ЕФЕКТА И РАЗХОДИТЕ.

АВТОРЕФЕРАТ

на

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”

Научен ръководител

Доц. Д-р Явор Иванов, д.м.

Официални рецензенти:

Доц. Д-р Диана Петкова, д.м.

Доц. Д-р Владимир Ходжев, д.м.

Плевен 2015г.

Дисертационният труд съдържа 169 страници и е онагледен с 43 фигури, 14 таблици и 1 приложение. Библиографията обхваща 158 литературни източника, от които 8 са на кирилица и 150 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на
от В гр. Плевен
Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ – Плевен
www.mu-pleven.bg

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения	стр. 5
Въведение	стр. 7
I. Цел на проучването	стр. 8
II. Задачи на проучването	стр. 8
III. Обект на проучването	стр. 8
IV. Предмет на проучването	стр. 9
V. Признаци на наблюдение	стр. 9
VI. Място и време на проучването	стр. 9
VII. Характер на наблюдението	стр. 10
VIII. Инструментариум, органи и администриране на наблюдението	стр. 10
IX. Методични подходи	стр. 10
X. Резултати от проучването	стр. 15
XI. Обсъждане на резултатите	стр. 55
XII. Изводи	стр. 68
XIII. Приноси	стр. 69
XIV. Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд	стр. 69

Използвани съкращения

A1AT – алфа-1 антитрипсин
АХ – артериална хипертония
БТЕ – белодробна тромбоемболия
ГИТ – гастро-интестинален тракт
ДДАХГ – дългодействащ антихолинегрик
ДДБА – дълго-действащ бета-2 агонист
ДСН – десностранна сърдечна недостатъчност
ЕКГ – електрокардиограма
ИБС – исхемична болест на сърцето
ИКС – инхалаторен кортикостероид
ИТМ – индекс на телесна маса
КГА – кръвно-газов анализ
ПДКТ – Продължителна домашна кислородотерапия
ПКК – пълна кръвна картина
СЗО – Световна здравна организация
СПО – спешно приемно отделение
ССЗ – сърдечно-съдови заболявания
ФВК – Форсиран витален капацитет
ФДК – фиксирана дозова комбинация ИКС/ДДБА
ФЕО1 – Форсиран експираторен обем за 1 секунда
ХЗСН – хронична застойна сърдечна недостатъчност
ХБС – хронично белодробно сърце
ХОББ – Хронична обструктивна белодробна болест
PaCO₂ – Парциално налягане на въглеродния диоксид в артериалната кръв
PaO₂ – Парциално налягане на кислорода в артериалната кръв
SatO₂ – сатурация на кислорода
ANOVA - Analysis of variance
ANTADIR – Association Nationale pour le Traitement a Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique
CAT – COPD assessment test
CRP – C-reactive protein
CRQ - Chronic Respiratory Disease Questionnaire
GOLD – Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GSD-SF – Geriatric Depression Scale – Short Form
HRSD – Hamilton Rating Scale for Depression
ICER – Incremental cost-effectiveness ratio
LOTT – Long-term Oxygen Treatment Trial
MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory
mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

MRC – The British Medical Research Council Clinical Trial
NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute
NOT – The Nocturnal Oxygen Therapy Trial
OR – odds ratio
POMS - Profile of Mood States
QALY – Quality-adjusted life year
SD – Standard deviation
SIP – Sickness Impact Profile
TNF- α – Tumor necrosis factor-alpha
UPLIFT – The Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium
6MWT – Six-Minute Walk Test

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е водеща причина за смъртност и инвалидност. Смята се, че към 2020 година ХОББ ще стане третата най-голяма причина за смъртност в световен мащаб (102). Допреди време се е смятало, че хипоксемията бележи началото на крайния етап от развитието на болестта. Сега е ясно, че тя е свързана с много от нарушенията и екстрапулмоналните увреди съпътстващи ХОББ (80).

При пациенти с ХОББ и наличието на тежка хипоксемия в покой се наблюдава влошено качество на живот, органичен физически капацитет, редукция на мускулната тъкан и нейните функции и повишен риск от смъртност (81). От друга страна лечението на хипоксемията с продължителна домашна кислородотерапия е една от малкото интервенции подобряващи преживяемостта при пациентите с ХОББ (81).
Още в началото на 80-те години на миналия век проучвания доказват, че при пациенти използващи терапия с кислород за повече от 15 часа в денонощието се наблюдава понижаване на смъртността в сравнение с пациентите без кислородотерапия (107, 122). Последващи проучвания показват ползите от кислородотерапията свързани с редуциране на пулмоналното налягане, подобряване на конгнитивните функции, физическата активност, намаляване броя на екзцербациите (81).

Използването на медицински регистри с електронна база данни помага за по-доброто проследяването на пациентите, оптимизиране на кмплайънса към терапията и медицинските грижи (123).

I. Цел на проучването

Да се идентифицират и характеризират пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия нуждаещи се от провеждане на продължителна домашна кислородотерапия и изработване на регистър за тяхното проследяване. Да се изследват смъртността, екзацербациите, хоспитализациите, симптомите свързани с оценката на ХОББ, разходите и ефекта на кислородотерапията върху тях както и изработване на стратегия за оптимизиране на цялостните грижи.

II. Задачи на проучването

1. Да се идентифицират и характеризират пациентите с ХОББ и хипоксемия.
2. Да се изработи регистър за пациентите с ХОББ показани за провеждане на продължителна домашна кислородотерапия и тяхното проследяване.
3. Да се направи оценка на смъртността, хоспитализациите, симптомите свързани с оценката на ХОББ и ефекта на кислородотерапията върху тях.
4. Да се изследват факторите свързани с преживяемост и смъртност.
5. Да се оценят годишните разходи необходими за лечението на пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия показани за ПДКТ.
6. Да се изработи стратегия за оптимизиране на медицинските грижи полагани за пациентите.
7. Да се характеризират и сравнят пациентите с ХОББ с умерена хипоксемия спрямо пациентите с ХОББ с тежка хипоксемия.

III. Обект на проучването.

Включени са 150-ма хоспитализирани пациенти, на последователен принцип, които доброволно след подписано информирано съгласие, участваха в проучването след одобрение от комисията по етика на МУ - Плевен. Част от последователно набраните пациенти отговарящи на включващите критерии за наличие на стабилна хипоксемия в покой впоследствие отпаднаха поради инсуфициенция на събраната информация и загуба на проследяване.

Анализирани са 150 анкетни карти, 268 спирометрии, 956 въпросника за диспнеята, симптоми свързани с оценката на ХОББ, депресия и 305 серумни проби за биомаркери.

IV. Предмет на проучването.

Проследяването на пациенти с ХОББ и хипоксемия в покой чрез използването на параметри от обективната оценка на болните с ХОББ:

- функционално изследване на дишането, антропометрия;
- ЕКГ данни за кор пулмонале;
- скала за оценка на симптомите mMRC и CAT, скала за оценка на депресията HRSD, GDS-SF;
- проследяване на 17 показателя от лабораторните изследвания ПКК, КГА, биохимични маркери, серумни нива на А1АТ;
- генетично изследване за носителство на Z или S алел;
- съпътстваща патология, терапия, хоспитализации и смъртност;
- реализираните разходи свързани със заболяването за периода на проучването.

V. Признаци на наблюдение

Изработен е електронен регистър с база данни за идентифициране и проследяване на пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой показани за лечение с продължителна домашна кислородотерапия. Разработен е алгоритъм за регистриране и изследване на факторите свързани в повишаване на риска от хоспитализации, смъртност, повишени разходи, както и възможност за идентифициране на рисковите пациенти и изработването на стратегия за подобряването на полагащите грижи.

VI. Място и време на проучването:

Проучването се проведе в “Клиника по пулмология и фтизиатрия - Проф. Д-р Стефан Годоров” при “УМБАЛ - Д-р Георги Странски” ЕАД, Плевен.

Периодът на проучване е 36 месеца - от 01 януари 2012 до 31 декември 2014г.

VII. Характер на наблюдението

Проучването е комплексно относно изучавания обект и предмет и изчерпателно за времето на наблюдение. Дизайнът съчетава описателно-срезово и проспективно кохортно проучване.

VIII. Инструментарий, органи и администриране на наблюдението

За събиране на необходимата информация се създаде индивидуална статистическа карта за пациентите с ХОББ.

Наблюдението е проведено от автора на разработката. При провеждане на наблюдението и регистрация на информацията взеха участие лекари и медицински сестри от “Клиника по пулмология и фтизиатрия - Проф. Д-р Стефан Тодоров”.

IX. Методични подходи

В проучването са използвани следните методи:

1. Социологически методи - проучване на архивна документация.
2. Анкетен метод.
3. Клинични методи - анамнеза и физикално изследване.
4. Други методи на изследване - антропометрия, функционално изследване на дишането, ЕКГ, клинична лаборатория.
5. Фармакоикономически методи.
6. Статистически методи.

Социологически методи

Анализирана е медицинска документация за проследяваните болни за периода 2012 - 2014 г. В това число епикризи, амбулаторни листове и ЛИЗ (лист история на заболяването).

Анкетен метод

Всички участници в проучването са анкетирани относно :

1. Демографски данни
2. История на заболяването
3. Съпътстващи заболявания
4. Рискови фактори за развитие на ХОББ

5. Трудоспособност
6. Оценка на симптомите свързани с ХОББ
7. Провеждано лечение

Оценката на симптомите свързани с ХОББ бе извършена с помощта на теста са оценка състоянието на ХОББ – САТ. Въпросника е съставен от 8 твърдения отнасящи се към най-честите оплаквания и симптоми при пациентите с ХОББ. Пациентите попълниха въпросника собственоръчно след проведен инструктаж от страна на изследователя.

Задуха бе оценен с помощта на скалата за оценка на диспнеята – mMRC. Скалата оценява диспнеята с твърдения характеризиращи задуха по тежест от 0 до 4. След изчитане на 5-те твърдения от изследователя пациентите избраха най-точното твърдение описващо тяхното състояние.

Шест минутният тест с ходене се осъществи според общоприетите изисквания. Преди и след 6 минутното ходене по коридор с дължина 30 метра бе оценена степента на умора по Борг скалата, артериалното налягане, пулса, сатурацията и изминатата дистанция в метри след завършване на теста.

За оценка на депресията бяха използвани HRSD и GDS-SF, като първата скала се попълва от изследователя и отразява неговия поглед върху състоянието на пациента, докато GDS-SF се попълва собственоръчно от пациента след проведен инструктаж.

За пациентите преминали ТЕЛК бе събрана информация за степента на инвалидност според решението на комисията. За първа степен на инвалидност се прие до 50%, втора от 50% до 70.99%, трета от 71% до 90% и четвърта от 90 до 100%.

Клинични методи

На пациентите е проведен клиничен преглед според правилата на добрата медицинска практика. Снета е детайлна анамнеза и статус на всички хоспитализирани болни, по повод екзацербация на ХОББ.

Други методи

Антропометрия

Теглото се определи посредством калибрирана теглилка (в килограми). Ръсътът се определи чрез ръстомер (в сантиметри) в изправен

стоеж на пациента. На базата на измерванията се определи ИТМ по формулата:

$$\text{ИТМ} = \frac{\text{Тегло (кг)}}{\text{Ръст (см)}^2}$$

Спирометрия

Проведена бе спирометрия за определяне на форсирания витален капацитет (ФВК) и форсирания експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1) както и съотношението ФЕО1/ФВК. Спазени бяха критериите за качество на провеждане и стандартизация на изследването съгласно препоръките на европейското респираторно дружество и американското торакално дружество. Изследването бе проведено в сутрешните часове между 08:00 и 10:00 часа 30 минути след инхалиране на салбутамол в доза 400 микрограма. Пациентите не бяха приемали краткодействащи бронходилататори 6 часа преди изследването и дългодействащи бронходилататори 12 часа преди изследването. Тестовете бяха проведени със спирометър Vitalograph Spirotrac 6800.

ЕКГ

Проведено бе 12 канално ЕКГ за регистриране наличиено на данни за кор пулмонале. Критериите за поставянето на диагнозата бяха наличието на дясна електрическа позиция с r-вълна във II, III и aVF над 2,5 mm. Изследването се извърши при спазени критерии за качество и след осигуряване на 10 минути покой в легнало положение.

Лабораторни изследвания

Кръвните проби на пациентите с ХОББ бяха взимани по време на обостряне на заболяването на гладно в специално пригодени вакутейнери за взимане на ПКК и биохимични маркери.

Изключение прави КГА, който бе взиман след стабилизиране на състоянието преди дехоспитализацията в предварително хепаринизирана инсулинова спринцовка, чрез пункция на артерия радиалис в областта на китката. След това кръвта се поставя в лед и се транспортира до лаборатория като анализа на кръвните газове се извършва не по-късно от 30 минути след взимане на пробата. При $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ в покой бе критерии за тежка, а при $\text{PaO}_2 56-60 \text{ mmHg}$ – умерена хипоксемия.

Количеството на алфа-1 антитрипсина в серума бе определено чрез нефелометрия. Генетичния анализ включваше фенотипизиране чрез изоелектрично фокусиране и генотипизиране чрез методиките Real-time PCR и директно ДНК секвениране.

Измерването на лабораторните показатели е извършено по автоматична методика. Отдолу са изброени изследваните параметри и техните референтни стойности:

Показател		Референтни стойности
pH (log/mol)	-	7.36-7.44
PaCO2 (mmHg)	-	35-45
PaO2 (mmHg)	-	80-100
SatO2 (%)	-	95-100
Левкоцити (G/l)	-	4.0-11.0
Еритроцити м/ж (Т/l)	-	4.4-6.1
		4.2-5.4
Хемоглобин м/ж (g/l)	-	135-180
		120-160
Тромбоцити (G/l)	-	150-400
Хематокрит м/ж	-	0.40-0.54
		0.37-0.47
Общ белтък (g/l)	-	58-80
Албумин (g/l)	-	35-55
Урея (mmol/l)	-	1.7-8.2
Креатинин (µmol/l)	-	44-134
CRP (mg/l)	-	0-5
Фибриноген (g/l)	-	2.0-4.0
A1AT (mg/dl)	-	100-273

Фармакоикономически методи

Определена е стойността (в лева) на директните разходи. Използван е честотният подход - група болни за даден период от време. Като метод за остойностяване, се приложи метода “човешки капитал”.

За оценяване на разходите в се използва анализа цена-придобивка. Взети са средни цени и са приравнени за периода 1 януари 2012 до 31 декември 2014г.

Директните разходи

1. Стойността на медикацията за лечение и контрол на ХОББ.
2. Стойността на лечението на екзацербация, налагаща хоспитализация. В това число разходите за леглоден, медицински услуги и консумативи

Статистически методи

Данните от проучването са обработени със софтуерен статистически пакет SPSS (v. 19.0) и Microsoft office 2007.

Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови показатели за структура, честота, средни стойности, корелационни коефициенти и др.

При анализа на резултатите са приложени следните параметрични тестове за проверка на хипотези при нормално и близко до нормалното разпределение на случаите: t – test, ANOVA с post hoc tests LSD, Tukey, Scheffe, Bonferroni, Newman-Keuls, Duncan и непараметричните тестове при различно от нормалното разпределение на случаите Pearson² - test, Mann-Whitney W-test, Kruscal-Wallis H-test.

За моделиране и прогнозиране на корелационни зависимости са използвани регресионни модели. За моделиране и сравняване на данни от типа време-събитие е приложен теста Kaplan-Maier.

Значимостта на резултатите е определяна при $p < 0,05$.

Х. Резултати от проучването

Да се идентифицират и характеризират пациентите с ХОББ и хипоксемия.

1. Идентифициране и демографска характеристика на изследвания контингент

1.1 Идентифициране

В проучването взеха участие общо 150 хоспитализирани пациенти с ХОББ и наличието на хипоксемия в покой. Тази съвкупност обхваща 19,8% от хоспитализираните поради екзацербация на ХОББ пациенти в клиниката по пневмология и фтизиатрия към УМБАЛ Плевен за 2012 година.

1.2 Демографска характеристика

От всички включени пациенти 122 (81,3%) са мъже и 28 (18,7%) са жени, на средна възраст $65,7 \pm 9,6$ години. С данни за тежка хипоксемия в покой бяха 111 (74,0%), а с умерена 39 (36,0%). Средната продължителност на ХОББ сред всички пациенти бе $8,6 \pm 2,9$ години.

Демографските характеристики представени на таблица 4.

Таблица 4. Демографски характеристики на групите.

Показател	ХОББ с тежка хипоксемия в покой	ХОББ с умерена хипоксемия в покой
Възраст	$65,1 \pm 9,9$	$67,4 \pm 8,7$
Пол (м/ж)	88(79,3%) 23(20,7%)	34(87,2%) 5(12,8%)
Давност на ХОББ (год)	$8,9 \pm 2,5$	$7,6 \pm 3,7$
Местоживеене (град/село)	59,5/40,5%	64,1/35,9%

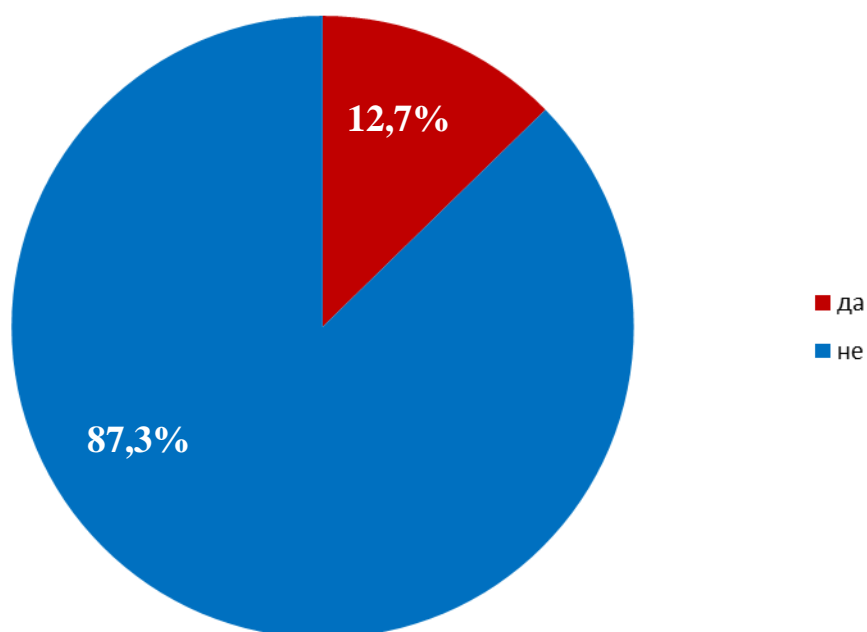
Данните са представени в брой (N), проценти и средна стойност \pm SD

2. Рискови фактори

2.1 Фамилна обремененост

При пациентите се откри фамилна обремененост с ХОББ или бронхиална астма при 12,7% (фигура 4).

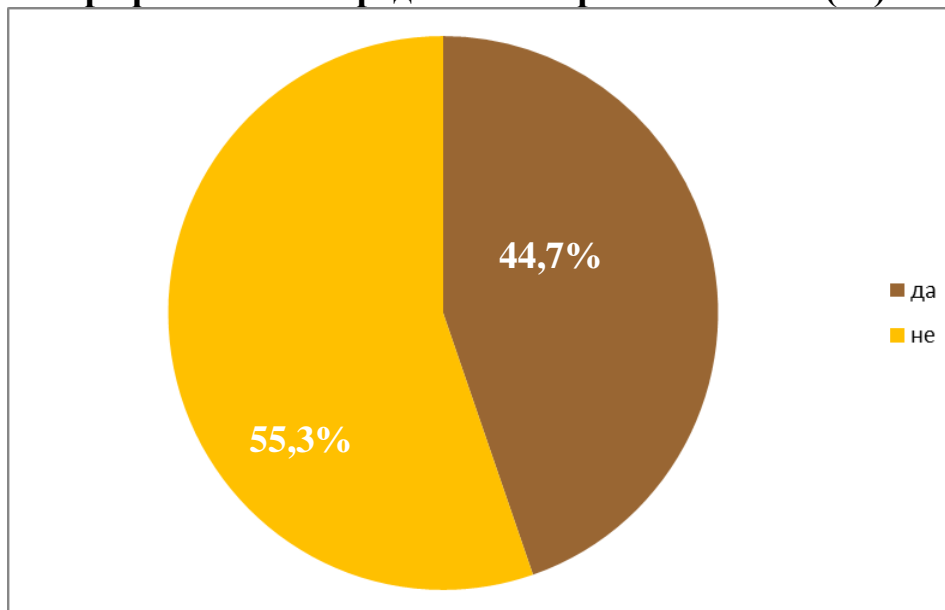
Фигура 4. Фамилна обремененост за ХОББ или астма (%).



2.2 Професионални вредности

Професионални вредности свързани с възникването на ХОББ се откриха при 44,7% (фигура 5).

Фигура 5. Професионални вредности свързани с ХОББ (%).



2.3 Тютюнопушене

Проучването установява висок дял на бивши и настоящи пушачи сред пациентите с хипоксемия в покой (Таблица 5).

Таблица 5. Тютюнопушене сред пациентите с хипоксемия в покой.

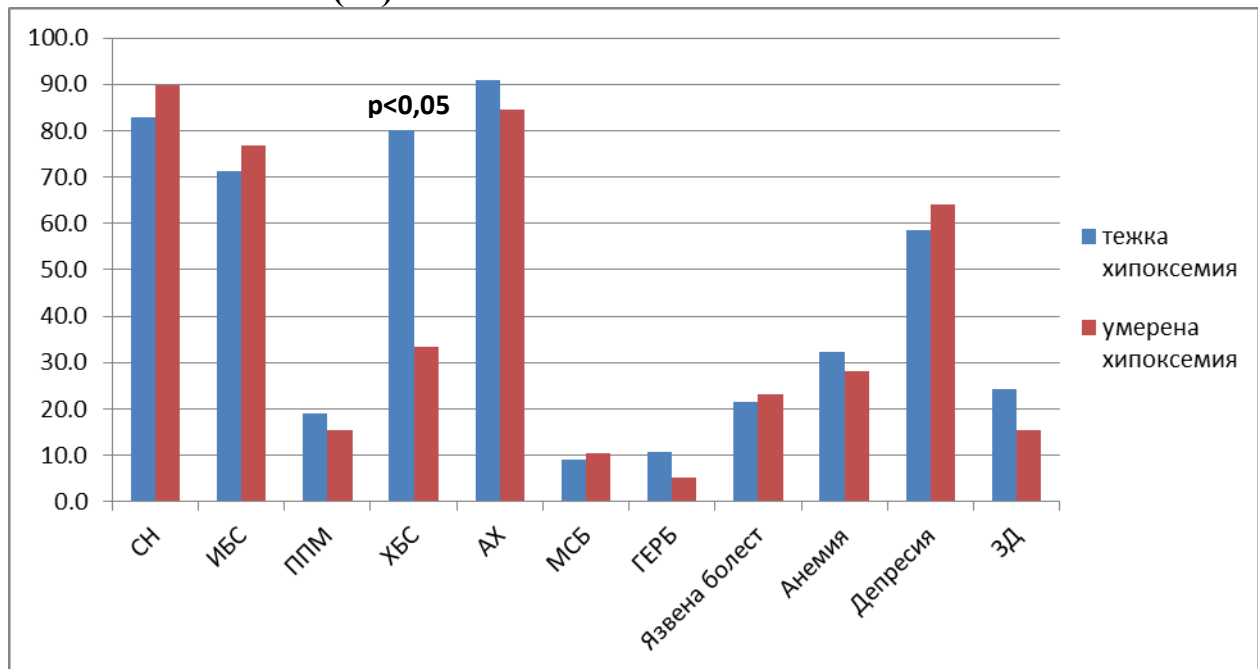
Показател	ХОББ с тежка хипоксемия в покой	ХОББ с умерена хипоксемия в покой
Настоящи пушачи	38 (34,2%)	14 (35,9%)
Бивши пушачи	54 (48,6%)	17 (43,6%)
Непушачи	19 (17,1%)	8 (20,5%)
Пакетогодини	40,6 ± 17,2	43,9 ± 19,7

Данните са представени като брой (N), проценти и средна стойност ± SD.

3. Съпътстващи заболявания

Установи се висок дял на съпътстващите заболявания сред пациентите в двете групи като най-висок е дялът на ССЗ (Фигура 6). Дялът на пациентите с ЕКГ данни за наличието на хронично белодробно сърце сред пациентите с тежка хипоксемия в покой е 80,2% в сравнение с 33,3% в групата с умерена хипоксемия ($p < 0,05$).

Фигура 6. Съпътстващи заболявания сред пациентите с умерена и тежка хипоксемия (%).



4. Функционално изследване на дишането

От проведено постбронходилататорно функционално изследване на дишането се установяват данни за тежка степен на бронхиална обструкция в 9,3% от случаите и много тежка в 90,7% от случаите според класификацията за тежест на бронхиалната обструкция по GOLD. На таблица 6 са представени стойностите за ФЕО₁, ФВК и ФЕО₁/ФВК сред пациентите.

Таблица 6. Спирометрични показатели.

Показател	ХОББ с тежка хипоксемия в покой	ХОББ с умерена хипоксемия в покой	р-стойност между групите
ФВК (мл)	1670 ± 570	1823 ± 728	p<0,05
ФВК (%)	50,6 ± 15,8	55,7 ± 19,3	p<0,05
ФЕО ₁ (мл)	745 ± 298	913 ± 317	p<0,05
ФЕО ₁ (%)	29,2 ± 11,7	34,7 ± 12,9	p<0,05

Данните са представени като средна стойност ± SD.

5. Групиране на пациентите според GOLD 2014

Пациентите с ХОББ и хипоксемия представляват сравнително хомогенна популация по отношение на групирането по GOLD 2014. След обработването на информацията от валидирания въпросник за оценка на ХОББ и скалата за диспнея mMRC, данните от ФИД и хоспитализациите поради екзацербация всички пациенти попадат в най-голямата по тежест група – група D. Така групиранияте вече пациенти можем да разделим на три подгрупи според критериите за попадането в група D: подгрупа D₁ включваща пациентите с ФЕО₁ под 50% от предвидената стойност с <2 екзацербации за годината, подгрупа D₂ включваща пациентите с ≥2 екзацербации за годината и ФЕО₁ ≥ 50% от предвидената стойности и подгрупа D₃ с ФЕО₁ < 50% от предвидената стойност и ≥2 екзацербации на ХОББ през годината (Таблица 7).

Таблица 7. Разпределение на пациентите в подгрупи D₁, D₂ и D₃.

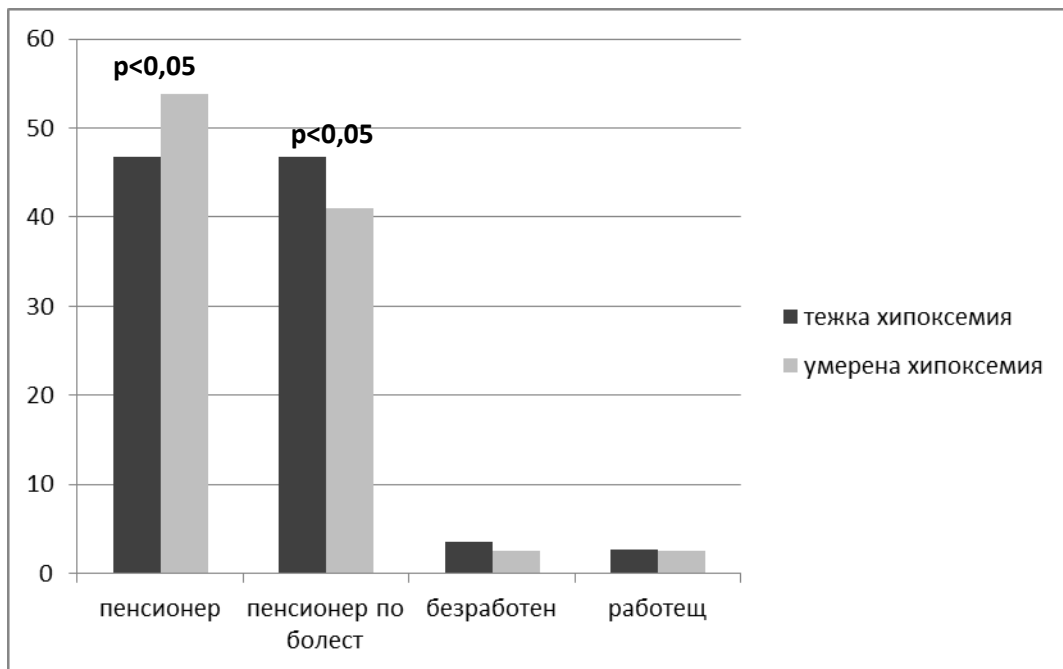
Показател	ХОББ с тежка хипоксемия в покой	ХОББ с умерена хипоксемия в покой	Общо
D ₁	32 (28,8%)	18 (46,2%)	50 (33,3%)
D ₂	10 (9,0%)	4 (10,2%)	14 (9,3%)
D ₃	69 (62,2%)	17 (43,6%)	86 (57,4%)

От данните се забелязва, че сред пациентите с тежка хипоксемия повече от половината попадат в подгрупа D₃ (62,2%) като изпълняват и двата критерия за висок риск, докато сред пациентите с умерена хипоксемия най-голям процент пациенти попадат в група D₁ (46,2%) като изпълняват само критерия за ФЕО₁ под 50% от предвидената стойност.

6. Трудоспособност

Установена беше висока честота на пенсионерите по болест. На фигура 7 са изобразени пациентите според тяхната заетост и трудоспособност.

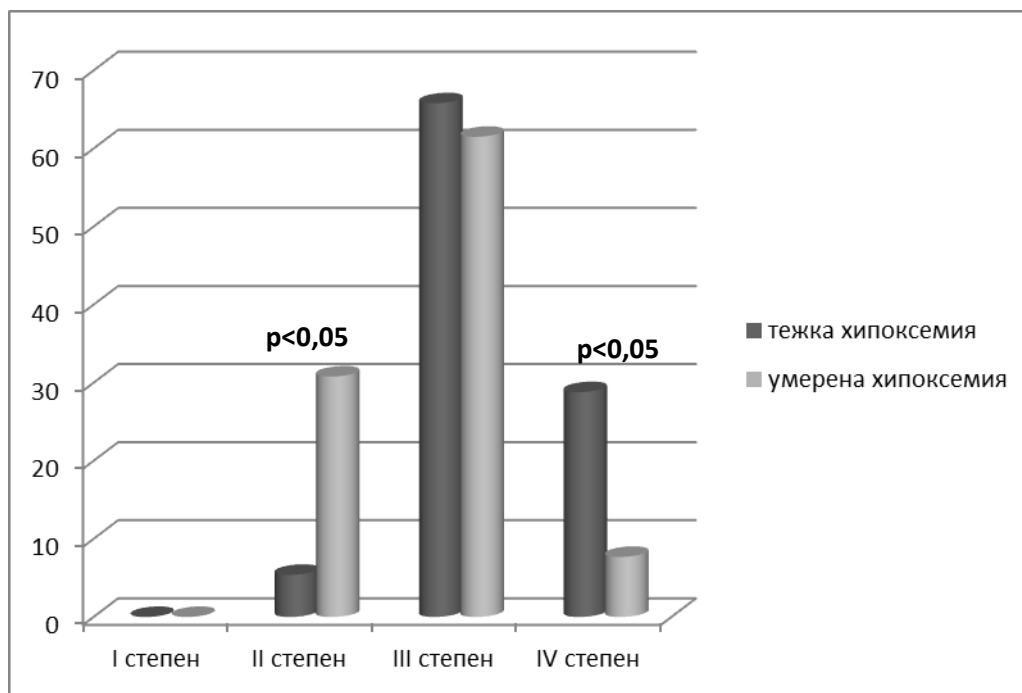
Фигура 7. Разпределение според трудоспособността (%).



Откриват се статистически значими разлики в двете групи по отношение на пенсионерите и пенсионерите по болест.

На фигура 8 са представени пациентите с умерена и тежка хипоксемия според степента им на инвалидност.

Фигура 8. Разпределение според степента на инвалидност (%).

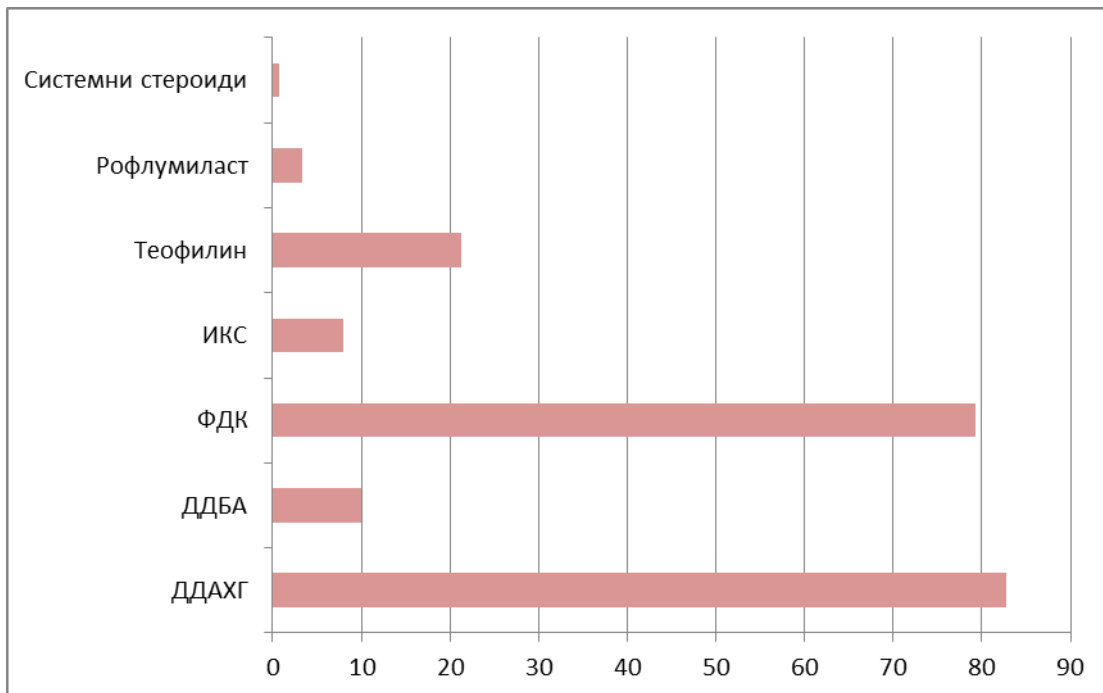


Наблюдава се по-висок дял на пациентите с инвалидност 3-та и 4-та степен сред пациентите с тежка хипоксемия в покой ($p < 0.05$).

7. Терапия за ХОББ

Най-висока употреба на инхалаторни средства се отчита за дългодействащ антихолинергик (82,7%) и фиксираната дозова комбинация (79,3%). Лечение с теофилин са провеждали 21,3% от всички пациенти. По-рядко пациентите са лекувани с дългодействащ бета-2 агонист (10,0%), инхалаторен кортикостероид като моно терапия (8,0%) и рофлумиласт (3,3%). Рапортуваната употреба на системни кортикостероиди е малка – 0,7% (Фигура 9).

Фигура 9. Терапия за ХОББ (%).



8. Лабораторни показатели

Проследени бяха 16 лабораторни показателя – нива на кръвните газове, кръвни клетки, плазмени белтъци, биохимични маркери. Регистрираха се понижени средни стойности на PaO_2 , кислородната сатурация в стабилно състояние и повишени стойности на уреята, фибриногена и С-реактивния протеин по време на екзацербация.

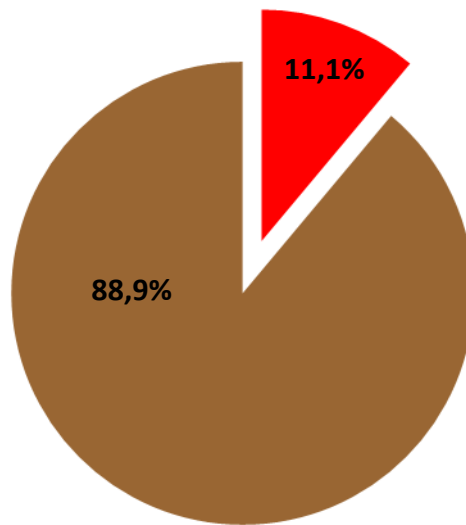
Таблица 8. Средни стойности на измерените лабораторни показатели.

Показател	Измерени средни стойности±SD	Референтни стойности
pH (log/mol)	7,4±0,05	7,36-7,44
PaCO2 (mmHg)	41,1±9,3	35-45
PaO2 (mmHg)	54,1±7,4	80-100
SatO2 (%)	86,4±6,1	95-100
Левкоцити (G/l)	9,2±2,7	4,0-11,0
Еритроцити м/ж (Т/л)	4,7±0,8 4,6±0,6	4,4-6,1 4,2-5,4
Хемоглобин м/ж (g/l)	137,9±22,2 131,6±22,1	135-180 120-160
Тромбоцити (G/l)	267,0±91,3	150-400
Хематокрит м/ж	0,41±0,07 0,39±0,06	0,40-0,54 0,37-0,47
Общ белтък (g/l)	67,8±10,8	58-80
Албумин (g/l)	38,2±6,5	35-55
Урея (mmol/l)	8,4±3,5	1,7-8,2
Креатинин (μmol/l)	105,5±36,1	44-134
CRP (mg/l)	26,3±26,3	0-5
Фибриноген (g/l)	4,9±1,4	2,0-4,0
A1AT (mg/dl)	145,1±56,4	100-273

9. Алфа-1 антитрипсинов дефицит

Сред 27 пациенти беше проведено изследване за наличието на алфа-1 антитрипсинов дефицит чрез измерване концентрацията на белтъка в кръвен серум и провеждането на генетичен анализ за наличието на унаследен дефицит. При четирима пациенти се установи количество на белтъка под долната граница на нормата. От проведения генетичен анализ се доказва хетерозиготно Z-носителство при трима от тях. При четвъртия пациент се установи генотип MM и се прие, че се касае за придобит дефицит. Въпреки малкия брой на изследваните пациенти тези резултати предполагат честота на унаследения A1AT дефицит сред пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия от порядъка на 11,1% (фигура 10).

Фигура 10. Честота на унаследен A1AT дефицит сред пациенти с ХОББ и тежка хипоксемия.



Да се изработи регистър за пациентите с ХОББ показани за провеждане на продължителна домашна кислородотерапия и тяхното проследяване.

Иницирано беше създаването и развитието на електронна база от данни с цел по-добрата идентификация на пациентите с данни за тежка хипоксемия в покой и наличието на показания за лечение с продължителна домашна кислородотерапия.

Регистърът функционира като онлайн база данни съдържаща необходимата информация за пациентите свързана с основното заболяване, рисковите фактори, провежданите изследвания, фармакологичната терапия, нуждата от чести хоспитализации, годишните разходи и други.

Информационната база от данни може да служи и за проследяване на параметрите във времето и за идентифициране на факторите свързани със повишената смъртност, хоспитализации, влошаване симптомите на ХОББ и разходите. Разкриването на тези фактори дава възможност да се изработи стратегия за оптимизиране на медицинските грижи полагани за пациентите както и годишните разходи.

Фигура 11. Оформление и функции на регистъра за пациенти с ХОББ показани за ПДКТ.

Електронен регистър

Електронна база от данни с информация на пациентите с ХОББ и хипоксемия.

Възможност за бърз достъп до желаната информация.

Идентифициране на факторите свързани с влошена прогноза и повишени разходи

Идентифициране на рисковите пациенти

Изработване на стратегия за подобряване на полаганите грижи

Регистър Кислород

[Николай Коцунев](#)
[Пациенти](#)
[Експортиране на визити](#)
[Експортиране на заболявания](#)
[Настройки](#)
[Изход](#)

Пациенти

Имена... ЕГН... Дата на визита... 🔍 Търси ➕ Добави пациент

Имена	ЕГН	Дата на раждане	Възраст	Адрес	Телефон
[Edit] [Delete]					

2015

03.12.2015 17:01

➕ Добави визита

Заболявания

Доклади

Анамнез и статус
Исследвания
Б М W I
Обща информация

Дата на визита: 03/12/2015 17:01

Анамнез и статус:

Показатели на пациента

Ръст (см)	<input type="text"/>	Тегло (кг)	<input type="text"/>	BMI	<input type="text"/>
Обиколка на шията (см)	<input type="text"/>	Обиколка на талията (см)	<input type="text"/>	ПГ	<input type="text"/>
Артериално налягане	<input type="text"/> на <input type="text"/>	Пулс	<input type="text"/>	SpO2	<input type="text"/>
Малампати скала	<input type="text" value="1 - вюкдат се тонзилите, увелата и мекото небце"/>				

Екзацербация с хоспитализация: Не Да

CAtest	mMRC	HRSD	GDS-SF
<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Епикриза

No file selected.
 No file selected.
 No file selected.
 No file selected.

Експортиране

От дата: До дата: Тип:

Експорт

- Показатели на пациента
- Екзацербация с хоспитализация
- Самооценяващи тестове
- 6 минутен тест
- КГА
- ФИД

Професионални вредности: Не Да

Фактори

тютюнопушене (пакетгоднини)	трудоспособност	инвалидност
<input type="text"/>	<input type="text" value="Работещ"/>	<input type="text" value="Не"/>

Медикаментозна терапия

Медикамент [-]	начална дата	крайна дата
<input type="text"/>	<input type="text" value="Дата"/>	<input type="text" value="Дата"/>

Имунна профилактика

Медикамент 1	Медикамент 2	Медикамент 3
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Кислородотерапия

Индикация за лечение на кислород в дома

Домашна кислородотерапия Не Да

Да се направи оценка на смъртността, хоспитализациите, симптомите за оценка на ХОББ и ефекта на кислородотерапията върху тях.

От всички изследвани пациенти с тежка хипоксемия в покой ПДКТ са приемали само 38 (34,2%) души. На таблица 9 е представен сравнителен анализ на основните характеристики на пациентите в двете групи. Не се откриват статистически значими разлики в групите по отношение на пол, възраст, рискови фактори, съпътстващи заболявания, като по този начин се елиминира тяхното влияние върху смъртността, хоспитализациите и симптомите за оценка на ХОББ. Изключение правят само резултатите от ФИД, където групата приемаща ПДКТ има сигнификантно по-ниски стойности на ФЕО1 и ФВК спрямо групата без ПДКТ.

Таблица 9. Сравнителна характеристика на пациентите с тежка хипоксемия с и без ПДКТ.

Показател	Тежка хипоксемия без ПДКТ	Тежка хипоксемия с ПДКТ	р-стойност
Възраст, год (\pmSD)	65,4 \pm 10,3	64,4 \pm 9,1	NS
Давност на ХОББ (\pmSD)	8,9 \pm 2,5	8,8 \pm 2,6	NS
ИТМ (\pmSD)	25,5 \pm 5,7	26,5 \pm 7,4	NS
ФЕО1, ml (\pmSD)	777,2 \pm 289,6	681,1 \pm 307,7	p<0.05
ФЕО1, % пр ст (\pmSD)	31,1 \pm 12,2	25,3 \pm 9,7	p<0.05
ФВК, ml (\pmSD)	1712,9 \pm 547,1	1586,3 \pm 611,9	p<0.05
ФВК, % пр ст (\pmSD)	53,1 \pm 14,9	45,7 \pm 16,4	p<0.05
Мъже, %	78,1	81,6	NS
Тютюнопушене, %	83,6	81,6	NS
Професионални вредности, %	41,1	44,7	NS
Наследственост, %	13,7	13,2	NS

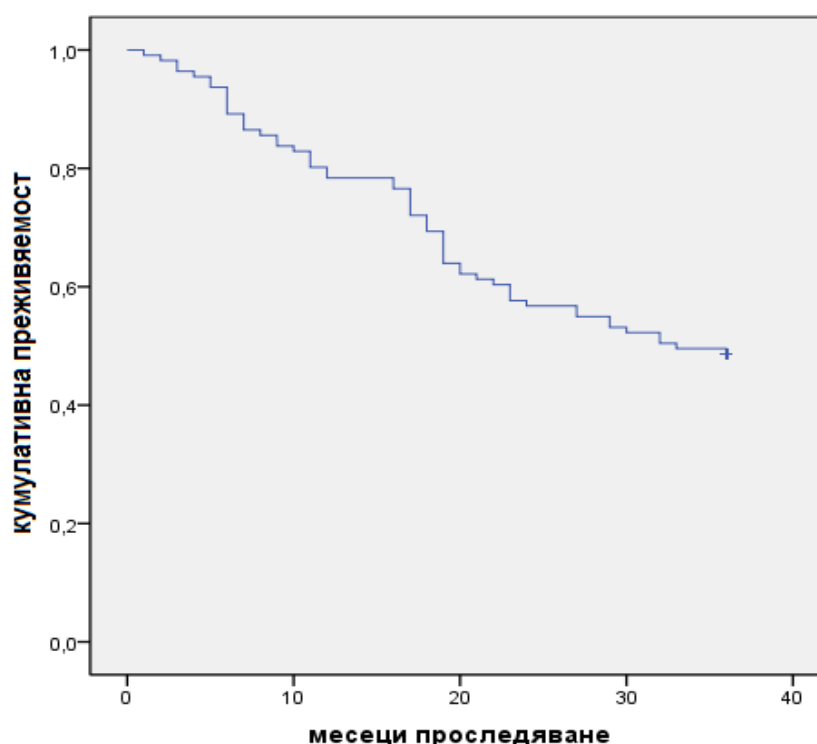
ХЗСН, %	79,5	82,0	NS
ИБС, %	69,9	71,2	NS
ХСБ, %	79,5	81,6	NS
АХ, %	93,2	91,0	NS

Данните са представени като проценти и средна стойност \pm SD.

1. Ефекти на ПДКТ върху смъртността.

Смъртността в изследваната популация бе проследена за период от 36 месеца като общата смъртност в края на периода е била 51,4%.

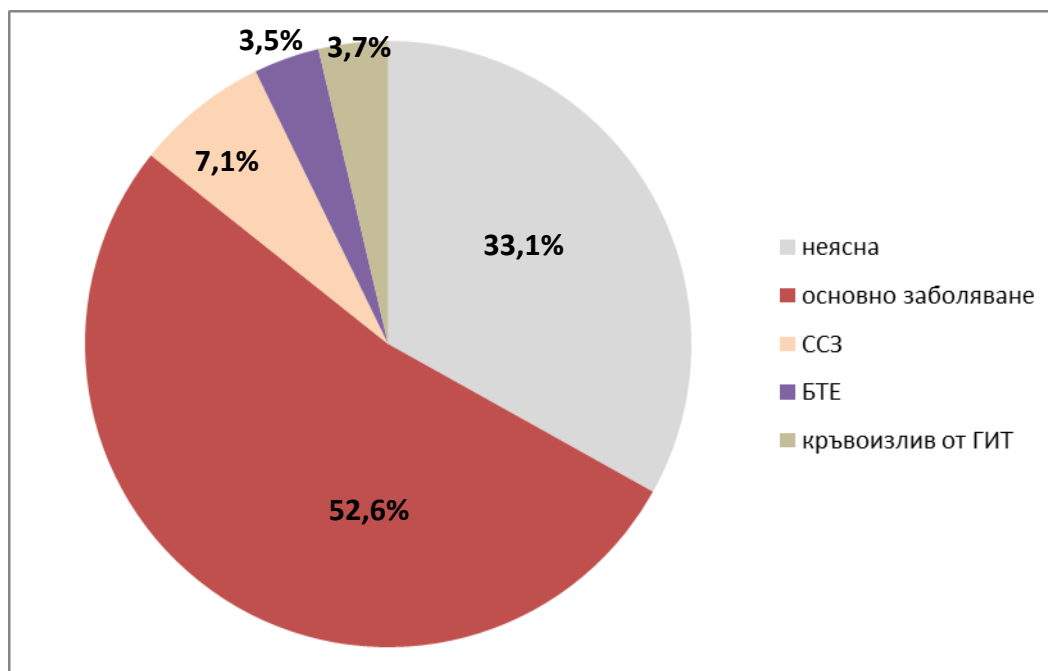
Фигура 12. Обща преживяемост на пациентите с тежка хипоксемия за период на проследяване 36 месеца.



Най-висока е била смъртността поради основното заболяване – 52,6%. Смъртността поради ССЗ е 7,1%, а в 3,5% от случаите е била вследствие на БТЕ. Кръвоизливите от ГИТ са били причина за смърт в 3,7% от случаите. Неясна остава причината за смъртта в 33,1% от починалите (фигура 13). Причините за смъртта не са установени чрез аутопсия, а се приемат на база

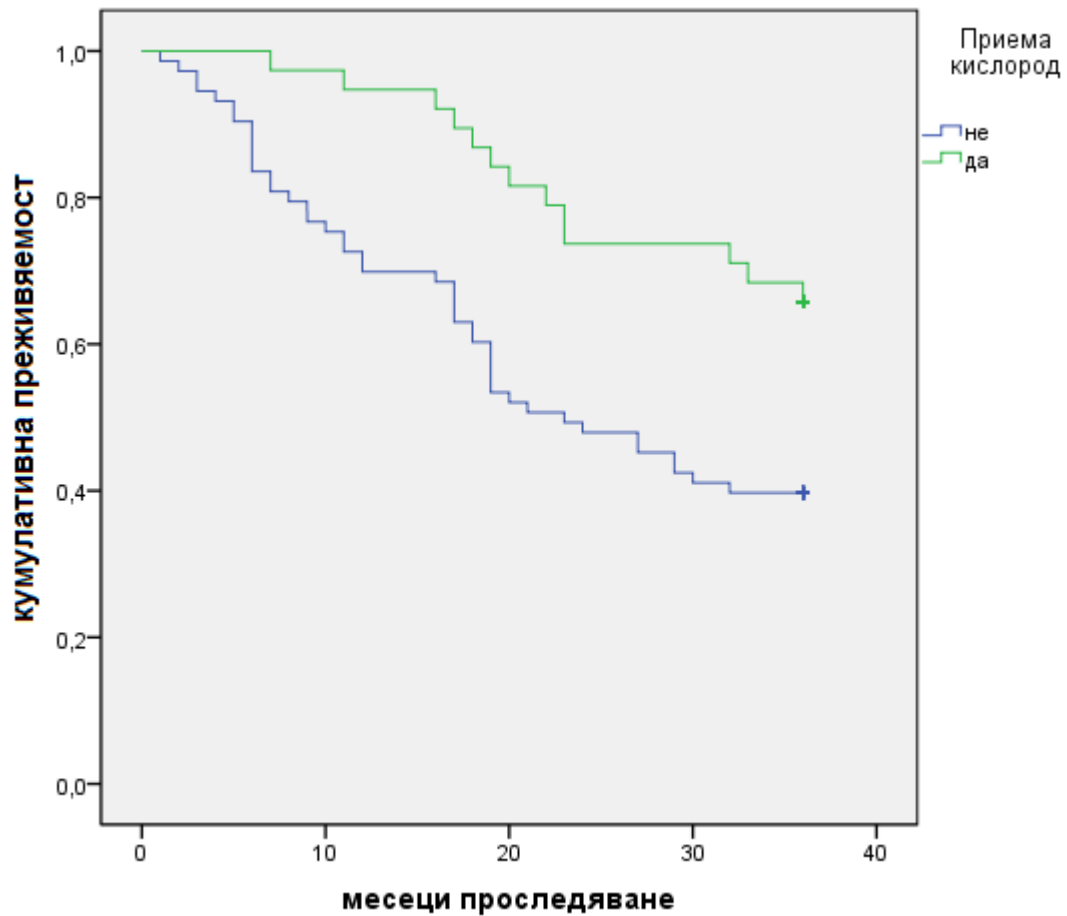
на клиничните данни и диагноза.

Фигура 13. Причини за смърт сред пациентите с тежка хипоксемия.



При сравняването на смъртността в двете групи по отношение на достъпа им до ПДКТ откриваме двойно по-голяма преживяемост в групата на лечение с кислородотерапия (Фигура 14). Преживяемостта е по-голяма още в първата година и темповете нарастват през втората и третата година от проследяването. В края на проучването са преживели 39,7% от групата без ПДКТ и 65,8% от групата на лечение с ПДКТ ($p < 0,05$). Риска от смъртност при пациенти с наличието на тежка хипоксемия в покой при липса на достъп до ПДКТ е 1,8 пъти по-висок в сравнение с пациентите на лечение с ПДКТ.

Фигура 14. Преживяемост при пациентите с тежка хипоксемия в зависимост от достъпа им до ПДКТ.



2. Ефекти на ПДКТ върху хоспитализациите.

Установява се висока честота на хоспитализациите поради обостряне на ХОББ през годината сред всички пациенти с тежка хипоксемия (таблица 10). Средно на пациент за периода се падат 4,4 хоспитализации и общо 36,2 дни прекарани в болницата.

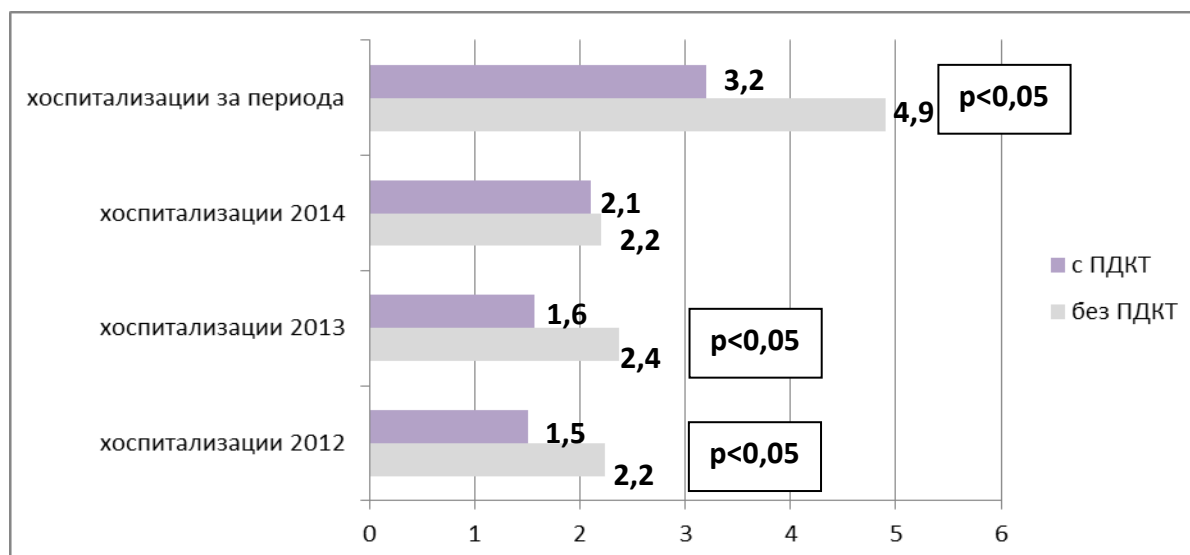
Таблица 10. Хоспитализации и леглодни по години и за периода при пациентите с тежка хипоксемия.

Показател	2012	2013	2014	2012-2014
Общо Хоспитализации	2,2±1,0	2,4±1,3	2,2±1,1	4,4±2,9
Хоспитализации през СПО	1,1±0,8	1,1±0,9	1,0±1,0	-
Рехоспитализации	0,2±0,5	0,3±0,6	0,2±0,4	-
Общо леглодни	18,1±9,0	20,5±13,6	16,9±9,3	36,2±25,7
Леглодни на хоспитализация	8,4±1,4	8,5±1,4	7,8±1,6	12,1±8,6

Данните са представени като средна стойност ± SD.

Сигнификантно по-ниска честота на хоспитализациите поради екзацербация на ХОББ се установява за целия период от проучването. Изключение прави честотата на хоспитализациите в двете групи през 2014 година, където не се открива статистически значима разлика (фигура 15).

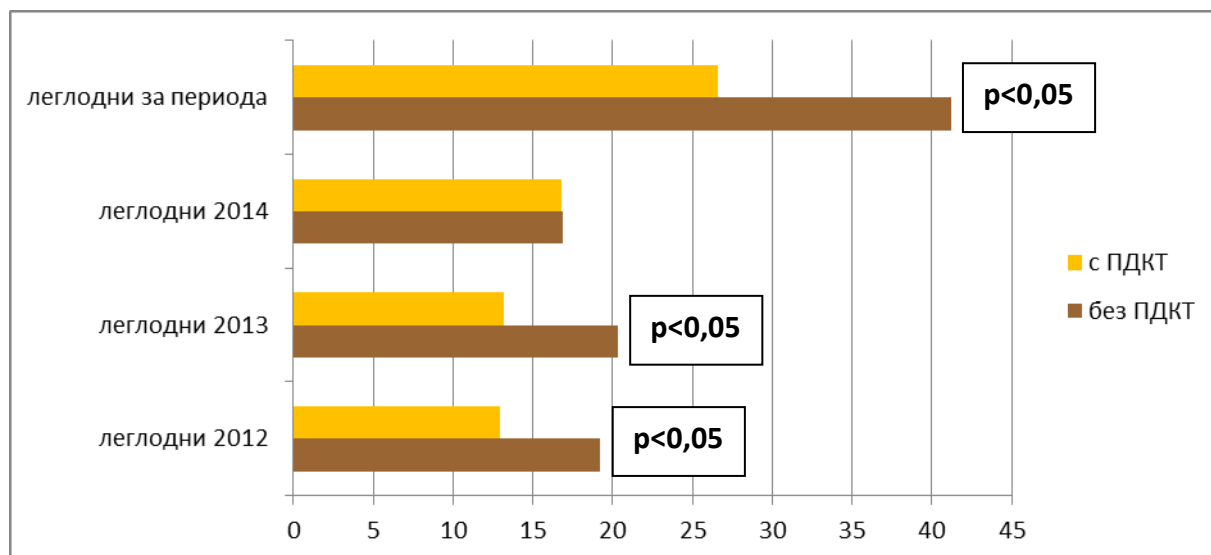
Фигура 15. Зависимост между честотата на хоспитализациите и достъпа до ПДКТ при пациентите с тежка хипоксемия.



Данните са представени като средна стойност.

Сходни данни се получават и по отношение на годишните дни прекарани в болница поради екзацербация на ХОББ (фигура 16):

Фигура 16. Зависимост между леглодните и ПДКТ при пациентите с тежка хипоксемия.



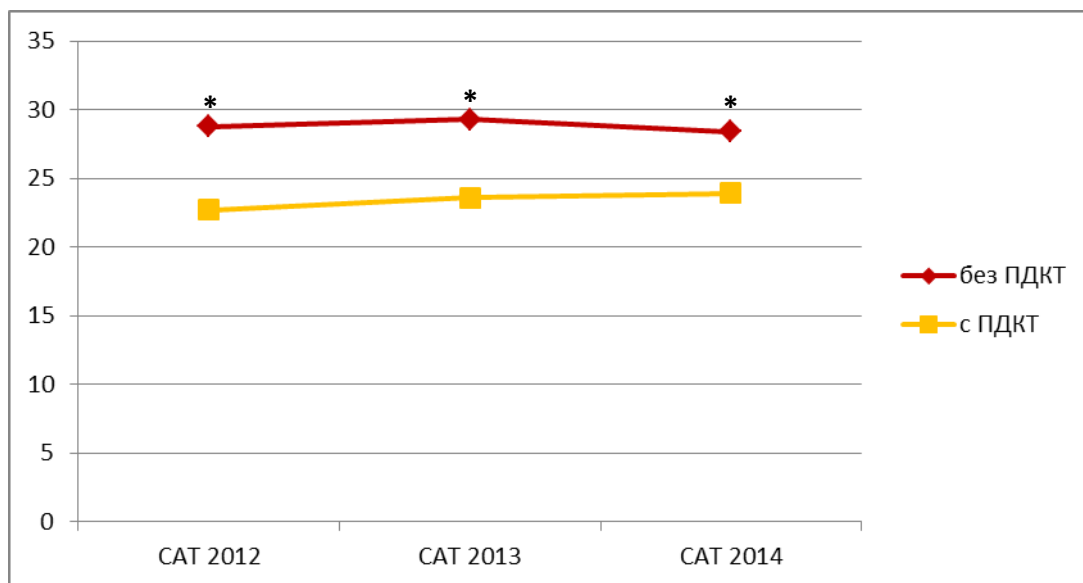
Данните са представени като средна стойност.

2. Ефекти на ПДКТ върху симптомите на ХОББ.

Симптомите на ХОББ бяха оценени с помощта на валидирания въпросник за оценка на ХОББ – САТ. Оценката на задуха се извърши с помощта на скалата за оценка на диспнеята – mMRC. Сред пациентите бе изследвана и честотата на депресия с помощта на HRSD и GDS-SF.

Въпросникът САТ установява сигнификантно по-висок точков сбор и повече симптоми сред пациентите без достъп до ПДКТ ($p < 0,05$) (фигура 17).

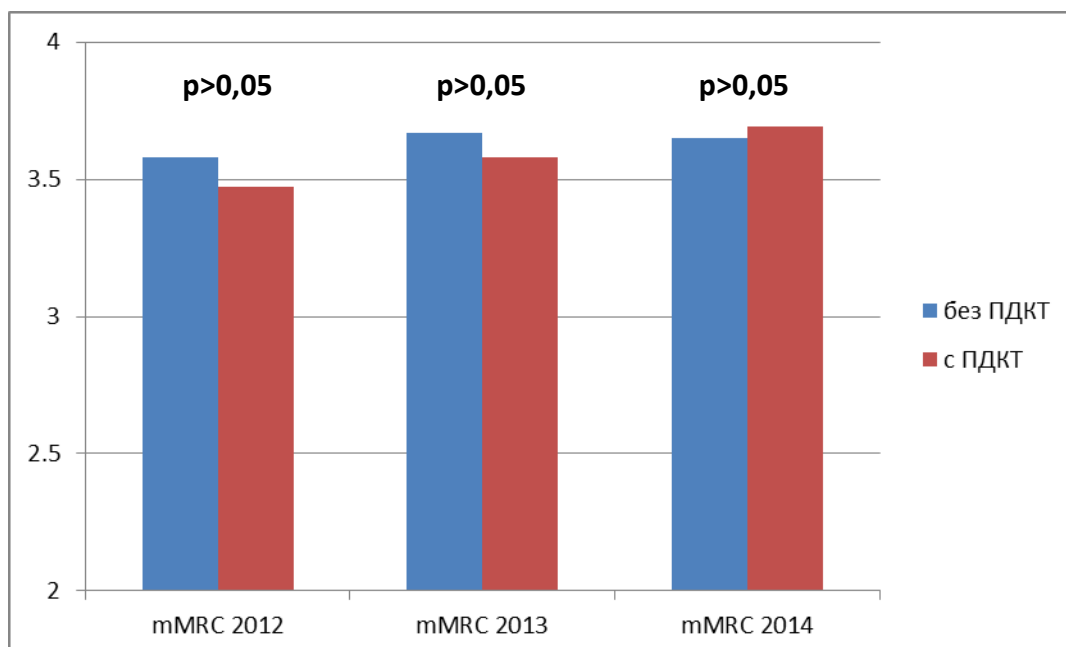
Фигура 17. Среден точков сбор на CAT в групите със и без ПДКТ.



Данните са представени като средна стойност (* $p < 0,05$).

По отношение на mMRC скалата не се установяват статистически различия в двете групи (фигура 18).

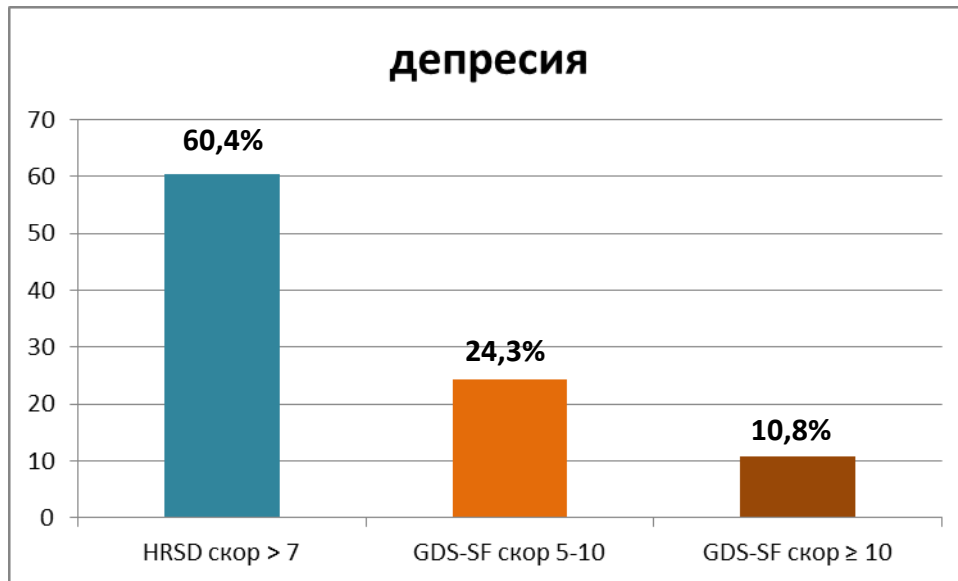
Фигура 18. Среден точков сбор на mMRC в групите със и без ПДКТ.



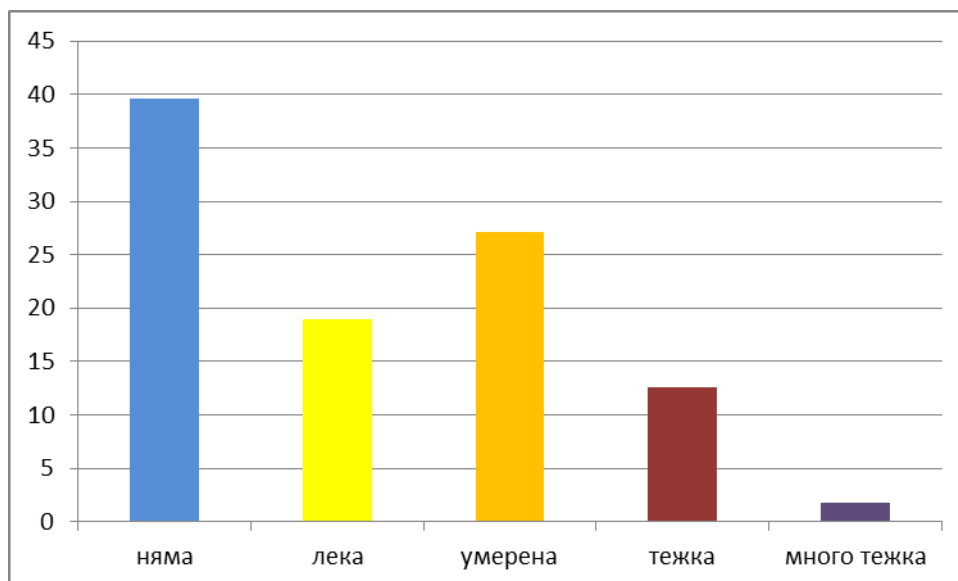
Висока е честотата на депресия сред всички пациенти. Въпросникът HRSD е по-подходящ за оценка наличието на депресия от GDS-SF. От фигура 19 се вижда, че HRSD успява да открие по-висок процент на

депресия от GDS-SF. Вероятно причината е броя невалидно попълнени GDS-SF поради лошото сътрудничество на пациентите. Друга причина за предпочитане на HRSD е, че позволява степенуване на депресията по тежест (фигура 20).

Фигура 19. Оценка честотата на депресия с помощта на HRSD и GDS-SF.



Фигура 20. Тежест на депресията според HRSD (%).



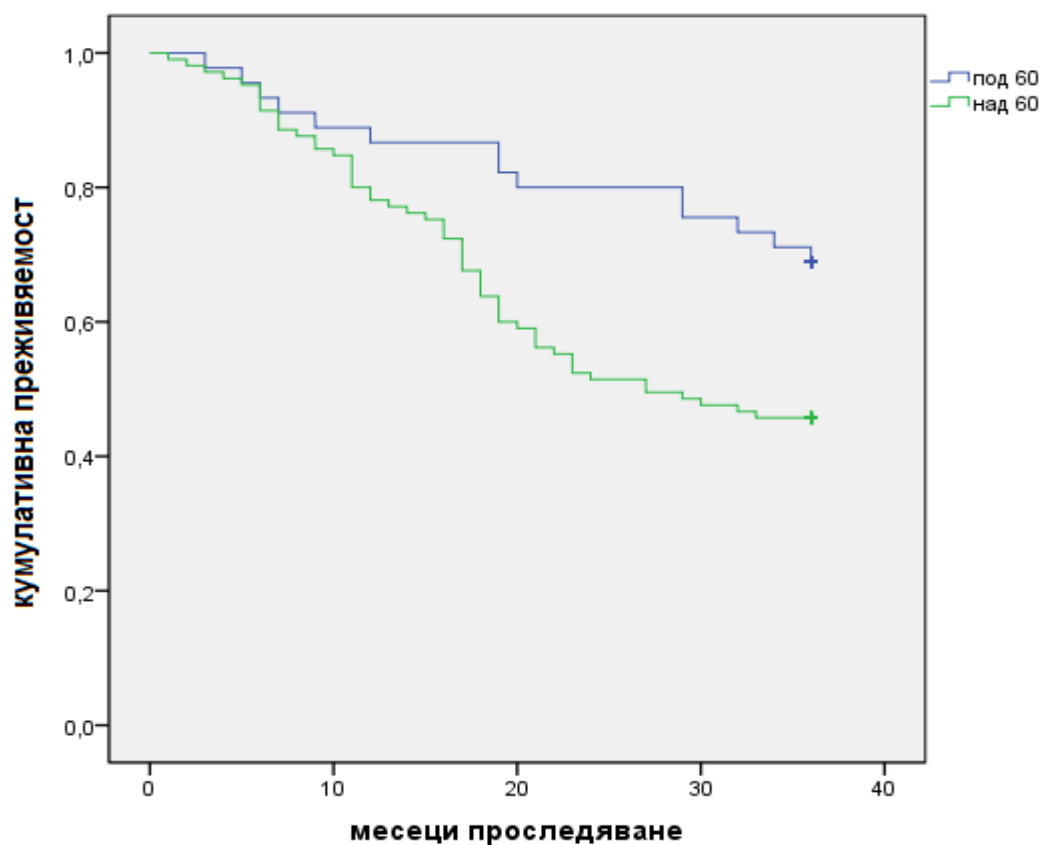
Да се изследват факторите свързани с преживяемост и смъртност.

1. Фактори свързани с повишена смъртност

1.1. Възраст

Установява се нарастване на смъртността сред пациентите над 60 годишна възраст с 2,6 пъти спрямо пациентите на възраст под 60 години (Odds ratio 2,6; 95% CI 1,26 – 5,50; $p < 0,05$). (фигура 21).

Фигура 21. Преживяемост и смъртност при пациентите под и над 60 годишна възраст.



1.2. Пол

Не бяха открити значими разлики в смъртността на пациентите с тежка хипоксемия между мъжете и жените ($p > 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11. Смъртност сред мъжете и жените с тежка хипоксемия.

Проследяване	Мъже	Жени	Общо
Живи	42	12	54
Починали	46	11	57
% починали	52,3	47,8	51,4

1.3. Белодробна функция

Поради хомогенността на групата по отношение на белодробната функция не бяха открити значими различия в белодробната функция на починалите в сравнение с живите пациенти по отношение на ФЕО1 абсолютна стойност ($p=0,08$), ФЕО1 % от предвидената стойност ($p=0,19$), ФВК % от предвидената стойност ($p=0,10$). При сравняване на абсолютните стойности на ФВК се установи значима разлика в двете групи от 242,4 мл ($p<0,05$) в полза на преживелите пациенти ($1792,6\pm 641,7$ мл спрямо $1550,2\pm 464,9$ мл) (таблица 12).

Таблица 12. Белодробната функция според преживяемостта.

Показател	Живи	Починали	р-стойност
ФЕО1 (L)	$809,1\pm 355,6$	$681\pm 212,7$	$p=0,08$
ФЕО1 (% пр. ст.)	$30,2\pm 11,5$	$28,2\pm 11,9$	$p=0,19$
ФВК (L)	$1792,6\pm 641,7$	$1550,2\pm 464,9$	$p=0,04$
ФВК (% пр. ст.)	$53,1\pm 15,4$	$48,1\pm 15,9$	$p=0,10$

Данните са представени като средна стойност \pm SD.

1.4. Рискови фактори (тютюнопушене, професионални вредности, наследственост)

Не се установяват данни за по-висока смъртност сред пациентите с тежка хипоксемия в зависимост от статуса им на настоящи, бивши или непущачи.

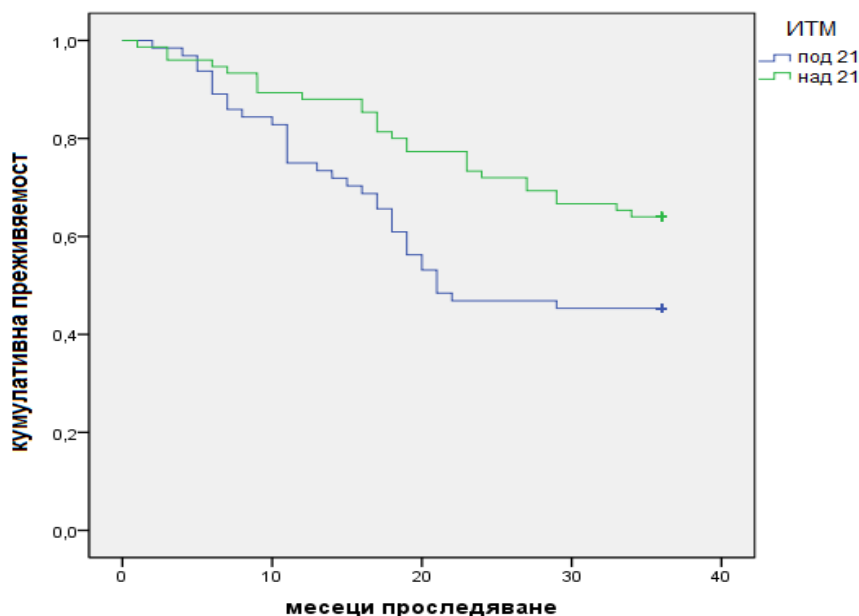
Сходни са резултатите и по отношение на наследствеността и професионалните вредности.

Едно от обясненията за това вероятно е, че няма значение какви фактори са довели до тежката увреда в белодробната функция и развитието на хипоксемия. Смъртността при авансирала ХОББ е висока при всички пациенти и слабо се влияе от факторите имащи отношение към етиологията на заболяването.

1.5. ИТМ

При 29,7% от пациентите с тежка хипоксемия бяха с нормални стойности на ИТМ, а при останалите 70,3% стойностите бяха под или над нормата (19,8% под нормата и 50,5% над нормата). По-високи нива на смъртност бяха открити при пациентите със стойности на ИТМ под 21 спрямо пациентите с ИТМ над 21 (фигура 22) (Odds ratio 1,5; 95% CI 1,04 – 2,21, $p < 0,05$). Не се установи повишена смъртност сред пациентите с ИТМ над нормата спрямо пациентите с нормален ИТМ.

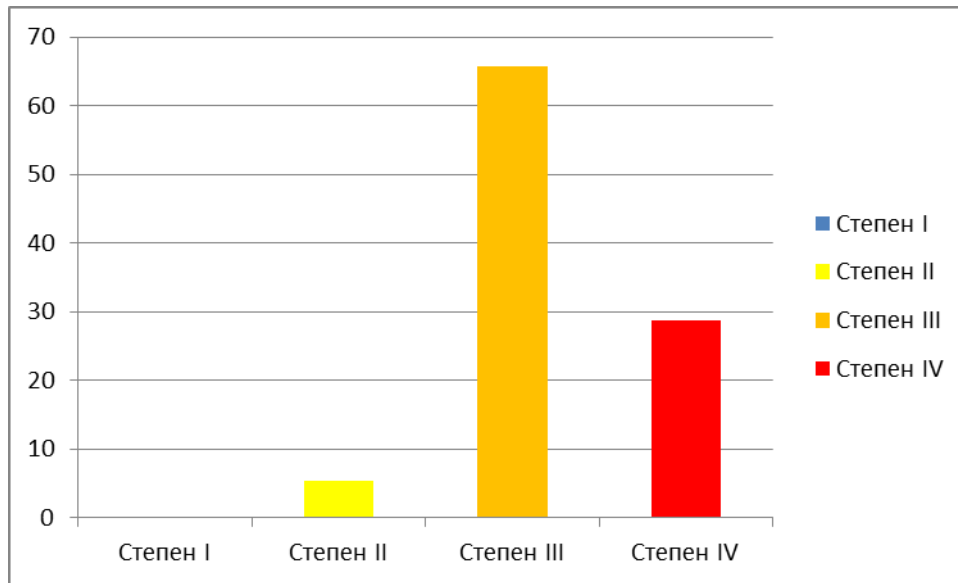
Фигура 22. Преживяемост и смъртност при пациентите с ИТМ под и над 21.



1.6. Степен на инвалидност

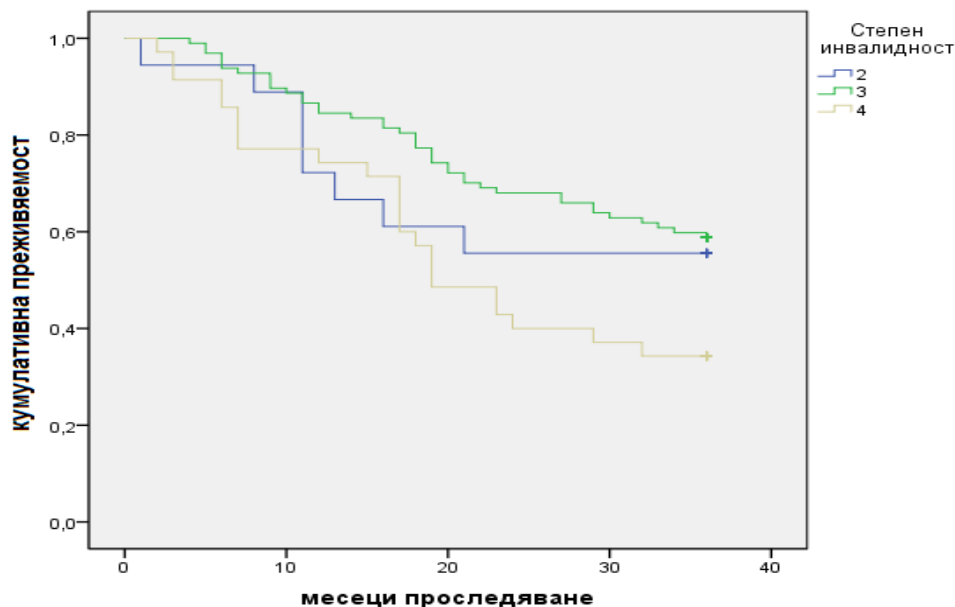
Висок е дялът на пациентите с 3-та и 4-та степен на инвалидност (фигура 23).

Фигура 23. Степен на идвалидност при пациентите с тежка хипоксемия (%).



Значимо по-висока смъртност се установява в 4-та група на инвалидност спрямо смъртността в 3-та (Odds ratio 2,7; 95% CI 1,22 – 6,12, $p < 0,05$) и 2-ра група (Odds ratio 2,4; 95% CI 1,75 – 7,66, $p < 0,05$) (фигура 24).

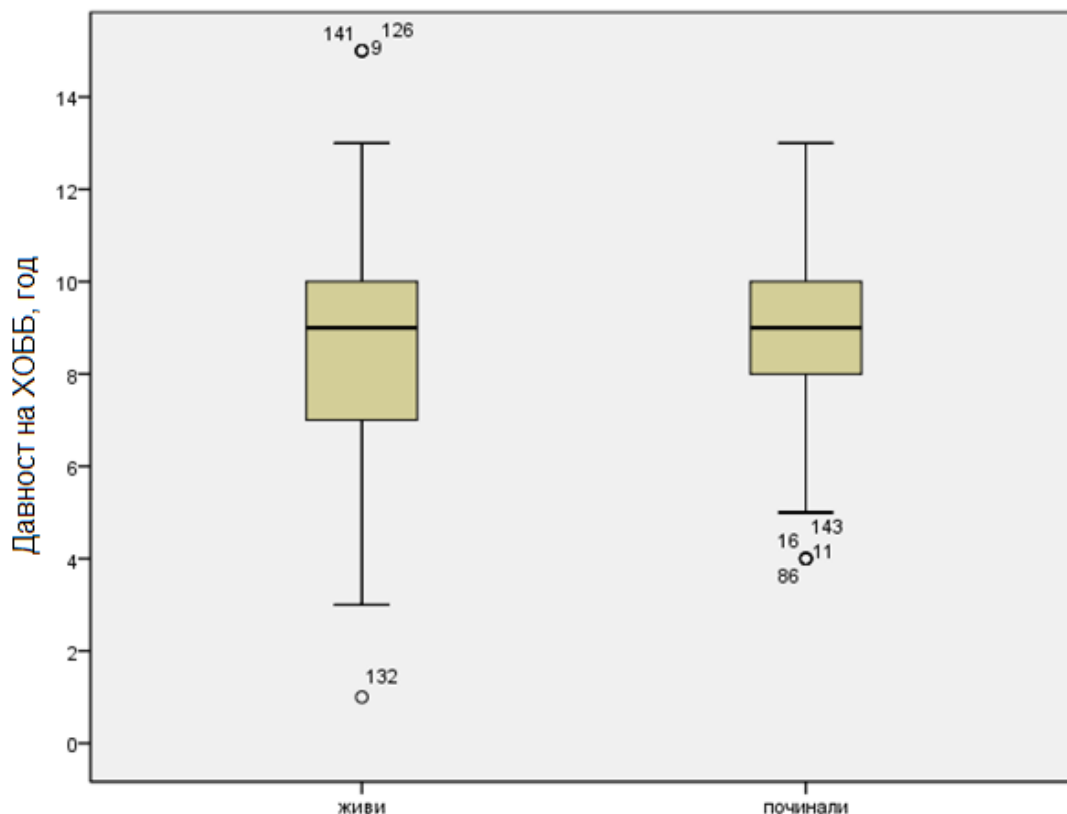
Фигура 24. Ниво на преживяемост в отделните групи според инвалидността.



1.7. Давност на ХОББ

Данните не установиха по-голяма давност на заболяването сред пациентите с по-висока смъртност ($p > 0,05$) (фигура 25). За начало на заболяването бе приета годината на поставянето на диагнозата от специалист.

Фигура 25. Зависимост между давността на ХОББ и смъртността.



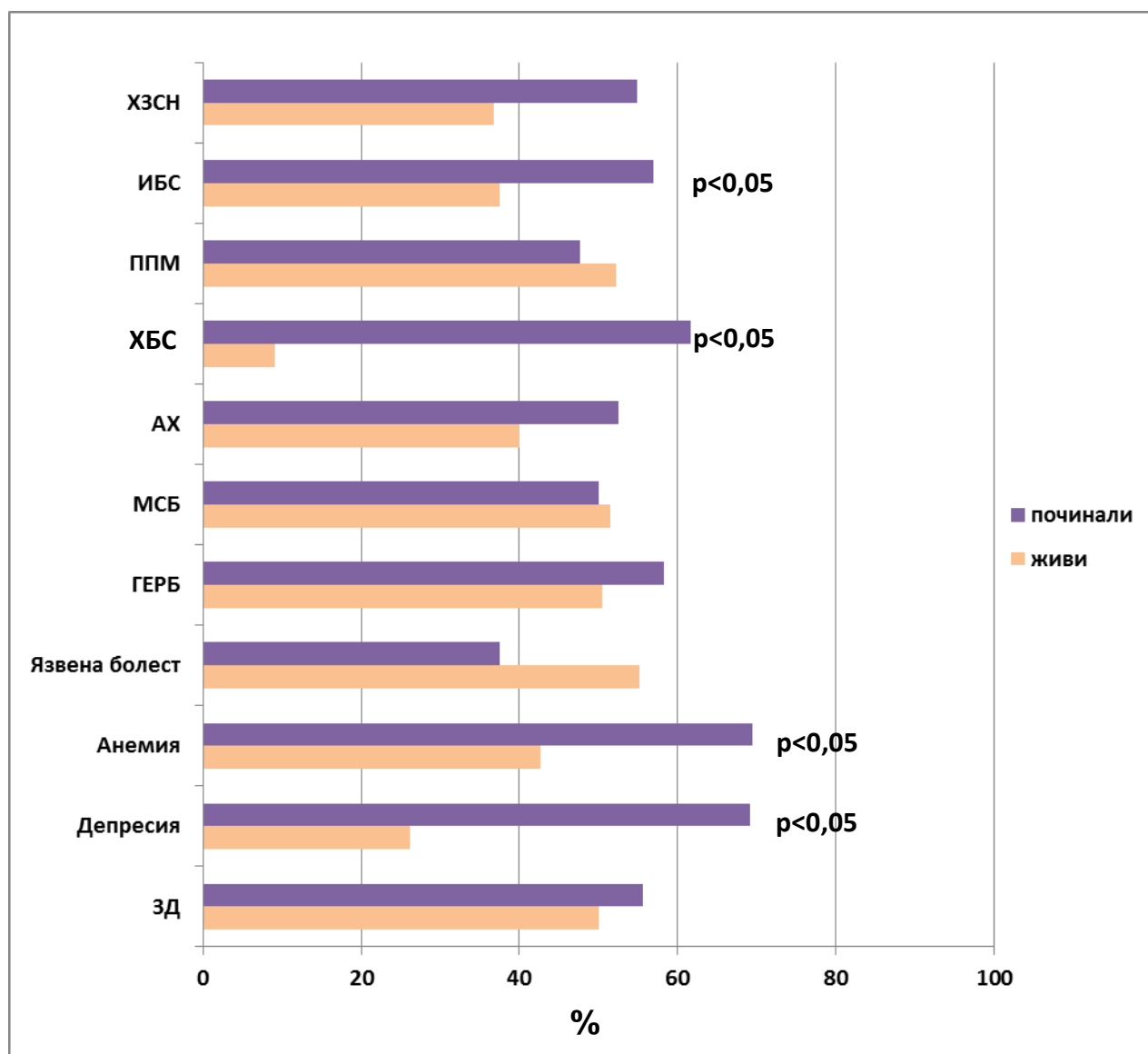
Данните са представени като средна стойност \pm SD.

1.8. Коморбидности

Честотата на съпътстващите заболявания сред пациентите с тежка хипоксемия е висока. На фигура 26 е представена зависимостта на смъртността и коморбидностите. При болни със съпътстващи ХОББ заболявания като исхемичната болест на сърцето, анемията и депресията се наблюдават високи нива на смъртност. Хроничното белодробно сърце е сред най-важните съпътстващи заболявания характеризиращи се с лоша

прогноза и висока смъртност при пациенти с тежка хипоксемия в покой (Odds ratio 9,5; 95% CI 4,77 – 18,84, $p < 0,05$).

Фигура 26. Зависимост между смъртността и коморбидностите сред пациентите с тежка хипоксемия (%).

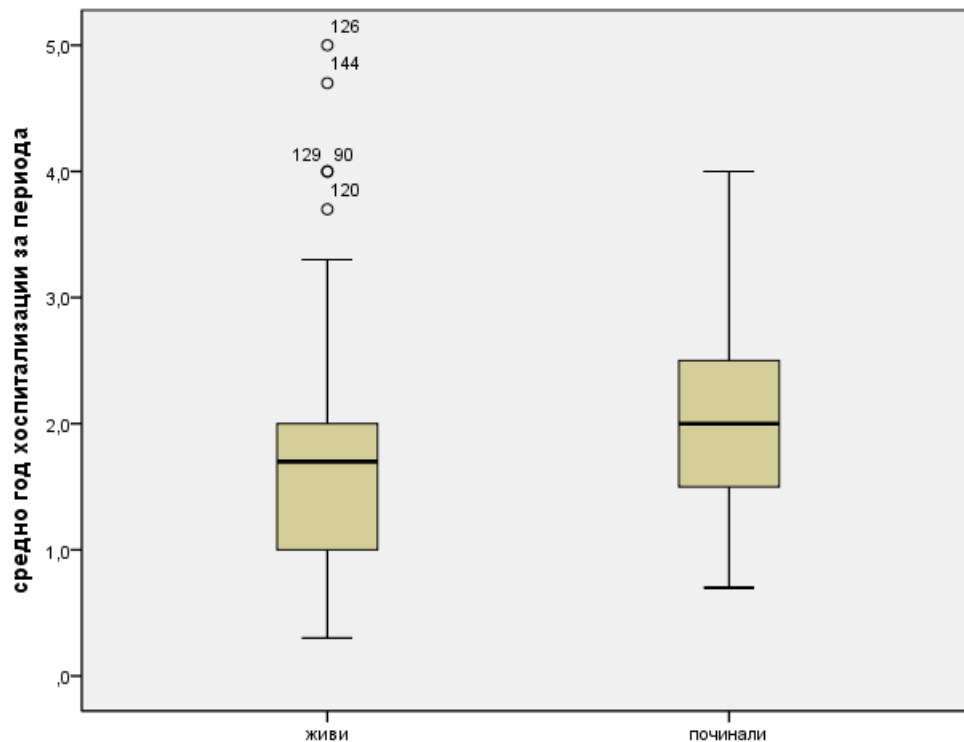


1.9. Хоспитализации

При изследването на средната годишна честота на хоспитализациите поради екзацербация на ХОББ се установи значима зависимост между хоспитализациите и смъртността. В групата на починалите средната годишна честота на хоспитализациите е била $2,1 \pm 0,8$ спрямо $1,7 \pm 1,1$ в

групата на преживелите пациенти ($p < 0,05$) (фигура 27). При интерпретирането на данните трябва да се има в предвид, че пациентите в групата на починалите са отпаднали по-рано от проследяването и за тях периода на проследяване е по кратък от 36 месеца.

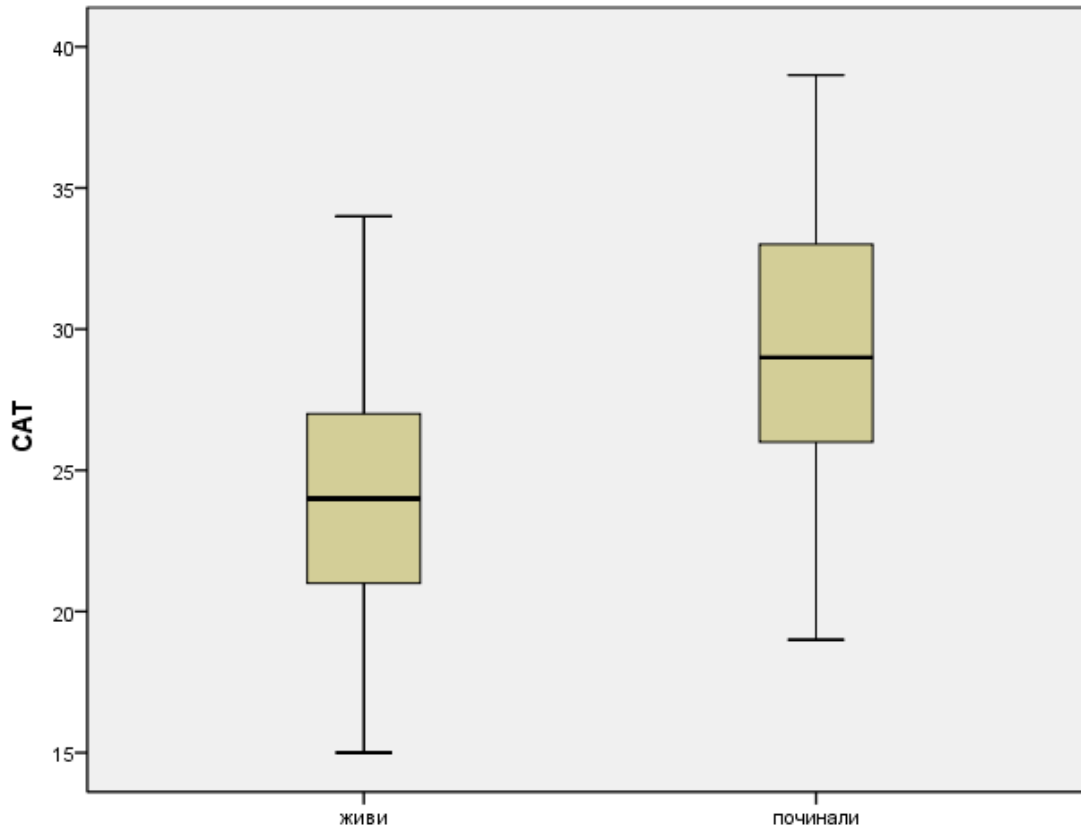
Фигура 27. Зависимост между смъртността и средно годишната честота на хоспитализациите при пациентите с тежка хипоксемия.



1.10. Симптоми на ХОББ

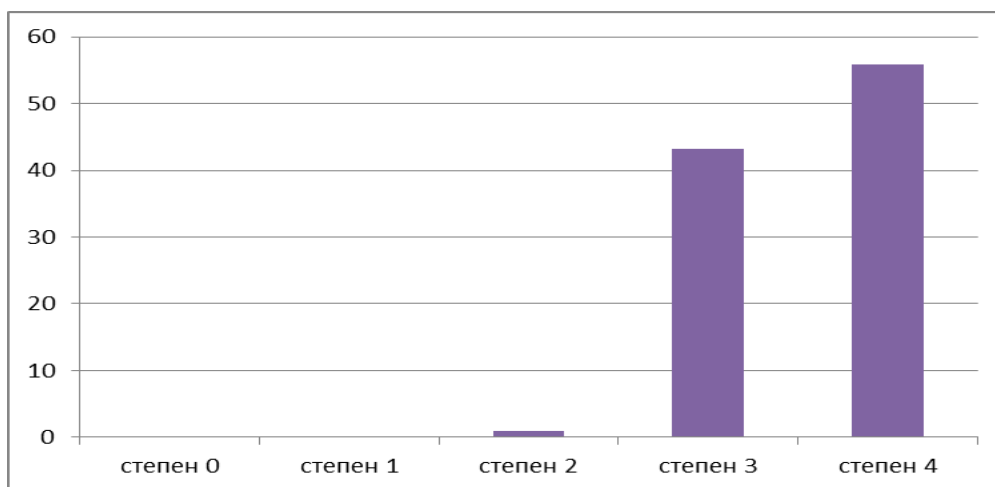
Установи се връзка между смъртността и по-високия среден точков сбор от SAT ($p < 0,0001$) (фигура 28).

Фигура 28. Зависимост на средния точков сбор от САТ и смъртността при пациентите с тежка хипоксемия.



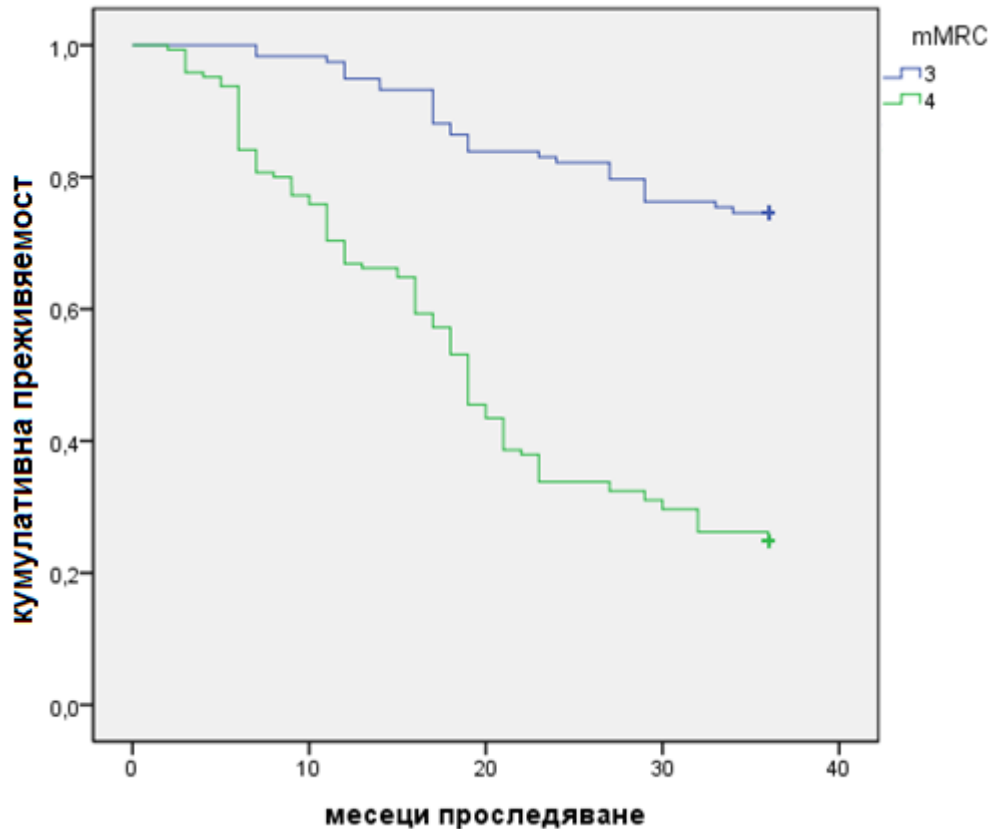
По отношение на скалата за диспнея mMRC почти всички пациенти попадат в 3-та и 4-та степен (фигура 29).

Фигура 29. Разпределение на пациентите с тежка хипоксемия според степента на диспнея по скалата mMRC (%).



Наблюдавано бе значимо увеличение на смъртността при пациентите с 4-та степен по mMRC скалата спрямо тези с 3-та степен (Odds Ratio – 8,7 (95% CI 4,04 – 18,88, $p < 0,0001$) (фигура 30).

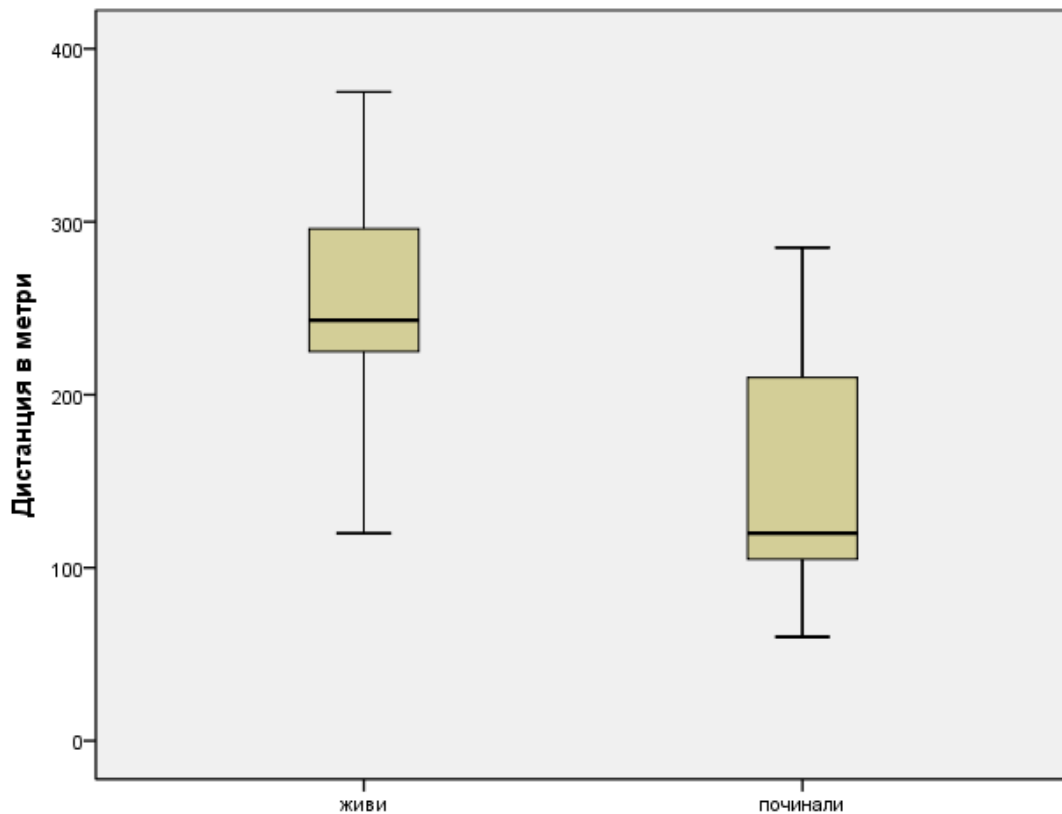
Фигура 30. Преживяемост и смъртност сред пациентите със степен на диспнея 3-та и 4-та според mMRC скалата.



1.11. 6МТХ

При 28 от пациентите с тежка хипоксемия бе проведен 6-минутен тест с ходене за оценка на изминатата дистанция в метри. Наблюдавана бе зависимост между изминатата дистанция от 6МТХ и смъртността ($p < 0,05$) (фигура 31). Починалите пациенти са изминали средно $144 \pm 75,6$ метра в сравнение с преживелите, които са изминали средно $247 \pm 74,1$ метра.

Фигура 31. Зависимост между дистанцията в метри и смъртността.



1.12. Лабораторни показатели

Установи се връзка между някои от лабораторните показатели и смъртността. Починалите пациенти са били със значимо по-високи стойности на левкоцити, урея, креатинин, CRP и фибриноген по време на екзацербация и по-ниски стойности на хемоглобин, плазмен албумин, креатининов клирънс (таблица 13).

Таблица 13. Зависимост между лабораторните показатели и смъртността при пациентите с тежка хипоксемия.

	Живи	Починали	p-стойност
Левкоцити (G/L)	8,9±2,3	9,7±3,2	p=0,02
Еритроцити м/ж (Т/л)	4,8±0,7	4,7±0,8	p=0,87
Хемоглобин м/ж (g/l)	139,4±19,5	136,3±24,6	p=0,02
Тромбоцити (G/L)	269,7±80,8	254,4±94,5	p=0,60
Хематокрит м/ж	0.41±0.06	0.41±0.08	p=0,43
Общ белтък (g/l)	67.6±10.7	66.8±8.4	p=0,22
Албумин (g/l)	39.0±4.5	36.4±5,2	p=0,01
Урея (mmol/l)	7.4±2.7	9.5±4.1	p=0,001
Креатинин (μmol/l)	97.3±29.8	112.4±46.7	p=0,07
Креатининов клирънс (ml/min)	69.9±23.1	56.7±28.5	p=0.001
CRP (mg/l)	20.7±17.1	35.0±33.6	p=0,03
Фибриноген (g/l)	4.7±1.2	4.9±1.6	p=0,05
A1AT (mg/dl)	138.1±36.9	154.0±78.0	p=0,97

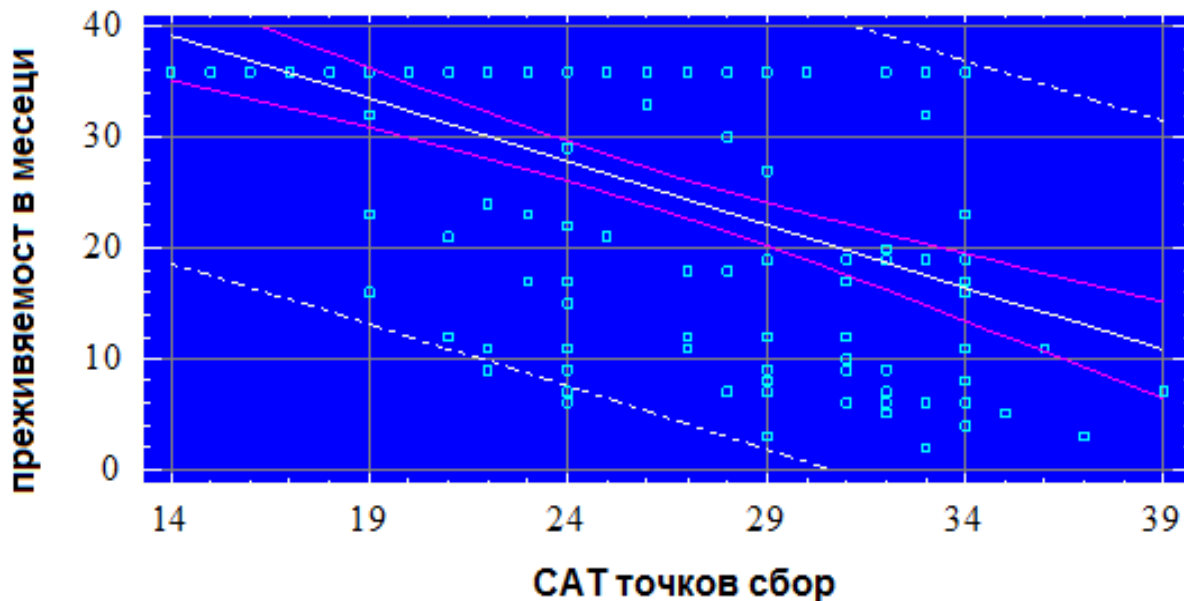
Данните са представени като средна стойност ± SD.

2. Предиктивна стойност на SAT теста по отношение на преживяемостта.

Чрез използването на корелационен анализ се установи добра предиктивна стойност на SAT теста по отношение на преживяемостта при

пациентите с тежка хипоксемия (фигура 32). Според анализа очакваната преживяемост е равна на $55,2427 - 1,14022 \times$ стойността на САТ. При наличието на по-висок точков сбор на САТ с 10 точки очакваната преживяемост намалява с 11 месеца.

Фигура 32. Връзка между преживяемостта и САТ теста.



$y=55,2427 - 1,14022 \cdot x$, $R=0.53$, $p<0,0001$, където y е очаквана преживяемост; x – точковия сбор от САТ, R – корелационния коефициент

Да се оценят годишните разходи необходими за лечението на пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия показани за ПДКТ.

1. Директни разходи при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой показани за ПДКТ.

Общите разходи при пациентите с тежка хипоксемия бяха изчислени като към годишните разходи за лечение на стабилна ХОББ бяха прибавени разходите за болнично лечение по време на обостряне на заболяването. Общо за пациентите са били похарчени 1 214 451 лева за периода на проследяване от 36 месеца. От тях за медикаментозно лечение на стабилна ХОББ са похарчени 614 718 лева (50,6%), а за болнично лечение 599 733 лева (49,4%). Общите годишни разходи възлизат на 358 811 лева годишно за лечение на ХОББ – 204 906 лева за лечение на стабилна ХОББ и 199 911 лева за хоспитализации.

Средно годишно за пациент са били похарчени 3 647 лева – 1 801 лева за болнично лечение и 1 846 за медикаментозна терапия за ХОББ в дома. Тъй като не се наблюдават значими различия при пациентите по отношение на медикаментозната терапия за ХОББ ще бъдат разгледани по-подробно разходите за болнично лечение.

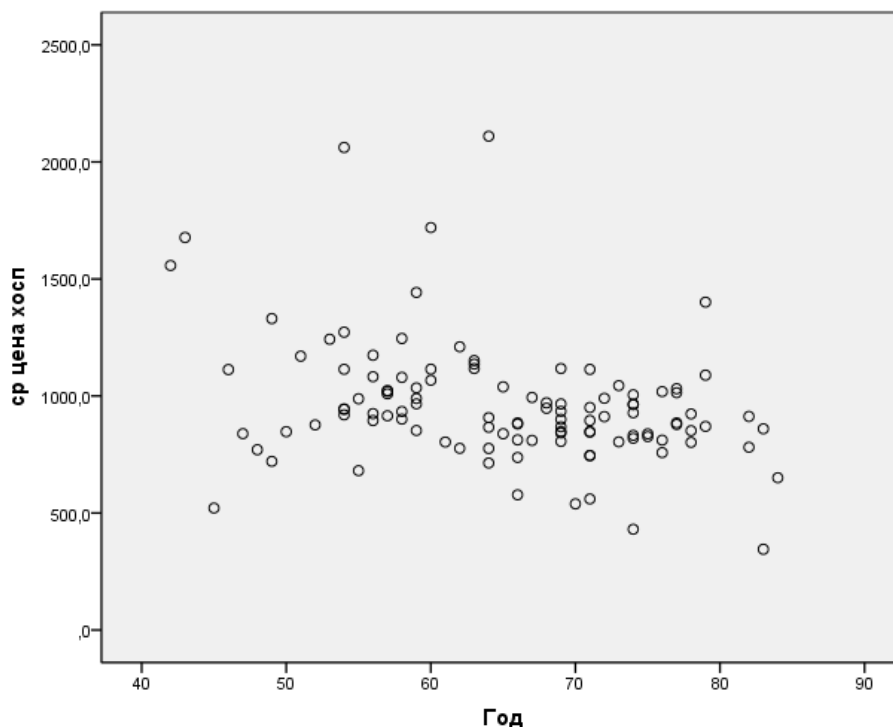
2. Директни разходи за болнично лечение при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой показани за ПДКТ.

Средната цена на една хоспитализация при пациент с тежка хипоксемия възлиза на 958 ± 265 лева, а на един леглоден – 147 ± 41 лева.

2.1. Зависимост между разходите за хоспитализации и възрастта.

Установява се негативна корелационна зависимост между възрастта и разходите ($r=-0,34$; $p<0,01$) (фигура 33).

Фигура 33. Корелация между възрастта и средната цена на хоспитализация при пациентите с тежка хипоксемия.



2.2. Зависимост между разходите за хоспитализации и пола.

Не беше установена статистически значима разлика в цената за болнично лечение при двата пола ($p>0,05$).

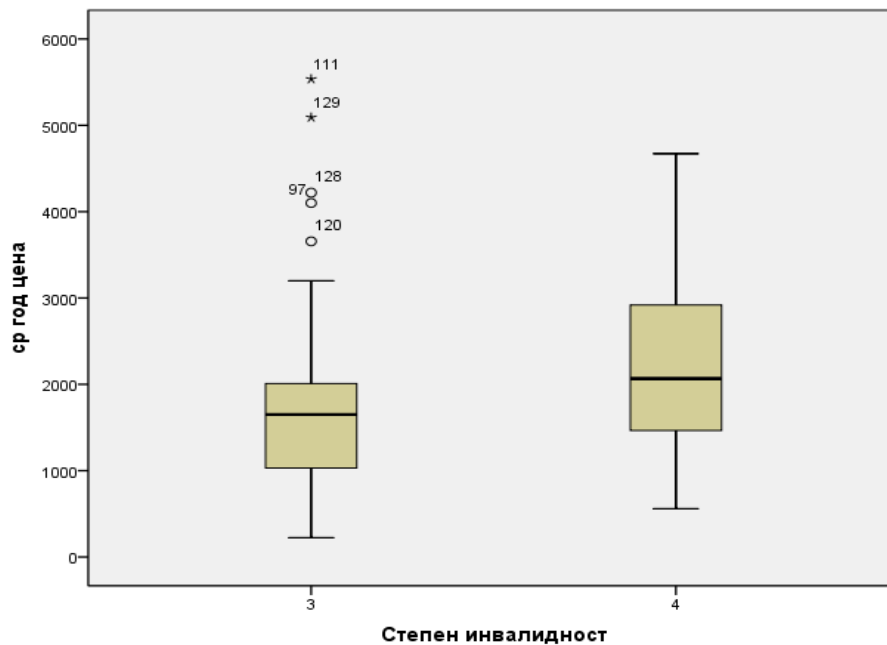
2.3. Зависимост между разходите за хоспитализации и белодробната функция.

Не беше установена статистически значима разлика в цената за болнично лечение свързано с белодробната функция ($p>0,05$).

2.4. Зависимост между разходите за хоспитализации и степен на инвалидност.

Установена бе зависимост между степента на инвалидност и разходите за болнично лечение ($p<0,05$) (фигура 34).

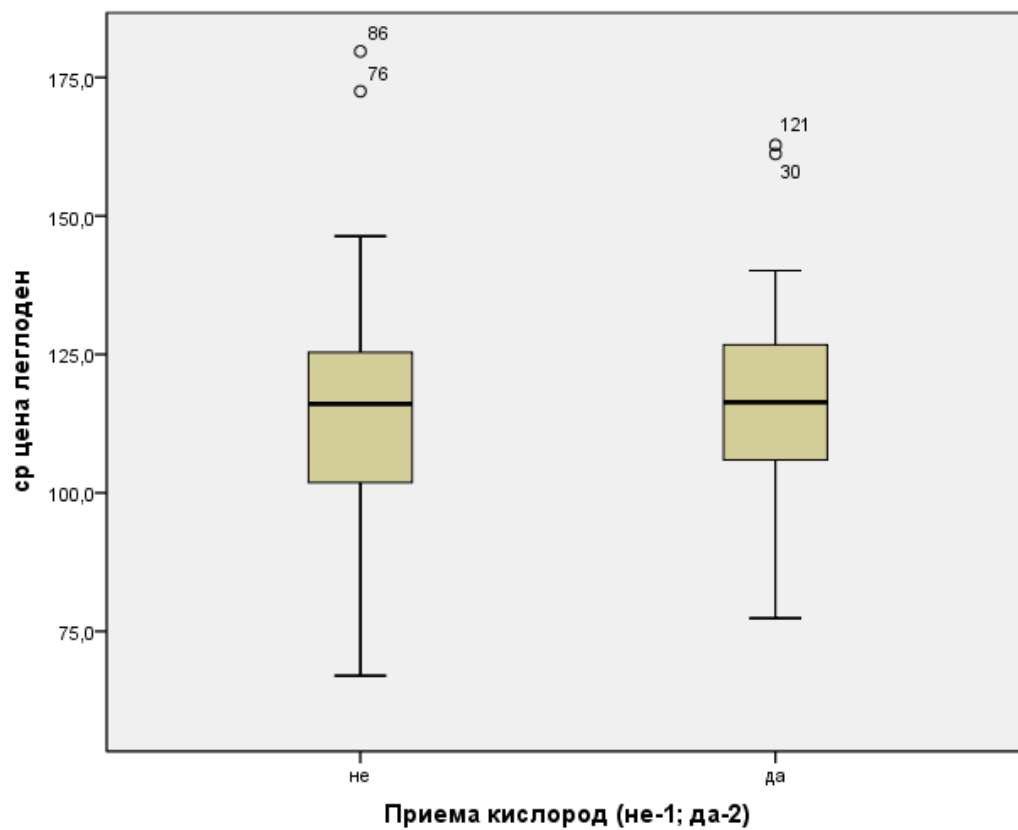
Фигура 34. Зависимост между степента на инвалидност и средната годишна цена при пациентите с тежка хипоксемия



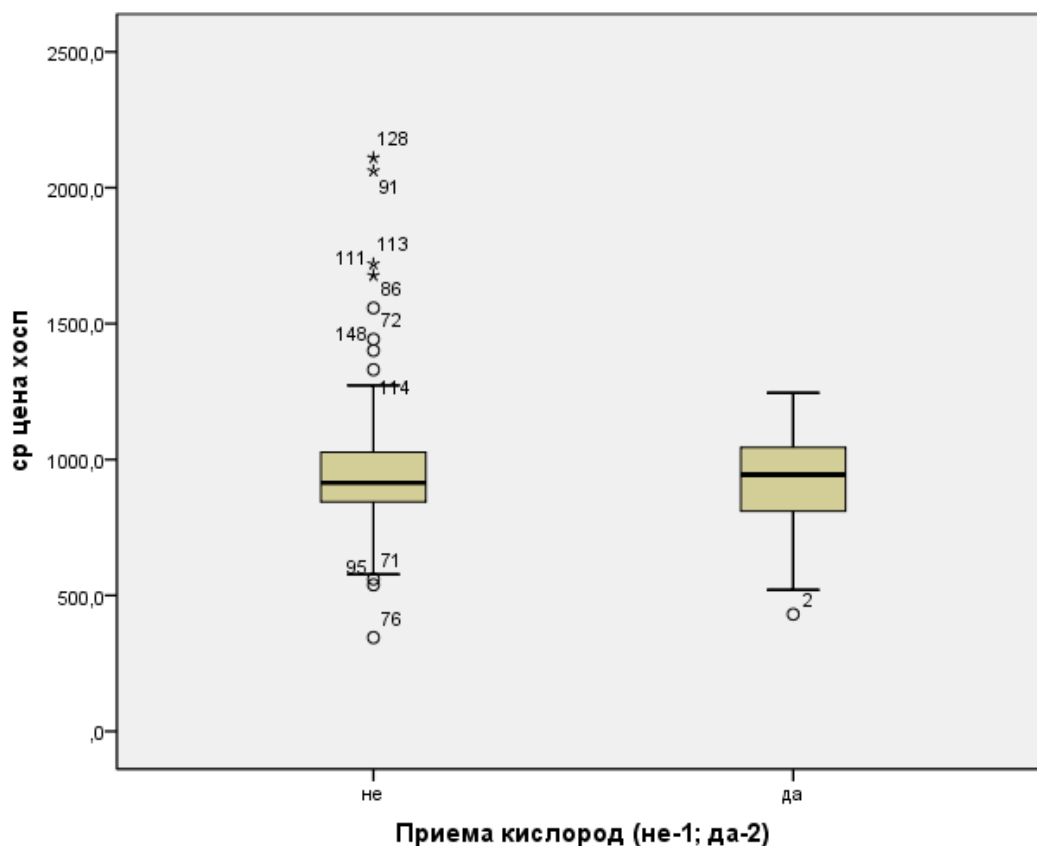
2.5. Зависимост между разходите за хоспитализации и достъпа до ПДКТ.

Анализа не открива значими разлики в средната цена на леглоденя и средната цена на една хоспитализация в двете групи ($p>0,05$) (фигура 35 и 36).

Фигура 35. Зависимост между лечението с ПДКТ и средната цена на леглоден при пациентите с тежка хипоксемия.

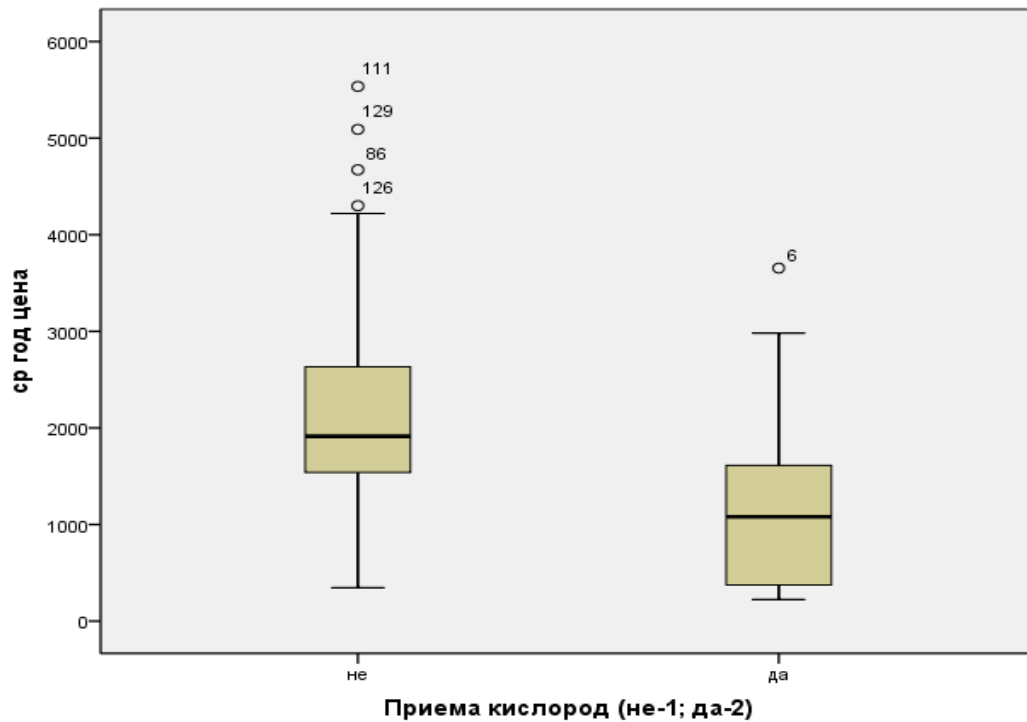


Фигура 36. Зависимост между лечението с ПДКТ и средната цена на хоспитализация при пациентите с тежка хипоксемия.

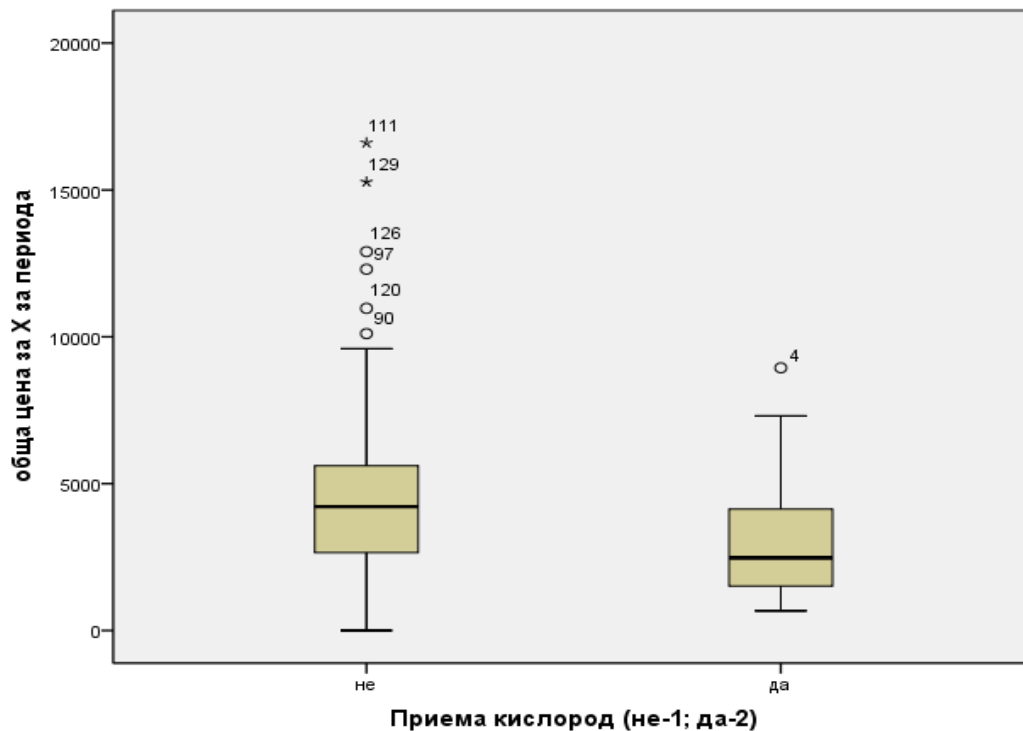


Въпреки липсата на значими разлики в средната цена на леглоден и хоспитализация в двете групи според достъпа до ПДКТ се наблюдава превъзходство в групата на лечение с ПДКТ по отношение на броя на хоспитализациите за година и за периода. Тъй като всяка следваща хоспитализация добавя значителна значителни разходи се получава статистически значима разлика в годишните разходи за болнично лечение и за периода на проследяване ($p < 0,05$) (фигура 37 и 38). Лечението води до спестяване на средно $745,81 \pm 129,10$ лева годишно и $1654,90 \pm 381,77$ за периода.

Фигура 37. Зависимост между лечението с ПДКТ и средната годишна цена за болнично лечение при пациентите с тежка хипоксемия.



Фигура 38. Зависимост между лечението с ПДКТ и средната цена за болнично лечение за периода на проследяване при пациентите с тежка хипоксемия.



Да се изработи стратегия за оптимизиране на медицинските грижи полагани за пациентите.

След изследване на факторите оказващи влияние върху симптомите на ХОББ, смъртността и разходите при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия данните могат да бъдат използвани за стратегия насочена към изработване на мерки за ограничаване на тяхното влияние.

Някой от факторите като възраст и пол не са коригируеми, но други като например контрола на съпътстващите заболявания, честотата на хоспитализациите, достъпа до ПДКТ биха могли да се използват за подобряване преживяемостта, симптомите на ХОББ и честотата на хоспитализациите.

С помощта на изработената електронна база данни всички фактори имащи значение за прогнозата и подобряването на грижите за пациентите с тежка хипоксемия могат да бъдат въведени в него. Чрез функциите експорт и последваща статистическа обработка е възможно да селектираме на база на проучените вече фактори високорисковите пациенти и да се насочат грижите за тях към конкретни задачи като намаляване броя на хоспитализациите при пациентите с чести хоспитализации, адекватно лечение на коморбидностите за намаляване ефекта им върху обострянията и смъртността, а чрез назначаването на оптималната терапия да се осигури най-добрата възможна грижа според препоръките съобразно принципите за добра медицинска практика.

Осигуряването на достъп до лечението с ПДКТ при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия има голямо влияние върху преживяемостта на пациентите, симптомите за оценка на ХОББ, намаляването на хоспитализациите и дори спестява разходи.

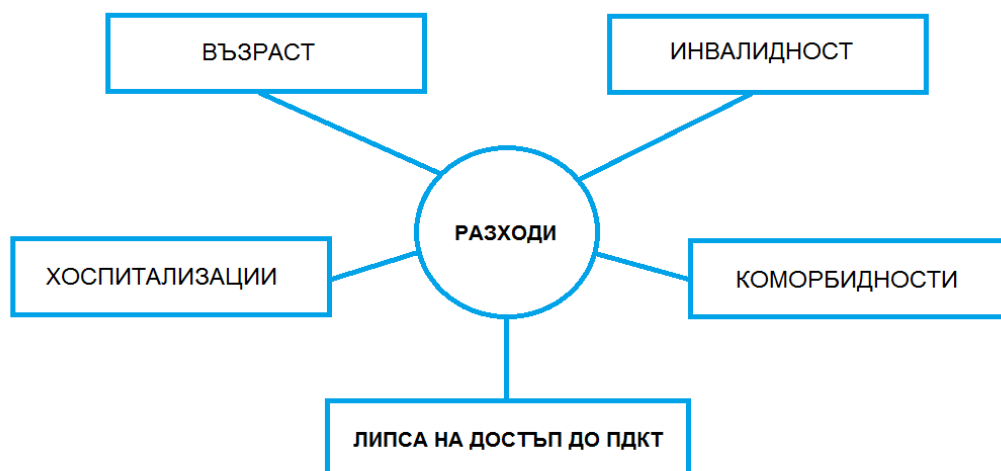
На таблица 14 са представени най-честите фактори свързани със смъртността. При комбинираното влияние на някои от тях се повишава допълнително риска за смъртност.

Таблица 14. Фактори свързани със смъртността при пациентите с тежка хипоксемия.

	Odds ratio	95% CI
ИТМ под 21	1,5	1,04-2,21
Липса на достъп до ПДКТ	1,8	1,09-2,84
Възраст над 60 години	2,6	1,26-5,50
IV-та степен инвалидност	2,7	1,22-6,12
Данни за ХБС	9,5	4,77-18,84
≥2 хоспитализации за годината	2,6	1,38-4,98
Степен на mMRC = 4	8,7	4,04-18,88
Възраст над 60 + ≥2 хоспитализации за годината	4,2	1,61-10,98
Възраст над 60 + mMRC = 4	9,7	3,77-24,82
mMRC = 4 + ≥2 хоспитализации за годината	10,2	3,81-27,22
Липса на достъп до ПДКТ + ХБС	12,4	4,72-32,48
ХБС + ≥2 хоспитализации за годината	13,0	3,43-48,98
Възраст над 60 + ХБС + ≥2 хоспитализации за годината	14,9	3,43-48,86

Фигура 39 представя факторите влияещи върху разходите при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой:

Фигура 39. Фактори оказващи влияние върху разходите при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой.



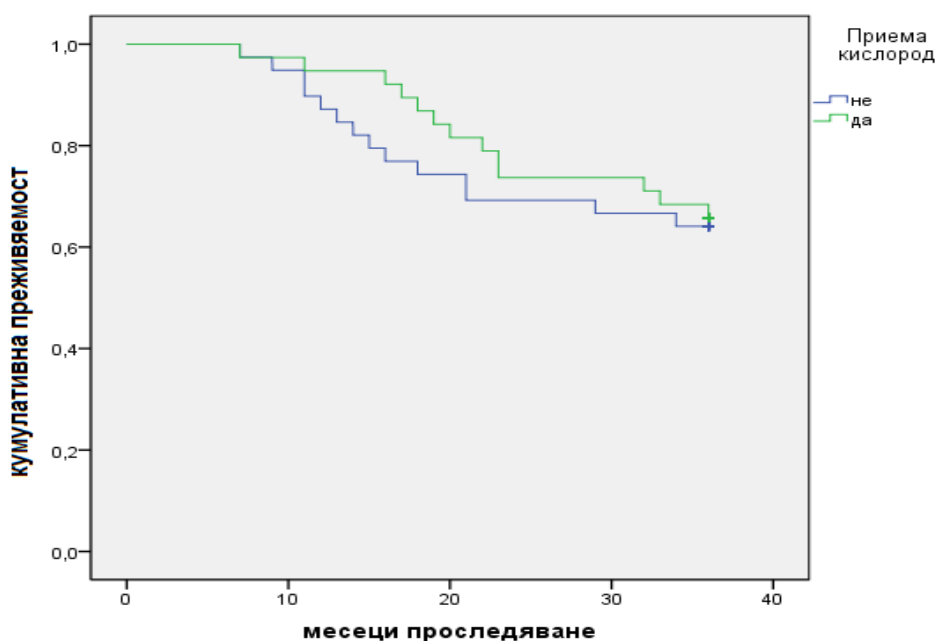
Да се характеризират и сравнят пациентите с ХОББ с умерена хипоксемия спрямо пациентите с ХОББ с тежка хипоксемия.

Според световните препоръки ПДКТ е показана само при пациенти с тежка хипоксемия в покой. Все още няма убедителни световни данни за ползите от прилагането на терапията при пациенти с умерена хипоксемия.

1. Характеристика на смъртността при пациенти с ХОББ и умерена хипоксемия.

Смъртността в група пациенти с умерена хипоксемия достига 35,6% за периода на проследяване и е статистически значимо по-малка от тази при пациентите с тежка хипоксемия, които не получават кислород – 60,3% ($p < 0,05$). Смъртността при пациентите с умерена хипоксемия се доближава до тази на пациентите с тежка хипоксемия получаващи лечение с ПДКТ – 34,2%. Липсва значима разлика в смъртността при пациентите с тежка хипоксемия на ПДКТ и пациентите с умерена хипоксемия ($p > 0,05$) (фигура 41).

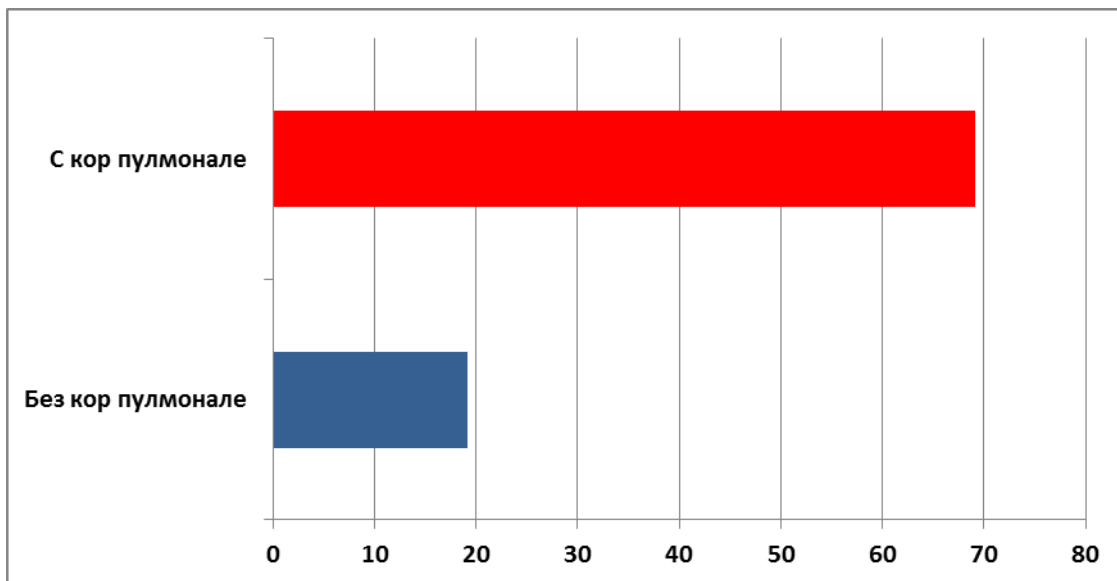
Фигура 40. Сравняване на преживяемостта сред пациентите с умерена хипоксемия и пациентите с тежка хипоксемия на лечение с ПДКТ.



Интересен е факта, че в групата пациенти с умерена хипоксемия смъртността се свързва в голяма степен с наличието при пациентите на кор

пулмонале ($p < 0,01$). Рискът за смъртност при наличие на кор пулмонале в тази група изразен чрез Odds Ratio е 9,5 (95% CI: 2,04-43,62) (фигура 42).

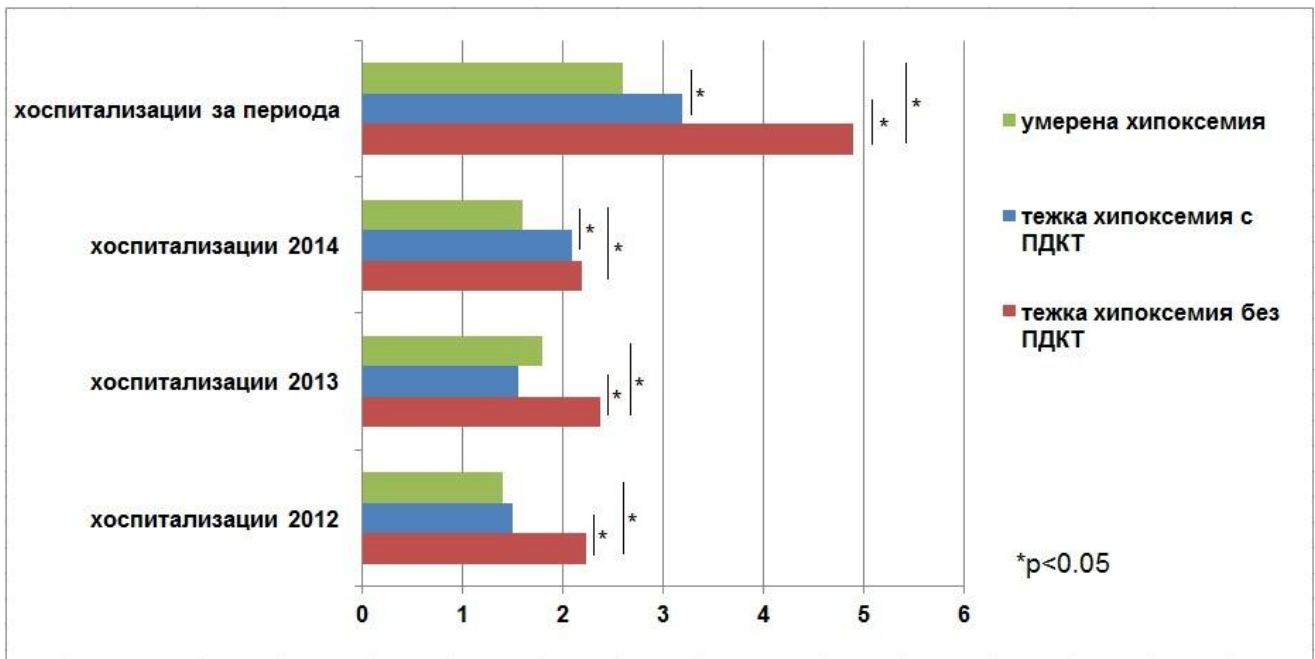
Фигура 41. Зависимост между смъртността и наличието на кор пулмонале при пациентите с умерена хипоксемия (%).



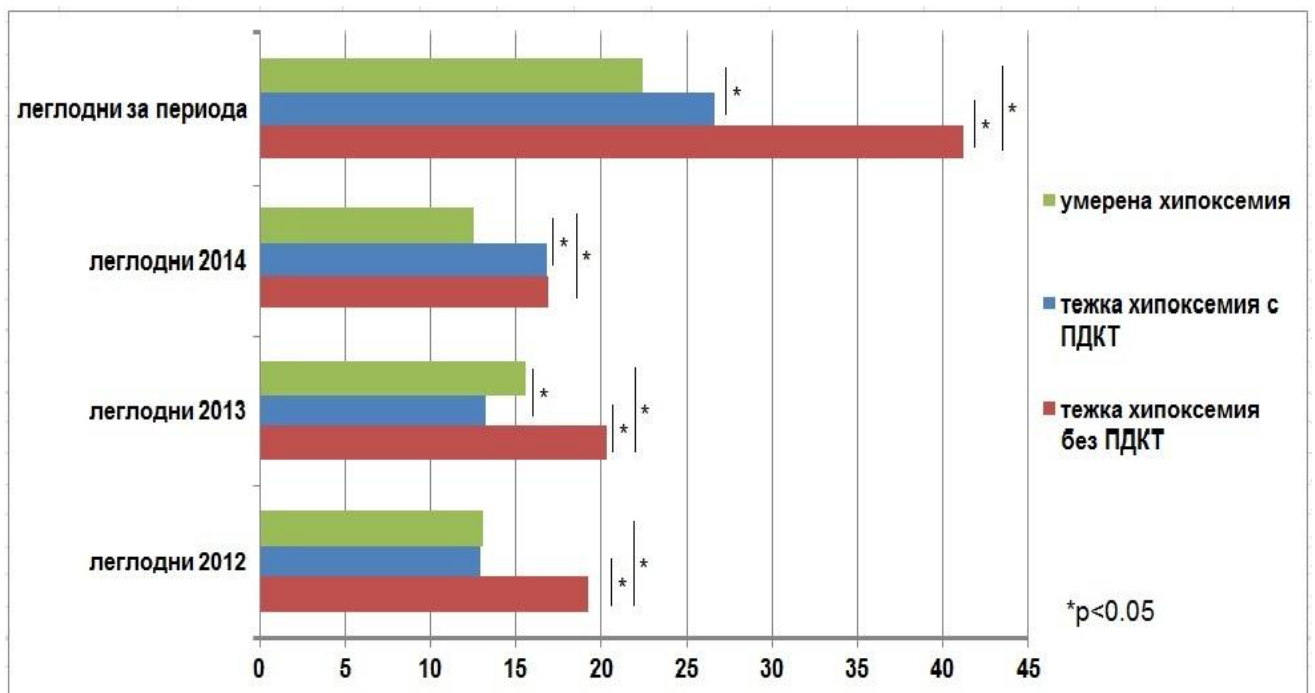
2. Характеристика на честотата на хоспитализациите при пациенти с ХОББ и умерена хипоксемия.

На фигура 43 и 44 са изобразени честотата на хоспитализациите и леглодните за годината и предиода на проследяване в групите по отношение на лечението с кислород и тежестта на хипоксемията. От данните се вижда, че пациентите с умерена хипоксемия са с най-благоприятна прогноза по отношение на честотата на хоспитализациите и броя дни прекарани в болница през годината и за периода на проследяване.

Фигура 42. Честотата на хоспитализациите за годината и предиода на проследяване в групите по отношение на лечението с кислород и тежестта на хипоксемията.



Фигура 43. Броя леглодни за годината и предиода на проследяване в групите по отношение на лечението с кислород и тежестта на хипоксемията.



XI. Обсъждане на резултатите

Идентифициране и характеристика на пациентите с ХОББ и хипоксемия

1. Идентифициране и демографска характеристика на изследвания контингент

1.1 Идентифициране

В проучването взеха участие общо 150 хоспитализирани пациенти с ХОББ и наличието на хипоксемия в покой като това са 19,8% от хоспитализираните поради екзацербация на ХОББ пациенти в клиниката по пневмология и фтизиатрия към УМБАЛ Плевен за 2012 година.

1.2 Демографска характеристика

Преобладават мъжете с 81,3%, което кореспондира с проучвания на Павлов и сътр. (3) и Янев и сътр. (8) проведени сред български пациенти с ХОББ. Проучванията от световната литература сред пациенти с ХОББ и хипоксемия също докладват сходно преобладаване на мъжете (60, 122).

Средната възраст от $65,7 \pm 9,6$ години на пациентите е сходна с тази докладвана в други проучвания (8, 122).

2. Рискови фактори

Сред 12,7% от пациентите се откри фамилна обремененост за ХОББ или бронхиална астма. Честотата е по-ниска в сравнение с докладваната от Янев и сътр. – 27,9%. В неговото проучване обаче се включва и фамилната анамнеза за хроничен бронхит (8).

Професионални вредности свързани с възникването на ХОББ се откриха при 44,7% от пациентите, което е по-малко в сравнение с данните сред пациентите с ХОББ в България (5, 8).

2.3 Тютюнопушене

Проучването установява висок дял на тютюнопушене сред пациентите с хипоксемия в покой. Въпреки дългогодишната давност на заболяването се наблюдава висок процент на активните пушачи – 34,2% сред пациентите с тежка хипоксемия ($44,0 \pm 13,5$ пакетогодини) и 35,9%

сред пациентите с умерена хипоксемия ($47,9 \pm 15,8$ пакетогодини). Проучването MRC съобщава, че 43% от включените пациенти са били активни пушачи, въпреки подкрепата оказана за отказване на тютюнопушенето (85, 122). Данните по отношение на тютюнопушенето сред пациентите от официални организации за предоставяне на лечение с ПДКТ в много от случаите липсват или са непълни (71).

3. Съпътстващи заболявания

Делът на съпътстващите заболявания сред популацията е висок като сред пациентите с тежка хипоксемия се наблюдава значимо по-висока честота на ХБС в сравнение сред пациентите с умерена хипоксемия ($p < 0,05$).

Проучване на Павлов и сътр. установява висок процент на ХБС сред пациенти с ХОББ (5). Клиничната изява на ДСН е индикатор за влошена прогноза при пациентите с белодробни заболявания (154). Еволюцията на ДСН и повишаването на пулмоналното налягане могат да бъдат забавени и с това да се подобри прогнозата при тези пациенти (154).

В нашето проучване се установи значимо влошаване на прогнозата сред пациентите с ХБС. Това е видно при проследяване на смъртността в групата на пациентите с умерена хипоксемия в покой. При тях смъртността силно корелира с наличието на ХБС – 69,2% от починалите в тази група са имали данни за ХБС, спрямо 19,2% сред преживелите до третата година.

4. Функционално изследване на дишането

От проведено постбронходилататорно функционално изследване на дишането се установяват данни за тежка степен на бронхиална обструкция в 9,3% от случаите и много тежка в 90,7% от случаите. В световната литература сред пациентите с хипоксемия намалената белодробна функция корелира с повишена смъртност (107, 60) Нашето проучване установи подобри параметри на функционалното изследване на дишането сред пациентите с умерена хипоксемия ($p < 0,05$) и повишена смъртност при пониски стойности на ФВК ($p < 0,05$) и ФЕО1 ($p = 0,08$) сред пациентите с тежка хипоксемия в покой.

5. Групиране на пациентите според GOLD 2014

Пациентите с ХОББ и хипоксемия представляват сравнително хомогенната популация по отношение на групирането по GOLD 2014. Всички пациенти в нашето проучване попадат в най-голямата по тежест

група на ХОББ – група D. В зависимост от критериите за попадането в група D разделихме пациентите на три подгрупи – D₁, D₂ и D₃. Подгрупа D₁ изпълнява критерия за ФЕО₁ под 50% от предвидената стойност, D₂ този за ≥ 2 екзацербации за годината, а D₃ – и двата критерия, от което може да се заключи, че в тази група са пациентите с най-висок риск. Процентът на пациентите в подгрупа D₃ е по-висок сред пациентите с тежка хипоксемия – 62,2% от тях изпълняват и двата критерия за намалена белодробна функция и чести екзацербации. Най-голям процент от пациентите с умерена хипоксемия попадат в подгрупа D₁ – 46,2%

6. Трудоспособност

Според проучване в САЩ през 2005 година 23,9% от американците на възраст 45-64 години и 51,8% от тези над 65 години са с инвалидност поради различни причини (29). Martinez съобщава, че пациентите с ХОББ придобиват инвалидност два пъти по-често спрямо тези без ХОББ. (95).

Нашето проучване установи висок дял на пенсионерите по болест като процента сред пациентите с тежка хипоксемия бе значимо по-висок с 46,8% спрямо 41,0% при пациентите с умерена хипоксемия ($p < 0,05$). Установи се и връзка между тежестта на хипоксемията и степента на инвалидност ($p < 0,05$).

7. Терапия за ХОББ

Проучването установи висока употреба на комбинираните препарати ИКС/ДДБА – 79,3% и ДДАХГ – 82,7% сред всички пациенти. Лечение с теофилин са провеждали 21,3% от всички пациенти. По-рядко пациентите са лекувани с дългодействащ бета-2 агонист (10,0%), инхалаторен кортикостероид като моно терапия (8,0%) и рофлумиласт (3,3%). Употребата на системни кортикостероиди е малка – 0,7%.

Терапията отговаря на препоръките на GOLD и Българското дружество по белодробни болести за лечение на ХОББ (2).

8. Лабораторни показатели

От проследените 16 лабораторни показатели се установиха понижени средни стойности на РаО₂ и кислородната сатурация и повишени стойности на уреята, фибриногена и С-реактивния протеин по време на екзацербация.

Според проучване на Ahmadi парциалното налягане на CO₂ в артериалната кръв може да се използва като независим прогностичен фактор за смъртност при пациенти на ПДКТ (11). В нашето проучване пациентите с хиперкапния се характеризираха с повишена смъртност (OR – 2,2, 95% CI: 1,080-4,312).

Установените високи нива на CRP и фибриноген по време на екзацербация на ХОББ в нашето проучване се потвърждават и от други проучвания (6, 8, 64).

Според Vratel наблюдава се нарушение в реналната функция при пациенти с тежка хипоксемия. Според него лечението с ПДКТ подобрява бъбречната функция (21). В нашето проучване сред пациентите с тежка хипоксемия в покой без достъп до лечение с ПДКТ се установи понижена бъбречна функция със средна стойност на креатинина 59,5±26,2 мл/мин спрямо 70,1±26,7 мл/мин при пациентите с достъп до ПДКТ (p<0,05).

Проучване на Toth от 2004 година свързва ниските нива на плазмените албумини като прогностичен фактор за по-висока смъртност сред пациенти с тежка хипоксемия (144). При нашите пациенти починалите имат по-ниски стойности на албумините в сравнение с пациентите преживели до 3-тата година (p<0,05).

9. Алфа-1 антитрипсинов дефицит

Сред 24,3% от пациентите с тежка хипоксемия в покой бе изследвано нивото на А1АТ в серума и бе проведено генетично изследване за установяване на унаследен антитрипсинов дефицит. При четирима пациенти се установи количество на белтъка под долната граница на нормата, като при трима от тях се доказва хетерозиготно Z-носителство. Въпреки малкия брой на изследваните пациенти тези резултати предполагат честота на унаследения А1АТ дефицит сред пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия от порядъка на 11,1%. Резултата е съпоставим с данните от световната литература според, които дефицита сред пациентите с ХОББ може да достигне до 10% (25).

Изработване на регистър за пациентите с ХОББ показани за провеждане на продължителна домашна кислородотерапия и тяхното проследяване.

Иницириано беше създаването и развитието на електронна база от данни с цел по-добрата идентификация на пациентите с тежка хипоксемия в покой и наличието на показания за лечение с продължителна домашна кислородотерапия.

Регистърът функционира като онлайн база данни, съдържаща необходимата информация за пациентите - основното заболяване, рисковите фактори, провежданите изследвания, фармакологичната терапия, нуждата от чести хоспитализации, годишните разходи и други.

Информационната база от данни може да служи и за проследяване на параметрите във времето и за идентифициране на факторите свързани със повишената смъртност, хоспитализации, влошаване симптомите на ХОББ и разходите. Разкриването на тези фактори дава възможност да се изработи стратегия за оптимизиране на медицинските грижи полагани за пациентите, както и на годишните разходи.

Ефективността на ПДКТ е тясно свързана с добрия къмплайънс. За подобряването на ефективността на ПДКТ са необходими грижи насочени към обучение и проследяване на пациента след изписването му от болницата (79). Clinі доказва подобряване на ефекта от ПДКТ при използването на програми за продължително проследяване на пациента (35).

Датският регистър за пациенти провеждащи ПДКТ подпомага проследяването на пациентите, оптимизирането на къмплайънса към терапията и медицинските грижи. Това е довело до увеличаване на преживяемостта на пациентите лекувани с ПДКТ значително от 1.07 на 1.4 години (123).

Оценка на смъртността, хоспитализациите, симптомите за оценка на ХОББ и ефекта на кислородотерапията върху тях.

Само 34,2% от пациентите с тежка хипоксемия в проучването имаха достъп до ПДКТ. Няма статистически значими разлики в групите по отношение на пол, възраст, рискови фактори, съпътстващи заболявания, като по този начин се елиминира тяхното влияние върху смъртността, хоспитализациите и симптомите за оценка на ХОББ. Изключение правят само резултатите от ФИД, където групата приемаща ПДКТ има сигнификантно по-ниски стойности на ФЕО1 и ФВК спрямо групата без ПДКТ. Въпреки това преживяемостта при тези пациенти е по-голяма в сравнение с тази при пациентите с тежка хипоксемия без достъп до ПДКТ ($p < 0,05$).

Общата смъртност сред пациентите с тежка хипоксемия в края на периода на проследяване е била 51,4%. Най-честа причина за смърт била основното заболяване при 52,6% от случаите. При 33,1% причината за смърт останала неясна.

В нашето проучване се установява 1,8 пъти по-висок риск за смърт при липса на достъп до ПДКТ - смъртност от 60,3% в групата без ПДКТ спрямо 34,2% в групата на лечение с ПДКТ. Тези резултати са сходни с получените в проучванията MRC и NOT. В проучването MRC смъртността на третата година е съответно 55% в групата без ПДКТ и 33% в групата на лечение с ПДКТ (122). При проучването NOT общата смъртност в групата на лечение без ПДКТ е била 1,94 пъти по висока в сравнение с групата на лечение с ПДКТ (107).

Установихме сигнификантно по-ниска честота на хоспитализациите поради екзацербация на ХОББ при пациентите на лечение с ПДКТ. Данните ни потвърждават тези на проучванията на Krop, Weitzenblum, Clini и Ringbaek. Според тях броя на хоспитализациите и годишните леглодни намалява при лечение с ПДКТ на пациентите с тежка хипоксемия в покой (35, 84, 153, 123).

По отношение на симптомите за оценка на ХОББ въпросникът САТ установи сигнификантно по-висок точков сбор и повече симптоми сред пациентите без достъп до ПДКТ ($p < 0,05$). По отношение на mMRC скалата не се установиха статистически различия в двете групи ($p > 0,05$). Това потвърждава и данните от литературата, че mMRC скалата е подходяща за класифициране на ХОББ, докато САТ е по-чувствителен при определяне на ефекта от дадена терапия за лечение на ХОББ (19; 77).

Проучванията установяват висока честота на депресия сред пациентите с ХОББ. Manen съобщава за честота на депресия сред пациенти в общата практика от 25% при тежка ХОББ и 19,6% при лека и умерена ХОББ спрямо 17,5% за контролната група (146).

В респираторните клиники относителния дял на пациентите със съпътстваща депресия може да достигне до 40% (156).

В нашето проучване използвахме GDS-SF и HRSD за оценка на депресията. Установената честота на депресия с помощта на HRSD сред пациентите беше 60,4%, докато GDS-SF установи депресивни симптоми в 24,3% от случаите и депресия в 10,8% от случаите. Използвайки GDS-SF Lacasse установява значителен брой на депресивни симптоми сред зависими от кислород пациенти с ХОББ и дихателна недостатъчност от 57% като 18% от тях са били с тежка депресия (87). Причина за по-малкия процент на депресия според GDS-SF спрямо HRSD вероятно се дължи на факта, че първата се попълва от пациента, а втората от лекуващия лекар. Някои от причините пациентите да отричат наличието на депресия е защото се обвиняват за собственото си заболяване или поради убеждението, че заболяване свързано с психическото им състояние е проблем вътре в семейството и не се обсъжда с лекуващия лекар (78).

Поради тези причини и получените резултати HRSD се явява по-добра скала за оценка на депресията сред пациентите със склонност да прикриват своята депресия.

Изследване факторите свързани с преживяемост и смъртност.

1. Демографски показатели и белодробна функция

Проучването установи зависимост между смъртността и възрастта над 60 години. Пациентите над 60 годишна възраст имат 2,6 пъти по-висок риск от смъртност. Броят на смъртните случаи е най-висок във възрастта 70-79, следвана от възрастта 60-69 години. Данните от проучванията MRC, NOT и проучването на Gogeska потвърждават данните за корелацията между напредването на възрастта и по-високата смъртност (60, 107, 122).

По отношение на пола, при нашето проучване не се установяват данни за различия в смъртността при мъжете спрямо жените. В MRC проучването сред жените в контролната група до третата година от 12 са починали 8. Едно от обясненията е, че пациентите включени в проучването са били с напреднала ХОББ и тежки отклонения още в началото (122). Вероятно малката бройка на жените също има отношение към резултатите.

Резултатите в цитираните проучвания потвърждават и връзката между ниските показатели на белодробната функция и повишената смъртност (122, 107). В проучването си сред пациенти с умерена хипоксемия в покой Gogeska съобщава, че основен фактор, прогнозиращ смъртността, освен възрастта е белодробната функция. Заключение на автора е, че използването на ПДКТ сред тези пациенти не повлиява смъртността (60). В нашето проучване открихме разлика във ФВК между починалите и преживелите пациенти от 242,4 мл в полза на преживелите ($p < 0,05$). Близка до статистическата значимост е и разликата за ФЕО1 сред двете групи в полза на преживелите с 128,1 мл ($p = 0,08$).

1.1. Тютюнопушене, професионални вредности, наследственост

Не се установяват данни за по-висока смъртност сред пациентите с тежка хипоксемия в зависимост от статуса им на настоящи, бивши или непушачи.

Сходни са резултатите и по отношение на наследствеността и професионалните вредности.

Едно от обясненията за липсата на значими разлики в смъртността при посочените рискови фактори вероятно е, че няма значение какви фактори са довели до увреда в белодробната функция и развитието на хипоксемия. Не самите фактори, а хипоксемията и развитието на ХБС влошават прогнозата при пациентите (80, 107, 122).

1.2. ИТМ

Според Toth ниските нива на ИТМ се свързват с по-висока смъртност сред пациенти с тежка хипоксемия (144). Пациентите с кахексия се характеризират с по-висока смъртност, а най-добра прогноза се открива при пациенти с висок ИТМ и наднормено тегло (31). Според проучване на Marti от 2006 ниския ИТМ е предиктор на смъртността по всички причини заедно с коморбидностите, възрастта и наличието на кор пулмонале (94). Проучване на Chailleux добавя към ниския ИТМ и предиктивни фактори като възрастта, ниския ФЕО1, хипоксемията и хиперкапнията. (30).

При 19,8% от нашите пациенти ИТМ беше под нормата, а при 50,5% ИТМ беше над нормата. Сред пациентите с ИТМ под 21 се установи по-висока смъртност ($p < 0,05$), което потвърждава литературните данни (28). Не се установи повишена смъртност в групата с ИТМ над нормата.

1.3. Степен на инвалидност

Според Yohannes пациентите с по-тежка степен на инвалидност имат по-висок риск от смъртност (155). В нашето проучване най-голяма смъртност се установи в групата с най-висока степен на инвалидност ($p < 0,05$).

1.4. Давност на ХОББ

Данните не установиха по-голяма давност на заболяването сред пациентите с по-висока смъртност ($p > 0,05$). Причината вероятно се дължи на това, че давността се изчислява от момента на поставяне на диагнозата, което в случаите на късно откриване на заболяването не кореспондира с началото на заболяването.

1.5. Коморбидности

Налице е висока честота на коморбидности сред нашите пациенти. Важно значение има хроничното белодробно сърце, което е сред най-

важните съпътстващи заболявания влошаващи прогнозата и повишаващо смъртността при пациентите с тежка хипоксемия в покой (Odds ratio 9,5; 95% CI 4,77 – 18,84, $p < 0,05$). Редица автори докладват, че наличието на кор пулмонале сред пациентите е независим рисков фактор за повишена смъртност (80, 94, 107, 122).

1.6. Хоспитализации поради екзацербация на ХОББ

Almagro съобщава за смъртност от 22% сред пациенти хоспитализирани поради екзацербация на ХОББ (13). Други проучвания също докладват сходни резултати. Интересното е, че смъртността при пациенти със сходни характеристики без хоспитализации поради екзацербация имат по-ниска смъртност (14, 118). Connors докладва за смъртност при пациенти след хоспитализация от 20% до 60 ден, 33% до 180 ден, 43% до 1-вата година и 49% до 2-рата година. При изследването на пациентите с рехоспитализации в следващите 6 месеца смъртността допълнително се е увеличила и само 26% от пациентите са преживели 6 месечния период от една страна и са имали добро или много добро качество на живот от друга (37).

Нашите данни установиха зависимост между смъртността и по-високата честота на хоспитализациите поради екзацербация на ХОББ. В групата на починалите средната годишна честота на хоспитализациите е била $2,1 \pm 0,8$ спрямо $1,7 \pm 1,1$ в групата на преживелите пациенти ($p < 0,05$). Трябва да се има предвид обаче, че пациентите в групата на починалите са отпаднали по-рано от проследяването.

1.7. Симптоми

Проучвания доказват предиктивната стойност на САТ и mMRC по отношение на смъртността (27, 116). Според направените изследвания на Casanova et al. стойности на САТ ≥ 17 и стойности на mMRC ≥ 2 се характеризират с повишена смъртност, като mMRC скалата е с по-добра предиктивна стойност от САТ (27).

Данните от нашето проучване установиха връзка между смъртността и по-високия среден точков сбор, както за САТ ($p < 0,0001$), така и за mMRC ($p < 0,0001$). Установи се, че по-висок точков сбор на САТ с 10 точки се свързва с намаляване на преживяемостта с 11 месеца.

1.8. Физически капацитет

Добре известно е, че 6МТХ е силен предиктор на смъртността при пациентите с ХОББ (26, 96, 117).

В нашето проучване се наблюдава обратна зависимост между измината дистанция на 6МТХ и смъртността ($p < 0.05$). Починалите пациенти са изминали средно $144 \pm 75,6$ метра в сравнение с преживелите, които са изминали средно $247 \pm 74,1$ метра. Разликата от 103 метра е по-голяма от минималната, както за статистическата, така и за клиничната значимост разлика от 54 метра (95% CI: 37-71 метра) (121).

1.9. Лабораторни показатели

Bratel наблюдава нарушение в реналната функция при пациенти с тежка хипоксемия. Според него лечението с ПДКТ подобрява бъбречната функция (21). Нашите данни показваха сигнификантно нарушение в бъбречната функция сред починалите пациенти със средна стойност на креатининовия клирънс 56.7 ± 28.5 спрямо средна стойност от 69.9 ± 23.1 при преживелите ($p < 0,001$).

Проучване, изследващо нива на плазмения албумин установява по-висока смъртност при пациенти с по-ниски нива на серумния албумин (144). Данните се потвърждават и от нашето проучване, където починалите имаха по-ниски стойности на серумния албумин в сравнение с пациентите преживели до третата година ($p < 0,05$).

Починалите пациенти в нашето проучване бяха със значимо по-високи средни стойности на левкоцити, урея, креатинин, CRP и фибриноген по време на екзацербация и по-ниски стойности на хемоглобин, плазмен албумин, креатининов клирънс.

Оценка на годишните разходи необходими за лечението на пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия показани за ПДКТ.

Според Steward ПДКТ води до средно намаляване на дните прекарани в болница през първата година от лечението с кислород с 14.8 дни. Той пресмята, че разходите спестени от намаляването на хоспитализациите са повече от разходите за прилагането на лечението с кислород, като според него спестяванията ще се увеличат, ако се изчисляват за по-дълъг период на проследяване (134). Проучване на Oba от 2009 година доказва, че ПДКТ е лечение с много добра финансова ефективност. Според автора стойностите на ICER за ПДКТ са по-добри в

сравнение с тези на медикаментозни или хирургични терапии за лечение на ХОББ (109).

Средните разходи за хоспитализация на пациент с тежка хипоксемия в нашето проучване възлизат на 958 ± 265 лева, което е повече от цената от 904 лв в проучването на Глоговска и сътр., проведено сред 129 пациента с ХОББ (1).

Липсват значими разлики в средната цена на леглоден и хоспитализация в двете групи според достъпа до ПДКТ. Наблюдава се обаче превъзходство в групата на лечение с ПДКТ по отношение на броя на хоспитализациите за година и за периода. Тъй като всяка следваща хоспитализация добавя значителни разходи, се получава статистически значима разлика в годишните разходи за болнично лечение и за периода на проследяване ($p < 0.05$). Така годишно се спестяват средно $745,81 \pm 129,10$ лева на пациент с тежка хипоксемия лекуван с ПДКТ и $1654,90 \pm 381,77$ лева за периода.

Изработване на стратегия за оптимизиране на медицинските грижи полагани за пациентите.

Проследяването на пациентите е необходимо поради нужда от постоянното оптимизиране на терапията и къмплайънса на пациентите както и отстраняването на възникнали проблеми с лечението. Насоченото проследяване на тези пациенти може да доведе до значителни ползи от страна на финансовите разходи за медицински грижи (67).

При активното проследяването на пациенти на ПДКТ се установява намаляване на екзацербациите и разходите за лечение в сравнение с пациентите, на които се дава терапия без да бъдат проследени (51, 124). Причината за спестените разходи се дължи на намаляване на разходите за болнично лечение. (51). Проучване доказва, че подобряването на ефективността на ПДКТ може да се постигне чрез обучение и проследяване на пациента след изписването му от болницата (79).

Данните от проведеното изследване могат да бъдат използвани за стратегия насочена към изработване на мерки за ограничаване на тяхното влияние.

Фактори като например контрола на съпътстващите заболявания, честотата на хоспитализациите, достъпа до ПДКТ биха могли да се използват за подобряване преживяемостта, прогнозата, разходите за лечение и цялостните грижи за пациентите.

Чрез въвеждане на информацията в електронния регистър тя може да бъде обработвана за откриване на високорисковите пациенти и насочване на грижите за тях чрез изработване на мерки спрямо намаляване броя на хоспитализациите при пациентите с чести хоспитализации, адекватно лечение на коморбидностите за намаляване ефекта им върху обострянията и смъртността, а чрез назначаването на оптималната терапия да се осигури най-добрата възможна грижа според препоръките съобразно принципите за добра медицинска практика.

Разкриването на факторите свързани със смъртността, преживяемостта и разходите биха могли да бъдат от полза при оценка на риска при пациентите.

Осигуряването на достъп до лечението с ПДКТ при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия има голямо влияние върху преживяемостта на пациентите, симптомите на ХОББ, намаляването на хоспитализациите и дори спестява разходи.

Според нашето проучване липсата на достъп до ПДКТ, възрастта над 60 години, честите годишни хоспитализации поради екзацербация (две или повече), данните за ХБС и резултат 4 при определяне на mMRC скората са силно свързани с повишаване на риска от смъртност. При комбинирането на някои от тези фактори риска от смъртност допълнително се увеличава. Ключови за тези фактори, чието влияние би могло да се ограничи като например честотата на хоспитализациите през годината, симптомите на ХОББ. Осигуряването на достъпа до ПДКТ е важен фактор, който би могъл да доведе до значимо намаляване на риска от смъртност сред пациентите. Той е ключов, тъй като е приложим при всички пациенти с показания за лечението и влияе не само върху смъртността, но и върху годишните разходи при пациентите.

Характеристика и сравняване на пациентите с ХОББ с умерена хипоксемия спрямо пациентите с ХОББ с тежка хипоксемия.

Все още няма убедителни световни данни за ползите от прилагането на терапията при пациенти с умерена хипоксемия, поради което ПДКТ е показана само при пациенти с тежка хипоксемия в покой (57).

Проучване на Gorecka от 1997 година върху ефекта на ПДКТ сред пациентите с умерена хипоксемия в покой не установява ефекти по отношение на смъртността сред тези пациенти. Според автора при пациентите с умерена хипоксемия смъртността се влияе от напредването

на възрастта, по-лошата белодробна функция и по-ниските стойности на ИТМ. Кривите на преживяемост при пациентите в групата на лечение с ПДКТ и контролите са сходни. Наблюдава се по-добра преживяемост на пациентите в проучването сравнено с пациентите с тежка хипоксемия в проучванията MRC и NOT, въпреки, че на места кривите се припокриват с тези на пациентите на ПДКТ в проучването NOT. Проучването не дава информация по отношение на честотата на хоспитализациите сред пациентите в двете групи (60).

В нашето проучване включихме 38 човека отговарящи на критериите за умерена хипоксемия. В края на проучването се отчете смъртност от 35,6% сред тях, като процента е значително по-малък от този при пациентите с тежка хипоксемия без достъп до кислородотерапия ($p < 0,05$) и сходен с този при пациентите с тежка хипоксемия на лечение с ПДКТ ($p > 0,05$).

При стратифицирането на пациентите с умерена хипоксемия се забелязва, че смъртността корелира силно с наличието на кор пулмонале с odds ratio 9,5 (; 95% CI 4,77 – 18,84, $p < 0,05$). Установява се, че ако разделим пациентите с умерена хипоксемия на две групи в зависимост от наличието на ХБС, то смъртността сред пациентите с ХБС е 69,2% спрямо 19,2% при пациентите без данни за ХБС ($p < 0,05$). Тези данни идентифицират пациентите с умерена хипоксемия и наличието на ХБС като високорискови и потенциални кандидати за ПДКТ.

При изследване на честотата на хоспитализациите сред пациентите с умерена хипоксемия се установи благоприятна прогноза с данни за по-ниска честота на хоспитализациите през годината и по-малко дни в годината прекарани в болница спрямо пациентите с тежка хипоксемия независимо от достъпа им до ПДКТ.

ХІІ. Изводи

1. Установено бе, че пациентите с ХОББ и хипоксемия в покой имат голяма давност на ХОББ, висока честота на рисковите фактори за ХОББ, висок процент на коморбидности, силно влошена белодробна функция, чести хоспитализации, висок процент на инвалидност.

2. Изработеният електронен регистър дава възможност за лесно идентифициране и проследяване на пациентите с цел подобряване на медицинските грижи за тях.

3. Домашната кислородотерапия при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой води до подобряване на преживяемостта, намаляване на хоспитализациите поради екзацербации и подобряване на симптомите на ХОББ.

4. Факторите, които са свързани с повишена смъртност при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой са напредналата възраст, инвалидността, наличието на хронично белодробно сърце, честите хоспитализации поради екзацербация, ИТМ под 21, липсата на достъп до ПДКТ.

5. Продължителната домашна кислородотерапия при пациенти с ХОББ и тежка хипоксемия в покой е финансово ефективна.

6. Изработена бе стратегия насочена към повлияване на ключовите фактори, допринасящи за повишена смъртност, чести хоспитализации и оскъпяване на лечението.

7. Пациентите с тежка хипоксемия в покой, лекувани с ПДКТ, имат сходна преживяемост спрямо тези с умерена хипоксемия.

XIII. Приноси

1. За първи път в България се прави детайлна характеристика на пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой при показания за лечение с продължителна домашна кислородотерапия.

2. Проучването е първото, което изследва най-важните фактори сред пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в България, имащи отношение към смъртността, хоспитализациите и изразеността на симптомите на ХОББ и към провежданото лечение.

3. За първи път в България се създава електронен регистър с база данни на пациентите показани за лечение с ПДКТ, отговарящ на съвременните изисквания за проследяване на болните и тяхната оценка.

4. Характеризирани бяха пациентите с ХОББ и умерена хипоксемия и тяхната прогноза по отношение на честота на хоспитализациите, преживяемост и смъртност.

5. Изработен бе алгоритъм за проследяване и подобряване на грижите при пациентите с ХОББ и хипоксемия.

6. Доказан бе икономическият ефект от ПДКТ при пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия в покой.

XIV. Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд

Публикации в национални периодични издания

1. 1. Н. Кючуков, Н. Кръстева, Д. Тодориева, П. Павлов, П. Глоговска, Ц. Попова, Я. Иванов. Скрининг за хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) сред населението на Плевен. Торакална медицина, брой 3, септември 2011.

2. Н. Кючуков, Я. Иванов. Кислородотерапия при пациенти с ХОББ. GP news, брой 11/2015.

3. Н. Кючуков, Н. Янев, И. Крачунов, Зл. Иванова, П. Павлов, Ц. Попова, П. Глоговска, П. Христова, Я. Иванов. Пулсовата оксиметрия при оценка на пациентите с ХОББ и нуждата от продължителна домашна кислородотерапия. Торакална медицина, брой 4, декември 2015.

4. Н. Кючуков, Н. Янев, И. Крачунов, Зл. Иванова, П. Павлов, Ц. Попова, П. Глоговска, П. Христова, Я. Иванов. Оценка на разходите при пациенти с ХОББ показани за провеждане на домашна кислородотерапия. Торакална медицина, брой 4, декември 2015.

Участия в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми

1. N Kyuchukov, N Yanev, I Krachunov, Zl Ivanova, P Pavlov, P Glogovska, Ts Popova, P Hristova, Y Ivanov. The use of long term home oxygen therapy reduces hospitalizations and mortality in COPD patients. European Respiratory Journal Sep 2014, 44 (Suppl 58).

2. N Kyuchukov, P Pavlov, P Glogovska, Ts Popova, N Yanev, I Krachunov, Zl Ivanova, Y Ivanov, P Hristova. Hospital treatment costs of exacerbations in COPD patients with indications for LTOT. European Respiratory Journal Sep 2015, 46 (suppl 59).

Участия в национални научни конгреси и симпозиуми

1. Н. Кючуков, Н. Янев, И. Крачунов, Зл. Иванова, П. Павлов, Ц. Попова, П. Глоговска, П. Христова, Я. Иванов. Домашната кислородотерапия при пациенти с ХОББ – нужди и ефекти. V-ти конгрес на Българското Дружество по Белодробни Болести, юни 2014, София.

2. N Kyuchukov, N Yanev, I Krachunov, Zl Ivanova, P Pavlov, P Glogovska, Ts Popova, Y Ivanov, P Hristova. Bulgarian registry for COPD patients who need long-term oxygen therapy XIII-th International Medical Scientific Conference for students and young doctors, October 2015, Pleven, Bulgaria.