



**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Радиша Т. Павловић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК
ЧЕСТИХ ЕГЗАЦЕРБАЦИЈА ХРОНИЧНЕ
ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА КОЈЕ
ЗАХТЕВАЈУ ХОСПИТАЛИЗАЦИЈУ И ТРОШКОВИ
ЛЕЧЕЊА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

КРАГУЈЕВАЦ 2017.

Mumu u Cratju

Велику захвалност дугујем:

Мојој породици за све што су учинили да данас будем оно што јесам.

Проф. др Слободану Јанковићу, ментору, за безрезервну и несебичну помоћ, истрајност и разумевање.

Проф. др Зорици Лазић за потпуну подршку и указано поверење.

Доц. др Срђану Стефановићу за драгоцене и искрене савете.

САДРЖАЈ:

| | |
|--|----|
| 1. УВОД | 6 |
| 1.1. Етиологија | 6 |
| 1.2. Патофизиологија..... | 9 |
| 1.3. Дијагноза | 11 |
| 1.4. Клиничка слика..... | 15 |
| 1.5. Терапија | 15 |
| 1.6. Егзацербације..... | 22 |
| 1.7. Фармакоекономија..... | 25 |
| 1.8. Фактори ризика за настанак егзацербација..... | 26 |
| 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ | 32 |
| 2.1. Циљеви | 32 |
| 2.2. Хипотезе | 32 |
| 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД | 34 |
| 3.1. Врста студије..... | 34 |
| 3.2. Популација | 34 |
| 3.3. Узорковање..... | 34 |
| 3.4. Варијабле које су анализирани у студији | 35 |
| 3.5. Снага студије и величина узорка | 36 |
| 3.6. Статистичка обрада података | 36 |
| 4. РЕЗУЛТАТИ | 38 |
| 4.1. Демографске карактеристике испитаника..... | 38 |
| 4.2. Хоспитално лечење | 41 |
| 4.3. Параметри плућне функције..... | 43 |
| 4.4. Гасне анализе | 46 |
| 4.5. Параметри акутне фазе запаљења..... | 47 |

| | |
|--|------------|
| 4.6. Хематолошки параметри | 49 |
| 4.7. Лабораторијске анализе | 51 |
| 4.8. Придружене болести | 52 |
| 4.9. Логистичка регресиона анализа | 54 |
| 4.10. Трошкови лечења погоршања ХОБП-а | 57 |
| 4.11. Анализе спроведене у популацији испитаника млађих од 65 година | 65 |
| 5. ДИСКУСИЈА | 73 |
| 5.1. Старост..... | 73 |
| 5.2. Дужина хоспиталног лечења (ДХЛ) | 75 |
| 5.3. FEV1/FVC однос..... | 78 |
| 5.4. Ц – реактивни протеин (ЦРП) | 81 |
| 5.5. Коморбидитети | 84 |
| 5.6. Трошкови..... | 91 |
| 6. ЗАКЉУЧАК | 99 |
| 7. ЛИТЕРАТУРА | 102 |

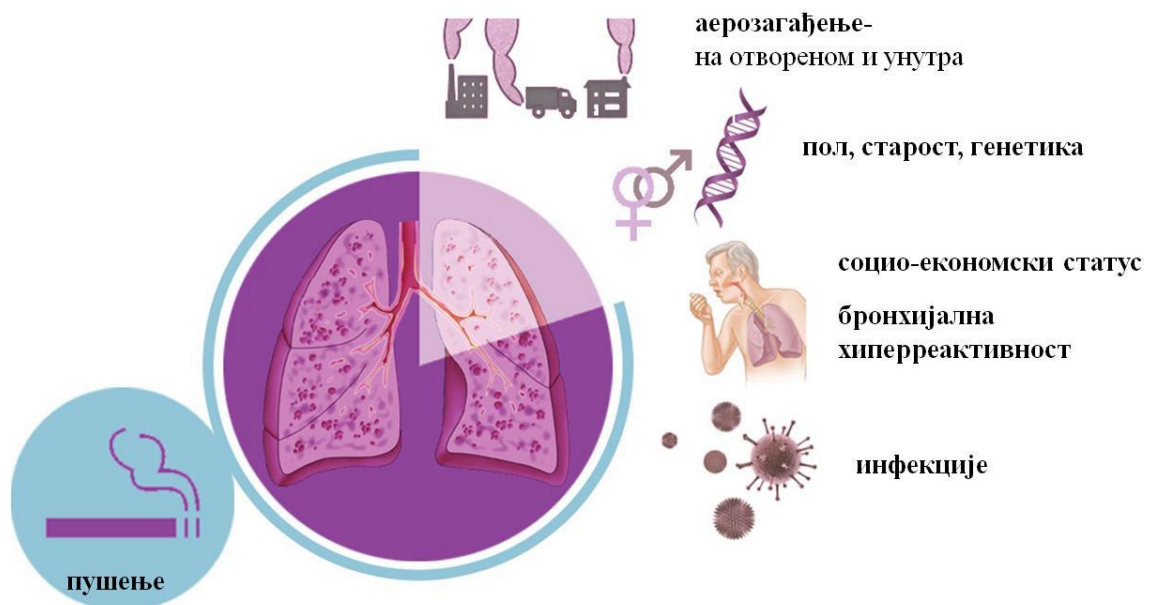
1. УВОД

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је често обољење које карактерише перзистентно и обично прогресивно ограничење протока ваздуха у дисајним путевима. Измењени запаљењски одговор узрокује структурне промене, сужење дисајних путева и разарање плућног паренхима (1). Према досадашњим подацима око 6% популације болује од ове болести, мада се сматра да је стварна преваленција далеко већа тј. да постоји велики број још увек неоткривених пацијената (2).

1.1. Етиологија

ХОБП настаје као резултат интеракције генетских фактора и фактора околине (Слика 1). Сматра се да дуготрајна изложеност дуванском диму представља главни фактор ризика за настанак ХОБП-а (1) (3). У остале факторе ризика спадају и професионална изложеност органским или неорганским прашинама (4), испаравања у затвореном, слабо проветреном простору (5), астма (6), низак социјални статус (7) као и висок ниво загађености ваздуха (8). Поред тога фактори који могу утицати на раст плућа у току гестацијског периода (нпр. пушење цигарета) (9) и тешке респираторне инфекције у периоду детињства такође утичу на појаву ХОБП-а (1) (10).

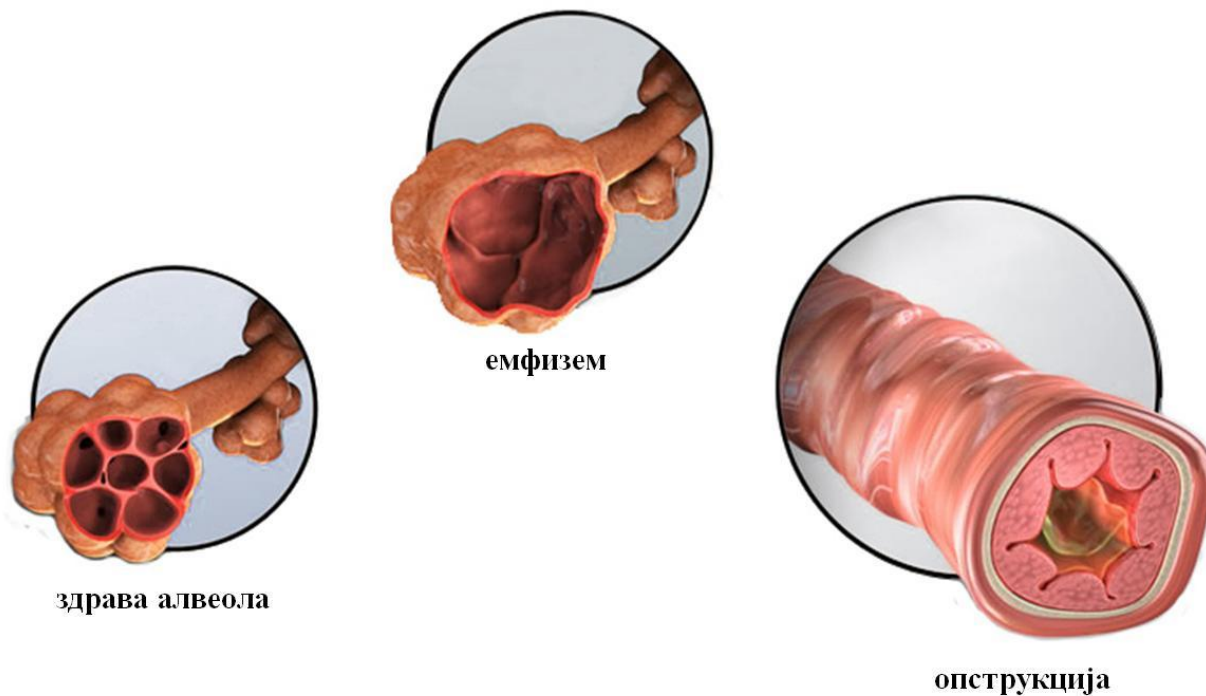
Слика 1. Фактори ризика за настанак ХОБП-а



Новија истраживања су показала да је утицај фактора ризика за настанак ХОБП-а који се не односе на конзумирање дувана већи него што се претпостављало и да најмање једна четвртина пацијената са ХОБП-ом спада у групу непушача (10) (11). Резултати који описују утицај потхрањености, гојазности тј. БМИ (BMI – body mass index) и различитих дијететских програма на ток ХОБП-а нису доследни. Поједина истраживања показују да је гојазност израженија код пацијената који болују од ХОБП-а у односу на општу популацију (12), док резултати истраживања спроведеног на популацији пацијената из пет градова Латинске Америке указују да су вредности БМИ код пацијената који болују од ХОБП-а у нормалном опсегу или ниже тј. да су пацијенти нормално ухрањени или потхрањени (13). Насупрот резултатима који повезују ХОБП и високе вредности БМИ индекса, показано је да његове ниске вредности и потхрањеност повећавају стопу морталитета ових пацијената (14).

Претходне дефиниције ХОБП-а су описивале ову болест као хронични бронхитис и емфизем. Термин хронични бронхитис, који представља присуство кашља и повећане продукције спутума у току три месеца у периоду од две узастопне године, се и даље користи у клиничком и епидемиолошком смислу. Овај поремећај постоји као посебан ентитет и може се јавити и код здравих пацијената. Хронични кашаљ и повећана продукција спутума може претходити или се јавити након ограничења протока ваздуха у дисајним путевима. Термин емфизем тј. деструкција алвеоларних зидова се такође често користи (неисправно) и описује само део патолошких промена које настају код пацијената који болују од ХОБП-а (1) (Слика 2).

Слика 2. Дисајни путеви



Конзумирање дувана је један од најчешћих узрочника настанка ХОБП-а, али неће све особе са сличним пушачким стажом оболети од ове болести. Разлике у генетским предиспозицијама такође утичу на настанак ХОБП-а. Најбоље дефинисан генетски фактор који доприноси настанку ове болести јесте недостатак α -1 антитрипсина, главног циркулишег инхибитора серумске протеазе (1) (15). Овај поремећај узрокује настанак емфизема у оквиру ХОБП-а као и других патолошких промена у организму (нпр. дисфункција јетре). Недовољна инхибиција функције серумске протеазе, а самим тим и хронична неконтролисана протеолитичка активност овог ензима у раном животном периоду (<40 година) уништава алвеоларне зидове. Овај поремећај се може јавити независно од фактора ризика животне средине. Недостатак α -1 антитрипсина представља стање које се не јавља ретко, али се ретко дијагностикује. Узрок је недовољно изражена свест здравствених радника који долазе у контакт са ХОБП пацијентима о овом стању (16). Хронична супституциона терапија α -1 антитрипсином утиче на циркулишуће проинфламаторне цитокине и смањује системску инфламацију (17). У доступној литератури, често се као један од фактора

ризика за настанак ХОБП-а наводи старост. Није у потпуности јасно да ли старост као таква доводи до појаве ове болести или ХОБП настаје као резултат кумулативне изложености факторима ризика у току живота. Раније је показано да особе старије од 80 година имају тежу форму болести са више придружених патолошких стања (18). Такође, старија животна доб је и лош прогностички фактор узимајући у обзир коморбидитете који су присутни код оваквих пацијената (19). Низак социјални и економски статус утиче на настанак и ток ХОБП-а и повећава ризик од настанка погоршања (20). Ова погоршања старија популација пацијената не препознаје у довољној мери (21). Утицај пола на настанак ХОБП-а није у потпуности разјашњен тј. резултати који описују повезаност полова са овом болешћу су контрадикторни. У ранијим истраживањима је показано да се ХОБП чешће јавља код пацијената мушког пола (22) (23), док други аутори указују да је преваленција већа код особа женског пола тј. да особе женског пола чешће обољевају (24). Сматра се да ова недоследност у ставовима може бити повезана са разликама у генетској основи пацијаната у различитим студијама као и са разликама у изложености факторима ризика за настанак ХОБП-а који нису повезани са конзумирањем дувана (нпр. професионална изложеност) (25). Такође, утицај може имати и различито тумачење степена опструкције дисајних путева пацијаната у различитим студијама (26).

1.2. Патофизиологија

ХОБП карактерише измењен инфламаторни одговор и развој хроничне инфламације у дисајним путевима и плућном паренхиму, оксидативни стрес и дисбаланс односа протеаза/антипротеаза. Ова болест представља клинички хетероген синдром са доминантно респираторном симптоматологијом и различитим системским испољавањима. Многи пацијенти који болују од ХОБП-а имају и придружене болести што значајно утиче на квалитет живота и преживљавање. Механизам настанка измењеног тј. појачаног инфламаторног одговора још увек није јасан, али се претпоставља да може бити генетски детерминисан. У току оксидативног стреса се из активираних ћелија имунског система, као што су макрофаги или неутрофили,

ослобађају биомаркери који могу значајно утицати на развој ХОБП-а. Фагоцити као и епителне ћелије продукују протеазе у повећаној количини што значајно ремети равнотежу са антипротеазама. Протеазе надаље разарају везивно ткиво узрокујућу деструкцију еластина као главне компоненте везивног ткива плућног паренхима. Као последица ових промена јавља се опструкција дисајних путева, хиперсекреција мукуса, поремећај функције цилија, хронични кашаљ, хиперинфлација и поремећај на нивоу размене гасова.

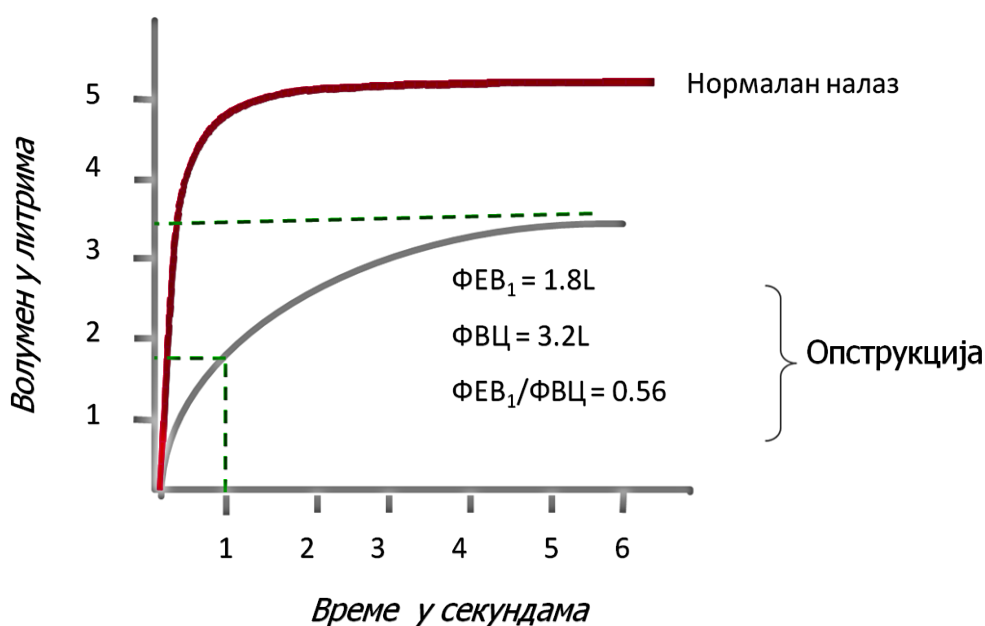
Ограничен проток ваздуха и хиперинфлација могу надаље погоршати рад срца и размену гасова, док инфламаторни медијатори (хемокини, проинфламаторни цитокини, фактори раста) ослобођени из CD8⁺ цитотоксичних Т лимфоцита, неутрофила и макрофага, могу проузроковати губитак мишићне масе, неподношење напора, кахексију, настанак или погоршање придружених болести као што су исхемијска болест срца, остеопороза, нормоцитна анемија, дијабетес, метаболички синдром и депресија (1) (27).

У току ХОБП-а могу настати промене у структури крвних судова у респираторном систему што нарушава размену гасова. Оне обухватају хиперплазију ћелија интима и хипертрофију/хиперплазију ћелија глатких мишића крвних судова. Обим овог ремоделовања је у корелацији са степеном инфилтрације запаљенских ћелија у малим дисајним путевима тј. са степеном инфламације у ХОБП-у (28). Тако настале абнормалности у структури и функцији пулмонарних крвних судова узрокују смањење плућног васкуларног корита што надаље повећава притисак у плућној циркулацији. Прогресивна плућна хипертензија узрокује хипертрофију десне коморе и на крају попуштање комплетне десне стране срца.

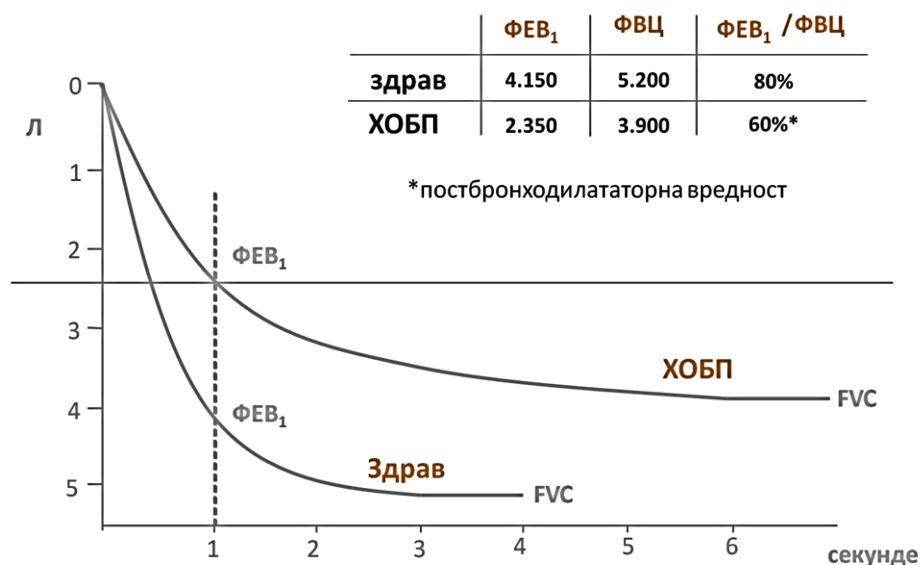
1.3. Дијагноза

Карактеристични симптоми ХОБП-а обухватају хроничну, прогресивну диспнеју, кашаљ и продукцију спутума која може бити различита. Продуктивни кашаљ се може јавити више година пре појаве сужавања дисајних путева. Чујно дисање (енг. *wheezing*) и стезање у грудима су мање специфични симптоми за ову болест. Најобјективнији метод процене степена органичења протока ваздуха у дисајним путевима јесте спирометрија. Спирометријом треба мерити волумен форсирано издахнутог ваздуха након максималног инспиријума (ФВЦ - форсирани витални капацитет) и количину ваздуха издахнутог у току прве секунде форсирано издахнутог ваздуха након максималног инспиријума (ФЕВ₁ - форсирани експираторни волумен у првој секунди) као и њихов однос (ФЕВ₁/ФВЦ). Добијени резултати се упоређују са референтним, очекиваним вредностима на основу пола, висине, старости и расе. Сва мерења се обављају након примене инхалаторног бронходилататора. У клиничком смислу, пост-бронходилататорни однос ФЕВ₁ и ФВЦ мањи од 0,7 (ФЕВ₁/ФВЦ < 0,7), представља потврду дијагнозе ове болести (Слика 3 и слика 4)

Слика 3. Спирометријски налаз



Слика 4. Спирометријски налаз



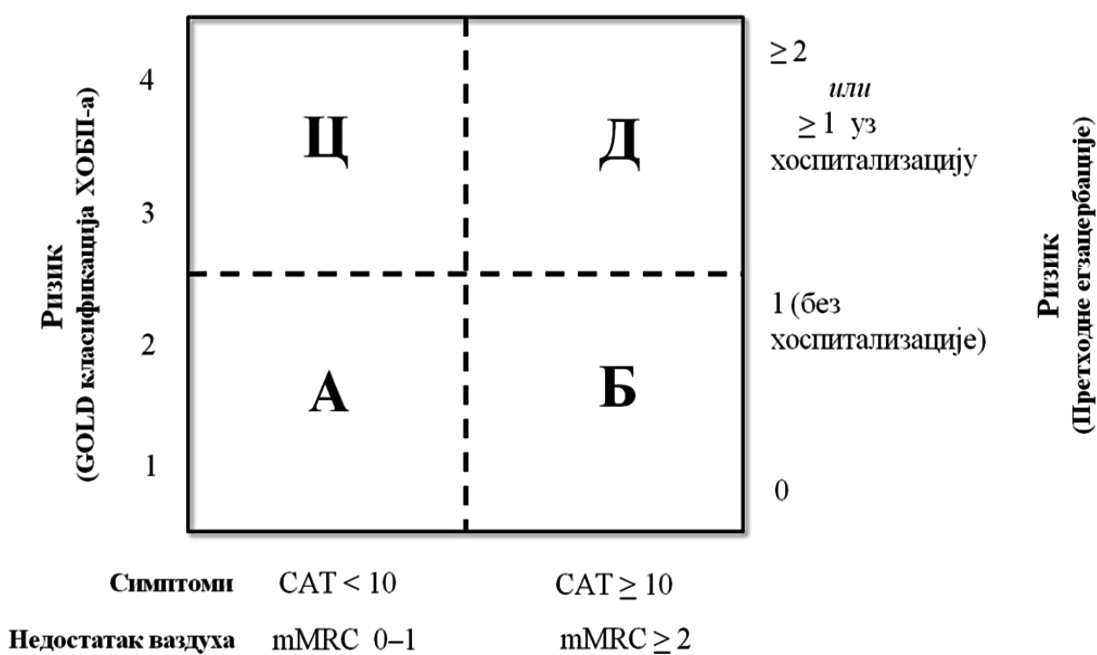
Постбронходилататорна вредност ФЕВ₁ представља један од критеријума за процену тежине ХОБП-а. Према смерницама ГОЛД (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) постоје 4 стадијума болести на основу степена тежине ограничења протока ваздуха: блага ХОБП - $FEV_1 \geq 80\%$ од предвиђених вредности, умерена ХОБП - $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ од предвиђених вредности, тешка ХОБП - $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ од предвиђених вредности и врло тешка ХОБП - $FEV_1 < 30\%$ од предвиђених вредности. У свим стадијумима је однос $FEV_1/ФВЦ < 0,7$.

Вредност $FEV_1/ФВЦ < 0,70$:

| | |
|---------------------|---|
| GOLD 1: Блага | $FEV_1 \geq 80\%$ предвиђене вредности |
| GOLD 2: Умерена | $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ предвиђене вредности |
| GOLD 3: Тешка | $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ предвиђене вредности |
| GOLD 4: Веома тешка | $FEV_1 < 30\%$ предвиђене вредности |

Савремени приступ процени ХОБП-а подразумева и сагледавање ризика који обухвата процену ГОЛД стадијума и број егзацербација у протеклих годину дана (≥ 2 , односно < 2) као и утицај ХОБП-а на квалитет живота пацијената мерено мМРЦ скалом и тзв. КЕТ тестом (mMRC - Modified Medical Research Council Dyspnea Scale и САТ - COPD Assessment Test). На основу свих наведених параметара ХОБП се може поделити у 4 категорије: категорија А – пацијенти који су у првом или другом ГОЛД стадијуму болести, имају мањи ризик од егзацербација и мање симптома који утичу на квалитет живота, категорија Б - пацијенти који су у првом или другом ГОЛД стадијуму болести, имају мањи ризик од егзацербација и више симптома који утичу на квалитет живота, категорија Ц - пацијенти који су у трећем или четвртном ГОЛД стадијуму болести, имају већи ризик од егзацербација и мање симптома који утичу на квалитет живота и категорија Д - пацијенти који су у трећем или четвртном ГОЛД стадијуму болести, имају већи ризик од егзацербација и више симптома који утичу на квалитет живота (1) (Слика 5 и слика 6).

Слика 5. Категорије ХОБП-а



*адаптирано према ГОЛД смерницама

Слика 6. Категорије ХОБП-а

| | карактеристике | класификација -спирометрија- | егзацербације у току године | CAT | mMRC |
|----------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------|----------|
| А | мањи ризик мање симптома | ГОЛД 1-2 | ≤ 1 | < 10 | 0-1 |
| Б | мањи ризик више симптома | ГОЛД 1-2 | ≤ 1 | ≥ 10 | ≥ 2 |
| Ц | већи ризик мање симптома | ГОЛД 3-4 | ≥ 2 | < 10 | 0-1 |
| Д | већи ризик више симптома | ГОЛД 3-4 | ≥ 2 | ≥ 10 | ≥ 2 |

**адаптирано према ГОЛД смерницама*

Поред спирометрије, данас се у дијагностици ХОБП-а користи више различитих додатних процедура. Радиолошким испитивањем се могу уочити промене које настају у склопу ХОБП-а као што су хиперинфлација, измењена транспарентност и васкуларизација. Хиперинфлација се може потврдити и телесном плетизмографијом док се утицај патолошких промена које настају у склопу емфизема може утврдити мерењем дифузионих капацитета. Корисне су још и пулсна оксиметрија, испитивање постојања дефицијенције α -1 антитрипсина као и тестови оптерећења (шестоминутни тест ходања, ергометрија итд). Диференцијално дијагностички у обзир треба узети следећа обољења: астма, бронхијектазије, туберкулоза, обитеративни бронхиолитис, конгестивна срчана слабост итд.

1.4. Клиничка слика

Симтоми које пацијент осећа у току ове болести су прогресивно отежано дисање, хронични кашаљ и повећана продукција спутума која може да буде различито испољена. Отежано дисање као један од доминантних симптома пацијенти различито описују: повећан напор при дисању, тежина у грудима, убрзано дисање, глад за ваздухом итд. Хронични кашаљ, за кога већина пацијената сматра да је последица конзумирања дувана, је често први симптом и може се јавити и више година пре појаве ХОБП-а (29). Може у почетку бити повремен, касније се јавља свакодневно и у току целог дана. Стварање спутума је често тешко измерити. Кашаљ је најчешће је продуктиван мада може бити и сув, надражајни тј. непродуктиван. Значајно повећање количине спутума може указати на постојање бронхиектазија, док пурулентан спутум указује на повећање инфламаторних медијатора тј. појаву бактеријске инфекције. Чујно, отежано дисање (звиждање), које може потицати и из гркљана и осећај стезања у грудима, кога обично прати мање или више изражен напор при дисању, могу бити различитог интензитета и да се јаве у одређеном временском интервалу, а могу бити изражени и у току једног истог дана. У каснијим стадијумима болести пацијенти су често исцрпљени, јавља се анорексија и губитак телесне тежине који чине важне прогностичке факторе ХОБП-а.

1.5. Терапија

Терапија ХОБП-а обухвата нефармаколошке и фармаколошке мере (Слика 7 и слика 8). Највећи утицај на ток ХОБП-а може имати прекид конзумирања дувана. Показано је да пацијенти који више не конзумирају дуван имају мање изражене симптоме (30), бољи квалитет живота (31), ређе егзацербације болести и хоспитализације (32). Апстиненција од дувана се може ефикасно продужити употребом супституционих никотинских производа (фластер, жвакаћа гума, назални спреј) или фармаколошке терапије (бупропион, нортриптилин, варениклин) (1).

Слика 7. Нефармаколошке мере лечења ХОБП-а

| категорија | неопходно | преорука | у зависности од локалних смерница |
|-------------------|--|-------------------|---|
| А | прекид конзумирања дувана (може бити уз примену фармаколошких мера) | физичка активност | вакцинација против грипа вакцинација против пнеумокока |
| Б,Ц,Д | прекид конзумирања дувана (може бити уз примену фармаколошких мера) Плућна рехабилитација | физичка активност | вакцинација против грипа вакцинација против пнеумокока |

**адаптирано према ГОЛД смерницама*

Данас се у терапији ХОБП најчешће употребљавају бронходилататори и кортикостероиди док у другу терапијску линију спадају вакцинација против грипа, супституција α -1 антитрипсина, антибиотици, муколитици, имуномодулатори (Слика 8) као и плућна рехабилитација као скуп нефармаколошких мера (Слика 7). Плућна рехабилитација обухвата програме одвикавања од пушења, побољшање исхране уз помоћ нутрициониста, вежбе за побољшање толеранција напора и едукацију.

Слика 8. Фармаколошке мере лечења ХОБП-а

β-2 агонисти

-краткоделујући

-дугоделујући

антихолинергички лекови

-краткоделујући

-дугоделујући

комбинација: краткоделујући β-2 агониста + антихолинергик у једном уређају

комбинација: дугоделујући β-2 агониста + антихолинергик у једном уређају

метилксантини

инхалаторни кортикостероиди

комбинација: дугоделујући β-2 агониста + инхалаторни кортикостероид у једном уређају

кортикостероиди за системску примену

инхибитори фосфодиестеразе 4

**адаптирано према ГОЛД смерницама*

Још увек није показано да било који од лекова који се користе у оквиру фармаколошког приступа лечењу ХОБП-а (стабилне форме болести или егзацербација) може утицати на степен опадања плућне функције током времена. Успоревење пропадања плућне функције је показано једино у накнадним (eng. post-hoc) анализама чији резултати указују да такав утицај могу имати дугоделујући бронходилататори и инхалаторни кортикостероиди примењени као монотерапија или у комбинацији (33) (34). Сваки терапијски режим треба да буде прилагођен пацијенту тј. специфичан за сваког пацијента обзиром да постоје разлике у тежини клиничке слике, појави и тежини егзацербација и ефектима примењене терапије. Како се ради о терапији која се

примењује инхалаторним путем, разлике постоје и у самом начину примене тј. техници примене. Необично је важно обучити пацијенте да правилно користе уређаје којима се примењује терапија (инхалатор са одмереном дозом – ИОД, коморе и инхалаторе сувог праха - дискус, турбухалер, хандихалер итд.) (33).

Бронходилататори, како им и сам назив говори, утичу на тонус глатке мускулатуре дисајних путева и смањујући га доводе до ширења бронхијалног стабла побољшавајући тако експиријумску компоненту респираторног циклуса. Ефекат ове групе лекова, примењен у режиму по потреби или континуирано, је дозно зависан и прилично уједначен међу припадницима групе.

Ефекат краткоделујућих агониста β -2 рецептора траје 4 до 6 сати (салбутамол, фенотерол, тербуталин), док дугоделујући β -2 агонисти могу изазвати броходилатацију која траје 12 и више часова (салметерол, формотерол, индакатерол). Краткоделујући β -2 агонисти се могу употребљавати у режиму по потреби или у континуитету, при чему нема доказа који подржавају употребу високих доза ове групе лекова у режиму по потреби код пацијената који су већ на терапији дугоделујућим β -2 агонистима. Салметерол може смањити учесталост хоспитализација пацијената који болују од ХОБП-а (34), док ни салметерол ни формотерол чији ефекат траје 12 часова, немају утицај на стопу морталитета ових пацијената. Индакатерол има одговарајући безбедносни профил, погодан је за употребу у терапији одржавања ХОБП-а (35), дејство му траје дуже (до 24 часа) и слично је тиотропијуму (36). Ови лекови могу довести до поремећаја срчаног ритма, тремора, хипокалемије посебно код пацијената на терапији тиазидним диуретицима, пораста крвног притиска, нервозе. Треба бити опрезан код пацијената који имају коронарну болест јер може настати напад ангине пекторис, па чак и инфаркт миокарда.

Блокатори мускаринских рецептора (антихолинергици) остварују свој ефекат смањењем дејства ацетилхолина на мускаринске рецепторе. Доводе до бронходилатације и смањења секреције мукуса. Краткоделујући антихолинергици (ипратропијум бромид) блокирају М2 и М3 рецепторе. Њихов ефекат траје дуже од дејства краткоделујућих β -2 агониста и траје до 8 сати. За разлику од њих, ефекат дугоделујућих антихолинергика који остварују блокадом М3 и М1 рецептора (тиотропијум) траје до 24 сата. Титропијум смањује учесталост егзацербација и хоспитализација, побољшава квалитет живота пацијената и ефекат плућне

рехабилитације (37). Антихолинергици се практично не апсорбују у системску циркулацију, тако да системских антимукаринских и других нежељених ефеката нема или су веома слаби (сувоћа уста, горак, метални укус у устима, нервоза, главобоља, мучнина и кашаљ).

Ефекат као и дужина трајања дејства блокатора фосфодиестеразе је оспораван и још увек је предмет бројних дискусија. Теофилин, који се примењује као комплекс са етилен-диамином, који називамо аминофилин, је најчешће коришћени метилксантин. Он инхибира фосфодиестеразу (ензим који разграђује циклични аденозин-монофосфат) и блокира рецепторе за аденозин. Осим што доводи до бронходилатације, теофилин смањује замор респираторне мускулатуре и има изванредан антиинфламаторни ефекат. Токсичност теофилина је дозно зависна и нежељена дејства које он ствара укључују појаву аритмија, немира, у већим дозама и конвулзија, главобоља, мучнине и повраћања (због дејства теофилина на центар за повраћање) и хипотензије. Посебно треба бити опрезан код болесника са срчаном инсуфицијенцијом код којих је метаболизам теофилина додатно успорен. Када се аминофилин (теофилин) примењује интравенски треба га примењивати као спору интравенску ињекцију, тј. дуже од 20 минута како би се избегла нежељена дејства. Корисно је контролисати концентрацију теофилина у крви болесника који га примају, обзиром да постоје интериндивидуалне разлике у метаболизму овог лека (клиренс теофилина опада са годинама). Показано је да комбинација бронходилататора са различитим механизмима дејстава може повећати степен бронходилатације уз постојање мање или подједнако изражених нежељених ефеката (38) (39).

Сматра се да континуирана примена инхалаторних кортикостероида у терапији стабилне форме ХОБП-а може побољшати клиничку слику, квалитет живота и смањити учесталост егзацербација код пацијената који имају ФЕВ1 мањи од 60% (34). Иако прекид њихове примене код појединих пацијената може проузроковати егзацербацију, још увек није јасна улога ове групе лекова у терапији стабилне форме ХОБП-а. Редовна употреба инхалаторних кортикостероида не утиче на опадање плућне функције нити на морталитет пацијената који болују од ове болести (40) (41). Њихово коришћење је повезано са појавом промуклости, оралне кандидијазе (ова нежељена дејства се могу спречити испирањем усне дупље и ждрела водом после сваке примене) и повећањем ризика за настанак пнеумонија (42) (43). Уколико се ови лекови примењују системски у дужем временском периоду могу се јавити: остеопороза, катаракта, атрофија коже,

пептички улкус, јатрогени Кушингов синдром, психотичне манифестације, хипертензија, атрофија надбубрега. Повећан је ризик од инфекција гљивицама, вирусима и микобактеријама.

Истовремена примена инхалаторних кортикостероида са дугоделујућим агонистима β -2 рецептора побољшава плућну функцију и смањује учесталост егзацербација (44) (45), повећава ризик од настанка пнеумонија и нема значајног утицаја на морталитет (46).

Инхибитор фосфодиестеразе 4 (рофлумиласт) који нема директно бронходилататорно дејство може смањити учесталост умерено тешких и тешких егзацербација (47). Показано је да може побољшати плућну функцију пацијената који су већ на терапији дугоделујућим бронходилататорима (48). Пропорука је да се рофлумиласт користи увек уз дугоделујуће бронходилататоре (1). Најчешћи нежељени ефекти овог лека јесу мучнина, ослабљен апетит, абдоминални бол, дијареја, поремећај сна и главобоља.

Вакцинација против вируса инфлуенце може смањити морталитет пацијената који болују од ХОБП-а. Полисахаридна вакцина против пнеумокока се пропорукује код пацијената који су старији од 65 година као и код млађих особа који имају озбиљне придружене поремећаје (нпр срчану инсуфицијенцију).

Млађи пацијенти код којих постоји урођени недостатак α -1 антитрипсина, могу имати користи од супституционе терапије, мада је овај вид приступа лечењу ХОБП-а скуп и није доступан већини пацијената. Примена антибиотика се, осим у терапији инфекција у току егзацербација, не препоручује јер се сматра да овај приступ има више нежељених ефеката него користи за пацијенте (49).

Показано је да употреба муколитика и антитусика такође није оправдана, док су за примену имуномодулатора, који могу смањити учесталост као и тежину клиничке слике егзацербација, потребна нова истраживања која би испитала дугорочне ефекте ових лекова (1).

Према препорукама (1), фармаколошки приступ се разликује у зависности од категорије тј. стадијума ХОБП-а. Тако је у категорији А први избор краткоделујући бронходилататор, у категорији Б дугоделујући бронходилататор, док се у категорији Ц ми Д препоручује употреба инхалаторних кортикостероида, у категорији Д.

Препоруке, алтернативни избор терапије и друге терапијске могућности су приказане на слици 9.

Слика 9. Фармаколошки приступ лечења ХОБП-а (категорије)

| категорија | преорука (први избор) | алтернативни избор | друге могућности |
|------------|---------------------------|---|---|
| А | КДА (пп) или КДБА (пп) | ДДА или ДДБА или КДБА и КДА | теофилин |
| Б | ДДА или ДДБА | ДДА и ДДБА | КДБА и/или КДА теофилин |
| Ц | ИКС + ДДБА или ДДА | ДДА и ДДБА или ДДА и ПДЕ4 инх. или ДДБА и ПДЕ4 инх. | КДБА и/или КДА теофилин |
| Д | ИКС + ДДБА и/или ДДА | ИКС + ДДБА и ДДА или ИКС + ДДБА и ПДЕ4 инх. или ДДА и ДДБА или ДДА и ПДЕ4 инх. | Карбоцистеин Н-ацетилцистеин КДБА и/или КДА теофилин |

КДА – краткоделујући антихолинергици

КДБА – краткоделујући β-2 агонисти

ДДА – дугоделујући антихолинергици

ДДБА – дугоделујући β-2 агонисти

**адаптирано према ГОЛД смерницама*

ИКС – инхалаторни кортикостероид

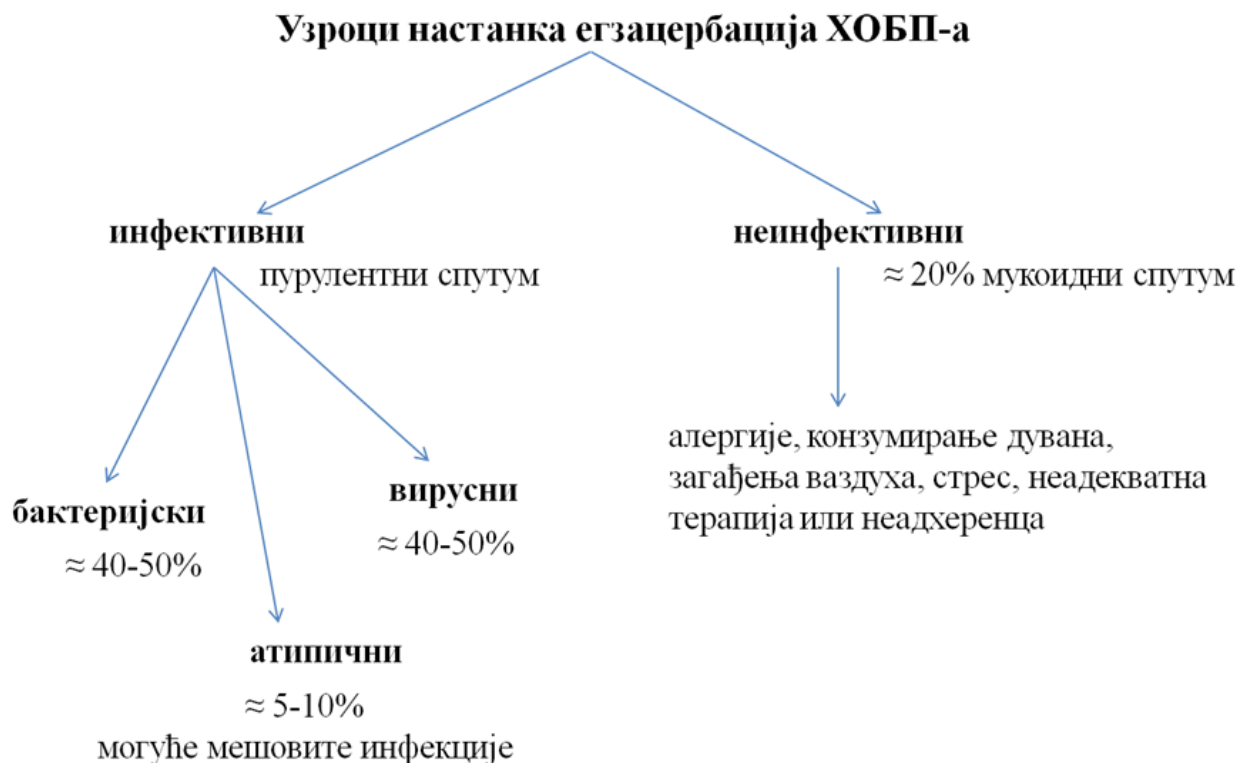
пп – по потреби

ПДЕ4 инх - инхибитор фосфодиестеразе 4

1.6. Егзацербације

На ток и исход ХОБП-а значајно утичу егзацербације које представљају акутне догађаје који погоршавају симптоме болести ван уобичајених дневних варијација и изискују промену терапије (1) (50). У оваквим стањима индикована је посета хитној помоћи и / или пријем у болницу, лечење системским стероидима (орално или парентерално), бронходилататорима или антибиотицима. Постоји више различитих ставова у вези дефиниције и класификација егзацербације па су оне и даље предмет бројних дискусија (51). На основу степена коришћења здравствених ресурса, егзацербације се могу класификовати на благе, када пацијент доживљава погоршање симптома болести које је такво да може сам себи помоћи и побољшати стање повећањем дозе лекова које уобичајено користи, умерене, када је пацијенту, услед погоршања, неопходна додатна терапија (кортикостероиди примењени системски и/или антибиотици), и тешке, када је наступило изражено, очигледно или брзо погоршање болести које захтева хоспитализацију пацијента (52). Изазивају их бактеријске или вирусне инфекције (53), штетне честице ваздуха (54), мада узрок може бити и непознат (Слика 10). Свака егзацербација убрзава смањење плућне функције, погоршава квалитет живота пацијената и повећава ризик од смртог исхода (55). Ова чињеница је посебно значајна за пацијенте који су услед егзацербације примљени на болничко лечење, обзиром да морталитет годину дана након хоспитализације пацијената код којих је била неопходна примена вештачке вентилације достиже 40%, док учесталост смртности из било ког разлога три године након хоспитализације износи и до 49% (1). Иако су од великог значаја, релативно мало се зна о факторима ризика, инциденцији, карактеристикама и утицају егзацербација на пацијенте у различитим стадијумима болести.

Слика 10. Етиологија егзацербација ХОБП-а



Учесталост егзацербација код пацијената који имају сличне вредности ФЕВ1 није иста (56). Наиме, егзацербације ће се чешће јавити код појединих пацијената иако они имају сличан степен оштећења плућне функције као они код којих се егзацербације јављају ређе. Ово сазнање је условило претпоставку да постоји посебна популација пацијената, тзв. *чести егзацербатори* (пацијенти који су у току годину дана доживели ≥ 2 егзацербације). Иако се инциденца егзацербација повећава са степеном тежине болести и слабљењем плућне функције (57), показано је да фенотип *чести егзацербатори* постоји као посебна, одржива популација пацијената у свим ГОЛД стадијумима болести (55). Најзначајнији показатељ појаве будућих егзацербација јесте чињеница да је пацијент већ доживео егзацербацију. Утврђено је да се појава егзацербација у току једне године понавља по сличном обрасцу и у току наредних годину дана (56).

Тежина болести се процењује на основу степена ограничења протока ваздуха, трајања симптома који одражавају погоршање, броја егзацербација у претходном периоду, присуства коморбидитета, терапије који пацијент тренутно има и претходне употребе механичке вентилације (1). Процена тежине егзацербација базира се на историји болести пацијената, клиничким знацима и симптомима као и лабораторијским анализама. Клинички се тежина егзацербација процењује на основу физикалног прегледа пацијената који обухвата процену да ли и у којој мери пацијент користи помоћну дисајну мускулатуру, да ли постоје парадоксални покрети грудног коша, централна цијаноза, периферни едеми, повишена температура, хемодинамске нестабилност и ментална дезоријентисаност. Од значаја при процени тежине клиничке слике има и изглед и количина спутума – присуство пурулентног спутума може бити знак за увођење емпиријске антибиотске терапије, док обилан спутум може указати на постојање бронхиектазија. Од додатних анализа од помоћи могу бити пулсна оксиметрија, процена ацидобазног статуса, радиографски налаз, ЕКГ, крвна слика као и микробиолошко испитивање спутума које је корисно урадити уколико емпиријска антибиотска терапија нема очекиваног ефекта.

У зависности од тежине клиничке слике, егзацербације се могу лечити амбулантно или у болничким условима. Употребом одговарајуће фармаколошке терапије (bronходилататори, кортикостероиди и антибиотици) у амбулантним условима се може успешно лечити више од 80% егзацербација (58). Иако не постоје потврде у резултатима клиничких контролисаних истраживања, краткоделујући агонисти са или без краткоделујућег антихолинергика се најчешће користе у терапији егзацербација ХОБП-а (59). Такође не постоје подаци који указују на ефикасност употребе дугоделујућих бронходилататора са или без инхалаторних кортикостероида у току егзацербације. Уколико изостане адекватан одговор на терапију краткоделујућим бронходилататорима, као друга терапијска линија се препоручује интравенска примена метилксантина (1), без обзира на чињеницу да су њихова нежељена дејства изражена, а њихов ефекат скроман и непредвидив (60). Кортикостероиди примењени системски могу смањити време опоравка, побољшати плућну функцију и артеријску хипоксемију, смањити ризик од раног релапса болести, смањити ризик од изостанка ефекта терапије и смањити дужину боравка у болници (61). Не постоје доследни подаци о дужини трајања терапије кортикостероидима у лечењу егзацербација (62).

Мада узрочници могу бити бактерије или вируси, ставови у вези употребе антибиотика и лечењу егзацербација такође нису идентични (63). Подаци појединих истраживања указују да употреба антибиотика може смањити ризик од морталитета, смањити ризик од изостанка ефекта терапије и смањити пурулентност спутума па је оправдана њихова употреба код пацијената са тежим формама болести које прати изражен кашаљ, повећана продукција пурулентног спутума, као и код пацијената чије стање захтева употребу вештачке вентилације (64). Ниво прокалцитонина 3, као маркера који је специфичан за бактеријске инфекције, може бити од помоћи при доношењу одлуке да ли укључити антибиотску терапију или не.

Као додатне терапијске опције треба узети у обзир фармаколошко лечење коморбидитета, употребу диуретика, антикоагуланаса, надокнаду течности и електролита, оксигенотерапију, механичку вентилацију и друге терапијске опције у зависности од стања пацијента.

1.7. Фармакоекономија

Претпоставља се да ће до 2030. године ХОБП бити трећи узрок морталитета (65) и болест на седмом месту по утицају на здравствени систем и економију (51). У оквиру Европске Уније укупни директни трошкови лечења ове болести износе до 38 милијарди евра, у Америци до 30 милијарди долара (66), док у Србији један ХОБП пацијент старије животне доби кошта национални здравствени буџет око 138.000 динара годишње (67). Немачки аутори су указали да у тој земљи годишње повећање трошкова узроковано ХОБП-ом износи и до 4 милијарде евра. Разлози који се наводе су углавном трошкови употребе лекова и губитак радног места пацијента (68). Резултати истраживања спроведеног у Холандији су показали да тешка егзацербација која захтева хоспитализацију кошта здравствени систем 1735 евра (69), док је у југоисточном делу Европе висина трошкова егзацербације износи 1765 долара (70). Поред утицаја на квалитет живота пацијената, егзацербацијама се приписује највећи проценат трошкова лечења, па смањење броја егзацербација спада у најзначајније циљеве терапије ХОБП-а како због побољшања здравственог стања, а тиме и квалитета живота пацијената тако и због смањења трошкова лечења ове болести (51) (71).

Интересантни су подаци који указују на разлику у трошковима лечења пацијената са тешким егзацербацијама и оних који су били без било каквих егзацербација. У истраживању на преко 200000 пацијената који су праћени непуне 3 године, показано је да трошкови лечења када постоји тешка егзацербација могу бити већи и до 10 пута (72). У току једне године се, код скоро половине популације релативно добро лечених пацијената, појави најмање једна егзацербација која је повезана са високим трошковима, нарочито уколико је у питању тешко погоршање које захтева хоспитализацију (73).

1.8. Фактори ризика за настанак егзацербација

Смањење учесталости егзацербација заузима све важније место у терапији ХОБП-а. Да би се ова учесталост ефикасно смањила, треба идентификовати пацијенте који припадају групи са већим ризиком од настанка честих егзацербација тј. припадају фенотипу честих егзацербатора. Ова популација пацијената доживи ≥ 2 егзацербације у току једне године, а на основу степена оштећења плућне функције могу припадати било ком стадијуму болести према класификацији ГОЛД смерница (74) (55). Фактори ризика који доприносе настанку егзацербација ХОБП-а су бројни и нису у потпуности познати. Поремећај плућне функције, размене гасова, ацидобазног статуса, појава егзацербација у претходних годину дана, промене у крвној слици, коморбидитети, наслеђе, пол, старост, диспнеја као и други параметри су у бројним истраживањима повезивани са појавом егзацербација ХОБП-а.

Показано је да се проценом учесталости егзацербација у току претходне године може предвидети појава егзацербација у току наредних годину дана (56). Ризик од настанка егзацербација се може повећати и до три пута у популацији пацијената који су у претходној години доживели најмање једно погоршање (75). У оквиру анализа фактора ризика поновне хоспитализације у појединим студијама посматран је и временски период у коме се јавља наредна хоспитализација. Сматра се да је период од 8 недеља након егзацербације период највећег ризика (55). Као једно од могућих објашњења учесталости егзацербација и њиховог ранијег или каснијег појављивања наводи се да егзацербације могу да се појављују у тзв. кластерима или групама, као и

да постоји група пацијената који чешће доживљавају погоршања - чести егзацербатори (55) (76).

Плућна функције се може анализирати самостално или у комбинацији са другим параметрима. Испитивање више варијабли врши се применом различитих врста упитника чиме се може предвидети учесталост егзацербација ХОБП-а. Први мултидимензиони индекс за процену ХОБП-а је БОДЕ индекс (BODE index - БМИ, степен опструкције, степен диспнеје и толеранција напора), за кога је показано да има већу вредност у односу на појединачно посматрану постбронходилататорну вредност ФЕВ1, вероватно зато што се овим индексом могу проценити и системске последице ХОБП-а (77) (78). Скором БОДЕ индекса се такође може прецизније предвидети учесталост појаве егзацербација које захтевају хоспитализацију од учесталости појаве благих или умерених егзацербација (77). Поједини аутори су у својим истраживањима анализирали повезаност ГОЛД стадијума болести и резултата БОДЕ индекса са појавом егзацербација. Иако резултати нису показали да се ове две варијабле могу посматрати као независни фактори ризика, учесталост егзацербација се повећава са повећањем степена тежине болести процењеног на основу било којег од два наведена критеријума (79) (80). Слично претходном, ДОСЕ и АДО индекси (DOSE index – диспнеја, опструкција, конзумирање дувана, егзацербације у току претходних годину дана, ADO index – старост, диспнеја, опструкција), који су погодни за употребу и у службама примарне здравствене заштите, такође могу бити од помоћи при процени учесталости појаве будућих егзацербација ХОБП-а. Иако је познато да резултати сва три индекса имају предикторну вредност, недавно истраживање је показало да највећи утицај на појаву егзацербација има скор ДОСЕ индекса (81). Скор овог индекса већи од 4 је повезан са повећаним ризиком од хоспитализације узроковане погоршањем ХОБП-а (82). Када се посматрају параметри плућне функције појединачно, показано је да пацијенти старости од 40 до 75 година са сниженом постбронходилататорном вредношћу ФЕВ1 у односу на предвиђену, доказаним присуством гастроезофагеалне рефлуксне болести (ГЕРБ) или повећаним бројем леукоцита имају већи ризик од појаве умерених и тешких егзацербација (55), док ће чешће бити хоспитализовани пацијенти код којих је постбронходилататорна вредност ФЕВ1 мања од 50% предвиђене вредности (83).

Појава ХОБП-а се често повезује са наслеђем. Генетски фактори одређују појаву ХОБП-а, али утичу и на тежину болести у смислу симптома и егзацербација (84). За разлику од ХОБП-а, здравствени радници често процењују каква је породична анамнеза када су у питању кардиоваскуларне болести или друга обољења као што су тумори или дијабетес (85). Ставови о утицају старости на ток ХОБП-а нису доследни. Поједини аутори су показали да повећање старости за 10 година може узроковати повећање учесталости погоршања у наредној години за око 3,5% (73). Такође је утврђено да старији пацијенти (80) као и пацијенти изнад 65 година старости имају већи ризик од поновљених хоспитализација (86) (87). Други аутори су, на супрот претходним запажањима, приметили високу стопу поновног пријема у болницу пацијената млађих од 65 година (88), док резултати појединих студија уопште и не сугеришу да би године старости могле имати предикторну вредност (89).

На појаву озбиљних егзацербација тј. на појаву поновне хоспитализације услед погоршања ХОБП-а утиче и дужина посматране хоспитализације, инфекције и коморбидитети респираторног тракта као и коришћење терапије кисеоником у кућним условима (90). Појава инфекције узрокује погоршање клиничке слике и израженије симптоме. Француски истраживачи су указали на повезаност хроничног кашља као једног од најизраженијих симптома у оквиру ХОБП-а и повећане продукције спутума са појавом егзацербација ХОБП-а било ког степена тежине (91). Пацијенти са хроничним кашљем и повећаном продукцијом спутума су доживели већи број егзацербација у току једне године, укључујући и егзацербације које захтевају хоспитализацију. Продужено време боравка у болници се доводи у везу са постојањем коморбидитета респираторног или кардиоваскуларног система или дијабетеса (90). У ретроспективној кохортној студији спроведеној на популацији пацијената старости од 40 до 64 година испитивани су фактори ризика појаве накнадне хоспитализације у периоду од месец дана након посматране хоспитализације где је такође показан утицај дужине боравка у болници, постојања коморбидитета респираторног и кардиоваскуларног система и присуства депресије (92). Значајност присуства кардиоваскуларних болести на појаву егзацербација ХОБП-а није потврђена у свим истраживањима. Поједина аутори су кардиоваскуларне болести означили као фактор ризика (79), док у студији која је обухватила пацијенте са умереним и тешким стадијумом ХОБП-а, коморбидитети кардиоваскуларног система нису имали утицаја на ток ХОБП-а (93). Слична запажања се односе и на вредност гликемије и њен утицај на

ХОБП. Помоћу мултиваријатне логистичке регресије у студији која је спроведена у Аустралији вредност гликемије је повезана са дужином хоспитализације пацијената, где за сваки mmol пораста нивоа глукозе у крви, дужина хоспитализације расте за 10% (94). Резултати исте анализе спроведене на преко 200 пацијената са акутном егзацербацијом ХОБП-а су показали да су пак снижене вредности глукозе повезане са компликацијама у току болничког лечења (95). Ове компликације надаље узрокују продужетак трајања хоспитализације. Према доступној литератури нема података који описују утицај гликемије на учесталост егзацербација ХОБП-а.

Природни ток ХОБП-а у мањој или већој мери утиче на квалитет живота пацијената оболелих од ове болести. Један од упитника којима се испитује квалитет живота ових пацијената је SGRQ упитник (St. George's Respiratory Questionnaire). Резултатима добијеним попуњавањем овог упитника може се предвидети појава егзацербација ХОБП-а. Веће вредности означавају лошији квалитет живота и већи ризик од настанка егзацербација (55). Резултати другог истраживања су показали да повећање скорa добијеног попуњавањем SGRQ упитника за једну јединицу, повећава ризик од настанка егзацербација ХОБП-а за 3% (75). Скор SGRQ упитника директно је повезан и са степеном депресије (96) која такође утиче на ток ХОБП-а. Депресија представља једну од компликација многих хроничних болести, укључујући и ХОБП. Поред тога, постоји повезаност између учесталости појаве егзацербација ХОБП-а и симптома депресије. Пацијенти који су доживели најмање две егзацербације у току једне године имају веће вредности резултата добијених попуњавањем ЦЕС-Д упитника (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale - CES-D), којим се испитује учесталост и трајање симптома депресије, у односу на пацијенте са мањим бројем погоршања ХОБП-а (96).

Велики утицај на учесталост погоршања има и прописана терапија тј. нередовна употреба прописане терапије (92). Пацијенти који нису имали погоршање болести у претходних минимум месец дана могу имати и до три пута већи ризик од појаве егзацербација уколико су у претходна три месеца користили кортикостероиде примењене оралним путем (75). Повећан ризик од хоспитализације уочен је и код пацијената који у оквиру своје терапије употребљавају АЦЕ инхибиторе или блокаторе рецептора за ангиотензин 2, као и код оних који нередовно користе инхалаторну терапију (бронходилататори - агонисти β -2 рецептора, антихолинергици, кортикостероиди) (83). Уочено је и да ће пацијенти бити поново хоспитализовани

раније уколико у последњих годину дана нису користили инхибиторе хидроксиетил-глутарил-СоА редуктазе и уколико им након посматране хоспитализације није препоручена употреба краткоделујућих бронходилататора, орално примењених кортикостероида и антибиотика (92).

Примећено је да су тежина клиничке слике и ток ХОБП-а као и појава егзацербација у корелацији са вредностима неколико биомаркера, анализама крви као и са анализама гасова. Вредности ЦРП-а (CRP - Ц – реактивни протеин), фибриногена и интерлеукина 6 су повећане код пацијената који болују од ХОБП-а у односу на контролну групу. Такође су вредности ових параметара повећане код пацијената у току егзацербације болести (97) при чему пацијенти са повећаним вредностима ЦРП-а и фибриногена имају веће изгледе да буду хоспитализовани (98). Показано је да су вредности ЦРП-а у корелацији са степеном инфламације у стабилној форми ХОБП-а и да се њима може предвидети ток ХОБП-а (97). Иако је добро познато да је хипоксемија присутна у ХОБП-а чест узрок појаве полицитемије, подаци недавних истраживања указују на појаву анемије у оквиру ХОБП-а (99). Сматра се да је узрок анемије утицај системске инфламације на хематопоезу. Резултати добијени у студији спроведеној на популацији од 107 пацијената, просечне старости 66 година, указују да је вредност хематокрита < 41% један од независних фактора ризика за појаву егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију (83). У мултицентричној опсервационој студији пресека, посматрана је популација ХОБП пацијената подељена на групу са и групу без хоспитализације у претходних годину дана и упоређиване су вредности резултата различитих анализа. Значајне разлике су показане у вредностима артеријске сатурације кисеоником, парцијалног притиска кисеоника и угљендиоксида, вредностима фибриногена, броја леукоцита и укупних протеина, док је једино за артеријску сатурацију кисеоником показано да може бити поуздани фактор ризика за настанак егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију (100). Снижене вредности сатурације кисеоником и старија животна доб пацијената повећавају ризик од настанка егзацербација без обзира на клинички стадијум болести (80). Готово идентични параметри су посматрани и у студији која је анализирала предикторе поновне хоспитализације пацијената који болују од ХОБП-а у периоду од месец дана након прве хоспитализације. Пацијенти код којих су на отпусту из болнице приликом прве хоспитализације забележене веће вредности парцијалног притиска угљендиоксида имају веће изгледе да буду поново хоспитализовани (86).

И поред доста објављених података о факторима ризика за настанак честих егзацербација ХОБП-а, недостају додатне информације о томе зашто су неки пацијенти више склони честим егзацербацијама ХОБП-а које захтевају хоспитализацију док други имају релативно стабилнији ток болести. Такође, подаци о висини трошкова лечења егзацербација које захтевају хоспитализацију омогућавају прецизнији увид у ресурсе који су неопходни за пружање медицинских услуга овим пацијентима као и у значај превенције појаве егзацербација како у побољшању квалитета живота пацијента, тако и у смањењу трошкова лечења.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. Циљеви

1. Установити нове, до сада непознате факторе ризика за настанак егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију
2. Потврдити или оповргнути значај до сада утврђених фактора ризика за настанак егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију
3. Утврдити висину директних трошкова лечења егзацербација које захтевају хоспитализацију пацијената који припадају фенотипу *честих егзацербатора* и разлику у односу на трошкове лечења егзацербација пацијената који не припадају овој популацији.

2.2. Хипотезе

1. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са дужином трајања претходне хоспитализације
2. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са врстом изолованог узрочника у току претходне хоспитализације
3. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са постојањем коморбидитета
4. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са применом, трајањем и врстом терапије пре, у току и након хоспитализације (АЦЕ инхибитори, диуретици, антибиотици, кисеоник, кортикостероиди и др.)
5. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са вредностима гасних анализа, рН и ацидобазног статуса (pCO_2 , pO_2 , SO_2 , рН, H^+ , HCO_3^-)
6. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са вредностима лабораторијских анализа (крвни елементи, ЦРП, фибриноген, уреа, креатинин и др.)

-
7. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са постојањем позитивне породичне анамнезе (респираторни систем, кардиоваскуларни систем)
 8. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са старошћу преко 65 година.
 9. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију са полом
 10. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а са вредношћу $FEV1 < 50\%$
 11. Постоји повезаност настанка егзацербација ХОБП-а са вредношћу хематокрита $< 41\%$
 12. Директни трошкови лечења егзацербација које захтевају хоспитализацију су значајно већи у популацији честих егзацербатора

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

3.1. Врста студије

Ова студија је епидемиолошког, опсервационог карактера која обухвата више студија типа случај-контрола. У процесу прикупљања података о факторима ризика коришћена је само медицинска документација пацијената тј. историје болести. Случајеви су дефинисани према исходу (зависној варијабли) тј. према појави егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од посматране хоспитализације (честе егзацербације).

Случајеви су били пацијенти који су доживели најмање једну егзацербацију која захтева хоспитализацију у периоду од годину дана од посматране хоспитализације. Контроле су били пацијенти код којих се нису појавиле егзацербације које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од посматране хоспитализације.

Спровођење истраживања је одобрио Етички одбор Клиничког центра Крагујевац, евиденциони број одобрења: 01-8644

3.2. Популација

У овом истраживању су испитивани фактори ризика и учесталост тешких егзацербација ХОБП-а у популацији болесника који су због егзацербација најмање једном били хоспитализовани у Центру за плућне болести Клиничког центра Крагујевац у периоду од три године (2010 – 2012).

3.3. Узорковање

Случајеви и контроле у овом истраживању су се бирали из угодног узорка при чему су у анализу један за другим (узастопно) укључени подаци из историја болести свих пацијента који су задовољавали критеријуме за избор испитаника.

Укупно је прегледано 512 историја болести пацијената, што уједно и представља укупан број хоспитализованих пацијената услед погоршања ХОБП-а у периоду истраживања. Анализирани су подаци пацијената оба пола, старости преко 18 година са потврђеном дијагнозом ХОБП-а. У даље истраживање укупно је укључено 174 пацијента од којих је њих 64 припадало групи честих егзацербатора, а 110 је било распоређено у групу контрола. Подаци преосталих пацијената су искључени из даљих анализа због непотпуних података у историјама болести и стања која условљавају смањење параметара функције плућа: придружене рестриктивне болести (интерстицијална фиброза, туберкулоза, итд), карцином плућа, претходни хирушки третман на плућима, недавни инфаркт миокарда и плућна емболија.

3.4. Варијабле које су анализирани у студији

Независне варијабле – (подаци из историја болести пацијената) :

- Дужина трајања посматране хоспитализације
- Врста изолованог узрочника у току посматране хоспитализације
- Присуство коморбидитета
- Примена, трајање и врста терапије пре, у току и након посматране хоспитализације (АЦЕ инхибитори, диуретици, антибиотици, кисеоник, кортикостероиди и др.)
- Вредности гасних анализа, рН и ацидобазног статуса (pCO_2 , pO_2 , SO_2 , рН, H^+ , HCO_3^-) у току посматране хоспитализације
- Вредности лабораторијских анализа (крвни елементи, седиментација еритроцита, ЦРП, фибриноген, уреа, креатинин и др.) у току посматране хоспитализације
- Постојање позитивне породичне анамнезе (респираторни систем, кардиоваскуларни систем)
- Старост преко 65 година
- Пол
- Вредност ФЕВ1 < 50%
- Вредност хематокрита < 41%

Зависна варијабла:

- појава егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од годину дана од посматране хоспитализације

3.5. Снага студије и величина узорка

Величина групе за ову студију је одређена на основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа од 5%, и разлике у учесталости (код категоријских варијабли) или средњој вредности (код континуалних варијабли) испитиваних фактора ризика. Обзиром да је у предходним испитивањима показан значајан утицај употребе инхалаторних кортикостериода (4), са вредностима учесталости од 54,7% у контролној, односно 83,4% у екперименталној групи, на основу претходно наведене очекиване снаге студије и вероватноће грешке првог типа, за ово истраживање потребно је најмање 31 пацијент у екперименталној и 62 пацијента у контролној групи (G^* power ver. 3.1.5, двосмерни з тест, однос између испитиваних група 1:2).

3.6. Статистичка обрада података

Подаци о основним карактеристикама испитаника су обрађивани и приказани методама дескриптивне статистике. Коришћене су средње вредности $\pm SD$ за континуалне варијабле и учесталост (проценти) за категоријске варијабле. Од параметријских тестова коришћен је Student's t тест за утврђивање разлика у просечној вредности за континуалне варијабле под условом да је нормална расподела вредности, односно његова непараметријска алтернатива Mann-Whitney тест уколико подаци не прате нормалну дистрибуцију. Разлике између група у учесталости појединих категорија утврђене су Chi-квадрат тестом односно Fisher-овим тестом стварне вероватноће ако је учесталост мала. Потенцијални предиктори опсервираног исхода утврђени су бинарном логистичком регресијом, а јачина повезаности изражаена вредностима сировог и коригованог односа могућности (Odds ratio) са припадајућим интервалом поверења од 95%. По идентификацији појединачних фактора ризика,

испитана је и њихова интеракција. За анализу свих података коришћен је статистички програм SPSS верзија 20.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографске карактеристике испитаника

Ово истраживање типа случај контрола је спроведено на укупно 174 пацијента подељених у две групе. Анализирајући демографске карактеристике пацијената утврђено је да постоји статистички значајна разлика у старости (График 1) и вредностима БМИ између испитиваних група (График 2), при чему је најмлађи пацијент из обе посматране групе имао 42 године, а најстарији 89 година (Табела 1). Најнижа забележена вредност БМИ била је 15,2 кг/м², а највећа 53,7 кг/м². Пацијенти који су доживели само једну егзацербацију у току периода истраживања су припадали групи старијих особа (68.9 +/- 8.6) у односу на групу случајева (64.9 +/- 10.8) са показаном значајношћу ($p = 0.005$), при чему је 66.4 % ових пацијената имало више од 65 година ($p = 0.049$) (График 3).

График 1. Разлика у старости између испитиваних група

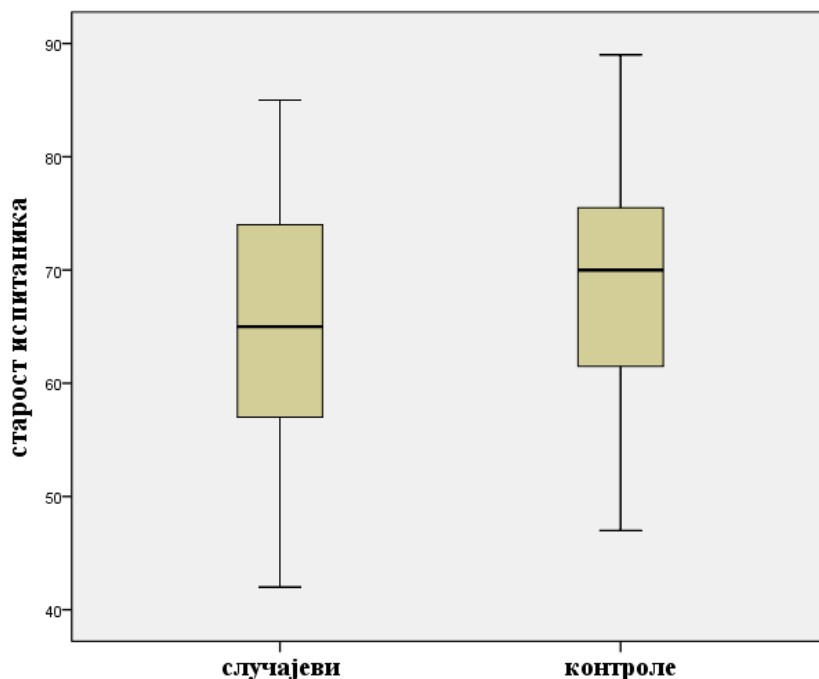


График 2. Разлика у вредностима индекса телесне масе између испитиваних група

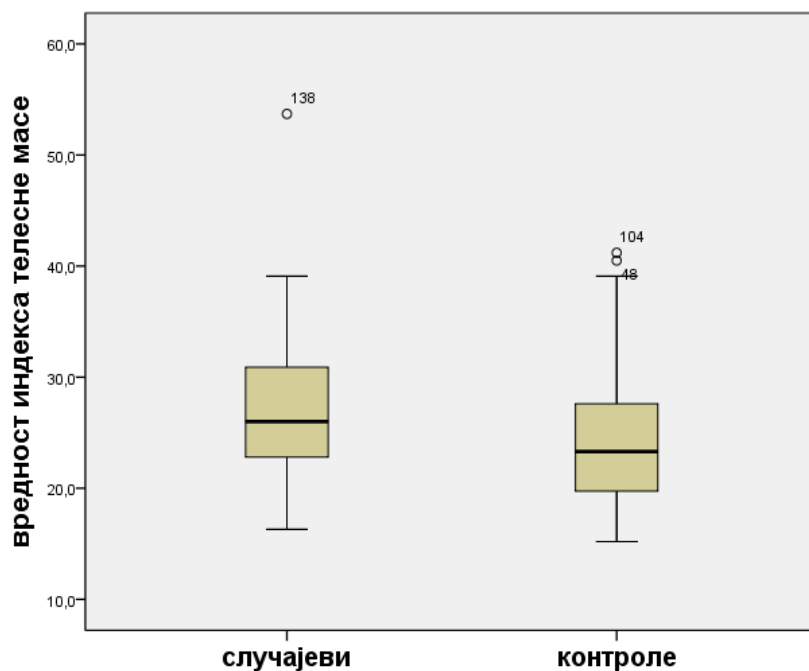
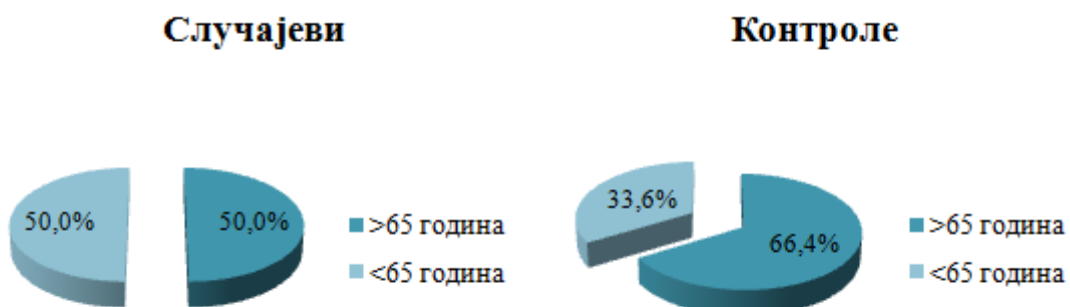


График 3. Разлика у старости преко 65 година између испитиваних група



Насупрот претходном, веће вредности БМИ су откривене у групи случајева (26.8 +/- 6.3) у односу на контроле (24.2 +/- 5.7) где је такође показана статистички значајна разлика ($p = 0.018$). Већи проценат пацијената у обе посматране групе је припадао мушком полу, без значајне разлике између група. Скоро половина припадника обе групе је у време испитивања и даље конзумирало дуван са приближним пушачким стажом (Табела 1).

Табела 1. Демографске карактеристике испитиваних пацијената

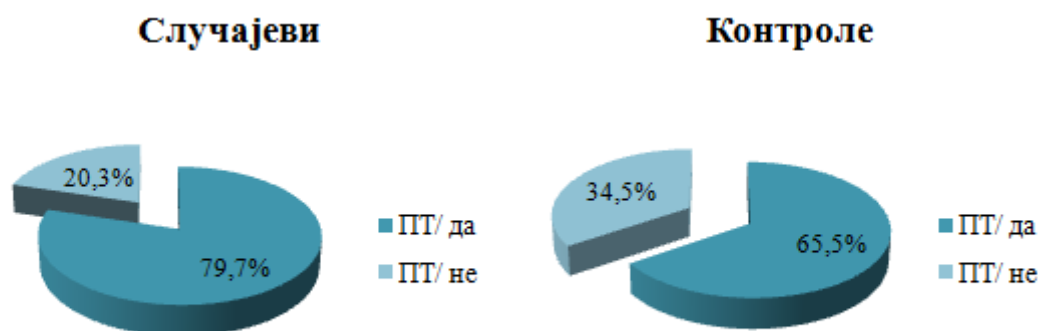
| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|-------------------------------------|------------------|------------------|--|
| Старост, године | 64.9 +/- 10.8 | 68.9 +/- 8.6 | Z = -2.814 p = 0.005 |
| Старосна група > 65 (%) | 50 (n=32) | 66.4 (n=73) | $\chi^2 = 3.869$ p = 0.049 |
| Пол, мушки (%) | 67.2 (n=43) | 68.2 (n=75) | $\chi^2 = 0.018$ p = 0.892 |
| БМИ, кг/м ² ^a | 26.8 +/- 6.3 | 24.2 +/- 5.7 | Z = -2.369 p = 0.018 |
| Пушачки статус (%) | 48.4 (n=31) | 52.7 (n=58) | $\chi^2 = 0.151$ p = 0.698 |
| Пакло-година | 36.7 +/- 26.1 | 36.5 +/- 25.4 | Z = -0.298 p = 0.766 |

a – БМИ – индекс телесне масе (Body mass index)

4.2. Хоспитално лечење

У току посматране хоспитализације, већини испитаника је прописана превентивна терапија. У ову групу лекова за потребе овог истраживања сврстане су фиксне комбинације инхалаторног кортикостероида и дугоделујућег бронходилататора – флутиказон/салметерол и будезонид/формотерол као и дугоделујући антихолинегрик тиотропиум. Значајно већи проценат испитаника којима је прописана ова терапија је припадао групи случајева (79.7% vs. 65.5%, $p = 0.047$) (График 4).

График 4. Разлика у учесталости прописивања превентивне терапије између испитиваних група



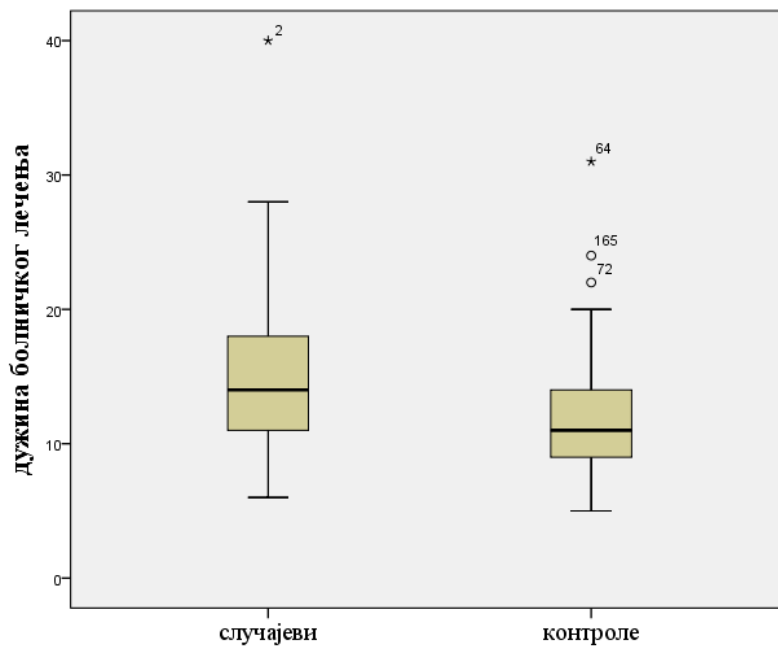
Иста група испитаника је значајно дужи временски период боравила у болничким условима ($p < 0.001$, Табела 2): $13,68 \pm 6.06$ дана наспрам 10.58 ± 4.36 дана, колико је у болници у просеку провела група контрола (График 5). Најкраћи период боравка пацијента у болници је износио 5, а најдужи 40 дана.

Табела 2. Хоспитално лечење

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|--|---------------------|---------------------|--|
| Прописана превентивна инхалаторна терапија(%) | 79.7 (n=51) | 65.5 (n=72) | $\chi^2 = 3.956$ p = 0.047 |
| ДХЛ ^б | 13,68 ± 6.06 | 10.58 ± 4.36 | Z = -3.573 p < 0.001 |

б- ДХЛ – дужина хоспиталног лечења

График 5. Разлика у дужини болничког лечења погоршања ХОБП-а између испитиваних група



4.3. Параметри плућне функције

Анализа параметара плућне функције испитаника приказана је у табели 3. Упоредивани су стадијуми болести по класификацији ГОЛД (енг. GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (График 6), затим проценат предвиђене вредности параметара ФЕВ1 (форсирани експираторни волумен у првој секунди) (График 7) и ФВЦ (форсирани витални капацитет) (График 8) као и њихов међусобни однос (График 9). Испитаници који су припадали групи случајева имали су значајно већи степен оштећења плућне функције анализирајући све посматране параметре. Код већег броја пацијената из ове групе (преко 80%) измерене вредности плућне функције (ФЕВ1) су биле мање од 50%, што их сврстава у трећу у четврту групу према класификацији ГОЛД смерница (График 10). Предвиђене вредности ФЕВ1, вредност ФВЦ као и вредност њиховог међусобног односа ФЕВ1/ФВЦ су биле значајно мање у групи случајева (Табела 3) са најмањом измереном вредношћу ФЕВ1 од 18,3 %, а највећом од 92,2 %, ФВЦ од 36,3% и 155,5% и њиховим међусобним односом ФЕВ1/ФВЦ од 28,87% и 68,58%.

Табела 3. Параметри функције респираторног система

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|---------------------------------------|------------------|------------------|--|
| GOLD стадијум (%) | | | $\chi^2 = 10.74$ p = 0.013 |
| I (%) | 1.6 (n=1) | 0.9 (n=1) | |
| II (%) | 15.6 (n=10) | 35.5 (n=39) | |
| III (%) | 50 (n=32) | 47.3 (n=52) | |
| IV (%) | 32.8 (n=21) | 16.4 (n=18) | |
| FEV 1, предвиђена вредност (%) | 36.5 +/- 14.3 | 45.4 +/- 15.5 | Z = -3.659 p < 0.001 |
| FVC | 80.4 +/- 21.1 | 88.5 +/- 22.2 | T = -2.666 p = 0.008 |
| FEV 1 < 50 % (%) | 82.8 (n=53) | 63.6 (n=70) | $\chi^2 = 6.285$ p = 0.012 |
| FEV1/FVC однос (%) | 45.1 +/- 9.9 | 51.1 +/- 10.6 | Z = -3.224 p = 0.001 |

График 6. Разлике у расподели стадијума ХОБП-а између испитиваних група

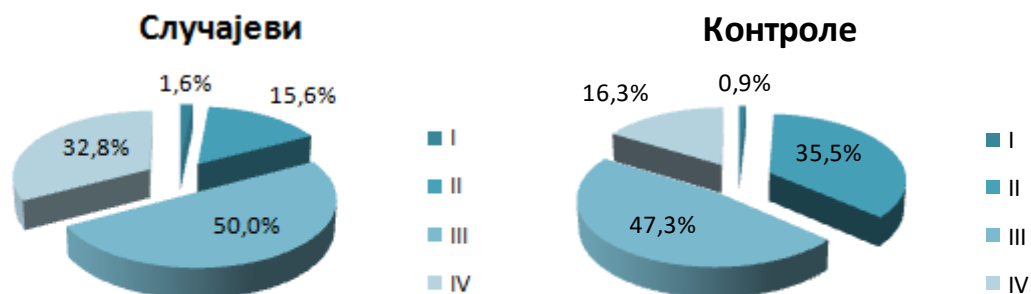


График 7. Разлике у вредностима ФЕВ1 између испитиваних група

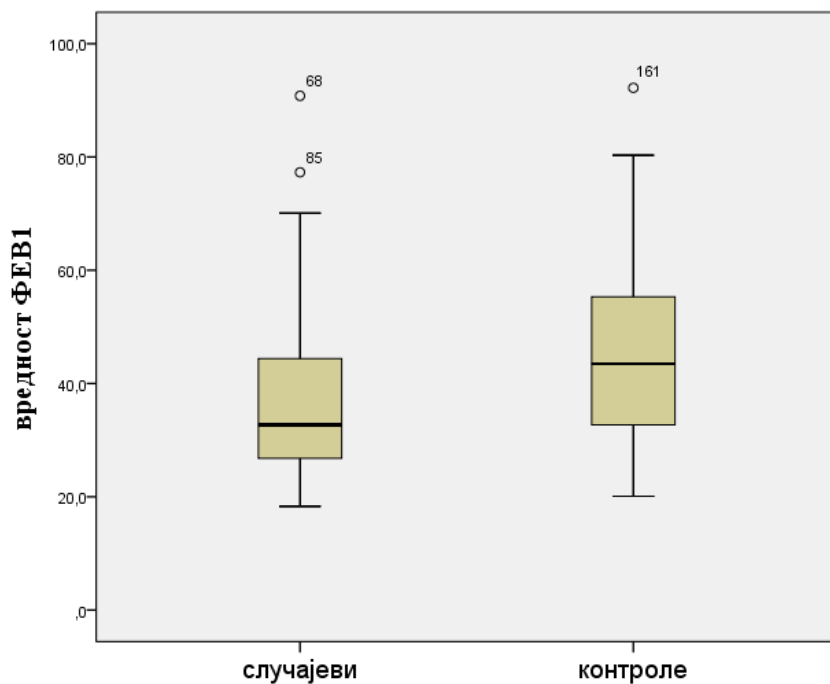


График 8. Разлике у вредностима ФВЦ између испитиваних група

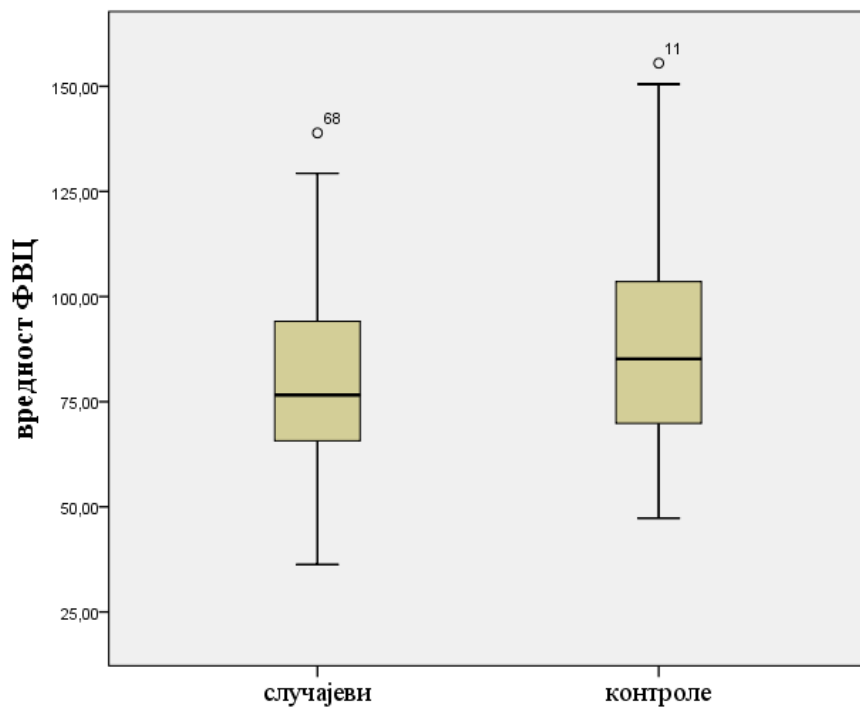


График 9. Разлике у вредностима ФЕВ1/ФВЦ између испитиваних група

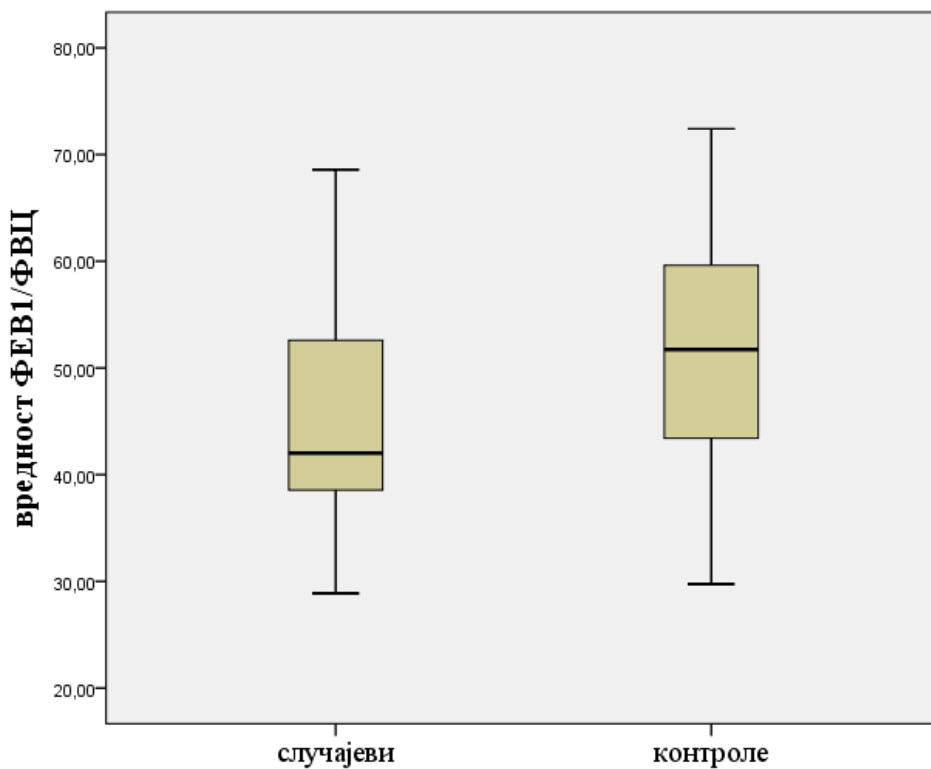
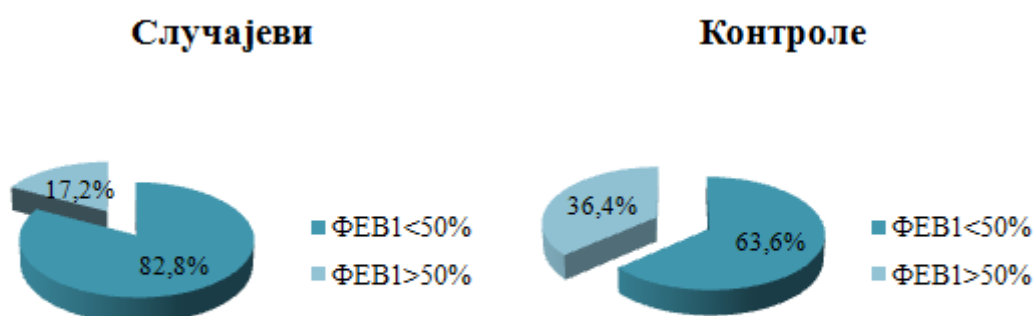


График 10. Разлика у учесталости вредности ФЕВ1<50% између испитиваних група



4.4. Гасне анализе

У оквиру праметара који показују статус гасова у артеријској крви посматрани су парцијални притисци угљен диоксида и кисеоника као и сатурација крви. Нису показане значајне разлике у вредностима наведених параметара између посматраних група (Табела 4).

Табела 4. Гасне анализе

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|-----------------|---------------------|------------------|--|
| CO ₂ | 6.7+/- 2.2 | 6.0+/-1.4 | Z = -1.144 p = 0.265 |
| O ₂ | 7.8+/-2.2 | 7.6+/-2.0 | Z = -0.075 p = 0.940 |
| SO ₂ | 86.7+/-9.2 | 86.9+/-9.8 | Z = -0.556 p = 0.578 |

4.5. Параметри акутне фазе запаљења

Сprovedена је и анализа параметара акутне фазе запаљења. Посматрани су седиментација, фибриноген и вредност ЦРП-а (Ц реактивни протеин). Вредности фибриногена се нису разиковале, док су вредности седиментације (32.1+/-25.8) (График 11) и ЦРП-а (51.9 +/- 68.7) (График 12) биле значајно веће у групи контрола ($p = 0.037$ и $p = 0.005$). Најмања забележена вредност првог сата седиментације била је 2, највећа 130, док су ове вредности за ЦРП износиле 0,6 mg/l и 281,3 mg/l. Вредност ЦРП-а је посматрана и као категоријска варијабла (ЦРП >10 mg/l) (График 13), при чему је код 60% испитаника из групе контрола пронађена вредност била већа од 10 mg/l, наспрам 39,1% испитаника са оваквим резултатима из групе случајева ($p = 0.012$). Резултати су приказани у табели 5.

Табела 5. Параметри акутне фазе запаљења

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|-----------------------|---------------------|------------------|--|
| Седиментација | 23+/-21.3 | 32.1+/-25.8 | Z = -2.083 p = 0.037 |
| Фибриноген | 4.1+/-1.1 | 4.5+/-1.3 | T = 1.805 p = 0.073 |
| ЦРП mg/l ^B | 27.3 +/- 55.8 | 51.9 +/- 68.7 | Z = -2.815 p = 0.005 |
| ЦРП >3 mg/l | 78.1(n=50) | 82.7(n=91) | $\chi^2 = 0.558$ p = 0.455 |
| ЦРП >10 mg/l | 39.1 (n=25) | 60 (n=66) | $\chi^2 = 6.295$ p = 0.012 |

B – ЦРП – Ц реактивни протеин

График 11. Разлике у вредностима седиментације између испитиваних група

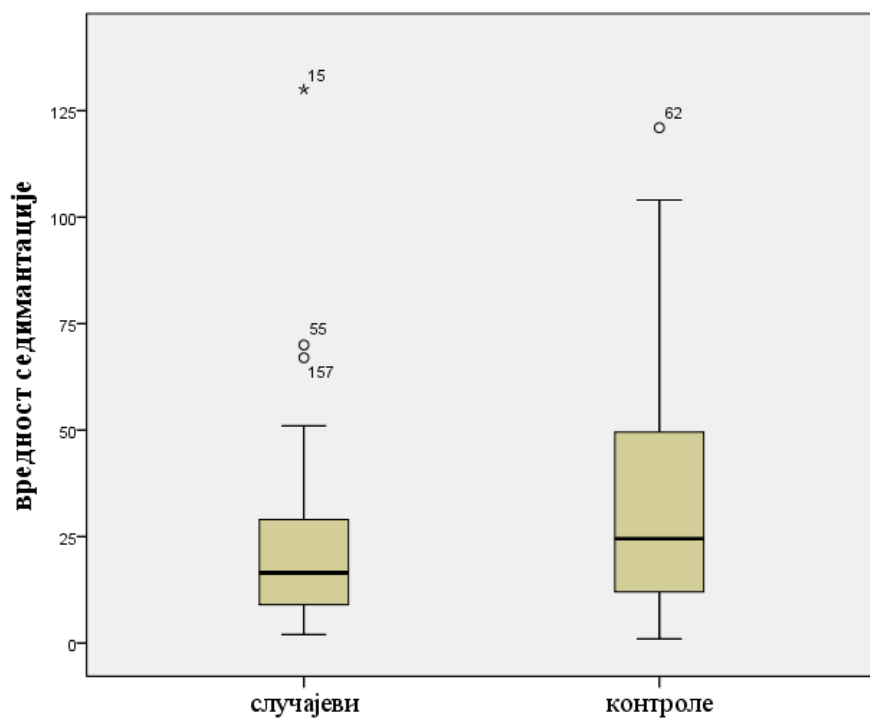


График 12. Разлике у вредностима ЦРП-а између испитиваних група

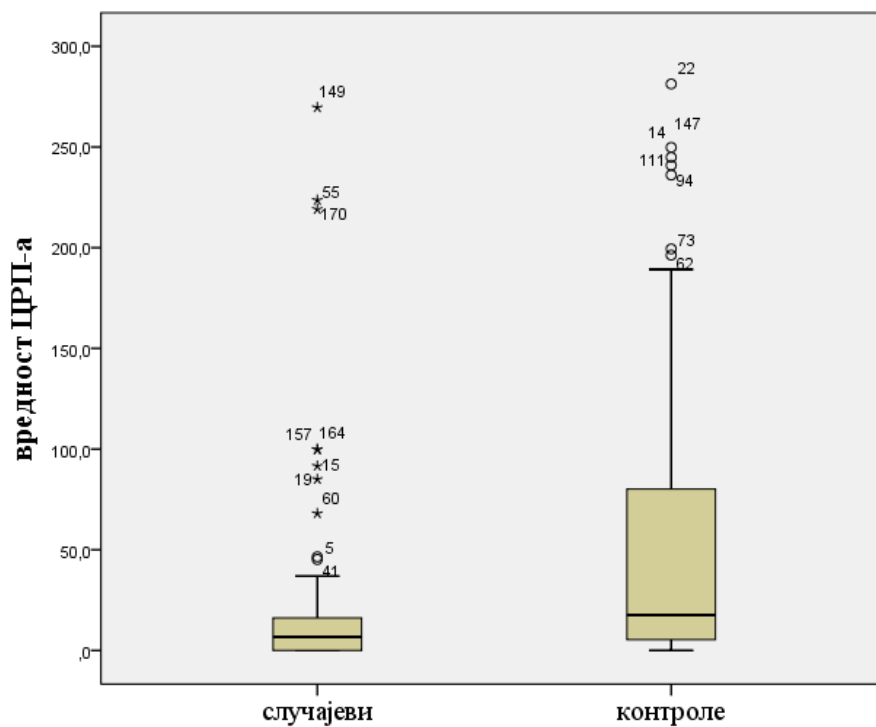
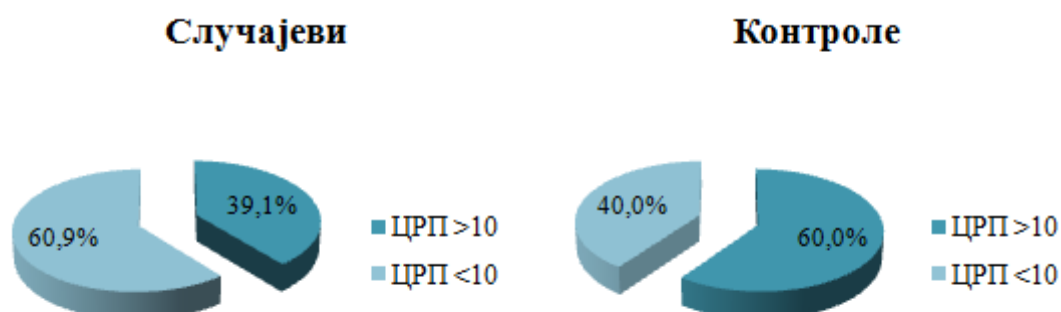


График 13. Разлика у учесталости појаве вредности ЦРП >10 mg/l између испитиваних група



4.6. Хематолошки параметри

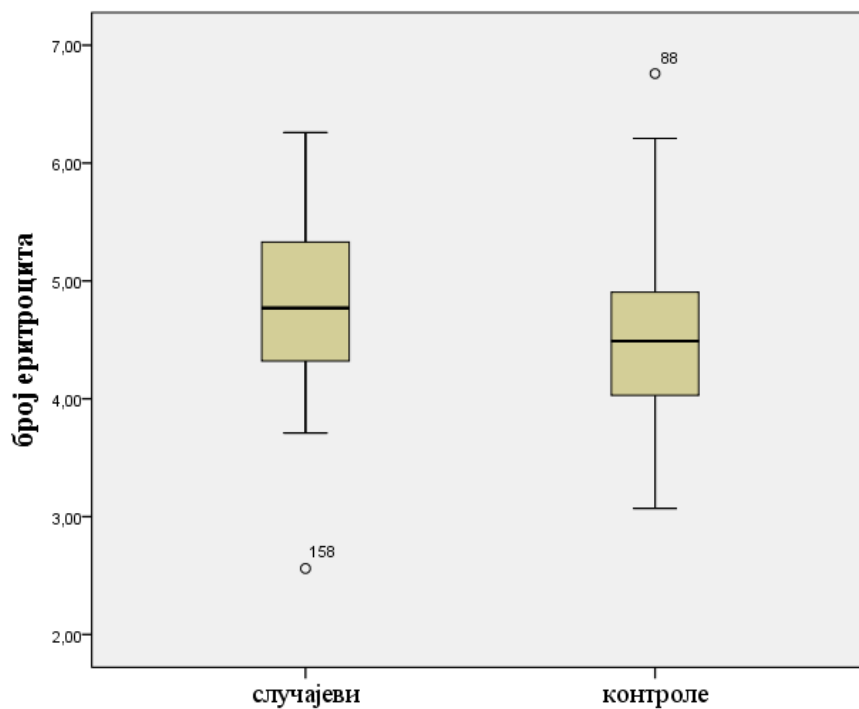
Од хематолошких параметара праћен је број тромбоцита, леукоцита и еритроцита као и вредности хемоглобина и хематокрита (Табела 6). Вредност хематокрита је посматрана и као категоријска варијабла (< 41%). Значајна разлика је показана једино у броју еритроцита (График 14), при чему је већи број ових крвних елемената био пронађен код испитаника из групе случајева (4.8 +/- 0.7 vs. 4.5 +/- 0.6) (p = 0.008). Најмања забележана вредност броја еритроцита била је $2,56 \times 10^{12}/l$, а највећа $6,76 \times 10^{12}/l$.

Табела 6. Хематолошки параметри

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|-------------------------------|---------------------|------------------|--|
| Тромбоцити | 251.7+/-120.8 | 247.7+/-78.9 | Z = -0.498 p = 0.619 |
| Леукоцити ($\times 10^9/l$) | 10.5 +/- 3.8 | 10.6 +/- 4.3 | Z = -0.012 |

| | | | |
|---|----------------|----------------|---------------------------------------|
| | | | p = 0.990 |
| Еритроцити (x 10¹²/л) | 4,8 +/- 0,66 | 4,48 +/- 0,65 | T = -2.666 p = 0.008 |
| Хемоглобин | 141,1 +/- 18,1 | 135,9 +/- 18,1 | T = -1.797 p = 0.074 |
| Хематокрит | 0.48 +/- 0.07 | 0.46 +/- 0.07 | T = -1.451 p = 0.149 |
| Хематокрит < 41% (%) | 17.2 (n=11) | 20 (n=22) | $\chi^2 = 0.065$ p = 0.798 |

График 14. Разлике у броју еритроцита између испитиваних група



4.7. Лабораторијске анализе

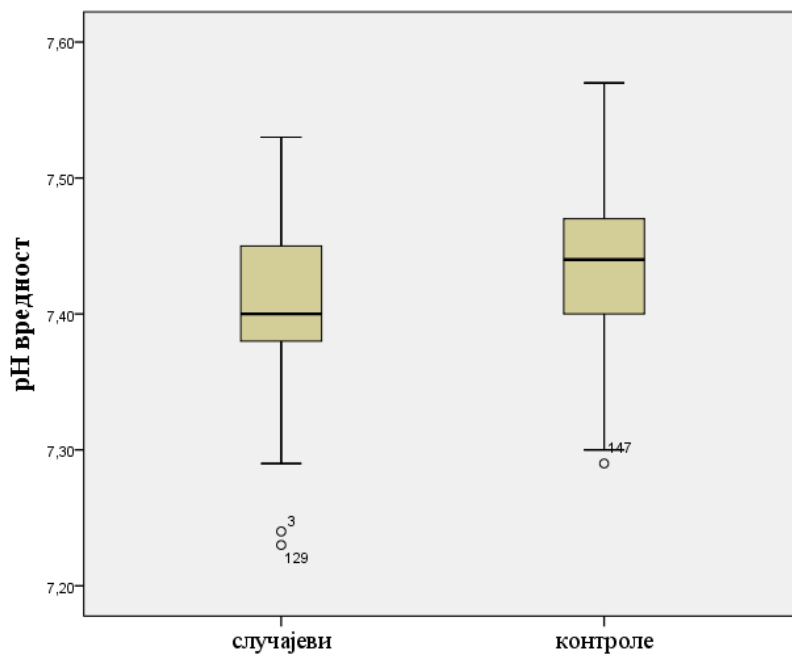
Анализиране су и вредности параметара који су одређени применом рутинских лабораторијских анализа (Табела 7). Није било значајне разлике у нивоу шећера у крви, натријума, калијума, калцијума, АСТ-а, АЛТ-а, билирубина, бикарбоната, урее и креатинина. Показано је да су пацијенти из групе случајева имали значајно нижу рН вредност артеријске крви ($7,4\pm 0,06$) у односу на групу контрола ($7,43\pm 0,06$) ($p = 0,01$) (График 15). Најнижа забележена рН вредност износила је 7,23, а највиша 7,57.

Табела 7. Рутинске лабораторијске анализе

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|--------------------|-------------------|--------------------|--|
| Гликемија (mmol/l) | 7,57 +/-2,57 | 7,79 +/- 4,83 | Z = -0.368 p = 0.713 |
| Натриум | 136,36 +/-3,31 | 136,78 +/- 3,52 | T = 0,947 p = 0,345 |
| Калијум | 3,99 +/- 0,56 | 3,94 +/- 0,48 | T = - 0,508 p = 0,612 |
| Kalcijum | 1,12 +/- 0,06 | 1,11 +/- 0,07 | Z = - 0,757 p = 0,449 |
| Ukupni bilirubin | 11,17 +/- 3,92 | 11,03 +/- 4,77 | Z = - 0,094 p = 0,925 |
| Direktni bilirubin | 2,49 +/- 1,38 | 2,44 +/- 1,51 | Z = - 0,489 p = 0,625 |
| АСТ | 20,98 +/- 9,74 | 25,39 +/- 20,72 | Z = - 1,250 p = 0,211 |
| АЛТ | 18,05 +/- 6,93 | 24,17 +/- 25,04 | Z = - 1,208 p = 0,227 |
| рН | 7.4+/-0.06 | 7.43+/-0.06 | T = 2.608 |

| | | | p = 0,01 |
|------------------|----------------|-----------------|--------------------------|
| HCO ₃ | 30,45 +/- 6,88 | 29,5 +/- 4,84 | T = -0,892 p = 0,374 |
| Urea | 7,52 +/- 4,44 | 7,11 +/- 3,11 | Z = - 0,769 p = 0,442 |
| Kreatinin | 96,5 +/- 88,98 | 91,59 +/- 76,32 | Z = - 0,428 p = 0,669 |

График 15. Разлике у рН вредности између испитиваних група

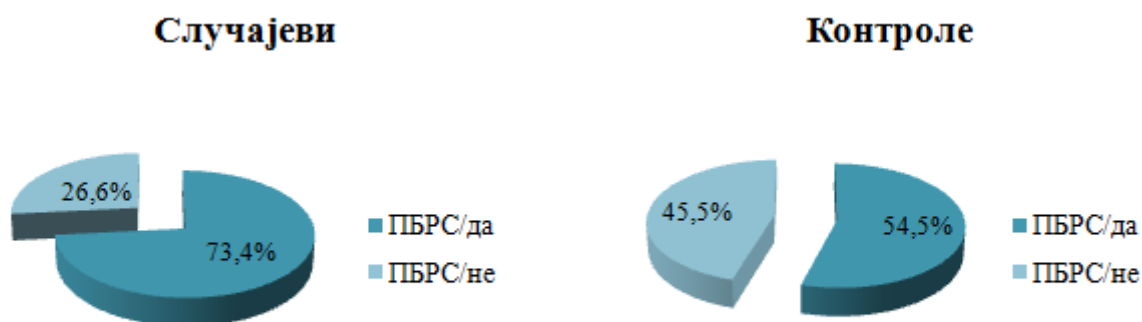


4.8. Придружене болести

Анализа придружених болести обухватала је присуство коморбидитета респираторног и кардиоваскуларног система. Резултати су показали значајну разлику у учесталости коморбидитета респираторног система (График 16) у које су у сврху овог истраживања уврштене акутна и хронична, парцијална и глобална респираторна

инсуфицијенција. Учесталост ових стања у групи случајева износила је 73,4 %, а у групи контрола 54,5%, $p = 0.021$ (Табела 8).

График 16. Разлика у учесталости присуства придружених болести респираторног система (ПБРС) између испитиваних група



Табела 8. Коморбидитети

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|---|---------------------|---------------------|---|
| Коморбидитети (%) | 92.2 (n=59) | 88.2 (n=97) | $\chi^2 = 0.335$ $p = 0.563$ |
| Придружене болести респираторног система (%) | 73.4 (n=47) | 54.5 (n=60) | $\chi^2 = 5.327$ $p = 0.021$ |
| Кадиоваскуларни коморбидитети (%) | 57.8 (n=37) | 63.6 (n=70) | $\chi^2 = 0.360$ $p = 0.549$ |
| Дијабетес мелитус | 15.6 (n=10) | 16.4 (n=18) | $\chi^2 = 0.016$ $p = 0.898$ |
| Остали коморбидитети | 10.9 (n=7) | 8.2 (n=9) | $\chi^2 = 0.368$ $p = 0.544$ |
| Породична анамнеза | 42.2 (n=27) | 31.8 (n=35) | $\chi^2 = 1.472$ $p = 0.225$ |

4.9. Логистичка регресиона анализа

Резултати добијени анализом основних карактеристика посматраних испитаника су употребљени као полазни параметри при спровођењу униваријантне логистичке регресионе анализе којом су идентификовани предиктори (независне варијабле) које могу имати утицај на учесталост појаве егзацербација које захтевају хоспитализацију. Као потенцијални предиктори, идентификоване су следеће независне варијабле: старост, прописана превентивна инхалаторна терапија, дужина болничког лечења, ГОЛД стадијум, предвиђена вредност ФЕВ1, ФВЦ-а, њихов међусобни однос ФЕВ1/ФВЦ, парцијални притисак CO₂, седиментација, ЦРП, број еритроцита, рН вредност и коморбидитети респираторног система (Табела 9).

Табела 9. Униваријантна логистичка регресија

| ВАРИЈАБЛА | Однос могућности (95% ИНТЕРВАЛ ПОВЕРЕЊА) | P - ВРЕДНОСТ |
|--|---|--------------|
| Старост, године | 0.948 (0.917-0.980) | 0.002 |
| Старосна група > 65 (%) | 0.507 (0.270-0.951) | 0.034 |
| Пол, мушки (%) | 1.047 (0.542-2.021) | 0.892 |
| БМИ, кг/м ² ^а | 1.054 (1.000-1.111) | 0.05 |
| Пушачки статус (%) | 0.842 (0.455-1.561) | 0.585 |
| Пакло-година | 1.005 (0.993-1.017) | 0.426 |
| Прописана превентивна инхалаторна терапија (%) | 2.071 (1.003-4.274) | 0.049 |
| ДХЛ | 1.121 (1.048-1.199) | 0.001 |
| GOLD стадијум (%) | 1.955 (1.253-3.051) | 0.003 |
| I (%) | | 0,017 |
| II (%) | 0,857 (0,050-14,706) | 0,915 |
| III (%) | 0,220 (0,086-0,561) | 0,002 |
| IV (%) | 0,527 (0,245-1,137) | 0,103 |

| ВАРИЈАБЛА | Однос могућности (95% интервал поверења) | P - вредност |
|---|---|--------------|
| FEV₁, предвиђена вредност (%) | 0.962 (0.940-0.985) | 0.001 |
| FVC | 0.983 (0.968-0.998) | 0.027 |
| FEV₁< 50 % (%) | 2.753 (1.292-5.868) | 0.009 |
| FEV₁/FVC однос (%) | 0.952 (0.923-0.982) | 0.002 |
| CO₂ | 1.211 (1.014-1.447) | 0.035 |
| O ₂ | 1.018 (0.878-1.180) | 0.815 |
| SO ₂ | 0.995 (0.963-1.029) | 0.778 |
| Седиментација | 0.986 (0.972-1.000) | 0.046 |
| Фибриноген | 0.780 (0.592-1.026) | 0.075 |
| ЦРП мг/л | 0.994 (0.989-1.000) | 0.044 |
| ЦРП >10 mg/l | 0.427 (0.227-0.803) | 0.008 |
| Тромбоцити | 1.000 (0.997-1.004) | 0.788 |
| Леукоцити (x 10 ⁹ /l) | 0.988 (0.919-1.063) | 0.749 |
| Еритроцити (x 10¹²/l) | 1.938 (1.170-3.208) | 0.01 |
| Хемоглобин | 1.016 (0.998-1.034) | 0.077 |
| Хематокрит | 27.605 (0.303-2512.921) | 0.149 |
| Хематокрит < 41% (%) | 0.830 (0.373-1.848) | 0.648 |
| Гликемија (mmol/l) | 0.972 (0.890-1.062) | 0.533 |
| Натриум | 0,958 (0,876-1,047) | 0,343 |
| Калијум | 1,175 (0,631-2,188) | 0,610 |
| Kalcijum | 1,778 (0,017-181,195) | 0,807 |
| Ukupni bilirubin | 0,987 (0,920-1,059) | 0,719 |
| Direktni bilirubin | 1,062 (0,860-1,312) | 0,578 |
| АСТ | 0,976 (0,947-1,006) | 0,115 |
| АЛТ | 0,970 (0,940-1,000) | 0,052 |
| pH | 0.001 (0,000-0,224) | 0,012 |
| HCO ₃ | 1,027 (0,973-1,085) | 0,333 |
| Urea | 1,023 (0,939-1,115) | 0,602 |
| Kreatinin | 1,001 (0,997-1,005) | 0,755 |

| ВАРИЈАБЛА | Однос могућности (95% интервал поверења) | P - вредност |
|---|---|--------------|
| Коморбитети (%) | 1.581 (0.537-4.661) | 0.406 |
| Придružене болести респираторног система (%) | 2.304 (1.179-4.501) | 0.015 |
| Кадироваскуларни коморбидитети (%) | 0.783 (0.417-1.470) | 0.447 |
| Дијабетес мелитус | 0.947 (0.407 -2.199) | 0.898 |
| Остали коморбидитети | 1.378 (0.487-3.898) | 0.545 |
| Породична анамнеза | 1.564 (0.826-2.960) | 0.170 |

Након тога су независне варијабле за које је показана статистичка значајност тј. за које је у моделу униваријантне логистичке регресионе анализе показано да могу имати утицај на број егзацербација које захтевају хоспитализацију у периоду од једне године, укључене у мултиваријантну регресиону анализу уз одговарајући. Резултати ове анализе приказани су у табели 10. Интересантно је да пацијенти старије животне доби са вишим вредностима ЦРП-а имају мање шансе да доживе две егзацербације у току једне године. Веће вредности ФЕВ1/ФВЦ представљају бољи прогностички фактор док су време трајања болничког лечења и присуство респираторних коморбидитета показатељи веће учесталости егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију.

Табела 10. Мултиваријантна логистичка регресија

| ВАРИЈАБЛА | Однос могућности (95% ИНТЕРВАЛ ПОВЕРЕЊА) | P - ВРЕДНОСТ |
|---|---|---------------------|
| Старост, године | 0,954 (0,918-0,991) | 0,015 |
| ДХЛ | 1,128 (1,047-1,214) | 0,001 |
| FEV1/FVC однос (%) | 0,955 (0,923-0,988) | 0,007 |
| ЦРП >10 mg/l | 0,387 (0,185-0,808) | 0,011 |
| Придружене болести респираторног система (%) | 2,241 (1,023-4,907) | 0,044 |

4.10. Трошкови лечења погоршања ХОБП-а

У оквиру овог истраживања спроведене су и анализе трошкова насталих услед употребе лекова који су коришћени у терапији егзацербација ХОБП-а које су захтевале хоспитализацију пацијената. Анализом података о трошковима услед употребе медикамената којима се првенствено делује на респираторни систем показано је да је значајно више ресурса потребно утрошити у терапији егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току истраживања доживели најмање две хоспитализације (Табела 11). Разлике се односе на употребу кортикостероида за системску примену (График 17) као и теофилинских препарата (График 18) ($p = 0,013$; $p = 0,007$). Максимални износ новца утрошеног за употребу кортикостероида био је 4004,1 динара у групи случајева и 1819,0 динара у групи контрола, а за препарате теофилина 4828,9 и 1200,9 динара динара. Интересантно је да није било статистички значајне разлике у трошковима услед примене превентивне инхалаторне терапије иако је процентуално гледано ова терапија значајно чешће прописивана групи случајева (Табела 11 и Табела 2).

Табела 11. Трошкови употребе медикамената који првенствено делују на респираторни систем

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|---|-------------------|-------------------|--|
| Кортикостероиди | 945,07 ± 678,98 | 696,32 ± 428,31 | T = -2,533 p = 0,013 |
| Краткоделујући бронходилататори | 443,77 ± 534,07 | 365,93 ± 445,68 | Z = - 0,429 p = 0,668 |
| Кисеоник | 1259,39 ± 1603,5 | 981,98 ± 1521,81 | Z = - 0,943 p = 0,346 |
| Теофилин | 439,51 ± 639,25 | 275,36 ± 169,31 | Z = -2.683 P = 0.007 |
| Прописана превентивна инхалаторна терапија | 3167,12 ± 2936,09 | 2509,64 ± 3055,03 | Z = -1,663 p = 0,096 |

График 17. Разлике у трошковима употребе кортикостероида између испитиваних група

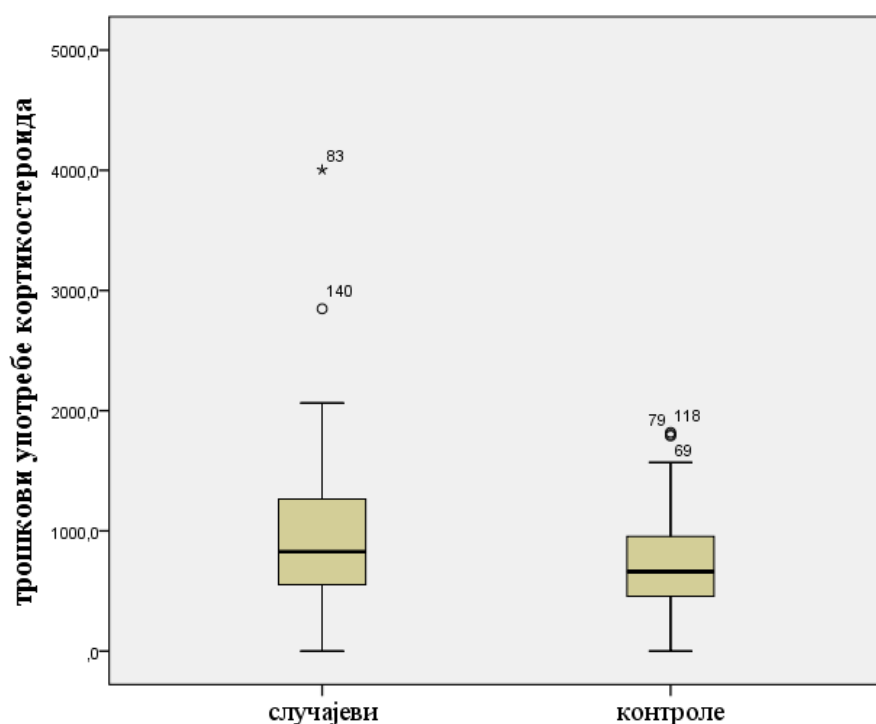
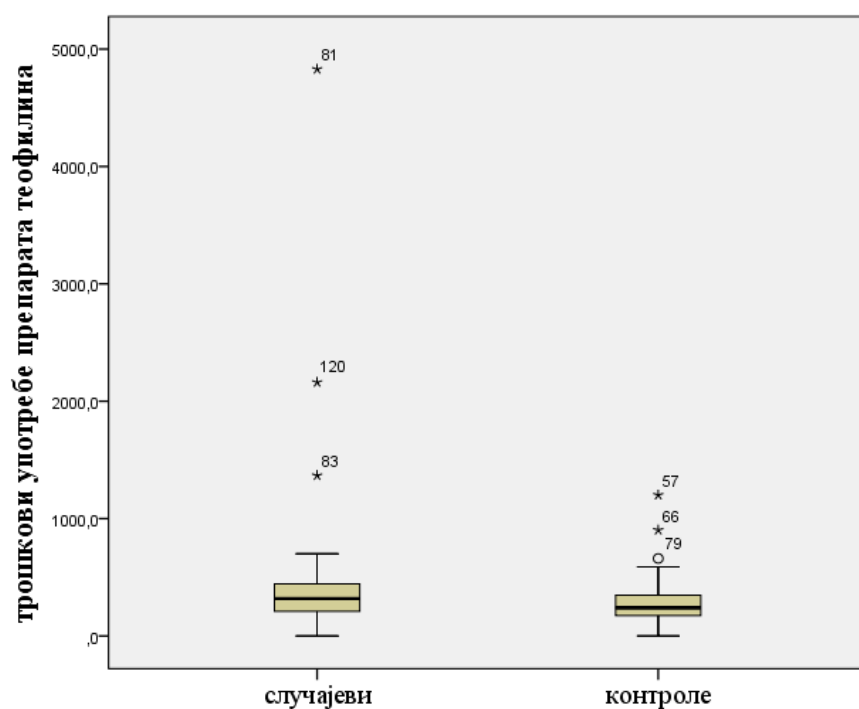


График 18. Разлике у трошковима употребе препарата теофилина између испитиваних група



Сprovedена је и анализа података који показују утрошак новца у сврху употребе лекова у лечењу егзацербација/коморбидитета. Није било статистички значајне разлике у трошковима услед употребе антибиотика (бета лактама, хинолона и свих употребљених антибиотика), диуретика, антиаритмика, АЦЕ инхибитора и блокатора калцијумских канала (Табела 12).

Табела 12. Трошкови употребе лекова у терапији егзацербација/коморбидитета

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|--|
| Бета лактамски антибиотици | 5415,74 ± 10034,92 | 4367,88 ± 7355,18 | Z = -0,191 p = 0,849 |
| Хинолони | 1843,65 ± 3193,71 | 1485,07 ± 2809,37 | Z = -0,112 p = 0,911 |
| Антибиотици | 8623,54 ± 12899,92 | 6540,8 ± 8707,8 | Z = -0,167 p = 0,867 |

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|----------------------------------|------------------|------------------|--|
| Диуретици | 55,03 ± 100,1 | 36,41 ± 75,5 | Z = -0,505 p = 0,613 |
| Антиаритмици | 44,89 ± 56,59 | 40,59 ± 57,02 | Z = -0,639 p = 0,523 |
| АЦЕ инхибитори | 153 ± 243,99 | 135,59 ± 209,15 | Z = -0,002 p = 0,999 |
| Блокатори калцијумских канала | 54,39 ± 80,08 | 42,26 ± 65,49 | Z = -0,818 p = 0,413 |

Узимајући у обзир боравак у болници пацијената из обе посматране групе, праћено је време проведено у болници, број болничких дана у различитим организационим јединицама, материјал који је утрошен у овом периоду и услуга која је пружена сваком пацијенту понаособ (Табела 13). Пацијенти који су били у групи случајева су значајно дуже боравили у болници посматрајући укупан број болничких дана (График 19) - $13,68 \pm 6,06$, наспрам $10,58 \pm 4,36$ дана колико су у хоспиталним условима провели пацијенти из групе контрола у току посматране хоспитализације ($p < 0.001$). Није било значајне разлике у броју дана који су пацијенти провели у јединици опште неге и јединици интензивне неге, док је значајност показана када је посматран број дана који су пацијенти провели у јединици полуинтензивне неге (График 20), где су испитаници из групе случајева провели $5,51 \pm 8,87$, а испитаници из групе контрола $1,84 \pm 4,18$ дана ($P = 0.006$).

Табела 13. Хоспитално лечење – трошкови

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|-----------|---------------------|---------------------|--|
| Материјал | 3590,28 ± 2332,15 | 3176,43 ± 2417,41 | Z = - 1,622 p = 0,105 |
| Услуга | 29007,56 ± 17526,32 | 29776,72 ± 20167,87 | T = 0,291 |

| | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|--|
| | | | $p = 0,771$ |
| Јединица опште неге – број дана | $6,25 \pm 6,58$ | $6,83 \pm 6,15$ | $Z = -0,546$ $p = 0,585$ |
| Јединица опште неге – трошкови | $10039,12 \pm 10557,67$ | $10971,59 \pm 9884,54$ | $Z = -0,555$ $p = 0,579$ |
| Полунтензивна јединица – број дана | $5,51 \pm 8,87$ | $1,84 \pm 4,18$ | $Z = -2.727$ $P = 0.006$ |
| Полунтензивна јединица – трошкови | $12875,35 \pm 20742,54$ | $4310,62 \pm 9779,78$ | $Z = -2.727$ $p = 0.006$ |
| Јединица интензивне неге – број дана | $1,92 \pm 4,57$ | $1,91 \pm 4,4$ | $Z = -0,119$ $p = 0,905$ |
| Јединица интензивне неге – трошкови | $8422,21 \pm 20053,45$ | $8367,94 \pm 19277$ | $Z = -0,122$ $p = 0,903$ |
| Укупан број болничких дана | $13,68 \pm 6.06$ | 10.58 ± 4.36 | $Z = -3.573$ $p < 0.001$ |
| Укупан број болничких дана - трошкови | $31336,68 \pm 19140$ | $23650,15 \pm 14956,05$ | $Z = -3.095$ $p = 0.002$ |
| Укупни трошкови | 80034.1 ± 36823.7 | $69425,5 \pm 34083.1$ | $Z = -2.063$ $p = 0,039$ |

График 19. Разлике у броју дана проведених у болници између испитиваних група укупно посматрано

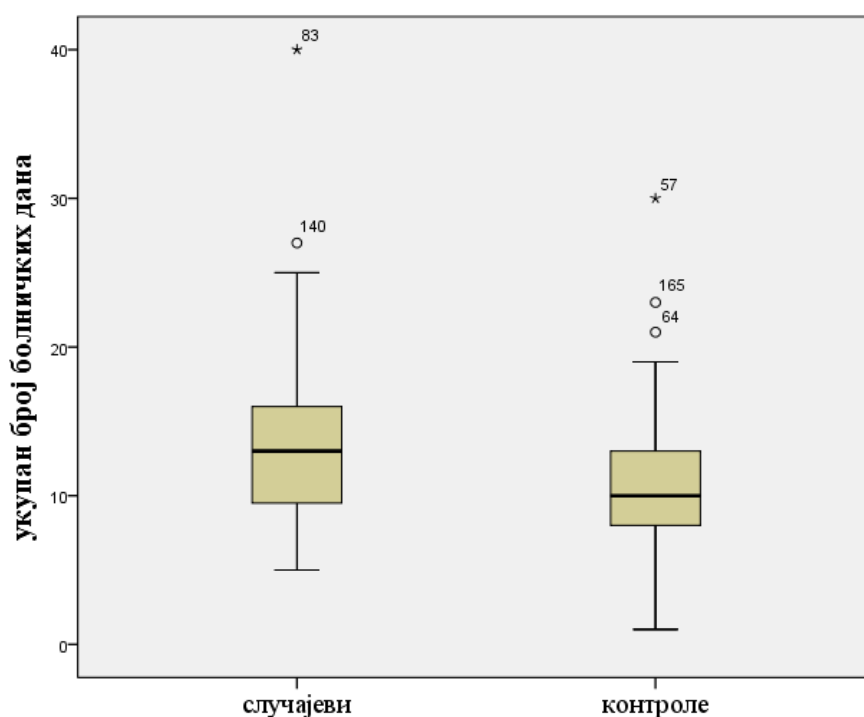
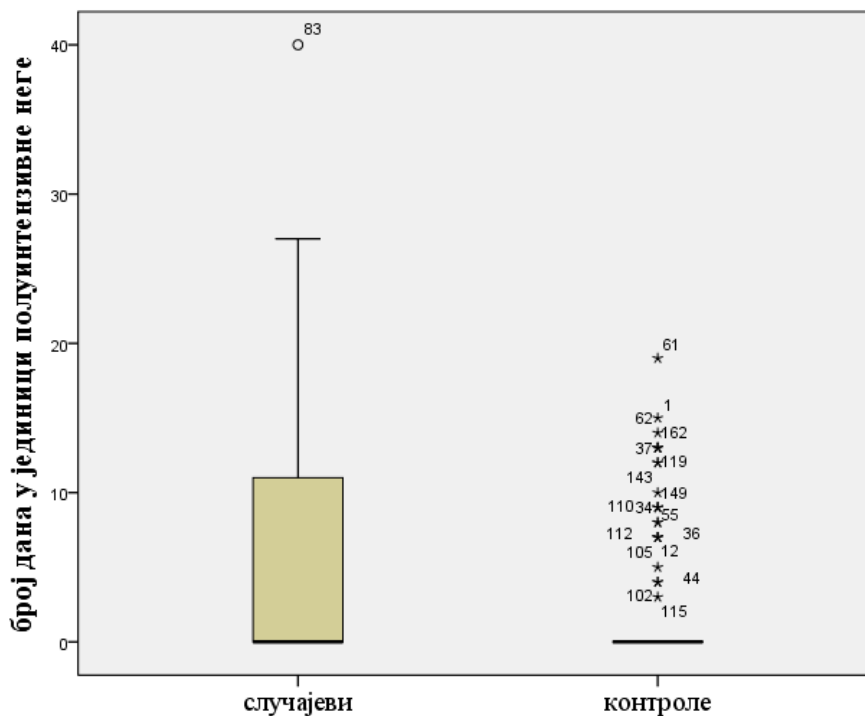


График 20. Разлике у броју дана проведених у јединици полуинтензивне неге



Утрошак ресурса за дане проведене у болници праћен је и као количина утрошеног новца на материјал и пружене услуге сваком пацијенту.

У сврху овог истраживања материјал који је коришћен при посматраној хоспитализацији пацијента подразумевао је: филмове за рентгенска снимања, употребу бризгалица, игала и браунила, система за инфузију, система за трансфузију, фластера, маске за лице, медицинског алкохола, завоја, вате, рукавица, повидон јодида и других дефицијенаса, назалних и уринарних катетера, кеса за урин, пелена, тубуса и материјала за давање контрастних средстава.

Пружене услуге хоспитализованим пацијентима обухватале су одређивање вредности: седиментације, ЦРП-а, фибриногена, еритроцита, леукоцита, тромбоцита, хемоглобина, гвожђа, натријума, калијума, калцијума, хлорида, рН вредности, бикарбоната, гасних анализа, укупног и директног билирубина, АСТ-а, АЛТ-а, алкалне фосфатазе, креатин киназе, укупних протеина, албумина, урее, креатинина, мокраћне киселине, гликемије, холестерола, триглицерида, хематокрита, тропонина,

прокалцитонина, затим макроскопски и микроскопски преглед урина, уринокултура, оређивање узрочника, антибиограм, бојење и посматрање размаза, клиренс креатинина, узимање крви и урина за лабораторијске анализе, узимање испљувка за анализе, брисева и израда хистолошког препарата, различити прегледи пацијената (физикални, ултразвучни, рендгенграфски, томографски), давање ињекција, инфузија, инхалирање. Утрошени новац за употребљени материјал при посматраној хоспитализацији није био значајно различит међу пацијентима обе посматране групе при чему је максимално потрошено 12059,4 динара у групи случајева и 14889,7 динара у групи контрола. Такође је и новац утрошен за пружене услуге био сличан у обе посматране групе са максималним вредностима у групи случајева од 87767,6 динара и 101937,5 динара у групи контрола.

Вредности утрошеног новца су се значајно разликовале када се посматра новац који је било потребно издвојити за време проведено у болници тј. за болничке дане и то укупно посматрано (График 21) као и за дане проведене у јединици полуинтензивне неге (График 22). Значајно више је новца издвојено за испитанике из групе случајева за боравак у болници укупно посматрано ($31336,68 \pm 19140$ РСД наспрам $23650,15 \pm 14956,0$ РСД) као и за испитанике које су боравили у јединици полуинтензивне неге и то $12875,35 \pm 20742,54$ РСД наспрам $4310,62 \pm 9779,78$ РСД колико је просечно требало издвојити за боравак пацијената из групе контрола у јединици полунтензивне неге (Табела 13).

График 21. Разлике у трошковима боравка у болници између испитиваних група укупно посматрано

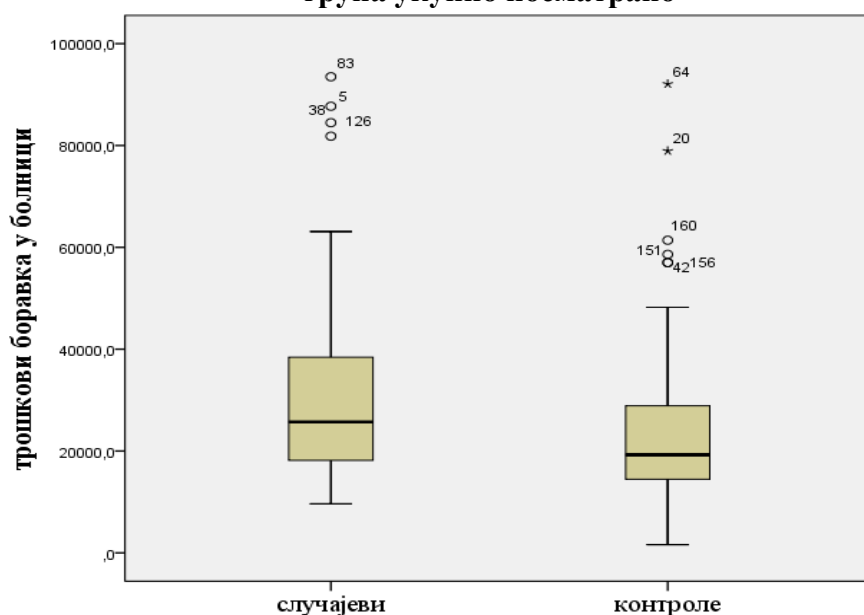
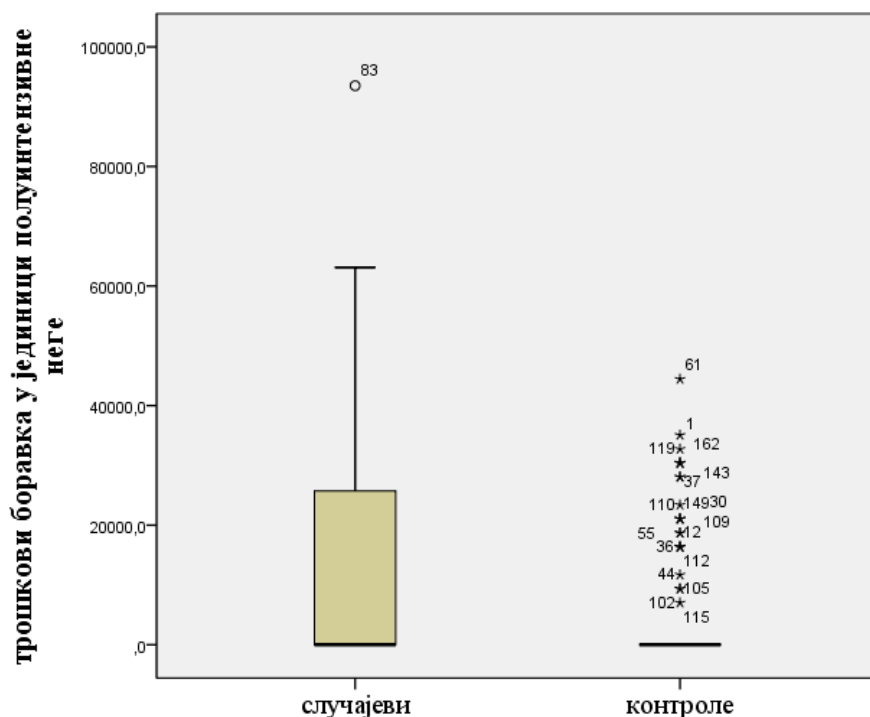


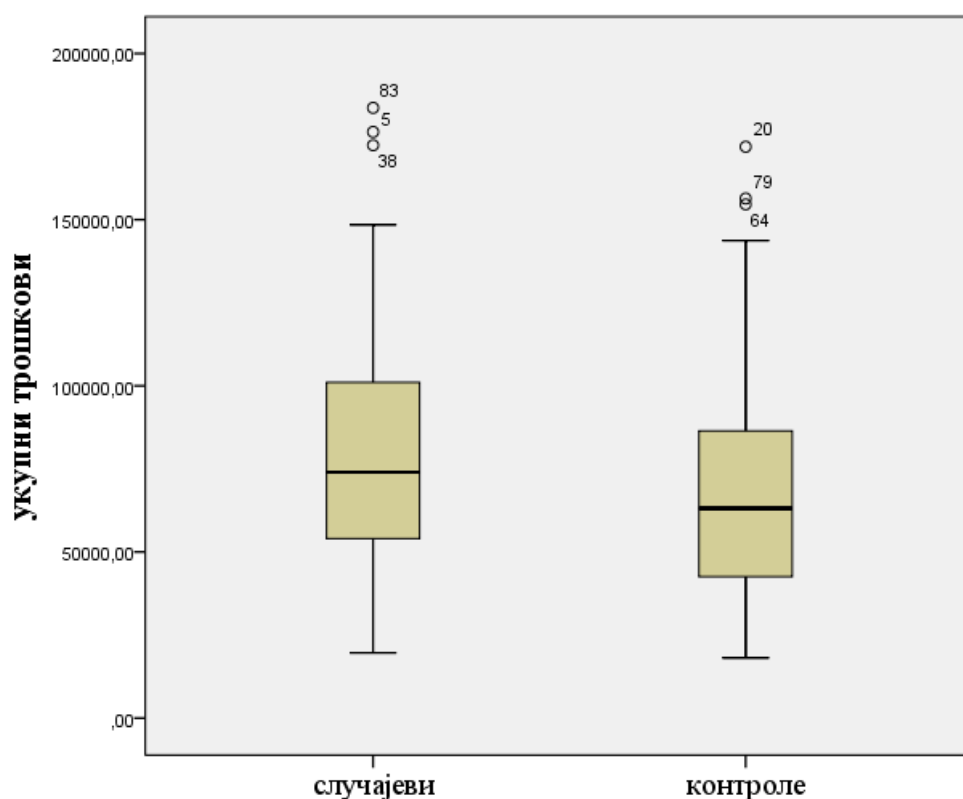
График 22. Разлике у трошковима боравка у јединици полуинтензивне неге



Када се посматра укупан број дана који су пацијенти провели у болници и утрошак новца за лекове, употребљен материјал у пружене услуге, у просеку је значајно више издвојено за пацијенте из групе случајева (График 23), и то 80034.1 +/- 36823.7 динара, наспрам 69425,5 +/- 34083.1 РСД за пацијенте из групе контрола. Боравак пацијента у време истраживања у јединици опште неге коштао је 1605,24 динара, у јединици полуинтензивне неге 2337,6 динара, а у јединици интензивне неге 4385,12 динара. Сви наведени резултати приказани су у табели 13.

У току посматраног периода укупно је за сав материјал, услуге и коришћене лекове за све пацијенте који су припадали групи случајева утрошено 5122181,42 динара док је за све пацијенте који су припадали групи контрола било потребно издвојити 7636810,05 динара.

График 23. Разлике у укупним трошковима боравка у болници



4.11. Анализе спроведене у популацији испитаника млађих од 65 година

Обзиром на значајну разлику у старости између испитиваних група, спровели смо и анализу учесталости појаве праћених параметара у групи пацијената који су млађи од 65 година и у групи пацијената кој су старији од 65 година. У првој популацији пацијената (<65 година), група случајева је била значајно млађа (График 24), са нижим вредностима FEV1 (График 25), FEV1/FVC односа (График 26), CRP-а (График 27), затим са већим бројем еритроцита (График 28), већом учесталошћу прописивања превентивне терапије (График 29) и већом учесталошћу појаве придружених болести респираторног система (График 30). У популацији пацијената старијих од 65 година значајна разлика међу групама је постојала у дужини хоспиталног лечења (График 31), вредностима FEV1/FVC односа (График 32) и вредности седиментације (График 33). Резултати су приказани и у табелама 14 и 15.

Табела 14. Посматрани параметри код пацијената млађих од 65 година

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=32) | КОНТРОЛЕ (N=37) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|---|-------------------------|------------------------|---|
| Старост, године | 56,1 ± 6,4 | 59,1±3,6 | T = 3,238 p = 0,002 |
| Прописана превентивна инхалаторна терапија (%) | 30 (93,8%) | 27 (73%) | $\chi^2 = 5,156$ p = 0.023 |
| FEV₁, предвиђена вредност (%)^c | 34,5±10,9 | 42,3±10,8 | Z = 329 p = 0,002 |
| FEV₁/FVC однос (%) | 45,3±10,2 | 51,1±10,5 | T = 2,498 p = 0,015 |
| ЦРП mg/l | 39,2±77,4 | 64,3±85,6 | Z = 265,5 p = 0,041 |
| Еритроцити (x 10¹²/l) | 4,9±0,6 | 4,6±0,5 | T = -2,123 p = 0,037 |
| Придружене болести респираторног система | 27 (84,4%) | 21 (56,8%) | $\chi^2 = 6,182$ p = 0.013 |

Табела 15. Посматрани параметри код пацијената старијих од 65 година

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=32) | КОНТРОЛЕ (N=37) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|--------------------|------------------|-----------------|--|
| ДХЛ | 16,1 ± 7,5 | 11,9±4,7 | T = -3,478 p = 0,001 |
| FEV1/FVC однос (%) | 46,6±10,7 | 50,2±10,7 | T = 1,999 p = 0,048 |
| Седиментација | 24,8±17,7 | 35,9±26,6 | T = 2,093 p = 0,039 |

График 24. Разлика у старости између испитиваних група код особа млађих од 65 година

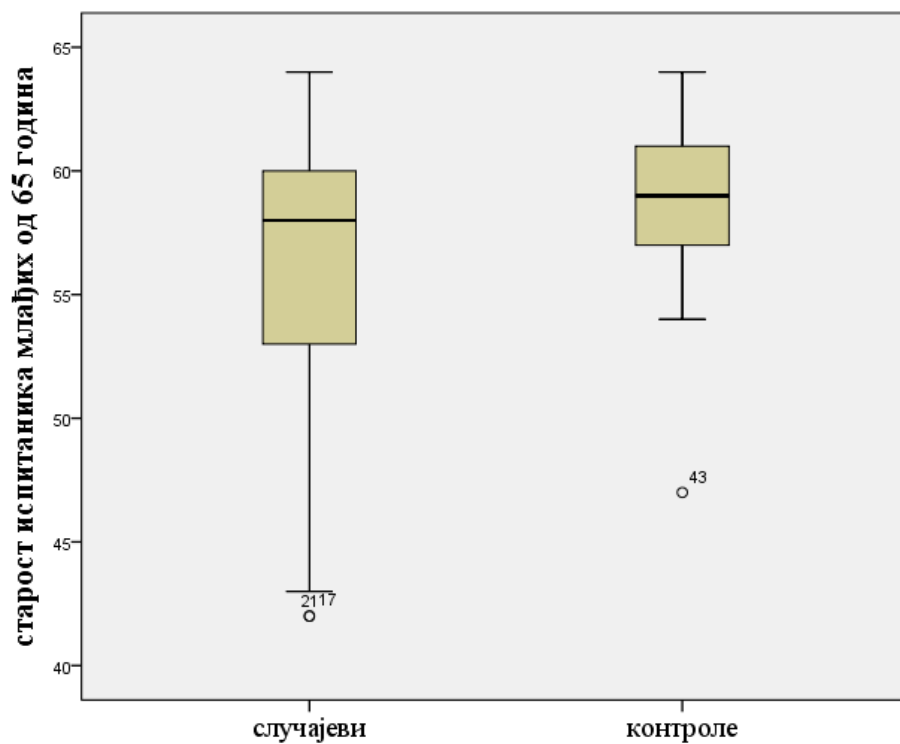


График 25. Разлика у вредностима ФЕВ 1 између испитиваних група код особа млађих од 65 година

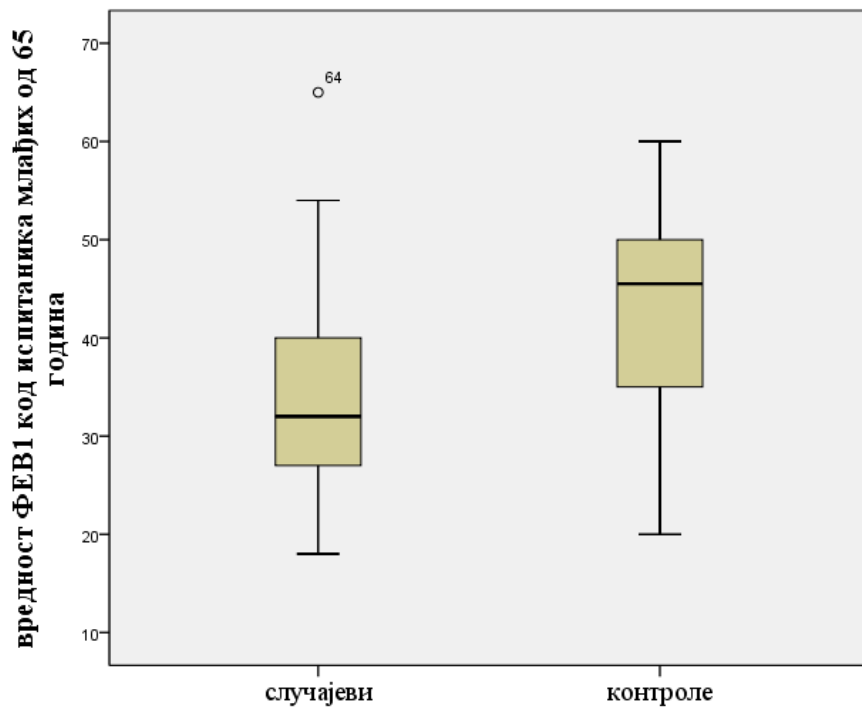


График 26. Разлика у вредностима ФЕВ1/ФВЦ између испитиваних група код особа млађих од 65 година

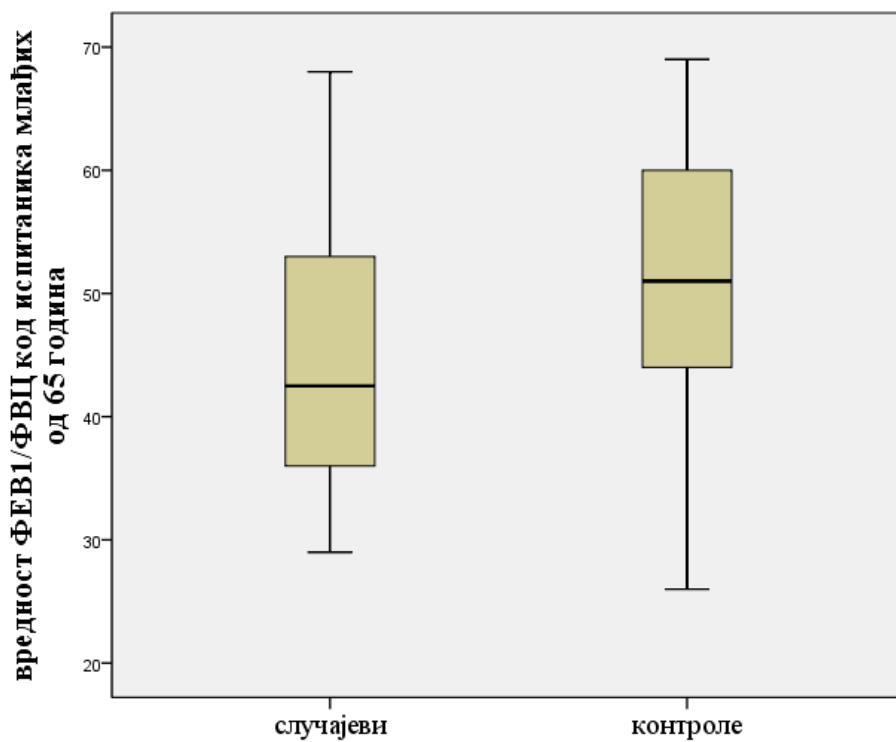


График 27. Разлика у вредностима ЦРП-а између испитиваних група код особа млађих од 65 година

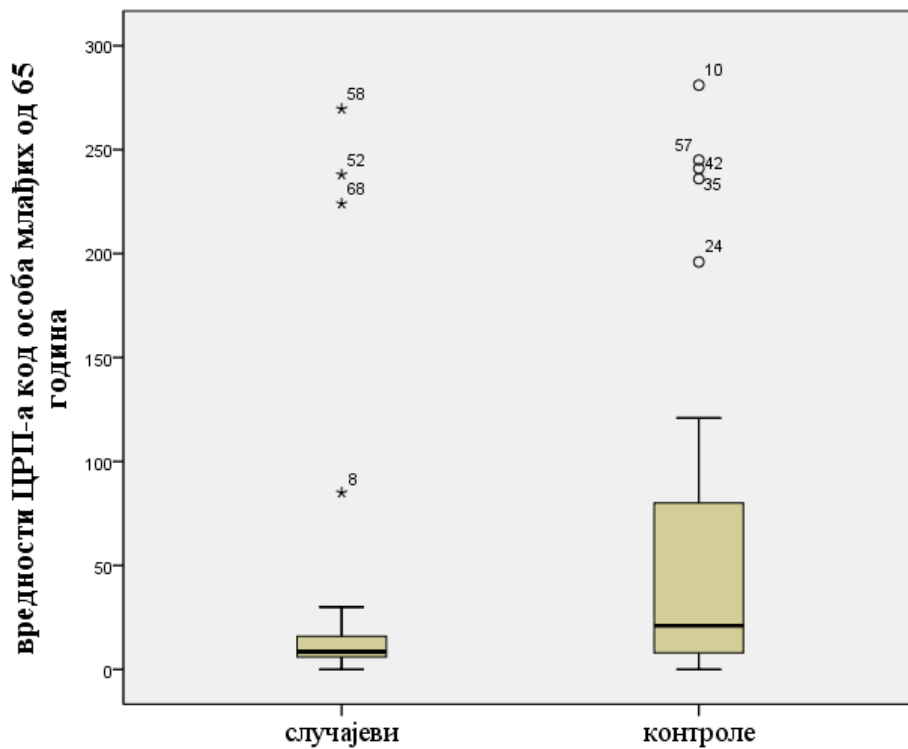


График 28. Разлика у броју еритроцита између испитиваних група код особа млађих од 65 година

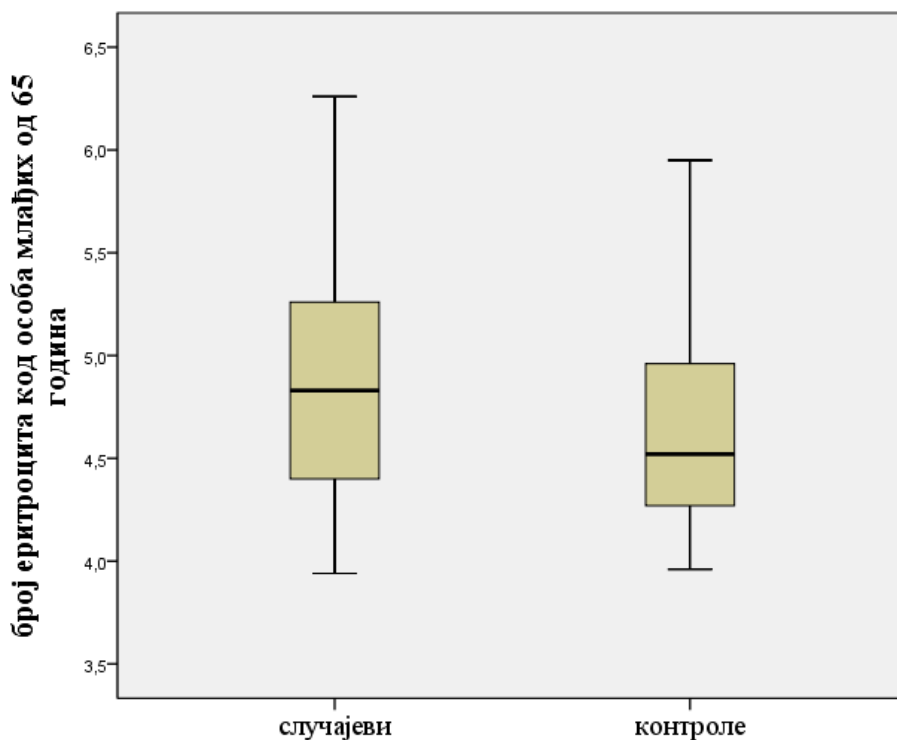


График 29. Разлика у учесталости прописивања превентивне терапије између испитиваних група код особа млађих од 65 година

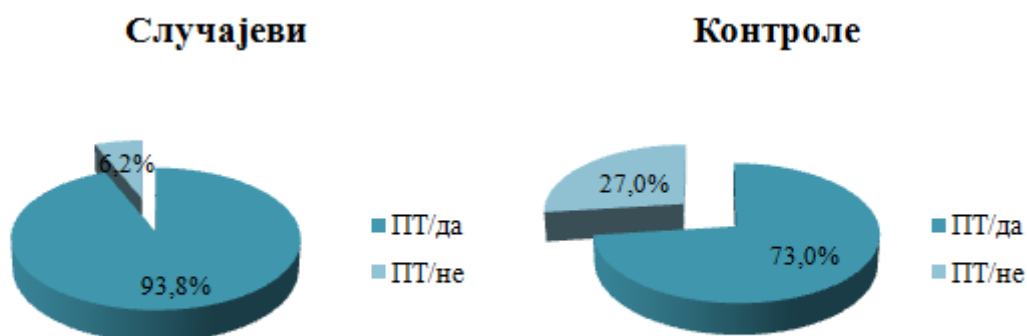


График 30. Разлика у учесталости присуства придружених болести респираторног система (ПБРС) између испитиваних група код особа млађих од 65 година

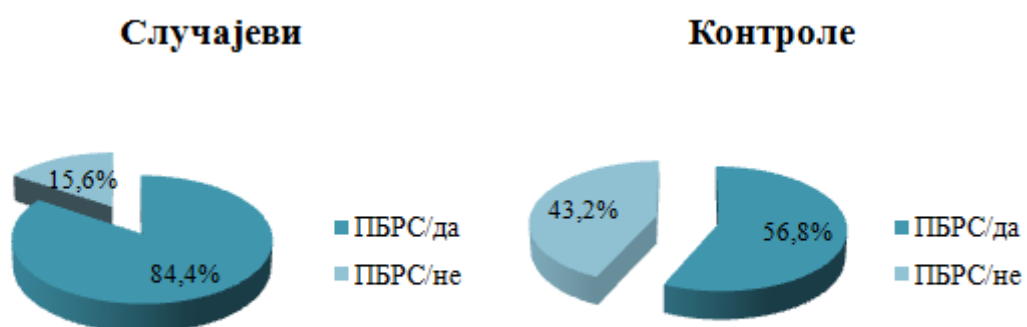


График 31. Разлика у дужини болничког лечења између испитиваних група код особа старијих од 65 година

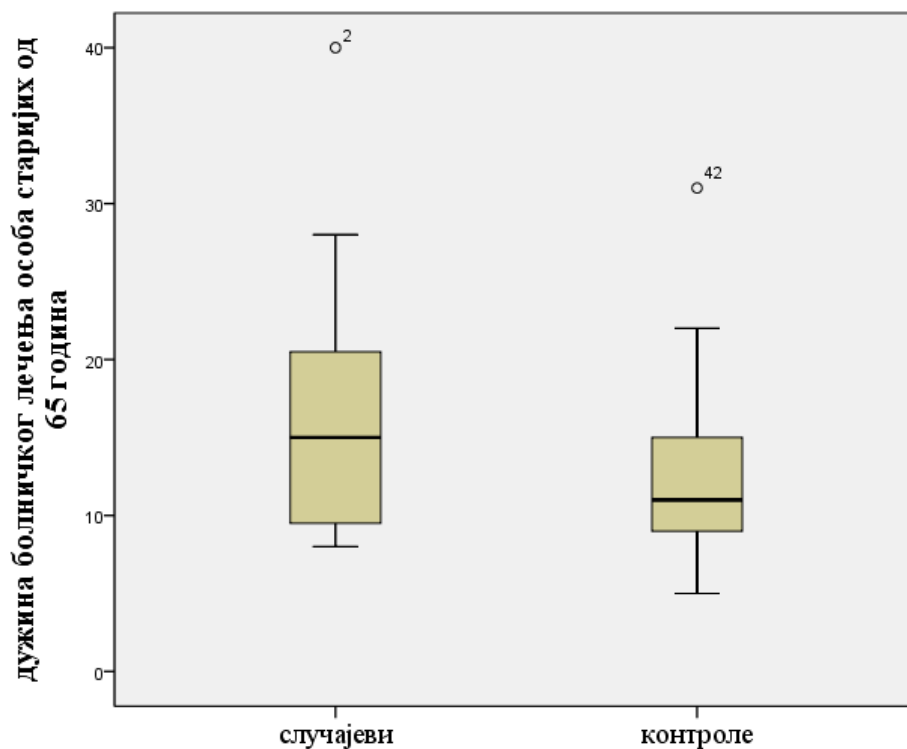


График 32. Разлика у вредностима ФЕВ1/ФВЦ између испитиваних група код особа старијих од 65 година

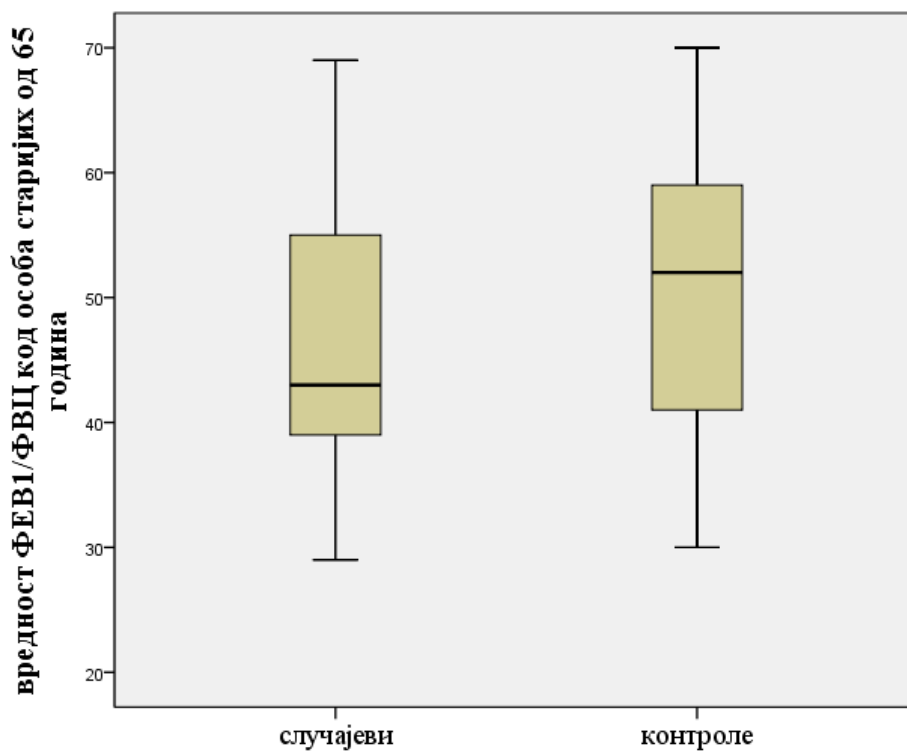
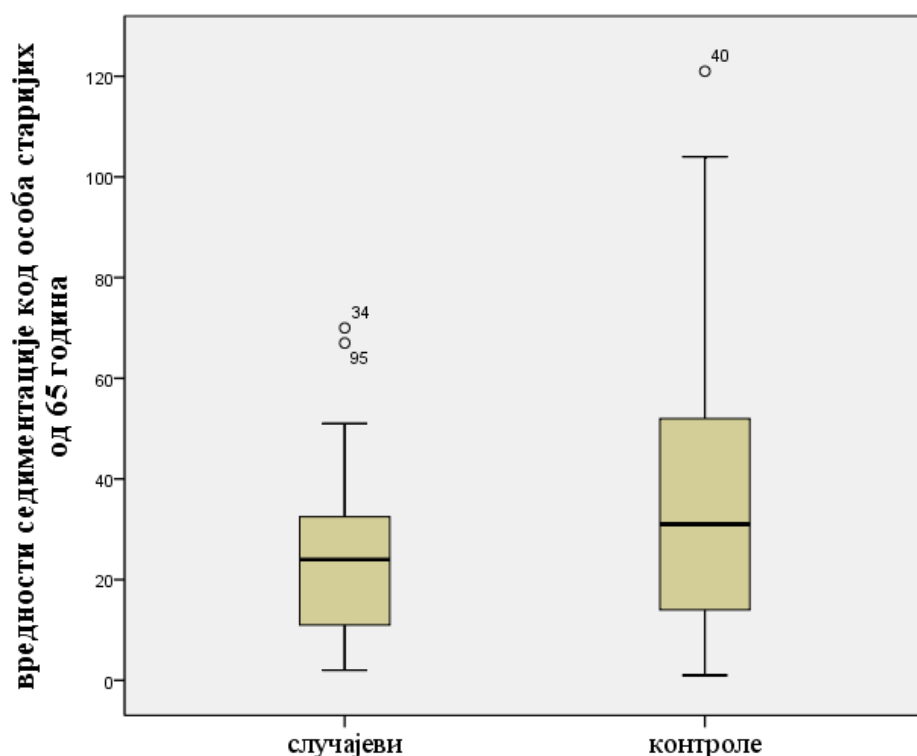


График 33. Разлика у вредностима седиментације између испитиваних група код особа старијих од 65 година



Вредности појединих параметара и њихове разлике су у мултиваријантној логистичкој регресији, у целокупној испитиваној популацији пацијената, показале предиктивну вредност за будуће тешке егзацербације ХОБП-а. У групи пацијената који су млађи од 65 година то су старост пацијената, присуство респираторних коморбидитета као и вредност FEV1/FVC, док је у групи пацијената који су били старији од 65 година то дужина болничког лечења и вредност FEV1/FVC. Према нашим подацима од укупно 69 пацијената млађих од 65 година, код њих 48 (69,9%) било је потврђено присуство респираторних коморбидитета. Већа учесталост је запажена у групи случајева (84,4%, $n=27$) тј. код пацијената који су доживели најмање две егзацербације у току једне године у односу на контролну групу (56,8%, $n=21$) при чему је показана значајна разлика ($p = 0.013$).

Ови резултати указују да ће група пацијената млађа од 65 година код које је потврђено присуство респираторних коморбидитета имати веће шансе да доживи најмање још једну егзацербацију ХОБП-а тј. да буде најмање још једном примљена на болничко лечење.

5. ДИСКУСИЈА

У протеклом периоду је велики број аутора испитивао утицај различитих фактора на појаву и учестаост егзацербација ХОБП-а (55), (69), (76), (79), (91). Ово истраживање се првенствено односило на оне егзацербације ХОБП-а које су тешке и код којих се не може побољшати стање пацијента једноставним повећањем дозе лекова које пацијент већ узима нити додатном терапијом (кортикостероиди примењени системски и/или антибиотици), тј. испитивани су они фактори ризика који доводе до појаве погоршања болести која су таква да захтевају хоспитализацију.

5.1. Старост

Утицај старости на појаву егзацербација које захтевају хоспитализацију је још увек предмет бројних дискусија. Резултати нашег истраживања су показали да је старост пацијената повезана са учесталошћу егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. Интересантно је да према овим подацима старији пацијенти имају мање шансе да доживе најмање две егзацербације у току једне године. Овај резултат није у корелацији са бројним претходно спроведеним истраживањима. Поједине студије нису успеле да покажу значајан утицај старости на ток ХОБП-а и појаву егзацербација. Према претходно добијеним резултатима, уколико би испитивана популација пацијената била за 10 година старија, учесталост егзацербација ХОБП-а у наредној години би се повећала за око 3,5% (73) односно 2,3% (101). Ризик од настанка поновљених егзацербација ће се слично повећати код старијих пацијената (102) (80), односно код пацијената који имају више од 65 година (86), (87). Старост има утицај и на појаву поновне егзацербације у наредних 90 дана (103). Насупрот претходно наведеним резултатима, поједини аутори су утврдили повећану учесталост поновне хоспитализације код пацијената који су млађи од 65 година (88), док резултати појединих истраживања нису показали значајност утицаја старости на појаву и учесталост егзацербација ХОБП-а (89). Имајући у виду претходно наведено, још увек се поставља питање утицаја старости на учесталост појаве егзацербација ХОБП-а.

Према нашим подацима, посматрајући испитанике подељене по старости, може се закључити да је за пацијенте који су млађи од 65 година снажан предиктивни фактор присуство респираторних коморбидитета док за групу пацијената која је старија од 65 година значајан предиктивни фактор представља трајање болничког лечења. У обе посматране групе значајан је FEV1/FVC однос. Бројна истраживања су покушала да објасне утицај ових фактора на учесталост појаве егзацербација ХОБП-а. У оквиру испитивања које је спроведено на преко 18000 пацијентата утврђена је повећана учесталости појаве поновног пријема у болницу у току једне године од посматране хоспитализације код испитаника који су стари мање од 65 година и код којих је утврђено присуство коморбидитета респираторног система (учесталост 91,5%) као и присуство дијабетеса (учесталост 27,7%) (88). Повезаност између присуства других респираторних болести и учесталости поновне хоспитализације је и раније показана (90). Други аутори су утврдили учесталост поновног пријема у болницу од 49,1% код пацијената који имају мање од 70 година. Код пацијената сличне старости показана је значајна повезаност између присуства коморбидитета кардиоваскуларног система и поновне хоспитализације (104). Трајање болничког лечења је параметар чији је утицај на учесталост појаве егзацербација ХОБП-а често испитиван (90) (92). Продужени боравак у болници у току егзацербације у популацији пацијената просечне старости 74 ± 12 година је повезан са степеном тежине болести (90). У нашем случају, у популацији пацијената старијих од 65 година, вредност FEV1/FVC односа је била значајно нижа у групи случајева што је у складу са претходним запажањима. Однос FEV1/FVC је у обе старосне групе пацијената био значајан прогностички фактор у нашем истраживању. Претходно је утврђено да FEV1/FVC однос може помоћи у предвиђању учесталости појаве егзацербација у шестомесечном периоду при чему ниже вредности овог параметра указују на повећану учесталост егзацербација ХОБП-а (105).

Околности средине у којој је ово истраживање спроведено су специфичне. Наиме у лошој социо-економској ситуацији сазнања о здравственој култури су на ниском нивоу. Такав ниво здравствене просвећености често доводи до незаинтересованости за сопствено здравље, до губитка поверења у здравствени систем у целини и прибегавања алтернативним методама лечења, али и до појаве страха за сопствено здравље нарочито у популацији старијих пацијената. Наши резултати показују значајну разлику у учесталости прописивања превентивне терапије

(дугodelујући β -2 агонисти, дугodelујући антихолинергци, инхалаторни кортикостероиди и препарати теофилина) између група случајева и контрола (табела 2). Парадоксално, пацијентима из група случајева је по нашим подацима чешће прописивана ова терапија. Слично је показано и у популацији пацијената који су млађи од 65 година (табела 14). Могуће је да је ниска здравствена просвећеност више изражена у популацији пацијената који су били старији тј. у групи контрола, што је утицало на ове пацијенте да у већем проценту користе терапију онако како им је прописано. Боља комплијанса и редовна употреба прописане превентивне терапије има утицај на ток ХОБП-а па самим тим и на појаву егзацербација (73) (41) (46). Показали смо да је учесталост прописане превентивне терапије у униваријантној анализи (табела 9) значајан параметар, док се та значајност изгубила при мултиваријантој регресионој анализи (табела 10). Међутим, у оквиру нашег истраживања нисмо били у могућности да прикупимо податке о комплијанси сваког пацијента па ове резултате можемо посматрати и као збуњујуће. Слично је закључено и у претходним истраживањима (56). Поред наведеног, лош социо-економски статус додатно отежава и утиче на спровођење прописане терапије и хигијенско-дијететског режима. Ове специфичности средине у којој је спроведено истраживање могу објаснити расподелу учесталости појаве егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију и њихову повезаност са старашћу у испитиваној популацији. У нашем истраживању старост представља протективни фактор настанка погоршања ХОБП-а тј. пацијенти који су старији за једну годину имају за 4,6% мање шансе да доживе још најмање једну егзацербацију која захтева хоспитализацију у току наредних година дана (табела 10).

5.2. Дужина хоспиталног лечења (ДХЛ)

Повећана учесталост егзацербација ХОБП-а које захтевају пријем и болничко лечење је утврђена у групи пацијената који су дуже боравили у болници у току посматране хоспитализације. Просечно је ова група пацијената боравила у болници 3 дана дуже у односу на контролну групу (табела 2). Више аутора је у претходном периоду испитивало утицај појединих фактора на дужину хоспиталног лечења егзацербација ХОБП.

Подаци о утицају старости на дужину боравка у болници у току егзацербација ХОБП-а су контроверзни. Поједини аутори су показали да је старост независни предиктор трајања болничког лечења (106), (107). Резултати других истраживања указују да ће пацијенти старости преко 80 година дуже остати у болници у односу на оне пацијенте који имају између 40 и 59 година (108), док постоје и истраживања која претпостављају да ће пресудан утицај на дужину болничког лечења пре имати присуство коморбидитета него старост пацијента (109) (110). Продужени боравак у болници у току егзацербације у популацији пацијената просечне старости 74 ± 12 година је повезан и са степеном тежине болести (90) и може указати на пацијенте чије је здравље више угрожено присуством придружених болести као што су болести респираторног и кардиоваскуларног система или дијабетеса (90), (111), (112). Ови пацијенти су више подложни учесталим хоспитализацијама услед погоршања ХОБП-а (92). Постојање исхемијске болести срца може утицати на успех терапије, док повишен ниво шећера у крви може потпомогнути раст патогена у респираторном систему и појаву инфламације и тако повећати учесталост егзацербација (113). Такође је показано да се време до поновне хоспитализације скраћује уколико је време посматране хоспитализације дуже од 7 дана (114). Ово запажање је и раније потврђено у популацији пацијената који су старији од 65 година (просечна старост 73.8 година). Сматра се да пресудни утицај на повезаност између дужине хоспиталног лечења егзацербације и времена до поновног пријема у болницу има управо старост пацијената као и присуство бројних коморбидитета; пацијенти који су старији од 65 година имају више придружених болести, дуже бораве у болници при лечењу погоршања ХОБП-а и уколико се тај период продужава, временски интервал до поновне хоспитализације се скраћује (114) (115).

У нашем истраживању трајање болничког лечења у току хоспитализације је било продужено у групи пацијената који су имали мање година (табела 1 и табела 2), што је у супротности са наведеним резултатима претходних истраживања, али и већу учесталост присуства респираторних коморбидитета. Посматрајући само популацију пацијената старијих од 65 година, увидели смо да је у овој популацији трајање болничког лечења погоршања ХОБП-а било за 4,2 дана дуже у групи случајева тј. у групи пацијената која је доживела још најмање једну хоспитализацију у току наредне године (табела 15). Ова група пацијената је имала значајно већи степен оштећења функције плућа, док значајна разлика у учесталости присуства респираторних

коморбидитета није показана. Може се закључити да ће у болничким условима услед погоршања ХОБП-а у популацији пацијената који су старији од 65 година дуже боравити они пацијенти чија је плућна функције више оштећена вероватно присуством бројних придружених болести. Вредност FEV1/FVC односа у овој популацији пацијената је била значајно нижа у групи случајева. Слични резултати су и раније приказани (109).

Истовремено, резултати нашег истраживања, када се посматра целокупна испитивана популација, показују да присуство кардиовскуларних придружених болести и вредности нивоа шећера у крви нису повезани са учесталосту појаве погоршања ХОБП-а. Учесталост присуства придружених болести респираторног система је била већа у групи случајева. Ова повезаност је била потврђена и у мултиваријантној регресионој анализи указујући да се учесталост присуства придружених болести респираторног система може сматрати важним предиктором појаве погоршања ХОБП-а (табела 10). Пацијенти из групе случајева су, у складу са претходно наведеним, имали теже форме болести са присутном акутном или хроничном, парцијалном и глобалном респираторном инсуфицијенцијом. Вредност FEV1/FVC односа, која је била значајно нижа у групи случајева, додатно поткрепљује наведене претпоставке (табела 3). Присутни коморбидитети додатно погоршавају функцију плућа, нарушавају здравствени статус и ограничавају способност организма пацијента да се избори са клиничким манифестацијама болести и тако повећава склоност пацијената ка поновним хоспитализацијама. Ови резултати су у складу са закључцима других аутора (90). Сличне резултате смо добили и у популацији пацијената који су имали мање од 65 година; испитаници у групи случајева су они пацијенти који имају мање година ($56,1 \pm 6,4$ vs. $59,1 \pm 3,6$), ниже вредности параметара плућне функције (FEV1 и FEV1/FVC) и већу учесталост респираторних коморбидитета (Табела 14). Придружене болести респираторног система у овој популацији пацијената додатно ремете плућну функцију и продужавају време боравка у болници при лечењу погоршања ХОБП-а, а самим тим повећавају и шансе пацијената да доживе још најмање једно погоршање у току једне године.

Познато је да узрок егзацербације може значајно утицати на дужину трајања болничког лечења при чему егзацербација настала услед инфекције значајно продужава трајање болничког лечења (108) (116). Аутори истраживања спроведеног на 164 ХОБП пацијената су указали на утицај типа егзацербација по Антонисену (Anthonisen), који је

повезан са инфекцијом у току погоршања, на ток и трајање хоспитализације (110). Егзацербација типа 2 и 3 по Антонисену одговара присуству једног или два од следећих симптома/знака: озбиљније отежано дисање, повећана продукција спутума и присуство пурулентног спутума, док егзацербација типа 1 подразумева присуство сва три симптома/знака. Утицај овакве класификације егзацербације је утврђен код ванболнички лечених погоршања ХОБП-а где су типови један и два означени као независни предиктори продуженог опоравка након егзацербације (117), као и код болнички лечених погоршања где је тип 3 егзацербације по Антонисену означен као значајан предиктор дужине трајања болничког лечења (110). Могуће је да је група случајева у нашем истраживању у току посматране егзацербације у већем броју имала присутна сва три симптома/знака по Антонисену (тип 3), што је имало утицај на дужину трајања болничког лечења па је ова популација пацијената значајно дуже боравила у болници у току егзацербације. Самим тим појава инфекције у току погоршања може бити значајан предиктор појаве поновне хоспитализације услед погоршања ХОБП-а. Подаци о присуству симптома/знака по Антонисену нису били доступни при изради овог истраживања. Можемо закључити да се са повећањем трајања болничког лечења погоршања ХОБП-а за један дан, ризик од појаве најмање још једне егзацербације у току наредних годину дана повећава за 12,8% (табела 10).

5.3. FEV1/FVC однос

Степен оштећења плућне функције као и одговор на терапију су често повезивани са појавом и учесталошћу погоршања ХОБП-а (101) (118) (119) (120). Утврђено је да је оштећење плућне функције независни предиктивни фактор учесталости појаве погоршања ХОБП-а тј. да је смањење вредности FEV1 један од најбољих показатеља (55) (121) (122). Фаза болести у тренутку спровођења спирометријског тестирања може имати утицај на прогностички значај вредности FEV1. Резултати истраживања указују да је нижа вредност FEV1 у односу на претпостављену вредност, мерена у току хоспитализације, повезана са хоспитализацијом у току погоршања ХОБП-а (123). Ова повезаност је утврђена и у случају спровођења мерења плућне функције у стабилној фази болести тј. најмање 2 месеца након хоспитализације (124). Значајно смањење ризика за настанак егзацербације у наредној години запажено је код пацијената код којих се у току два месеца испољио одговарајући клинички одговор на терапију уз побољшање плућне

функције (118). Вредност FEV1 у склопу резултата БОДЕ индекса такође је повезана са учесталošћу и степеном тежине егзацербација (78), при чему се резултат БОДЕ индекса сматра бољим прогностичким фактором од вредности FEV1 (77). Међутим, постоје и истраживања која нису успела да докажу утицај вредности FEV1 на учесталост и степен тежине погоршања ХОБП-а (56) (90) (125).

Слично наведеним резултатима, подаци из нашег истраживања нису указали на повезаност вредности FEV1 у односу на предвиђену и учесталости егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. Наиме, ми нисмо показали да постоји ова повезаност не само када је у питању вредност FEV1 посматрана као континуална варијабла, већ и када је овај параметар посматран као категоријска варијабла (FEV1 < 50 % и FEV1 > 50 %). Стадијуми болести по смерницама ГОЛД такође нису показали прогностичку вредност. У табели 3 приказане су вредности свих посматраних параметара плућне функције. Показана је статистички значајна разлика у измереним вредностима FEV1 у односу на предвиђену, FEV1 < 50 %, ГОЛД стадијума болести, FVC и FEV1/FVC односа. У даљој обради података, униваријантном логистичком регресионом анализом сви наведени параметри су показали значајност, док мултиваријантном логистичком регресионом анализом независна предиктивна вредност потврђена је само за параметар FEV1/FVC (табела 10). Могућа објашњења некохерентности података када је у питању плућна функција као показатељ будућих егзацербација су предложена раније. Претпоставља се да могући разлози могу бити релативно мале варијације у вредностима FEV1 у популацији која се испитује - 43 ± 16 (90), затим спровођење спирометријског тестирања у току егзацербације, а не у стабилној фази болести (124), релативно мали број испитаника (126) и посматрање вредности FEV1 као категоријске варијабле (123). У нашем истраживању варијације у вредностима FEV1 су биле сличне 36.5 ± 14.3 и 45.4 ± 15.5 (табела 3). Спирометријско тестирање је спроведено у фази егзацербације ХОБП-а на укупно 174 пацијента при чему је вредност FEV1 посматрана и као континуална и као категоријска варијабла (табела 3). Иако је раније показано да је FEV1 чешће повезивана са морталитетом пацијената који болују од ХОБП-а, а тиме да њена вредност доследније указује на прогнозу болести и учесталост погоршања (123), наши резултати показују да FEV1/FVC однос може бити бољи показатељ појаве и учесталости егзацербација ХОБП-а која захтевају хоспитализацију. Слично нашим сазнањима, недавна истраживања указују на значај вредности FEV1/FVC. Показано је да је ова вредност

има већи предиктивни значај за процену учесталости егзацербација које захтевају хоспитализацију од вредности FEV1 за коју у овом истраживању није показана прогностичка значајност (105). Други аутори су указали на повезаност вредности FEV1/FVC и дужине хоспиталног лечења које такође може имати предиктивну вредност при процени појаве следеће егзацербације ХОБП-а (127). Униваријантна повезаност ових параметара плућне функције је потврђена у претходним истраживањима, али је у мултиваријантној анализи ова повезаност нестала (75). Једна од претпоставки оваквог исхода је постојање релативно мале варијансе у вредностима FEV1/FVC (128). Вредност варијансе у нашем истраживању је 98,3 у групи случајева и 111,4 у групи контрола. Према постојећим водичима вредност односа FEV1/FVC представља одлучујући критеријум за постављање дијагнозе ХОБП-а (1). Интерпретација овог параметра не мора увек бити једноставна обзиром да зависи не само од степена опструкције дисајних путева процењен на основу вредности FEV1, већ зависи и од вредности FVC. Обзиром да форсирани витални капацитет представља волумен издахнутог ваздуха, његова вредност је уско повезана са временом трајања издаха при спирометријском тестирању. Установљено је да ће вредност FVC бити већа уколико је време издаха при тестирању продужено и обрнуто (129). Плућа здраве особе се „испразне“ брзо док са друге стране плућима старијих особа, а посебно код особа код којих је изражена опструкција дисајних путева је потребно више времена (129). Ови пацијенти морају да савладају отпор у дисајним путевима, неопходно им је више времена да избаце ваздух из плућа па је за читав процес при спирометријском тестирању потребно више од уобичајено превиђеног времена. Истовремено уколико је време које је потребно како би пацијент издахнуо ваздух из плућа продужено, вредност FVC ће се повећати, а вредност FEV1/FVC ће се смањити означавајући старије испитанике са израженом опструкцијом дисајних путева (129). У нашем истраживању група случајева је имала значајно ниже вредности FEV1, FVC и FEV1/FVC. Разлике између група су, посматрано од највеће ка најмањој значајности, биле следеће: FEV 1 ($p < 0.001$), FEV1/FVC ($p = 0.001$) и на крају FVC ($p = 0.008$). Ови резултати указују да је време потребно за издах при спирометријском тестирању било продужено у групи контрола. Разлог може бити и у техничком погледу тј. у процесу спровођења тестирања када је могуће да је чешће дошло до замора активираних дисајних мускулатуре у групи контрола која је и уједно статистички значајно старија група пацијената (табела 1), па је и донекле очекивана наведена појава. Друго објашњење може бити управо разлика у старости што је и раније предложено (129). Обзиром да се валидним спирометријским

тестирањем сматра оно тестирање које траје најмање 6 секунди (130), ова хипотеза се може потврдити или оповргнути спровођењем спирометријског тестирења и одређивањем вредности форсираног експиријумског волумена у шестој секунди (FEV₆) и односа FEV₁/FEV₆. Овај параметар је стабилнији индикатор прецизности мерења волумена издахутог ваздуха (131), повезан је са годишњим смањењем плућне функције (132) и њиме се може елиминисати утицај фактора старости који постоји при интерпретацији вредности FVC. Нова истраживања су неопходна како би се потврдиле ове претпоставке. Вредности FEV₁ и FVC у оквиру нашег истраживања су значајно ниже у групи случајева али се значајност изгубила у мултиваријантној анализи. Може се закључити да ће млађа група пацијената са значајно нижим вредностима FEV₁, FVC и FEV₁/FVC имати веће шансе да доживи најмање још једну егзацербацију у току наредних годину дана. Посматрајући само вредност FEV₁/FVC, може се рећи да ће пацијентима којима се вредност овог параметра повећа за 1 имати за 4,5% мањи ризик да доживе егзацербацију ХОБП-а у наредних годину дана тј. да је вредност FEV₁/FVC заправо протективни параметар настанка погоршања ХОБП-а (Табела 10).

5.4. Ц – реактивни протеин (ЦРП)

Ставови аутора претходних истраживања која су анализирала повезаност вредности CRP-а са клиничким манифестацијама, током и прогнозом ХОБП-а нису усаглашени па је и значајност овог параметара као прогностичког фактора још увек предмет бројних дискусија. Различите епидемиолошке студије су показале да су вредности CRP-а веће код пацијената у стабилној форми ХОБП-а него код здравих особа (133). Такође је утврђено да је вредност овог параметара повезана са степеном инфламације у респираторном систему у току стабилне фазе ХОБП-а и да има предиктивну вредност када је ток болести у питању (97). Инциденца потребе за болничким лечењем пацијената са ХОБП-ом је повећана код испитаника који имају веће вредности CRP-а (134) (135). Резултати појединих студија показују да је концентрација CRP-а повезана и са степеном опструкције у дисајним путевима (136) као и са вредностима параметара којима се испитује плућна функција - FEV₁ и FVC (137). Релативно мало повећање CRP-а је повезано са прогресијом болести као и са ризиком од хоспитализације и морталитета пацијената који болују од ХОБП-а (138)

(139). Вредност овог параметара може послужити при процени преживљавања пацијената који болују од ХОБП-а (140). Супротно претходним закључцима, поједина истраживања нису показала повезаност концентрације CRP-а и степена опструкције дисајних путева (141) (142). Анализом података нашег истраживања и улоге CRP-а као предиктора тока ХОБП-а показане су повећане вредности овог параметара у контролној групи пацијената (табела 5) што указује да овај фактор може смањити ризик настанка егзацербација за преко 60% тј. да има протективну улогу у смислу настанка погоршања ХОБП-а (Табела 10). У већини претходно наведених истраживања вредност CRP-а је посматрана као категоријска варијабла (CRP <3mg/l и CRP >3mg/l) док су пацијенти посматрани у стабилној фази ХОБП-а. За ове граничне вредности (CRP >3mg/l) је раније утврђено да могу утицати на ток и прогнозу ХОБП-а (143) (144). Категоријска вредност CRP >3mg/l се показала и као значајан предиктор поновних егзацербација ХОБП-а (145). У нашој студији, CRP смо посматрали и као категоријску варијаблу, и то у две вредности: CRP <3mg/l и CRP >3mg/l као у претходно наведеним студијама, и као CRP <10mg/l и CRP >10mg/l, али и као континуалну варијаблу. У првом случају када смо упоређивали вредности CRP-а као категоријску варијаблу (CRP <3mg/l и CRP >3mg/l) нисмо пронашли статистички значајну разлику између посматраних група, док је ова разлика уочена када је CRP посматран као категоријска варијабла са вредностима CRP <10mg/l и CRP >10mg/l ($p = 0.012$) и као континуална варијабла ($p = 0.005$) (табела 5). Поред CRP-а, седимантација је била један од реактанта акутне фазе запаљења са значајно већим вредностима у контролној групи ($p = 0.037$) док су вредности фибриногена биле сличне у обе посматране групе. Вредност фибриногена је повећана код пацијената са смањеном плућном функцијом (139) и такође је показатељ учесталости појаве поновних хоспитализација (146) (147). Обзиром да је раније утврђено да су базичне вредности фибриногена повезане са учесталом појаве егзацербација и толеранцијом на напор (55) (148), могуће је да овај параметар више одсликава процену степена тежине болести и да се може употребити као биомаркер у ХОБП-у (98). Прави разлог појаве повећаних вредности реактанта акутне фазе запаљења тј. како и зашто постоји системска инфламација код пацијената који болују од ХОБП-а није још увек довољно разјашњена (139). Могуће је да се инфламација из респираторног система једноставно „прелије“ у системску циркулацију након чега настаје генерализован инфламаторни процес (149) (150) мада се и као могући разлог наводи и генетска предиспозиција пацијента (151). Такође се сматра да је могуће да је ХОБП заправо само једна од клиничких манифестација системске инфламације (146).

Било која од хипотеза да је тачна, од реактаната акутне фазе запаљења праћених у нашем истраживању, једино је за вредност CRP-а $>10\text{mg/l}$ показано да има предикторну вредност при процени појаве поновних егзацербација ХОБПа (табела 10). Пацијентима је мерена концентрација CRP-а у акутној фази болести тј. у току егзацербације. Очекивано је да веће вредности буду уочене у групи случајева по резултатима претходних аутора (138) (143) (145), међутим, како је већ наведено, у нашој студији веће вредности су забележене у групи контрола. Један од битних фактора који доприносе да се о вредности CRP-а још увек дискутује је и време када се концентрација овог параметра мери. У већини студија које показују значајност CRP-а при процени тока ХОБП-а, концентрација је мерена у стабилној фази болести (146) (152). Код наших испитаника вредност CRP-а је одређивана у току саме хоспитализације у фази погоршања болести. Као што је раније утврђено, вредност CRP-а је повезана са степеном инфламације (97) и повећана је у стабилној фази болести у односу на здраве особе (133). Карактеристика овог биомаркера је његова варијабилност. У претходном истраживању варијација у вредностима 43 биомаркера пацијената који болују од ХОБП-а, праћених у периоду од три месеца, утврђено је да су осцилације у концентрацији CRP-а највише изражене. Вредности овог биомаркера у току ХОБП-а су у овој студији такође биле повишене, али високо изражена варијабилност чини његову предиктивна вредност при процени тока болести ограниченом (98). Обе посматране групе у нашој студији су имале повишене вредности CRP-а. Могуће је да су варијације више биле изражене код пацијената у контролној групи и да су самим тим у тренутку егзацербације тј. одређивања концентрација забележене веће вредности у овој групи. Раније је утврђено да су инфекције честа појава у току егзацербација ХОБП-а (108) (116) и да могу бити изазване бактеријама или вирусима (53). Могуће је да је у контролној групи наше испитиване популације пацијената била већа учесталост егзацербација у току којих су постојале инфекције узроковане бактеријама па је и измерена вредност CRP-а у овој групи била већа. Такође је могуће да више изражен одговор организма на инфламацију у току погоршања може помоћи у ерадикацији микроорганизама и одложити појаву нове егзацербације. Нисмо били у могућности да прикупимо податке о узрочнику погоршања ХОБП-а пацијената које смо пратили. У експерименталном аналитичком моделу у коме је испитивана повезаност генетски повећане вредности CRP-а и ХОБП-а, није доказан утицај двоструко увећане вредности овог биомаркера на ток ХОБП-а (153). Уколико се, у оквиру истог модела, двоструко увећа вредност CRP-а, при чему увећање није

узроковано генетским факторима, повећава се ризик од непожељних исхода болести. Ово сазнање указује да повезаност ХОБП-а и вредности CRP-а не мора у свим случајевима бити узрочно-последична, већ може постојати и инверзна повезаност. На коју велики утицај могу имати и други „збуњујући“ фактори као што је присуство системске инфламације (153). Подаци о генетским карактеристикама наших испитаника нам нису били доступни. Још једно од објашњења повећане вредности CRP-а у контролној групи пацијената може бити и повезаност ове вредности са постојањем коморбидитета. Показано је да повећана вредност CRP-а може означавати постојање придружених обољења кардиоваскуларног система (141) (154). Пацијенти који болују од ХОБП-а код којих је уочена повећана вредност CRP-а изнад 3mg/l имају 2,2 пута већи ризик од настанка исхемијске болести срца (155). Обзиром да је у контролној групи у нашем истраживању забележена већа учесталост придружених обољења кардиоваскуларног система (табела 8), могуће је да је то разлог повећане вредности CRP-а детектоване у овој групи. Ова разлика учесталости придружених обољења кардиоваскуларног система се у регресионим анализама изгубила и није показана њена предиктивна вредност. Истраживање на већој популацији пацијената би евентуално могло доказати поузданост ове хипотезе.

5.5. Коморбидитети

Тежини клиничке слике ХОБП-а, поред егзацербација, доприноси и присуство придружених обољења различитих система органа (156). Коморбидитети најчешће нарушавају квалитет живота пацијената још у раној фази болести, повећавају учесталост смртности у каснијој фази болести, повећавају оптерећење у економском смислу здравственог система у целини и отежавају здравственим радницима доношење одлука при одређивању терапије (157). Коморбидитети у току ХОБП-а представљају прилично широк, хетероген термин и обухватају болести које су присутне код пацијената који болују од ХОБП-а при чему не постоје други пропознатљиви узроци ових болести, затим болести које имају заједничке факторе ризика и патогенетске путеве настанка са ХОБП-ом, болести чији ток постаје тежи и које се компликују у садејству са обољењима плућа као и системске манифестације ХОБП-а. Ова хетерогеност је била повод за бројне дискусије у протеклим годинама у покушајима да

се дефинише термин „коморбидитет“ и да се постигне консензус у вези његовог значења. Ниједна универзална дефиниција није прихваћена (158). Свакако, терминологија и њено значење никако не би требало да постану примарни фокус и предмет напора аутора уместо потраге за прилагођеним, индивидуалним приступом и терапијом пацијената који болују од ХОБП-а у циљу оптимизације и постизања бољих резултата, обзиром да су прогнозе значајно лошије уколико код ових пацијената постоје придружене болести (159). Најчешће се ХОБП повезује са карциномом плућа или другим карциномима, опструктивним *sleep apnea* синдромом, плућном фиброзом, хипертензијом и другим кардиоваскуларним поремећајима, дијабетесом, метаболичким синдромом, улкусом на желуцу или дванаестопалачном цреву, цирозом јетре, дисфункцијом скелетне мускулатуре, остеопорозом и менталним поремећајима (160). Ова и друга придружена обољења утичу и на појаву поновних егзацербација које захтевају хоспитализацију (79) (92) (94) (104). Кардиоваскуларна обољења представљају најчешће придружене болести код пацијената који болују од ХОБП-а и имају снажан утицај на прогнозу ове болести (161) обзиром да представљају и водећи узрок смртности ових пацијената (162). У оквиру нашег истраживања посматрани су респираторни коморбидитети - акутна и хронична, парцијална и глобална респираторна инсуфицијенција, (астма и бронхијектазије код само 14 пацијената), затим кардиоваскуларни коморбидитети – аритмије, хипертензија, хронично плућно срце, ангина пекторис, срчана инсуфицијенција, дијабетес и остале придружене болести – хипо и хипертиреоза, анемија, вертигинозни синдром, Паркинсонова болест, мијастенија и инсуфицијенција бурега. Посматрајући учесталост свих придружених болести, није било значајне разлике између посматраних група (табела 8). Такође је уочена слична учесталост појаве придружених болести кардиоваскуларног система, дијабетеса и групе осталих болести (табела 8) и за ове болести није потврђен значајан утицај на појаву поновне егзацербације ХОБП-а у посматраној популацији (табела 9 и 10). Незнатно већа учесталост кардиоваскуларних придружених болести је уочена у групи контрола, тј. у групи која своју основну, а и придружене болести чешће контролише у установама примарне здравствене заштите. Аутори претходних истраживања указују да је неопходно активно тражити симптоме и знаке поремећаја кардиоваскуларног система код пацијената који болују од ХОБП-а што обухвата и рутинску употребу софистициранијих и, за услове у којима је наше истраживање спроведено, мање доступних дијагностичких средстава попут магнетне резонанце (163). Могуће је да постоји и до 70% пацијената који болују од ХОБП-а код којих постоје, али

нису откривена придружена срчана обољења (164). Могуће је да су ова обољења чешће препозната у раним стадијумима (најчешће хипертензија) и успешније контролисана у здравственим установама примарног нивоа те да је из тог разлога њихова већа учесталост показана у групи контрола. И ХОБП и кардиоваскуларне придружене болести карактерише присуство хроничне инфламације чији је највероватније кључни медијатор и показатељ повишена вредност CRP-а који не само да може имати утицај на опструкцију у дисајним путевима већ може повећати ризик за настанак кардиоваскуларних болести (165) (166). У нашем истраживању је забележена већа вредност овог биомаркера у групи контрола (табела 5). Такође је у овој посматраној групи уочена незнатно већа учесталост присуства придружених обољења кардиоваскуларног система (табела 8). Када се томе дода и чињеница да је ова група испитаника имала и више година (табела 1), може се закључити да је још један од могућих разлога повишених вредности CRP-а детектованих у овој групи, управо повећана учесталост придружених кардиоваскуларних болести, док би евентуално повећања величине узорка испитаника могло додатно да потврди или оповргне значај присуства ових болести у процени учесталости егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. Према нама доступној литератури нема података који описују утицај гликемије на учесталост егзацербација ХОБП-а. Показано је да повећање нивоа шећера у циркулацији може утицати на дужину болничког лечења погоршања ХОБП-а (94), док су са друге стране, снижене вредности глукозе повезане са компликацијама у току болничког лечења (95). Са повећањем нивоа шећера у крви расте ризик од смртног исхода у току егзацербације ХОБП-а (167), повећава се степен отежаног дисања (158) (168), као и учесталост смртног исхода у периоду од 5 година (166) (169). Нашим резултатима нису показане значајне разлике у вредностима нивоа шећера у крви (табела 7), као ни у учесталости појаве дијабетес мелитуса као придружене болести у посматраним групама пацијената (табела 8). Иако подаци неколико студија указују на везу између дијабетеса и ХОБП-а, у нашој популацији пацијената ова веза није утврђена иако је забележена преваленца дијабетеса (15.6% и 16.4%) у оквирима резултата претходних истраживања где је забележена учесталост ове болести у популацији пацијената који болују од ХОБП-а до 18.7% (170) (171). За разлику од претходних резултата, значајна разлика је уочена у учесталости појаве плућних придружених болести између посматраних група испитаника ($p = 0.021$) (табела 8). Као што је и раније напоменуто, у сврху овог истраживања се под термином респираторни коморбидитети подразумевала акутна и хронична, парцијална и глобална респираторна

инсуфицијенција. Према званичним ГОЛД смерницама акутна респираторна инсуфицијенција је стање које карактерише поремећај парцијалних притисака гасова у артеријској крви и то: $pO_2 < 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg) са или без $pCO_2 > 6.7 \text{ kPa}$ (50 mmHg) (1), тј. присуство хипоксемије са или без хиперкапније. Уколико постоји хиперкапнија, говоримо о глобалној респираторној инсуфицијенцији док се стање без поремећаја парцијалног притиска угљен диоксида означава као парцијална респираторна инсуфицијенција. Утврђено је да парцијални притисак угљен диоксида (pCO_2) има утицај на дужину болничког лечења погоршања ХОБП-а тј. да је вредност овог параметра у корелацији са дужином болничког лечења (172). Уколико је вредност већа од 44 mmHg (173), односно од 45 mm Hg (110) значајно ће се продужити боравак у болници. Ризик од пријема у болницу пацијената који су доживели погоршање ХОБП-а се значајно повећава уколико постоји поремећај у размени гасова и погоршање плућне хемодинамске равнотеже и то уколико је $PaO_2 < 65 \text{ mmHg}$ и $PaCO_2 > 44 \text{ mmHg}$ (126). Закључено је да присуство респираторне инсуфицијенције са хиперкапнијом представља значајан предиктивни фактор за појаву егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију (126). Појава стабилне хиперкапније представља главну компликацију ХОБП-а (174). Као последица промене и процесу размене гасова долази до повећања концентрације водоникових јона (H^+) и настанка респираторне ацидозе тј. хиперкапничне ацидозе. Према Хендерсон Хаселбаховој једначини (Henderson-Hasselbach):

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03pCO_2}$$

јасно је да је главна детерминанта концентрације водонокових јона однос концентрације бикарбоната (HCO_3^-) и парцијалног притиска угљен диоксида (pCO_2) па промена рН вредности зависи од промене концентрације бикарбоната (HCO_3^-) – метаболички поремећај и парцијалног притиска угљен диоксида (pCO_2) – респираторни поремећај. У било ком случају, активирају се компензаторни механизми чија је улога да одрже однос наведених параметара константним. Тако када настане респираторна ацидоза, компензаторни механизам обухвата повећање концентрације бикарбоната, па се у артеријској крви тада може детектовати снижена рН вредност, повећан парцијални притисак угљен диоксида и повећана концентрација бикарбоната као компензаторни механизам. Ацидоза може узроковати слабост срчаног мишића, аритмије, смањење периферног отпора и смањење крвног притиска, слабост респираторних мишића, кахексију, смањење притока крви кроз бубреге, активацију система ренин-ангиотензин,

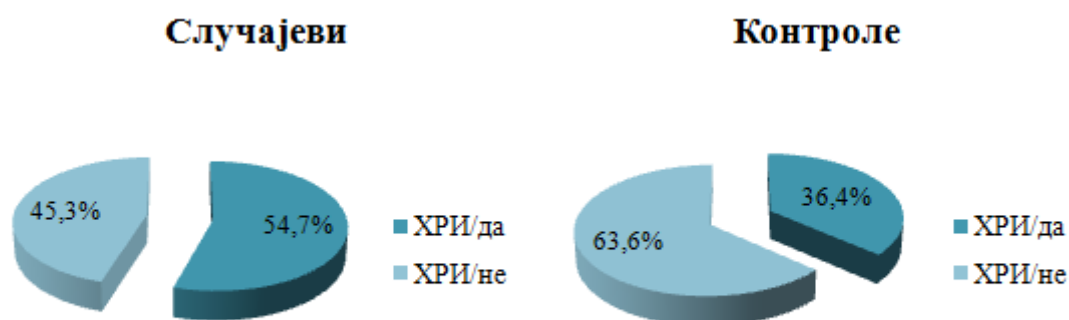
повећanje вредности антидиуретског хормона, атријалног натриуретског пептида и ендотелина 1 (175). Сматра се да ове промене у хормонском статусу могу утицати на повећано задржавање течности и појаву плућне хипертензије, независно од поремећаја функције срчаног мишића. Такође је показано да је снижена рН вредност значајан прогностички фактор преживљавања пацијената који болују од ХОБП-а при чему је учесталост смртног исхода највећа код пацијената код којих је измерена најнижа рН вредност (176) (177). Већа стопа смртности је уочена код пацијената код којих је при пријему у болницу забележена рН вредност нижа од 7.23 (178). У нашем истраживању нису утврђене значајне разлике у вредностима парцијалних притисака угљен диоксида, кисеоника као ни у сатурацији кисеоником (табела 4) између посматраних група. Просечне вредности указују на постојање хипоксије са нешто већим вредностима парцијалног притиска угљен диоксида у групи случајева где је просечна вредност заправо гранична вредност која одређује постојање ацидозе (1). Концентрација бикарбоната је била незнатно већа у групи случајева (табела 7). Просечне вредности овог параметра у обе испитиване групе су биле повишене што указује на активацију компензаторног механизма услед ацидозе. Сатурација хемоглобина кисеоником је била снижена у обе посматране групе. Значајна разлика је уочена у нивоу водоникових јона (табела 7), при чему су просечне рН вредности у границама референтних, а њихов утицај на учесталост појаве егзацербација ХОБП-а није потврђен у анализама логистичке регресије (табела 9 табела 10). Учесталост присуства придружених болести респираторног система је била већа у групи случајева (табела 8). Показан је значајан предикторни утицај овог фактора на појаву погоршања ХОБП-а (табела 10). Забележене вредности парцијалних притисака гасова у артеријској крви и рН вредности, које потврђују присуство респираторне инсуфицијенције (вредност $pO_2 < 8$ kPa) и граничне вредности парцијалног притиска угљен диоксида у групи случајева (pCO_2 6.7+/- 2.2 kPa) уз референтну рН вредност, снижену сатурацију кисеоником и повећану концентрацију бикарбоната су вероватно последица тога што није било података о томе да ли су анализе узете непосредно након пријема у болницу, односно пре примене било какве терапије или узетих лекова било у кућним условима, било по пријему у болницу. Такође није било података о примени терапије кисеоником (механичке вентилације) и њеном могућем утицају на измерене вредности парцијалних притисака гасова артеријске крви, обзиром да је раније у рандомизираним контролисаним студијама показано да употреба механичке вентилације побољшава стање парцијалних притисака гасова и смањује учесталост интубације и смртности у току хоспитализације пацијената који

болују од ХОБП-а и код којих као придружено обољење постоји респираторна ацидоза (179) (180). Такође је указано да употреба кисеоничке терапије у кућним условима повећава ризик од поновног пријема у болницу ових пацијената (180). Претходно наведене чињенице могу објаснити већу учесталост појаве респираторне инсуфицијенције у групи случајева која је забележена у скоро 75% пацијената из ове групе, али без уочених значајних разлика у вредностима парцијалних притисака гасова артеријске крви и засићења хемоглобина кисоником. Накнадно урађеним анализама утврдили смо да је од укупно 156 (89,6%) пацијената код којих је потврђено присуство било које од посматраних придружених болести, учесталост претходно дијагностиковане хроничне парцијалне и хроничне глобалне респираторне инсуфицијенције у достиже скоро 50% тј. укупно 75 пацијената (48,1%). Утврдили смо и значајно већу учесталост појаве ових придружених болести код пацијената у групи случајева ($p = 0.019$) (График 34). Када су спроведене анализе логистичке регресије (табела 17 и табела 18), добили смо сличне резултате као при анализи утицаја учесталости респираторних коморбидитета (табела 9 и табела 10) на појаву погоршања ХОБП-а. Ови резултати указују да је управо присуство хроничне респираторне инсуфицијенције значајан прогностички фактор за процену учесталости појаве егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. У прилог овој хипотези иду и запажања претходних истраживања која указују да је независни предиктор поновног пријема у болницу услед погоршања ХОБП-а хиперкапнија (181) (182). Узимајући у обзир све наведено може се закључити да ће пацијенти који болују од ХОБП-а имати веће изгледе да буду поново хоспитализовани услед погоршања уколико је уз основну болест присутна хронична глобална респираторна инсуфицијенција тј. хипоксемија са хиперкапнијом.

Табела 16. Учесталост појаве хроничне респираторне инсуфицијенције

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|---|------------------|------------------|--|
| Хронична респираторна инсуфицијенција | 35 (54,7%) | 40 (36,4%) | $\chi^2 = 5,539$ $p = 0.019$ |

График 34. Разлика у учесталости присуства хроничне респираторне инсуфицијенције (ХРИ) између испитиваних група



Табела 17. Униваријантна логистичка регресија (ХРИ)

| ВАРИЈАБЛА | ОДНОС МОГУЋНОСТИ (95% ИНТЕРВАЛ ПОВЕРЕЊА) | Р - ВРЕДНОСТ |
|--|---|--------------|
| Хронична респираторна инсуфицијенција | 2,112 (1,128-3,954) | 0,019 |

Табела 18. Мултиваријантна логистичка регресија (ХРИ)

| ВАРИЈАБЛА | ОДНОС МОГУЋНОСТИ (95% ИНТЕРВАЛ ПОВЕРЕЊА) | Р - ВРЕДНОСТ |
|-----------------------|---|--------------|
| Старост, године | 0,946 (0,910-0,983) | 0,005 |
| ДХЛ | 1,131 (1,049-1,219) | 0,001 |
| FEV1/FVC однос (%) | 0,957 (0,926-0,990) | 0,011 |
| ЦРП >10 mg/l | 0,387 (0,185-0,808) | 0,010 |
| Хронична респираторна | 2,326 (1,112-4,867) | 0,025 |

5.6. Трошкови

Претпоставља се да ће до 2030. године ХОБП бити трећи узрок морталитета (65) и болест на седмом месту по утицају на здравствени систем и економију (51). Упркос бројним истраживањима која се спроведе широм света и напорима здравствених система, учесталост смртности пацијената који болују од ХОБП-а је и даље у порасту за разлику од других великих узрочника смрти као што су карциноми или кардиоваскуларне болести (183). ХОБП остаје један од главних здравствених изазова са значајним економским утицајем (184) тј. болест са порастом и директних и индиректних трошкова лечења (158). У Америци је уочен значајан тренд пораста директних трошкова лечења ХОБП-а са 18 милијарди долара у 2002. години на 30 милијарди долара у 2010. години (66) (185). У оквиру Европске Уније укупни директни трошкови лечења ове болести износе до 38,7 милијарди евра (66) (186). У Србији један ХОБП пацијент старије животне доби кошта национални здравствени буџет око 138.000 динара годишње (67). Највећи удео у трошковима лечења пацијената који болују од ХОБП-а имају егзацербације које захтевају хоспитализацију. Сматра се да и до 87% свих трошкова повезаних са лечењем ХОБП-а јесу трошкови болничког лечења (187). Резултати истраживања спроведеног у Холандији су показали да тешка егзацербација која захтева хоспитализацију кошта здравствени систем 1735 евра (69), док је у југоисточном делу Европе висина трошкова егзацербације износи 1765 ± 2139 долара (70). Интересантни су подаци који указују на разлику у трошковима лечења пацијената са тешким егзацербацијама и оних који су били без било каквих егзацербација. У истраживању на преко 200000 пацијената који су праћени непуне 3 године, показано је да трошкови лечења када постоји тешка егзацербација могу бити већи и до 10 пута (72). Укупни трошкови лечења ХОБП-а на годишњем нивоу су директно повезани са присуством придружених обољења (188), док повезаност висине укупних трошкова са степеном опструкције у дисајним путевима и показатељима квалитета живота није показана (189). Пацијенти који поред ХОБП-а имају више придружених болести имају већи ризик да доживе још најмање једну егзацербацију која

захтева болничко лечење (169) са значајно већим трошковима оваквог лечења (190). Поред повећаних троškova који настају у току хоспитализације, показано је да пацијенти који поред ХОБП-а имају придружене болести користе око 50% више лекова који се употребљавају у терапији поремећаја кардиоваскуларног система, скоро два пута више антибиотика и психотропних лекова што додатно повећава укупне трошкове лечења (188). Укупно посматрано, висина троškova лечења ХОБП пацијената са придруженим болестима може бити и до 4,7 пута већа од троškova лечења ХОБП пацијената без придружених болести (189). У исто време трошкови лечења ових пацијената су 3,4 пута већи у поређењу са контролном групом пацијената који немају ХОБП (189). Обзиром да се највећи део ресурса за лечење ХОБП-а користи у третману егзацербација које захтевају хоспитализацију, директни медицински трошкови могу бити репрезентативни при процени укупног износа који треба издвојити при лечењу ових пацијената (67). Сагледавање социјалне компоненте сваког пацијента понаособ и процена индиректних троškova (одсуство са посла, умањена радна способност, превермено пензионисање итд) нису били циљеви нашег истраживања.

Према нама доступној литератури, истраживања која се баве поређењем троškova егзацербација ХОБП-а на територији Србије до сада нису спроведена. У оквиру нашег истраживања спровели смо анализу утрошка новца у сврху употребе лекова у лечењу егзацербација/коморбидитета као и време проведено у болници, број болничких дана у различитим организационим јединицама, утрошак новца за материјал који је употребљен у овом периоду и услуге које су пружене сваком пацијенту понаособ. Све употребљене лекове у току лечења погоршања ХОБП-а смо поделили у две категорије – лекови који делују првенствено на респираторни сиситем (кортикостероиди, краткоделујући бронходилататори, кисеоник, теофилин, прописана превентивна инхалаторна терапија - у ову групу лекова су за потребе овог истраживања сврстане фиксне комбинације инхалаторног кортикостероида и дугоделујућег бронходилататора – флутиказон/салметерол и будезонид/формотерол као и дугоделујући антихолинегрик тиотропиум) (Табела 11) и лекове који делују на придружене болести тј. не делују првенствено на респираторни сиситем - антибиотици (бета лактами, хинолони и група свих употребљених антибиотика), диуретици, антиаритмици, АЦЕ инхибитори и болакори калцијумских канала (Табела 12). Праћено је време проведено у болничким условима у јединици опште, полуинтензивне и јединици интензивне неге као и утрошак новца који је било неопходно издвојити за материјал и пружене услуге пацијентима у току боравка у болници (Табела 13).

Анализом података о трошковима услед употребе лекова којима се првенствено делује на респираторни систем показано је да је значајно више ресурса потребно утрошити у терапији егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току истраживања доживели најмање две хоспитализације у току једне године. Разлике се односе на употребу кортикостероида и теофилинских препарата ($p = 0,013$; $p = 0,007$) (Табела 11). Овакав резултат се могао и предвидети обзиром да су у питању пацијенти са значајнијим смањењем плућне функције (Табела 3) и већом учесталошћу придружених болести управо респираторног система (Табела 8) који су поред тога знатно дуже боравили у болници током лечења посматране егзацербације (Табела 13). У претходним истраживањима висине трошкова лечења пацијената који болују од ХОБП-а показано је да је у Србији један ХОБП пацијент старије животне доби у 2008. години коштао национални здравствени буџет око 138.000 динара (67). У 2008. години средњи курс Националне Банке Србије (НБС) за размену долара био $50.01 \text{ РСД} = 1 \$$. Тада је терапија погоршања ХОБП-а посматрано за целу годину коштала национални здравствени буџет 9986,18 РСД или 199,7\$. Треба напоменути да овај износ не обухвата трошкове терапије придружених болести метаболизма и болести кардиоваскуларног система, затим да је просечан број погоршања у току године који је обухваћен при изради ове студије био 1,45 по пацијенту и да је просечна дужина боравка у болници током погоршања износила 12,84 дана. Уколико се претходно узме у обзир, може се закључити да је терапија једне егзацербације тј. хоспитализације у 2008. години у истој институцији где је и наше истраживање спроведено, износила 6887,02 РСД тј. 137.72 \$ ($9986,18/1,45 \text{ РСД}$ и $199,7/1,45 \$$). Обзиром да је углавном у питању популација пацијената која је доживела најмање два погоршања у току 2008. године, очекивано је да трошкови буду слични трошковима терапије егзацербације пацијената из групе случајева у нашој испитиваној популацији. Када смо упоредили износ трошкова у претходном истраживању са нашим резултатима, заиста смо добили сличне вредности (Табела 19). Дужина болничког лечења у нашој студији у трајању од $13,68 \pm 6.06$ дана (Табела 2) се није значајно разликовала у односу на 12,84 дана колико је просечно трајање хоспитализације које је забележено у претходном истраживању. Према званичном средњем курсу НБС из 2008. године ($50.01 \text{ РСД} = 1 \$$), трошкови добијени у нашој студији би износили 123,12 \$, слично претходно утврђеним трошковима 6887,02 РСД тј. 137.72 \$ (67), а по средњем курсу НБС из 2012. године 91,7 \$ ($67,14 \text{ РСД} = 1 \$$). Ове разлике у вредностима израженим у страниј валути могу се приписати курсним разликама у посматраним годинама. У табели 19 су приказани и трошкови који

обухватају употребу свих лекова у терапији погоршања где нисмо забележили значајну разлику у посматраним групама.

Табела 19. Трошкови употребе појединих група лекова

| ВАРИЈАБЛА | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) | ВРЕДНОСТ ТЕСТА И ЗНАЧАЈНОСТ НУЛТЕ ХИПОТЕЗЕ |
|---|--------------------------|--------------------------|---|
| Трошкови свих употребљених лекова | 16791,67 ± 14147,22 | 13172,07 ± 9883,89 | Z = - 1,359 p = 0,174 |
| Трошкови употребљених лекова у терапији респираторног система | 6157,13 ± 3971,58 | 4785,340 ± 3534,2 | Z = - 2,216 p = 0,027 |

Интересантно је да није било статистички значајне разлике у трошковима услед примене превентивне инхалаторне терапије (Табела 11) иако је процентуално гледано ова терапија значајно чешће прописивана групи случајева (Табела 2). Разлог је вероватно разлика у цени препарата који су сврстани у ову групу као и у дужини примене ових лекова. Цене на велико ових медикамената у 2012. години изражене у динарима биле су:

Табела 20. Листа А1 - Група Р. Лекови који се прописују и издају на обрасцу лекарског рецепта, а који имају терапијску паралелу (терапијску алтернативу) лековима у Листи А

| | | |
|--|--|---|
| флутиказон, салметерол дискус, 1 по 60 доза (100 mcg/doza + 50 mcg/доза) | будесонид, формотерол 1 по 60 доза (80 mcg + 4,5 mcg) | тиотропиум-бромид блистер, 30 по 18 mcg 3.193,00 |
| 2.253,30 | 1.585,40 | |
| флутиказон, салметерол дискус, 1 по 60 доза (250 mcg/доза + 50 mcg/доза) | будесонид, формотерол 1 по 60 доза (160 mcg + 4,5 mcg) | |
| 2.922,50 | 1.943,60 | |
| флутиказон, салметерол дискус, 1 по 60 доза (500 mcg/доза + 50 mcg/доза) | будесонид, формотерол 1 по 60 доза (320 mcg + 9 mcg) | |
| 3.845,80 | 3.662,70 | |

Подаци о дужини примене ове терапије нису у потпуности били доступни у медицинској документацији коју смо обрађивали. Није било статистички значајне разлике у трошковима услед употребе антибиотика (бета лактама, хинолона и свих употребљених антибиотика), диуретика, антиаритмика, АЦЕ инхибитора и болакора калцијумских канала (Табела 12).

Интересантни су и подаци о дужини боравка у болници у току егзацербације и утрошку новца који је било неопходно издвојити. Просечан број дана проведен у болници у току лечења погоршања ХОБП-а који је забележен у претходним истраживањима је различит. У току 1993. године износио је $8,5 \pm 8,2$ дана, 2001. године $6,8 \pm 6,6$ дана (114), да би у периоду од 2006. године до 2010. године износио до 7 дана (191). Трајање болничког лечења прве хоспитализације услед погоршања ХОБП-а код 79% пацијената износи мање од 10 дана (191). Просечна дужина боравка у болници у

току лечења погоршања ХОБП-а периоду од 2010 до 2012 износила је 7 дана при чему су пацијенти били хоспитализовани најкраће 2, а најдуже 30 дана (110). У односу на ове податке, трајање болничког лечења у нашем истраживању било је продужено. Укупно време које су пацијенти провели у болници је било $13,68 \pm 6,06$ дана у групи случајева и $10,58 \pm 4,36$ дана у групи контрола при чему је показана значајна разлика између посматраних група ($p < 0,001$) (Табела 13). Најкраћи боравак у болници пацијената из групе случајева био је 5, а најдужи 40 дана а пацијената из групе контрола 1 и 30 дана. Посматрали смо трајање и трошкове лечења пацијената у јединицама опште, полуинтензивне и интензивне неге (Табела 13). Време проведено у јединицама опште и интензивне неге је било слично, док је значајна разлика између посматраних група испитаника је показана у трајању боравка у јединици полуинтензивне неге: $5,51 \pm 8,87$ дана и $1,84 \pm 4,18$ дана ($p = 0.006$). Самим тим и трошкови лечења егзацербација за време трајања болничког лечења су били различити. У периоду од три године (2010-2012), просечно је било потребно издвојити значајно више средстава за време проведено у болници у току лечења егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току једне године доживели најмање два погоршања и то $31336,68 \pm 19140$ динара у групи случајева и $23650,15 \pm 14956,05$ динара у групи контрола ($p = 0.002$) (Табела 13). Слична је запажено и када је период боравка у јединици полуинтензивне неге у питању - $12875,35 \pm 20742,54$ динара у групи случајева и $4310,62 \pm 9779,78$ динара у групи контрола ($p = 0.006$). Вредности висине ових трошкова прерачунатих у страним валутама по средњем курсу НБС из 2012. године ($67,14$ РСД = 1\$ и $60,55$ РСД = 1 EUR) су приказане у табели 21.

Табела 21. Упоредни приказ трошкова за време болничког лечења погоршања ХОБП-а изражено у различитим валутама

| | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) |
|-----|-------------------------|-------------------------|
| РСД | $31336,68 \pm 19140$ | $23650,15 \pm 14956,05$ |
| \$ | $466,74 \pm 285,08$ | $352,25 \pm 222,76$ |
| EUR | $517,53 \pm 316,1$ | $390,59 \pm 247$ |

Трошкови боравка испитаника у јединици полуинтензивне јединице су приказани у табели 22. Може се закључити да је у просеку потребно издвојити укупно 7686,53 динара тј. 114,48 \$ / 126,94 EUR више за време болничког лечење погоршања ХОБП-а једног пацијента који има веће изгледе да доживи још најмање једну егзацербацију у току једне године. Слично, за боравак у јединици полуинтензивне неге 8564,73 динара односно 127,56 \$ / 141,45 EUR више у односу на испитаника који има мањи ризик да доживи додатна погоршања у периоду од годину дана.

Табела 22. Упоредни приказ трошкова лечења погоршања ХОБП-а у јединици полуинтензивне неге изражено у различитим валутама

| | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) |
|-----|-------------------------|-------------------------|
| РСД | 12875,35 ± 20742,54 | 20742,54 |
| \$ | 191,77 ± 308,94 | 64,2 ± 145,66 |
| EUR | 212,64 ± 342,57 | 71,19 ± 161,51 |

При процени укупних трошкова лечења погоршања ХОБП-а и при њиховом упоређивању између посматраних група, такође је уочено да је значајно више средстава потребно издвојити за лечење погоршања ХОБП-а која захтевају хоспитализацију пацијената који су доживели најмање још једну егзацербацију у току једне године (Табела 23). Укупно посматрано потребно је издвојити 10608,6 РСД тј. 158,01 \$ тј. 175,2 EUR више за лечење погоршања ХОБП-а испитаника који припада групи случајева. Под укупним трошковима су се у овом истраживању подразумевали трошкови боравка у болници, свих употребљених лекова, материјала и пружених услуга.

Табела 23. Упоредни приказ укупних трошкова лечења погоршања ХОБП-а изражено у различитим валутама

| | СЛУЧАЈЕВИ (N=64) | КОНТРОЛЕ (N=110) |
|--|-------------------------|-------------------------|
|--|-------------------------|-------------------------|

| | | |
|-----|-------------------|------------------|
| PCД | 80034.1 ± 36823.7 | 69425,5 ± 34083 |
| \$ | 1192,05 ± 548,46 | 1034,04 ± 507,64 |
| EUR | 1321,78 ± 608,15 | 1146,58 ± 562,89 |

У табели 24 приказане су разлике у просечној вредности висине средстава које треба издвојити у току лечења погоршања ХОБП-а једног између посматраних група испитаника тј. колико више је потребно издвојити новца за лечење погоршања пацијената из групе случајева.

Табела 24. Разлике трошкова у лечењу погоршања ХОБП-а испитаника изражено у различитим валутама

| | Време проведено у болници | Време проведено у јединици полуинтензивне неге | Укупни трошкови |
|-----|----------------------------------|---|------------------------|
| PCД | 7686,53 | 8564,73 | 10608 |
| \$ | 114,48 | 127,56 | 158,01 |
| EUR | 126,94 | 141,45 | 175,2 |

Висина утрошеног новца за употребљени материјал и за пружене услуге при посматраној хоспитализацији није била значајно различита међу пацијентима посматраних група (Табела 13). Наши резултати указују да ће се значајно већа средства утрошити у лечењу погоршања пацијената који припадају групи случајева тј. групи пацијената који имају придружена обољења респираторног система. Ови пацијенти ће провести дуже времена у болници односно у јединици полуинтензивне неге и њихово стање ће захтевати значајно већу употребу лекова који се првенствено користе у терапији респираторног система (Табела 19), а самим тим и значајно веће ресурсе.

6. ЗАКЉУЧАК

У овом истраживању које је дизајнирано по моделу студије типа случај-контрола и које је примарни циљ био анализа фактора ризика који доприносе настанку егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију као и анализа директних трошкова лечења погоршања, показано је следеће:

- 1) Један од фактора који може имати значајан утицај на учестост појаве погоршања ХОБП-а је старост пацијената. У нашем истраживању је показано да старост представља протективни фактор настанка погоршања ХОБП-а тј. пацијенти који су старији за једну годину имају за 4,6% мање шансе да доживе најмање још једну егзацербацију која захтева хоспитализацију у току наредних годину дана.
- 2) Период боравка пацијената у болници у току лечења погоршања ХОБП-а значајно утиче на појаву поновне егзацербације. Можемо закључити да се са повећањем трајања болничког лечења погоршања ХОБП-а за један дан, ризик од појаве најмање још једне егзацербације у току наредних годину дана повећава за 12,8%.
- 3) Популација пацијената која има мање година, а значајно ниже вредностима FEV1, FVC и FEV1/FVC ће имати веће шансе да доживи најмање још једну егзацербацију у току наредних годину дана. Посматрајући само вредност FEV1/FVC, може се рећи да ће пацијентима којима се вредност овог параметра повећа за 1 имати за 4,5% мањи ризик да доживе егзацербацију ХОБП-а у наредних годину дана тј. да је вредност FEV1/FVC протективни фактор настанка погоршања ХОБП-а.
- 4) Вредност концентрације CRP-а мерена у току саме хоспитализације у фази погоршања болести може имати утицај на појаву поновне егзацербације ХОБП-а која захтева хоспитализацију. Једино је за вредност CRP-а >10mg/l показано да има

протективну предикторну вредност при процени појаве поновних егзацербација ХОБП-а.

- 5) Присуство респираторних придружених болести тј. акутне и хроничне, парцијалне и глобалне респираторне инсуфицијенције је снажан фактор ризика за настанак егзацербација ХОБП-а које захтевају хоспитализацију. Посебно се као предиктивни фактор издваја присуство хроничне респираторне инсуфицијенције што значи да ће пацијенти који болују од ХОБП-а имати знатно већи ризик да буду поново хоспитализовани услед погоршања уколико је уз основну болест присутна хронична глобална респираторна инсуфицијенција тј. хипоксемија са хиперкапнијом.
- 6) Највећи удео у трошковима лечења пацијената који болују од ХОБП-а имају егзацербације које захтевају хоспитализацију. Значајно више ресурса је потребно за лечење егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току једне године доживели најмање две хоспитализације у току једне године посебно у смислу употребе кортикостероида и теофилинских препарата.
- 7) У периоду од три године (2010-2012), просечно је било потребно издвојити 7686,53 РСД више за време проведено у болници у току лечења егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току једне године доживели најмање два погоршања
- 8) У периоду од три године (2010-2012), просечно је било потребно издвојити 8564,73 РСД више за време проведено у јединици полуинтензивне неге у току лечења егзацербације ХОБП-а пацијената који су у току једне године доживели најмање два погоршања
- 9) При процени укупних трошкова лечења погоршања ХОБП-а (трошкови боравка у болници, свих употребљених лекова, материјала и пружених услуга) и при њиховом упоређивању између посматраних група, такође је уочено да је потребно издвојити просечно 10608 РСД више за лечење погоршања ХОБП-а која захтевају хоспитализацију пацијената који су доживели најмање још једну егзацербацију у току једне године.

-
- 10) Пушачки стаж обе групе пацијената испитиване популације није показао битан утицај на учесталост појаве егзацербација ХОБП-а која захтевају хоспитализацију, али треба истаћи да је био изнад 35 пакло година. Плански приступ и активности у смислу превенције, престанка и одвикавања од конзумирања дувана су неопходни.
 - 11) Неопходне су стратегије којима би се смањила учесталост појаве егзацербација ХОБП-а и које могу допринети побољшању квалитета живота пацијената
 - 12) Утврђивање фактора ризика који значајно утичу на појаву погоршања ХОБП-а и предузимање адекватних мера може помоћи у смањењу учесталости појаве егзацербација ХОБП-а, побољшању квалитета живота пацијената и смањењу директних трошкова лечења.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org>
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006; (3):523-32
3. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180(1):3-10.
4. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60(8):645-51
5. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*. 2005; 366(9480):104-6.
6. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004; 126(1):59-65
7. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Ingebrigtsen TS, Nordestgaard BG. Socioeconomic Status and Prognosis of COPD in Denmark. *COPD*. 2014; 11(4):431-7.
8. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2012;17(3):395-401
9. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010; 65(1):14-20
10. Zeng G, Sun B, Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity. *Respirology*. 2012; 17(6):908-12

-
11. Salvi SS, Barnes PJ . Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers . *Lancet* . 2009; 374(9691):733-43
 12. Vozoris NT, O'Donnell DE. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J*. 2012; 19(3):18–24.
 13. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med*. 2008; 102(5):642–50.
 14. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9:723-33
 15. Kumar M, Phougat N, Ruhil S, Dhankhar S, Balhara M, Chhillar AK. Genomics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Exploring the SNPs of Protease-Antiprotease Pathway. *Curr Genomics*. 2013; 14(3):204-13.
 16. Campos MA, Lascano J. α 1 Antitrypsin deficiency: current best practice in testing and augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2014; 8(5):150-61
 17. Olfert IM, Malek MH, Eagan TM, Wagner H, Wagner PD. Inflammatory cytokine response to exercise in alpha-1-antitrypsin deficient COPD patients 'on' or 'off' augmentation therapy. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:106.
 18. Stone RA, Lowe D, Potter JM, Buckingham RJ, Roberts CM, Pursey NJ. Managing patients with COPD exacerbation: does age matter? *Age Ageing*. 2012; 41(4):461-8.
 19. Bustamante-Formosel A, De Miguel Yanes JM, Duffort-Falco, MMunoz J. Mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Am J Emerg Med*. 2007; 25(5):515-22

-
20. Hasegawa K, Tsugawa Y, Tsai CL, Brown DF, Camargo CA Jr. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2010; 15:40
 21. Jordan RE, Hawker JI, Ayres JG et al. Effect of social factors on winter hospital admission for respiratory disease: a case-control study of older people in the UK. *Respir Med.* 2007; 58(551):400-2
 22. Corrao S, Santalucia P, Argano C, Djade CD, Barone E, Tettamanti M et al. Gender-differences in disease distribution and outcome in hospitalized elderly: Data from the REPOSI study. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(7):617-23
 23. Papaioannou AI, Bania E, Alexopoulos EC, Mitsiki E, Malli F, Gourgoulisanis KI. Sex discrepancies in COPD patients and burden of the disease in females: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9:203-13
 24. De Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):891-7
 25. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):693-718
 26. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, Jones PW, Ferguson GT, Calverley PMA 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(3):317-22.
 27. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009; 33(5):1165-85.

-
28. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008; 134(4):808-14.
 29. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J*. 2011; 37(2):264-72
 30. Abu Hassan H, Abd Aziz N, Hassan Y, Hassan F. Does the duration of smoking cessation have an impact on hospital admission and health-related quality of life amongst COPD patients? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9:493-8.
 31. Papadopoulos G, Vardavas CI, Limperi M, Linardis A, Georgoudis G, Behrakis P. Smoking cessation can improve quality of life among COPD patients: validation of the clinical COPD questionnaire into Greek. *BMC Pulm Med*. 2011; 11:13
 32. Godtfredsen NS, Lam TH, Hansel TT, et al. COPD-related morbidity and mortality after smoking cessation: status of the evidence. *Eur Respir J*. 2008;32:844–853.
 33. Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? *Respir Med*. 2007;101(11):2395-401.
 34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356(8):775-89.
 35. Donohue JF, Singh D, Kornmann O, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Safety of indacaterol in the treatment of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6:477-92.

-
36. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):155-62.
 37. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008; 3(1):127-36.
 38. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med.* 2008; 102(11):1511-20.
 39. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013; 42(6):1484-94.
 40. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300(20):2407-16.
 41. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7:CD002991.
 42. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009; 169(3):219-29.
 43. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, Hagan G, Willits LR, Riley JH et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest.* 2011;139(3):505-12.

-
44. Doherty DE, Tashkin DP, Kerwin E, Knorr BA, Shekar T, Banerjee S et al. Effects of mometasone furoate/formoterol fumarate fixed-dose combination formulation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results from a 52-week Phase III trial in subjects with moderate-to-very severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:57-71
 45. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9:CD006829.
 46. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta₂-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 10 and 11:CD003794.
 47. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374(9691):685-94.
 48. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374(9691):695-703
 49. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 365(8):689-98.
 50. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007; 29(6):1224-38.
 51. Blasi F, Cesana G, Conti S, Chiodini V, Aliberti S, Fornari C et al. The clinical and economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cohort of hospitalized patients. *PLoS One.* 2014; 9(6):e101228.

-
52. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J*. 2008; 31(2):416-69
53. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(22):2355-65
54. Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, Marston L, Seemungal TA, Strachan DP et al. Wedzicha JA. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax*. 2011; 66(7):591-6.
55. Hurst J, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R. et al Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(12):1128-38
56. Wan E, DeMeo D, Hersh C, Shapiro S, Rosiello R, Sama S. et al. Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiratory Medicine*. 2011; 105(4):588-94
57. Merinopoulou E, Raluy-Callado M, Ramagopalan S, MacLachlan S, Khalid JM. COPD exacerbations by disease severity in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 ;11:697-709
58. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(4):332.
59. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary

and secondary care. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/guidance-chronic-obstructive-pulmonary-disease>

60. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax*. 2005; 60(9):713-7
61. Alía I, de la Cal MA, Esteban A, Abella A, Ferrer R, Molina FJ et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med*. 2011; 171(21):1939-46
62. Walters JA, Wang W, Morley C, Soltani A, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (10):CD006897.
63. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD010257.
64. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2008; 133(3):756-66.
65. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):209.
66. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013; 5:235-45.

-
67. Lazic Z, Gajovic O, Tanaskovic I, Milovanovic D, Atanasijevic D, Jakovljevic M. GOLD Stage Impact on COPD Direct Medical Costs in the Elderly. *Health Behav & Pub Health* 2012; 2(3): 1-7.
68. Menn P, Leidl R, Holle R. A lifetime Markov model for the economic evaluation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30(9):825-40.
69. Hoogendoorn M, Kappelhoff BS, Overbeek JA, Wouters EF, Rutten-van Mólken MP. Which long-acting bronchodilator is most cost-effective for the treatment of COPD? *Neth J Med*. 2012; 70(8):357-64
70. Ornek T, Tor M, Altın R, Atalay F, Geredeli E, Soylu O et al. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Sci*. 2012; 9(4):285-90.
71. Hertel N, Kotchie RW, Samyshkin Y, et al. Cost-effectiveness of available treatment options for patients suffering from severe COPD in the UK: a fully incremental analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7:183-199.
72. Yu AP, Yang H, Wu EQ, et al. Incremental third-party costs associated with COPD exacerbations: a retrospective claims analysis. *J Med Econ*. 2011; 14:315-323.
73. Abudagga A, Sun SX, Tan H, Solem CT. Exacerbations among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population: an administrative claims data analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013; 8:175-85
74. Parikh R, Shah TG, Tandon R. COPD exacerbation care bundle improves standard of care, length of stay, and readmission rates. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:577-83

-
75. Brusse-Keizer M, van der Palen J, van der Valk P, Hendrix R, Kerstjens H. Clinical predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2011; 5(4):227-34.
 76. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:369–74.
 77. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, Martinez-Camblor P, Soriano JB, Agusti AG, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respir Med* 2009; 103(3):373-8.
 78. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350:1005–12.
 79. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20–8.
 80. Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, Pelegriano NR, Lucheta PA, Godoy I. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2010; 339(1):10-4.
 81. Motegi T, C Jones R, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R. et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *International Journal of COPD*. 2013; 8:259-71.
 82. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:1189-95
 83. Ozyilmaz E, Kokturk N, Teksut G, Tatlicioglu T. Unsuspected risk factors of frequent exacerbations requiring hospital admission in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2013; 67(7):691-7.

-
84. Hersh C, Hokanson J, Lynch D, Washko G, Make B, Crapo J, et al. Family History Is a Risk Factor for COPD. *Chest* 2011; 140(2):343–50.
 85. Wilson BJ, Qureshi N, Santaguida P, et al. Systematic review: family history in risk assessment for common diseases. *Ann Intern Med.* 2009; 151 (12): 878 -85
 86. Jurado Gamez B, Feu Collado N, Jurado Garcia JC, Garcia Gíl F, Munoz Gomariz E, Jimenez Murillo L, et al. Home intervention and predictor variables for rehospitalization in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(1):10-4
 87. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest.* 2007; 132:1748–55.
 88. Baker CL, Zou KH, Su J. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8:551-9.
 89. Beeh K, Glaab T, Stowasser S et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res.* 2013; 14:116.
 90. Bahadori K, FitzGerald JM, Levy RD , Fera T, Swiston J. Risk factors and outcomes associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization. *Can Respir J.* 2009; 16(4):e43-9
 91. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carre P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135(4):975-82.
 92. Sharif R, Parekh TM, Pierson KS, Kuo YF, Sharma G. Predictors of early readmission among patients 40 to 64 years of age hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(5):685-94
 93. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev.* 2010;19(116):113-8

-
94. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J.* 2013; 43(6):721-4.
 95. Kasirye Y, Simpson M, Mamillapalli CK, Epperla N, Liang H, Yale SH. Association between blood glucose level and outcomes in patients hospitalized for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *WMJ.* 2013; 112(6):244-9.
 96. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(1):53-60.
 97. Dahl M, Nordestgaard BG. Markers of early disease and prognosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009; 4:157-67.
 98. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2011; 12:146.
 99. Markoulaki D, Kostikas K, Papatheodorou G et al. Haemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med* 2011; 22(1):103-7.
 100. Alcazar B, Garcia-Polo C, Herrejon A, Ruiz LA, de Miguel J, Ros JA, et al. Factors associated with hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease *Arch Bronconeumol.* 2012; 48(3):70-6.
 101. Husebø GR, Bakke PS, Aanerud M, Hardie JA, Ueland T, Grønseth R et al. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease--results from the Bergen COPD cohort study *PLoS One.* 2014; 9(10):e109721.

-
102. Kerkhof M, Freeman D, Jones R, Chisholm A, Price DB; Respiratory Effectiveness Group. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:2439-50
 103. Liu D, Peng SH, Zhang J, Bai SH, Liu HX, Qu JM. Prediction of short term re-exacerbation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:1265-73
 104. Chen Y, Li Q, Johansen H. Age and sex variations in hospital readmissions for COPD associated with overall and cardiac comorbidity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 and 13(3):394-9.
 105. Make BJ, Eriksson G, Calverley PM, Jenkins CR, Postma DS, Peterson S et al. A score to predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:201-9.
 106. Connolly MJ, Lowe D, Anstey K, Hosker HS, Pearson MG, Roberts. Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Effect of age related factors and service organisation. *Thorax.* 2006;61(10):843-8.
 107. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57(2):137-41.
 108. Agboado G, Peters J, Donkin L. Factors influencing the length of hospital stay among patients resident in Blackpool admitted with COPD: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2012; 2(5):e000869.
 109. Incalzi RA, Pedone C, Onder G, Pahor M, Carbonin PU, GIFA. Predicting length of stay of older patients with exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Aging* 2001; 13(1):49-57.

-
110. Diamantea F, Kostikas K, Bartziokas K, Karakontaki F, Tsikrika S, Pouriki S et al. Prediction of hospitalization stay in COPD exacerbations: the AECOPD-F score. *Respir Care*. 2014; 59(11):1679-86.
 111. Wang Y, Stavem K, Dahl FA, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9:99-105
 112. Roche N, Rabbat A, Zureik M, Huchon G. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in emergency departments: predictors of outcome. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16(2):112-7
 113. Gaude GS, Rajesh BP, Chaudhury A, Hattiholi J. Outcomes associated with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disorder requiring hospitalization. *Lung India*. 2015; 32(5):465-72
 114. Säynäjäkangas O, Kinnunen T, Tuuponen T, Keistinen T. Length of stay and interval to readmission in emergency hospital treatment of COPD. *Age Ageing*. 2004; 33(6):567-70.
 115. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. An association between length of stay and co-morbidity in chronic airway limitation. *Int J Quality Health Care* 2000; 12(1):41-6
 116. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002; 57(9):759-64

-
117. Anzueto A, Miravittles M, Ewig S, Legnani D, Heldner S, Stauch K. Identifying patients at risk of late recovery (8 days) from acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Respir Med* 2012; 106(9):1258-67
118. Calverley PM, Postma DS, Anzueto AR, Make BJ, Eriksson G, Peterson S, Jenkins CR. Early response to inhaled bronchodilators and corticosteroids as a predictor of 12-month treatment responder status and COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 ;11:381-90
119. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:653-61
120. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847-52
121. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study *Eur Respir J*. 2012; 39(1):38-45
122. Bowler RP, Kim V, Regan E, Williams A, Santorico SA, et al. Prediction of acute respiratory disease in current and former smokers with and without COPD. *Chest*. 2014; 146(4):941-50.
123. Garcia-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, Antó JM, 2001, EFRAM Investigators. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med*.; 164(6):1002-7.
124. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O, Mitrouska I, Chrysofakis G, Samiou M, Siafakas NM. Is there any correlation between the ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions? *Respir Med* 2004; 98(2):178-83
-

-
125. Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52:67–71.
 126. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158–164.
 127. McAllister DA, Wild SH, MacLay JD, Robson A, Newby DE, MacNee W et al. Forced expiratory volume in one second predicts length of stay and in-hospital mortality in patients undergoing cardiac surgery: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2013; 8(5):e6456.
 128. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax*. 2005; 60(10):842-7
 129. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Celli BR, Lopez-Varela MV, Montes de Oca M, Muiño A et al. Reliability of FEV1/FEV6 to diagnose airflow obstruction compared with FEV1/FVC: the PLATINO longitudinal study. *PLoS One*. 2013;8(8):e67960
 130. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319–338.
 131. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest*. 2009; 135(4):991-8
 132. Prats E, Tejero E, Pardo P, Gavilán A, Galera R, Donado JR et al. Prognostic Value of the Six-Second Spirometry in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort Study. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0140855.

-
133. Karadag F, Kirdar S, Karul AB, Ceylan E. The value of C reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(2):104-8
134. Jing Z, Chun C, Ning S, Hong Z, Bei H, Wan-Zhen Y. Systemic Inflammatory Marker CRP Was Better Predictor of Readmission for AECOPD Than Sputum Inflammatory Markers. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52(3):138-44
135. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(3):250-5.
136. Pinto-Plata VM, Müllerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and nonsmokers. *Thorax.* 2006; 61:23–8.
137. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, Celli BR, Casanova C. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J.* 2006; 27:902–7.
138. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, et al. Systemic inflammation and lung function in young adults. *Thorax* 2007; 62:1064-8.
139. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004, 59:574-80.
140. Liu SF, Wang CC, Chin CH, Chen YC, Lin MC. High value of combined serum C-reactive protein and BODE score for mortality prediction in patients with stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47(9):427-32.

-
141. de Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Córdoba-Lanús E, Muros de Fuentes M, Aguirre-Jaime A, Celli BR. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*. 2008; 133:1336–43.
 142. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, et al. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2473–2478.
 143. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007; 29(3):527-34.
 144. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61(10):849-53.
 145. Chang C, Zhu H, Shen N, Han X, Chen Y, He B. Utility of the combination of serum highly-sensitive C-reactive protein level at discharge and a risk index in predicting readmission for acute exacerbation of COPD. *J Bras Pneumol*. 2014; 40(5):495-503.
 146. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1008–11.
 147. Engstrom G, Segelstrom N, Ekberg-Aronsson M, Nilsson PM, Lindgarde F, Lofdahl CG: Plasma markers of inflammation and incidence of hospitalizations for COPD: results from a population-based cohort study. *Thorax* 2009; 64:211-215.
 148. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF, COSMIC study group: Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008; 133:350-7.

-
149. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:826–30.
150. Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, et al. Interaction of alveolar macrophages and airway epithelial cells following exposure to particulate matter produces mediators that stimulate the bone marrow. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27:34–41
151. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(5):1256-76.
152. Deng ZC, Zhao P, Cao C, Sun SF, Zhao F, Lu CY, C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease.. *Exp Ther Med*. 2014; 7(2):443-6.
153. Dahl M, Vestbo J, Zacho J, Lange P, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG C reactive protein and chronic obstructive pulmonary disease: a Mendelian randomisation approach. *Thorax*. 2011; 66(3):197-204.
154. Hansell A, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22:809–14.
155. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(10):982-8.
156. Tsiligianni IG, Kosmas E, Van der Molen T, Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr Drug Targets*. 2013; 14(2):158-76.

-
157. Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, et al. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014; 14(1):102.
158. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:95-109.
159. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009; 7(4):357–63.
160. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(2):155–61.
161. Sin D D, Wu L, Man S F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127(6):1952-9.
162. Rennard S I. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2(1):94-100.
163. Rutten FH, Vonken EJ, Cramer MJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging to identify left-sided chronic heart failure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J.* 2008; 156(3):506–12.
164. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2(1):8–11.
165. Brekke PH, Omland T, Smith P, Søyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalised for COPD exacerbation. *Respir Med.* 2008; 102(9):1243-7.

-
166. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009; 34(2):380–6.
167. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006; 61(4):284-9
168. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M, Köhler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 1998; 26(11):1824–8.
169. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010 and 80(2):112–9.
170. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA, 2007, TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax*.; 62(5):411–5.
171. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2008; 63(6):487–92.
172. Nowiński A, Kamiński D, Korzybski D, Stokłosa A, Górecka D. The impact of comorbidities on the length of hospital treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011; 79(6):388-96.
173. Villalta J, Sequeira E, Cereijo AC, Siso A, de la Sierra A. Factors predicting a short length of stay for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin* 2005; 124(17):648-50.
-

-
174. Kregenow D. A, Rubenfeld G. D, Hudson L. D, Swenson E. R. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Critical Care Medicine* 2006; 34:1–7.
175. Bruno CM, Valenti M. Acid-base disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiological review. *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012:915150.
176. W. S. H. Guy, N. Hakimian, and S. M. Santiago, “Hypercapnic respiratory failure in COPD patients. Response to therapy. *Chest.* 2000; 117:169–77.
177. Budweiser S, Jorres R. A, T. Riedl et al. Predictors of survival in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure receiving noninvasive home ventilation. *Chest.* 2007; 131:1650–8.
178. Ucgun I, Oztuna F, Dagli C. E, Yildirim H, Bal C. Relationship of metabolic alkalosis, azotemia and morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnia. *Respiration.* 2008; 76:270–4.
179. Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a prospective multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931–5.
180. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax.* 2004; 59:1020-5.
181. Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, Quintana S, Rodriguez Carballeira M, Heredia JL, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2006; 73:311-7.

-
182. Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM*. 2010; 103(11):817-29.
183. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2011. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd>.
184. Valente S, Pasciuto G, Bernabei R, Corbo GM. Do we need different treatments for very elderly COPD patients? *Respiration*. 2010; 80(5):357–68.
185. Pasquale MK, Sun SX, Song F, Hartnett HJ, Stemkowski SA. Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:757-64
186. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality: 2009 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2009. http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/2009_ChartBook.pdf
187. Doos L, Uttley J, Onyia I, Iqbal Z, Jones PW, Kadam UT. Mosaic segmentation, COPD and CHF multimorbidity and hospital admission costs: a clinical linkage study. *J Public Health (Oxf)*. 2014; 36(2):317-24
188. Halpin DM, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease: the disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3(7):619–23.
189. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med*. 2000; 160(17):2653–8.
190. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27(3):627–43

-
191. Harries TH, Thornton HV, Crichton S, Schofield P, Gilkes A, White PT. Length of stay of COPD hospital admissions between 2006 and 2010: a retrospective longitudinal study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10:603-11.