

ВЛИЯНИЕ НА ЧЕСТИТЕ ЕКЗАЦЕРБАЦИИ ВЪРХУ ПРОТИЧАНЕТО НА ХОББ

В. Костадинова¹, Й. Радков¹, Т. Стоева², Д. Митева¹

Учебно-научен сектор по белодробни болести и алергология,
Медицински университет – Варна¹
Катедра по микробиология и вирусология,
Медицински университет – Варна²

Резюме

Цел: Да се оцени влиянието на честите екзацербации върху някои параметри на ХОББ при високо рискови пациенти.

Материали и методи: Проведено е едногодишно, проспективно, наблюдационно проучване, включващо 120 пациента с ХОББ и висок риск от екзацербации (групи C и D според GOLD 2014). 70 от тях са чести екзацербатори (≥ 2 обостряния годишно).

Резултати: Честите екзацербации, в сравнение с нечестите, се асоциират със: значимо по-засегната белодробна функция (ФЕО1 – 1.16 L срещу 1.59 L ($p=0.003$) и ФВК – 2.30 L срещу 2.95 L ($p=0.003$)); по-изразени симптоми (CAT 26 срещу 18 точки, $p=0.001$; mMRC 2.31 срещу 1.63; $p=0.001$); по-ограничен физически капацитет (6MWD 341 срещу 393 метра; $p=0.046$); по-лошо качество на живот (SGRQ – 65.81 срещу 45.12 точки; $p=0.001$). Годишният спад на ФЕО1 е незначимо по-малък при честите екзацербатори – 105 ml, в сравнение с нечестите екзацербатори – 116 ml. Рискът за чести екзацербации е най-голям при болните с бронхиектазии (OR 3.320; 95% CI 1.309-8.424), последвано от наличието на КТ данни за булозен емфизем (OR 2.639; 95% CI 0.568-12.254) и съпътстващия захарен диабет (OR 2.523; 95% CI 0.750-8.486).

Заключение: Честите екзацербации на ХОББ са асоциирани с по-лоша белодробна функция, по-изразени симптоми, по-нисък физически капацитет и по-лошо качество на живот.

Ключови думи: ХОББ, високо рискови пациенти, чести екзацербации.

IMPACT OF FREQUENT EXACERBATIONS ON THE COURSE OF COPD

V. Kostadinova¹, Y. Radkov¹, T. Stoeva², D. Miteva¹

Department of Pulmonary Diseases and Allergology,
Medical University – Varna¹

Department of Microbiology and Virology,
Medical University – Varna²

Abstract

Aim: To assess the influence of frequent exacerbations on some parameters of COPD in high risk patients.

Materials and Methods: This was an one-year prospective observational study involving 120 patients with COPD and a high risk of exacerbations (groups C and D, GOLD 2014). 70 of them were frequent exacerbators (≥ 2 exacerbations per year).

Results: In comparison with infrequent exacerbations, frequent exacerbations were associated with significantly affected lung function (FEV1 – 1.16 L v/s 1.59 L ($p=0.003$) and FVC – 2.30 L v/s 2.95 L ($p=0.003$)); more pronounced symptoms (CAT – 26 v/s 18 points; $p=0.001$; mMRC – 2.31 v/s 1.63; $p=0.001$); more limited exercise capacity (6MWD – 341 v/s 393 meters; $p=0.046$); worse quality of life (SGRQ score – 65.81 v/s 45.12 points; $p=0.001$). The annual FEV1 decline did not show significant difference between the two groups – 105 ml in frequent compared with 116 ml in infrequent exacerbators. The risk for frequent exacerbations was greatest in patients with bronchiectasis (OR 3.320; 95% CI 1.309-8.424), followed by the presence of CT data for bullous emphysema (OR 2.639; 95% CI 0.568-12.254) and concomitant diabetes mellitus (OR 2.523; 95% CI 0.750-8.486).

Conclusion: Frequent exacerbations of COPD were associated with worse lung function, more pronounced symptoms, lower physical capacity and poorer quality of life.

Keywords: COPD, high risk patients, frequent exacerbations.

Въведение

През последните години все по-често се правят опити за фенотипизиране на ХОББ с цел да се персонализира лечението на болните. Един от фенотиповете е този, характеризиращ се с чести екзацербации, който е независим от тежестта на заболяването и сравнително стабилен във времето (9). Терминът „чести екзацербатори“ се използва за първи път през 1998 в британско проучване за влиянието на обострянията върху качеството на живот при ХОББ, за да обозначи болните с 3 или повече обостряния за година (16). В следващи проучвания долната граница за чести екзацербации се намалява до 2 годишно (9). До момента е известно, че честите обостряния са свързани с по-голяма възраст, влошено качество на живот (SGRQ), по-висок BODE индекс и поотделно с три от четирите му компонента (понижен ФЕО1, по-изразен задух и понижен физически толеранс, т.е. по-малко изминати метри при 6-минутния тест с ходене – 6МТХ) (16), по-изразено бронхиално възпаление (2), по-бързо влошаване на белодробната функция (20), по-чести хоспитализации (9), а от там и повече медицински разходи (14) и нарастване на смъртността (17).

Цел

Целта на настоящото изследване е да оцени влиянието на честотата на екзацербациите върху някои параметри на ХОББ при високо рискови пациенти.

Материали и методи

Проведено е едногодишно, проспективно, обсервационно проучване, включващо 120 пациента с ХОББ и висок риск от екзацербации (групи С и D според GOLD 2014). Чести екзацербатори (≥ 2 обостряния годишно) са 70 от участниците. Данните са обработени със статистически пакет за персонален компютър SPSS Version 17. Количествените променливи са отразени като средна (mean) стойност и стандартно отклонение (SD); качествените променливи са отразени като брой (n) и честота (%) на случаите. За сравняване на две групи се използва Т-теста на Student. Пропорциите са сравнени с χ^2 -тест (Fisher's exact test). Шансът за настъпване на дадено събитие е отразен като съотношение на шансовете (odds ratio – OR) и 95% доверителен интервал (confidence interval (CI) – 95%). При всички сравнения за статистически значимо се приема $p < 0.05$.

Резултати

В изследваната група преобладават мъжете – 81.7%. Средната възраст е 64 години. Над 90% от изследваните са пушачи (бивши или настоящи). Честите екзацербатори са със значимо по-голяма давност на ХОББ в сравнение с нечестите (7.7 години срещу 3.4 години; $p = 0.001$). Останалите демографски характеристики на сравняваните пациенти са сходни (табл. 1).

Introduction

In the last years more attempts were made for phenotyping COPD in order to personalize patients' treatment. One of the phenotypes is characterized by frequent exacerbations. It is independent of the severity of the disease and is relatively stable over time (9). The term "frequent exacerbators" was first used in 1998 in a British COPD study on the impact of exacerbations on quality of life to refer patients with 3 or more exacerbations per year (16). In subsequent studies the lower limit of frequent exacerbations was reduced to 2 per year (9). It is known that frequent exacerbations are associated with increased age, worse quality of life (SGRQ), higher BODE index and separately with three of its four components (lower FEV1, more pronounced dyspnoea and reduced physical tolerance measured by a distance achieved in 6-minute walking test – 6MWT) (16), more pronounced bronchial inflammation (2), more rapid deterioration in lung function (20), more frequent hospitalizations (9), and increased medical costs (14) and mortality (17).

Aim

To assess the influence of frequent exacerbations on some parameters of COPD in high risk patients.

Materials and methods

This was an one-year prospective observational study involving 120 patients with COPD and high risk of exacerbations (groups C and D, GOLD 2014). 70 of them were frequent exacerbators (≥ 2 exacerbations per year). Statistical analysis was made with statistical program SPSS Version 17. Quantitative variables were reported as mean and standard deviation (SD); qualitative variables were presented as number (n) and frequency (%) of cases. Student T-test was used to compare two groups and χ^2 -test (Fisher's exact test) to compare proportions. The chance of occurrence of an event was measured by odds ratio (odds ratio – OR) and 95% CI (confidence interval – 95%; CI). For all comparisons $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

The study group was dominated by men – 81.7%. The mean age was 64 years, 90% of the studied patients were former or current smokers. Frequent exacerbators had a significantly longer duration of COPD compared with infrequent exacerbators (7.7 years v/s 3.4 years; $p = 0.001$). The other demographic characteristics of the compared patients were similar (table 1).

Табл. 1. Демографска структура на изследваните пациенти.

		Общо (средно±SD) (n=120)	Чести екзацербатори (n=70)	Нечести екзацербатори (n=50)	p
Пол	Мъже	98 (81.7%)	55 (78.6%)	43 (86%)	
	Жени	22 (18.3%)	15 (21.4%)	7 (14%)	
Възраст (години)		63.74±8	62.9±8	64.6±8	NS
ИТМ (кг/м ²)		26.08±6.12	25.9±6.1	26.1±6.0	NS
Тютюнопушачи	Непушачи	10 (8.3%)	7 (10%)	3 (6%)	NS
	Бивши пушачи	53 (44.2%)	33 (47.1%)	20 (40%)	NS
	Настоящи пушачи	57 (47.5%)	30 (42.9%)	27 (54%)	NS
Пакето-години			43	44	NS
Давност на ХОББ (години)		5.8±6	7.7±6.4	3.4±4.6	0.001

Table 1. Demographic structure of the studied patients.

		All (mean±SD) (n=120)	Frequent exacerbations (n=70)	Infrequent exacerbations (n=50)	p
Gender	Men	98 (81.7%)	55 (78.6%)	43 (86%)	
	Women	22 (18.3%)	15 (21.4%)	7 (14%)	
Age (years)		63.74±8	62.9±8	64.6±8	NS
BMI (kg/m ²)		26.08±6.12	25.9±6.1	26.1±6.0	NS
Smokers	Never	10 (8.3%)	7 (10%)	3 (6%)	NS
	Former	53 (44.2%)	33 (47.1%)	20 (40%)	NS
	Current	57 (47.5%)	30 (42.9%)	27 (54%)	NS
Pack-years			43	44	NS
COPD duration (years)		5.8±6	7.7±6.4	3.4±4.6	0.001

Двете анализирани групи пациенти имат сходна честотата на придружаващите заболявания, като сърдечно-съдовите (ССЗ) слабо превалят при нечестите, а захарният диабет (ЗД) – при честите екзацербатори (табл. 2). Признаци на хронично белодробно сърце се установяват при 43% (n=30) от честите екзацербатори и 20% (n=10) от нечестите, (p=0.004). Съпътстващи бронхиектазии са доказани чрез високоразделителна компютърна томография (ВРКТ) при 45% (n=32) от честите и 20% (n=10) от нечестите екзацербатори, (p=0.009).

Both analyzed patient groups had similar frequency of the concomitant diseases. Cardiovascular diseases (CVD) affects more infrequent exacerbators while diabetes mellitus (DM) – frequent exacerbators (table 2). Signs of chronic cor pulmonale had 43% (n=30) of frequent exacerbators and 20% (n=10) of infrequent exacerbators (p=0.004). High resolution computed tomography (HRCT) data of accompanying bronchiectasis were found at 45% (n=32) of frequent and 20% (n=10) of infrequent exacerbators (p=0.009).

Табл. 2. Придружаващи заболявания.

	Чести екзацербатори (n=70)	Нечести екзацербатори (n=50)	p
Коморбидитет	63 (88.7%)	46 (92.2%)	NS
Сърдечно-съдови заболявания (ССЗ)	55 (78.6%)	44 (88%)	NS
Захарен диабет (ЗД)	13 (18.6%)	7 (14%)	NS
Мозъчно-съдова болест (МСБ)	11 (15.7%)	8 (16%)	NS

Table 2. Concomitant diseases.

	Frequent exacerbations (n=70)	Infrequent exacerbations (n=50)	p
Co-morbidity	63 (88.7%)	46 (92.2%)	NS
Cardiovascular diseases (CVD)	55 (78.6%)	44 (88%)	NS
Diabetes mellitus (DM)	13 (18.6%)	7 (14%)	NS
Cerebrovascular disease	11 (15.7%)	8 (16%)	NS

От придружаващите заболявания захарният диабет в най-голяма степен повишава шанса за чести екзацербации – OR 2.523 (95% CI 0.750-8.486). МСБ (OR 1.056) и ССЗ (OR 0.789) на практика не оказват влияние върху честотата на обострянията (OR са близо до 1). Освен това относителният риск за чести екзацербации (≥ 2 годишно) се повишава значимо при наличие на съпътстващи бронхиектазии (OR 3.320; 95% CI 1.309-8.424) и КТ данни за булезен емфизем (OR 2.639; 95% CI 0.568-12.254).

Белодробна функция: При пациентите с чести екзацербации белодробната функция е значимо по-засегната в сравнение с нечестите – абсолютните стойности на ФЕО1 (1.16 L срещу 1.59 L; $p=0.003$) и ФВК (2.30 L срещу 2.95 L; $p=0.003$), както и процентното им съотношение спрямо предвидените за съответния болен стойности, са по-ниски (табл. 3 и 4). Разликите се запазват и след една година (табл. 3 и 4).

Diabetes was the comorbidity that largely increased the chance of frequent exacerbations – OR 2.523 (95% CI 0.750-8.486). Cerebrovascular (OR 1.056) and cardiovascular diseases (OR 0.789) did not affect the frequency of exacerbations (OR-s were close to 1). Furthermore, the relative risk for frequent exacerbations (≥ 2 year) increases significantly in the presence of bronchiectasis (OR 3.320; 95% CI 1.309-8.424) and CT data of bullous emphysema (OR 2.639; 95% CI 0.568-12.254).

Pulmonary function: Patients with frequent exacerbations had worse lung function in comparison with patients with infrequent exacerbations – FEV1 (1.16 L v/s 1.59 L, respectively; $p=0.003$) and FVC (2.30 L v/s 2.95 L, respectively; $p=0.003$) (table 3 and 4).

Табл. 3. Средни стойности на форсирания експираторен обем за 1-вата секунда (ФЕО1).

	Чести екзацербации	Нечести екзацербации	p
ФЕО1 при включване (L)	1.16	1.59	0.003
ФЕО1 % при включване	43.2	54.4	0.003
ФЕО1 I-ва година (L)	1.06	1.47	0.004
ФЕО1 % I-ва година	39.6	52.4	0.011

Table 3. Mean values of forced expiratory volume in 1 second (FEV1).

	Frequent exacerbations	Infrequent exacerbations	p
FEV1 at baseline (L)	1.16	1.59	0.003
FEV1 % at baseline	43.2	54.4	0.003
FEV1 at year 1 (L)	1.06	1.47	0.004
FEV1 % at year 1	39.6	52.4	0.011

Табл. 4. Средни стойности на форсирания витален капацитет (ФВК).

	Чести екзацербации	Нечести екзацербации	p
ФВК при включване (L)	2.30	2.95	0.003
ФВК % при включване	65.7	80.3	0.008
ФВК I-ва година (L)	2.09	2.85	0.005
ФВК % I-ва година	61.8	76.6	0.009

Table 4. Mean values of forced vital capacity (FVC).

	Frequent exacerbators	Infrequent exacerbators	p
FVC at baseline (L)	2.30	2.95	0.003
FVC % at baseline	65.7	80.3	0.008
FVC at year 1 (L)	2.09	2.85	0.005
FVC % at year 1	61.8	76.6	0.009

Съотношението ФЕО1/ФВК е сходно при пациентите независимо от броя на обострянията: 50.4 при честите и 53.9 при нечестите екзацербатори ($t=-1.626$; $p=NS$). При проследяване стойностите са сходни: съответно 50.7 срещу 51.6 през първата година ($t=-0.845$; $p=NS$).

Средната промяна на ФЕО1 за годината на проследяване е спад с 111 ml. Установихме несигнификантна разлика в спада на ФЕО1 в зависимост от честотата на обострянията. Той е по-малък при честите екзацербатори – 105 ml (3.1%) в сравнение с нечести екзацербатори – 116 ml (3.6%) ($p=NS$). **Средната промяна на ФВК за първата година на проследяване** е спад със 160 ml. При честите екзацербатори – спад с 210 ml (3.9%), а при нечестите екзацербатори – спад със 100 ml (3.6%) ($p=NS$).

Спадът на ФЕО1 и ФВК е по-голям при настоящите пушачи (съответно 137 ml и 172 ml) в сравнение с непушачите и бившите пушачи (съответно 45 ml и 160 ml). Разликите са статистически достоверни само за ФЕО1 ($p=0.043$). Промяната на ФЕО1 е зависима и от тежестта на ограничение на въздушния поток. Пациентите с по-изразена бронхиална обструкция имат по-малък годишен спад във ФЕО1 – при стадий 2 по GOLD спадът е 109 ml, при стадий 3 – 96 ml, и при стадий 4 – 72 ml (фиг. 1).

Фиг. 1. Годишна промяна на ФЕО1 в зависимост от изходната степен на бронхиалната обструкция според GOLD.



Пациентите с чести обостряния са с по-изразени симптоми (CAT 26 срещу 18 точки; $p=0.001$) и по-тежък задух (**mMRC** средно 2.31 срещу 1.63; $p=0.001$) в сравнение с нечестите екзацербатори (фиг. 2). С изразен задух (**mMRC** ≥ 2) са 80% от честите и 55% от нечестите екзацербатори ($p=0.009$). Качеството на живот, оценено с въпросника на клиниката „Св. Георги“ (**SGRQ**) е клинично значимо (средна разлика 21 точки) и статистически ($p=0.001$) е с по-тежко засягане при честите екзацербатори (фиг. 2).

Едногодишната динамика на симптомите и качеството на живот е с тенденция за влошаване при честите и при нечестите екзацербатори: CAT – нарастване съответно с 2.27 и 0.94 точки; mMRC – нарастване с 0.23 и 0.08 точки; SGRQ – нарастване с 3.39 и 0.06 точки ($p=NS$).

FEV1/FVC ratio was similar in patients regardless of the number of exacerbations: 50.4 in frequent and 53.9 in infrequent exacerbators ($t=-1.626$; $p=NS$). After a year the values were similar: 50.7 v/s 51.6 ($t=-0.845$; $p=NS$).

The mean annual change in FEV1 was decline of 111 ml. There was no difference in annual decline in dependence to exacerbation frequency – 105 ml (3.1%) in frequent and 116 ml (3.6%) in infrequent exacerbators ($p=NS$). **The mean change in FVC in the first year of follow-up** was decline with 160 ml – 210 ml (3.9%) in frequent and 100 ml (3.6%) in infrequent exacerbators ($p=NS$).

The decline in FEV1 and FVC was greater in current smokers (respectively 137 ml and 172 ml) in comparison with non-smokers and former smokers (respectively 45 ml and 160 ml). The differences were statistically significant for FEV1 only ($p=0.043$). The change in FEV1 is dependent on the severity of airflow limitation – patients with more severe obstruction had a smaller annual decline in FEV1. At GOLD stage 2 decline was 109 ml, stage 3 – 96 ml, stage 4 – 72 ml (fig. 1).

Fig. 1. Annual changes in FEV1 depending on the baseline airflow limitation according to GOLD.



Patients with frequent exacerbations had more pronounced symptoms (CAT 26 v/s 18 points; $p=0.001$) and more severe breathlessness (**mMRC** 2.31 versus 1.63; $p=0.001$) compared to infrequent exacerbators (fig. 2). Severe shortness of breath (**mMRC** ≥ 2) had 80% of the frequent and 55% of infrequent exacerbators ($p=0.009$). Quality of life assessed by St. George Respiratory Questionnaire (**SGRQ**) was clinically (mean difference 21 points) and statistically ($p=0.001$) more severely affected in frequent exacerbators (fig. 2).

The one-year trend of symptoms and quality of life show a deterioration in both groups: CAT – an increase of 2.27 and 0.94 points; mMRC – an increase of 0.23 and 0.08 points; SGRQ – an increase of 3.39 and 0.06 points, respectively ($p=NS$).

Фиг. 2. Симптоми и качество на живот при високорискови пациенти с ХОББ.

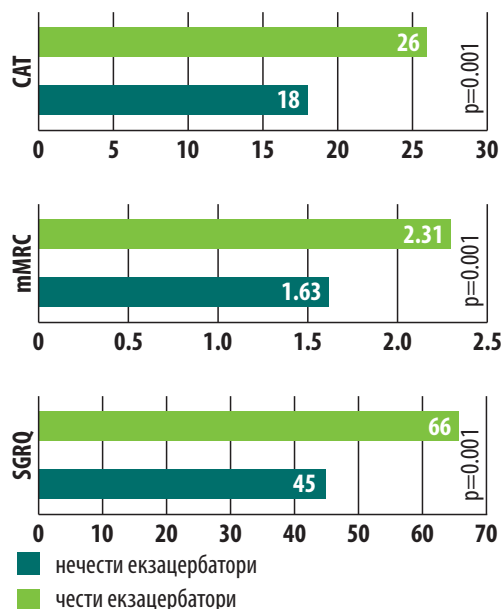
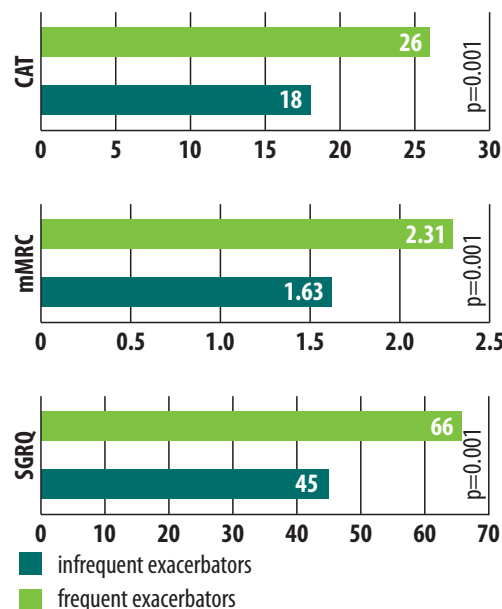


Fig. 2. Symptoms and quality of life in high risk patients with COPD.



Симптомните пациенти (CAT \geq 10 точки) имат сходна степен на бронхиална обструкция (ФЕО1 като % от предвиденото) в сравнение с тези без изразени симптоми (CAT<10 точки) (фиг. 3), което потвърждава, че не само ниските белодробните функционални показатели са отговорни за оплакванията на болните.

Patients with more symptoms (CAT \geq 10 points) had a similar degree of airway obstruction (FEV1 % predicted) compared to low symptomatic patients (CAT<10) (fig. 3) so worse pulmonary function were not only responsible for patients' complaints.

Фиг. 3. Средна стойност на CAT при високорискови пациенти в зависимост от симптомите.

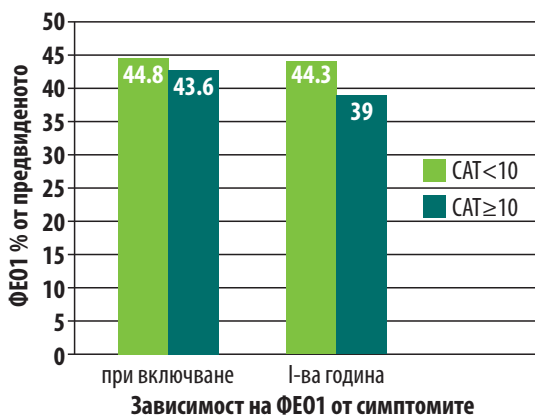
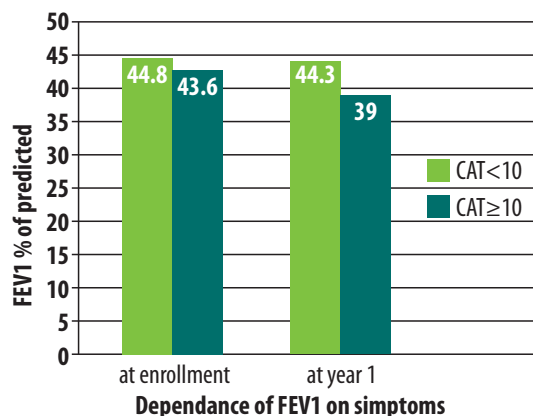


Fig. 3. CAT in high risk patients depending on the symptoms.



Физически капацитет: Честотата на екзацербациите повлиява значимо физическия капацитет на изследваните болни – тези с чести обостряния изминават по-малко разстояние на 6-минутния тест с ходене (6MTX) (341 m) в сравнение с нечестите екзацербатори (393 m) (p=0.046). При пациентите с чести обостряния средното изминато разстояние намалява с 27.5 метра за година, а при нечестите екзацербатори се увеличава с 2.9 метра за година. Тази разлика е статистически сигнификантна (t=2.750; p=0.041).

Physical capacity: Frequency of exacerbations significantly affects the physical capacity of the studied patients – those with frequent exacerbations achieved less distance in the 6-minute walking test (6MWT) (341 m) compared with infrequent exacerbators (393 m) (p=0.046). In patients with frequent exacerbations average distance decreased by 27.5 meters per year while in infrequent exacerbators increases by 2.9 meters per year. This difference is statistically significant (t=2.750; p=0.041).

BODE индекс: Комплексният показател BODE е изчислен за всеки пациент при включване в проучването и на първата година от проследяването. Средните му стойности нарастват от 4.20 при включване до 4.59 през първата година. Честите екзацербатори имат значимо по-висока стойност на този показател (5.11 срещу 2.91; p=0.001). BODE индексът има добра прогностична стойност за смъртен

BODE index: Complex BODE index was calculated for each patient at enrollment and at the first year of follow-up – average values increased from 4.20 to 4.59. Frequent exacerbators had a significantly higher value of this indicator (5.11 against 2.91; p=0.001). BODE index had good predictive value for death – the basal values were higher in non-survivors (n=2) – 7.6, compared

изход. Базалните стойности са по-високи при починалите пациенти (n=2) – 7.6 в сравнение с преживелите – 3.89.

Потенциално патогенни микроорганизми (ППМ) в храчка при стабилно състояние (изследвани са 49 пациента) се изолират при 25% от болните без предшестващи екзацербации, 33% от болните с 1 екзацербация и 37% от болните с 2 или повече екзацербации (p=NS).

Обсъждане

В проучването ECLIPSE за чести екзацербации се приемат 2 или повече годишно – определение, което използвахме и ние. През първата година на ECLIPSE 30% от проучваните (n=543) са имали чести, а 70% (n=1289) – редки екзацербации. През втората година 24% (n=431) променят категорията си – 39% (n=210) от честите и 17% (n=221) от нечестите екзацербатори (p<0.001) (5). След едногодишно проследяване на нашите пациенти 54.1% от честите и 7.3% от нечестите екзацербатори преминават в другата категория. Преминаването от нечест в чест екзацербатор е свързано с по-лош изходен физически капацитет (6MTX 264.5 метра срещу 402 метра; p<0.01). Не установихме посочените от Donaldson и сътр. по-лоши базални резултати за ФЕО1, mMRC, CAT и SGRQ при преминаването от нечест в чест екзацербатор (5).

Фактът, че 44.9% от честите екзацербатори при включване в проучването ни не попадат в тази група след едногодишно наблюдение, свързване с по-близкото им проследяване, по-честото демонстриране на инхалаторна техника. Подобни резултати и благоприятно влияние на честия мониторинг върху обострянията на ХОББ цитират и Calverli и сътр. в проучвания с Roflumilast, където 59.2% от болните с 2 или повече екзацербации в предходната година, които получават плацебо, нямат чести обостряния в годината на наблюдение (3).

До момента са установени множество разнообразни фактори, асоциирани с чести екзацербации, което вероятно се дължи на използването на различни дефиниции за обостряне и за чест екзацербатор, разнородност на проучваните популации, както и разнообразните дизайн и методи за анализ на данните. Нашите резултати показват, че от придружаващите заболявания единствено ЗД допринася за чести обостряния (OR 2.523). Повишената честота на екзацербациите при пациенти със ЗД се потвърждава от литературни данни и на други автори (8). Добре известен е фактът, че пациентите със ЗД са предразположени към инфекции, които от своя страна се честа причина за обостряне на ХОББ.

Фактори, асоциирани с годишния спад на ФЕО1, са пушаческия статус (7) и честите екзацербации (6), въпреки че има проучвания, които не откриват зависимост между влошаването на белодробната функция и честотата на обострянията (13). Ние установихме по-бързо понижаване на ФЕО1 при настоящи пушачи (137 ml за година) в сравнение с непушачите и бившите пушачи (45 ml за година) (p=0.043). Съществува и изследване

with survivors – 3.89.

Potentially pathogenic microorganisms (PPMs) in sputum at steady state (49 patients were tested) was isolated in 25% of patients without prior exacerbations, 33% of patients with 1 exacerbation and 37% of patients with 2 or more exacerbations (p=NS).

Discussion

The ECLIPSE study define frequent exacerbations as 2 or more for a year – a definition that we also used. In the first year of ECLIPSE 30% of the studied patients (n=543) had frequent and 70% (n=1289) – rare exacerbations. In the second year 24% (n=431) change its category – 39% (n=210) to frequent and 17% (n=221) to infrequent exacerbaters (p<0.001) (5). One year follow-up of our patients led to change of category in 54.1% of the frequent and 7.3% of the infrequent exacerbaters. Switching from infrequent to frequent exacerbations was associated with worse physical capacity (6MWT 264.5 m v/s 402 m; p<0.01). We did not find the mentioned by Donaldson et al. worse basal results of FEV1, mMRC, CAT and SGRQ in the transition from infrequent to frequent exacerbaters (5).

We related the fact that 44.9% of frequent exacerbaters at enrollment were not in this group after one year of follow-up to closer monitoring of these patients and demonstration of inhalation technique. Similar results and a favorable impact of frequent monitoring on exacerbations of COPD found Calverli et al. in studies with Roflumilast where 59.2% of the patients with 2 or more exacerbations in the previous year, who received placebo, had no frequent exacerbations in the year of observation (3).

The presence of wide variety of factors associated with frequent exacerbations is probably due to use of different definitions of exacerbation and frequent exacerbaters, heterogeneity of the study populations and various design and methods of data analysis. Our results show that only diabetes mellitus contributes to frequent exacerbations (OR 2.523). Increased frequency of exacerbations in patients with diabetes was confirmed by other authors (8). Well-known fact is that patients with DM are prone to infections which are a common cause of COPD exacerbations.

Factors associated with the annual decline in FEV1 were smoking status (7) and frequent exacerbations (6), although there are studies that found no correlation between the deterioration of lung function and the rate of exacerbations (13). We found a rapid decline in FEV1 in current smokers (137 ml per year) compared with non-smokers and former smokers (45 ml per year) (p=0.043). There was also a study of the Bulgarians in the region of Pleven with severe

на българската популация, проведено в региона на град Плевен при болни с тежка и много тежка ХОББ, което също намира по-голям спад на белодробната функция при пушачи (1). Относно влиянието на честотата на екзацербациите в нашата група болни не се установи разлика в годишния спад на ФЕО1 (105 ml при честите и 116 ml при нечестите екзацербатори). Подобни резултати получава в свое проучване Suzuki, чиято изследвана популация със среден годишен брой обостряния 0.78 (за сравнение в нашата група средният брой обостряния е 1.95) има среден спад на ФЕО1 за година 32 ml и разликата при болните с до една екзацербация и тези с 2 или повече екзацербации е 3 ml (18).

По литературни данни годишният спад на ФЕО1 намалява с увеличаване степента на бронхиалната обструкция – от 35 ml при GOLD II до 25 ml при GOLD IV според проучването ECLIPSE (20). Обратно пропорционалната зависимост между тежестта на бронхиалната обструкция и понижението на ФЕО1 е наблюдавана и в други две големи проучвания UPLIFT и TORCH. В 4-годишното проучване UPLIFT средният годишен спад на ФЕО1 е 41 ml, като намалява от 49 ml в стадий II, 38 ml стадий III и 23 ml в стадий IV (19). За TORCH цифрите са съответно 60 ml, 56 ml и 34 ml (10). В нашето проучване при стадий 2 по GOLD спадът на ФЕО1 е 109 ml, при стадий 3 – 96 ml, и при стадий 4 – 72 ml. Въпреки по-голямата загуба на белодробна функция при анализиранияте от нас пациенти, тенденцията повтаря тази в цитираните по-горе проучвания.

Степента на бронхиална обструкция има слаба корелация със симптомите и качество на живот на болните с ХОББ (11). И при нашите пациенти не се установи разлика в степента на ограничение на въздушния поток при пациенти с малко или с изразени симптоми според CAT. Анализ на пациенти от Lung Health Study доказва, че пациентите с по-ниска изходна белодробна функция (измерена чрез съотношението ФЕО1/ФВК) имат по-бърз спад на ФЕО1 (7). Ние не установихме значима разлика – при пациенти с изходно съотношение ФЕО1/ФВК <50% годишният спад на ФЕО1 е 87 ml, а при изходно ФЕО1/ФВК ≥50% – спадът е със 102 ml ($t=-0.281$; $p=NS$).

Компютърната томография (КТ) е все по-използвана при пациенти с ХОББ за диференциална диагноза с други заболявания, както и за фенотипизиране. Търсят се асоциации между компютър-томографски промени и белодробни функционални показатели, протичане и прогноза на заболяването. В проучване на Jairim et al. тежкият емфизем (HR 4.6; 95% CI 3-7) и значителното задебеляване на бронхиалната стена (HR 5.9; 95% CI 3.4-10.5) са КТ промени най-значимо увеличаващи риска за последващи екзацербации, асоциирани с хоспитализация или смърт. Тежките бронхиектазии не се асоциират със значимо повишен риск от неблагоприятни събития (HR 1.5; 95% CI 0.9-1.5) (15). В противовес на това нашите данни показват трикратно повишен шанс за чести обостряния при наличие на съпътстващи бронхиектазии, независимо от тежестта им (OR 3.320; 95% CI 1.309-8.424),

and very severe COPD which also found greater decline in lung function in smokers (1). We did not find impact of the frequency of exacerbations on the annual decline in FEV1 (105 ml in frequent and 116 ml in infrequent exacerbaters). Similar results were obtained in a study of Suzuki in population with an average annual number of exacerbations 0.78 (in comparison in our group the mean number of exacerbations was 1.95) (18). He found an average decline in FEV1 of 32 ml per year and difference in patients with no or one exacerbation and those with 2 or more exacerbations was 3 ml (18).

According to the literature the annual decline of FEV1 decreases with increasing degree of airway obstruction – from 35 ml in GOLD 2 to 25 ml in GOLD 4 (ECLIPSE study) (20). Inverse correlation between the severity of bronchial obstruction and decline in FEV1 was observed in two other large studies – UPLIFT and TORCH. In the 4-year UPLIFT study the average annual decline in FEV1 was 41 ml – from 49 ml in stage 2, 38 ml in stage 3 and to 23 ml in stage 4 (19). In TORCH the values were respectively 60 ml, 56 ml and 34 ml (10). In our study at GOLD 2 stage decline in FEV1 was 109 ml, at stage 3 – 96 ml, and stage 4 – 72 ml. Despite the greater loss of pulmonary function in the patients analyzed by us this trend repeated in the above-cited studies.

The degree of airflow limitation has a low correlation with the symptoms and quality of life of patients with COPD (11). In our patients we did not find any difference in the degree of airflow limitation in patients with less or pronounced symptoms according to CAT. Analysis of patients from the Lung Health Study demonstrated that patients with lower basal lung function (measured by the FEV1/FVC ratio) had a more rapid decline in FEV1 (7). We found no significant difference – in baseline FEV1/FVC <50% annual decline in FEV1 was 87 ml and in baseline FEV1/FVC ≥50% the FEV1 decline was 102 ml. ($t=-0.281$; $p=NS$).

CT scan is increasingly used in patients with COPD for differentiating other diseases as well as for phenotyping. Associations between CT changes and pulmonary function tests, course and prognosis of the disease are demanded. In a study of Jairim et al. severe emphysema (HR 4.6; 95% CI 3-7) and the significant thickening of the bronchial wall (HR 5.9; 95% CI 3.4-10.5) were most significant CT changes that increase the risk for subsequent exacerbations associated with hospitalization or death. Severe bronchiectasis was not associated with significantly increased risk of adverse events (HR 1.5; 95% CI 0.9-1.5) (15). In contrast, our data show a three-fold increased chance of frequent exacerbations in the presence of accompanying bronchiectasis regardless of their severity (OR 3.320; 95% CI 1.309-8.424), and the presence of bullous emphysema (OR 2.639; 95% CI 0.568-12.254).

както и при наличие на булозен емфизем (OR 2.639; 95% CI 0.568-12.254).

Честотата на бронхиектазиите при изследваните от нас болни с ХОББ е 35% (по литературни данни варира между 29% и 56.7% (12)). По-засегнати са пациентите с чести екзацербации спрямо тези без (45% срещу 20%), като същите болни имат и значимо понижена белодробна функция.

При пациенти с ХОББ наличието на емфизем, доказан чрез КТ (OR 2.47; 95% CI 1.28-4.76) и възрастта са предиктори за клинично значимо намаляване на изминатото разстояние на 6МТХ (4). При нашите пациенти възрастта над 70 години (25 болни) също увеличава съществено шанса за клинично значим спад на 6МТХ (OR 2.400; 95% CI 0.239-24.063). Относно наличието на КТ данни за емфизем влиянието върху спада на физическия капацитет е по-малко (OR 1.750; 95% CI 0.306-10.022).

Заклучение

Честите екзацербации на ХОББ са асоциирани с по-лоша белодробна функция, по-изразени симптоми, по-нисък физически капацитет и по-лошо качество на живот. Въпреки липсата на значима промяна във функционалните белодробни показатели и симптомите на пациентите, след едногодишно наблюдение честите екзацербации имат значимо влошен физически капацитет. Наличието на съпътстващи бронхиектазии и захарен диабет повишава риска от чести обострения.

Книгопис:

References:

1. Павлов П, Иванов Я, Глоговска П, Попова Ц, Борисова Е. Среден годишен спад на ФЕО1 при пациенти с тежка и много тежка ХОББ лекувани с инхалаторни кортикостероиди. Торакална медицина 2009, 1 (2): 29 – 32.
2. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA: Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000, 55:114 – 120.
3. Calverley PM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685 – 94.
4. Díaz A, Pinto-Plata V, Hernández C, et al. Emphysema and DLCO predict a clinically important difference for 6MWD decline in COPD. *Respir Med* 2015; 109 (7): 882 – 889.
5. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, et al. Factors Associated With Change in Exacerbation Frequency in COPD. *Respiratory Research*. 2013;14(79).
6. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 2002; 57(10): 847 – 852.
7. Drummond MB, Hansel NN, Connett JE, et al. Spirometric Predictors of Lung Function Decline and Mortality in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1301 – 1306.
8. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 369 – 374.
9. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128 – 38.
10. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PMA, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59.
11. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880 – 887.
12. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Catalan-Serra P, Agramunt-Lerma M, Ballestin-Vicente J, Perpina-Tordera M. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest* 2011; 140: 1130 – 1137.
13. Nishimura M, Makita H, Nagai K, et al; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(1):44 – 52.
14. O'Brien JA, Ward AJ, Jones MK, et al. Utilization of health care services by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2003; 97: Suppl. A, S53 – S58.
15. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(1): 28 – 33.
16. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 pt 1): 1418 – 1422.
17. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 2005; 60(11): 925 – 931.
18. Suzuki M, Makita H, Ito YM, et al. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *ERJ* 2014; 43 (5): 1289 – 1297.
19. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543 – 1554.
20. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 1184 – 1192.

The frequency of bronchiectasis in our COPD patients was 35% (according to the literature it varies between 29% and 56.7% (12)). More affected were patients with frequent exacerbations compared to those without (45% v/s 20%). These patients had significantly reduced lung function too.

In patients with COPD the presence of emphysema on CT (OR 2.47; 95% CI 1.28-4.76) and age are predictors of clinically significant reduction in distance of the 6MWT (4). In our patients, age 70 or more (n=25), it also increased the chance of a clinically significant decline in 6MWT (OR 2.400; 95% CI 0.239-24.063). The presence of CT data of emphysema had less impact on the physical capacity decline (OR 1.750; 95% CI 0.306-10.022).

Conclusion

Frequent exacerbations of COPD are associated with worse lung function, more pronounced symptoms, lower physical capacity and poorer quality of life. Frequent exacerbators have significantly deteriorated physical capacity despite the lack of significant change in lung function, and symptoms after one year of observation. Coexisting bronchiectasis and diabetes increase the risk of frequent exacerbations.

Кореспонденция

Д-р Ваня Костадинова, дм
Учебно-научен сектор по
белодробни болести и алергология
Медицински Университет – Варна
ул. "Професор Марин Дринов" 55
Варна 9002

Correspondence

Vania Kostadinova, MD, PhD
Department of Pulmonary
Diseases and Allergology
Medical University – Varna
55 "Professor Marin Drinov" Str.
9002 Varna

e-mail:

vanya.stefanova@mu-varna.bg
v_vanqkostadinova@abv.bg