

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.233-002.2+616.24-007.63 (043.2)

ALEXANDRU CORLĂTEANU

**BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ
ÎN ABORDARE MULTIDIMENSIONALĂ**

321.01 – BOLI INTERNE (PULMONOLOGIE)

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultanți științifici:

Victor BOTNARU,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Om Emerit

Nikos SIAFAKAS,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

Universitatea din Creta, Grecia

Autor:

Alexandru CORLĂTEANU

CHIȘINĂU, 2019

© Corlăteanu, Alexandru, 2019

CUPRINS

ADNOTARE	6
АННОТАЦИЯ	7
SUMMARY.....	8
LISTA TABELELOR.....	9
LISTA FIGURILOR.....	13
LISTA ABREVIERILOR.....	15
INTRODUCERE	18
1 EVALUARE MULTILATERALĂ A BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE (REVISTA LITERATURII).....	29
1.1 ASPECTE ISTORICE ÎN BPOC	29
1.1.1 Definiții.....	29
1.1.2 Clasificarea clasică a BPOC	29
1.2 PARAMETRII PENTRU EVALUAREA BPOC	30
1.2.1 Anemia	31
1.2.2 Biomarkerii	31
1.2.3 Markerii moleculari.....	32
1.2.4 Markeri radiologici.....	34
1.2.5 Somnul.....	34
1.2.6 Efectele sistemice și comorbiditățile BPOC	37
1.3 NOI CĂI DE EVALUARE A BPOC.....	43
1.3.1 Sistemul ABCD în clasificarea GOLD	44
1.3.2 Indicii multidimensionali.....	47
1.3.3 Fenotiparea BPOC.....	48
1.3.4 Fenotipuri clasice ale BPOC.....	51
1.3.5 Fenotipuri noi de BPOC	53
1.3.6 Diseasome-ul	56

1.3.7	Panelul de control al BPOC	57
1.4	IMPACTUL CLASIFICĂRILOR BPOC ASUPRA TRATAMENTULUI.....	58
1.5	Concluzii la Capitolul 1	61
2	MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGARE	62
2.1	Designul studiului	62
2.2	Metodele de investigare	65
2.3	Metodele statistice de prelucrare.....	70
2.3.1	Metaanaliza	71
2.4	Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice	74
2.5	Concluzii la Capitolul 2	75
3	PARAMETRII CLINIC RELEVANȚI INDEPENDENȚI PENTRU STRATIFICAREA BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE	76
3.1	Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu	76
3.2	Caracteristica pacienților cu BPOC în funcție de gen.....	85
3.3	Caracteristica pacienților cu BPOC în funcție de mediu	88
3.4	Evaluarea sensibilității și specificității diferitelor chestionare (CAT, CCQ, SGRQ) pentru stratificarea BPOC	92
3.5	Evaluarea prevalenței comorbidităților și asocierii lor cu parametrii clinici și funcționali	106
3.6	Concluzii la Capitolul 3	111
4	HETEROGENITATEA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ ȘI POSIBILITĂȚI DE EVALUARE MULTILATERALĂ A EXACERBĂRILOR BPOC	113
4.1	Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei obstructive cronice	113
4.2	Evidențierea heterogenității clinice și paraclinice și posibilități de evaluare multilaterală a exacerbărilor BPOC	117
4.3	Eficacitatea clinică a protocoalelor bazate pe procaltitonină la inițierea sau întreruperea administrării de antibiotice în exacerbările BPOC: meta-analiză.....	122
	Figura 4.1. Diagrama Prisma	125

4.4	Concluzii la Capitolul 4	131
5	EVALUAREA VALORII APLICATIVE A ABORDĂRILOR DIFERITE ÎN BPOC: CLASIFICĂRII GOLD ABCD, A INDICILOR MULTIDIMENSIONALI ȘI FENOTIPURILOR.....	132
5.1	Indicii multidimensionali pentru evaluarea BPOC (BODE, E-BODE, BODE _x , ADO, DOSE, CODEX).....	132
5.2	Estimarea importanței trăsăturilor fenotipice BPOC pentru evaluarea mai personalizată a pacienților (analiza cluster)	140
5.3	Compararea valorii aplicative a abordărilor diferite în BPOC: clasificării GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, a indicilor multidimensionale și fenotipurilor	141
5.4	Algoritmul de management în BPOC	145
5.5	Concluzii la Capitolul 5	147
6	SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	149
	CONCLUZII	154
	RECOMANDĂRI PRACTICE	157
	BIBLIOGRAFIE.....	158
	ANEXE	182
	ACTE DE IMPLEMENTARE	184
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	199
	CV AL AUTORULUI.....	200

ADNOTARE

la teza competitorului Corlăteanu Alexandru

„Bronhopneumopatia obstructivă cronică în abordare multidimensională”

prezentată pentru conferirea titlului de doctor habilitat în medicină, Chișinău, 2019

Structura tezei: introducere, șase capitole, concluzii, bibliografia din 319 numiri, 188 de pagini text de bază, 31 de figuri, 77 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 79 de lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** bronhopneumopatia obstructivă cronică, indicele BODE, calitatea vieții, poligrafia, fenotipul BPOC. **Domeniul de studiu:** medicina internă, pulmonologia, somnologia. **Scopul tezei:** Evidențierea impactului parametrilor clinici relevanți independenți și trăsăturilor fenotipice asupra aspectelor clinice, funcționale și de management BPOC și elaborarea abordării bazate pe obiective centrate pe pacient în BPOC.

Obiectivele tezei: Evidențierea parametrilor clinic relevanți independenți pentru stratificarea pacienților în vederea evaluării mai obiective a severității BPOC; evaluarea prevalenței comorbidităților și a asocierii lor cu parametrii clinici și funcționali; evaluarea sensibilității și specificității diferitelor chestionare pentru stratificarea BPOC; impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra BPOC; estimarea generală a eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină în ghidarea administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC; compararea strategiilor diagnostice, terapeutice și prognostice pentru BPOC și elaborarea modelului validat pentru estimarea riscului de exacerbari ale BPOC.

Noutatea și originalitatea științifică: În baza unui studiu complex a fost apreciată valoarea aplicativă a mai multor abordări în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionali și a fenotipurilor.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică: A fost realizată o fundamentare științifică a evaluării multidimensionale a BPOC, ceea ce a condus la elaborarea algoritmului de evaluare multilaterală a BPOC prin aprecierea mai multor variabile clinice și funcționale, calității vieții, comorbidități, fapt ce a permis a determina mai exact riscul de exacerbari BPOC cu stratificare mai precisă a categoriilor de pacienți. **Semnificația teoretică:** Rezultatele cercetării au demonstrat utilitatea și informativitatea folosirii indicilor multidimensionali la pacienții cu BPOC. **Valoarea aplicativă a lucrării:** Rezultatele studiului au fost aplicate pentru elaborarea unui algoritm de management și tratament al BPOC. **Implementarea rezultatelor științifice:** Recomandările metodice sunt utilizate în secția de ftiziopneumologie a IFP și secția de terapie generală cu alergologie a Instituției Medico-Sanitare Publice SCR, în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale la Disciplina de Pneumologie și Alergologie, USMF “Nicolae Testemițanu”.

АННОТАЦИЯ

диссертации соискателя Корлэтяну Александра «**Многоплановый подход в хронической обструктивной бронхопневмопатии**» представленной на присвоение звания доктора
хабилитат медицины, Кишинэу, 2019

Структура диссертации: введение, шесть глав, выводы, библиография из 319 источников, 188 страниц основного текста, 31 рисунок, 77 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 79 научных работах. **Ключевые слова:** хроническая обструктивная бронхопневмопатия, индекс BODE, качество жизни, полиграфия, фенотип ХОБЛ. **Область исследования:** внутренние болезни, пульмонология, сомнология. **Цель исследования:** Выявление влияния независимых клинически значимых параметров и фенотипических признаков на ведение и на клинические и функциональные аспекты ХОБЛ и разработка пациент-ориентированного подхода к лечению ХОБЛ. **Задачи исследования:** Выявление независимых клинически значимых параметров с целью стратификации пациентов для более объективной оценки тяжести ХОБЛ; оценка распространенности сопутствующих заболеваний и их связь с клиническими и функциональными показателями; оценка чувствительности и специфичности различных анкет для стратификации ХОБЛ; определение влияния синдрома обструктивного апноэ сна на хроническую обструктивную бронхопневмопатию; общая оценка эффективности протоколов, рассматривающих прокальцитонин как показание к назначению антибиотиков пациентам с обострением ХОБЛ; сравнение диагностических, терапевтических и прогностических стратегий при ХОБЛ и разработка валидной модели для оценки риска обострения ХОБЛ. **Научная новизна исследования:** На основе комплексного исследования была оценена прикладная ценность нескольких подходов для ХОБЛ: классификации GOLD ABCD, многомерных индексов и фенотипов. **Новые научные и практические результаты:** Была создана научная основа для многоплановой оценки ХОБЛ, которая привела к разработке алгоритма многосторонней оценки ХОБЛ путем рассматривания нескольких клинических и функциональных переменных, качества жизни, сопутствующих заболеваний, что позволило более точно определить риск обострения ХОБЛ с более точной стратификацией пациентов. **Теоретическая значимость работы:** результаты исследования доказали полезность и информативность использования разноплановых показателей у пациентов с ХОБЛ. **Практическая значимость работы:** Результаты исследования были использованы для разработки алгоритма ведения и лечения ХОБЛ. **Внедрение научных результатов:** Методические рекомендации используются в отделении фтизиопульмонологии ИФП и в отделении терапии и аллергологии ПМСУ РКБ, в дидактическом процессе подготовки медицинских кадров на кафедре пульмонологии и аллергологии, ГУМиФ “Николае Тестемицану”.

SUMMARY

of the dissertation by doctoral candidate Corlateanu Alexandru

“A multidimensional approach to chronic obstructive pulmonary disease”

presented for conferring the title of doctor habilitatus in medicine, Chisinau, 2019

Structure of the dissertation: introduction, six chapters, conclusions, reference list of 319 sources, 188 pages of main text, 31 figures, 77 tables. The obtained results are published in 79 scientific papers. **Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, BODE index, quality of life, polygraphy, COPD phenotype. **Field of study:** internal medicine, pulmonology, somnology. **Goals of the dissertation:** Emphasizing the impact of independent clinically-relevant parameters and phenotypic traits on clinical, functional and management aspects of COPD and developing of a patient-centred approach to COPD. **Objectives of the dissertation:** Emphasizing of independent clinically-relevant parameters for patient stratification in order to assess the severity of COPD more objectively; assessment of the prevalence of comorbidities and their association with clinical and functional parameters; assessment of the sensitivity and specificity of different questionnaires for COPD stratification; determination of the impact of obstructive sleep apnea on chronic obstructive pulmonary disease; overall assessment of clinical effectiveness of procalcitonin based protocols to guide the antibiotics administration in patients presenting the AECOPD; comparison of diagnostic, therapeutic and prognostic strategies in COPD and development of a valid model for estimating the risk of COPD exacerbation. **Scientific novelty and originality:** On the basis of a complex study the applicative value of several approaches in COPD was assessed: GOLD ABCD classification, multidimensional indices and phenotypes. **New main results for science and practice:** A scientific basis for the multidimensional evaluation of COPD has been created, which has led to the development of algorithm of the COPD multilateral evaluation by assessing several clinical and functional variables, quality of life, comorbidities, which has made it possible to determine more accurately the risk of COPD exacerbation with more accurate patient stratification. **Theoretical significance:** The study results demonstrated the utility and informativeness of using of the multidimensional indices in patients with COPD. **Practical significance:** The study results were used to develop an algorithm for the management and treatment of COPD. **Implementation of scientific results:** The methodical recommendations are used in the Phthisiopneumology Department of the Institute of Phthisiopneumology and in the Therapy and Allergology Department of the Republican hospital, for didactic training of new medical personnel at the Pulmonology and Allergology Department, State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”.

LISTA TABELELOR

Tabelul 1.1 Clasificarea severității limitării fluxului de aer în BPOC, conform Inițiativei Globale pentru Boli Pulmonare Obstructive Cronice (GOLD) 2001-2010	30
Tabelul 1.2. Parametri potențiali pentru evaluarea BPOC (modificat după [40])	31
Tabelul 1.3. Caracteristici comparative ale pacienților (modificat după [105]).....	36
Tabelul 1.4. Evaluarea comorbidităților în BPOC [149]	40
Tabelul 1.5. Markerii folosiți în diferite abordări de evaluare a BPOC.....	44
Tabelul 1.6. Compararea principalilor indici multidimensionali	48
Tabelul 1.7. Compararea ghidurilor GOLD cu cele spaniole în tratamentul BPOC stabile (modificată după [168]).....	59
Tabelul 2.1. Fenotipurile deficitului de alfa-1 antitripsina.....	66
Tabelul 2.2. Indicele BODE	67
Tabelul 2.3. Indicele E-BODE	68
Tabelul 2.4. Indicele ADO	68
Tabelul 2.5. Indicele DOSE	68
Tabelul 2.6. Indicele CODEX	68
Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților conform clasificării GOLD 2001	76
Tabelul 3.2. Markerii clinici conform clasificării GOLD 2001 (testul ANOVA).....	77
Tabelul 3.3. Calitatea vieții (SGRQ, CAT, CCQ) conform clasificării GOLD 2001	78
Tabelul 3.4. Parametri funcționali conform clasificării GOLD 2001 (testul ANOVA)	79
Tabelul 3.5. Repartiția pacienților cu BPOC conform clasificării GOLD 2011	79
Tabelul 3.6. Markerii clinici conform clasificării GOLD 2011	80
Tabelul 3.7. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) conform clasificării GOLD 2011.....	81
Tabelul 3.8. Parametri funcționali conform clasificării GOLD 2011	81
Tabelul 3.9. Repartiția pacienților cu BPOC în funcție de fenotipul bolii.....	82
Tabelul 3.10. Markerii clinici în funcție de fenotipul bolii	83
Tabelul 3.11. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) în funcție de fenotipul bolii	84
Tabelul 3.12. Parametri funcționali în funcție de fenotipul bolii	84
Tabelul 3.13. Markerii clinici în funcție de sex.....	85
Tabelul 3.14. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) în funcție de sex.....	86
Tabelul 3.15. Parametri funcționali în funcție de sex	87

Tabelul 3.16. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul femeilor cu BPOC	87
Tabelul 3.17. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul bărbaților cu BPOC	88
Tabelul 3.18. Markerii clinici în funcție de mediu	89
Tabelul 3.19. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) în funcție de mediu	90
Tabelul 3.20. Parametri funcționali în funcție de mediu.....	90
Tabelul 3.21. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC din mediul urban	91
Tabelul 3.22. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC din mediul rural.....	92
Tabelul 3.23. Corelațiile dintre calitatea vieții evaluată	93
Tabelul 3.24. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC.....	95
Tabelul 3.25. Predictorii calității vieții (evaluată prin CCQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC.....	95
Tabelul 3.26 Predictorii calității vieții (evaluată prin CAT) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC	96
Tabelul 3.27. Evaluarea performanței chestionarului SGRQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	97
Tabelul 3.28. Evaluarea performanței chestionarului CCQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	98
Tabelul 3.29. Evaluarea performanței chestionarului CAT în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	99
Tabelul 3.30. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea ratei exacerbarilor BPOC.....	100
Tabelul 3.31. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea frecvenței comorbidităților	101
Tabelul 3.32. Evaluarea performanței chestionarului SGRQ în prognosticarea toleranței la efort redus	102
Tabelul 3.33. Evaluarea performanței chestionarului CCQ în prognosticarea toleranței la efort redus	103
Tabelul 3.34. Evaluarea performanței chestionarului CAT în prognosticarea toleranței la efort redus	104

Tabelul 3.35. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT în prognosticarea toleranței reduse la efort	105
Tabelul 3.36. Distribuția comorbidităților.....	106
Tabelul 3.37. Frecvența de coexistență a comorbidităților	107
Tabelul 3.38. Distribuția comorbidităților în funcție de clasificarea GOLD 2001	108
Tabelul 3.39. Comorbiditățile și clasificarea GOLD 2011	109
Tabelul 3.40. Corelația dintre starea funcțională, numărul comorbidităților și CCI	109
Tabelul 3.41. Corelația dintre indicii multidimensionali, numărul comorbidităților și CCI.....	110
Tabelul 3.42. Corelația dintre calitatea vieții, numărul comorbidităților și CCI.....	110
Tabelul 4.1. Caracteristica antropometrică a pacienților cu BPOC și SASO.....	113
Tabelul 4.2. Caracteristica funcțională a pacienților cu BPOC și SASO	114
Tabelul 4.3. Caracteristicile somnului la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și BPOC și la pacienții cu SASO	114
Tabelul 4.4. Analiza corelațională dintre unele variabile	116
Tabelul 4.5. Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SASO la pacienții cu BPOC și SASO	117
Tabelul 4.6. Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SASO la pacienții cu SASO.....	117
Tabelul 4.7. Markeri clinici în funcție de exacerbări.....	118
Tabelul 4.8. Calitatea vieții în funcție de exacerbări	119
Tabelul 4.9. Parametrii funcționali în funcție de exacerbări	120
Tabelul 4.10. Corelațiile dintre rata exacerbărilor și unele variabile.....	120
Tabelul 4.11. Analiza univariată a predictorilor exacerbărilor BPOC.....	121
Tabelul 4.12. Rezumatul rezultatelor studiilor incluse în metaanaliză	127
Tabelul 5.1. Evaluarea performanței indicelui BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	133
Tabelul 5.2. Evaluarea performanței indicelui BODEx în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	134
Tabelul 5.3. Evaluarea performanței indicelui ADO în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	135
Tabelul 5.4. Evaluarea performanței indicelui CODEX în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	136
Tabelul 5.5. Evaluarea performanței indicelui DOSE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	137

Tabelul 5.6. Evaluarea performanței indicelui E-BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	138
Tabelul 5.7. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea ratei exacerbărilor BPOC	139
Tabelul 5.8. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea comorbidităților	140
Tabelul 5.9. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea ratei exacerbărilor BPOC	142
Tabelul 5.10. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea frecvenței comorbidităților	143
Tabelul 5.11. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea toleranței la efort reduse	145

LISTA FIGURILOR

Figura 1.1. Clasificarea GOLD 2017	46
Figura 2.1. Designul studiului	64
Figura 3.1. Corelațiile SGRQ Total cu CCQ total.....	93
Figura 3.2. Corelațiile SGRQ Total cu CAT	94
Figura 3.3. Corelațiile CCQ Total cu CAT	94
Figura 3.4. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului SGRQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	97
Figura 3.5. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CCQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	98
Figura 3.6. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CAT în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	99
Figura 3.7. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea ratei exacerbărilor BPOC.....	100
Figura 3.8. Evaluarea performanței chestionarelor pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea frecvenței comorbidităților	101
Figura 3.9. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului SGRQ în prognosticarea toleranței la efort reduse.....	102
Figura 3.10. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CCQ în prognosticarea toleranței la efort reduse.....	103
Figura 3.11. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CAT în prognosticarea toleranței la efort reduse.....	104
Figura 3.12. Evaluarea performanței chestionarelor pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea toleranței la efort reduse	105
Figura 3.13. Numărul comorbidităților în grupul studiat	107
Figura 4.1. Diagrama Prisma	125
Figura 4.2. Evaluarea bielor de măsurare prezentată în procente.....	125
Figura 4.3. Evaluarea bielor de măsurare prezentată pentru fiecare studiu inclus în metaanaliză	126
Figura 4.4. Estimările efectului global pentru variabilele dihotomice.....	130
Figura 5.1. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	132
Figura 5.2. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui BODEx în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	133

Figura 5.3. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui ADO în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	134
Figura 5.4. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui CODEX în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	135
Figura 5.5. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui DOSE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	136
Figura 5.6. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui E-BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC	137
Figura 5.7. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea a ratei exacerbărilor BPOC.....	138
Figura 5.8. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea comorbidităților	139
Figura 5.9. Reprezentarea grafică a analizei cluster.	140
Figura 5.10. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea ratei exacerbărilor BPOC	142
Figura 5.11. Evaluarea performanței diferitelor abordări în prognosticarea a frecvenței comorbidităților	143
Figura 5.12. Evaluarea performanței diferitelor abordări în prognosticarea toleranței la efort reduse	144

LISTA ABREVIERILOR

6MWD	- distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute (6 Minute Walk Distance)
6MWT	- testul de mers de 6 minute (6 Minute Walk Test)
AATD	- deficitul de alfa-1 antitripsină
ACOS	- sindromul overlap dintre astm și BPOC
ADO	- VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala mMRC și vârsta
AHI	- Indicele apnee-hipopnee (<i>Apnea–Hypopnea Index</i>)
AI	- indice apnei
ATS	- Societatea Toracală Americană (<i>American Thoracic Society</i>)
AUC	- area sub curbă (<i>area under curve</i>)
BC	- bronșita cronică
BCV	- boli cardiovasculare
BDI/TDI	- <i>Baseline Dyspnoea Index / Transition Dyspnoea Index</i>
BiPAP	- Bilevel Positive Airway Pressure
BOD	- indicele de masă corporală, obstrucție bronșică, dispnee (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoe)
BODE	- indicele de masă corporală, obstrucție bronșică, dispnee și toleranță la efort (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise capacity)
BODEx	- indicele de masă corporală, obstrucție bronșică, dispnee și toleranță la efort, exacerbari
BPOC	- bronhopneumopatie cronică obstructivă
cAHI	- indice apnei hipopnei centrale
CASIS	- COPD and Asthma Sleep Impact Scale
CAT	- COPD Assessment Test
CCI	- indicele de comorbiditate Charlson (<i>Comorbidity Charlson Index</i>)
CCQ	- Chestionarul Clinic privind BPOC (Clinical COPD Questionnaire)
CCQ FUN	- domeniul funcțional al chestionarului CCQ
CCQ MEN	- domeniul mental al chestionarului CCQ
CCQ SIM	- domeniul simptome al chestionarului CCQ
CI	- capacitatea inspiratorie
CPAP	- presiune continuă pozitivă (<i>continous positive air pressure</i>)

CODEx	- comorbiditățile evaluate prin indicele Charlson, VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala MRC și numărul exacerbărilor
CPI	- cardiopatie ischemică
CPT	- capacitatea pulmonară totală
CSI	- corticosteroizi inhalatori
CV	- calitatea vieții legată de sănătate
CVF	- capacitate vitală forțată
DZ	- diabet zaharat
E-BODE	- indicele de masă corporală, obstrucție bronșică, dispnee și toleranță la efort, rata exacerbărilor
EBPOC	- Exacerbarea BPOC
ERS	- Societatea Europeană de Respirologie (<i>European Respiratory Society</i>)
ESS	- <i>Epworth Sleepiness Scale</i>
EuroQol	- <i>European Quality of Life Questionnaire</i>
FA	- fibrilația atrială
GOLD	- strategia globală pentru bronhopneumopatie cronică obstructivă (<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
HADO	- nivelul de sănătate, activitatea, dispneea și obstrucția (<i>Health-Activity-Dyspnoea-Obstruction</i>)
Hb	- hemoglobina
HI	- indice hipopnei
HTA	- hipertensiunea arterială
ICC	- insuficiența cardiacă cronică
ID	- indice de desaturare
IFN	- interferon
IL	- interleukina
IMC	- indicele de masă corporală
LAMA	- anticolinergice cu durată lungă de acțiune
LABA	- beta 2 agoniști cu durată lungă de acțiune
LBA	- lavajul bronhoalveolar
MRC	- chestionarul consiliului medical de cercetare din Marea Britanie (<i>Medical Research Council</i>)
mMRC	- chestionarul modificat consiliului medical de cercetare din Marea Britanie (<i>modified Medical Research Council</i>)

NHANES	- <i>National Health And Nutrition Examination Survey</i>
oAHI	- indice apnei hipopnei obstructive
OCD	- <i>Oxygen Cost Diagram</i>
OMS	- Organizația Mondială a Sănătății
PCR	- proteină C reactivă
PCT	- procalcitonină
PG	- poligrafie
PSG	- polisomnografie
PEF	- debitul expirator de vârf (<i>peak expiratory flow</i>)
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic</i>
RR	- risc relativ
SAFE	- SGRQ, dispneea și toleranța la efort (<i>SGRQ, Air-Flow limitation and Exercise tolerance</i>)
SaO ₂	- saturația cu oxigen a hemoglobinei
SASO	- sindromul de apnee obstructivă în somn
SCA	- sindromul coronarian acut
SCAC	- scorul calcificării arterelor coronare
SD	- deviația standard
SE	- eroarea standard
SGRQ	- Chestionarul Spitalului “Sfântul Gheorghe” (<i>St George’s Respiratory Questionnaire</i>)
SGRQ ACT	- domeniul activitatea al chestionarului SGRQ
SGRQ IMP	- domeniul impactul al chestionarului SGRQ
SGRQ SIM	- domeniul simptome al chestionarului SGRQ
SFC	- salmeterol/fluticazonă propionat
TNF- α	- factorul de necroza tumorală α
VAS	- scala vizuală analogică (<i>Visual Analogue Scale</i>)
VEMS	- volumul expirator maxim pe 1 secundă
VO ₂ max	- capacitatea de efort aerob
VNI	- ventilația non-invazivă
VR	- volumul rezidual

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) reprezintă o problemă globală majoră pentru sănătatea populației, o cauză importantă a morbidității și mortalității la nivel global și ponderea acesteia se așteaptă să crească în următoarele decenii. BPOC este una dintre principalele boli netransmisibile, care va fi o chestiune predominantă a sănătății în secolul XXI. BPOC rămâne a patra cauză principală de morbiditate cronică și mortalitate la nivel global reprezentând o problemă majoră pentru sănătatea populației. Ponderea BPOC probabil va crește în următorii câțiva ani [1]. Organizația Mondială a Sănătății a prognozat că prevalența BPOC va crește în mod continuu și aceasta va deveni a treia cauză principală de deces până în 2020 după boala coronariană și accidentul vascular cerebral [2, 3].

În UE, BPOC reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate prin boală respiratorie, fiind responsabilă pentru 8% din decesele cauzate boli respiratorii [4]. Însă și aceste cifre par a fi o subestimare în condițiile în care la doar 21% și 45,5% dintre pacienții danezi cu BPOC stadiul IV al bolii a fost raportată drept cauză a morții, respectiv a fost menționată în certificatul de deces [5].

În Republica Moldova, conform datelor statistice, în anul 2013 mortalitatea a fost de 21 de decese la 100,000 de populație adultă [6].

Din punct de vedere clinic și științific fundamental, BPOC este recunoscută ca o boală sistemică cu fiziopatologie complexă și manifestări multisistemice și heterogene [7, 8]. De-a lungul ultimului deceniu, evaluarea BPOC a fost revoluționată de dezvoltarea noilor strategii de management: de la o abordare simplistă, bazată exclusiv pe spirometrie, la un sistem complex de evaluare care include markeri clinici, parametri funcționali, calitatea vieții raportată la sănătate, biomarkeri, imagistică etc.

La zi, există trei abordări bine-cunoscute și acceptate pe larg în evaluarea BPOC: evaluarea GOLD a severității, evaluarea multilaterală și fenotiparea.

Evaluarea GOLD a severității a fost creată în 1997 și a fost bazată, inițial, exclusiv pe evaluarea funcției pulmonare prin VEMS. În 2011 a fost introdus sistemul ABCD bazat pe evaluarea funcției pulmonare, rata exacerbarilor BPOC și scorurile simptomatice (testul MRC sau CAT). În sfârșit, în 2017, evaluarea funcției pulmonare a fost exclusă din clasificarea sistemului ABCD și a rămas să fie utilizată în diagnostic și monitorizări.

Cel mai menționat în literatura medicală este *indicele* BODE, care a fost propus de Celli și Cote în 2004 [9]. Acest indice încorporează trei variabile, care sunt predictorii mai buni ai mortalității decât volumul expirator maxim în prima secundă – VEMS (indicele masei corporale

[IMC], dispneea [evaluată de scala Consiliului pentru Cercetare Medicală] și capacitatea de efort evaluată prin testul de mers 6 minute). Mai mult decât atât, indicele BODE este util în exacerbari și, cel mai important, acționează ca un marker surogat al rezultatelor ulterioare după intervenții, precum reducerea volumului pulmonar sau reabilitarea pulmonară. Indicele BODE este considerat excelent în perceperea severității maladiei. Acest sistem de punctare a permis noi abordări în managementul pacienților cu BPOC.

Autorii au dovedit că indicele BODE are valoare predictivă bună, este o modalitate simplă de calculare și nu necesită echipament special. Ulterior, în practica medicală pentru aprecierea severității BPOC, au fost introduse mai multe scoruri multidimensionale: scorul E-BODE, E-BODE, ADO, DOSE, CODEX.

Atât indicele BODE, cât și alte instrumente multilaterale s-au arătat a fi valoroase nu doar în evaluarea severității și progresarea maladiei, dar și în răspunsul la intervențiile terapeutice.

Recent a fost propusă o abordare mai nouă de evaluare/indexare ce include diferite componente ale BPOC, așa ca: *severitatea* (afectarea funcțională, inclusiv limitarea fluxului de aer, hiperinflația, hipoxemia arterială și reducerea capacității de efort), *activitatea* (exacerbarile, declinul VEMS, și pierderea ponderală) și *impactul* (perceperea individuală a pacientului despre severitatea și activitatea bolii) [10].

Diagnosticul și managementul BPOC trebuie să fie personalizate fiecărui pacient și ghidate în funcție de simptome, rata exacerbarilor, gradul obstrucției bronșice, modificările imagistice și multiple comorbidități.

Incidența comorbidităților BPOC crește odată cu vârsta, diminuând calitatea vieții pacienților cu BPOC, precum și complicând managementul maladiei. Comorbiditățile cel mai frecvent descrise sunt pierderea masei musculare scheletale, cașexia (pierderea masei fără grăsimi), cancerul pulmonar (microcelular sau non-microcelular), hipertensiunea pulmonară, boala cardiacă ischemică, hiperlipidemia, insuficiența cardiacă congestivă, anemia normocitară, diabetul zaharat, sindromul metabolic, osteoporoza, apneea obstructivă în somn, depresia și artrita [3, 11]. În afară de aceste condiții comorbide, există date care sugerează că un număr semnificativ de alte probleme medicale apar mai frecvent la pacienții cu BPOC, iar furnizorii de servicii medicale trebuie să fie conștienți de aceasta [12].

Din păcate, BPOC rămâne în mare măsură subpercepută de către pacienți, subdiagnosticată de către doctori și, ca rezultat, subtratată [13].

Relativ la BPOC au fost publicate recent mai multe studii, majoritatea retrospective, care prin analiza caracteristicilor clinice ale unor populații mari de pacienți și gruparea lor statistică au condus la identificarea mai multor fenotipuri de BPOC.

Astfel, se impune necesitatea efectuării unui studiu complex cu aprecierea valorii aplicative a mai multor abordări în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionale și a fenotipurilor, în vederea elaborării de noi strategii diagnostice, prognostice și terapeutice pentru BPOC și elaborarea modelului validat pentru estimarea impactului BPOC.

Scopul și obiectivele tezei

Scopul tezei:

Evidențierea impactului parametrilor clinic relevanți independenți și al fenotipurilor asupra aspectelor clinice, funcționale și de management BPOC, și elaborarea abordării bazate pe obiective centrate pe pacient în BPOC

Obiectivele tezei:

1. Evidențierea parametrilor clinic relevanți independenți în vederea stratificării pacienților pentru evaluarea mai obiectivă a severității BPOC
2. Evaluarea prevalenței comorbidităților și corelarea lor cu parametrii clinici și funcționali
3. Evaluarea sensibilității și specificității diferitelor chestionare de evaluare a calității vieții pentru stratificarea BPOC
4. Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei cronice obstructive
5. Evidențierea heterogenității clinice și paraclinice și posibilității de evaluare multilaterală a exacerbărilor BPOC
6. Estimarea generală a eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină în ghidarea administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC
7. Estimarea valorii predictive a indicilor multidimensionali de evaluare a BPOC (BODE, E-BODE, BODE_x, ADO, DOSE, CODEX), în stratificarea pacienților pentru determinarea severității BPOC
8. Estimarea importanței trăsăturilor fenotipice BPOC pentru evaluarea mai personalizată a pacienților

9. Compararea valorii aplicative a abordărilor diferite în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionali și fenotipurilor

Noutatea științifică a rezultatelor obținute

În premieră, în baza unui studiu complex, a fost apreciată valoarea aplicativă a mai multor abordări în BPOC: clasificării GOLD ABCD, a indicilor multidimensionale și fenotipurilor. A fost estimată prevalența comorbidităților și asocierea lor cu parametrii clinici și funcționali la pacienți cu BPOC. A fost evaluată heterogenitatea clinică și paraclinică și posibilitățile de evaluare multilaterală a exacerbărilor BPOC.

Au fost efectuate estimările randamentului global al eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină pentru a ghida administrarea antibioticelor la pacienții cu exacerbări BPOC.

A fost evaluată sensibilitatea și specificitatea diferitelor chestionare (CAT, CCQ, SGRQ) pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC și estimarea reducerii toleranței la efort fizic.

A fost studiat sindromul de overlap între SASO și BPOC. Au fost relevați predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

Prin analiza cluster au fost determinate trei fenotipuri noi ale BPOC bazate pe variabile clinice și funcționale, cu un impact major asupra evaluării și tratamentului BPOC.

Problema științifică soluționată în teză

Problema științifică importantă soluționată în teză constă în fundamentarea științifică a evaluării multidimensionale a BPOC, ceea ce a condus la elaborarea algoritmului de evaluare multilaterală a BPOC prin apreciere mai multor variabile clinice, funcționale, calității de viață, comorbidități, fapt ce a permis determinarea mai exactă a riscului de exacerbări BPOC cu stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți.

Datele obținute în studiu stau la baza măsurilor de ameliorare și optimizare a evaluării a pacienților cu BPOC și cu argumentare folosirii abordării multidimensionale.

Au fost efectuate estimările randamentului global al eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină pentru a ghida administrarea antibioticelor la pacienții cu exacerbări BPOC.

Semnificația teoretică. valoarea aplicativă a lucrării

Examinările clinico-funcționale la pacienții cu BPOC au permis identificarea particularităților evolutive ale acestei maladii.

Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului de exacerbări la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului. Scorul E-BODE reprezintă o modalitate simplă și eficientă în evaluarea pacienților cu BPOC. Indicele comorbidităților Charlson reflectă mai bine starea funcțională a pacienților cu BPOC decât clasificările GOLD 2001 și GOLD 2011.

Metaanaliza efectuată sugerează că procalcitonina poate fi folosită pentru ghidarea inițierii (sau întreruperii) administrării antibioticelor la pacienții cu exacerbarile BPOC, ce va sta la baza optimizării ghidurilor internaționale privind BPOC.

Recomandările metodice sunt propuse spre utilizare atât în secțiile de terapie, pneumologie, centrele de medicină de familie, cât și în procesul didactic de pregătire a cadrelor medicale.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere

1. A fost dovedit că pentru evaluarea mai obiectivă a severității BPOC, este necesar de aplicat mai multe variabile care să reflecte domeniul funcțional, al exacerbarilor și al stării de sănătate, nu doar aprecierea gradului de obstrucție, care poate subestima severitatea acestei patologii.
2. A fost demonstrat că severitatea BPOC este puternic influențată de prezența comorbidităților și, în multe cazuri, BPOC este o afecțiune multisistemică. Pacienții cu BPOC au frecvent una sau două comorbidități cu semnificație clinică și sunt predominant cardiovasculare și / sau metabolice. Aceste două grupuri de boli au tendința de a coexista și, probabil, dispun de mecanisme patofiziologice comune.
3. Chestionarele SGRQ și CCQ au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC și chestionarul CAT are valoare redusă în estimarea riscului de exacerbări. Toate chestionarele pentru evaluarea calității vieții aplicate, când au fost evaluate pentru aprecierea riscului de comorbidități, au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare.
4. Pacienții cu SASO asociat cu BPOC, în comparație cu pacienții cu BPOC separat, sunt predispuși să fie mai obezi și cu mai multe comorbidități: obezitate, hipertensiune arterială și diabet zaharat. Pacienții cu sindrom de overlap au somnolență diurnă marcată

și o calitate a vieții deteriorată, față de pacienții cu BPOC. IMC și circumferința abdomenului sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

5. Analiza corelațională dintre rata exacerbarilor și funcția pulmonară a depistat legătura slabă negativă și absența ei cu raportul VEMS/CVF. Respectiv și corelația ratei exacerbarilor cu stadiul BPOC a fost slabă ($r = 0,28$, $p < 0,01$). Rata exacerbarilor a corelat puternic și statistic veridic cu fenotipul BPOC ($r = 0,72$, $p < 0,01$). Variabilitatea riscului exacerbarilor BPOC, este explicată prin variabilitatea indicelui pachet/an, CVF %, CAT test, indicelui BODE și scorului total al CCQ.
6. Metaanaliza efectuată sugerează că protocoale bazate pe procalcitonină, pentru a ghida inițierea (sau întreruperea) administrării antibioticelor la pacienții care prezintă exacerbari ale BPOC, par a fi eficiente și sigure. Calitatea dovezilor disponibile este de la scăzută până la moderată, datorită limitărilor metodologice și populațiilor mici de studiu. Având în vedere impactul potențial asupra gestionării acestor pacienți, necesitatea studiilor clinice randomizate adiționale, de confirmare, concepute și realizate în mod adecvat este indiscutabilă.
7. Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului de a surveni a exacerbarilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului. Analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “cut-off” de 6 puncte prezic riscul de exacerbari BPOC cu cea mai mare sensibilitate (78,97 %) și specificitate (87,5 %). Acuratețea slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, iar indicii multidimensionali E-BODE, ADO, CODEX, BODE și BODEx subestimează probabilitatea riscului de comorbidități.
8. Pacienții cu exacerbari frecvente cu BC și fără BC au o funcție pulmonară mai scăzută în comparație cu pacienții cu exacerbari rare și pacienții cu ACOS. Toleranța la efort fizic a fost redusă mai mult la pacienții cu exacerbari frecvente cu BC și fără BC în comparație cu pacienții cu exacerbari rare și pacienții cu ACOS. Pacienții cu exacerbari frecvente cu BC și fără BC au o deteriorare mai severă a calității vieții, o funcție pulmonară mai

scăzută, toleranța la efort fizic în comparație cu pacienții cu exacerbări rare și pacienții cu ACOS.

9. Diagnosticul și managementul BPOC trebuie să fie personalizate fiecărui pacient și ghidate în funcție de simptome, rata exacerbărilor, gradul obstrucției bronșice, modificările imagistice și multiple comorbidități.

APROBAREA REZULTATELOR

Materialele tezei au fost prezentate și discutate la:

- conferințele științifice anuale Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2010-2016);
- Congresul Societății Europene de Respirologie (Barcelona, 2010);
- Congresul Internațional al Studenților și Tinerilor Medici - Medespera (Chișinău, 2010, 2012);
- Conferința dedicată Zilei Mondiale BPOC (Chișinău, 2011-2017);
- Congresul Societății Europene de Respirologie (Amsterdam, 2011);
- Conferința Națională în medicină internă din Republica Moldova cu participare internațională (Chișinău, 2011);
- Conferința Internațională de Pneumologie INSPIR Iași-Chișinău (Chișinău, 2011);
- Congresul Societății Europene de Respirologie (Viena, 2012);
- Conferința de Geriatrie (Chișinău, 2012);
- Societatea de Medicină Internă din Republica Moldova (Chișinău, 2012);
- Societatea de Ftiziopneumologie din Republica Moldova (Chișinău, 2012);
- Forumul Național pentru Sănătate: “O Moldova Sănătoasă: politici, realizări și oportunități” (Chișinău, 2012);
- Societatea de Medicină de familie din Republica Moldova (Chișinău, 2012);
- Congresul Societății Europene de Respirologie (Barcelona, 2013);
- Harmonised education and training in Respiratory Medicine for European Specialists (HERMES) Summer School (Heraklion, 2013);
- Congresul Societății Europene de Respirologie (Munich, 2014);
- Simpozionul Respiratory Health in Moldova (Chișinău, 2014);
- Conferința Internațională COPDIstanbul (Istanbul, 2014);
- Al 23-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Sibiu, 2014);
- Conferința interdisciplinară cu participare internațională “Managementul contemporan al suportului ventilator la pacientul cu patologie somatică cronică” (Chișinău, 2014);

- 1-ul Summit Euro-Asiatic (Istanbul, 2014);
- Prima Conferință de Medicină a Somnului cu participare internațională: Debutul Somnologiei în Moldova (Chișinău, 2015);
- Prima Conferință cu participare internațională: bronhopneumopatia cronică obstructivă 2015: Manage the change, (Chișinău, 2015);
- Al 6-lea Conferință națională de somnologie (Brașov, 2015);
- Al 24-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Brașov, 2016);
- Societatea de Respirologie Viaremo (Chișinău, 2016);
- A II-a conferință de medicină a somnului și ventilație non-invazivă cu participarea internațională, (Chișinău, 2016);
- Al V-lea Congres al Societății Georgiene de Pneumologie (Batumi, 2016);
- Conferința “Actualități în ftiziopneumologie” în cadrul Expoziției MOLDMEDIZINE (Chișinau, 2016-2017);
- Conferința științifică consacrată aniversării a 85 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc cu genericul “Actualități în ftiziopneumologie” (Chișinău, 2017);
- A III-a conferință de medicină a somnului și ventilație noninvazivă (Chișinău, 2017);
- Congresul Societății Europene de Respirologie (Milano, 2017);
- COPD Mediterranean Meeting (Thesalloniki, 2017);
- A VII-a Conferință Națională de Somnologie (Sinaia, 2017);
- Al VI-lea Congres al Societății Georgiene de Pneumologie (Batumi, 2018);
- Congresul Societății Europene de Respirologie (Paris, 2018);
- Al 25-lea Congres al Societății Române de Pneumologie (Brașov, 2018);
- COPD Mediterranean 2 Meeting (Bologna, 2018).

Publicații: Pe marginea tezei au fost publicate 79 de lucrări științifice, dintre care 44 de articole și 30 de teze, inclusiv 4 articole în reviste cu impact factor, inclusiv 43 de articole, publicate în reviste științifice recenzate, inclusiv 5 articole fără coautori, 1 articol în culegeri naționale, 1 monografie, 2 lucrări metodico-didactice și 2 protocoale clinice naționale, rezultatele științifice ale tezei au fost aprobate la 16 foruri științifice internaționale și la 16 foruri științifice naționale de specialitate.

Tema a fost realizată în cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” și Departamentului Medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Teza a fost aprobată la: ședința Departamentului Medicină internă, Disciplina de pneumologie și alergologie din 26.06.2018 (proces verbal nr. 17), seminarul științific de profil „Pediatrie” (proces verbal nr. 1 din 17.01.2019), seminarul științific de profil „Boli interne” (pneumologie) din 04.03.2019 (proces verbal nr.8).

Volumul și structura tezei

Teza este expusă pe 173 de pagini text de bază, inclusiv introducere, reviu literaturii (Capitolul 1), materiale și metode de cercetare (Capitolul 2), capitolul 3, 4, 5 - prezentarea propriului material de cercetare și capitolul rezumativ cu analiza și sinteza rezultatelor obținute, concluzii și recomandări practice. Materialul iconografic include 31 de figuri, 77 de tabele. Teza este fundamentată pe 314 surse bibliografice.

Sumarul compartimentelor tezei

În **Introducere** este argumentată actualitatea problemei cercetate, sunt formulate scopul și căile de realizare a lucrării, noutatea științifică, importanța practică, aprobarea lucrării și rezumatul tezei pe capitole.

Capitolul 1 conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind bronhopneumopatia obstructivă cronică. Sunt relatate principalele particularități ale pacientului cu BPOC: clinice și paraclinice. BPOC este patologia asociată cu efecte sistemice majore (pierderea ponderală, disfuncția musculaturii scheletice, boala cardiovasculară, anemia, depresia și osteoporoza), care au consecințe clinice importante, fapt ce contribuie la limitarea capacității de efort, la declinul stării de sănătate și la agravarea prognosticului. În acest capitol, sunt reflectate comorbiditățile, care influențează semnificativ evoluția, severitatea și prognosticul BPOC. Este descrisă și argumentată necesitatea evaluării multidimensionale (parametrii funcționali, dispneea, calitatea vieții, exacerbările) a pacienților cu BPOC. Sunt trecute în revistă particularitățile de tratament farmacologic al BPOC. Sunt analizate studiile populaționale majore cele mai recente.

În **Capitolul 2** sunt redate designul studiului, metodele de investigare și metodele statistice de prelucrare aplicate.

În **Capitolul 3** sunt descrise particularitățile clinice, paraclinice în funcție de stadiul BPOC conform diferitelor clasificări.

În total au fost incluși în studiu 433 pacienți cu BPOC, dintre care 352 (81 %) de bărbați și 81 (19 %) de femei, cu vârsta cuprinsă între 42 și 95 de ani, vârsta medie fiind $62,7 \pm 9,8$ ani.

Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC și fără BC au o deteriorare mai severă a calității vieții, o funcție pulmonară mai scăzută, toleranța la efort fizic în comparație cu pacienții cu exacerbări rare și pacienții cu ACOS.

A fost constatată o afectare importantă a calității vieții apreciată prin chestionarele SGRQ, CCQ și testul CAT la bărbați și la femei cu BPOC. Calitatea vieții studiată cu ajutorul chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT nu diferă statistic între bărbați și femei. Principalii factori care au influențat calitatea vieții în grupul de femei au fost: VEMS %, numărul exacerbărilor, indicele pachet/an și vârsta. În grupul de bărbați principalii predictorii ai calității vieții sunt: rata exacerbărilor, indicele Charlson, scala MRC, talia și masa.

A fost demonstrată o afectare importantă a calității vieții măsurată prin chestionarele SGRQ, CCQ și testul CAT la persoane cu BPOC din mediul rural și urban. Calitatea vieții studiată cu ajutorul chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT diferă statistic între cele două loturi incluse în studiu. Principalii predictorii care au influențat calitatea vieții în grupul cu BPOC din mediul urban: numărul exacerbărilor, indicele Charlson, vârsta și statutul de fumător. În lotul persoanelor cu BPOC din mediul rural, predictorii au fost rata exacerbărilor, indicele Charlson, CVF, % și masa.

Chestionarele SGRQ și CCQ au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC (AUC - 0,735 și AUC - 0,704 respectiv) și chestionarul CAT are valoare redusă în estimarea riscului de exacerbări (AUC - 0,661).

Toate chestionarele pentru evaluarea calității vieții aplicate pentru aprecierea riscului de comorbidități au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare.

Chestionarele SGRQ, CCQ și CAT au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în aprecierea reducerii toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC (AUC - 0,746, AUC - 0,71 și AUC - 0,706 respectiv).

Pacienții cu BPOC au adesea una sau două comorbidități cu semnificație clinică și sunt predominant cardiovasculare și / sau metabolice. Aceste două grupuri de boli au tendința de a coexista și, probabil, au mecanisme patofiziologice comune. Comorbiditățile pot fi evaluate prin indici multidimensionali ca ADO, BODE etc. Pacienții cu comorbidități sunt predispuși să aibă o calitate a vieții mai deteriorată.

În **Capitolul 4** sunt prezentate metaanaliza și impactul SASO asupra BPOC.

Analiza de regresie în trepte a demonstrat că IMC și circumferința abdomenului sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

Metaanaliza sugerează că protocoalele bazate pe procaltitonină pentru a ghida inițierea (sau întreruperea) administrării antibioticelor la pacienții care prezintă exacerbări ale BPOC par a fi eficiente și sigure. Calitatea dovezilor disponibile este de la scăzută până la moderată, datorită limitărilor metodologice și populațiilor mici de studiu. Având în vedere impactul

potențial asupra gestionării acestor pacienți, necesitatea studiilor clinice randomizate adiționale, de confirmare, concepute și realizate în mod adecvat este indiscutabilă.

În **Capitolul 5** indicii multidimensionali folosiți în studiu au fost evaluați în vederea acurateței de prognoșticare a ratei exacerbarilor BPOC și frecvenței comorbidităților. Pe de o parte, evaluarea a fost focusată pe analiza fiecărui indice multidimensional în parte, iar pe de altă parte, pe compararea indicilor între ele.

Teza este finalizată cu 12 concluzii și 5 recomandări practice.

1 EVALUARE MULTILATERALĂ A BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE (REVISTA LITERATURII)

1.1 ASPECTE ISTORICE ÎN BPOC

1.1.1 Definiții

Inițiativa Globală pentru Boli Pulmonare Obstructive Cronice (GOLD) a fost emisă în 1997 în colaborare cu Institutul Național de Inimă, Plămâni și Sânge, Institutul Național al Sănătății, SUA și Organizația Mondială a Sănătății. GOLD a avut drept scop de a promova educarea pacienților cu BPOC și a stabili standardele de diagnostic și tratament al BPOC.

Pentru prima dată, strategia de management a BPOC a fost prezentată în documentul original GOLD în 2001 [14]. Definiția inițială propusă de Comitetul GOLD a fost: BPOC este o boală caracterizată prin limitarea fluxului aerian, care este incomplet reversibilă. Limitarea fluxului aerian este, de obicei, progresivă și asociată cu un răspuns inflamator anormal al plămânilor la particule și gaze nocive [14].

În raportul GOLD din 2011 [15], comitetul științific a propus următoarea definiție pentru BPOC: o maladie frecventă, care poate fi prevenită și tratată, caracterizată prin limitarea persistentă a fluxului de aer, care este de obicei progresivă și asociată unui răspuns inflamator cronic exagerat al căilor respiratorii și plămânilor la particule și gaze nocive. Exacerbările și comorbiditățile contribuie la gradul de severitate pentru fiecare pacient individual. Această definiție a BPOC rămâne neschimbată pentru următorii 5 ani în ghidul GOLD: din 2011 până în anul 2016.

Dacă comparăm definiția veche a BPOC din 2001 cu definiția nouă din 2011, putem afirma că complexitatea bolii și caracterul ei heterogen și sistemic, în sfârșit, au fost recunoscute de pneumologi [13]. În plus, termenul de răspuns inflamator „anormal” a fost înlocuit cu răspuns inflamator „cronic exagerat” după propunerea Siafakas et al [16].

În raportul GOLD din 2017, cea mai recent actualizată versiune a ghidului [13], comitetul științific a propus următoarea definiție revizuită a BPOC: o maladie frecventă, care poate fi prevenită și tratată, caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului de aer, care se datorează anormalităților alveolare și/sau a căilor respiratorii, de obicei cauzate de expunerea semnificativă la particule sau gaze nocive.

1.1.2 Clasificarea clasică a BPOC

Toate clasificările anterioare ale BPOC s-au bazat exclusiv pe un singur parametru - volumul expirator forțat în prima secundă (VEMS) post-bronhodilatator, ce reflectă obstrucția fluxului de aer [17, 18]. De asemenea VEMS, considerat ca „**standardul de aur**”, a fost folosit

pe larg pentru diagnosticul și tratamentul BPOC, fiind parametru major al studiilor clinice (Tabelul 1.1). După apariția în literatură a primelor dovezi că BPOC este o boală complexă cu multiple manifestări pulmonare și extrapulmonare, a devenit evidentă incapacitatea clasificării vechi a BPOC de a reflecta complexitatea maladiei. Pacienții cu BPOC nu pot fi evaluați folosind doar severitatea limitării fluxului de aer.

Tabelul 1.1 Clasificarea severității limitării fluxului de aer în BPOC, conform Inițiativei Globale pentru Boli Pulmonare Obstructive Cronice (GOLD) 2001-2010

Stadiul	VEMS postbronhodilatator	VEMS/CVF
GOLD 1: Ușor	$\geq 80\%$ prezis	< 0,70
GOLD 2: Moderat	$50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$ prezis	
GOLD 3: Sever	$30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$ prezis	
GOLD 4: Foarte sever	$\text{VEMS} < 30\%$ prezis	

1.2 PARAMETRII PENTRU EVALUAREA BPOC

Spirometria este standardul de aur în diagnosticarea BPOC, dar valoarea ei este limitată de o gamă largă de factori clinici și funcționali, fapt demonstrat în numeroase studii [19] ce au punctat absența corelației dintre funcția pulmonară evaluată prin VEMS și simptome: dispneea (fiind considerată simptomul principal); frecvența exacerbărilor; toleranța la efort (evaluată prin distanța parcursă la testul de mers de 6 minute); calitatea vieții (evaluată prin SGRQ); riscul postoperator; riscul mortalității.

Abordarea multidimensională a bolilor respiratorii cronice trebuie să includă cuantificarea calității vieții, având în vedere faptul că evaluarea funcțională nu corelează puternic cu gradul de dispnee și calitatea zilnică a vieții pacienților cu BPOC.

SGRQ reprezintă cel mai utilizat chestionar de evaluare a calității vieții în bolile cronice respiratorii, alterarea căreia poate fi detectată și în absența modificărilor semnificative ale VEMS. Numeroase studii efectuate demonstrează că acest instrument este reproductibil, valid și sensibil [20, 21].

Cuantificarea gradului de dispnee a impus descrierea și validarea unor scoruri, dintre care scorul MRC (*Medical Research Council*) este cel mai utilizat la pacienții cu BPOC. Scala MRC de dispnee este un instrument validat, ușor de folosit, cu rata maximă de severitate – 4 puncte.

Dezvoltat de Celli și colegii săi în 2004, indicele BODE este un sistem complex care evaluează riscul mortalității pacienților cu BPOC. Inițial, crearea lui a inclus identificarea a patru factori de risc pentru mortalitatea pacienților cu BPOC, apoi a avut loc validarea lor [22].

Convențional, clasificarea severității BPOC [23, 24] a fost bazată pe gradul obstrucției căilor respiratorii evaluat prin VEMS (GOLD, ATS/ERS), care era folosit ca un indicator standard pentru determinarea progresiei bolii și pentru aprecierea necesității de tratament, dar nu este atât de util pentru evaluarea efectului intervențiilor terapeutice [25]. De asemenea, BPOC este asociată cu un șir de manifestări clinice, care nu sunt cauzate direct de către limitarea fluxului de aer (dispneea progresivă, reducerea toleranței la efort, hipertensiunea pulmonară, slăbiciunea musculară periferică și malnutriția) [26, 27]. Studiile recente au demonstrat că VEMS nu este singurul predictor al prognosticului, fiind identificați și alți factori de risc (hipoxemia, hipercapnia, distanța parcursă la testul de mers 6 minute, IMC scăzut) [28].

A fost demonstrat că unica opțiune, care încetinește scăderea funcției pulmonare, este renunțarea la fumat [24, 29-31]. Studiile clinice randomizate au demonstrat că nu există medicament, în comparație cu *placebo*, care să exercite o influență mai semnificativă asupra VEMS pe termen lung [24]. Toate aceste măsuri duc la necesitatea definirii unor noi parametri de evaluare în progresarea bolii [32-36]. În zilele de astăzi, există mulți parametri care pot fi folosiți pentru aprecierea evoluției bolii: capacitatea inspiratorie (CI), dispneea, calitatea vieții legată de sănătate, indicele BODE și frecvența exacerbărilor BPOC [25, 37-39].

În Tabelul 1.2 sunt prezentați parametrii potențiali care pot fi utilizați pentru evaluarea BPOC. Aceștia sunt fi clasificați în patru grupe majore: clinici sau simptomatici, funcționali sau fiziologici, markerii biologici și markerii radiologici.

Tabelul 1.2. Parametri potențiali pentru evaluarea BPOC (modificat după [40])

Markeri clinici	Parametri funcționali	Markeri biologici	Markeri radiologici
<u>Dispneea</u> (MRC) <u>Calitatea vieții legată de sănătate</u> (SGRQ, CAT, CCQ) <u>Exacerbările</u> (rata și tipul)	<u>Spirometria</u> (VEMS, CVF, VEMS / CVF) <u>Bodyplectismografia</u> <u>Somnul</u> (AHI)	<u>Markeri inflamatori din sputa expectorată</u> (celulari și solubili) Gazele expirate și aerul condensat PCR, <u>Procalcitonina</u> <u>Anemia</u>	HRCT (cuantificarea emfizemului, cuantificarea maladiei căilor respiratorii mici)

1.2.1 Anemia

Asocierea BPOC cu anemia este pe larg discutată în literatură de-a lungul ultimilor ani [41, 42]. Aceasta se întâmplă deoarece BPOC este o maladie, care a fost tradițional considerată ca și inductor al policitemiei [43, 44].

1.2.2 Biomarkerii

În afară de fenotipurile clinice bine stabilite, care vor fi discutate ulterior, mulți markeri sunt evaluați curent ca și potențiale caracteristici pentru noi fenotipuri, astfel încât să se

furnizeze pacienților cu BPOC cel mai potrivit tratament, minimalizând concomitent efectele adverse [7]. Diferite studii sugerează diferite fenotipuri/markeri, care ar trebui să fie evaluați conform gradului de asociere dintre semnificația rezultatelor clinice și complexitatea lor, riscurile și prețul asociat, care ar putea limita aplicarea lor în practică.

Putem evidenția [44] markeri moleculari, ce includ mediatorii inflamației și celulele sangvine, lavajul bronhoalveolar (LBA), flegma sau aerul expirat, markeri radiologici ca manifestările emfizemului pulmonar, caracteristicile clinice, precum frecvența exacerbărilor sau comorbiditățile și markerii fiziologici, ca spirometria [7].

1.2.3 Markerii moleculari

Numeroase studii [45] au sugerat diferite molecule sau celule inflamatorii ca fiind potențiali biomarkeri pentru BPOC. Eozinofilia din ser prezice sensibilitatea la corticosteroizii inhalatori. Raportul de neutrofile la limfocite este considerat ca marker al inflamației și activității bolii [46]. Nivelul proteinei C reactive (PCR) din ser este semnificativ mai crescut în BPOC stabilă decât la persoanele sănătoase, independent de statutul de fumător [47]. O concentrație peste 3 mg/l este asociată cu un prognostic rezervat [48]. PCR din ser este, de asemenea, asociată negativ cu funcția pulmonară și cu capacitatea de efort [49]. O cohortă prospectivă de 6,574 de pacienți urmăriți pe o perioadă medie de 4 ani a demonstrat: combinația dintre PCR elevată, fibrinogenul crescut și leucocitoză la pacienții cu BPOC poate prezice exacerbările frecvente [50]. Nivelul troponinei T este, de asemenea, importantă la pacienții cu BPOC și corelează cu severitatea bolii [51]. Fibrinogenul este asociat puternic cu o funcție pulmonară micșorată și cu mortalitate înaltă, fapt demonstrat în studiul NHANES III, care a inclus 8,507 pacienți și 3,290 de decese documentate în timpul urmăririi [52]. În plus, nivelul fibrinogenului a corelat pozitiv cu exacerbările frecvente ale BPOC și poate identifica persoanele cu risc înalt de mortalitate [53].

BPOC se caracterizează prin inflamație neutrofilică pronunțată și producție crescută de IFN- γ atât la nivel bronhial, cât și sistemic. Nivelurile serice crescute de factor de necroza tumorală- α (TNF- α) corelează puternic cu severitatea bolii și invers corelează cu indicele masei corporale [54]. Acest fapt este susținut de un studiu, care arată că etanerceptul, un antagonist al TNF- α , poate micșora frecvența exacerbărilor severe ale BPOC [55]. TNF- α indică o stare inflamatorie sistemică pronunțată, așa cum este sugerat de studiul ECLIPSE și este corelată cu pierderea masei corporale [56] și cu osteoporoza [57]. Nivelul seric crescut de IL-6, care reflectă un proces inflamator sistemic persistent și progresiv, sugerează mortalitate înaltă și performanță fizică limitată [58].

Nivelul în spută al moleculelor și celulelor inflamatorii și la fel în lavajul bronhoalveolar a fost sugerat ca potențial biomarker. Studiul ECLIPSE a demonstrat că nivelul neutrofilelor în spută este semnificativ, dar slab relaționat cu VEMS și cu calitatea vieții [59], în timp ce un alt studiu, la fel, a arătat corelația neutrofilelor din spută cu expectorația cronică [60]. Eozinofilia în spută caracterizează pacienții cu fenotip specific de sindromul de overlap astm-BPOC și poate prezice sensibilitatea la corticosteroizii inhalatori [61]. Există date că nivelul înalt de eozinofile în spută și îngroșarea peretelui bronșic la tomografia computerizată de înaltă rezoluție a toracelui ar putea fi un bun predictor al răspunsului la corticosteroizii inhalatori [61]. Proteina cationică eozinofilică, peroxidaza eozinofilică [62], IL-5 [63] și oxidul nitric exhalat [64] sunt markerii eozinofiliei din spută și, de asemenea, pot prezice sensibilitatea la corticosteroizii inhalatori. E. Tufvesson et al, au sugerat că prezența leukotrienei B4 în spută poate reflecta agravarea BPOC și un episod de exacerbare cu până la o săptămână înainte de apariția simptomelor [65]. Aceasta ar avea o mare valoare pentru pacientul care poate fi subiectul tratamentului precoce, astfel evitând progresia bolii și apariția complicațiilor [65]. ECLIPSE a identificat locusuri genetice în celulele inflamatorii ale sputei, care sunt asociate cu severitatea spirometrică a BPOC și cu gradul de emfizem [66].

Condensatul respirator expirat, obținut prin răcirea aerului exhalat, reprezintă o altă sursă de biomarkeri. pH-ul condensatului respirator expirat reprezintă un marker simplu și ieftin, care corelează puternic negativ cu severitatea bolii [67], eozinofilele din spută, cu nivelul stresului oxidativ și, prin urmare, cu nivelul activității inflamatorii [68]. Mulți alți markeri ai stresului oxidativ și ai inflamației, precum peroxidul de hidrogen, nitrații și nitriții au fost propuși conform rezultatelor diferitor studiilor.

Oxidul nitric expirat (FeNO) este un alt biomarker al inflamației. Cel mai principal avantaj al FeNO este abilitatea de a arăta estimativ locul predominant al inflamației (căile aeriene centrale *versus* periferice) [69].

Procalcitonina, prohormonul calcitoninei, este eliberată în diferite țesuturi, ca răspuns la infecțiile bacteriene, dar nu și la cele virale [70]. De aceea, procalcitonina este la moment un biomarker promițător în diagnosticarea infecțiilor bacteriene [71-74]. Acest biomarker poate fi foarte util în diferențierea exacerbărilor BPOC provocate de bacterii și alte tipuri de exacerbări. Însă utilizarea acestuia în BPOC poate fi mult modulată de starea inflamatorie cronică de bază crescută și de colonizarea bacteriană cronică a căilor respiratorii [75]. Astfel markerul necesită să fie evaluat cu precauție. Unele studii clinice randomizate (SCR) au fost inițiate cu scopul de a evalua protocoalele bazate pe procalcitonină *versus* cele standard în ghidarea deciziei de inițiere

sau întrerupere a administrării antibioticelor la pacienții care prezintă episoade acute de exacerbari ale BPOC [76, 77].

1.2.4 Markeri radiologici

Fenotipul emfizematos este unul dintre primele fenotipuri descrise în BPOC. Prezența emfizemului la radiografia toracică și/sau tomografia computerizată a cutiei toracice corelează pozitiv cu cașexia și negativ cu IMC, cu frecvența exacerbarilor și cu probabilitatea insuficienței respiratorii de tip 2 [78, 79]. Emfizemul bulos este tratabil cu operații de reducere a volumului pulmonar sau cu plasarea valvei endobronșice [80, 81].

Bronhiile îngroșate corespund elementului bronșitic. Un studiu recent sugerează trei fenotipuri radiografice: emfizem fără îngroșarea bronhiilor, îngroșarea bronhiilor fără emfizem și combinația, ce corespunde predominant emfizemului, predominant bronșitei și bolii mixte [82].

1.2.5 Somnul

Multe mecanisme patofiziologice pot explica relația dintre BPOC și SASO (sindromul de apnee obstructivă în somn) [83]. Pacienții cu BPOC au un risc crescut de obstrucție la nivelul faringelui, explicat prin creșterea rezistenței faringiene induse de acumularea fluidelor în jurul faringelui, când pacienții sunt în decubit dorsal [84, 85]. Un alt factor de risc posibil este obezitatea la nivelul gâtului, care poate contribui la îngustarea căilor respiratorii superioare [86].

Pentru a descrie coexistența BPOC și SASO, este deseori folosit termenul de „sindrom overlap” [87]. Mai multe studii epidemiologice au demonstrat o prevalență de 1% a sindromului overlap în populația adultă generală [88, 89], dar asocierea dintre obstrucția asimptomatică a căilor aeriene și dereglările respirației din timpul somnului este considerabil înaltă. Chaouat și alții au demonstrat că aproximativ 11% dintre pacienții cu SASO au limitarea fluxului de aer la spirometrie [90].

Sindromul OLDOSA încorporează boli obstructive respiratorii (OLD) și SASO într-o entitate mai generală [91]. Sindromul OLDOSA este descris [91], fără a exista criterii unanim acceptate pentru diagnosticul acestui sindrom. Astmul și BPOC deseori coexistă și uneori este dificilă diferențierea acestora bazată pe criterii clinice și funcționale [92]. Recent, sindromul overlap astm-BPOC a fost recunoscut de comitetele științifice ale GOLD și Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) [1, 93]. OLD și SASO dispun de factori de risc comuni, așa ca vârsta, obezitatea, fumatul, sexul masculin etc.

SASO este din ce în ce mai frecvent la pacienții cu BPOC și astm și, în plus, poate influența controlul bolii și mortalitatea atât a pacienților cu BPOC, cât și cu astm, care poate fi îmbunătățită atunci când SASO este tratat.

Pacienții cu sindrom overlap dezvoltă o desaturație nocturnă a hemoglobinei cu oxigen mai pronunțată decât pacienții cu BPOC sau cu SASO aparte, ceea ce predispune la apariția hipertensiunii pulmonare [90].

Este foarte important de examinat istoricul pentru simptome sugestive de dereglări ale respirației în timpul somnului la pacienții cu BPOC și, în special, la pacienții care au hipercapnie în timpul stării de veghe, hipoxemie moderată spre severă în timpul zilei, hipertensiune arterială (HTA) sistemică și hipertensiune pulmonară și semne de insuficiență cardiacă, cu parametri funcționali spirometrici stabili [94].

Pacienții cu sindrom overlap, în comparație cu pacienții cu BPOC sau cu SASO separat, de vârste similare, au tendința să fie mai obezi și cu mai multe comorbidități [95]. Pacienții cu sindrom overlap au somnolență diurnă marcată [88] și o calitate a vieții deteriorată, măsurată cu *St George's Respiratory Questionnaire*, față de pacienții cu BPOC [96, 97].

Hipoxemia nocturnă severă este una dintre cele mai importante caracteristici legate de somn ale sindromului overlap [83]. Polisomnografia în sindromul overlap demonstrează reducerea timpului total de somn, eficienței somnului și o fragmentare mai mare a somnului decât la pacienții cu BPOC sau cu SASO [3]. Pacienții, care au doar SASO, revin la valorile normale ale saturației oxigenului între evenimentele obstructive. La pacienții cu BPOC saturația nocturnă cu oxigen scade mai uniform pe parcursul nopții și la sfârșitul apneei, aceasta nu tinde să revină la nivelul inițial [98]. Un pacient cu sindrom overlap are un nivel bazal redus al saturației hemoglobinei cu oxigen și are o hipoxemie mai îndelungată în comparație cu pacienții care suferă de BPOC sau de SASO [99].

La pacienții cu sindrom overlap, indicatorii severității SASO, precum AHI, au un rol minim în dezvoltarea hipertensiunii pulmonare în comparație cu parametrii care reflectă severitatea BPOC. Hipoxemia, hipercapnia din timpul zilei și VEMS redus au fost confirmați ca și predictorii ai insuficienței cardiace drepte [100].

COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS) este un chestionar elaborat și validat pentru a fi utilizat la pacienții cu BPOC și astm [101]. La moment, în majoritatea cazurilor se folosesc chestionarele pentru evaluarea somnului la pacienții cu BPOC (de exemplu: Indicele Calității Somnului Pittsburgh sau scala de somnolență Epworth), cu toate că niciunul nu a fost elaborat special pentru a fi folosit la pacienții cu BPOC [102].

În contextul clinic potrivit, polisomnografia și spirometria sunt esențiale și ar trebui efectuate pentru a confirma existența sindromului overlap și a stabili severitatea acestuia [3].

Societatea Americană Toracică și Societatea Europeană de Respirologie recomandă polisomnografia ca metodă de screening la pacienții cu obstrucții ușoare spre moderate ale căilor respiratorii și prezența hipertensiunii pulmonare [22].

Caracteristici comparative ale pacienților cu BPOC, SASO și sindrom overlap sunt prezentate în Tabelul 1.3.

Tabelul 1.3. Caracteristici comparative ale pacienților (modificat după [105])

BPOC	Sindrom overlap	SASO
Factori de risc		
Fumatul Poluarea aerului atmosferic și din interior Prafurile și substanțele chimice profesionale Infecții frecvente ale căilor respiratorii inferioare în copilărie	Schimbul rostral al edemului periferic Obezitatea la nivelul gâtului Fumatul IMC majorat Utilizarea corticosteroizilor Factori de protecție: Reducerea fazei REM a somnului IMC redus Utilizarea preparatelor anticolinergice inhalatoare, β -agoniștilor inhalatori cu acțiune lungă și teofilinelor	Obezitatea sexul masculin vârsta anomaliile craniofaciale fumatul
Simptome		
Tuse Expectorații Dispnee	Calitate alterată a somnului Insomnie Tuse nocturnă/gâfăit Slăbiciune persistentă Labilitate emoțională	Sforăit Pauze respiratorii Somnolență în timpul zilei
Evaluarea calității vieții raportată la sănătate în cazul unei boli specifice		
CAT, Clinical COPD Questionnaire (CCQ)	COPD and Asthma Sleep Impact Scale (CASIS)	Epworth Sleepiness Scale (ESS), Berlin OSA Questionnaire
Teste de diagnostic		
Spirometria	Spirometria, PG, PSG	PG, PSG
Morbiditatea cardiovasculară		
+	++	+
Mortalitatea		
+	++	+
Tratamentul		
+/- oxigen în timpul nopții	CPAP nocturn +/- oxigen	CPAP nocturn

PG - poligrafie, PSG - polisomnografie, CPAP – presiune pozitivă continuă în căile respiratorii

De fapt, nu există ghidurile specifice pentru managementul și tratamentul sindromului overlap [3]. Managementul pacienților cu sindrom overlap trebuie să fie bazat pe optimizarea tratamentului BPOC și SASO, urmând ghidurile clinice actuale [1, 103]. Obiectivele tratamentului sunt orientate spre ameliorarea rezultatelor legate de pacient: fragmentarea somnului, calitatea somnului și somnolența în timpul zilei, activitatea zilnică, rata exacerbarilor BPOC, frecvența spitalizării și mortalitatea [3, 104]. Reducerea consecințelor cardiovasculare și

majorarea speranței de viață pot fi obținute prin corecția hipoxemiei și hipercapniei din timpul somnului [83, 87].

Cea mai severă consecință a hipoventilării, în special în timpul somnului, este hipoxemia, iar oxigenoterapia reprezintă o opțiune terapeutică importantă pentru orice tip de dereglare asociată cu insuficiență respiratorie în timpul somnului [83]. Riscul hipercapniei asociată terapiei suplimentare cu oxigen la pacienții cu BPOC, probabil, a fost supraestimată în trecut, există argumente că retenția bioxidului de carbon cu oxigenoterapia în timpul somnului este frecvent modestă și, de obicei, nu progresează [106]. Ghidurile GOLD din 2015 recomandă terapia suplimentară cu oxigen să fie asigurată pacienților cu saturația oxigenului sub 88% sau care au PaO_2 sub 55 mm Hg în timpul stării de veghe sau PaO_2 între 55 și 60 mm Hg cu dovezi de hipertensiune pulmonară, insuficiență cardiacă congestivă sau policitemie [1].

Tratamentul de elecție al pacienților cu sindrom overlap este utilizarea presiunii pozitive în căile respiratorii: presiunea pozitivă continuă în căile respiratorii (CPAP) sau presiunea pozitivă cu două nivele în căile respiratorii (BiPAP) [104]. CPAP sau BiPAP acționează ca un stent pneumatic pentru a depăși închiderea căilor respiratorii superioare în timpul somnului și a scădea efectiv AHI. Ventilația noninvazivă este mai efektivă pentru ameliorarea calității somnului, PaO_2 și nivelelor PaCO_2 diurne și reducerea AHI decât oxigenoterapia de lungă durată [107]. De asemenea, terapia CPAP a demonstrat efecte benefice asupra comorbidităților cardiovasculare (HTA, pulmonară și aritmii) [108].

1.2.6 Efectele sistemice și comorbiditățile BPOC

Există două teorii diferite referitoare la asocierile observate între BPOC, manifestări sistemice și comorbidități [109]. Prima teorie susține că BPOC este rezultatul unei „răspândiri” sistemice a fenomenelor inflamatorii și reparatoare, care au loc în plămânii pacientului cu BPOC, boala rămânând primar în plămâni [110]. A doua teorie afirmă că manifestările pulmonare ale BPOC sunt expresia unei stări inflamatorii „sistemice” cu multiple manifestări extrapulmonare [111].

Factorul de risc pentru BPOC Cel mai bine studiat este fumatul; acesta este, de asemenea, unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru toate bolile cronice [112]. Este bine cunoscut faptul că fumatul induce nu doar o inflamație locală (căi respiratorii și plămâni), dar și o inflamație sistemică (celulară și umorală), stres oxidativ sistemic, schimbări marcante ale funcției vasomotorii și endoteliale și concentrații circulante mărite de factori procoagulanți [113].

La un număr de pacienți cu BPOC se evidențiază inflamație sistemică [109, 114], măsurată fie prin nivel mărit de citokine circulante (leukotriene B_4 , interleukina (IL) -1, 6, 8 și

TNF- α), chemokine și proteinele fazei acute (PCR, fibrinogenul, amiloidul A seric, surfactantul D), fie prin anormalități ale celulelor circulante (neutrofile, macrofagi, limfocite T).

Aceste efecte sistemice ale fumatului, vârstei, altor factori necunoscuți sau suma acestora pot contribui substanțial la dezvoltarea nu doar a BPOC, dar și a comorbidităților [115]. Prin urmare, inflamația sistemică este potențiala cale comună, care duce la multiple boli cronice și poate explica prevalența înaltă a comorbidităților la același pacient.

Cele mai frecvente comorbidități [116, 117] descrise în asocieră cu BPOC sunt disfuncții ale mușchilor scheletici [118], cașexia [119], bolile cardiovasculare (HTA, boala coronariană, insuficiența cardiacă, boala vaselor pulmonare) [120], infecții pulmonare [121], osteoporoza [122], cancerul pulmonar [123] și diabetul zaharat [124]. Ele afectează semnificativ sănătatea: mortalitatea pacienților cu BPOC cauzată de boli non-respiratorii, precum bolile cardiovasculare și cancerul [125]. Fiecare pacient cu BPOC trebuie să fie evaluat pentru depistarea comorbidităților și efectelor sistemice ale BPOC, ele influențează prognosticul, dar au și impact asupra managementului maladiei [111].

BPOC și bolile cardiovasculare

Nivelul elevat de inflamație sistemică în BPOC rezultă din răspândirea în circulație a mai multor markeri pro-inflamatori și, astfel, se dezvoltă sau accelerează boala cardiovasculară (BCV). Într-adevăr, pacienții cu BPOC au un risc de la două la cinci ori mai mare de a face boală coronariană, disritmii cardiace, insuficiență cardiacă, boala vaselor pulmonare și boala vaselor periferice [126].

COPDCoRi (Riscul Coronaropatiei în Bronhopneumopatia Cronică Obstructivă) este un algoritm pentru prezicerea riscului de cardiopatie ischemică (CPI) la pacienții cu BPOC prin o abordare rapidă, ieftină și non-invazivă. Acest algoritm predictiv a arătat o acuratețe înaltă de diagnostic de 81,5% [127].

Sindromul coronarian acut (SCA) la pacienții cu BPOC comportă un risc mai mare de insuficiență cardiacă și complicații majore hemoragice, fără risc mărit de mortalitate intraspitalicească [128]. În plus, pacienții în vârstă cu BPOC, cărora le-a fost administrat vaccin gripal, au un risc mai scăzut de spitalizare pentru SCA [129].

La pacienții cu BPOC, scorul calcificării arterelor coronare (SCAC) corelează cu vârsta, indicele fumătorului, 6MWD, scorul dispneei mMRC și cu nivelele serice de IL-6, IL-8, proteina celulară Clara 16, proteina D din surfactant și cu numărul neutrofilelor din sângele periferic, dar nu corelează cu emfizemul, cu rata exacerbarilor, cu VEMS sau cu declinul VEMS [130, 131].

BPOC moderată sau severă afectează supraviețuirea de lungă și de scurtă durată a pacienților, care au suportat *bypass* coronarian [132]. Mortalitatea postoperatorie printre

pacienții ce au suportat bypass coronarian este, de asemenea, afectată de BPOC și constituie 1,4% în caz de stadiu ușor al BPOC, 2,9% în stadiu moderat și 5,7% în stadiile severe de BPOC [133].

Mai mult decât atât, prevalența hipertensiunii arteriale printre pacienții cu BPOC este estimată între 28,5-64,7% [134-136]. Similar, aritmiile sunt raportate la 16,6-23,3% dintre pacienții cu BPOC [136, 137]. Fibrilația atrială (FA) este mai prevalentă la pacienții cu limitări severe ale fluxului de aer în căile respiratorii decât printre cei cu obstrucția ușoară sau moderată [138]. Pacienții care urmează tratament cu anticoagulate, având FA și BPOC sunt predispuși la un risc mai mare de deces decât pacienții care suferă doar de FA [139]. Pe lângă aceasta, BPOC este un predictor independent al efectelor adverse cardiace majore la pacienții cu FA [139].

Pacienții cu BPOC și BCV au un risc major de spitalizare în timpul exacerbărilor, un indice BODE mare și calitatea vieții deteriorată, tendința de a parcurge o distanță mai scurtă la testul de mers 6 minute.

Exacerbările BPOC și comorbiditățile

Exacerbările BPOC sunt episoade de intensificări ale dispneei și tusei productive, și ele impun un tratament mai intensiv. Este bine cunoscut că pacienții cu BPOC și comorbidități au exacerbări mai frecvente [140]. Acest lucru a fost demonstrat în cadrul unor boli cardiovasculare, astm, cancer, osteoporoză și complicații neuropsihiatrice [141, 142].

De menționat că bolile cardiovasculare sunt asociate cu o rată mai mare de exacerbări ale BPOC; mai multe studii au raportat că β -blocantele, fie cardioselective sau nu, sunt asociate cu o rată semnificativ mai joasă de exacerbări [143]. Această diminuare este mai predominantă la pacienții din grupul B GOLD. O explicație verosimilă ar fi scăderea inflamației în căile respiratorii și scăderea producerii de mucus, fie prin creșterea densității β -adrenoreceptorilor pulmonari după administrări îndelungate de β -blocante. Datele referitoare la impactul β -blocantelor asupra mortalității BPOC sunt încă mai controversate [144, 145].

Se susține că statinele, un alt grup de preparate frecvent prescrise pacienților cu boala arterială coronariană, sunt asociate cu un risc diminuat de apariție a exacerbărilor BPOC și cu o frecvență scăzută de intubare [146, 147]. Statinele reduc riscul exacerbărilor BPOC doar la pacienții la care deja există CPI [148]. Astfel acțiunea protectoare poate fi secundară diminuării inflamației vasculare și susține teoria inflamației răspândite.

Evaluarea comorbidităților în BPOC

Există mai multe abordări pentru evaluarea comorbidităților pacienților cu BPOC: indicele comorbidității Charlson, *COPD specific comorbidity test* (COTE), indicele CODEx (comorbiditate, obstrucție, dispnee și exacerbări anterioare), indicele comorbidităților în boala

pulmonară obstructivă cronică (COMCOLD), scorul dispneei, eozinopenia, consolidarea, și FA (DECAF), COPDCoRi și comorbidomul (Tabelul 1.4).

Tabelul 1.4. Evaluarea comorbidităților în BPOC [149]

Modul de evaluare	Descrierea	Spectrul comorbidităților
Indicele comorbidității Charlson	O scală standard cu 15 boli cronice gradate pentru severitatea bolii	Infarctul miocardic, IC, boala arterelor periferice, boala cerebrovasculară, demența, DZ, afecțiunile hepatice, boala ulceroasă etc.
Indicele COTE	Un instrument de stratificare cantitativă a riscului comorbidității, care se bazează pe 12 comorbidități ce influențează supraviețuirea în BPOC	Oncologic (cancer pulmonar, pancreatic, esofagian și mamar) Pulmonar (fibroza pulmonară) Cardiac (fibrilația/flutterul atrial, insuficiența cardiacă congestivă și CPI) Gastrointestinal (ulcer gastric/duodenal, ciroza hepatică) Endocrin (DZ cu neuropatie) Psihiatric (anxietate)
Indicele comorbidității, obstrucției căilor respiratorii, dispneei și exacerbarilor anterioare (CODEx)	Un instrument de prognostic pentru a evalua mortalitatea, reinternarea în spital și impactul lor comun pentru o perioadă de 3-12 luni după externare, la pacienții internați pentru exacerbari de BPOC	Comorbiditatea este măsurată cu ajutorul indicelui Charlson ajustat la vârstă. Dispneea, obstrucția și exacerbarile severe sunt calculate după pragurile BODEX (IMC, obstrucția fluxului de aer în căile respiratorii, dispneea și exacerbarile anterioare severe)
Indicele comorbidităților în boala cronică obstructivă pulmonară (COMCOLD)	Cinci comorbidități cu impact major	Depresia, anxietatea, boala arterelor periferice, boala cerebrovasculară și boala cardiacă simptomatică
Scorul DECAF	Cinci cei mai puternici predictor ai mortalității pacienților cu exacerbari ale BPOC și pneumonie	Scorul MRC, eozinopenia, consolidarea și FA
COPDCoRi	Un algoritm predictiv al riscului de CPI la pacienții cu BPOC	CPI
Comorbidomul	O expresie grafică a prevalenței comorbidității și riscului de deces sub formă de diagramă	Aceleași ca și pentru indicele COTE

Indicele comorbidităților Charlson

Indicele comorbidităților Charlson este un indice general, nespecific pentru BPOC. Acesta reprezintă o scală standard de 15 boli cronice și include infarctul miocardic, insuficiența cardiacă cronică, BPOC, boala vasculară periferică, boala cerebrovasculară, demența, diabetul zaharat, HTA, afecțiunile hepatice, afecțiunile renale, cancerul, boala țesutului conjunctiv, HIV, ulcere cutanate, ulcerul peptic, depresia și folosirea warfarinei. Indicele comorbidităților Charlson a fost propus pentru prima dată în 1987 și este folosit ca un instrument important în prognosticul supraviețuirii pacienților [150]. Valoarea înaltă a indicelui Charlson este asociată cu

supraviețuirea redusă: analiza multivariată, care fiind ajustată la o varietate de factori diferiți inclusiv VEMS, a arătat că pacienții cu scorul Charlson 3 și mai mare (echivalentul a două boli cronice, sau o boală severă, în afară de BPOC) au o probabilitate de deces de 2 ori mai mare decât cel cu scor mai mic [151].

Indicele COTE

Indicele COTE este un indice specific pentru BPOC, este bazat pe 12 comorbidități care influențează supraviețuirea pacienților cu BPOC – cancerul pulmonar, pancreatic, esofagian și mamar, fibroza pulmonară, flutterul/fibrilația atrială, insuficiența cardiacă congestivă, CPI, ulcerul gastric/duodenal, ciroza hepatică, diabetul zaharat cu neuropatie și anxietatea – și se bazează pe un studiu efectuat de Divo și colegii săi, care au urmărit 1,664 pacienți cu BPOC pe o perioadă medie de 51 luni. De-a lungul acestei perioade au fost înregistrate 79 de comorbidități și, din acestea, 15 diferă în prevalența dintre supraviețuitori și non-supraviețuitori [152].

Creșteri ale indicelui COTE sunt asociate cu un risc mai mare de deces, fie din cauza BPOC sau din altă cauză. În formele foarte severe de BPOC, combinația dintre funcția pulmonară (în special hiperinflația) și comorbidități furnizează principalele informații prognostice.

Majorări ale indicelor BODE și COTE sunt independent asociate cu un risc crescut de deces. Un scor COTE mai mare sau egal cu 4 cauzează o sporire de 2,2 ori a riscului de deces [152]. Indicele BODE are o mai bună predicție de supraviețuire decât sistemul de categorii ABCD GOLD. Adăugând indicele COTE la indicele BODE, se îmbunătățesc semnificativ rezultatele predicției [153]. Eficacitatea predictivă a indicelui COTE este similară cu cea a indicelui Charlson și chiar mai mare, dacă este inclusă și vârsta [154].

Indicele CODEx

Pentru prognostic, atât pe durată scurtă cât și pe durată medie, după externarea pacienților cu BPOC, Almagro și colegii [155] au propus indicele CODEx. Indicele a fost elaborat să prezică mortalitatea, spitalizările și combinarea acestora pe o perioadă de la 3 luni la 1 an după externarea pacienților spitalizați cu BPOC. Indicele CODEx a fost asociat cu mortalitatea la 3 luni ($p < 0,0001$; rata de risc (HR), 1,5; 95% intervalul de încredere ÎÎ, 1,2-1,8) și la 1 an ($p < 0,0001$; HR, 1,3; 95% ÎÎ, 1,2-1,5), reinternarea în spital în aceleași perioade, și combinarea acestora ($p < 0,0001$) [156].

Indicele COMCOLD

Indicele COMCOLD reflectă impactul combinat a cinci comorbidități importante din perspectiva pacientului și poate ajuta medicii să se focalizeze pe comorbiditățile, care afectează cel mai frecvent sănătatea pacienților. Comorbiditățile incluse în acest indice sunt depresia,

anxietatea, boala arterelor periferice, boala cerebrovasculară și boala cardiacă simptomatică. Indicele COMCOLD reflectă acest impact și completează alți indici ai comorbidității pentru a prezice decesul [157].

Indicele DECAF

La pacienții cu exacerbări ale BPOC și pneumonie, un scor alternativ celui CURB-65 este scorul DECAF, care poate fi utilizat pentru a prezice mortalitatea. Scorul DECAF include cinci cei mai puternici predictor ai mortalității: scorul dispneei MRC, eozinopenia, consolidarea, acidemia și FA [158]. Este acceptat că acesta poate identifica pacienții cu risc scăzut (DECAF 0-1) care sunt potențial potriviți pentru tratamentul la domiciliu și pacienții cu risc înalt (DECAF 3-6), care necesită planificarea escaladării sau asistență paliativă timpurie [159].

Evaluarea GOLD 2011

Comorbiditățile BPOC mai pot fi evaluate și prin scorul combinat de riscuri GOLD. De exemplu, asocieri semnificative au fost găsite între scorul GOLD și gradul de emfizem cu funcția pulmonară diminuată, la pacienții cu mai mult de o comorbiditate [160].

Comorbidomul

Divo și colegii săi au elaborat o reprezentare grafică a relației dintre BPOC și comorbidități, așa - numitul „comorbidom” [161]. Aceasta a fost o metodă nouă de a exprima prevalența comorbidităților și intensitatea asocierii lor cu riscul decesului la pacienții cu BPOC [152]. În studiul ESMI, date despre comorbidități au fost colectate folosind indicii Charlson, cu alte disfuncții identificate cu ajutorul unor chestionare specifice care au inclus mai multe boli cronice relevante ce nu sunt incluse în indicii Charlson - depresia, HTA, anemia, aritmiile, dislipidemia. Au mai fost colectate și date despre dispnee, evaluate cu ajutorul scalei mMRC, statutul funcțional și spitalizările anterioare pentru BPOC sau pentru alte cauze. În final, a fost evaluată cauza decesului în perioada de până la 3 luni după externare. Modelul final a inclus bolile cardiovasculare (HTA, CPI, FA, insuficiența cardiacă, boala arterelor periferice), boala cerebrovasculară, disfuncțiile metabolice (obezitatea abdominală, DZ, dislipidemia), anemia, insuficiența renală cronică, osteoporoza, tulburări mintale (depresia, demența, anxietatea), bolile respiratorii (apneea obstructivă în somn) și neoplasmele. Scopul studiului ESMI a fost să exploreze, prospectiv, comorbiditățile pacienților cu BPOC spitalizați din cauza exacerbărilor pentru serviciile medicinei interne și pentru a examina efectele lor asupra mortalității pe o perioadă scurtă de timp [162].

S-a demonstrat că severitatea BPOC este foarte mult influențată de prezența comorbidităților și, deseori, BPOC este o disfuncție multisistemică. Prin urmare, este de mare

importanță ca, pe viitor, sistemele (scalele) de severitate ale BPOC să includă și comorbiditățile. Funcția respiratorie și evaluarea simptomelor, metodele noninvazive de evaluare cardiovasculară și a funcției metabolice, împreună cu măsurarea markerilor inflamatori, se pot dovedi utile în managementul BPOC. În același timp, ar trebui implementate mai multe strategii holistice de screening și intervenții profilactice.

1.3 NOI CĂI DE EVALUARE A BPOC

Există patru abordări în evaluarea BPOC: stabilirea severității GOLD (propusă în 2011 și revizuită în 2017), evaluarea multilaterală și fenotiparea. Caracteristicile comparative ale acestor patru abordări sunt prezentate în Tabelul 1.5.

În raportul GOLD din 2011 comitetul științific a propus un nou sistem combinat de stadializare cu evaluarea (1) statutului simptomatic (dispneea) stabilit prin scala MRC, (2) statutului fiziologic cu estimarea severității limitării fluxului de aer prin VEMS și (3) statutului stării de sănătate determinat prin testul CAT, (4) frecvenței exacerbărilor.

În ultimii zece ani, mai mult de 15 indici multilaterali au fost propuși pentru evaluarea BPOC. Cel mai util s-a arătat a fi indicele BODE, care a fost propus de către Celli și Cote în 2004 [9]. În acest scor au fost incluse trei variabile care sunt predictorii ai mortalității mai buni decât VEMS (IMC, dispneea evaluată prin scala MRC și capacitatea de efort estimată prin testul de mers 6 minute). Indicele BODE poate fi utilizat pentru a determina riscul decesului sau spitalizării pacienților cu BPOC [9]. Pe lângă evaluarea severității BPOC, indicele BODE mai poate prezice și frecvența exacerbărilor bolii [163].

Multiple studii au demonstrat că pacienții cu BPOC cu limitări similare ale fluxului de aer în căile respiratorii aveau caracteristici clinice heterogene, inclusiv simptome, comorbidități și mortalitate prezisă [164]. Fenotiparea pacienților cu BPOC se poate baza pe manifestări clinice și fiziologice, imagistice, evaluarea calității vieții, comorbiditățile BPOC, exacerbările și inflamația sistemică [165].

Recent, a fost demonstrat că roflumilastul îmbunătățește funcția pulmonară și reduce frecvența exacerbărilor pacienților cu simptome predominant bronșitice și limitări severe ale fluxului de aer, un fenotip clinic specific BPOC [166]. Acesta este primul tratament demonstrat, personalizat și bazat pe caracteristici fenotipice ale BPOC. Există multiple subgrupuri fenotipice de pacienți în gama largă a BPOC și terapiile specifice personalizate pot îmbunătăți managementul bolii [13].

Una din primele încercări de a implementa fenotiparea în practica clinică cotidiană a fost elaborată în ghidul spaniol pentru BPOC [167]. Au fost propuse patru fenotipuri: (1) non-exacerbator, cu emfizem sau bronșită cronică; (2) sindromul overlap BPOC-astm; (3)

exacerbator cu emfizem; (4) exacerbator cu bronșită cronică [88]. Indicele BODE de evaluare a severității BPOC la fel a fost inclus în clasificare.

**Tabelul 1.5. Markerii folosiți în diferite abordări de evaluare a BPOC
(modificat după [168])**

MARKERII	GOLD 2011	INDICI MULTILATERALI (BODE)	FENOTIPAREA	GOLD 2017
Simptomatici	Dispneea prin MRC	Dispneea prin MRC	simptome	Dispneea prin MRC
Fiziologici	VEMS	VEMS, IMC, 6MWD	VEMS	-
Statutul stării sănătății	COPD Assessment Test (CAT)	-	-	COPD Assessment Test (CAT)
Exacerbările	Evaluarea riscului de EBPOC	-	Evaluarea riscului de EBPOC	Evaluarea riscului de EBPOC
Imagistica	-	-	Radiografia, HRCT	-

1.3.1 Sistemul ABCD în clasificarea GOLD

În raportul GOLD din 2011 [15] a fost sugerată o abordare nouă combinată cu evaluarea simptomelor, severității limitării fluxului de aer, calității vieții legate de sănătate și riscului exacerbărilor bolii.

Domeniul funcțional: este bine știut că dispneea este un simptom cardinal al BPOC. Pentru evaluarea dispneei, noua revizuire GOLD a propus să se utilizeze scala de cinci puncte a MRC elaborată de Fletcher și colegii săi. Scorul dispneei MRC este un set de cinci afirmații despre dispnee. Subiectul trebuie să selecteze afirmația cea mai caracteristică pentru el. Această scală consideră o singură dimensiune și s-a dovedit a fi un instrument distinctiv excelent pentru gruparea pacienților conform simptomatologiei [169]. De asemenea, a fost demonstrat că scala dispneei MRC poate prezice supraviețuirea pacienților cu BPOC [170].

Domeniul fiziologic: spirometria este cea mai reproductibilă, distinctivă și obiectivă metodă de măsurare a limitării fluxului de aer [15, 171]. VEMS rămâne esențial pentru diagnosticarea și cuantificarea dereglării respiratorii rezultate în urma BPOC [2, 15, 18]. În plus, rata declinului VEMS este un marker bun al evoluției bolii și al mortalității [172, 173].

Domeniul exacerbărilor: o exacerbare a BPOC este definită ca un eveniment acut caracterizat prin agravarea simptomelor respiratorii ale pacientului, dincolo de variațiile de zi cu zi și care duce la o schimbare a îngrijirilor medicale [15]. Exacerbările acute se pot măsura variat: timpul apariției primei exacerbări, numărul de exacerbări, numărul de vizite neprogramate la departamentul de urgențe pentru BPOC, numărul de spitalizări pentru BPOC și numărul de internări în unitățile de terapie intensivă [174]. Din cauza variațiilor sezoniere, o evaluare a frecvenței exacerbărilor necesită o perioadă de ≥ 1 an [175]. Rata exacerbărilor variază foarte mult printre pacienții cu BPOC [176]. Cel mai bun predictor al frecvenței exacerbărilor este istoricul evenimentelor anterioare [177]. În plus, s-a demonstrat că înrăutățirea limitării fluxului de aer se asociază cu o intensificare a prevalenței exacerbărilor, cu riscul de spitalizări și cu riscul de deces [177-179].

Domeniul stării de sănătate: evaluarea stării de sănătate este o metodă standardizată de determinare a impactului bolii asupra vieții cotidiene a pacienților, activității și bunăstării lor [45]. *COPD Assessment Test* (CAT) este un chestionar dedicat BPOC fiind scurt, simplu, completat de către pacient, cu proprietăți foarte bune de măsurare [180]. În pofida numărului mic de itemi componenți, CAT acoperă o gamă largă de efecte ale BPOC asupra sănătății pacientului, [180].

Abordarea GOLD 2011, potențial, a facilitat o stratificare mult mai exactă a riscului pacienților cu BPOC și o mai bună înțelegere a fiziopatologiei bolii și, eventual, a dezvoltat o terapie mai vizată cu o îmbunătățire a managementului pacienților cu BPOC.

În dezvoltarea clasificării curente GOLD, următorul pas pentru cercetătorii din domeniul BPOC a fost efectuarea studiilor de impact, menite să stabilească atât aplicabilitatea, cât și impactul implementării acestei noi abordări în practica clinică cotidiană asupra sănătății.

Evaluarea complexă a BPOC

După cum am menționat anterior, noua abordare complexă cu evaluarea a patru domenii: funcțional (simptomele), fiziologic (severitatea limitării fluxului de aer), starea sănătății (calitatea vieții legată de sănătate) și exacerbările (riscul de exacerbări) vin să faciliteze o înțelegere mai profundă a impactului BPOC asupra fiecărui pacient în parte. Sistemul ABCD este mai vast decât clasificarea GOLD veche.

În actualizarea curentă din 2017, categoriile ABCD sunt derivate exclusiv din simptome și din istoricul exacerbărilor (Figura 1.1). Excluderea obstrucției fluxului de aer din parametrii clinici a fost propusă pentru a clarifica ce se evaluează și se clasează după severitate. Spirometria rămâne standardul de aur în diagnosticul BPOC, dar va fi utilizată mai mult pentru confirmarea diagnosticului și pentru urmărirea declinului funcției pulmonare.

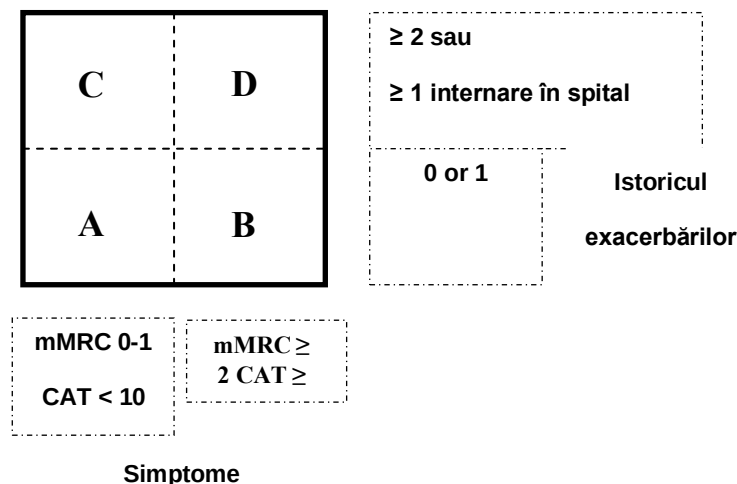


Figura 1.1. Clasificarea GOLD 2017

Evaluarea exacerbărilor BPOC

Exacerbările BPOC sunt cele mai importante evenimente în evoluția BPOC. Ele reprezintă o cauză comună de mortalitate, spitalizare, costuri crescute ale asistenței medicale, funcție pulmonară scăzută și alterarea calității vieții raportată la sănătatea pacienților cu BPOC. Evaluarea exacerbărilor BPOC rămâne o provocare pentru medici la nivel global, deoarece s-au efectuat puține studii științifice în acest domeniu. Cel mai bine-cunoscut sistem de stadializare a exacerbărilor BPOC este cel clinic bazat exclusiv pe simptome: creșterea volumului de spută, creșterea purulenței sputei și intensificarea dispneei [181]. Aaron și alții, au descris recent două modele distincte de debut al exacerbării: acut și treptat [182]. Debutul acut al exacerbării BPOC se asociază cu simptome respiratorii intensificate, dar perioade mai scurte de recuperare. Aceasta poate fi util pentru un management mai bun al exacerbărilor la pacienții cu BPOC.

Din păcate, nu există markeri cunoscuți ai exacerbărilor BPOC, care să fie pe larg acceptați [183], dar unii biomarkeri pot furniza informații clinice relevante (PCR pentru detectarea exacerbărilor BPOC și procaltitonina pentru ghidarea administrării antibioticelor).

Recent, Hurst și alții au demonstrat că determinanta majoră a frecvenței exacerbărilor în toate stadiile severității BPOC poate fi istoricul exacerbărilor BPOC [177].

1.3.2 Indicii multidimensionali

BPOC se caracterizează prin heterogenitate importantă a manifestărilor clinice, a severității bolii și a ratei de progresare a bolii [184]. Parametrii funcționali corelează slab cu severitatea dispneei și cu alte simptome extrapulmonare. Din această cauză, doar evaluarea funcției pulmonare luată separat nu poate fi utilizată în mod corespunzător la aprecierea impactului BPOC sau pentru estimarea eficacității tratamentului [185]. Unii cercetători au studiat rolul predictiv al scorurilor multidimensionale, care mai includ și factori extrapulmonari pentru a evalua dacă ei determină mai bine riscul decesului decât VEMS separat [22, 37, 186, 187]. Aceasta a dus la elaborarea scorurilor complexe multidimensionale pentru prezicerea prognosticului bolii [22, 188].

Au fost propuși peste 15 indici multilaterali, care includ diferite variabile (Tabelul 1.6): indicele BODE [9], indicele ADO, care include vârsta, dispneea, VEMS [189], statutul de fumător și frecvența exacerbărilor [190]; indicele HADO, care include calitatea vieții raportată la sănătate, activitatea, dispneea și gradul de obstrucție al fluxului de aer [191] etc.

Cel mai citat indice în literatură este indicele BODE, propus de Celli și Cote în 2004. În acest indice, sunt încorporate trei variabile care sunt predictorii mai buni ai mortalității decât VEMS (IMC, dispneea evaluată prin scorul MRC și capacitatea de efort evaluată prin 6MWD). Indicele BODE s-a arătat a fi mai bun decât VEMS în prezicerea riscului decesului printre pacienții cu BPOC [9]. De asemenea, indicele BODE este sensibil la exacerbări [192], și mult mai important, acționează ca un marker surogat al rezultatelor ulterioare după intervenții, precum reducerea volumului pulmonar sau reabilitare pulmonară [193]. Indicele BODE, ca expresie potrivită a severității vaste a bolii, a fost propus pentru o abordare nouă a managementului și tratamentului pacienților cu BPOC [194].

Multiple studii au demonstrat că IMC este un factor de risc independent pentru mortalitatea din toate cauzele, inclusiv respiratorii, la pacienții cu BPOC, corelarea fiind mai puternică la pacienții cu forme severe de BPOC [31, 40, 195, 196].

Indicele BODE cuprinde o scală de la 0 la 10. Valorile înalte (8-10) indică un risc de deces de 80% în următorii 4 ani, valorile joase (0-3) indică un prognostic mai favorabil al bolii [22].

Într-un studiu efectuat de B. Celli, au fost incluși 625 de pacienți cu BPOC, evaluați prospectiv pe o perioadă de 52 de săptămâni pentru mortalitatea de orice cauză și pentru mortalitatea cauzată de boli respiratorii [22, 25]. Pacienții cu indicele BODE înalt au avut un risc de deces mai mare. Raportul de șanse pentru toate cauzele mortalității, pentru majorarea cu 1 punct al indicelui BODE a fost 1,34 (95% intervalul de încredere, 1,26 - 1,42; $p < 0,001$), și

raportul de șanse pentru mortalitatea din cauze respiratorii a fost 1,62 (95% intervalul de încredere, 1,48 - 1,77; $p < 0,001$). Abilitatea de a prezice riscul decesului a fost mai mare în cazul indicelui BODE decât în cazul VEMS (0,74 versus 0,65). Cote [197] a raportat scăderea indicelui BODE cu 19% la 246 pacienți cu BPOC, care au efectuat reabilitare pulmonară, ceea ce a fost asociat cu o mortalitate redusă.

A mai fost demonstrat că indicele BODE este un bun predictor al spitalizării și mortalității pacienților cu emfizem sever, de asemenea, este un indice sensibil pentru evaluarea pacienților cu BPOC [198-201]. Într-un grup de 127 de pacienți cu BPOC, indicele BODE a fost comparat cu VEMS pentru a prezice spitalizarea pe o perioadă de 16,2 luni [198]. În timpul studiului, 47% dintre pacienți au fost spitalizați și 17% au decedat. Folosind indicele BODE, se poate prevedea riscul spitalizării mult mai exact decât utilizând doar VEMS (BODE – riscul relativ 1,20; 95% intervalul de încredere, 1,15 – 1,25 $p < 0,001$ versus VEMS – riscul relativ – 0,08; 95% intervalul de încredere, 0,04 - 0,16; $p < 0,001$).

Indicii multidimensionali au câteva avantaje în determinarea severității bolii și efectelor tratamentului, pentru că aceștia includ markeri extrapulmonari, care reflectă impactul factorilor sistemici. Majoritatea indicilor multidimensionali au fost elaborați pentru folosirea în clinică, dar aceștia sunt lipsiți de dovadă suficientă pentru implementare. Sunt necesare studii de impact pentru a stabili dacă utilizarea indicilor prognostici îmbunătățește sau nu managementul BPOC și rezultatele pentru pacienți [202].

Tabelul 1.6. Compararea principalilor indici multidimensionali

FR ai mortalității	Indici pentru evaluarea BPOC					
	BODE	E-BODE	BODEx	ADO	DOSE	CODEX
VEMS	+	+	+	+	+	+
Dispneea	+	+	+	+	+	+
IMC	+	+	+			
Toleranța la efort	+	+				
Rata exacerbărilor		+	+		+	+
Fumatul					+	
Vârsta				+		
Comorbiditățile						+

1.3.3 Fenotiparea BPOC

Un fenotip al unei boli eterogene definește un subgrup de pacienți cu caracteristici observabile similare. La o așa maladie complexă precum BPOC, care durează întreaga viață, acest exercițiu este destul de dificil. Este evident, că gruparea pacienților după criterii clinice sau epidemiologice este destul de diferită de gruparea după criterii fiziopatologice sau patobiologice și este extrem de complexă, dacă folosim un număr mare de criterii. Din cauza acestor limite, în

literatura medicală lipsește un număr suficient de studii validate cu privire la fenotiparea BPOC [203-207].

Istoric vorbind, au fost descrise două fenotipuri clasice ale BPOC: fenotipul bronșitic cronic și cel emfizematos. Folosind criterii fiziopatologice, aceste fenotipuri au fost denumite ca „albastru buhăit” și „pufăitorul roz” [208]. Recent, a fost descris un număr de fenotipuri distincte precum fenotipul frecvent exacerbator, declinul rapid (scăderea bruscă și progresivă a VEMS de-a lungul anilor), fenotipul cu inflamația sistemică, cel cu un număr mare de comorbidități severe ca cele cardiovasculare sau metabolice [209], cel al hiperinflației importante.

Pentru a complica și mai mult problema fenotipării pacienților cu BPOC, noi recunoaștem că fiecare individ în parte poate manifesta multiple fenotipuri, etiologic diferite. Cu toate că există dificultăți și confuzii semnificative în această arie de cercetare, eforturile științifice curente se focusează pe identificarea biomarkerilor, care pot descrie mecanismul (mecanismele) de bază similare și, astfel, să definească mai bine fenotipul sau endotipul BPOC. Prin urmare, eforturile sunt depuse pentru a descrie atributele bolii variate printre pacienții cu BPOC, care sunt relaționate cu rezultate clinice importante, așa ca simptomele, răspunsul exacerbărilor la tratamentul bolii, progresarea bolii sau decesul [207, 209-212].

Scopul principal al definirii fenotipurilor BPOC este de a identifica persoanele care pot răspunde unui tratament specific. Aceasta va duce la tratament personalizat cu managementul adecvat al bolii, o calitate a vieții pacientului ameliorată și o reducere a costului terapiei.

Sindromul overlap dintre BPOC și astm (ACOS) a fost considerat ca fenotip specific al BPOC sau al astmului. Se consideră că acest sindrom este foarte rar și poate fi relevant doar la fumătorii astmatici [213, 214].

O altă etapă importantă în reflectarea eterogenității prezentării clinice și progresării BPOC a fost introducerea fenotipării. A fost propusă o definiție a fenotipării BPOC [215]: un atribut sau o combinație de atribute ale bolii, care descriu diferențele dintre persoanele cu BPOC, care corelează cu variabile clinice importante (simptome, exacerbări, răspunsul la terapie, rata progresării bolii sau decesul).

Fenotiparea clinică a BPOC trebuie să aibă valoare predictivă, are nevoie de validare în studiile prospective pentru fiecare din rezultatele cu care poate relaționa și trebuie să fie capabilă să clasifice pacienții în subgrupuri distincte, ceea ce ar permite medicilor să determine mai bine cea mai potrivită terapie pentru a îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice [215].

Caracterizarea fenotipică a subiecților cu BPOC se poate baza pe manifestările clinice și fiziologice, imagistică, evaluarea rezultatelor legate de pacient (calitatea vieții raportată la sănătate), comorbiditățile BPOC, exacerbările BPOC și inflamația sistemică [165].

În ultimii ani, a fost lansată ideea că analiza cluster poate fi aplicată pentru examinarea heterogenității fenotipice a BPOC. În multe studii a fost demonstrat că pacienții cu BPOC și cu limitarea similară a fluxului de aer aveau caracteristici clinice diferite, inclusiv simptome, comorbidități și mortalitate prezisă [164].

Studiile recente [216, 217] arată că roflumilastul a îmbunătățit funcția pulmonară și a redus frecvența exacerbărilor la pacienții cu fenotip clinic specific BPOC (simptome bronșitice și limitarea severă a fluxului de aer).

Prin urmare, o caracterizare exactă clinică, funcțională, imagistică și moleculară a fenotipurilor clinice ale BPOC prezintă valoare clinică majoră, pentru că ar permite identificarea precoce, cu o eventuală utilizare a unei terapii mai vizate și, ca rezultat, un management îmbunătățit al pacienților cu BPOC.

Comitetul științific GOLD a actualizat clasificarea BPOC pentru a include în plus la spirometrie, nivelul simptomelor și istoricul exacerbărilor, în timp ce ghidurile spaniole au luat un pas înainte, diferențiind pacienții predominant emfizematoși/bronșitici și incluzând fenotipul overlap BPOC-astm [167]. Mulți alți biomarkeri moleculari, radiologici și clinici au fost sugerați ca bază potențială pentru evidențierea fenotipurilor și au fost susținuți de dovezi de diferit nivel [7].

Deficitul de alfa-1 antitripsină (α 1-AT) este un exemplu ideal al scopului fenotipurilor clinice. Inițial, identificat ca un subgrup de pacienți cu BPOC cu predispoziție familială pentru emfizem precoce, a fost apoi recunoscut ca un sindrom genetic separat, caracterizat prin deficitul de inhibitor de serin-protează α 1-AT, asociat cu diferite caracteristici clinice și prognostice, necesitând un management diferit [218].

Ghidul spaniol în BPOC (GesEPOC), pe lângă frecvența exacerbărilor și sindromul overlap BPOC-astm, conține și clasificarea predominant bronșitică *versus* emfizematoasă, care definește patru fenotipuri clinice:

- a) sindromul overlap BPOC-astm;
- b) rar exacerbator, fără deosebirea elementelor bronșitice/emfizematoase;
- c) frecvent exacerbator cu emfizem predominant;
- d) frecvent exacerbator, predominant cu bronșită.

Semnificația clinică a fenotipului bronșitic/emfizematos a fost contestată de-a lungul timpului. Celei mai vechi clasificări, inițial sugerată de Dornhost în 1955 [219], i-a fost limitată utilizarea clinică până în prezent. Este recunoscut că pacienții cu BPOC și cu fenotipuri bronșitei cronice, definite prin prezența tusei productive mai mult de trei luni pe an, cel puțin doi ani consecutiv, sunt caracterizați de hipersecreție bronșică și inflamația intensificată a căilor

respiratorii, care îi poate predispune la colonizarea căilor aeriene și infecții-exacerbări recurente [220]. Din acest motiv, fenotipul bronșitic este mai frecvent asociat cu exacerbări frecvente.

1.3.4 Fenotipuri clasice ale BPOC

Împărțirea clasică veche a pacienților BPOC în „albaștri buhăiți” și „pufăitori rozi” a fost descrisă în multe manuale la fel de reușit ca și definiția clinică a bronșitei cronice sau cea morfopatologică a emfizemului. Bronșita cronică este caracterizată de tuse și producerea sputei pentru cel puțin 3 luni în fiecare dintre 2 ani consecutivi (definiția clinică). Emfizemul este caracterizat de distrucția suprafeței pulmonare prin care are loc schimbul de aer (alveolele), dincolo de bronșiolele terminale (definiția morfopatologică).

Odată ce ambele caracteristici pot coexista la mulți pacienți, a fost introdus termenul de BPOC. Pentru a descrie mecanismul patogenetic, prima încercare de fenotipare a BPOC a fost utilizarea termenilor „pufăitorii roz” (fenotipul emfizem-hiperinflație) și „albaștri buhăiți” (fenotipul bronșitei cronice).

Fenotipul bronșitei cronice

„Albastrul buhăit” are ca patologie primară bronșita cronică (hipertrofia glandelor producătoare de mucus, metaplazia celulelor caliciforme, inflamația cronică a arborelui bronșic). Dezechilibrul ventilație-perfuzie crescut duce la hipoxemie și hipercapnie cu cianoza feței și buzelor, de unde vine și termenul „albastru”.

Bronșita cronică este un fenotip clinic comun în BPOC și este clasic definită prin tuse cronică și producerea sputei pentru 3 luni din an, 2 ani consecutiv, deși în multe studii se folosesc alte definiții [221]. Oricum nu ar fi descrisă, este clar că bronșita cronică se asociază cu multiple consecințe clinice, inclusiv cu accelerarea declinului funcției pulmonare, creșterea riscului de exacerbări, reducerea calității vieții și, posibil, cu creșterea mortalității de cauze variate [222].

În pofida consecințelor clinice, literatura care ar explica fiziopatologia, caracteristicile radiologice și fenotipul clinic este rară. Totuși, recent, se constată o creștere a literaturii, care, detaliat descrie factorii de risc epidemiologici, de mediu și genetici asociați cu bronșita cronică [221, 222]. În plus, cu îmbunătățirea tehnologiei tomografiei computerizate, fenotipul radiologic asociat bronșitei cronice este mai bine înțeles.

Fenotipul emfizem-hiperinflație

„Pufăitorul roz” este un pacient având ca patologie primară emfizemul: distrucția căilor respiratorii distal de bronșiolele terminale și deteriorarea patului capilar pulmonar. Aceasta provoacă un dezechilibru ventilație-perfuzie mai mic decât la „albaștrii buhăiți” și, astfel, nivelul gazelor în sânge este relativ „normal” datorită hiperventilației (pufăitori). Acești pacienți de

obicei dezvoltă pierderea masei musculare și pierderea în greutate, deși au o hipoxemie mai puțin pronunțată decât la albaștrii buhăiți.

Identificarea fenotipului emfizem-hiperinflație a fost probabil o suprasimplificare, ce integrează deteriorarea simultană a parenchimului și a căilor respiratorii, în special a celor mici [223]. Contribuția relativă a emfizemului și a remodelării căilor respiratorii la limitarea fluxului de aer rămâne neclară, deși gradele emfizemului și blocării aerului pot contribui la diferite modele de răspuns la bronhodilatatoare [224].

Folosind tomografia computerizată cantitativă, Subramanian și alții au identificat patru fenotipuri derivate din imagistică, reflectând maladia „dominant emfizematoasă”, „boala dominantă a căilor respiratorii”, „mixtă” și „ușoară” [225]. Fenotipul „dominant emfizematos” prezintă o rată scăzută de exacerbari în comparație cu fenotipul „boala dominantă a căilor respiratorii” și cea „mixtă” [226].

Grupul „dominant emfizematos” se caracterizează prin volume pulmonare semnificativ mai mari, coeficientul de difuzie a gazelor scăzut, presiunea parțială a oxigenului (PaO_2) și a bioxidului de carbon (PaCO_2) scăzute, nivelul crescut de hemoglobină și numărul leucocitelor crescut în comparație cu grupul „bolii dominante a căilor respiratorii” [225].

Fenotipul „bolii dominante a căilor respiratorii” este caracterizat prin îngroșarea pereților căilor respiratorii, care este o trăsătură a bronșitei cronice.

Fenotipul „mixt” este definit ca prezența atât a îngroșării pereților căilor respiratorii, cât și a emfizemului la CT [227]. În plus, pacienții cu BPOC, fenotipul „mixt”, au dispneea mai pronunțată și spitalizări mai frecvente față de pacienții cu celelalte fenotipuri bazate pe CT [227].

Clasificarea curentă morfopatologică a emfizemului, bazată pe distribuția acinară, care a fost propusă de Reid [228], divizează emfizemul în patru grupe mari: centroacinar, paraseptal sau periacinar, panacinar și neregulat. Totuși, distribuția acestor constatări în parenchimul pulmonar și relația acestora cu diagnosticul, severitatea, tratamentul și prognosticul BPOC sunt încă slab înțelese [223]. A fost documentat că emfizemul pulmonar predominant în regiunile superioare pulmonare este asociat cu un grad mai sever al bolii decât emfizemul pulmonar predominant al regiunilor inferioare [229]. În plus, pacienții cu emfizem omogen tind să aibă o hiperinflație mai pronunțată. Distribuția emfizemului trebuie luată în considerație la evaluarea pacienților cu BPOC pentru că poate avea impact major asupra parametrilor funcționali [229].

În acest fenotip ar trebui să includem și emfizemul panlobular bazal cu debut precoce, care este clasic considerat a fi asociat cu deficitul de alfa-1 antitripsină (AATD) [230]. Totuși, există dovezi că AATD se prezintă prin mai multe fenotipuri fiziologice cu diferit impact clinic și progresie diversă, posibil din cauza modificărilor genetice. Pacienții pot prezenta bronșiectazii,

dar nu emfizem al zonelor superioare și centrolobular, cât și emfizemul clasic panacinar al zonelor inferioare [231]. În plus, mulți pacienți cu AATD au un grad de reversibilitate și manifestă exacerbări recurente [231]. Există peste 120 de variante genetice (de asemenea, cunoscute ca tipuri Pi) de AAT, ceea ce confirmă natura înalt polimorfă a acestei gene [223]. Fenotipul predominant este MM (PiMM), în timp ce deficitul cel mai comun al alelelor este PiZ și PiS. Cantități mult insuficiente de AAT sunt produse de fenotipurile PiZZ, PiSZ și câteva alte gene rare. Mulți pacienți cu PiSZ nu prezintă emfizem sau boala dominantă a zonelor superioare [232]. Toate aceste constatări indică clar că chiar și diferența tradițională între emfizemul panlobular (tipic distribuit în regiunile bazale și caracteristic pentru AATD) și cel centrilobular (localizat în regiunile apicale și caracteristic subiecților cu BPOC „obișnuit”) probabil este o simplificare excesivă [232] și că există un overlap între fenotipurile „predominant-emfizematos” și „exacerbator frecvent ” [223].

1.3.5 Fenotipuri noi de BPOC

Fenotipul exacerbator frecvent

Fenotipul exacerbator frecvent este definit prin două sau mai multe exacerbări pe an și are prognostic rezervat. Conform lui Hurst acesta este un fenotip relativ stabil de-a lungul anilor [212].

Este important de menționat că în fenotipul frecvent exacerbator exacerbările nu sunt omogene, diferă după etiologie, severitate și substrat biologic [223]. Cauzele exacerbărilor BPOC sunt multiple și variate: 5-70% din exacerbările BPOC sunt cauzate de infecții respiratorii (bacterii, agenți atipici și virusuri respiratorii), 10% datorită poluării mediului (în funcție de anotimp și zona geografică) și până la 30% sunt de etiologie necunoscută [233]. Clasificarea severității prevede trei categorii: exacerbare ușoară, caracterizată prin intensificarea simptomelor respiratorii; exacerbare moderată, care necesită tratament cu glucocorticosteroizi și / sau antibiotice; și exacerbare severă, ce necesită spitalizare sau consultarea departamentului de urgență [234].

Exacerbările BPOC sunt heterogene și după modelul inflamator. De fapt, au fost identificate patru grupe distincte ale exacerbărilor: predominant bacteriene, virale, eozinofilice și „pauci-inflamatorie”, caracterizată prin scăderea nivelului de mediatori în spută [235].

Fenotipul cu declin rapid

Fenotipul cu declin rapid este stabilit dacă la pacient se înregistrează mai mult decât scăderea medie a VEMS pe an. Aceasta necesită măsurări VEMS pe o perioadă de cel puțin 3 ani pentru a concluziona declinul rapid și această este o limitare semnificativă în detectarea acestui fenotip [236, 237].

Tantucci și alții au demonstrat că informația furnizată în ultimii ani despre rata declinului VEMS la pacienții cu BPOC susține puternic conceptul că progresarea rapidă a deteriorării funcționale în BPOC are loc precoce și mai ales în stadiul II GOLD [15]. Pare mai logic de a depune eforturi pentru o detectare spirometrică precoce a BPOC, bazată pe factorii de risc decât pe simptome și de a planifica studii clinice randomizate, care arată eficiența unei strategii precoce de intervenție asupra istoriei naturale a unei astfel de dereglări [15].

Fenotipul inflamator

Fenotipul inflamator este descris la pacienții cu creșterea persistentă a markerilor serici inflamatori, precum PCR sau citokinele proinflamatoare [50, 114, 238, 239].

Fenotipul fumătorului curent

Unii cercetători consideră pacienții cu BPOC actual fumători ca un fenotip aparte cu comportament psihosomatic specific, prognostic rezervat, aderență și răspuns slab la tratament [240].

Fenotipul sistemic sau al comorbidităților

Fenotipul sistemic sau al comorbidităților se caracterizează prin prezența multiplelor comorbidități cardiovasculare, metabolice sau altele la un pacient cu BPOC. Totuși, nu au fost raportate criterii distincte în ceea ce privește numărul sau severitatea acestor comorbidități. Studii epidemiologice au arătat că pacienții cu BPOC suferă frecvent de alte boli cronice, așa ca sindromul metabolic, HTA, CPI, DZ, osteoporoza și dereglările psihice (anxietate / depresie) [241]. Teoria „răspândirii” a fost propusă ca un mecanism fiziopatologic posibil. Conform acestei teorii localizarea inițială a „arderii” și inflamației este în plămâni, dar produsele acestei inflamații se răspândesc prin circulație la alte organe sensibile, precum ficatul, creierul, mușchii, rinichii etc. [242-245]. Se presupune că acest mecanism patogenetic este prezent doar la un fenotip specific sau un subgrup al BPOC și nu e cazul tuturor pacienților cu BPOC.

Fenotipuri în ghidurile europene pentru BPOC

O revizuire recentă a arătat că identificarea subtipului pacientului a fost inclusă în unele ghiduri europene pentru BPOC [246]. S-a observat că există o mare variabilitate între acele ghiduri, în ceea ce privește criteriile utilizate pentru identificarea fenotipurilor. Totuși, cele clasice ca emfizemul, bronșita cronică, pufăitorul roz, albastrul buhăit, cei cu dispnee, exacerbari frecvente și cu sindrom overlap ACOS au fost prezentate în majoritatea ghidurilor [246].

Fenotipul overlap sindrom astm-BPOC

În 1961, în timpul primului simpozion despre bronșită, ținut în Groningen, Olanda, Orie și colegii săi au emis ipoteza că formele variate de obstrucție a căilor respiratorii, așa ca astmul, bronșita cronică și emfizemul, ar trebui considerate nu ca maladii separate, ci ca diferite expresii

ale unei singure entități de boală, pe care au numit-o *boala pulmonară cronică nespecifică* [247]. Mai târziu, în 1969 această ipoteză a fost numită ipoteza olandeză [248]. Ipoteza olandeză este în contrast cu „ipoteza britanică”, în care astmul și BPOC sunt văzute ca entități diferite, generate de mecanisme diferite [249].

În ultimii ani, a devenit clar că unii pacienți au caracteristici clinice atât ale astmului, cât și ale BPOC. Această prezentare poate fi un alt fenotip al bolii căilor respiratorii, denumit *sindromul overlap astm-BPOC* (ACOS). Frecvența vizitelor în unitățile de urgență și a internărilor în unitățile de terapie intensivă este mai mare printre pacienții cu sindrom overlap în comparație cu cei care au doar BPOC, nu și astm [250]. În plus, cheltuielile generale pentru îngrijirea pacienților la care coexistă astmul și BPOC sunt aproape de două ori mai mari decât cheltuielile pentru pacienții cu astm, dar nu și BPOC [251].

Din păcate, diferențierea astmului de BPOC este destul de dificilă, în special la pacienții vârstnici [252, 253]. Diagnosticul se poate schimba destul de des de-a lungul vieții și mai mulți autori raportează cazuri de limitare a fluxului de aer care nu se încadrează în clasificări [254]. Mai mult decât atât, a fost sugerat că ACOS poate include nu doar unul, dar mai multe fenotipuri heterogene cu diferite mecanisme fundamentale și, odată ce acești pacienți au fost anterior excluși din studiile clinice, noi avem date limitate despre această condiție [255, 256]. Un fenotip semnificativ al BPOC poate fi astmaticul fumător [257].

ACOS este caracterizat de o limitare persistentă a fluxului de aer cu mai multe caracteristici de obicei asociate cu BPOC. Prin urmare, ACOS este identificat de caracteristicile, care le împarte atât cu astmul cât și cu BPOC [200]. Prevalența acestui sindrom printre pacienții cu boală pulmonară obstructivă variază în funcție de țară și criteriile de diagnostic de la 2,1% la 55% [200, 258, 259]. Mulți specialiști în domeniul bolilor pulmonare obstructive afirmă că odată ce există date limitate despre acest subiect, o definiție mai specifică a ACOS nu poate fi dezvoltată, iar alții discută existența ei. Prin urmare, ACOS este un sindrom clinic descris recent în medicina respiratorie și deocamdată este incomplet definit și înțeles.

Altă teorie este că astmul, BPOC și ACOS nu reprezintă boli separate, dar un tot întreg, format din mai multe endotipuri și fenotipuri. ACOS permite o abordare terapeutică mai simplă, care, pe de altă parte, împiedică evoluția spre conceptul de medicină personalizată [260, 261]. La fel s-a afirmat că termenul ACOS poate duce la confuzii clinice și folosirea neadecvată a resurselor [262].

Termenii de astm și BPOC sunt bazați pe „paradigma Osleriană”, care a fost introdusă de Sir William Osler cu mai mult de 100 de ani în urmă pe baza principiului sistemelor de organe în care sunt atribuite semne și simptome [263]. Totuși, abordarea clasică Osleriană nu ia în

considerare datele noi genetice, moleculare și imagistice, ceea ce poate fi uneori eficient în cazurile „stereotipice” și nu prea bine la pacienții cu overlap astm-BPOC [261]. În era post-genomică a fost recunoscut că ambii termeni reprezintă termeni „umbrelă” care includ grupuri distincte de pacienți. În ultimii ani, au fost identificate mai multe fenotipuri, care sunt subgrupuri de pacienți definiți prin caracteristici clinice variate, cu prognostic diferit sau care răspund diferit la tratament. Mult mai important, unele din aceste fenotipuri au fost divizate în endotipuri prin identificarea căilor moleculare fundamentale (exemplul tipic – deficitul de alfa-1 antitripsină) [264, 265]. Recent, Agusti și alții au propus o nouă abordare holistică de evaluare și management a bolilor cronice de căi respiratorii, care se bazează exclusiv pe trăsăturile tratabile ale fiecărui pacient [261]. Trăsăturile tratabile sunt clasificate în mai multe domenii, care pot coexista: limitarea fluxului de aer, inflamația eozinofilică a căilor respiratorii, bronșita cronică, colonizarea bacteriană a căilor respiratorii, bronșiectaziile, hipersensibilitatea reflexului de tuse, hipertensiunea pulmonară precapilară, insuficiența respiratorie cronică, pierderea tonusului muscular etc. Pacienții cu boli ale căilor respiratorii pot prezenta oricare din combinațiile trăsăturilor menționate mai sus și managementul lor trebuie ghidat personalizat.

1.3.6 *Diseasome-ul*

Diseasome-ul este un set combinat de toate asocierile cunoscute ale bolilor/tulburărilor de gene, care rezultă din corelația rețelei bolilor umane (o rețea independentă de scală a cărei noduri sunt conectate dacă există cel puțin o genă implicată în ambele) și rețelei bolii genelor (o rețea independentă de scală a cărei noduri sunt conectate dacă sunt implicate în aceeași boală) [266, 267].

Acest concept absolut nou al „diseasome-ului” poate lega rețelele celulare cu manifestările fenotipice ale bolii și această idee poate fi aplicată cu succes în cazul BPOC.

Medicina P4

Medicina P4 este o formă nouă propusă de practică medicală care combină elementele personalizate, predictive, preventive și participative [267]. Medicina P4 este o medicină a viitorului și va fi foarte utilă în managementul pacienților cu BPOC.

Medicina P4 pentru BPOC va fi „personalizată” pentru că se va baza pe genomul fiecărei persoane; va fi „predictivă”, pentru că această informație personalizată va permite se determine riscul BPOC pentru fiecare individ; va fi „preventivă”, deoarece dată fiind prezicerea riscului BPOC, va fi posibil să se ia măsuri profilactice pentru a diminua riscul; și va fi „participativă” fiindcă multe din aceste intervenții profilactice vor cere participarea pacientului cu BPOC [267].

Complexitatea BPOC face ca aceasta să fie un candidat ideal pentru medicina P4 [268]. Există obiective de prevenție clare și, de asemenea, o nevoie tot mai mare de cooperare între

pacienți și medici, care se extinde de la automonitorizarea pacientului și telemonitorizarea deciziilor terapeutice. Mult mai important, numărul extins de biomarkeri disponibili și subpopulații permite o abordare personalizată a pacienților cu BPOC. Pe de altă parte, aceasta poate asigura că fiecare pacient va primi cel mai bun tratament cu mai puține efecte adverse și alte subgrupe de reacții adverse, așa încât să se descopere fundalul patogenetic al acestei diversități și să se dezvolte noi tratamente vizate. Și unele studii deja au arătat conexiunea dintre biomarkeri și locusurile genetice [269].

1.3.7 Panelul de control al BPOC

Agusti în 2011 a propus un concept nou de „panel de control” al BPOC, care include trei domenii de boală (severitatea, activitatea și impactul) [267]. Fiecare din aceste domenii conține informație despre un număr de elemente ale sistemului (BPOC), care furnizează informație complementară și relevantă pentru un management adecvat fiecărui pacient în parte, fie din cauza implicărilor prognostice și/sau necesității intervenției terapeutice specifice. Panoul de control al BPOC include diferite componente ale BPOC, așa ca: *severitatea* (deteriorarea funcțională, inclusiv limitarea fluxului de aer, hiperinflația, hipoxemia arterială și capacitatea de efort redusă), *activitatea* (exacerbările, declinul VEMS și pierderea în greutate) și *impactul* (percepția individuală a pacientului despre severitatea și activitatea bolii).

Severitatea BPOC este invers proporțională cu rezervele funcționale rămase în organul țintă, care pot fi evaluate foarte ușor prin spirometrie (VEMS), deși alte măsurări fiziologice, precum raportul dintre capacitatea inspiratorie și capacitatea pulmonară totală (CI/CPT), gazele sângelui arterial și capacitatea de efort furnizează informații complementare care, de asemenea, reflectă severitatea BPOC, și cel mai important, pot necesita intervenții terapeutice specifice (tratament bronhodilatator, terapie antiinflamatoare, operații de reducere a volumului pulmonar, oxigenoterapie, ventilație non-invazivă (VNI) sau reabilitare). Agusti a propus includerea numărului și severității comorbidităților datorită impactului lor asupra prognosticului bine cunoscut și necesității unei terapii specifice.

Recent, a fost dezvoltat conceptul de „activitate a BPOC”. Rata declinului VEMS este foarte variabilă printre pacienții cu BPOC. Un alt marker clinic potențial al activității bolii poate fi rata exacerbărilor, deși aceasta tinde să crească la pacienții cu un grad mai sever al bolii; fenotipul frecvent exacerbator poate de asemenea să apară la pacienții cu obstrucție ușoară sau moderată. Printre markerii biologici potențiali care pot fi folosiți pentru evaluarea activității bolii sunt numărul leucocitelor, PCR, IL-6 și/sau fibrinogenul. În plus, a fost demonstrat că pierderea neintenționată în greutate la fel este asociată cu prognosticul rezervat al BPOC, astfel IMC scăzut poate fi folosit ca marker de activitate a BPOC.

Impactul oricărei boli depinde de faptul cum pacientul percepe boala și își modifică activitatea zilnică. Impactul bolii poate fi evaluat de diferite instrumente, așa ca *Chestionarul Respirator St. George* și *Testul de Evaluare a BPOC (CAT)*.

Panoul de control al BPOC furnizează o cale de vizualizare a complexității BPOC și această evaluare combinată a severității, impactului și activității pot informa cel mai bine medicul despre cea mai adecvată strategie de management pentru fiecare pacient în parte.

Trăsăturile tratabile

Recent, Agusti și alții au propus o nouă abordare de evaluare și management a bolilor cronice respiratorii, care este bazată exclusiv pe trăsăturile tratabile ale BPOC [261]. Trăsăturile tratabile sunt clasificate în mai multe domenii, care pot coexista: limitarea fluxului de aer, inflamația eozinofilică a căilor respiratorii, bronșita cronică, colonizarea bacteriană a căilor respiratorii, bronșiectaziile, hipersensibilitatea, hipertensiunea pulmonară precapilară, insuficiența respiratorie cronică, scăderea tonusului muscular etc. [261].

1.4 IMPACTUL CLASIFICĂRILOR BPOC ASUPRA TRATAMENTULUI

Tratamentul non-farmacologic și farmacologic ar trebui să fie ghidat de severitatea BPOC și să aibă drept scop controlul simptomelor, reducerea exacerbărilor și îmbunătățirea funcției și calității vieții pacientului. Atât intervențiile non-farmacologice, cât și cele farmacologice sunt esențiale în managementul BPOC. Terapia non-farmacologică include: renunțarea la fumat, reducerea altor factori de risc, vaccinarea și reabilitarea pulmonară.

Bronhodilatatoarele inhalatorii (beta-agoniștii și anticolinergicele) reprezintă în momentul actual pilonul managementului farmacologic al BPOC stabil [270]. Bronhodilatatoarele inhalatorii pot fi utilizate singure sau în combinație cu glucocorticoizii inhalatori în funcție de severitatea BPOC și riscul exacerbărilor. Scopurile tratamentului BPOC stabile includ ameliorarea simptomatică, îmbunătățirea stării sănătății și toleranței la efort, prevenirea progresării bolii și exacerbărilor și, astfel, a mortalității [13].

Strategii terapeutice în BPOC stabilă

O nouă abordare în managementul BPOC devine mai complexă. Această abordare actualizată va facilita potențial o stratificare mai exactă a riscului pacienților cu BPOC și o înțelegere mai bună a fiziopatologiei bolii și a fenotipurilor și poate contribui la dezvoltarea unei terapii mai vizate și unui management mai eficient al pacienților cu BPOC [269].

Tabelul 1.7 reprezintă o comparație a principalelor diferențe dintre instrucțiunile GOLD 2017 și ghidul spaniole pentru tratamentul BPOC stabile [88] (*Gula Espanola de la EPOC - GesEPOC*), unele dintre care sunt descrise mai jos.

**Tabelul 1.7. Compararea ghidurilor GOLD cu cele spaniole în tratamentul BPOC stabile
(modificată după [168])**

	Stadializarea GOLD	GOLD	Fenotipurile	Ghidul spaniol
non-exacerbator (1 exacerbare care nu necesită internarea în spital)	A B	SABA sau SAMA LAMA sau LABA	non-exacerbator, cu emfizem sau bronșită cronică	LAMA sau LABA SABA sau SAMA
exacerbator (≥ 2 exacerbări sau ≥ 1 exacerbare ce duce la internarea în spital)	C D	CSI+LABA sau LAMA CSI+LABA și/sau LAMA	Exacerbator cu emfizem Exacerbator cu BC	LAMA sau LABA LAMA sau LABA
	Sindromul overlap astm-BPOC (ACOS)	LABA+CSI	Fenotipul mixt astm-BPOC	LABA+CSI

Utilizarea bronhodilatatoarelor este esențială în managementul BPOC [3]. Tratamentul fenotipului non-exacerbator, cu emfizem sau bronșită cronică este foarte similar cu stadiile GOLD A și B. Beta-agoniștii cu durată scurtă de acțiune sunt folosiți de elecție la necesitate sau regulat pentru prevenirea simptomelor în stadiile precoce sau la pacienții BPOC cu simptome minime [271]. Bronhodilatatoarele cu durată lungă de acțiune ar trebui folosite ca prima opțiune terapeutică în tratamentul tuturor pacienților cu BPOC cu simptome permanente, care regulat au nevoie de bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune, pentru că acestea oferă control mai bun al simptomelor și îmbunătățesc calitatea vieții, la fel ca funcția pulmonară și toleranța la efort, în plus reduc și exacerbările. Alegerea între LABA și LAMA depinde de disponibilitatea medicamentelor și răspunsul pacientului la acestea [3]. La pacienții a căror simptome nu sunt controlate de LABA sau LAMA, este recomandată combinarea acestora (bronhodilatarea combinată) [272]. Baza tratamentului fenotipului exacerbator cu emfizem (capturarea aerului, dispneea, indicele masei corporale scăzut) o reprezintă bronhodilatatoarele cu durată lungă de acțiune, iar în cazurile mai severe - tripla terapie (LABA+LABA+CSI), de asemenea, poate fi folosită [273].

Fenotipul exacerbator cu bronșită cronică (simptome bronșitice) trebuie tratat cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune. Adăugarea corticosteroizilor inhalatori sau/și roflumilastului este recomandată în cazurile severe.

Versiunea actualizată a GOLD raportează că tratamentul regulat cu CSI îmbunătățește simptomele, funcția pulmonară și calitatea vieții și mărește rata exacerbărilor BPOC cu FEV <

60% prezis [2]. Prin urmare, CSI sunt recomandați în combinație cu LABA sau, alternativ, cu LAMA în cazul exacerbărilor frecvente (≥ 2 exacerbări sau ≥ 1 exacerbare ce necesită spitalizare) la pacienții cu scor simptomatic scăzut (stadiul C GOLD) și de asemenea la pacienții cu exacerbări frecvente cu scor simptomatic crescut (stadiul D GOLD). Mai mult decât atât, pentru aceste categorii de pacienți, o triplă terapie (CSI + LABA + LAMA) poate fi recomandată ca alternativă.

Deși CSI au rol limitat la pacienții cu exacerbări rare, indiferent de predominarea bronșitică sau emfizematoasă, utilizarea lor este sugerată pentru exacerbările frecvente, sau pacienții cu obstrucție severă sau foarte severă conform clasificării GOLD. Instrucțiunile spaniole sugerează că printre exacerbările frecvente de CSI beneficiază doar pacienții cu predominarea bronșitei, prin scăderea frecvenței și severității exacerbărilor. Caracterizat de un statut inflamator crescut, se asociază cu manifestări inflamatorii extra-pulmonare mai frecvente, secundare răspândirii mediatorilor inflamatori în circulația sistemică [274]; CSI deescaladează nivelele inflamatorii, diminuând atât manifestările pulmonare, cât și extra-pulmonare, ca bolile cardiovasculare [275]. În plus, cu toate că steroizii sunt cunoscuți ca și cauză a osteoporozei, doze mici de CSI pot proteja în special pacienții bronșitici, care au un statut inflamator mai înalt, de dezvoltare a osteoporozei, prin diminuarea inflamației pulmonare, dar și extra-pulmonare [276].

În fenotipul predominant bronșitic cu exacerbări frecvente, pot fi folosite mucolitice, teofiline sau inhibitorii fosfodiesterazei-4 și antibiotice pe termen lung. Mucoliticele par să reducă rata exacerbărilor și severității în această categorie [246]. Teofilinele și roflumilastul, un inhibitor al fosfodiesterazei-4, la fel sunt recomandate pentru această categorie (și nu pacienților din alte categorii) [277]. În final, venind în contrast cu GOLD, instrucțiunile spaniole acceptă un potențial rol al tratamentului de lungă durată cu macrolide în reducerea ratei exacerbărilor și îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți, din cauza efectelor lor imunomodulatoare [278].

Ghidul spaniol GesEPOC, luând în considerare prognosticul nefavorabil al sindromului overlap astm-BPOC și sensibilitatea acestei categorii la steroizi, sugerează screeningul și adăugarea precoce a CSI la tratament [279].

Pacienții cu sindrom overlap, „fumătorii astmatici”, prezintă un grad mai mare de inflamație eozinofilică bronșică, ceea ce explică un răspuns bun la corticosteroizii inhalatori, chiar și precoce în cursul bolii (BPOC ușoară și moderată) [280]. Prin urmare, pacienții cu sindrom overlap ar trebui să înceapă cu corticosteroizi inhalatori împreună cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune, indiferent de severitate și obstrucția fluxului de aer, în contrast cu instrucțiunile precedente [167]. În cazurile severe poate fi adăugat LAMA [167].

BPOC este o boală complexă și eterogenă. Managementul BPOC în cazul fiecărui pacient ar trebui personalizat și ghidat de simptome, exacerbări, funcția pulmonară și comorbidități. Din păcate, doar stoparea fumatului poate încetini rata declinului funcției pulmonare sau poate reduce semnificativ mortalitatea, prin urmare, prevenirea bolii este foarte importantă [172].

1.5 Concluzii la Capitolul 1

BPOC este o boală cu mai multe nivele, din punct de vedere clinic, celular și molecular. Această revizuire a rezumat evoluția cunoștințelor noastre de la abordarea clasică simplă, bazată pe gradul limitării fluxului de aer, la evaluarea nouă GOLD, care combină domeniile funcțional, fiziologic, al exacerbărilor și al stării de sănătate. Noile clasificări GOLD tind să faciliteze înțelegerea impactului BPOC asupra fiecărui pacient în parte.

În anticiparea modificărilor progresive ale cunoștințelor noastre despre complexitatea BPOC au fost revizuite noi instrumente (fenotipuri, rețele independente de scală, diseasome-ul), care vor ajuta toată comunitatea medicală să dezvolte și să aplice noul concept de medicină participativă (P4) în managementul BPOC.

BPOC este o boală complexă și heterogenă. Managementul BPOC în cazul fiecărui pacient ar trebui personalizat și ghidat de simptome, exacerbări, funcția pulmonară și comorbidități.

2 MATERIAL ȘI METODE DE INVESTIGARE

2.1 Designul studiului

Studiul a fost realizat pe 433 de pacienți consecutivi, colectați din cadrul Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada anilor 2012-2016. Acordul informat a fost obținut de la toți subiecții.

Diagnosticul pozitiv de BPOC a fost stabilit conform clasificării GOLD 2008 și ATS/ERS 2004 [23, 24, 281], de asemenea, au fost aplicate și clasificări GOLD 2011 [15] și GOLD 2017 [13].

Clasificarea BPOC din 2008 (*Global Initiative on Obstructive Lung Disease - GOLD*) se bazează pe criterii clinice și funcționale: VEMS și raportul VEMS/CV.

Stadiul I: BPOC ușor. Se caracterizează printr-un grad ușor de obstrucție (VEMS/CV < 70%, dar cu VEMS $\geq$ 80% din prezis); de obicei, se asociază cu tuse cronică și expectorație.

Stadiul II: BPOC moderat. Caracterizat prin agravarea obstrucției (VEMS cuprins între 50 și 80% din prezis) și cu dispnee, care apare la efort fizic.

Stadiul III: BPOC sever. Sindrom obstructiv sever (VEMS cuprins între 30 și 50% din prezis). Se caracterizează prin agravarea dispneei și exacerbări repetate cu impact asupra calității vieții pacientului.

Stadiul IV: BPOC foarte sever se caracterizează prin sindrom obstructiv foarte sever (VEMS < 30% din prezis) sau prezența insuficienței respiratorii, sau a manifestărilor clinice de insuficiență cardiacă dreaptă. Prezintă, de obicei, presiunea parțială a O₂ sub 60 mm Hg, cu sau fără presiunea parțială a CO₂ peste 50 mm Hg. În acest stadiu, calitatea vieții este sever afectată, iar exacerbarile bolii au potențial letal.

Diagnosticul BPOC a fost bazat pe antecedentele bolnavului de expunere la factorii de risc și pe prezența sindromului obstructiv, parțial reversibil sau ireversibil, cu sau fără prezența de simptome. Din studiu au fost excluși pacienții, care nu au putut să efectueze testul de mers de 6 minute și spirometria.

Criterii de includere:

- vârsta > 40 ani;
- istoricul de BPOC peste 10 ani; VEMS/CVF $\leq$ 70%;
- rezultatul testului bronhodilatator cu salbutamol (200 μ g) $\leq$ 15 % sau 200 ml;
- pacienții la care se va putea efectua: anamneza, completarea chestionarelor, examenul fizic, investigații paraclinice;
- acordul informat al pacientului pentru includerea în studiu.

Criterii de excludere:

- Pacienți la care a fost imposibilă efectuarea: anamneza, completarea chestionarelor, examenul fizic, investigații paraclinice;
- persoanele care și-au exprimat dezacordul de participare în studiu.

Designul studiului este prezentat în figura 2.1.

Calculul numărului necesar de pacienți a fost efectuat după formula:

$$n = (Z)^2 * \frac{P(1-P)}{e^2} = 243$$

unde,

Prevalența BPOC 20% (a fost folosită prevalența estimată 20%, bazată pe datele din țările din regiunea ca România, Federația Rusă);

$Z = 1,96$ (pentru respectiv intervalul de încredere - 95%);

5% eroare de marjă acceptabilă;

$n \times \text{efect de design} = 243 \times 1,5 = 364$;

$n / \text{probabilitatea subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite} = 364 / 0,90 = 404$.

Deci, pentru lotul de cercetare vor fi incluși 404 pacienți.

Designul studiului

Tipul studiului: Studiu transversal

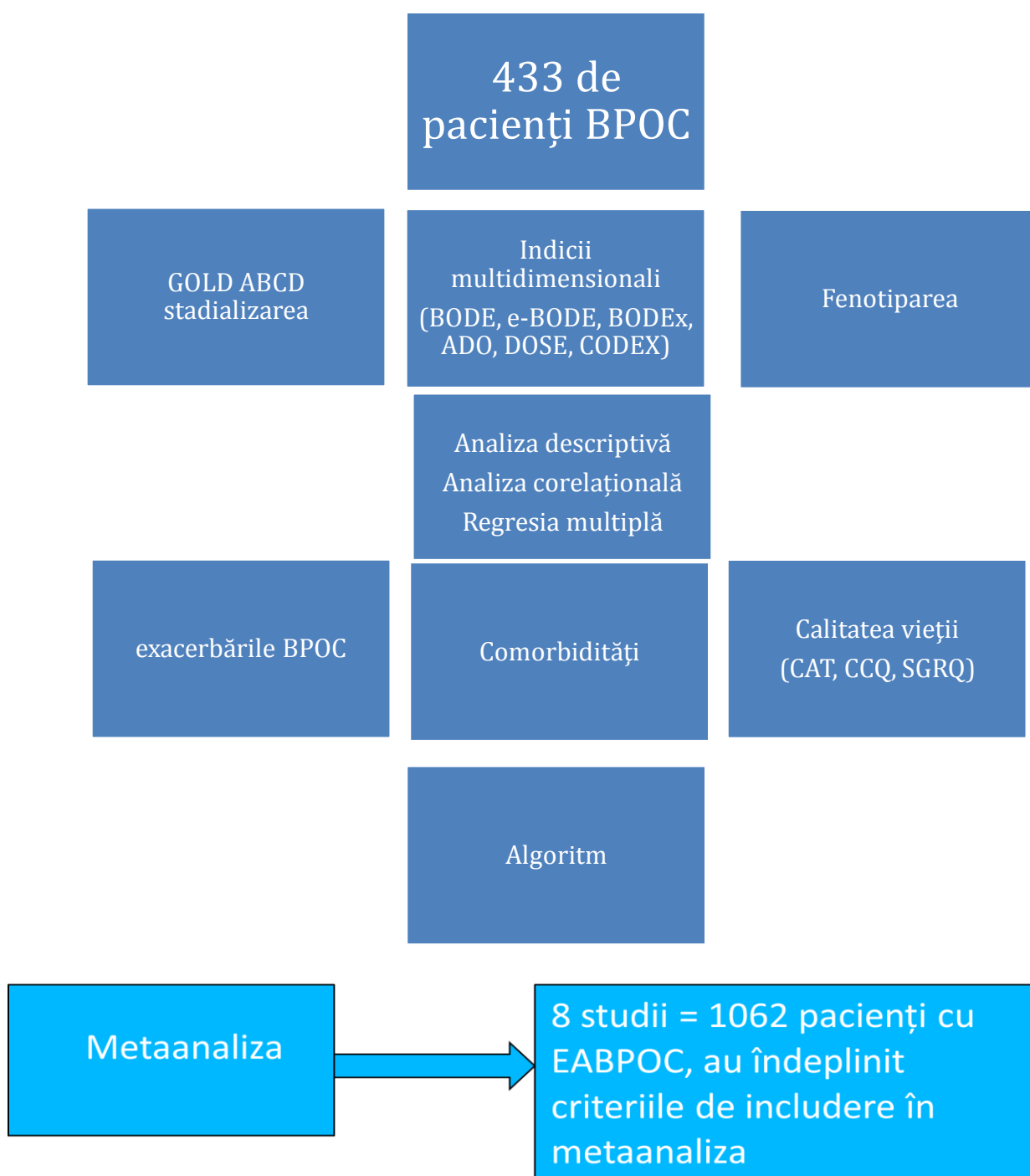


Figura 2.1. Designul studiului

2.2 Metodele de investigare

Colectarea datelor clinice

Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic minuțios la internare și au fost observați zilnic. Pacienții incluși în studiu au fost investigați după un plan unic, care a inclus acuzele detaliate (prezența, caracterul, durata tusei cronice; prezența producției cronice de spută; dispneea), anamnesticul (durata bolii, rata exacerbărilor/an, tratamentul administrat anterior, prezența factorilor de mediu importanți pentru dezvoltarea BPOC: poluarea atmosferică din spațiile închise și din mediul exterior, infecțiile pulmonare severe în anamnestic, statut socio-economic micșorat).

Evaluarea dispneei

Severitatea dispneei a fost cuantificată prin scorul MRC (*Medical Research Council*) [282-284], care este un chestionar bazat pe activități simple, ce pot provoca dispneea. Gradațiile variază de la 0 („fără dispnee”) până la 5 („dispnee prea importantă pentru a ieși din casă”) [15]. Scorul MRC este un instrument validat (Anexa 1).

Evaluarea comorbidităților cu Charlson Comorbidity Index, Chronic Disease Score

Au fost evaluate antecedentele personale patologice: HTA, boală cardiacă ischemică, insuficiență cardiacă, DZ, obezitate, cașexia, insuficiența renală cronică, istoricul de fumător și consumul de alcool. Pentru evaluarea comorbidităților au fost utilizate instrumentele de măsurare a comorbidității medicale cu validitate: indicele Charlson (*Charlson Comorbidity Index*), care reprezintă un scor al comorbidităților și este cel mai folosit index de comorbiditate pentru a prezice mortalitatea și scorul patologiilor cronice, (*Chronic Disease Score*), care este un scor al comorbidităților bazat pe medicația curentă a pacientului [285, 286].

Evaluarea somnolenței diurne

Pentru aprecierea gradului somnolenței diurne, pacienții au fost evaluați cu ajutorul scalei de somnolență Epworth (Anexa 2), care este un chestionar simplu, autoadministrat ce cuantifică gradul de somnolență diurnă a pacientului.

Evaluarea statutului de fumător

Pacienții au fost încadrați în una din categoriile: fumători, ex-fumători și nefumători. De asemenea, am evaluat indicele pachet-an și gradul de intensitate al fumatului.

Evaluarea antropometrică

Au fost înregistrate date antropometrice: înălțimea, masa și calculat indicele masei corporale (kg/m^2). Cuantificarea gradului obezității s-a făcut după valoarea indicelui masei corporale: normoponderali - IMC sub 25 kg/m^2 , supraponderali - IMC între 25 și $29,9 \text{ kg/m}^2$, și obezi cu IMC peste 30 kg/m^2 , cașectici IMC sub $18,5 \text{ kg/m}^2$.

Examenele de laborator

Tuturor pacienților li s-a efectuat hemoleucograma, analiza generală a urinei, electrocardiograma de repaus, analiza generală a sputei, analiza sputei la BAAR (colorația Ziehl-Neelsen).

Alfa-1 antitripsina

Pentru determinarea alfa-1 antitripsinei (AAT), genotipului și fenotipului, și determinarea nivelului seric al AAT a fost folosit *the Grifols AlphaKit*, testele au fost analizate în SUA. Gena care codifică alfa-1 antitripsina se numește SERPINA1. Sunt descrise mai multe variante genetice ale acestei gene, care generează diverse variante de proteină, clasificate astfel: variante normale (M), variante deficitare (cele mai frecvente sunt S și Z), variante disfuncționale sau variante nule (Tabelul 2.1). În cazul deficitului de AAT, alelele „nule” sunt asociate cu AAT nedetectabilă în ser sangvin, în timp ce alelele „deficitare” duc la o scădere semnificativă a nivelului de AAT în plasmă. Genele AAT sunt moștenite ca alele codominante (produși ai fiecărei gene sunt identificați în circulație). Astfel că, la indivizii heterozigoți cu alela Z (MZ), valoarea AAT constituie 50-60% din valoarea normală AAT întâlnită în cazul indivizilor MM, în timp ce la indivizii homozigoți cu alela Z (ZZ) este de doar 10-15% din aceeași valoare normală (80 mg/dl sau 11 mmol/L). Cele mai răspândite alele responsabile de deficitul de alfa-1 antitripsină și cele mai importante din punct de vedere clinic sunt alelele Z și S.

Tabelul 2.1. Fenotipurile deficitului de alfa-1 antitripsina

Fenotipul	Nivelul în sânge AAT
MM (2 copii normale)	20-53 μM 150-350 mg/dL
MZ (1 copie normală, 1 anormală)	12-28 μM 90-210 mg/dL
SS (2 deficitare)	13-27 μM 100-210 mg/dL
SZ (1 copie anormală, 1 deficitară)	10-16 μM 75-120 mg/dL
ZZ (2 copii anormale)	2.5-7 μM 20-45 mg/dL
NULLNULL (2 copii nonfuncționale)	0 μM 0 mg/dL

Examenul funcțional

Ventilația pulmonară a fost investigată cu spirometrul *Jaeger® Master Screen Body* (Germania) prin măsurarea capacității vitale forțate (CVF), a volumului expirator maxim în

1 secundă (VEMS), a indicelui Tiffeneau (VEMS/CVF), debitului expirator mediu la jumătatea mijlocie a capacității vitale ($DEM_{25-75\%}$), debitului expirator de vârf (PEF). Puls-oximetria s-a efectuat cu pulsoximetrul PM-50 (Mindray, China).

Interpretarea datelor spirometriei a fost efectuată în baza valorilor normale și gradului de deviere de la normal după Hankinson [287], conform ghidului ATS/ERS “Standardizarea testelor funcționale pulmonare din 2005” [288].

Capacitatea de efort a fost evaluată cu testul de mers de 6 minute - un test funcțional, în care pacientul parcurge o anumită distanță timp de 6 minute, la începutul și la sfârșitul efortului măsurându-i-se pulsul, tensiunea arterială, saturația hemoglobinei cu oxigen, iar în timpul și la sfârșitul testului se notează toate senzațiile subiective, pe care le are pacientul, în special dispnee și fatigabilitate. Testul de mers de 6 minute a fost efectuat în conformitate cu ghidul Societății Torace Americane (ATS) din 2002 [289].

Examenul imagistic

Examenul radiologic al toracelui a fost efectuat pentru a exclude diagnosticul alternativ și pentru a evidenția semnele emfizemului pulmonar. CT toracic a fost opțional și efectuat doar în cazurile de diagnostic dificil.

Scorurile multidimensionale BODE, E-BODE, BODE_x, ADO, DOSE, CODEX

Valorile indicilor multidimensionali BODE [22], E-BODE [290], BODE_x [290], ADO [189], DOSE [291] și CODEX [292] au fost calculate în baza valorilor determinate (Tabelul 2.2-2.7). Indicele BODE include valorile IMC, VEMS (% din prezis), dispneea cuantificată cu scala MRC și 6MWD. Scorul variază de la 0 până la 10 puncte.

Tabelul 2.2. Indicele BODE

Variabile	Indice BODE			
	0	1	2	3
VEMS (% din prezis)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distanța de mers în 6 minute (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Scala dispneei MRC	0-1	2	3	4-5
IMC (kg/m^2)	> 21	≤ 21	-	-

Indicele E-BODE suplimentar la BODE, include rata exacerbarilor BPOC. Scorul E-BODE variază de la 0 până la 12 puncte.

Tabelul 2.3. Indicele E-BODE

Variabile	Indice E-BODE			
	0	1	2	3
Rata exacerbărilor	0	1-2	≥ 3	-
VEMS (% din prezis)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distanța de mers în 6 minute (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Scala dispneei MRC	0-1	2	3	4-5
IMC (kg/m^2)	> 21	≤ 21	-	-

Indicele BODEx include patru variabile: IMC, VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala MRC și dar distanța parcursă timp de 6 minute este înlocuită cu numărul exacerbărilor (0, 1 sau 2 puncte respectiv ratei exacebărilor). Indicele BODEx poate oscila de la 0 până la 9 puncte.

Indicele ADO include trei variabile: VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala mMRC și vârsta. Indicele ADO poate oscila de la 0 până la 10 puncte.

Tabelul 2.4. Indicele ADO

Variabile	0	1	2	3	4	5	7
VEMS (%)	≥ 65	36-64	≤ 35				
Dispneea prin scala mMRC	0-1	2	3	4			
Vârsta (ani)	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥ 90	

Indicele DOSE include patru variabile: dispneea cuantificată cu scala MRC, VEMS (%), statutul de fumător și numărul exacerbărilor. Indicele DOSE poate oscila de la 0 până la 8 puncte.

Tabelul 2.5. Indicele DOSE

Variabile	0	1	2	3
Dispneea prin scala mMRC	0-1	2	3	4
VEMS (%)	≥ 50	30-49	< 30	
statutul de fumător	nefumător	fumător		
numărul exacerbărilor	0-1	2-3	> 3	

Indicele CODEX include patru variabile: comorbiditățile evaluate prin indicele Charlson, VEMS (%), dispneea cuantificată cu scala MRC și numărul de exacerbări. Indicele CODEX poate oscila de la 0 până la 10 puncte.

Tabelul 2.6. Indicele CODEX

CODEX	Domen	Variabilă	Scorul			
			0	1	2	3
C	Comorbiditățile	indexul Charlson	0-4	5-7	≥ 8	...
O	Obstrucția	VEMS %	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Dispneea	scala mMRC	0-1	2	3	4
EX	Exacerbarea	exacerbarea	0	1-2	≥ 3	...

Evaluarea calității vieții

Pentru evaluarea calității vieții au fost folosite următoarele chestionare originale, cu acordul autorilor (P. Jones și T. Van Der Molen), validate în limbile română și rusă: Chestionarul Clinic privind BPOC (*Clinical COPD Questionnaire* - CCQ) [293], Chestionarul Spitalului “Sfântul Gheorghe” (*St. George’s Respiratory Questionnaire* - SGRQ) [294], *COPD Assessment Test* - CAT [180]. rezultatele chestionarelor fiind prelucrate în formele electronice speciale, prezentate de autorii chestionarelor.

Chestionarul Clinic privind BPOC (CCQ) cuprinde trei domenii: domeniul simptome, domeniul funcțional și domeniul mental. Chestionarul CCQ este compus din 10 întrebări.

Chestionarul SGRQ este compus din două părți: partea I reprezintă domeniul „simptome”, iar partea a II-a conține domeniile „activitate” și „impact”. Răspunsurile constau în bifarea unor căsuțe, iar rezultatele formează scoruri pentru fiecare domeniu și un scor final.

Testul CAT este un chestionar care trebuie completat de către pacient și interpretat de medic. Chestionarul conține opt întrebări, formulate simplu, pe înțelesul tuturor pacienților și acoperă o mare varietate de elemente cheie ce au impact asupra calității vieții pacienților cu BPOC [180].

Poligrafia cardio-respiratorie - fluxul aerian nazal, mișcările toraco-abdominale, sforăitul, pulsoximetria (StO₂, ritmul cardiac)

80 de pacienți au fost supuși unei înregistrări poligrafice, cu înregistrarea continuă, pe durata unei nopți a următorilor parametri:

- fluxul oronazal: s-a utilizat canula nazală, prin intermediul căreia a fost înregistrat și sforăitul;
- efortul respirator toracic și abdominal (util pentru diferențierea apneei centrale, mixte sau obstructive) a fost înregistrat cu ajutorul unor centuri prevăzute cu senzori de întindere;
- poziția corpului a fost înregistrată printr-un senzor atașat în dispozitiv;
- saturația în oxigen a sangelui arterial periferic a fost înregistrată cu ajutorul unui pulsoximetru încorporat în sistemul de înregistrare;
- frecvența cardiacă a fost înregistrată prin intermediul aceluiași dispozitiv (pulsoximetru).

A fost utilizat un soft tip *SOMNOlab* version V2.19, *Weinmann*, Germany pentru poligrafie.

Indicele de apnee-hipopnee (AHI) reprezintă numărul mediu de apnee și hipopnee înregistrat pe ora de somn. Se calculează ca raportul dintre numărul total de apnee și hipopnee raportat la durata somnului (exprimată în ore). În funcție de AHI sunt: forma ușoară 5-15 episoade/oră; forma moderată 15-30 de episoade/oră și forma severă mai mult de 30 de episoade/oră.

2.3 Metodele statistice de prelucrare

La analiza datelor am utilizat programele Statistica 6.0 (*Statsoft Inc*), EXCEL și SPSS 16.0 (*SPSS Inc*), calculând următoarele teste statistice:

- testul χ^2 (Chi pătrat) și variante ale sale (Yates corectat, Mantel-Haentszel, Fisher exact) pentru variabilele discrete (categorice, inclusiv cele dihotomiale);
- testul Student (t): compararea a două loturi prin compararea mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție parametrică (normal distribuită);
- testul Mann-Whitney (U): compararea a mai mult de două loturi prin compararea globală a mediilor pentru aceeași variabilă având distribuție neparametrică;
- testul ANOVA: compararea a mai mult de două loturi prin compararea globală a mediilor lor pentru aceeași variabilă, având distribuție parametrică.

Analiza de corelație dintre variabilele continue a fost efectuată prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine). Coeficientul de corelație (Pearson și/sau Spearman) este un număr cuprins între -1 și +1. Punctul -1 caracterizează o relație perfect lineară negativă (legătura inversă), punctul +1 caracterizează o relație perfect lineară pozitivă (legătura directă). Gradul de intensitate a legăturii de dependență între variabilele cercetate a fost interpretat în conformitate cu următoarea gradație: valoarea coeficientului de corelație mai mare sau egală cu ± 1 - corelație foarte puternică; valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ - corelație puternică; valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ - corelație moderată; valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ - corelație slabă; valoarea coeficientului de corelație 0 - nu există corelație.

Analiza de regresie s-a efectuat în Statistica 6.0 utilizând modulul pentru regresii multiliniare.

Pentru indicii de performanță ai fiecărui scor multidimensional de evaluare a BPOC (6 scoruri BODE, E-BODE, BODE_x, ADO, DOSE, CODEX) și ai fiecărui chestionar pentru evaluarea calității de viață, au fost construite curbele ROC (*Receiver Operating Characteristic*)

și calculată aria de sub curbă (AUC – *Area Under Curve*). Pentru a aprecia diferențele statistice dintre AUC, a fost utilizat testul Hanley-McNeil.

Analiza ROC reprezintă o metodă fundamentală în evaluarea unui test clinic sau instrument prognostic. Construirea curbei ROC permite selectarea valorii critice cu sensibilitate și specificitate optime (pragul de decizie) ale testului evaluat. Curba ROC rezultă din reprezentarea grafică a ratei adevărat pozitive (sensibilității) în funcție de cea fals negativă (1 - specificitatea) pentru valorile critice ale unei variabile (test). Astfel, unei sensibilități înalte îi corespund valori mari pe axa Y a graficului ROC, în timp ce specificității înalte - valori mici pe axa X. Prin urmare, valoarea prag a unui test corespunde punctului cel mai apropiat de colțul de stânga sus al graficului ROC.

Analiza curbei ROC permite, de asemenea, a se aprecia acuratețea cu care testul evaluat discriminează subiecții cu și fără patologie, pentru aceasta fiind calculată aria de sub curbă – AUC (*Area Under Curve*). Interpretarea valorilor AUC se realizează în baza unei scale convenționale, după cum urmează: între 0,9-1 excelent; 0,8-0,9 bun; 0,7-0,8 acceptabil; 0,6-0,7 slab; 0,5-0,6 nesatisfăcător. AUC egală cu 1 corespunde unui test perfect (100% sensibilitate și 100% specificitate).

Analiza clusteriană, una dintre analizele de bază pentru clasificarea obiectelor, pune în evidență gradul de similitudine sau deosebire între variabile (persoane, parametri ș.a.). Analiza prezintă o procedură statistică multidimensională, care implică colectarea datelor și repartitia acestora în grupuri relativ uniforme în baza distanțelor euclidiene, prin metoda Ward [295]. Analiza clusteriană am efectuat-o în baza construirii dendrogramelor, care determină gradul de apropiere al valorilor după principiul dependenței și influenței unuia asupra altuia.

Analiza scanării multiple a fost efectuată în baza matriței distanțelor euclidiene și prezintă repartitia obiectelor în spațiul n-metric tridimensional.

Datele sunt prezentate în forma: valoarea medie $\pm$ devierea standard sau n (%). Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

2.3.1 Metaanaliza

Meta-analiză este bazată pe un protocol, care a fost înregistrat anterior în Registrul de reviiuri sistematice PROSPERO și este disponibil la următorul link URL: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016036938 [296]. Prezentul raport succedă declarația PRISMA pentru raportarea reviiurilor sistematice și a meta-analizelor [297].

Criterii de eligibilitate

Studiile eligibile au cuprins studii clinice randomizate sau cvasi-randomizate care au comparat protocoalele bazate pe procalcitonină și protocoalele standard pentru ghidarea inițierii sau sistării administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC. De asemenea, am evaluat studii clinice axate pe pacienți cu infecții ale tractului respirator inferior sau infecțiile tractului respirator în general și am inclus subgrupurile de pacienți cu EBPOC, care au cel puțin 30 de pacienți, și am putut obține date referitoare la caracteristicile de bază și rezultatele acestor subgrupe. Au fost acceptate doar protocoalele bazate pe procalcitonină dacă au inclus recomandarea de a iniția sau continua antibioticoterapia pentru niveluri ridicate de procalcitonină serică și de a o sista sau a nu iniția pentru niveluri mai joase. Orice alt protocol utilizat în practica clinică a fost acceptat drept un comparator, cu condiția că clinicienii nu cunoșteau nivelurile de procalcitonină ale participanților. Un diagnostic clinic anterior al BPOC a fost considerat adecvat; EBPOC au fost definite ca deteriorări ale indicilor respiratorii ai pacienților peste variațiile normale, care duc la o schimbare a medicației. Au fost acceptați doar pacienții care solicită asistență medicală la un centru de asistență primară sau la spitalul de urgență, în departamentul de pneumologie sau medicină internă. Studiile bazate pe infecții nosocomiale și studiile efectuate în unitățile de terapie intensivă au fost excluse. Pacienții cu imunodeficiență sau cei tratați cu imunosupresive (cu excepția glucocorticosteroizilor administrați în tratamentul BPOC), pacienții cu infecții cronice, care necesită tratament permanent cu antibiotice și pacienții cu cancer tiroidian medular, au fost de asemenea excluși.

Măsuri finale

Rezultatele primare ale acestei meta-analize au inclus (i) eșecul tratamentului pentru rata exacerbarii, exprimat prin simptomele: deteriorare, constanță sau moarte (rapid, de la una la patru săptămâni) și (ii) durata spitalizării pentru rata exacerbarii. Rezultatele secundare au inclus (i) expunerea la antibiotice pentru rata exacerbarii (inclusiv proporția pacienților la care le-au fost prescrise antibiotice și durata curei de antibioticoterapie) și cea mai lungă perioadă de monitorizare; (ii) prescrierea antibioticelor după o decizie inițială opusă; (iii) rata re-exacerbarilor după cea mai lungă monitorizare a dinamicii; (iv) rata re-internărilor la cea mai lungă monitorizare și (v) mortalitatea la cea mai lungă perioadă de monitorizare a dinamicii.

Strategia de căutare și selectare a studiilor

Am efectuat reviuul sistematic al bazelor de date electronice ale Medline, EMBASE și Cochrane Central Register, utilizând vocabular de control adecvat și căutarea termenilor pentru identificarea studiilor ce evaluează nivelul procalcitoninei la pacienții cu BPOC. Portalul de căutare a studiilor clinice internaționale al Organizației Mondiale a Sănătății (ICTRP), dar și

bazele de date ale Societății Europene Respiratorii și a Societății Americane de Medicină Toracică și listele de referințe ale tuturor studiilor clinice incluse și ale tuturor reviuirilor anterioare, pe care noi le-am identificat, au fost de asemenea studiate pentru a detecta prezența unor studii clinice suplimentare, în curs de desfășurare sau finalizare. Toate bazele de date și registrele online au fost căutate de la început până la 13 mai 2016. Doi autori au studiat în mod independent titlurile, abstractele și conținutul integral (în caz de necesitate) ale tuturor articolelor identificate. Discordanțele au fost rezolvate prin discuții sau ad judecare de către o parte terță, la necesitate.

Selecția datelor

Două persoane au extras în mod independent următoarea informație din fiecare articol eligibil: identificatorii compleți de referință și de studiu, designul studiului, criteriile de eligibilitate, rezultatele predefinite, numărul și caracteristicile participanților, precum și detaliile cu privire la rezultatele ce prezintă interes. Datele lipsă au fost solicitate de la autorii studiilor primare prin e-mail.

Riscul de părtinire și calitatea probelor

Riscul de părtinire al fiecărui studiu inclus a fost calculat în conformitate cu ghidul Cochrane de către două persoane, în mod independent, și divergențele au fost aplanate prin discuții. A avut loc o evaluare centralizată, care a inclus următoarele domenii: generarea de secvențe, tănuirea de alocații, orbirea participanților și a personalului, orbirea în evaluarea rezultatelor, uzura, părtinirea selectivă de raportare și alte surse de părtinire. S-au făcut judecăți explicite despre riscul global de părtinire în conformitate cu ghidul Cochrane [298]. Riscul de părtinire a fost calculat, în mod separat, pentru rezultate de interes diferit care a fost considerat potrivit de către cercetători. Nu a fost posibil de calculat riscul de părtinire al publicațiilor, din cauza numărului mic de studii incluse (<10).

Calitatea probelor pentru fiecare rezultat a fost calculată utilizând metodologia GRADE (clasificarea recomandărilor de apreciere, dezvoltare și evaluare), care integrează riscul de părtinire și imprecizia, incoerența, nesinceritatea și publicarea prejudecată a dovezilor, folosind rezultatele ca unități de analiză [299]. Toate deciziile de a retrograda sau actualiza calitatea probelor au fost justificate și prezentate în tabele de profil și tabele rezumate a probelor, în corespundere cu ghidul GRADE. Programul GRADEPro (GRADEPro 2014) a fost utilizat în elaborarea acestor tabele.

Conform evaluării grupului de lucru GRADE, dovezile de înaltă calitate sugerează că cercetările suplimentare au o probabilitate mică de a schimba încrederea în estimarea efectului; dovezile de calitate medie – că cercetările ulterioare pot avea un impact considerabil asupra

încrederii în efectul estimat și ar putea schimba valoarea estimată; dovezile de calitate scăzută sugerează că cercetările ulterioare pot avea un impact considerabil asupra încrederii în efectul estimat și ar putea schimba valoarea estimată, cele de calitate foarte joasă – că suntem nesiguri de estimație.

Heterogenitatea

I^2 statistic a fost folosită pentru calculul heterogenității statistice în studiile incluse în fiecare analiză. Heterogenitatea substanțială a fost explorată de analize pre-specificate de subgrup (a se vedea jos).

Sinteza datelor

Datele au fost extrase folosind modele de efect fixe sau aleatoare în cazurile când heterogenitatea, calculată prin I^2 statistic, s-a dovedit a fi mai mică de 50% sau între 50-75% respectiv. Meta-analizele nu s-au executat în cazurile de heterogenitate semnificativă nerezolvată (I^2 statistic > 75 %). Rezultatele sunt prezentate în formă de riscuri relative (RR) cu 95% intervale de încredere (II) pentru date dihotomice și în formă de diferențe medii (DM) cu cele 95% corespunzătoare II pentru date continue. Meta-analiza am efectuat-o folosind programul *Review Manager 5 (RevMan 2014)*.

Analizele de sensibilitate și de subgrup

În diferite analize prespecificate de sensibilitate și de subgrup pentru toate rezultatele am inclus (i) doar studii cu risc scăzut de părtinire, (ii) doar studii cu aderență ridicată la protocoalele bazate pe procalcitonină, (iii) doar studii ce folosesc procalcitonina la începutul administrării de antibiotice și (iv) doar studii ce utilizează procalcitonina pentru a ghida întreruperea administrării de antibiotice. Mai mult decât atât, pentru rezultatele măsurate la cea mai lungă perioadă de monitorizare, am grupat studiile cu durată până la trei luni, comparativ cu cele cu durată mai mare de trei luni. În cele din urmă, în analiza suplimentară de sensibilitate, am repetat meta-analizele care le-am realizat folosind modelul efectelor fixe și efectele aleatorii, și viceversa.

2.4 Respectarea principiilor de etică a cercetării clinice

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 17/12 din 11.12.2015).

2.5 Concluzii la Capitolul 2

1. *În cercetare au fost asociate principiile metodologice ale studiilor de tip descriptiv și cu cele ale studiilor transversale, unde au fost descrise și analizate particularitățile în aspectul clinic și funcțional ale 433 de subiecți cu BPOC.*
2. *Studiul realizat este de tip transversal, iar colectarea datelor a fost una standardizată.*
3. *Metodele statistice utilizate au inclus statistici descriptive, comparative, corelaționale și multivariate. De asemenea, a fost aplicată analiza ROC, analiza clusteriană și metaanaliza.*

3 PARAMETRII CLINIC RELEVANȚI INDEPENDENȚI PENTRU STRATIFICAREA BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE

3.1 Caracteristica generală a pacienților incluși în studiu

Studiul a fost realizat pe 433 de pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC). Din totalul pacienților cu BPOC incluși în studiu, 352 (81 %) au fost bărbați și 81 (19 %) femei, cu vârsta cuprinsă între 42 și 95 de ani, vârsta medie fiind $62,7 \pm 9,8$ de ani.

Utilizarea stadializării GOLD 2001, bazate exclusiv pe datele examenului funcțional, a permis împărțirea lotului studiat în trei stadii de severitate a BPOC (Tabelul 3.1) în funcție de severitatea obstrucției bronșice: stadiul 2 – moderat - 22%, 3 - sever - 38 % și 4 - foarte sever - 40 %.

Repartiția în cele patru stadii de severitate BPOC nu a permis identificarea pacienților în stadiul 1, una din limitele asumate în prelucrarea ce urmează, datorate slabei detectări precoce a bolii.

Tabelul 3.1. Repartizarea pacienților conform clasificării GOLD 2001

GOLD 2001	Pacienți	%
2	96	22
3	167	38
4	170	40

Se observă că nu există o diferență statistică puternic semnificativă ($p > 0,05$, testul ANOVA) între cele trei grupe de severitate ale obstrucției bronșice, privind vârsta pacienților, indicele de masa corporală, înălțimea, greutatea și comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson.

Am remarcat că există o diferență statistică puternic semnificativă ($p < 0,01$, testul ANOVA) între cele trei grupe de severitate ale obstrucției bronșice, privind valoarea scorului dispneei MRC și indicele pachet-an.

În lotul studiat dispneea evaluată cu scorul MRC a fost mai mare în stadiul II GOLD BPOC constituind $3,24 \pm 0,98$ puncte în comparație cu stadiul IV GOLD BPOC - $4,05 \pm 0,77$ puncte. Indicele fumătorului este mai mare la pacienții cu obstrucția mai severă – în stadiul IV GOLD BPOC 30,9 pachet-an, în stadiul III GOLD BPOC 27,5 pachet-an și în stadiul II GOLD BPOC 22,2 pachet-an.

Rata exacerbarilor avea tendința de a fi mai mare la pacienții în stadii severe și a variat de la 2,64 exacerbari pe an în stadiul II GOLD BPOC până la 3,52 exacerbari pe an în stadiul IV GOLD BPOC ($p < 0,05$).

Tabelul 3.2. Markeri clinici conform clasificării GOLD 2001 (testul ANOVA)

Stadiul BPOC	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	Total
Vârsta, ani	64,0 ± 7,96	65,0 ± 8,51	63,8 ± 9,48	64,3 ± 8,76
Masa, kg	83,5±18,5	77,5±19,5	77,5±20,4	78,9±19,7
Talia, m	1,71±0,07	1,73±0,07	1,73±0,07	1,73±0,08
IMC, kg/m ²	29,8±6,79	27,1±6,30	26,8±7,58	27,6±6,99
Statutul de fumător, %	52	69	79	69
Pachet/an	22,2±27,4	27,5±23,6	30,9±22,0	27,6±24,1
MRC, puncte	3,24±0,98	3,76±0,81	4,05±0,77	3,75±0,89
Rata EBPOC, nr. pe an	2,64±0,96	2,90±1,18	3,52±1,15	3,08±1,17
Charlson, puncte	2,24±1,06	2,65±1,66	2,42±1,10	2,47±1,35

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

Prezintă interes științific și practic evaluarea calității vieții în funcție de stadiul BPOC conform clasificării GOLD 2001. Severitatea maladiei, obiectivizată prin gradul obstrucției bronșice, influențează negativ toate domeniile calității vieții evaluate prin chestionar SGRQ, CCQ și CAT.

A fost demonstrată scăderea calității vieții pacienților cu BPOC, odată cu avansarea maladiei (Tabelul 3.3).

Analiza legăturilor dintre scorurile chestionarelor de calitate a vieții pentru cei 433 de pacienți cu BPOC, la care a fost utilizat chestionarul SGRQ, a constatat că: pacienții cu obstrucția bronșică severă (stadiul IV) au avut un scor total semnificativ ($p < 0,01$) mai mare (scorul total al chestionarului SGRQ în lotul studiat a constituit $71,65 \pm 11,94$ %) decât cei cu stadiul III ($63,67 \pm 16,66$ %) și II ($59,91 \pm 14,74$ %). De menționat că au fost afectate toate domeniile chestionarului SGRQ (simptome, activitatea și impactul) în funcție de severitatea obstrucției bronșice: cele mai mari valori ale scorului simptomatic au fost înregistrate la pacienții cu stadiul foarte sever BPOC ($76,20 \pm 12,83$ %) și valori mai mici au fost înregistrate în stadiul sever al BPOC ($71,55 \pm 14,32$ %) și stadiul moderat al BPOC ($66,7 \pm 17$ %). De asemenea, această tendință a fost observată când am analizat rezultatele domeniului activitatea și impactul chestionarului SGRQ (Tabelul 3.3).

La pacienții cu BPOC scorul total al chestionarului CCQ a fost cel mai mare în grupul cu stadiul foarte sever BPOC ($4,0 \pm 0,78$ puncte) și mai mic în stadiul sever ($3,5 \pm 0,89$ puncte) și moderat BPOC ($3,2 \pm 0,92$ puncte). Au fost afectate toate domeniile chestionarului CCQ (simptome, funcțional și mentalitate) în funcție de severitatea obstrucției bronșice: cele mai mari valori ale scorului simptomatic au fost înregistrate la pacienții cu stadiul foarte sever BPOC ($4,2$

$\pm 0,92$ puncte) și valori mai reduse au fost fixate în stadiul sever ale BPOC ($3,7 \pm 0,99$ puncte) și stadiul moderat ale BPOC ($3,4 \pm 1,1$ puncte).

Chestionarul CAT a demonstrat deteriorarea calității vieții în legătură cu avansarea patologiei: pacienții cu obstrucția bronșică severă (stadiul IV) au avut un scor total semnificativ mai mare ($p < 0,01$), testul CAT în lotul studiat a constituit $27,79 \pm 5,7$ puncte, decât cei cu stadiul III - $25,90 \pm 7,0$ puncte și II - $23,09 \pm 7,15$ puncte.

Calitatea vieții scade cu progresarea bolii, așadar, fiecare stadiu al BPOC poate fi caracterizat nu numai prin parametrii funcționali conform clasificării GOLD 2001, dar și prin indici ai calității vieții.

Tabelul 3.3. Calitatea vieții (SGRQ, CAT, CCQ) conform clasificării GOLD 2001 (testul ANOVA)

Stadiul BPOC	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
SGRQ SIMP, %	$66,7 \pm 17$	$71,55 \pm 14,32$	$76,20 \pm 12,83$
SGRQ ACT, %	$67,57 \pm 16,95$	$73,39 \pm 18,53$	$79,68 \pm 16,40$
SGRQ IMP, %	$53,48 \pm 17,5$	$55,68 \pm 19,40$	$65,65 \pm 13,19$
SGRQ Total, %	$59,91 \pm 14,74$	$63,67 \pm 16,66$	$71,65 \pm 11,94$
CCQ SIM, puncte	$3,4 \pm 1,1$	$3,7 \pm 0,99$	$4,2 \pm 0,92$
CCQ FUN, puncte	$2,729 \pm 0,895$	$3,0 \pm 0,993$	$3,5 \pm 0,855$
CCQ MEN, puncte	$3,95 \pm 1,340$	$4,0 \pm 1,172$	$4,696 \pm 0,978$
CCQ Total, puncte	$3,2 \pm 0,92$	$3,5 \pm 0,89$	$4,0 \pm 0,78$
CAT, puncte	$23,09 \pm 7,2$	$25,9 \pm 7,0$	$27,79 \pm 5,7$

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

În Tabelul 3.4 este prezentată caracteristica comparativă funcțională în funcție de severitatea maladiei: sunt prezentate datele până la și după testul bronhodilatator. Stadiul 2 BPOC GOLD 2001 se caracterizează prin obstrucția moderată (VEMS post, % $61,4 \pm 7,5$ %), stadiul 3 BPOC GOLD 2001 prin obstrucția severă (VEMS post, % $45,4 \pm 8,5$ %) și stadiul 4 BPOC GOLD 2001 prin defect ventilator obstructiv foarte sever (VEMS post, % $28,9 \pm 6,2$ %).

Distanța medie parcursă în timpul testului de mers de 6 minute în lotul studiat a fost redusă cel mai sever în stadiul 4 BPOC (191 ± 94 m), în stadiul 3 BPOC era 280 ± 112 m și în stadiul 2 BPOC a fost 304 ± 108 m.

Tabelul 3.4. Parametri funcționali conform clasificării GOLD 2001 (testul ANOVA)

Stadiul BPOC	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4
VEMS post, l/s	1,74±0,44	1,28±0,34	0,88±0,28
VEMS post, %	61,4±7,5	45,4±8,5	28,9±6,2
CVF post, l	2,51±0,89	2,12±0,60	1,61±0,56
CVF post, %	71,9±10,1	58,6±14,6	43,3±10,1
VEMS/CVF post, %	64,5±10,4	59,5±10,0	53,3±10,7
6MWD, m	304±108	280±112	191±94

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

Utilizarea stadializării GOLD 2011 a permis împărțirea lotului studiat în trei tipuri de BPOC (Tabelul 3.5) conform evaluării complexe (scoruri simptomatice și de calitatea vieții, evaluarea funcțională și riscul de exacerbări): stadiul B - scor simptome crescut, risc redus exacerbări - 16%, C - scor simptome redus, risc crescut exacerbări - 20% și D - scor simptome crescut, risc crescut exacerbări - 64%.

Tabelul 3.5. Repartiția pacienților cu BPOC conform clasificării GOLD 2011

GOLD 2011	Pacienți	%
B	68	16
C	87	20
D	278	64

Se observă că nu există o diferență statistică puternic semnificativă ($p > 0,05$, testul ANOVA) între cele trei BPOC B, C, D, privind vârsta pacienților, înălțimea, greutatea, IMC și comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson.

Se observă (Tabelul 3.6) că există o diferență statistică puternic semnificativă ($p < 0,05$, testul ANOVA) între cele trei tipuri de BPOC, privind valoarea scorului dispneei MRC și rata exacerbarilor.

În lotul studiat dispneea evaluată cu scorul MRC a crescut de la $3,24 \pm 0,97$ puncte (stadiul B GOLD BPOC) până la $3,97 \pm 0,78$ (stadiul D GOLD BPOC) puncte.

Rata exacerbarilor era mai mare la pacienții în stadii mai avansate și a variat de la $1,97 \pm 0,75$ exacerbări pe an în stadiul GOLD B până la $3,49 \pm 1,01$ exacerbări pe an în GOLD D.

Severitatea maladiei conform evaluării complexe GOLD 2011 impactează negativ toate domeniile calității vieții evaluate prin chestionarele SGRQ, CCQ și CAT.

A fost demonstrată reducerea calității vieții legate de sănătatea pacienților cu BPOC, provocată de progresarea maladiei. Evaluarea calității vieții legată de sănătatea pacienților cu BPOC este o etapă esențială în managementul unui pacient cu BPOC: fiecare formă BPOC este

caracterizată prin parametrii funcționali (spirometria), dar și prin indici ai calității vieții și indici clinici (evaluarea dispneei și ratei de exacerbări).

Tabelul 3.6. Markerii clinici conform clasificării GOLD 2011

	GOLD 2011 B	GOLD 2011 C	GOLD 2011 D
Vârsta, ani	63,9±7,68	62,9±8,94	64,7±8,98
Masa, kg	82,7±17,7	80,6±24,7	77,5±18,8
Talia, m	1,73±0,06	1,78±0,06	1,72±0,06
IMC, kg/m ²	29,3±6,82	28,5±9,22	26,9±6,33
Statutul de fumător, %	66	68	70
Pachet/an	29,1±27,2	23,8±20,2	28,2±24,1
mMRC, puncte *	3,24±0,97	3,41±0,9	3,97±0,78
Rata exacerbarilor, numărul pe an *	1,97±0,75	2,54±1,22	3,49±1,01
Charlson, puncte	2,39±1,35	2,32±1,65	2,53±1,27

Notă: * Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

Analiza calității vieții legată de sănătatea pacienților cu BPOC, evaluată prin chestionarul SGRQ, a constatat că: pacienții cu obstrucția bronșică severă (GOLD D) au avut un scor total semnificativ mai mare ($p < 0,01$), scorul total al chestionarului SGRQ în lotul studiat a constituit $70,68 \pm 13,18$ %, decât cei cu stadiul GOLD C - $61,16 \pm 15,86$ % și GOLD B - $53,59 \pm 13,11$ %.

De asemenea, au fost afectate toate domeniile chestionarului SGRQ (simptome, activitate și impact) în funcție de severitatea patologiei (Tabelul 3.7).

Cele mai mari valori ale scorului simptomatic, activitatea și impact au fost înregistrate la pacienții cu stadiul GOLD D ($76,12 \pm 12,26$ %; $79,49 \pm 17$ % și $63,94 \pm 15,02$ %) și valori mai mici au fost în stadiul GOLD C ($69,23 \pm 15,72$ %; $68,38 \pm 17,75$ % și $54,56 \pm 18,87$ %) și stadiul GOLD B ($60,34 \pm 16,67$ %; $63,53 \pm 13,37$ % și $45,95 \pm 16,78$ %).

La pacienții cu BPOC scorul total al chestionarului CCQ a fost cel mai mare în grupul cu stadiul GOLD D ($3,9 \pm 0,8$ puncte) și mai mic în GOLD C ($3,4 \pm 0,8$ puncte) și GOLD B ($2,9 \pm 0,8$ puncte). La fel, au fost afectate sever toate domeniile chestionarului CCQ (simptome, funcțional și mentalitate) în funcție de gravitatea maladii: cele mai mari valori ale scorului simptomatic au fost înregistrate la pacienții cu stadiul GOLD D ($4,1 \pm 1,0$ puncte) și valori mai reduse au fost în GOLD C ($3,6 \pm 0,95$ puncte) și GOLD B ($3,0 \pm 1,0$ puncte). De asemenea, domeniul funcțional și mental au fost afectate mai puternic în GOLD D în comparație cu GOLD C și GOLD B.

Chestionarul CAT, de asemenea, a detectat deteriorarea semnificativă a calității vieții în legătură cu avansarea maladiei: pacienții cu GOLD D au avut un scor total CAT mai mare ($p < 0,01$) în lotul studiat a constituit $27,07 \pm 5,9$ puncte, decât cei cu GOLD C - $23,44 \pm 7,2$ puncte și GOLD B - $20,54 \pm 7,2$ puncte.

Tabelul 3.7. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) conform clasificării GOLD 2011

	GOLD 2011 B	GOLD 2011 C	GOLD 2011 D
SGRQ SIMP,%	$60,34 \pm 16,67$	$69,23 \pm 15,72$	$76,12 \pm 12,26$
SGRQ ACT,%	$63,53 \pm 13,37$	$68,38 \pm 17,75$	$79,49 \pm 17,00$
SGRQ IMP, %	$45,95 \pm 16,78$	$54,56 \pm 18,87$	$63,94 \pm 15,02$
SGRQ Total, %	$53,59 \pm 13,11$	$61,16 \pm 15,86$	$70,68 \pm 13,18$
CCQ SIM, puncte	$2,981 \pm 0,997$	$3,595 \pm 0,946$	$4,095 \pm 0,961$
CCQ FUN, puncte	$2,503 \pm 0,884$	$2,825 \pm 0,765$	$3,427 \pm 0,953$
CCQ MEN, puncte	$3,38 \pm 1,259$	$4,12 \pm 1,118$	$4,536 \pm 1,1$
CCQ Total, puncte	$2,87 \pm 0,8$	$3,39 \pm 0,8$	$3,9 \pm 0,8$
CAT, puncte	$20,54 \pm 7,2$	$23,44 \pm 7,2$	$27,07 \pm 5,9$

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

În Tabelul 3.8 este prezentată caracteristica comparativă funcțională conform clasificării GOLD 2011: sunt prezentate datele spirometriei după testul bronhodilatator.

Stadiul GOLD B se caracterizează prin obstrucția moderată (VEMS post, % $58,5 \pm 11,9$ %), stadiul GOLD C prin obstrucția severă (VEMS post, % $47,2 \pm 15,3$ %) și stadiul GOLD D prin defect ventilator obstructiv mai sever (VEMS post, % $37,3 \pm 11,2$ %).

Distanța medie parcursă în timpul testului de mers de 6 minute în lotul studiat a fost redusă cel mai mult în GOLD D (221 ± 103 m), în stadiul GOLD C a fost 299 ± 121 m și în stadiul GOLD B era 313 ± 112 m.

Tabelul 3.8. Parametri funcționali conform clasificării GOLD 2011

	GOLD 2011 B	GOLD 2011 C	GOLD 2011 D
VEMS post, l/s	$1,66 \pm 0,46$	$1,33 \pm 0,51$	$1,09 \pm 0,40$
VEMS post, %	$58,5 \pm 11,9$	$47,2 \pm 15,3$	$37,3 \pm 11,2$
CVF post, l	$2,41 \pm 0,6$	$2,09 \pm 0,66$	$1,88 \pm 0,77$
CVF post, %	$68,9 \pm 13,5$	$59,8 \pm 15,9$	$51,2 \pm 15,0$
VEMS/CVF post, %	$62,0 \pm 12,2$	$60,0 \pm 11,0$	$56,7 \pm 10,8$
6MWD, m	313 ± 112	299 ± 121	221 ± 103

Pacienții au fost împărțiți în patru grupuri conform fenotipurilor (Tabelul 3.9): 40 % dintre pacienți au fost cu exacerbari rare, 32 % cu bronșită cronică cu exacerbari frecvente (BC), 18 % fără BC cu exacerbari frecvente, iar 10 % au fost pacienți cu sindrom overlap astm și BPOC (ACOS).

Tabelul 3.9. Repartiția pacienților cu BPOC în funcție de fenotipul bolii

Fenotipul BPOC	Numărul de pacienți	%
Exacerbari rare	175	40
Sindrom de overlap astm și BPOC	42	10
Bronșită cronică cu exacerbari frecvente	138	32
Fără bronșită cronică cu exacerbari frecvente	78	18

Se observă (Tabelul 3.10) că nu există o diferență statistică puternic semnificativă ($p > 0,05$, testul ANOVA) între cele patru fenotipuri BPOC privind vârsta pacienților și comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson.

Se observă că există o diferență statistică puternic semnificativă ($p < 0,05$, testul ANOVA) între cele patru fenotipuri de BPOC, privind valoarea scorului dispneei MRC și rata exacerbarilor și IMC.

În lotul studiat dispneea evaluată cu scorul MRC a fost mai pronunțată la pacienții cu sindrom de overlap astm și BPOC ($4,0 \pm 1,33$ puncte) și la pacienții fără bronșită cronică cu exacerbari frecvente ($4,0 \pm 0,70$ puncte) și mai moderată la pacienții cu exacerbari rare ($3,5 \pm 0,97$ puncte) și la pacienții cu bronșită cronică cu exacerbari frecvente ($3,83 \pm 0,8$ puncte).

Rata exacerbarilor era mai mare, cum era de așteptat, la pacienții cu bronșită cronică cu exacerbari frecvente ($3,85 \pm 0,6$ exacerbari pe an) și la pacienții fără bronșită cronică cu exacerbari frecvente ($3,76 \pm 0,7$ exacerbari pe an). De asemenea, la pacienții cu sindrom de overlap astm și BPOC rata exacerbarilor era mare ($2,2 \pm 1,32$ exacerbari pe an).

IMC a fost mai mare în grupul pacienților cu sindrom de overlap astm și BPOC ($31,6 \pm 11,3 \text{ kg/m}^2$) în comparație cu celelalte fenotipuri. De asemenea intensitatea fumatului a fost mai mare la pacienții cu sindrom de overlap astm și BPOC ($33,9 \pm 18,9$ pachet/an) și la pacienții cu exacerbari rare ($34,2 \pm 14,3$ pachet/an) în comparație cu celelalte fenotipuri.

Calitatea vieții legată de sănătate, evaluată cu chestionarele SGRQ, CCQ, CAT, a fost afectată semnificativ la pacienții cu exacerbari frecvente (Tabelul 3.11).

Analizând datele obținute după prelucrarea chestionarului spitalului “Sfântul Gheorghe”, am evidențiat că calitatea vieții legată de sănătate este sever afectată de maladie în lotul pacienților cu BPOC cu exacerbari frecvente cu sau fără BC. Astfel, această afectare severă a fost demonstrată prin afectarea scorului total al chestionarului SGRQ la pacienții cu exacerbari

frecvente cu BC (scorul total SGRQ $74,57 \pm 12,23$ %) și fără BC ($72,34 \pm 12,6$ %) în comparație cu pacienții cu exacerbări rare ($62,2 \pm 14,6$ %) și pacienții cu ACOS ($63,1 \pm 16,92$ %).

Tabelul 3.10. Markeri clinici în funcție de fenotipul bolii

Variabila	Fenotipul			
	Ex rare	ACOS	BC cu e Ex frecvente	fără BC cu Ex frecvente
Vârsta, ani	$62,3 \pm 8,18$	$66,6 \pm 9,49$	$64,9 \pm 8,83$	$66,1 \pm 9,07$
IMC, kg/m^2 *	$27,2 \pm 7,6$	$31,6 \pm 11,3$	$27,1 \pm 6,3$	$28,7 \pm 5,7$
Statut de fumător	0,78	0,40	0,68	0,59
Pachet/an	$34,2 \pm 14,3$	$33,0 \pm 18,9$	$22,9 \pm 20,6$	$26,4 \pm 25,7$
MRC, puncte*	$3,50 \pm 0,97$	$4,00 \pm 1,33$	$3,83 \pm 0,80$	$4 \pm 0,7$
Rata Ex, nr pe an*	$1,77 \pm 0,42$	$2,20 \pm 1,32$	$3,85 \pm 0,69$	$3,76 \pm 0,70$
Charlson, puncte	$2,46 \pm 1,51$	$2,30 \pm 0,67$	$2,56 \pm 1,38$	$2,29 \pm 0,97$

Notă: * Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

De asemenea, au fost afectate toate domeniile chestionarului SGRQ (simptome, activitate și impact) în funcție de fenotip (Tabelul 3.11).

Cele mai mari valori ale scorului simptomatic au fost înregistrate la pacienții cu bronșită cronică cu exacerbări frecvente ($80,09 \pm 12,54$ %) și valori mai mici au fost la pacienții fără bronșită cronică cu exacerbări frecvente ($74,73 \pm 12,59$ %). Afectare moderată a calității vieții a fost la pacienții cu exacerbări rare ($70,34 \pm 14,69$ %) și cu sindrom overlap astm și BPOC ($68,97 \pm 16,61$ %).

Domeniul activitate a fost cel mai afectat la pacienții cu bronșită cronică cu exacerbări frecvente ($83,39 \pm 15,84$ %) și la pacienții fără bronșită cronică cu exacerbări frecvente ($84,4 \pm 15,94$ %). Afectarea mai puțin pronunțată a fost observată la pacienții cu exacerbări rare ($69 \pm 16,95$ %) și cu sindrom de overlap astm și BPOC ($72,51 \pm 16,94$ %).

Domeniul impact, care reflectă influența bolii asupra calității vieții, a fost crescut sever la pacienții cu bronșită cronică cu exacerbări frecvente ($67,78 \pm 12,56$ %) și la pacienții fără bronșită cronică cu exacerbări frecvente ($64,68 \pm 13,97$ %). Mai moderat domeniul impact a fost crescut la pacienții cu exacerbări rare ($55,86 \pm 18,01$ %) și cu sindrom de overlap astm și BPOC ($55,86 \pm 19,49$ %).

La pacienții cu BPOC scorul total al chestionarului CCQ a fost cel mai mare în grupul pacienților cu exacerbări frecvente cu BC ($4,1 \pm 0,9$ puncte) și fără BC ($3,9 \pm 0,7$ puncte) și mai mic la pacienții cu exacerbări rare ($3,4 \pm 0,8$ puncte) și cu sindrom overlap astm și BPOC ($3,6 \pm 1,1$ puncte). Afectarea manifestă a calității vieții la exacerbatorii frecvenți este demonstrată și

prin creșterea tuturor domeniilor chestionarului CCQ: cele mai mari valori ale scorului simptomatic au fost înregistrate la pacienții cu exacerbări frecvente cu BC ($4,4 \pm 0,93$ puncte) și fără BC ($4,1 \pm 0,82$ puncte) și mai mic la pacienții cu exacerbări rare ($3,7 \pm 1,3$ puncte) și cu sindrom overlap astm și BPOC ($3,7 \pm 1,3$ puncte). De asemenea, domeniul funcțional și mental au fost afectate mai pronunțat la pacienții cu exacerbări frecvente.

Scorul total al testului CAT la cei cu exacerbări frecvente cu BC era $27,85 \pm 6,3$ puncte, la cei cu exacerbări fără BC era $26,84 \pm 5,3$ puncte, iar la pacienții cu exacerbări rare ($24,26 \pm 7,2$ puncte) și la pacienții cu ACOS ($24,69 \pm 6,8$ puncte) calitatea vieții era mai puțin afectată.

Tabelul 3.11. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) în funcție de fenotipul bolii

Variabile	Fenotipul			
	Ex rare	ACOS	BC cu e Ex frecvente	fără BC cu Ex frecvente
SGRQ SIMP,%	70,34±14,6	68,97±16,6	80,09±12,54	74,73±12,59
SGRQ ACT,%	69,00±16,9	72,51±16,9	83,39±15,84	84,4±15,94
SGRQ IMP, %	55,86±18,0	55,86±19,5	67,78±12,56	64,68±13,97
SGRQ Total, %	62,20±14,6	63,1±16,92	74,57±12,23	72,34±12,6
CCQ SIM, puncte	3,6±0,98	3,7±1,3	4,4±0,9	4,1±0,8
CCQ FUN, puncte	2,9±0,835	3,1±1,137	3,6±1,045	3,5±0,853
CCQ MEN, puncte	4,1±1,2	4,2±1,2	4,7±1,1	4,4±1,0
CCQ Total, puncte	3,4±0,8	3,6±1,1	4,1±0,9	3,9±0,7
CAT, puncte	24,26±7,2	24,69±6,8	27,85±6,3	26,84±5,3

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC (VEMS $38,5 \pm 13,2$ %) și fără BC (VEMS $39,9 \pm 13,1$ %) au o funcție pulmonară mai scăzută (Tabelul 3.12) în comparație cu pacienții cu exacerbări rare (VEMS $46,6 \pm 15,1$ %) și față de pacienții cu ACOS (VEMS $52,8 \pm 12,8$ %). Distanța medie parcursă în timpul testului de mers de 6 minute în lotul studiat a fost redusă cel mai mult la pacienții cu exacerbări frecvente cu BC (217 ± 90 m) și fără BC (222 ± 120 m), și mai mare la pacienții cu exacerbări rare a fost 301 ± 121 m și la pacienții cu ACOS 300 ± 124 m.

Tabelul 3.12. Parametri funcționali în funcție de fenotipul bolii

Variabile	Fenotipul			
	Ex rare	ACOS	BC cu e Ex frecvente	fără BC cu Ex frecvente
VEMS post, l/s	1,34±0,49	1,46±0,37	1,11±0,47	1,18±0,45
VEMS post, %	46,6±15,1	52,8±12,8	38,5±13,2	39,9±13,1
CVF post, l	2,09±0,59	2,59±1,15	1,82±0,67	1,99±0,67
CVF post, %	59,0±15,9	66,9±11,4	51,7±16,7	53,3±14,2
VEMS/CVF post, %	59,7±12,0	60,9±8,8	57,0±11,5	57,1±10,0
6MWD, m	301±121	300±124	217±90	222±120

Notă: Diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,05$.

Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC și fără BC au o deteriorare mai severă a calității vieții, o funcție pulmonară mai scăzută, o toleranță la efort fizic mai redusă față de pacienții cu fenotipul de exacerbări rare și fenotipul ACOS.

3.2 Caracteristica pacienților cu BPOC în funcție de gen

Pacienții au fost divizați în două loturi în funcție de gen. Lotul de studiu, care a cuprins 84 de paciente cu BPOC de gen feminin. În acest lot, vârsta medie a fost de $62,7 \pm 10$ ani. Lotul II, care a cuprins 349 pacienți de sex masculin cu BPOC. În acest lot, vârsta medie a fost de $62,7 \pm 9,8$ ani. Vârsta în ambele loturi a fost similară, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Caracteristicile demografice și generale ale pacienților studiați sunt rezumate și prezentate în Tabelul 3.13.

IMC a fost mai mare în lotul femeilor $31,4 \pm 8,4 \text{ kg/m}^2$, și în lotul bărbaților cu BPOC $26,9 \pm 6,4 \text{ kg/m}^2$, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Indicele pachet/an a fost semnificativ mai mare în lotul bărbaților cu BPOC $35,4 \pm 21,9$ pachet/an, iar în grupul femeilor cu BPOC $10,6 \pm 20,9$ pachet/an, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Dispneea, cuantificată cu scorul MRC în grupul femeilor, era $3,9 \pm 1,0$, iar în grupul pacienților de sex masculin cu BPOC era similară - $4,1 \pm 1,0$, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Rata medie a exacerbărilor în grupul femeilor cu BPOC a fost $3,0 \pm 1,2$ exacerbări pe an, variind de la 1 până la 5. La bărbați cu BPOC rata medie a exacerbărilor a constituit $2,7 \pm 1,2$ exacerbări pe an, variind de la 1 până la 5 ($p > 0,05$). Comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson au fost similare în ambele loturi, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Tabelul 3.13. Markeri clinici în funcție de sex

Variabila	Femei		Bărbați		p
	Media	SD	Media	SD	
Vârsta, ani	62,7	10,0	62,7	9,8	0,81
Masa, kg	83,1	20,9	78,1	18,9	0,25
Talia, m	52,8	74,4	96,0	83,5	0,24
IMC, kg/m^2	31,4	8,4	26,9	6,4	0,001
Statut de fumător	0,3	0,4	0,7	0,5	0,12
Pachet/an	10,6	20,9	35,4	21,9	0,04
MRC, puncte	3,9	1,0	4,1	1,0	0,1
Rata exacerbărilor, numărul pe an	3,0	1,2	2,7	1,2	0,82
Charlson, puncte	2,4	1,3	2,5	1,4	0,41

Calitatea vieții legată de sănătate, evaluată cu chestionarele SGRQ, CCQ, CAT, a fost afectată semnificativ la pacienții cu exacerbări frecvente (Tabelul 3.14).

Analizând datele obținute după prelucrarea chestionarului spitalului „Sfântul Gheorghe”, am evidențiat că calitatea vieții legată de sănătate este sever afectată de maladie în lotul bărbaților și femeilor cu BPOC. Astfel, această deteriorare severă a fost demonstrată prin afectarea tuturor domeniilor chestionarului SGRQ la loturile femeilor și bărbaților cu BPOC incluși în studiu: scorul total SGRQ $63,9 \pm 14,0$ % *versus* $65,4 \pm 14,8$ %, $p = 0,6$; domeniul SGRQ „simptome” $73,1 \pm 15,8$ % *versus* $75,4 \pm 14,1$ %, $p = 0,2$; domeniul SGRQ „activitate” $64,9 \pm 19,6$ % *versus* $69,5 \pm 18,8$ %, $p = 0,63$; domeniul SGRQ „impact” $60,2 \pm 14,5$ % *versus* $60,2 \pm 17,1$ %, $p = 0,08$.

Evaluând calitatea vieții prin chestionarul clinic privind BPOC (CCQ), nu am obținut diferențe statistic semnificative ale rezultatelor: scorul total al chestionarului CCQ era $3,2 \pm 0,9$ la femei cu BPOC *versus* $3,5 \pm 0,9$ puncte la bărbați cu BPOC, $p = 0,8$; domeniul simptome $3,3 \pm 1,0$ *versus* $3,7 \pm 1,0$, $p=0,9$, domeniul funcțional $2,7 \pm 1,0$ *versus* $2,9 \pm 1,0$ puncte, $p=0,92$; domeniul mental $3,8 \pm 1,2$ *versus* $4,0 \pm 1,2$ puncte, $p = 0,8$.

Scorul total al testului CAT, de asemenea, a fost similar în ambele loturi: $25,5 \pm 6,9$ puncte la femei cu BPOC *versus* $25,4 \pm 7,0$ puncte la bărbați cu BPOC, puncte, $p = 0,96$.

Tabelul 3.14. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) în funcție de sex

Variabila	Femei		Bărbați		p
	Media	SD	Media	SD	
SGRQ SIMP,%	73,1	15,8	75,4	14,1	0,198
SGRQ ACT,%	64,9	19,6	69,5	18,8	0,633
SGRQ IMP, %	60,2	14,5	60,2	17,1	0,084
SGRQ TotalL,%	63,9	14,0	65,4	14,8	0,607
CCQ SIM, puncte	3,3	1,0	3,7	1,0	0,861
CCQ FUN, puncte	2,7	1,0	2,9	1,0	0,927
CCQ MEN, puncte	3,8	1,2	4,0	1,2	0,795
CCQ Total, puncte	3,2	0,9	3,5	0,9	0,792
CAT, puncte	25,5	6,9	25,4	7,0	0,960

Lotul femeilor și lotul bărbaților cu BPOC sunt similare conform indicilor funcționali. Loturile sunt similare și conform VEMS: în lotul de femei cu BPOC VEMS (% din prezis) a fost $46,6 \pm 14,7$ % și în lotul bărbaților cu BPOC VEMS a constituit $41,5 \pm 15,5$ % ($p > 0,05$).

Toleranța la efort fizic a fost scăzută similar în ambele loturi: distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute la femei cu BPOC era $251,9 \pm 106,2$ m *versus* $258,8 \pm 126,0$ m în lotul bărbaților cu BPOC, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Tabelul 3.15. Parametri funcționali în funcție de sex

Variabila	Femei		Bărbați		p
	Media	SD	Media	SD	
VEMS, l/s	1,1	0,5	1,3	0,8	0,1
VEMS, %	46,6	14,7	41,5	15,5	0,607
CVF, l	1,6	0,6	2,1	0,7	0,06
CVF, %	56,6	19,2	56,1	16,0	0,1
VEMS/CVF, %	62,3	13,0	56,8	11,3	0,122
6MWD, m	251,9	106,2	258,8	126,0	0,095

La femei și la bărbați cu BPOC pentru a identifica predictorii de risc independent de deteriorare a calității vieții am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară - *forward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea scorului total al chestionarului SGRQ au fost incluse următoarele variabile: datele spirometriei, rata exacerbarilor, indicele pachet-an, vârsta, masa corporală, talia, IMC, indicele Charlson și distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute.

În lotul femeilor coeficientul de determinare R² a fost 0,36, ceea ce înseamnă că 36 % din variabilitatea calității vieții, apreciată cu chestionarul SGRQ, este explicată prin variabilitatea VEMS %, numărul exacerbarilor, indicelui pachet/an și vârsta.

În lotul bărbaților coeficientul de determinare R² a fost 0,49, iar predictorii au fost rata exacerbarilor, indicele Charlson, scala MRC, talia și masa corporală.

Rezultatele analizei statistice pentru loturile femeilor și bărbaților sunt prezentate în Tabelul 3.16 și Tabelul 3.17.

Tabelul 3.16. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul femeilor cu BPOC

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(41)	p-level
VEMS post, %	-0,541	0,186	-0,46	0,16	-2,91	0,006
Rata exacerbarilor	0,414	0,119	4,87	1,40	3,48	0,001
Pachet/an	0,246	0,115	0,16	0,07	2,14	0,038
Vârsta	0,268	0,114	0,36	0,15	2,35	0,024
Masa	0,133	0,115	0,08	0,07	1,15	0,255
VEMS post, l	0,386	0,232	9,94	5,99	1,66	0,104
CVF, l	-0,203	0,184	-4,02	3,65	-1,10	0,277

R² = 0,36

Tabelul 3.17. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul bărbaților cu BPOC

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(126)	p-level
Intercept			40,00	11,64	3,44	0,001
6MWD	-0,128	0,089	-0,02	0,01	-1,43	0,154
Rata exacerbarilor	0,333	0,090	3,93	1,07	3,68	0,000
Charlson	0,240	0,071	2,49	0,73	3,39	0,001
VEMS post, %	0,037	0,096	1,09	2,84	0,38	0,702
MRC	0,176	0,088	3,16	1,58	2,00	0,048
talia	-0,180	0,079	-0,06	0,03	-2,26	0,025
masa	-0,380	0,174	-0,31	0,14	-2,18	0,031
IMC	0,291	0,165	0,72	0,41	1,76	0,082
CVF, %	-0,464	0,274	-0,42	0,25	-1,69	0,093
Vârsta	0,088	0,074	0,14	0,12	1,20	0,233

R² = 0,49

Analizând datele noastre, am observat o afectare importantă a calității vieții măsurată prin chestionarele SGRQ, CCQ și CAT test la bărbați și la femei cu BPOC. Calitatea vieții studiată cu ajutorul chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT nu diferă statistic între cele două loturi.

Principalii factori care au influențat calitatea vieții în grupul de femei au fost: VEMS %, numărul exacerbarilor, indicelui pachet/an și vârsta. În grupul de bărbați principalii predictorii ai calității vieții sunt: rata exacerbarilor, indicele Charlson, scala MRC, talia și masa.

3.3 Caracteristica pacienților cu BPOC în funcție de mediu

Lotul pacienților cu BPOC din mediul urban a cuprins 161 de persoane cu vârsta medie $64,63 \pm 8,9$ ani. În următorul lot au fost incluși 272 de pacienți cu BPOC din mediul rural. În acest lot vârsta medie a fost de $61,6 \pm 10,14$ ani. Vârsta în ambele loturi a fost similară, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Caracteristicile demografice și generale ale pacienților studiați sunt rezumate și prezentate în Tabelul 3.18.

IMC a fost similar în lotul din mediul rural $28,0 \pm 7,39$ kg/m² și în lotul din mediul urban cu BPOC $27,34 \pm 6,27$ kg/m², diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Indicele pachet/an a fost semnificativ mai mare în lotul persoanelor cu BPOC din mediul rural $37,6 \pm 23,85$ pachet/an, iar în grupul din mediul urban $22,27 \pm 19,87$ pachet/an, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Dispneea, cuantificată cu scorul MRC în grupul din mediul urban era $3,61 \pm 0,76$ puncte, iar în grupul pacienților din mediul rural cu BPOC era mai pronunțată - $4,4 \pm 0,93$ puncte, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Numărul exacerbărilor în grupul din mediul urban cu BPOC a fost $3,47 \pm 1,03$ exacerbări pe an, variind de la 1 până la 5. În grupul pacienților din mediul rural cu BPOC rata medie a exacerbărilor a constituit $2,4 \pm 1,12$ exacerbări pe an, variind de la 1 până la 5 ($p > 0,05$).

Comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson au fost similare în ambele loturi, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Tabelul 3.18. Markeri clinici în funcție de mediu

Variabila	Mediul urban		Mediul rural		p
	Media	SD	Media	SD	
Vârsta, ani	64,63	8,90	61,6	10,14	0,072
Masa, kg	78,51	17,60	79,4	20,38	0,05
Talia, m	1,69	0,08	1,65	0,09	0,03
IMC, kg/m ²	27,34	6,27	28,0	7,39	0,3
Statutul de fumător	0,70	0,46	0,5	0,54	0,024
Pachet/an	22,27	19,87	37,6	23,85	0,014
MRC, puncte	3,61	0,76	4,4	0,93	0,007
Rata exacerbărilor, numărul pe an	3,47	1,03	2,4	1,12	0,239
Charlson, puncte	2,45	1,36	2,5	1,32	0,792

Calitatea vieții evaluată cu chestionarele SGRQ, CCQ, CAT a fost afectată semnificativ la pacienții cu BPOC din ambele loturi (Tabelul 3.19).

Analizând datele obținute după prelucrarea SGRQ, am evidențiat că calitatea vieții legată de sănătate este sever afectată de maladie atât în lotul din mediul urban, cât și rural cu BPOC.

Astfel, această deteriorare severă a fost demonstrată prin afectarea tuturor domeniilor chestionarului SGRQ în ambele loturi incluse în studiu: scorul total SGRQ $64,0 \pm 13,03$ % la cei din mediul urban *versus* $65,8 \pm 15,51$ % la cei din mediul rural, $p = 0,1$. Domeniul SGRQ „simptome” a fost afectat mai mult la persoanele din mediul urban $80,1 \pm 12,35$ % *versus* $71,9 \pm 14,74$ % la cei din mediul rural, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul SGRQ „activitate” era mai afectat la cei din mediul rural $74,9 \pm 17,84$ % *versus* $58,1 \pm 16,13$ % la persoanele din mediul urban, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul SGRQ „impact” mai mare $62,2 \pm 13,72$ % la persoanele din mediul urban *versus* $58,9 \pm 18,04$ % la cei din mediul rural, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Evaluând calitatea vieții prin chestionarul clinic privind BPOC (CCQ), am obținut diferențe statistic semnificative ale rezultatelor: la persoanele din mediul rural calitatea vieții a fost mai afectată în comparație cu cei din mediul urban. Scorul total al chestionarului CCQ era $3,7 \pm 0,9$ la persoanele din mediul rural cu BPOC *versus* $3,0 \pm 0,79$ puncte la cei din mediul urban cu BPOC, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul „simptome” a fost

3,8 ± 1,0 puncte la persoanele din mediul rural cu BPOC *versus* 3,3 ± 0,8 puncte la cei din mediul urban, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul funcțional și cel mental de asemenea, au fost mai afectate la pacienții cu BPOC din mediul rural 3,2 ± 1,0 *versus* 2,5 ± 0,78 puncte; și 4,3 ± 1,16 *versus* 3,6 ± 1,17 puncte, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Scorul total al testului CAT a fost mai mare la persoanele din mediul urban: 27,5 ± 5,6 *versus* 25,4 ± 6,97 puncte la bărbați cu BPOC, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Tabelul 3.19. Calitatea vieții legată de sănătate (SGRQ, CAT, CCQ) în funcție de mediu

Variabila	Mediul urban		Mediul rural		p
	Media	SD	Media	SD	
SGRQ SIMP,%	80,1	12,35	71,9	14,74	0,0154
SGRQ ACT,%	58,1	16,13	74,9	17,84	0,02
SGRQ IMP, %	62,4	13,72	58,9	18,04	0,0002
SGRQ TOTAL,%	64,0	13,03	65,8	15,51	0,1
CCQ SIM, puncte	3,3	0,83	3,8	1,02	0,0051
CCQ FUN, puncte	2,5	0,78	3,2	0,99	0,0016
CCQ MEN, puncte	3,6	1,17	4,3	1,16	0,05
CCQ Total, puncte	3,0	0,79	3,7	0,90	0,05
CAT, puncte	27,5	5,6	25,4	6,97	0,0051

Lotul persoanelor din mediul urban și cel rural cu BPOC sunt similare conform CVF și raportului VEMS/CVF. Loturile nu sunt similare conform VEMS: în lotul persoanelor din mediul urban VEMS (% din prezis) a fost 42,5 ± 13,62 % și în lotul persoanelor din mediul rural VEMS a constituit 36,4 ± 16,8 %, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Toleranța la efort fizic a fost scăzută mai mult în lotul persoanelor din mediul urban: distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute la femei cu BPOC era 231,6 ± 90,56 m *versus* 279,3 ± 140,2 m în lotul bărbaților cu BPOC, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Tabelul 3.20. Parametri funcționali în funcție de mediu

Variabila	Mediul urban		Mediul rural		p
	Media	SD	Media	SD	
VEMS, l/s	1,2	0,49	1,3	0,9	0,000
VEMS, %	42,5	13,62	36,4	16,8	0,006
CVF, l	1,9	0,68	2,1	0,8	0,085
CVF, %	54,0	16,90	58,0	16,2	0,590
VEMS/CVF, %	59,5	11,01	56,5	12,3	0,145
6MWD, m	231,6	90,56	279,3	140,2	0,000

La persoanele cu BPOC din mediul rural și cel urban, pentru a identifica predictorii de risc independent de deteriorare a calității vieții, am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată.

În modelul de calcul pentru evaluarea scorului total al chestionarului SGRQ la persoanele cu BPOC din mediul rural și cel urban au fost incluse următoarele variabile: datele spirometriei, rata exacerbarilor, indicele pachet-an, vârsta, masa corporală, talia, IMC, indicele Charlson și distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute.

În lotul persoanelor cu BPOC din mediul urban coeficientul de determinare R^2 a fost 0,39, ceea ce înseamnă că 39 % din variabilitatea calității vieții, apreciată cu chestionarul SGRQ, este explicată prin variabilitatea numărului de exacerbari, indicele Charlson, vârsta și statutul de fumător.

În lotul persoanelor cu BPOC din mediul rural, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,93, iar predictorii au fost rata exacerbarilor, indicele Charlson, CVF % și masa.

Rezultatele analizei statistice pentru persoanele cu BPOC din mediul rural și cel urban sunt prezentate în Tabelul 3.21 și Tabelul 3.22.

Tabelul 3.21. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC din mediul urban

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(150)	p-level
Intercept			19,92	7,609	2,62	0,010
BODE	0,073	0,102	0,45	0,627	0,72	0,475
Rata exacerbarilor	0,288	0,075	3,66	0,948	3,86	0,000
Charlson	0,180	0,069	1,72	0,662	2,60	0,010
Vârsta	0,207	0,074	0,30	0,109	2,78	0,006
Statutul de fumător	0,138	0,065	3,90	1,836	2,12	0,035
CVF %	-0,123	0,074	-0,10	0,057	-1,66	0,098
MRC	0,117	0,083	1,99	1,423	1,40	0,164

$R^2 = 0,39$

Analizând datele noastre, am observat o afectare importantă a calității vieții măsurată prin chestionarele SGRQ, CCQ și CAT test la persoanele cu BPOC din mediul rural și urban. Calitatea vieții evaluată cu ajutorul chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT diferă statistic între cele două loturi incluse în studiu. Principalii predictorii care au influențat calitatea vieții în grupul cu BPOC din mediul urban: numărul exacerbarilor, indicele Charlson, vârsta și statutul de fumător. În lotul persoanelor cu BPOC din mediul rural, predictorii au fost rata exacerbarilor, indicele Charlson, CVF % și masa.

Tabelul 3.22. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC din mediul rural

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(14)	p-level
Intercept			28	22,0	1,3	0,22
Rata exacerbarilor	0,5	0,09	7	1,4	5,2	0,00
CVF %	-0,3	0,30	-0	0,3	-1,2	0,27
Pachet an	0,3	0,08	0	0,0	3,6	0,00
VEMS/ CVF	0,5	0,25	1	0,4	1,9	0,08
CVF	-0,9	0,47	-27	13,4	-2,0	0,06
Charlson	0,3	0,09	6	1,7	3,3	0,01
CVF % post	0,8	0,26	1	0,2	3,1	0,01
VEMS %	-1,3	0,65	-1	0,7	-2,0	0,06
Masa	-0,7	0,30	-0	0,2	-2,2	0,04
Talia	-0,2	0,09	-0	0,0	-2,0	0,07
IMC	0,5	0,29	1	0,5	1,7	0,12
VEMS	1,0	0,86	38	34,0	1,1	0,28

R² = 0,93

3.4 Evaluarea sensibilității și specificității diferitelor chestionare (CAT, CCQ, SGRQ) pentru stratificarea BPOC

Analizând existența legăturii corelaționale dintre chestionarele CAT, CCQ, SGRQ, aplicate pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu BPOC, am detectat prezența corelației pozitive între mai multe scoruri, fapt ce sugerează posibilitatea folosirii eficiente a chestionarelor mai simple (un număr mai mic de întrebări, ce necesită mai puțin timp pentru completare).

Rezultatele analizei corelaționale sunt prezentate în Tabelul 3.23.

Scorul total al chestionarului SGRQ a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu scorul total al chestionarului CCQ ($r = 0,66$, $p < 0,01$). Analiza corelațională prezentată în Figura 3.1. De asemenea, scorul total al chestionarului SGRQ a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu CAT test ($r = 0,79$, $p < 0,01$). Analiza corelațională prezentată în

Figura 3.2. CAT test a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu scorul total al chestionarului CCQ ($r = 0,75$, $p < 0,01$). Analiza corelațională prezentată în Figura 3.3.

Scorul CAT a corelat mai bine și semnificativ statistic cu scorul impact al chestionarului SGRQ ($r = 0,78$, $p < 0,01$), de asemenea, a fost detectată legătura pozitivă corelațională între CAT test și scorul simptomatic ($r = 0,58$, $p < 0,01$) și activitate al chestionarului SGRQ ($r = 0,66$, $p < 0,01$).

La fel, corelații pozitive au fost înregistrate între CAT test și scorul simptomatic ($r = 0,63$, $p < 0,01$), funcțional ($r = 0,72$, $p < 0,01$) și mental ($r = 0,55$, $p < 0,01$) ale chestionarului CCQ.

Scorul total al chestionarului SGRQ a corelat pozitiv cu scorul simptomatic ($r = 0,58$, $p < 0,01$), funcțional ($r = 0,64$, $p < 0,01$) și mental ($r = 0,53$, $p < 0,01$) al chestionarului CCQ.

**Tabelul 3.23. Corelațiile dintre calitatea vieții evaluată
prin chestionarele SGRQ, CCQ și CAT**

	CAT	SGRQ SYM%	SGRQ ACT%	SGRQ IMP%	SGRQ TOTAL%	CCQ SYM	CCQ FUN	CCQ MEN	CCQ Total
CAT	1,0	0,58	0,66	0,78	0,79	0,63	0,72	0,55	0,75
SGRQ SYM%	0,58	1,0	0,31	0,58	0,62	0,41	0,36	0,29	0,40
SGRQ ACT%	0,66	0,31	1,0	0,66	0,84	0,53	0,62	0,51	0,62
SGRQ IMP%	0,78	0,58	0,66	1,00	0,94	0,50	0,56	0,46	0,57
SGRQ Total%	0,79	0,62	0,84	0,94	1,00	0,58	0,64	0,53	0,66
CCQ SYM	0,63	0,41	0,53	0,50	0,58	1,00	0,73	0,65	0,90
CCQ FUN	0,72	0,36	0,62	0,56	0,64	0,73	1,00	0,72	0,92
CCQ MEN	0,55	0,29	0,51	0,46	0,53	0,65	0,72	1,00	0,84
CCQ Total	0,75	0,40	0,62	0,57	0,66	0,90	0,92	0,84	1,00

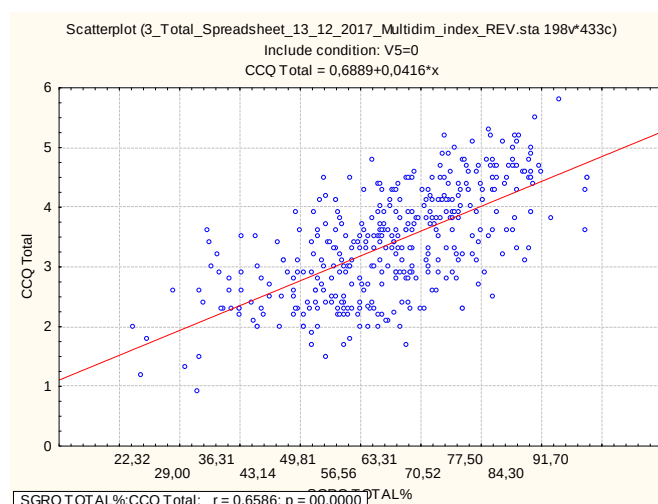


Figura 3.1. Corelațiile SGRQ Total cu CCQ total

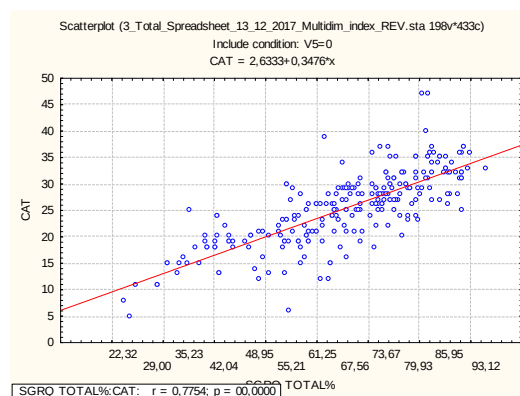


Figura 3.2. Corelațiile SGRQ Total cu CAT

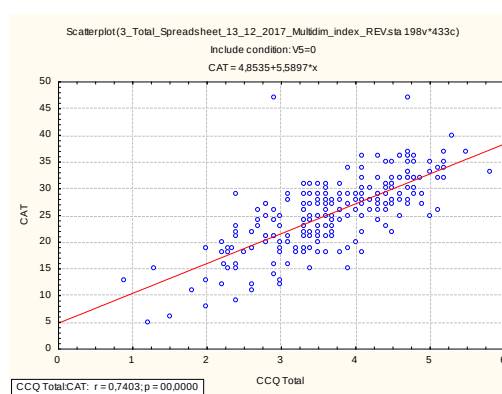


Figura 3.3. Corelațiile CCQ Total cu CAT

La persoanele cu BPOC, pentru a identifica predictorii de risc independent de deteriorare a calității vieții am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară - *forward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea scorului total al chestionarului SGRQ la persoanele cu BPOC, au fost incluse următoarele variabile: vârsta, sexul, statutul de fumător, indicele pachet-an, rata exacerbarilor, datele spirometriei, clasificarea GOLD 2011, clasificarea fenotipică, masa corporală, talia, IMC, indicele BODE, dispneea evaluată cu MRC, indicele Charlson și distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute.

În lotul total al persoanelor cu BPOC, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,44, ceea ce înseamnă că 44 % din variabilitatea calității vieții, apreciată cu chestionarul SGRQ, este explicată prin variabilitatea numărului de exacerbari, indicele Charlson și dispneea evaluată cu MRC.

Rezultatele analizei statistice pentru persoanele cu BPOC sunt prezentate în Tabelul 3.24.

Tabelul 3.24. Predictorii calității vieții (evaluată prin SGRQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC

	Beta	SE	B	SE	t(194)	p-level
Intercept			62,8	134,103	0,468	0,64
Rata exacerbarilor	0,216	0,096	2,523	1,1232	2,247	0,025
VEMS,%	-0,121	0,08	-0,117	0,0782	-1,499	0,135
GOLD ABCD 2011	-0,023	0,074	-0,409	1,3214	-0,309	0,756
Fenotipuri	-0,002	0,091	-0,029	1,1573	-0,025	0,979
Masa	-0,085	0,142	-0,06	0,1003	-0,60	0,547
Talia	-0,057	0,067	-0,01	0,020	-0,842	0,4
IMC	0,138	0,146	0,27	0,286	0,942	0,347
MRC	0,212	0,076	3,46	1,253	2,767	0,006
BODE	0,149	0,097	0,97	0,635	1,53	0,127
Charlson	0,215	0,058	2,22	0,603	3,695	0,0003

R² = 0,44

În modelul de calcul pentru evaluarea scorului total al chestionarului CCQ la persoanele cu BPOC, au fost incluse următoarele variabile: vârsta, sexul, statutul de fumător, indicele pachet-an, rata exacerbarilor, datele spirometriei, clasificarea GOLD 2011, clasificarea fenotipică, masa, talia, IMC, indicele BODE, dispneea evaluată cu MRC, indicele Charlson și distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute.

În lotul total al persoanelor cu BPOC coeficientul de determinare R² a fost 0,5, ceea ce înseamnă că 50 % din variabilitatea calității vieții, apreciată cu chestionarul CCQ, poate fi explicată prin variabilitatea numărului de exacerbari, indicele BODE și gradul obstrucției bronșice.

Tabelul 3.25. Predictorii calității vieții (evaluată prin CCQ total) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(157)	p-level
Intercept			-7,27	8,723	-0,83	0,405
Vârsta	0,089	0,07	0,008	0,006	1,267	0,206
Sexul	-0,006	0,073	-0,01	0,131	-0,084	0,932
Statutul de fumător	0,082	0,082	0,141	0,142	0,991	0,323
Indicele pachet-an	-0,068	0,075	-0,002	0,002	-0,9	0,365
Rata exacerbarilor	0,361	0,103	0,274	0,079	3,47	0,0006
VEMS,%	-0,218	0,093	-0,01	0,005	-2,34	0,02
GOLD ABCD 2011	0,078	0,081	0,08	0,085	0,96	0,337
Fenotipuri	-0,108	0,098	-0,08	0,08	-1,09	0,274
Masa	0,08	0,143	0,003	0,006	0,56	0,573
Talia	0,289	0,077	0,005	0,001	3,74	0,0002
IMC	-0,1	0,147	-0,01	0,017	-0,68	0,497
MRC	0,146	0,080	0,142	0,078	1,81	0,071
BODE	0,21	0,109	0,082	0,042	1,95	0,052
Charlson	0,09	0,063	0,055	0,038	1,44	0,149

R² = 0,5

Rezultatele analizei statistice pentru persoanele cu BPOC sunt prezentate în Tabelul 3.25.

În modelul de calcul pentru evaluarea scorului total al chestionarului CCQ la persoanele cu BPOC, au fost incluse următoarele variabile: vârsta, sexul, statutul de fumător, indicele pachet-an, rata exacerbarilor, datele spirometriei, clasificarea GOLD 2011, clasificarea fenotipică, masa, talia, IMC, indicele BODE, dispneea evaluată cu MRC, indicele Charlson și distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute.

În lotul total al persoanelor cu BPOC coeficientul de determinare R^2 a fost 0,78, ceea ce înseamnă că 78 % din variabilitatea calității vieții, apreciată cu chestionarul CCQ, poate fi explicată prin variabilitatea vârstei, fenotipului, dispneei, indicelui BODE și indicelui Charlson. Rezultatele analizei statistice pentru persoanele cu BPOC sunt prezentate în Tabelul 3.26.

Tabelul 3.26. Predictorii calității vieții (evaluată prin CAT) evidențiați prin regresie multiplă în lotul pacienților cu BPOC

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(37)	p-level
Intercept			-95,22	128,11	-0,743	0,462
vârsta	-0,443	0,113	-0,38	0,096	-3,922	0,0003
Sexul	0,123	0,148	3,214	3,868	0,831	0,411
Statutul de fumător	0,099	0,132	1,638	2,168	0,755	0,454
Indicele pachet-an	0,131	0,1	0,036	0,027	1,306	0,199
Rata exacerbarilor	0,045	0,164	0,363	1,32	0,275	0,784
VEMS,%	0,171	0,11	0,082	0,053	1,551	0,129
GOLD ABCD 2011	0,113	0,13	1,105	1,275	0,866	0,391
Fenotipuri	0,315	0,126	2,121	0,852	2,488	0,017
Masa	-0,05	0,269	-0,015	0,084	-0,185	0,853
Talia	-0,27	0,116	-0,027	0,011	-2,362	0,023
IMC	-0,136	0,315	-0,117	0,27	-0,434	0,666
MRC	0,385	0,14	2,89	1,053	2,751	0,009
BODE	0,518	0,147	1,84	0,524	3,513	0,001
Charlson	0,287	0,09	1,8	0,56	3,2	0,003

$R^2 = 0,78$

Chestionarele pentru evaluarea calității de viață, aplicate în prezentul studiu, au fost evaluate în vederea acurateței de prognoșticare a ratei exacerbarilor BPOC și frecvenței comorbidităților. Pe de o parte, evaluarea a fost focusată pe analiza fiecărui chestionar pentru evaluarea calității de viață în parte, iar pe de alta, pe compararea chestionarelor între ele.

Evaluarea scorului total al chestionarului SGRQ, în vederea prognoșticării riscului de exacerbari BPOC în cazurile analizate (Figura 3.4), a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (AUC – 0,7). Pentru scorul total al chestionarului SGRQ studiat, analiza curbei ROC (Tabelul 3.27) a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de „cut-off” de 66,4 %

prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate (60,25 %) și specificitate (69,78 %).

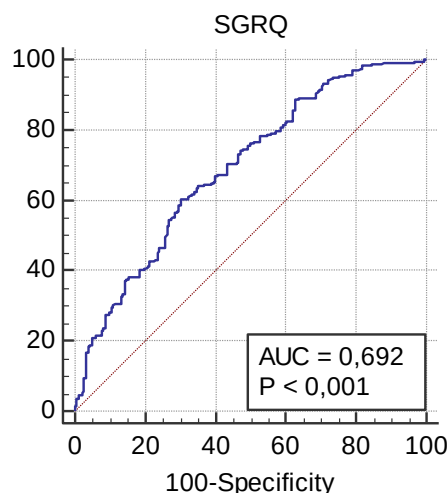


Figura 3.4. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului SGRQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 3.27. Evaluarea performanței chestionarului SGRQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,692
Eroare standard	0,0258
Interval de încredere 95%	0,646 - 0,736
z statistic	7,442
p	< 0,0001
Youden index J	0,3
Criteriu asociat	> 66,38
Sensibilitate	60,25
Specificitate	69,78

Pentru riscul de exacerbări BPOC, calculul ariei AUC a arătat că evaluarea scorului total CCQ (Figura 3.5) are valoarea unui test diagnostic cu acuratețe redusă (AUC = 0,626). Analizând curba ROC trasată pentru calitatea vieții evaluate prin CCQ (Tabelul 3.28), am observat că valorile „cut-off” mai mari de 3,5 puncte pot prezice riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare specificitate (68,39%) și sensibilitate (53,48%).

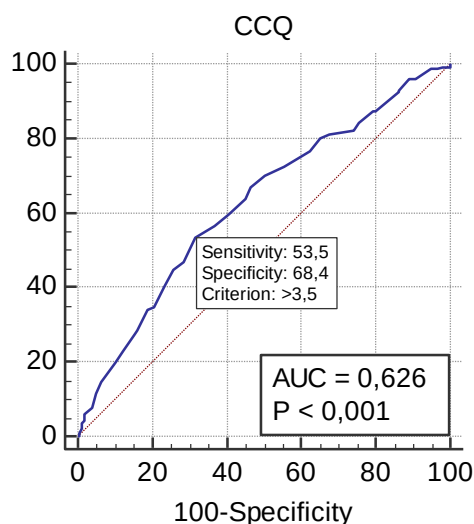


Figura 3.5. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CCQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 3.28. Evaluarea performanței chestionarului CCQ în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,626
Eroare standard	0,0288
Interval de încredere 95%	0,575 to 0,674
z statistic	4,354
p	< 0,0001
Youden index J	0,2187
Criteriu asociat	>3,5
Sensibilitate	53,48
Specificitate	68,39

Pentru riscul de exacerbări BPOC, calculul ariei AUC (Figura 3.6) a demonstrat faptul că estimarea scorului total CAT are valoarea unui test diagnostic cu acuratețe redusă (AUC = 0,667). Analizând curba ROC trasată pentru calitatea vieții evaluate prin CAT (Tabelul 3.29), am observat că valorile „cut-off” mai mari de 24 puncte pot prezice riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare specificitate (53,79 %) și sensibilitate (73,5 %).

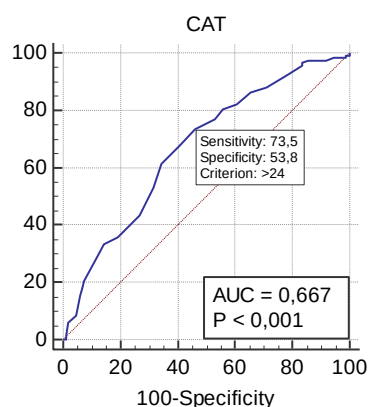
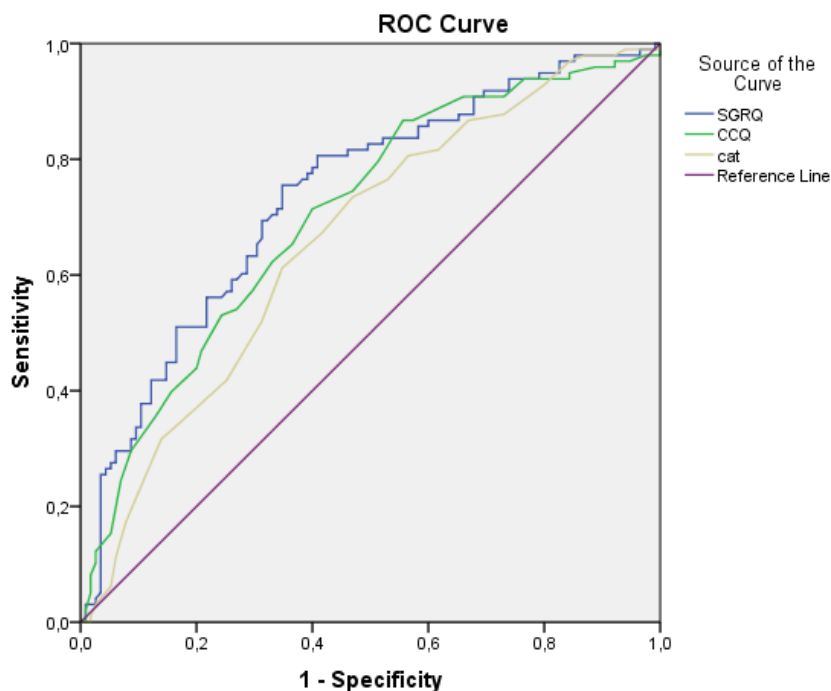


Figura 3.6. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CAT în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 3.29. Evaluarea performanței chestionarului CAT în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,667
Eroare standard	0,0333
Interval de încredere 95%	0,607 to 0,724
z statistic	5,021
p	< 0,0001
Youden index J	0,2730
Criteriu asociat	>24
Sensibilitate	73,50
Specificitate	53,79

Chestionarele analizate au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (SGRQ AUC – 0,735 și CCQ AUC – 0,704) și cu valoare redusă (CAT AUC – 0,661), când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC, diferențe statistic semnificative fiind demonstrate doar pentru scorul total al SGRQ și CAT (Figura 3.7).



Diagonal segments are produced by ties.

Figura 3.7. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea ratei exacerbarilor BPOC

Tabelul 3.30. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea ratei exacerbarilor BPOC

Variabilă	AUC	SE	95% CI
SGRQ	0,735	0,0344	0,671 to 0,793
CCQ	0,704	0,0357	0,638 to 0,765
CAT	0,661	0,0372	0,593 to 0,724

Analiza comparativă a curbelor ROC

SGRQ ~ CCQ	
Diferența dintre arii	0,0310
Eroare standard	0,0258
Interval de încredere 95%	-0,0196 - 0,0817
z statistic	1,200
P	0,2301
SGRQ ~ CAT	
Diferența dintre arii	0,0742
Eroare standard	0,0245
Interval de încredere 95%	0,0262 - 0,122
z statistic	3,029
P	0,0025
CCQ ~ CAT	
Diferența dintre arii	0,0432
Eroare standard	0,0275
Interval de încredere 95%	-0,0107 - 0,0970
z statistic	1,571
P	0,1162

Chestionarele pentru evaluarea calității vieții, când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de comorbidități, au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare (SGRQ AUC – 0,405, CCQ AUC – 0,436 și CAT AUC – 0,393) (Figura 3.8).

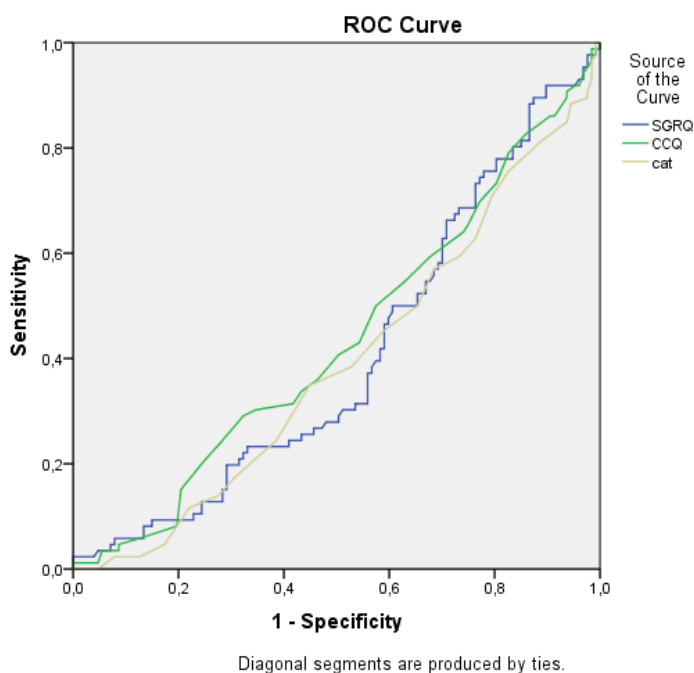


Figura 3.8. Evaluarea performanței chestionarelor pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea frecvenței comorbidităților

Tabelul 3.31. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea frecvenței comorbidităților

Aria de sub curba ROC	
Variabilă	AUC
SGRQ	0,405
CCQ	0,436
CAT	0,393

Evaluarea scorului total al chestionarului SGRQ în vederea prognosticării riscului toleranței la efort fizic reduse în cazurile analizate (Figura 3.9) a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (AUC - 0,74). Pentru scorul total al chestionarului SGRQ studiat, analiza curbei ROC (Tabelul 3.32) a demonstrat că valorile mai mici decât punctul de „cut-off” de $\leq 59,12$ % prezic reducerea toleranței la efort fizic cu cea mai mare sensibilitate (58,46 %) și specificitate (77,99 %).

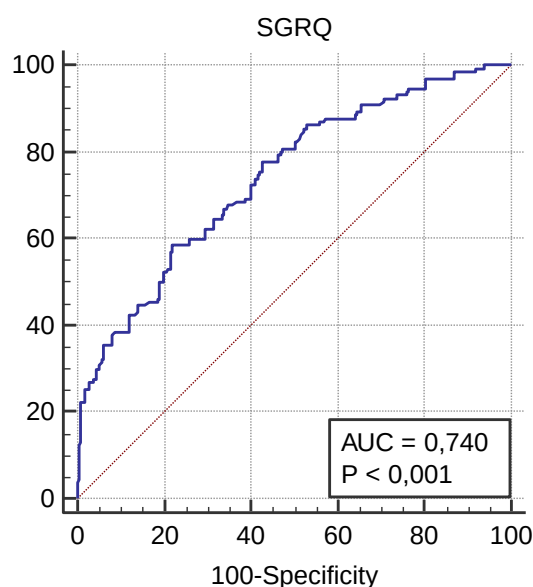


Figura 3.9. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului SGRQ în prognosticarea toleranței la efort reduse

Tabelul 3.32. Evaluarea performanței chestionarului SGRQ în prognosticarea toleranței la efort reduse

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,740
Eroare standard	0,0275
Interval de încredere 95%	0,690 - 0,786
z statistic	8,733
p	<0,0001
Youden index J	0,3645
Criteriu asociat	≤59,12
Sensibilitate	58,46
Specificitate	77,99

Evaluarea scorului total al chestionarului CCQ în vederea prognosticării riscului toleranței reduse la efort fizic în cazurile analizate (Figura 3.10) a demonstrat o putere discriminatorie redusă (AUC – 0,67).

Pentru scorul total al chestionarului CCQ studiat, analiza curbei ROC (Tabelul 3.33) a demonstrat că valorile mai mici decât punctul de „cut-off” de ≤ 3 puncte prezic reducerea toleranței la efort fizic cu cea mai mare sensibilitate (57,76 %) și specificitate (72,04 %).

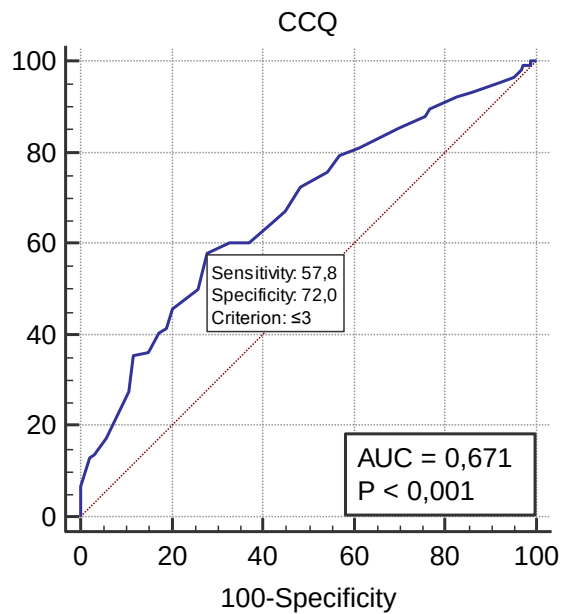


Figura 3.10. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CCQ în prognosticarea toleranței la efort reduse

Tabelul 3.33. Evaluarea performanței chestionarului CCQ în prognosticarea toleranței la efort reduse

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,671
Eroare standard	0,0323
95% Interval de încredere	0,615 - 0,724
z statistic	5,299
P	<0,0001
Youden index J	0,2980
Criteriu asociat	≤3
Sensibilitate	57,76
Specificitate	72,04

Evaluarea chestionarului CAT în vederea prognosticării riscului toleranței reduse la efort fizic în cazurile analizate (Figura 3.11) a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (AUC – 0,738). Pentru scorul total al chestionarului CAT studiat, analiza curbei ROC a demonstrat (Tabelul 3.34) că valorile mai mici decât punctul de „cut-off” de ≤ 24 puncte prezic reducerea toleranței la efort fizic cu cea mai mare sensibilitate (64,37 %) și specificitate (72,63 %).

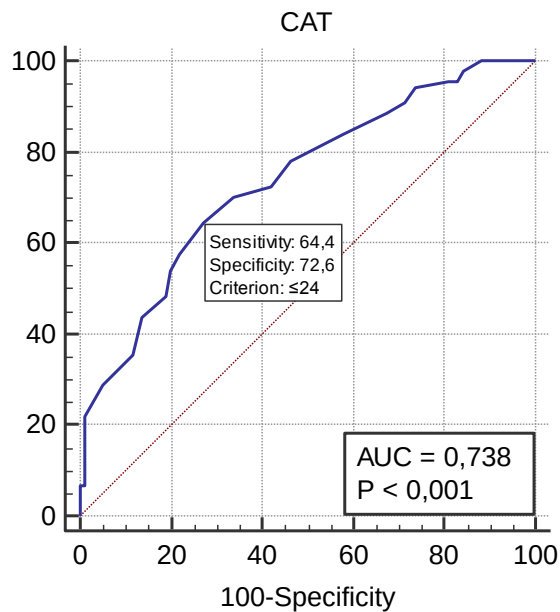


Figura 3.11. Curba ROC pentru fiabilitatea chestionarului CAT în prognosticarea toleranței la efort reduse

Tabelul 3.34. Evaluarea performanței chestionarului CAT în prognosticarea toleranței la efort reduse

Aria de sub curba ROC (AUC)	0,738
Eroare standard	0,0365
95% Interval de încredere	0,668 - 0,8
z statistic	6,522
p	<0,0001
Youden index J	0,37
Criteriu asociat	≤24
Sensibilitate	64,37
Specificitate	72,63

Chestionarele analizate au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (SGRQ AUC - 0,746, CCQ AUC - 0,71 și CAT AUC - 0,706) când au fost aplicate pentru aprecierea reducerii toleranței la efort fizic, diferențe între chestionare nu au fost statistic semnificative (Figura 3.12 și Tabelul 3.35).

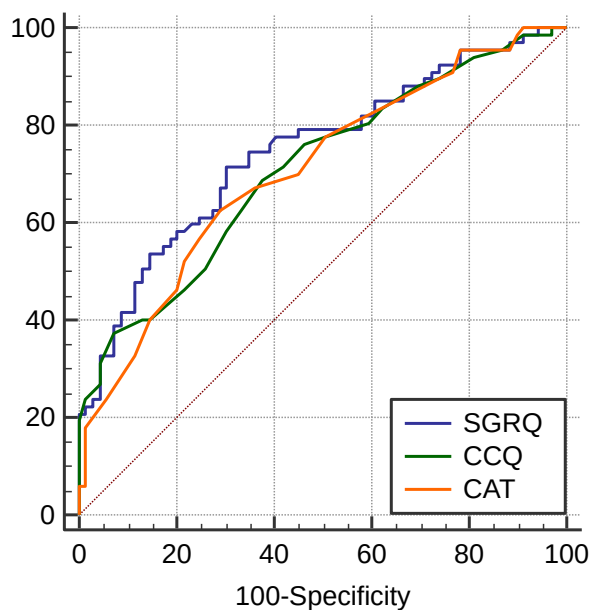


Figura 3.12. Evaluarea performanței chestionarelor pentru aprecierea calității vieții în prognosticarea toleranței la efort reduse

Tabelul 3.35. Evaluarea comparativă a performanței chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT în prognosticarea toleranței reduse la efort

Variabila	AUC	SE	95% CI
SGRQ	0,746	0,0422	0,665 to 0,817
CCQ	0,710	0,0440	0,626 to 0,785
CAT	0,706	0,0442	0,622 to 0,781

Analiza comparativă a curbelor ROC

SGRQ ~ CCQ	
Diferența dintre arii	0,0361
Eroare standard	0,0310
Interval de încredere 95%	-0,0246 - 0,0969
z statistic	1,165
P	0,2440
SGRQ ~ CAT	
Diferența dintre arii	0,0399
Eroare standard	0,0341
Interval de încredere 95%	-0,0268 - 0,107
z statistic	1,172
P	0,2412
CCQ ~ CAT	
Diferența dintre arii	0,00379
Eroare standard	0,0359
Interval de încredere 95%	-0,0665 - 0,0741
z statistic	0,106
P	0,9159

Chestionarele SGRQ și CCQ au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC (AUC – 0,735 și AUC – 0,704 respectiv) și chestionarul CAT are valoare redusă în estimarea riscului de exacerbări (AUC – 0,661).

Toate chestionarele pentru evaluarea calității vieții aplicate, când au fost evaluate pentru aprecierea riscului de comorbidități, au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare.

Chestionarele SGRQ, CCQ și CAT au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în aprecierea reducerii toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC (AUC - 0,746, AUC - 0,71 și AUC - 0,706 respectiv).

3.5 Evaluarea prevalenței comorbidităților și asocierii lor cu parametrii clinici și funcționali

Comorbiditățile cardiovasculare (insuficiența cardiacă, HTA, boala coronariană) au fost cele mai răspândite, urmate de comorbiditățile metabolice (DZ, obezitate).

În grupul studiat comorbiditățile cele mai frecvente au fost bolile cardiovasculare: HTA – 218/433 (50,11 %), insuficiența cardiacă II-IV (NYHA) – 168/433 (38,62 %) pacienți, și CPI - 102/433 (23,45 %).

Comorbiditățile metabolice cele mai frecvente au fost DZ - 44/433 (10,11 %) și obezitatea - 130/433 (29,89 %). Mai rar au fost înregistrate în acest grup următoarele patologii: encefalopatia - 19/433 (4,37 %), cașexia - 14/433 (3,22 %), insuficiența renală 5/433 (1,15 %).

Prevalența comorbidităților este prezentată în Tabelul 3.36.

Tabelul 3.36. Distribuția comorbidităților

Comorbiditatea	Numărul, n	Procentul, %
Insuficiența cardiacă	168	38,62
Hipertensiunea arterială	218	50,11
Cardiopatia ischemică	102	23,45
Diabetul zaharat	44	10,11
Insuficiența renală	5	1,15
Artrită reumatoidă	14	3,22
Depresia	21	4,83
Encefalopatia	19	4,37
Obezitatea	130	29,89
Cașexia	14	3,22
Fără comorbidități	107	24,65

De asemenea, am evaluat numărul comorbidităților. Cel mai frecvent, pacienții au avut două comorbidități (24,19 %) sau o comorbiditate (23,73 %). Fără comorbidități asociate au fost 24,65 %. Datele sunt prezentate în Figura 3.13.

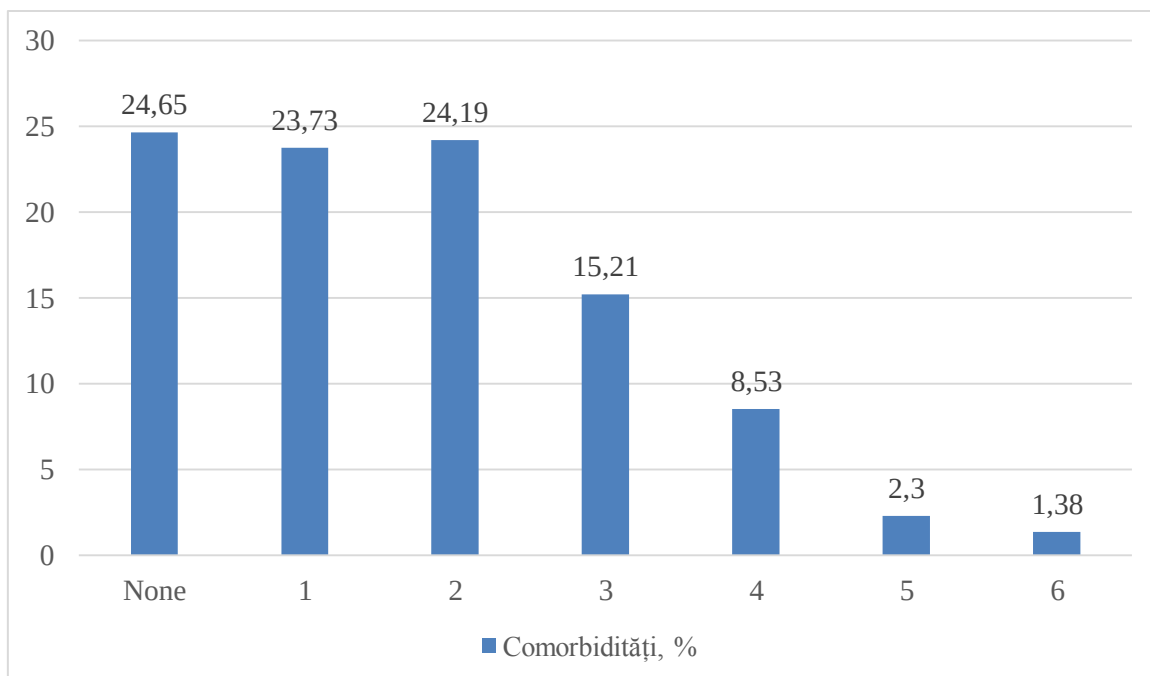


Figura 3.13. Numărul comorbidităților în grupul studiat

Deoarece 51,61% dintre pacienți aveau două sau mai multe comorbidități, am analizat coexistența lor. Frecvența coexistenței comorbidităților este reprezentată în Tabelul 3.37. Bolile cardiovasculare (HTA, CPI și insuficiența cardiacă cronică) tind să coexiste cu bolile metabolice (obezitatea și diabetul zaharat).

Tabelul 3.37. Frecvența de coexistență a comorbidităților

	HF, n, %	DM, n, %	RF, n, %	HT, n, %	CAD, n, %	RA, n, %	DP, n, %	EN, n, %	OB, n, %	CH, n, %
HF, n, %	-	27 (16,07)	4 (2,38)	112 (66,67)	74 (44,05)	7 (4,17)	6 (3,57)	14 (8,33)	52 (30,95)	7 (4,17)
DM, n, %	27 (61,36)	-	2 (4,65)	36 (83,72)	20 (46,51)	1 (2,33)	3 (6,98)	2 (4,65)	21 (48,84)	0 (0)
RF, n, %	4 (80)	2 (40)	-	3 (60)	3 (60)	0 (0)	1 (20)	1 (20)	3 (60)	0 (0)
HTA, n, %	112 (51,38)	36 (16,51)	3 (1,38)	-	76 (34,86)	10 (4,59)	17 (7,80)	10 (4,59)	104 (47,71)	2 (0,92)
CAD, n, %	74	20	3	76	-	4	12	5 (4,90)	41	4

n, %	(72,55)	(19,61)	(2,94)	(74,51)		(3,92)	(11,76)		(40,2)	(3,92)
RA, n, %	7 (50)	1 (7,14)	0 (0)	10 (71,43)	4 (28,57)	-	5 (35,71)	1 (7,14)	9 (64,29)	0 (0)
DP, n, %	6 (28,57)	3 (14,29)	1 (4,76)	17 (80,95)	12 (57,14)	5 (23,81)	-	4 (19,05)	11 (52,38)	0 (0)
EN, n, %	14 (73,68)	2 (10,53)	1 (5,26)	10 (52,63)	5 (26,32)	1 (5,26)	4 (21,05)	-	9 (47,37)	1 (5,26)
OB, n, %	52 (40)	21 (15,67)	3 (2,24)	104 (77,61)	41 (30,6)	9 (6,72)	11 (8,21)	9 (6,72)	-	0 (0)
CH, n, %	7 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (14,29)	4 (28,57)	0 (0)	0 (0)	1 (7,14)	0 (0)	-

HF - insuficiența cardiacă; DM - diabetul zaharat; RF - insuficiența renală; HTA - hipertensiunea sistemică; CAD - CPI; RA - artrita reumatoidă; DP - depresia; EN - encefalopatia; OB - obezitatea; CH - cașexia.

Nu a existat o diferență statistică între numărul de comorbidități și stadiile GOLD 2001, clasificarea bazată pe evaluarea funcției pulmonare ($p > 0,05$) (Tabelul 3.38).

Tabelul 3.38. Distribuția comorbidităților în funcție de clasificarea GOLD 2001

Stadiul GOLD	n	HF, n, %	DM, n, %	RF, n, %	HT, n, %	CAD, n, %	RA, n, %	DP, n, %	EN, n, %	OB, n, %	CH, n, %	M
Stadiul 2	95	25 (36,2)	9 (13)	1 (1,4)	51 (73,9)	22 (31,8)	8 (12)	9 (13)	1 (1,5)	42 (61)	1 (1,5)	1,78
Stadiul 3	167	67 (77)	25 (28,7)	2 (2,3)	82 (94,2)	38 (43,6)	3 (3,4)	7 (8,0)	7 (8)	45 (51,7)	4 (4,6)	1,68
Stadiul 4	173	76 (27,3)	10 (3,6)	2 (0,7)	85 (30,5)	42 (15,1)	3 (1,0)	5 (1,8)	11 (3,9)	43 (15,5)	9 (3,2)	1,68
Total	435	168	44	5	218	102	14	21	19	130	14	1,70

HF - insuficiența cardiacă; DM - diabetul zaharat; RF - insuficiența renală; HTA - hipertensiunea sistemică; CAD - CPI; RA - artrita reumatoidă; DP - depresia; EN - encefalopatia; OB - obezitatea; CH - cașexia.

În baza analizei ANOVA, nu a existat diferență statistic semnificativă între numărul de comorbidități sau indicele de comorbiditate Charlson și clasificarea GOLD 2011 ($p > 0,05$).

Utilizând analiza ANOVA, am depistat că nu a existat diferență statistic semnificativă între numărul de comorbidități sau indicele de comorbiditate Charlson și grupurile bazate pe clasificarea GOLD 2011 ($p > 0,05$).

Numărul de comorbidități a corelat pozitiv cu CCI ($r = 0,51$, $p < 0,001$) și IMC ($r = 0,49$, $p < 0,001$). Corelația a fost slabă cu vârsta ($r = 0,17$, $p < 0,001$) și numărul exacerbărilor ($r = 0,11$, $p = 0,018$) (Tabelul 3.40). Există o corelație negativă cu 6MWD ($r = -0,26$, $p < 0,001$) și SaO₂ ($r = -0,17$, $p = 0,001$) (Tabelul 3.40). Există o corelație slabă cu ADO (0,22, $p < 0,001$),

CODEX ($r=0,18$, $p = 0.007$) și vârstă ($r = 0,175$, $p < 0,001$) (Tabelul 3.41). Numărul de comorbidități a corelat slab cu calitatea vieții (Tabelul 3.42).

Tabelul 3.39. Comorbiditățile și clasificarea GOLD 2011

GOLD 2011	HF, n, %	DM, n, %	RF, n, %	HTA, n, %	CAD, n, %	RA, n, %	DP, n, %	EN, n, %	OB, n, %	CH, n, %	Me an
GOLD B	21 (30,4)	7 (10,1)	0 (0)	37 (53,62)	14 (20,29)	2 (2,9)	4 (5,8)	0 (0)	27 (39,1)	1 (1,4)	1,6
GOLD C	29 (33,33)	14 (16,1)	2 (2,3)	42 (48,2)	20 (22,9)	3 (3,5)	5 (5,75)	2 (2,3)	28 (32,2)	2 (2,3)	1,7
GOLD D	118 (42,45)	23 (8,27)	3 (1,1)	139 (50)	68 (24,4)	9 (3,2)	12 (4,32)	17 (6,12)	75 (26,9)	11 (3,9)	1,7
Total	168	44	5	218	102	14	21	19	130	14	1,7

HF - insuficiența cardiacă; DM - diabetul zaharat; RF - insuficiența renală; HTA - hipertensiunea sistemică; CAD - CPI; RA - artrita reumatoidă; DP - depresia; EN - encefalopatia; OB - obezitatea; CH - cașexia.

În general, se pare că CCI a corelat mai bine cu starea funcțională a pacienților cu BPOC. CCI a avut o corelație negativă medie cu 6MWD ($r = -0,37$, $p < 0,001$) și o corelație slabă cu numărul de exacerbari ($r = 0,17$, $p = 0.016$) (Tabelul 3.41). CCI a avut o corelație puternică cu ADO ($r = 0,75$, $p < 0,001$), moderată cu BODE ($r = 0,3$, $p < 0,001$), slabă cu BODEx, CODEX și DOSE (Tabelul 3.42). CCI a avut o corelație medie cu activitatea SGRQ ($r = 0,36$, $p < 0,001$), impactul ($r = 0,34$, $p < 0,001$) și scorurile totale ($r = 0,37$, $p < 0,001$) și calitatea generală a vieții evaluate prin SGRQ și CCQ (Tabelul 3.42). Diferențele globale în corelație sunt demonstrate în Tabelul 3.40, Tabelul 3.41, Tabelul 3.42.

Tabelul 3.40. Corelația dintre starea funcțională, numărul comorbidităților și CCI

Variabila	Numărul de comorbidități		CCI	
	r	p	r	p
Vârsta	0,175	<0,001	0,836	<0,001
SaO2	-0,170	0,001	-0,113	0,159
Rata exacerbarilor	0,115	0,018	0,172	0,016
IMC	0,496	<0,001	-0,038	0,599
6MWD	-0,266	<0,001	-0,377	<0,001
CCI	0,511	<0,001	-	-
Karnofsky	-0,119	0,121	-0,205	0,010
Pachet/an	-0,005	0,928	0,028	0,694
Durata fumatului	0,026	0,743	-0,053	0,397

Tabelul 3.41. Corelația dintre indicii multidimensionali, numărul comorbidităților și CCI

Variabilă	Numărul de comorbidități		CCI	
	r	p	r	p
BODE	0,104	0,077	0,303	<0,001
BODE _x	0,052	0,349	0,244	0,001
ADO	0,229	<0,001	0,752	<0,001
CODEX	0,182	0,007	0,260	<0,001
DOSE	0,117	0,030	0,220	0,002
E-BODE	0,040	0,471	0,118	0,081

Tabelul 3.42. Corelația dintre calitatea vieții, numărul comorbidităților și CCI

Parameter	Number of comorbidities		CCI	
	r	p	r	p
CAT	0,183	0,003	0,107	0,517
SGRQ SYM	0,117	0,016	0,152	0,034
SGRQ SYM%	0,108	0,027	0,152	0,034
SGRQ ACT	0,177	<0,001	0,364	<0,001
SGRQ ACT%	0,177	<0,001	0,364	<0,001
SGRQ IMP	0,227	<0,001	0,346	<0,001
SGRQ IMP%	0,230	<0,001	0,347	<0,001
SGRQ TOT	0,221	<0,001	0,377	<0,001
SGRQ TOTAL%	0,221	<0,001	0,377	<0,001
CCQ SYM	0,100	0,050	0,176	0,027
CCQ FUN	0,118	0,021	0,293	<0,001
CCQ MEN	0,088	0,083	0,457	<0,001
CCQ Total	0,115	0,024	0,324	<0,001

Regresia lineară a fost efectuată pentru a vedea dacă IMC, 6MWD și vârsta ar putea prezice numărul de comorbidități. Utilizând metoda regresia multiplă pas cu pas, s-a constatat că IMC, 6MWD și vârsta ar putea explica doar 36,5 % din variabilitatea numărului de comorbidități ($F(1, 329) = 110,158$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,365$, $R^2 \text{ Adjusted} = 0,359$).

Analiza de regresie arată că IMC a prezis cu o rată semnificativă numărul de comorbidități ($\text{Beta} = 0,104$, $t(329) = 11,89$, $p < 0,001$), la fel ca și vârsta, care a fost inclusă în acest model de regresie ($\text{Beta} = 0,027$, $t(329) = 0,006$), în timp ce 6MWD a avut un efect mic protectiv ($\text{Beta} = 0,003$, $t(329) = 4,11$, $p < 0,001$).

O analiză separată a fost efectuată pentru a evalua faptul că ADO ar putea prezice CCI. Folosind metoda de regresie multiplă, s-a constatat că ADO ar putea explica o sumă semnificativă a variabilității CCI ($F(1, 329) = 236,16$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,602$, $R^2 \text{ ajustat} = 0,6$; $\text{Beta} = 0,776$, $t(329) = 15,367$, $p < 0,001$).

Mai multe momente importante ar trebui luate în considerație pentru practica clinică: pacientul cu BPOC necesită o abordare multidisciplinară pentru a evalua și gestiona o varietate de comorbidități, care influențează evoluția bolii și prognosticul.

Pacienții cu BPOC suferă adesea de una sau două comorbidități cu semnificație clinică și sunt predominant cardiovasculare și / sau metabolice. Aceste două grupuri de boli au tendința de a coexista și, probabil, au mecanisme patofiziologice comune. Comorbiditățile pot fi evaluate prin indici multidimensionali ca ADO, BODE și altele. Pacienții cu comorbidități sunt predispuși să aibă o calitate a vieții mai deteriorată.

3.6 Concluzii la Capitolul 3

Pacienții cu exacerbări frecvente cu BC și fără BC au o deteriorare mai severă a calității vieții, o funcție pulmonară mai scăzută, toleranța la efort fizic în comparație cu pacienții cu exacerbări rare și pacienții cu ACOS.

A fost constatată o afectare importantă a calității vieții măsurată prin chestionarele SGRQ, CCQ și testul CAT la bărbați și la femei cu BPOC.

Calitatea vieții, studiată cu ajutorul chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT, nu diferă statistic între bărbați și femei. Principalii factori care au influențat calitatea vieții în grupul de femei au fost: VEMS %, numărul exacerbărilor, indicelui pachet/an și vârsta. În grupul de bărbați principalii predictorii ai calității vieții sunt: rata exacerbărilor, indicele Charlson, scala MRC, talia și masa corporală.

A fost demonstrată o afectare importantă a calității vieții măsurată prin chestionarele SGRQ, CCQ și CAT test la persoane cu BPOC din mediul rural și urban.

Calitatea vieții studiată cu ajutorul chestionarelor SGRQ, CCQ și CAT diferă statistic între cele două loturi incluse în studiu. Principalii predictorii care au influențat calitatea vieții în grupul cu BPOC din mediul urban: numărul exacerbărilor, indicele Charlson, vârsta și statutul de fumător. În lotul persoanelor cu BPOC din mediul rural, predictorii au fost rata exacerbărilor, indicele Charlson, CVF % și masa.

Chestionarele SGRQ și CCQ au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC ($AUC = 0,735$ și $AUC = 0,704$ respectiv) și chestionarul CAT are valoare redusă în estimarea riscului de exacerbări ($AUC = 0,661$).

Toate chestionarele pentru evaluarea calității vieții aplicate pentru aprecierea riscului de comorbidități au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare. Chestionarele SGRQ, CCQ și CAT au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în aprecierea reducerii

toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC (AUC - 0,746, AUC - 0,71 și AUC - 0,706 respectiv).

Pacienții cu BPOC au adesea una sau două comorbidități cu semnificație clinică și sunt predominant cardiovasculare și / sau metabolice. Aceste două grupuri de boli au tendința de a coexista și, probabil, au mecanisme patofiziologice comune. Comorbiditățile pot fi evaluate prin indici multidimensionali ca ADO, BODE etc. Pacienții cu comorbidități sunt predispuși să aibă o calitate a vieții mai deteriorată.

4 HETEROGENITATEA CLINICĂ ȘI PARACLINICĂ ȘI POSIBILITĂȚI DE EVALUARE MULTILATERALĂ A EXACERBĂRILOR BPOC

4.1 Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei obstructive cronice

În studiu au fost incluși 86 de pacienți cu BPOC și sindromul de apnee obstructivă în somn cu o vârstă medie de $54,7 \pm 11,2$ ani, 70% bărbați și 30% femei și 82 de pacienți cu SASO cu vârstă medie de $56,9 \pm 11,83$ ani, 70% bărbați și 30% femei (Tabelul 4.1).

Valoarea medie a IMC în lotul pacienților cu BPOC și SASO a fost de $38,5 \pm 8,85$ kg/m² *versus* $33,7 \pm 7,15$ kg/m² în lotul pacienților cu SASO ($p \leq 0,001$). Pacienții cu BPOC și SASO a avut greutatea mai mare $111,5 \pm 26,99$ kg decât pacienții cu SASO $98,4 \pm 21,56$ kg, ($p \leq 0,002$). Talia pacienților din ambele loturi a fost egală ($p = 0,6$).

Circumferința gâtului a fost mai mare în lotul pacienților cu BPOC și SASO $44,5 \pm 4,48$ cm *versus* $42,8 \pm 3,69$ cm în lotul pacienților cu SASO ($p \leq 0,03$). Circumferința abdomenului a fost mai mare în lotul pacienților cu BPOC și SASO $123,5 \pm 20,91$ cm *versus* $113,6 \pm 17,62$ cm în lotul pacienților cu SASO ($p \leq 0,02$).

Tabelul 4.1. Caracteristica antropometrică a pacienților cu BPOC și SASO

Variabila	BPOC și SASO		SASO		p
	Media	SD	Media	SD	
Sex	0,7		0,7		0,6
Vârsta, ani	58,5	8,26	56,9	11,83	0,5
Masa, kg	111,5	26,99	98,4	21,56	0,002
Talia, m	170,3	8,34	171,0	8,60	0,616
IMC, kg/m ²	38,5	8,85	33,7	7,15	0,001
Statut de fumător	0,5		0,3		0,006
Circumferința gâtului, cm	44,5	4,48	42,8	3,69	0,03
Circumferința abdomenului, cm	123,5	20,91	113,6	17,62	0,02

În Tabelul 4.2 este prezentată caracteristica funcțională a pacienților cu BPOC și SASO. La toți pacienții cu BPOC și SASO a fost detectat defectul ventilator obstructiv: VEMS, % a fost $72,7 \pm 16,97$ %, CVF a fost $77,6 \pm 22,18$ % și VEMS/CVF, % $65,5 \pm 15,69$ %.

Examenul funcțional prin metoda bodepletismografică a demonstrat creșterea semnificativă a volumului rezidual, în timp ce CPT rămânea normală.

Tabelul 4.2. Caracteristica funcțională a pacienților cu BPOC și SASO

	Media	Minimum	Maximum	SD
CVF, %	77,6	27,60	120,8	22,18
CVF, l	5,0	1,05	96,0	13,15
VEMS, %	72,7	25,00	77,2	16,97
VEMS, l	2,1	0,49	4,3	0,88
PEF, %	66,2	14,00	80,3	28,21
PEF, l/s	3,06	1,13	5,37	0,95
VEMS/CVF, %	65,5	38,00	70,8	15,69
VR, %	148,5	110,00	268,8	48,81
VR, l	1,77	1,25	2,6	0,95
CPT, %	103,1	82,77	174,7	28,06
CPT, l	4,9	4,51	6,7	1,26

SASO a fost mai sever la pacienții care aveau doar SASO fără BPOC, valoarea medie AHI la pacienții cu SASO și BPOC a fost $13,74 \pm 5,1$ evenimente pe oră *versus* $25,75 \pm 6,2$ evenimente pe oră la pacienții cu SASO ($p \leq 0,03$).

Indicele mediu de desaturare a fost de $37,24 \pm 6,7$ desaturări pe oră la pacienții cu SASO și BPOC, iar la pacienții cu SASO a fost $14,81 \pm 5,6$ desaturări pe oră ($p \leq 0,0001$). Durata apneilor a fost mai lungă la pacienții cu SASO și BPOC: așadar durata medie a celei mai lungi apnee a fost $57,1 \pm 25,42$ secunde *versus* $44,26 \pm 29,91$ secunde la pacienții cu SASO ($p \leq 0,03$).

SpO₂ medie nocturnă era mai mică la pacienții cu SASO și BPOC: $90,46 \pm 4,54$ % *versus* $93,93 \pm 1,56$ % la pacienții cu SASO ($p \leq 0,0001$).

SpO₂ minimă nocturnă era mai mică la pacienții cu SASO și BPOC: $71,54 \pm 13,62$ % *versus* $79,20 \pm 8,35$ % la pacienții cu SASO ($p \leq 0,002$).

Valoarea medie a scorului scalei de somnolență Epworth la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și BPOC a fost de $13,74 \pm 5,1$ puncte *versus* $13,04 \pm 6,2$ puncte la pacienții doar cu SASO, diferența statistică nesemnificativă ($p = 0,1$). Valoarea medie al scorului Stop-Bang la pacienții cu SASO și BPOC a fost $6,63 \pm 2,2$ puncte *versus* $6,8 \pm 3,1$ puncte la pacienții doar cu SASO, diferența statistică nesemnificativă ($p = 0,3$).

Tabelul 4.3. Caracteristicile somnului la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și BPOC și la pacienții cu SASO

Variabila	BPOC și SASO		SASO		p
	Media	SD	Media	SD	
AHI (evenimente pe oră)	13,74	5,1	25,75	6,2	0,029
ID (desaturări pe oră)	37,24	6,7	14,81	5,6	0,0001
Cea mai lungă apnee (s)	57,10	25,42	44,26	29,91	0,034
SpO ₂ medie nocturnă (%)	90,46	4,54	93,93	1,56	0,0001
SpO ₂ minimă nocturnă (%)	71,54	13,62	79,20	8,35	0,002
Scorul Epworth (puncte)	13,74	5,1	13,04	6,2	0,1
Scorul Stop-Bang (puncte)	6,63	2,2	6,8	3,1	0,3

Notă:

AHI - indice apnee hipopnee;

ID - indice de desaturare;

SpO2 - saturatia sângelui arterial în O2.

Rezultatele analizei corelaționale sunt prezentate în Tabelul 4.4.

Scorul Epworth a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu AHI ($r = 0,5$, $p < 0,01$) și cu indicele desaturărilor ($r = 0,57$, $p < 0,01$). Mai slab Scorul Epworth a corelat cu parametrii antropometrici: cu circumferința gâtului ($r = 0,33$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = 0,2$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,21$, $p < 0,01$). De asemenea, a fost observată legătura corelațională pozitivă moderată cu scorul total al chestionarului STOP BANG ($r = 0,35$, $p < 0,01$). Scorul Epworth a corelat slab cu statutul de fumător ($r = 0,17$, $p < 0,01$).

Scorul total al chestionarului STOP BANG a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu caracteristicile antropometrice: cu circumferința gâtului ($r = 0,88$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = 0,56$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Scorul STOP BANG a corelat moderat pozitiv și semnificativ statistic cu AHI ($r = 0,31$, $p < 0,01$) și cu indicele desaturărilor ($r = 0,26$, $p < 0,01$). Scorul STOP BANG a corelat moderat cu statut de fumător ($r = 0,57$, $p < 0,01$).

AHI a corelat puternic pozitiv și semnificativ statistic cu indicele desaturărilor ($r = 0,87$, $p < 0,01$). De asemenea, a fost demonstrată legătura corelațională pozitivă moderată cu caracteristicile antropometrice: cu circumferința gâtului ($r = 0,48$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = 0,49$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,38$, $p < 0,01$). AHI a corelat moderat cu statutul de fumător ($r = 0,28$, $p < 0,01$).

Indicele desaturărilor a corelat moderat pozitiv cu parametrii antropometrici: cu circumferința gâtului ($r = 0,45$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = 0,62$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = 0,52$, $p < 0,01$). De asemenea, corelația a fost moderată între indicele desaturărilor și statutul de fumător ($r = 0,37$, $p < 0,01$).

SPO2 medie a corelat moderat negativ cu parametrii antropometrici: cu circumferința gâtului ($r = -0,24$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = -0,49$, $p < 0,01$) și cu IMC ($r = -0,53$, $p < 0,01$). La fel moderat a corelat SPO2 medie cu scorul Epworth ($r = -0,43$, $p < 0,01$) și mai slab cu STOP-Bang ($r = -0,13$, $p < 0,01$). A fost demonstrată legătura corelațională negativă moderată dintre AHI și SPO2 medie ($r = -0,46$, $p < 0,01$).

Cea mai lungă apnee a corelat moderat pozitiv cu parametrii antropometrici: cu circumferința gâtului ($r = 0,43$, $p < 0,01$), circumferința abdomenului ($r = 0,41$, $p < 0,01$) și cu

IMC ($r = 0,47$, $p < 0,01$). De asemenea, corelațiile au fost moderate cu scorul Epworth ($r = 0,43$, $p < 0,01$) și mai puternice cu STOP-Bang ($r = 0,55$, $p < 0,01$). Cea mai lungă apnee a corelat puternic pozitiv cu AHI ($r = 0,7$, $p < 0,01$) și cu indicele desaturărilor ($r = 0,72$, $p < 0,01$).

Tabelul 4.4. Analiza corelațională dintre unele variabile

	fumator	Epworth	AHI	ID	CG	CA	IMC	STOP BANG
Epworth	0,17	1,00	0,5	0,57	0,33	0,20	0,21	0,35
STOP-Bang	0,57	0,35	0,31	0,26	0,88	0,56	0,69	1,00
Circumferința gâtului	0,26	0,33	0,48	0,45	1,00	0,66	0,59	0,88
Circumferința abdomenului	0,17	0,20	0,49	0,62	0,66	1,00	0,85	0,56
IMC	0,14	0,21	0,38	0,52	0,59	0,85	1,00	0,69
AHI	0,28	0,50	1,00	0,87	0,48	0,49	0,38	0,31
Indicele desaturărilor	0,37	0,57	0,87	1,00	0,45	0,62	0,52	0,26
Cea mai lungă apnee	0,43	0,43	0,70	0,72	0,43	0,41	0,47	0,55
SPO2 medie	-0,17	-0,43	-0,46	-0,68	-0,24	-0,49	-0,53	-0,13
SPO2min	-0,19	-0,34	-0,63	-0,75	-0,29	-0,59	-0,52	-0,25

Pentru a identifica predictorii de risc independent de severitatea SASO la pacienții cu BPOC și SASO și la pacienții cu SASO am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas anterioară - *forward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea AHI au fost incluse următoarele variabile: sex, vârsta, datele spirometriei, IMC, circumferința gâtului și a abdomenului. În lotul pacienților cu BPOC și SASO, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,44, ceea ce înseamnă că 44 % din variabilitatea AHI, este explicată prin variabilitatea IMC și a circumferinței abdominale.

În lotul pacienților cu SASO, coeficientul de determinare R^2 a fost 0,4, ceea ce înseamnă că 44 % din variabilitatea AHI, este explicată prin variabilitatea predictorilor IMC și circumferința gâtului.

Rezultatele analizei statistice pentru lotul pacienților cu BPOC și SASO și la pacienții cu SASO sunt prezentate în Tabelul 4.5 și Tabelul 4.6.

Analiza de regresie în trepte a demonstrat că IMC și circumferința abdomenului sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

Tabelul 4.5. Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SASO la pacienții cu BPOC și SASO

	Beta	SE	B	SE	t(23)	p
Interceptor			-123,6	57,383	-2,154	0,0419
Sex	-0,432	0,2539	-20,7	12,147	-1,703	0,1021
Vârsta	-0,155	0,1872	-0,4	0,479	-0,827	0,4168
VEMS	0,173	0,1611	0,2	0,154	1,075	0,2933
Circumferința gâtului	0,392	0,2766	2,1	1,451	1,419	0,1693
Circumferința abdomenului	1,283	0,4434	1,7	0,583	2,894	0,0082
IMC	-1,162	0,5593	-2,9	1,378	-2,078	0,0491

Total $R^2=0,44$

Tabelul 4.6. Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SASO la pacienții cu SASO

	Beta	SE	B	SE	t(23)	p
Interceptor			-50,1	34,18	-1,46	0,151
Sex	-0,274	0,194	-12,9	9,15	-1,41	0,166
Vârsta	-0,230	0,137	-0,5	0,29	-1,69	0,100
Scorul Scalei de Somnolență Epworth	0,242	0,139	1,2	0,68	1,74	0,090
Circumferința gâtului	0,473	0,229	2,3	1,12	2,07	0,046
Circumferința abdomenului	0,536	0,284	0,5	0,27	1,89	0,067
IMC	-0,667	0,290	-1,7	0,73	-2,30	0,027

Total $R^2=0,4$

4.2 Evidențierea heterogenității clinice și paraclinice și posibilități de evaluare multilaterală a exacerbarilor BPOC

Pacienții au fost divizați în două loturi în funcție de numărul exacerbarilor BPOC. Lotul de studiu a cuprins 190 de pacienți cu BPOC cu exacerbari rare (non-exacerbatori). În acest lot vârsta medie a fost de $61,6 \pm 10$ ani. Lotul următor a cuprins 243 pacienți cu BPOC cu exacerbari frecvente (exacerbatori). În acest lot, vârsta medie a fost de $63,56 \pm 9,52$ ani. Exacerbatorii frecvenți au avut vârsta mai mare, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Caracteristicile demografice și generale ale pacienților studiați sunt rezumate și prezentate în Tabelul 4.7.

Loturile au fost similare conform IMC: în lotul non-exacerbatorilor a fost $27,8 \pm 8,04$ kg/m^2 și în lotul exacerbatorilor frecvenți $27,67 \pm 6,09$ kg/m^2 , diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Indicele pachet/an a fost semnificativ mai mare în lotul non-exacerbatorilor $34,8 \pm 23,94$ pachet/an, iar în grupul exacerbatorilor frecvenți $29,03 \pm 23,01$ pachet/an, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Dispneea, cuantificată cu scorul MRC în grupul exacerbatorilor frecvenți era semnificativ mai mare ($4,24 \pm 0,93$ puncte) decât în lotul non-exacerbatorilor ($3,9 \pm 1,0$ puncte), diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Rata medie a exacerbărilor în grupul non-exacerbatorilor a fost $1,7 \pm 0,46$ exacerbări pe an, iar în grupul exacerbatorilor frecvenți rata medie a exacerbărilor a constituit $3,62 \pm 0,92$ exacerbări pe an, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Comorbiditățile evaluate cu indicele Charlson au fost similare în ambele loturi, diferența fiind statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Tabelul 4.7. Markeri clinici în funcție de exacerbări

Variabila	Non Exacerbatori		Exacerbatori frecvenți		p
	Media	SD	Media	SD	
Vârsta, ani	61,6	10,09	63,56	9,52	0,044
Masa, kg	79,3	21,72	78,82	17,44	0,788
Talia, m	108,1	80,48	73,72	82,86	0,000
IMC, kg/m ²	27,8	8,04	27,67	6,09	0,888
Statutul de fumător	0,6	0,49	0,60	0,54	0,771
Pachet/an	34,8	23,94	29,03	23,01	0,015
MRC, puncte	3,9	0,96	4,24	0,93	0,001
Rata exacerbărilor, numărul pe an	1,7	0,46	3,62	0,92	0,000
Charlson, puncte	2,4	1,46	2,50	1,28	0,736

Calitatea vieții legată de sănătate, evaluată cu chestionarele SGRQ, CCQ, CAT, a fost afectată semnificativ la pacienții cu exacerbări frecvente (Tabelul 4.8).

Analizând datele obținute după prelucrarea chestionarului Spitalului „Sfântul Gheorghe” am evidențiat că calitatea vieții legată de sănătate este sever afectată de maladie în lotul exacerbatorilor frecvenți. Astfel, această deteriorare severă a fost demonstrată prin afectarea tuturor domeniilor chestionarului SGRQ în ambele loturi incluse în studiu: scorul total SGRQ $69,5 \pm 12,81$ % la exacerbatori frecvenți *versus* $59,3 \pm 14,87$ % la non-exacerbatori, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul SGRQ „simptome” $80,2 \pm 11,82$ % la exacerbatori frecvenți *versus* $68,0 \pm 14,66$ % la non-exacerbatori, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul SGRQ „activitate” $71,2 \pm 19,54$ % la exacerbatori frecvenți *versus* $65,2 \pm 17,79$ % la non-exacerbatori, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). De asemenea, domeniul SGRQ „impact” a fost mai afectat la exacerbatorii frecvenți ($65,5 \pm 13,39$

%) comparativ cu non-exacerbatori ($53,2 \pm 17,86$ %), diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

La fel și chestionarul clinic privind BPOC (CCQ), a demonstrat calitatea vieții mai deteriorată la pacienții cu exacerbări BPOC frecvente. Scorul total al chestionarului CCQ era $3,6 \pm 0,9$ puncte la exacerbatori frecvenți *versus* $3,2 \pm 0,9$ puncte la non-exacerbatori, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul simptome $3,8 \pm 0,9$ puncte la exacerbatori frecvenți *versus* $3,4 \pm 1,0$ puncte la non-exacerbatori, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul funcțional $3,0 \pm 1,0$ puncte la exacerbatori frecvenți *versus* $2,7 \pm 0,9$ puncte la non-exacerbatori, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$). Domeniul mental $4,1 \pm 1,18$ puncte la exacerbatori frecvenți *versus* $3,8 \pm 1,26$ puncte la non-exacerbatori, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Tabelul 4.8. Calitatea vieții în funcție de exacerbări

Variabila	Non Exacerbatori		Exacerbatori frecvenți		p
	Media	SD	Media	SD	
SGRQ SIMP,%	68,0	14,66	80,2	11,82	0,00001
SGRQ ACT,%	65,2	17,79	71,2	19,54	0,0012
SGRQ IMP, %	53,2	17,86	65,5	13,39	0,00001
SGRQ Total, %	59,3	14,87	69,5	12,81	0,00001
CCQ SIM, puncte	3,4	1,00	3,8	0,91	0,00001
CCQ FUN, puncte	2,7	0,91	3,0	0,98	0,0002
CCQ MEN, puncte	3,8	1,26	4,1	1,18	0,0352
CCQ Total, puncte	3,2	0,88	3,6	0,90	0,00001
CAT, puncte	23,7	7,08	27,5	6,24	0,00001

Scorul total al testului CAT, de asemenea, a fost mai afectat în lotul exacerbatorilor frecvenți ($27,5 \pm 6,24$ puncte) *versus* nonexacerbatori ($23,7 \pm 7,08$ puncte), diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Gradul obstrucției mai sever a fost remarcat în grupul exacerbatorilor frecvenți, fapt demonstrat prin evaluarea indicilor funcționali. În grupul exacerbatorilor frecvenți VEMS (% din prezis) a fost $39,72 \pm 14,78$ %, iar în lotul non-exacerbatorilor VEMS a constituit $46,49 \pm 15,61$ % ($p > 0,05$).

Toleranța la efort fizic a fost scăzută pronunțat în grupul exacerbatorilor frecvenți. Distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute la exacerbatori frecvenți era $228,66 \pm 110,99$ m *versus* $299,6 \pm 126,06$ m în lotul non-exacerbatorilor, diferența fiind statistic semnificativă ($p \leq 0,05$).

Tabelul 4.9. Parametrii funcționali în funcție de exacerbări

Variabila	Non Exacerbatori		Exacerbatori frecvenți		p
	Media	SD	Media	SD	
VEMS, l/s	1,42	1,01	1,13	0,46	0,0008
VEMS, %	46,49	15,61	39,72	14,78	0,0000
CVF, l	2,15	0,63	1,94	0,79	0,0137
CVF, %	60,33	15,90	53,37	16,57	0,0001
VEMS/CVF, %	59,02	12,51	57,03	11,28	0,1174
6MWD, m	299,60	126,06	228,66	110,99	0,0000

Rezultatele analizei corelaționale sunt prezentate în Tabelul 4.10.

Analiza corelațională dintre rata exacerbărilor și funcția pulmonară a depistat legatura slabă negativă (VEMS – $r = -0,27$, $p < 0,01$ și CVF – $r = -0,27$, $p < 0,01$) și absentă cu raportul VEMS/CVF. Respectiv și corelația ratei exacerbărilor cu stadiul BPOC a fost slabă ($r = 0,28$, $p < 0,01$). Rata exacerbărilor a corelat puternic și statistic veridic cu fenotipul BPOC ($r = 0,72$, $p < 0,01$).

Rata exacerbărilor BPOC a corelat moderat cu calitatea vieții evaluată prin chestionarul SGRQ. Mai puternic rata exacerbărilor BPOC a corelat cu scorurile chestionarului SGRQ (scorul simptomatic $r = 0,47$, $p < 0,01$, scorul impact – $r = 0,35$, $p < 0,01$, scorul total – $r = 0,33$, $p < 0,01$). La fel, corelația pozitivă moderată a fost înregistrată între testul CAT și frecvența exacerbărilor ($r = 0,36$, $p < 0,01$).

De asemenea, am evaluat legatura corelațională dintre rata exacerbărilor și indicii multidimensionali. Rata exacerbărilor BPOC a corelat moderat cu indicele BODE ($r = 0,38$, $p < 0,01$), indicele BODEx ($r = 0,51$, $p < 0,01$), indicele DOSE ($r = 0,51$, $p < 0,01$), indicele CODEX ($r = 0,53$, $p < 0,01$) și a corelat mai bine cu indicele E-BODE ($r = 0,67$, $p < 0,01$). Corelația nu a fost depistată între rata exacerbărilor și indicele ADO ($r = 0,23$, $p < 0,01$).

Tabelul 4.10. Corelațiile dintre rata exacerbărilor și unele variabile

	Rata exacerbărilor
VEMS	-0,27
CVF	-0,27
VEMS/CVF	-0,07
Stadiul BPOC GOLD 2001	0,28
MRC	0,10
CAT	0,36
GOLD ABCD 2011	-0,46
Fenotipuri	0,72
BMI	0,05

6MWD	-0,39
SGRQ SYM%	0,47
SGRQ ACT%	0,14
SGRQ IMP%	0,35
SGRQ Total%	0,33
CCQ SYM	0,23
CCQ FUN	0,19
CCQ MEN	0,15
CCQ Total	0,22
Charlson	0,15
BODE	0,38
BODEx	0,51
ADO	0,23
CODEX	0,53
DOSE	0,51
e-BODE	0,67

Notă: Corelația parametrilor a fost determinată prin coeficientul Pearson (r), diferențele înregistrate au fost statistic semnificative $p < 0,01$.

Pentru a identifica predictorii de risc independent de exacebări la pacienții cu BPOC am folosit metoda statistică de regresie logistică multivariată (regresia pas cu pas posterioară - *backward stepwise regression*).

În modelul de calcul pentru evaluarea riscului exacerbarilor BPOC, au fost incluse următoarele variabile: datele spirometriei, calitatea vieții, indicele pachet-an, vârsta, masa corporală, talia, IMC, indicele Charlson și distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute.

În lotul studiat al pacienților cu BPOC coeficientul de determinare R^2 a fost 0,89, ceea ce înseamnă că 89 % din variabilitatea riscului exacerbarilor BPOC, este explicată prin variabilitatea indicelui Charlson, distanței parcurse în timpul testul de mers de 6 minute și scorul total al SGRQ. Rezultatele analizei statistice a predictorilor exacerbarilor BPOC sunt prezentate în Tabelul 4.11.

Tabelul 4.11. Analiza univariată a predictorilor exacerbarilor BPOC

Variabila	Odds ratio	95% CI	P
6MWT	0,2615	0,1654 - 0,4134	< 0,0001
VEMS	0,9711	0,9571 - 0,9853	< 0,0001
IMC	0,9979	0,9698 - 1,0268	0,88
Vârsta	1,0205	1,0005 - 1,0409	0,04
Sex	0,8205	0,5014 - 1,3429	0,4
CAT	1,0888	1,0466 - 1,1328	0,0001
CCQ	1,6251	1,2827 - 2,0590	0,0001
SGRQ	1,0548	1,0385 - 1,0714	0,0001
Charlson	1,3621	1,1545 - 1,6070	< 0,001

Regresia logistică

Variabila	Coeficient	Eroare standard	P
6MWT	-0,84698	0,30169	0,0050
Charlson	0,51677	0,11813	<0,0001
SGRQ	0,072260	0,013724	<0,0001
Constant	-4,4714		

Odds Ratio și 95% Interval de încredere

Variabila	Odds ratio	95% CI
6MWT	0,4287	0,2373 - 0,7744
Charlson	1,6766	1,3301 - 2,1134
SGRQ	1,0749	1,0464 - 1,1042

Hosmer & Lemeshow test

Chi-pătrat	6,7356
DF	8
P	0,5654

ROC

AUC	0,799
Eroare standard	0,0271
95% Interval de încredere	0,747 - 0,845

4.3 Eficacitatea clinică a protocoalelor bazate pe procalcitonină la inițierea sau întreruperea administrării de antibiotice în exacerbarile BPOC: meta-analiză

Exacerbarile ale BPOC (EBPOC) determină morbiditatea, mortalitatea, utilizarea îngrijirilor medicale și costurile asociate acestei afecțiuni [300]. Studiile anterioare au descris diferite tipuri de exacerbari, precum cele cauzate de bacterii, virusuri sau de inflamația eozinofilică acută [301]. Aceste rezultate au asigurat o mai bună înțelegere a mecanismelor EBPOC și ar fi trebuit să ducă la o abordare mai individualizată în managementul lor farmacologic, care, în mod tradițional, cuprinde combinația dintre bronhodilatatoare și corticosteroizi orali cu sau fără administrarea antibioticelor [302]. Totuși, incompetența testelor simple de a deosebi diferitele tipuri de exacerbari în faza acută a constituit un obstacol semnificativ. Prin urmare, atât corticosteroizii orali, cât și antibioticele sunt în continuare administrate în abundență în majoritatea cazurilor de exacerbari moderate și acute, indiferent de cauza lor [303], supunând pacienții unor riscuri semnificative care pot fi eventual evitate și, în cazul antibioticelor, supunând riscului și societatea [304].

Procalcitonina, prohormonul calcitoninei, este eliberată în diverse țesuturi, ca răspuns la infecțiile bacteriene, dar nu și la cele virale [70]. Din acest motiv, procalcitonina este un biomarker promițător, fiind utilizat în prezent în diagnosticul infecțiilor bacteriene în diferite medii [71-74]. Un astfel de biomarker ar putea fi foarte util în diferențierea exacerbarilor BPOC

induse de bacterii sau de alte tipuri. Cu toate acestea, utilizarea sa în BPOC ar putea fi mai dificilă, din cauza statutului inflamator crescut cronic și colonizării bacteriene a căilor respiratorii [75], trebuie stabilită meticulos. Unele studii clinice randomizate au fost deja efectuate pentru a evalua protocoalele bazate pe procalcitonină, comparativ cu protocoalele standarde, și a decide dacă se va iniția sau întrerupe administrarea de antibiotice la pacienții cu EBPOC [76, 77]. Scopul acestui studiu a fost de a identifica toate studiile clinice randomizate disponibile și pentru a obține estimări generale ale eficacității clinice ale protocoalelor bazate pe procalcitonină în ghidarea administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC.

Detaliile rezultatelor cercetării și ale procesului de selectare a studiilor sunt prezentate într-o diagramă PRISMA (Figura 4.1).

Opt studii realizate, care evaluează 1062 de pacienți cu EBPOC, au îndeplinit criteriile de includere în metaanaliza. Toate au fost efectuate în spital și au recrutat pacienți cu adresare sau internare de urgență. Cinci dintre ele au recrutat, doar pacienți cu EBPOC [76, 305-308], pe când restul au înrolat pacienți cu infecțiile tractului respirator inferior în general, dar au inclus subgrupe bine definite de pacienți recrutați cu EBPOC [309-311]. Patru studii au avut o durată de monitorizare de 6 luni [76, 306, 308, 309], unul a urmărit pacienții doar pe perioada internării lor în spital [310] și restul între patru și șase săptămâni. Nu s-au raportat diferențe semnificative în caracteristicile de bază ale pacienților incluși în fiecare ramură a studiului.

Protocoalele bazate pe procalcitonină, folosite în toate studiile incluse, erau asemănătoare. Antibioticele au fost recomandate pentru nivelurile de procalcitonină $> 0,25 \mu\text{g/l}$ și descurajate pentru niveluri $< 0,25 \mu\text{g/l}$. Mai mult decât atât, în unele studii administrarea antibioticelor a fost puternic descurajată pentru niveluri $< 0,01 \mu\text{g/l}$ și/sau puternic recomandată pentru niveluri $> 0,5 \mu\text{g/l}$.

Toate studiile au fost marcate „deschis” sau „simplu orb” și decizia finală de a administra sau sista antibioticele a fost lăsată pe seama clinicienilor, care au putut să se abată de la protocol. În majoritatea studiilor incluse, nivelurile de procalcitonină au fost utilizate pentru a ghida inițierea (sau nu) a antibioticoterapiei; în două dintre studii, nivelurile de procalcitonină au ghidat sistarea timpurie a antibioticoterapiei [308, 310] și în celelalte două atât inițierea, cât și întreruperea [306, 311]. Aderarea la protocoalele bazate pe procalcitonină a fost raportată în patru studii și a variat semnificativ, între 61,3% și 98,1% [305, 306, 310, 311].

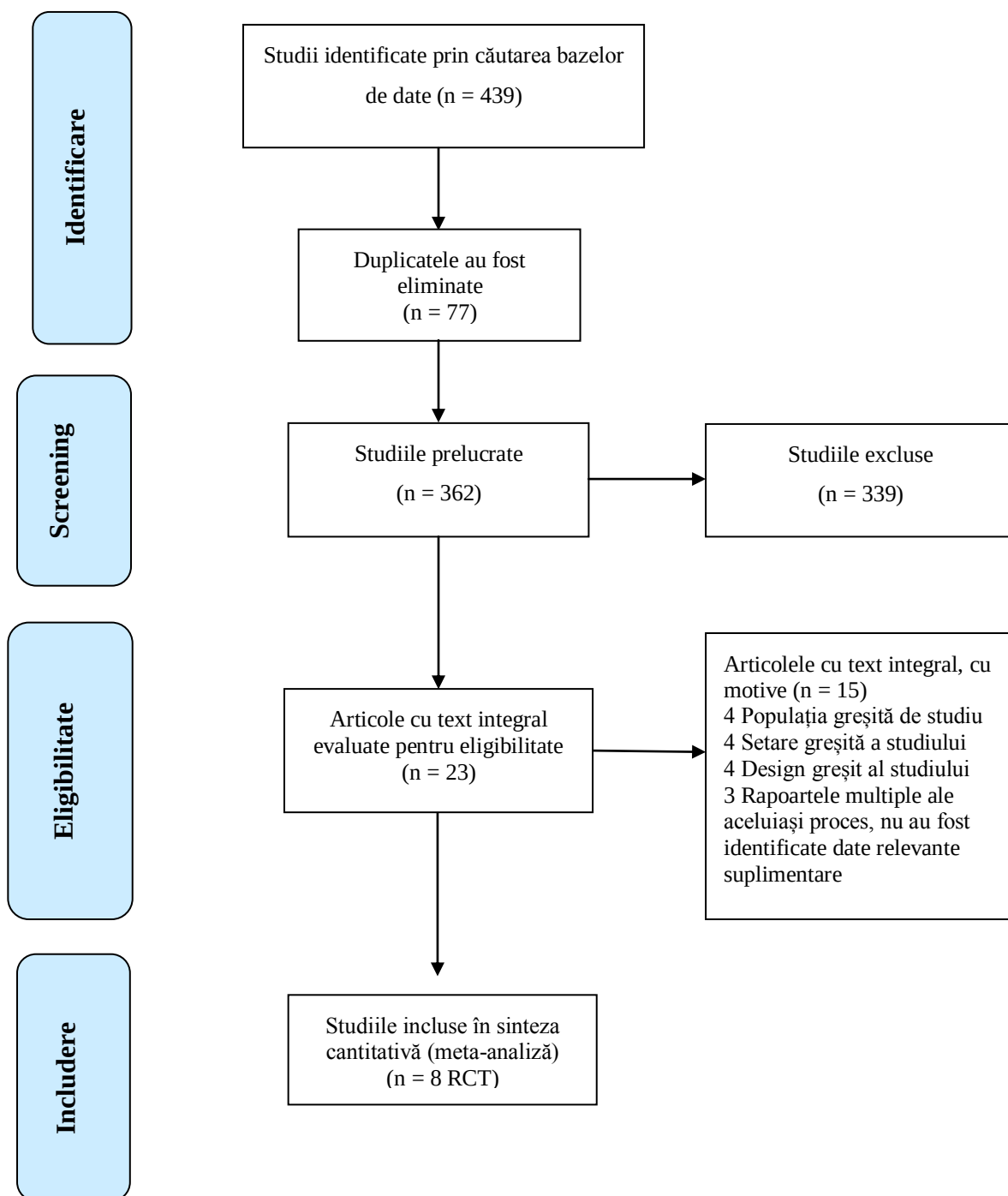


Figura 4.1. Diagrama Prisma

Strategiile folosite în grupul de control au fost asemănătoare în toate studiile, cu excepția unuia. Verduri și colegii [308] au administrat un curs de 10 zile de antibiotice tuturor participanților care au fost randomizați în grupul de control, pe când în toate celelalte studii medicul responsabil, care nu cunoștea nivelurile de procalcitonină ale participanților, trebuia să decidă referitor la administrarea (sau nu) de antibiotice, în funcție de gradul de severitate al prezentării, semnele clinice, simptomele și rezultatele biochimice și radiologice.

Evaluarea bielor de măsurare

Evaluarea detaliată a riscului de bie de măsurare este reprezentată grafic în Figura 4.2 și Figura 4.3. Pe scurt, riscul global al bielor de măsurare a fost considerat crescut pentru toate studiile incluse, în special datorită performanței și prejudecății de detectare. Niciunul dintre studiile incluse nu a fost „dublu orb”, iar evaluarea rezultatelor a fost oarbă doar în două studii [76, 311]. Mai mult, trei dintre studiile incluse erau cvasi-randomizate și, în consecință, cu risc ridicat de bie de selecție [305, 306, 309]. În final, populația-țintă de studiu nu a fost atinsă din cauza ratei mici de recrutare [308], pe când studiile de putere nu au fost raportate în altele două [306, 307]. Bie de publicare nu a fost evaluată, din cauza numărului mic de studii care au contribuit la fiecare dintre rezultatele preselectate.

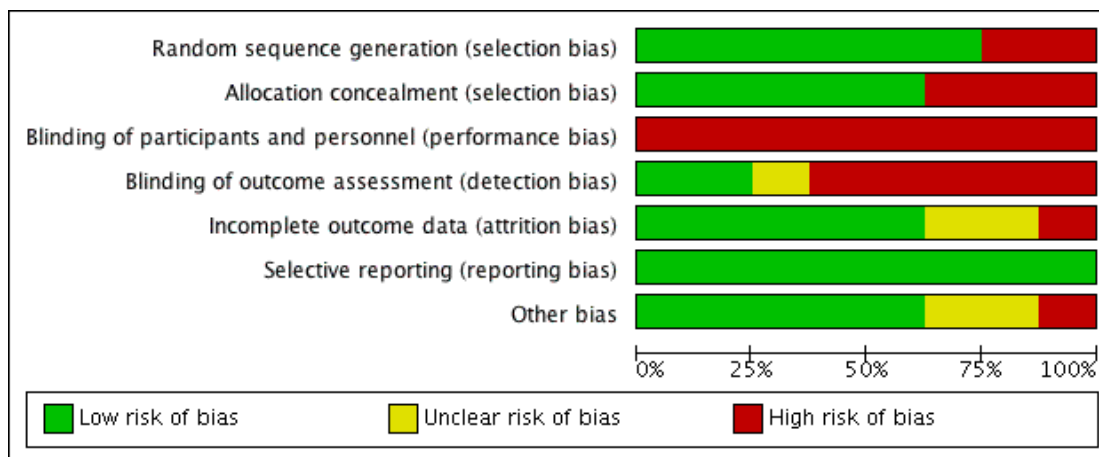


Figura 4.2. Evaluarea bielor de măsurare prezentată în procente

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Christ Crain 2004	+	-	-	-	+	+	+
Fally 2015	-	-	-	?	?	+	+
Kristoffersen 2009	+	+	-	-	+	+	+
Liu 2015	-	-	-	-	-	+	?
Nangia 2012	+	+	-	-	?	+	?
Schuetz 2009	+	+	-	+	+	+	+
Stolz 2007	+	+	-	+	+	+	+
Verduri 2015	+	+	-	-	+	+	-

Figura 4.3. Evaluarea bielor de măsurare prezentată pentru fiecare studiu inclus în metaanaliză

Sinteza datelor și evaluarea calității

Estimările generale ale efectului pentru fiecare rezultat sunt prezentate în Figura 4.4 A-H. Rezumatul rezultatelor este prezentat în Tabelul 4.12.

Tabelul 4.12. Rezumatul rezultatelor studiilor incluse în metaanaliză

Eficacitatea clinică a protocoalelor bazate pe procalcitonină de a iniția sau întrerupe tratamentul cu antibiotice la pacienții cu exacerbări acute ale BPOC					
Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Efectele absolute anticipate	
				Risc cu îngrijire standard	Diferența de risc cu protocoalele ghidate de procalcitonină
Eșecul terapeutic pentru indicele exacerbărilor	698 (4 RCT)	⊕⊕□□ scăzută ^{1,2}	RR 0.89 (0.68 - 1.16)	242 la 1000	Cu 27 mai puține la 1000
Length of hospital stay for the index exacerbation	1062 (8 RCT)	⊕⊕⊕□ moderată ¹	-	The mean length of hospital stay for the index exacerbation was 9.07 days	MD 0.76 days lower (1.95 lower to 0.43 higher)
Proportion of patients who were prescribed antibiotics on admission	794 (5 RCT)	⊕⊕⊕□ moderată ¹	RR 0.60 (0.49 - 0.73)	791 la 1000	317 fewer per 1,000 (404 fewer to 214 fewer)
Durata medie curei de antibiotice	686 (5 RCTs)	⊕⊕□□ scăzută ^{1,2}	-	durata medie curei de antibiotice a fost 7.59 zile	MD 3.93 days lower (4.42 lower to 3.43 lower)
Re-exacerbation rate at longest follow-up	496 (3 RCTs)	⊕⊕□□ scăzută ^{1,2}	RR 0.96 (0.69 to 1.35)	205 per 1,000	8 fewer per 1,000 (63 fewer to 72 more)
Re-hospitalization rate at longest follow-up	298 (2 RCTs)	⊕⊕□□ scăzută ^{1,2}	RR 1.52 (0.96 to 2.42)	155 per 1,000	81 more per 1,000 (6 fewer to 221 more)
Rate of re-hospitalization due to an exacerbation at longest follow up	298 (2 RCTs)	⊕⊕□□ scăzută ^{1,2}	RR 1.22 (0.71 to 2.09)	135 per 1,000	30 more per 1,000 (39 fewer to 147 more)
Mortalitatea evaluată pe termen lung	902 (6 RCTs)	⊕⊕□□ scăzută ^{1,2}	RR 0.98 (0.56 - 1.73)	48 la 1000	1 fewer per 1,000 (cu 21 fewer to 35 more)
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference					
Gradul dovezilor al grupului de lucru GRADE Calitate înaltă: Suntem foarte siguri că adevăratul efect se află aproape de cel al estimării efectului Calitate moderată: suntem moderat de încredere în estimarea efectului: adevăratul efect este probabil să fie aproape de estimarea efectului, dar există posibilitatea ca acesta să fie substanțial diferit Calitatea scăzută: încrederea noastră în estimarea efectului este limitată: Efectul real poate fi substanțial diferit de estimarea efectului Calitate foarte scăzută: avem foarte puțină încredere în estimarea efectelor: adevăratul efect este probabil să fie substanțial diferit de estimarea efectului					

Patru studii au evaluat rata de eșec al tratamentului pentru rata exacerbarilor, care a fost definit ca deteriorare de simptome, internare în terapie intensivă sau deces în termen de la una până la patru săptămâni de la internare. Eșecul tratamentului a fost observat la 159 din 698 de pacienți incluși și nicio diferență statistică nu a fost găsită între grupurile de tratament (RR 0,89 [0,68, 1,16], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută). Doar un singur studiu, bazat pe un număr foarte mic de observări, a evaluat procentul de pacienți care au necesitat prescripții de antibiotice, după o decizie inițial opusă și nu a detectat nicio diferență între grupuri (RR 0,92 [0,21, 4,12])[76].

Durata medie de spitalizare pentru rata exacerbarilor a fost raportată în toate studiile incluse (1062 de participanți). Durata medie de spitalizare a variat între 4,5 și 16,06 zile în grupurile la care tratamentul antibacterian a fost ghidat de procalcitonină și între 5 și 19,41 zile în grupurile de control. În general, am observat o tendință de scădere a duratei de spitalizare în grupurile ghidate de procalcitonină (DM -0,76 [-1,95, 0,43], $I^2 = 59\%$, calitate moderată).

Expunerea la antibiotice pentru rata exacerbarilor a fost evaluată după raportul pacienților cărora le-au fost prescrise antibiotice la internare și durata medie a curelor de antibiotice. Proporția de pacienți care au primit cure complete de antibiotice, inclusiv pacienții cărora le-au fost prescrise antibiotice la internare sau pacienții la care ele nu au fost întrerupte mai devreme, în conformitate cu fiecare protocol de studiu, s-a observat în cinci dintre studiile incluse [76, 305, 308, 309, 311], care au evaluat 794 de pacienți în total și au sugerat o scădere cu 40% a ratei prescripției de antibiotice cu protocoale bazate pe procalcitonină (RR 0,6 [0,49-0,73], $I^2 = 64\%$, calitate moderată). Expunerea medie la antibiotice pentru rata exacerbarii, în zile, a fost, de asemenea, evaluată prin cinci studii [305, 307-309, 311], populația totală a studiului constituind 686 de participanți. S-a evidențiat o scădere semnificativă, de aproximativ 4 zile, a expunerii medii la antibiotice din grupul de intervenție, comparativ cu tratamentul standard (DM -3,93 [-4,42, -3,43], $I^2 = 57\%$, calitate scăzută). Doar un singur studiu [76] a evaluat expunerea totală la antibiotice la cea mai lungă perioadă de monitorizare și a constatat că reducerea expunerii a fost menținută (RR 0,76 [0,64-0,92]).

Ratele de re-exacerbare și re-spitalizare la cea mai lungă perioadă de monitorizare nu s-au deosebit cu mult în diferite grupe de tratament. Trei studii, care au inclus 496 de pacienți, au prezentat proporția participanților, care au avut cel puțin o exacerbare în perioada de monitorizare (RR 0,96 [0,69-1,35], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută) [306, 308, 311]. Două studii, cu 298 de participanți, au evaluat rata de re-spitalizare la cea mai lungă perioadă de monitorizare și au sugerat o tendință de creștere a ratei în grupul de intervenție (RR 1,52 [0,96, 2,42], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută) [305, 308]. Cu toate acestea, aceleași studii au evaluat, de asemenea, rata de re-spitalizare din cauza unei exacerbări la cea mai lungă perioadă de monitorizare și acest lucru a

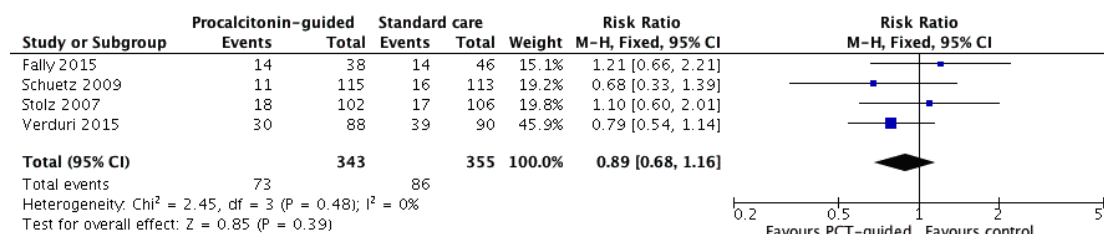
fost asemănător în grupuri (RR 1,22 [0,71, 2,09], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută). În cele din urmă, mortalitatea la cea mai lungă perioadă de monitorizare a fost prezentată în șase studii, cu o populație totală de 902 participanți [76, 305, 306, 308, 309, 311]. Nici o diferență semnificativă nu a fost găsită între studiile (RR 0,98 [0,56, 1,73], $I^2 = 0\%$, calitate scăzută).

Analize de sensibilitate

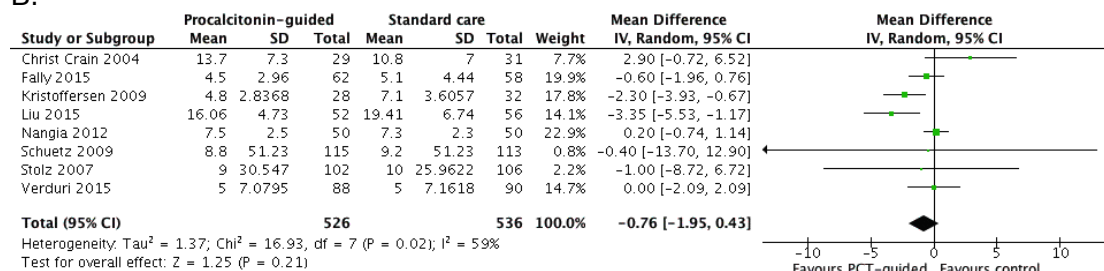
Toate studiile incluse au fost considerate ca fiind de risc ridicat de bias de măsurare și, ca atare, nu am fost capabili să efectuăm o analiză de sensibilitate prin intermediul unor studii cu risc scăzut de bias de măsurare. Rezultatele noastre s-au dovedit robuste pentru fiecare dintre analizele de sensibilitate efectuate.

Metaanaliza sugerează că protocoale bazate pe procalcitonină pentru a ghida inițierea (sau întreruperea) administrării antibioticelor la pacienții care prezintă exacerbări acute ale BPOC par eficiente și sigure. Calitatea dovezilor disponibile este de la scăzută până la moderată, datorită limitărilor metodologice și populațiilor mici de studiu. Având în vedere impactul potențial asupra gestionării acestor pacienți, necesitatea studiilor clinice randomizate adiționale, de confirmare, concepute și realizate în mod adecvat este indiscutabilă.

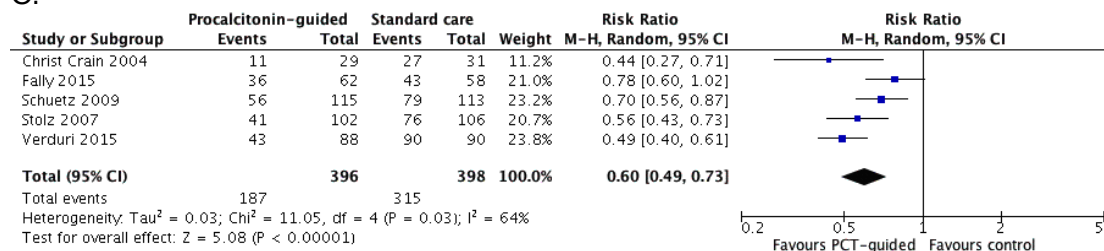
A.



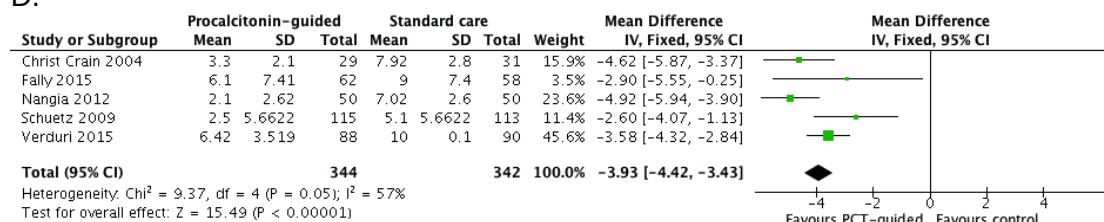
B.



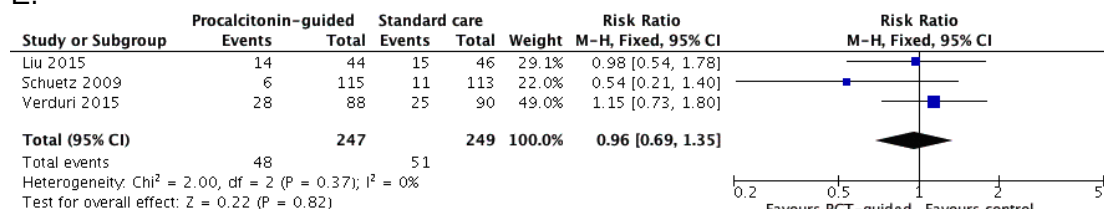
C.



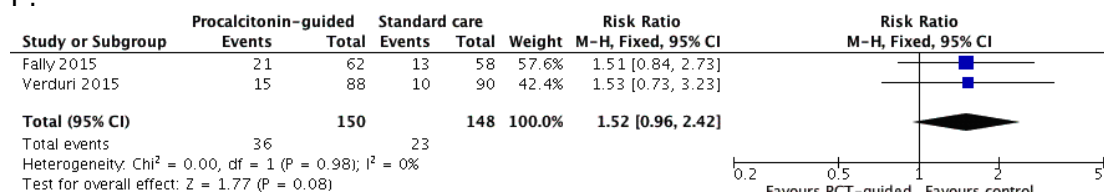
D.



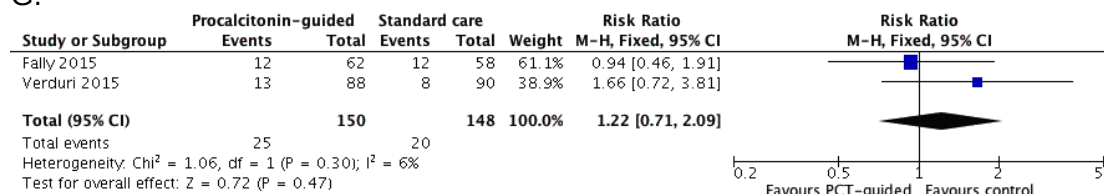
E.



F.



G.



H.

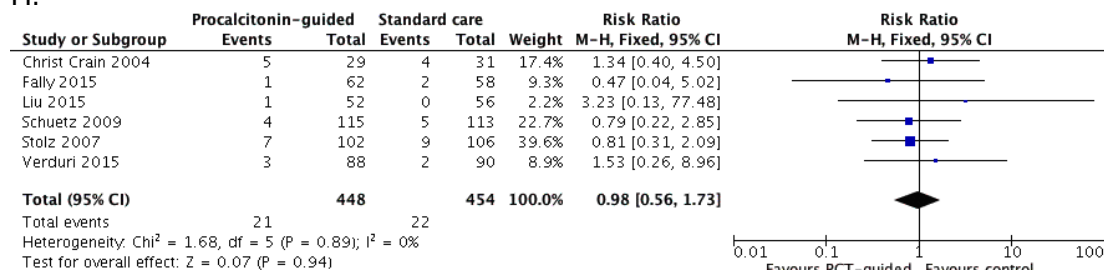


Figura 4.4. Estimările efectului global pentru variabilele dihotomice.

A. Eșecul terapeutic pentru indicele exacerbarilor; B. Expunerea la antibiotice pentru indicele exacerbarilor: proporția pacienților la care a fost prescris tratamentul antibacterin la intrenare; C. Expunerea la antibiotice pentru indicele exacerbarilor: proporția pacienților la care a fost prescris tratamentul antibacterin la internare; D. Expunerea la antibiotice pentru indicele exacerbarilor: durata medie a curei de antibiotice; E. Rata exacerbarilor repetate evaluată pe termen lung; F. Rata spitalizărilor repetate evaluată pe termen lung; G. Rata spitalizărilor repetate datorită exacerbarii evaluată pe termen lung; H. Mortalitatea evaluată pe termen lung.

4.4 Concluzii la Capitolul 4

Analiza de regresie în trepte a demonstrat că IMC și circumferința abdomenului sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

În lotul studiat al pacienților cu BPOC coeficientul de determinare R^2 a fost 0,89, ceea ce înseamnă că 89 % din variabilitatea riscului exacerbarilor BPOC, este explicată prin variabilitatea indicelui Charlson, distanței parcurse în timpul testului de mers de 6 minute și scorului total al SGRQ.

Metaanaliza efectuată sugerează că protocoalele bazate pe procalcitonină pentru a ghida inițierea (sau întreruperea) administrării antibioticelor la pacienții care prezintă exacerbari acute ale BPOC par eficiente și sigure. Calitatea dovezilor disponibile este de la scăzută până la moderată, datorită limitărilor metodologice și a populațiilor mici de studiu. Având în vedere impactul potențial asupra gestionării acestor pacienți, necesitatea studiilor clinice randomizate adiționale, de confirmare, concepute și realizate în mod adecvat este indiscutabilă.

5 EVALUAREA VALORII APLICATIVE A ABORDĂRILOR DIFERITE ÎN BPOC: CLASIFICĂRII GOLD ABCD, A INDICILOR MULTIDIMENSIONALI ȘI FENOTIPURILOR

5.1 Indicii multidimensionali pentru evaluarea BPOC (BODE, E-BODE, BODE_x, ADO, DOSE, CODEX)

Evaluarea aplicării scorurilor multidimensionale pentru prognosticarea survenirii exacerbarilor BPOC

Indicii multidimensionali utilizați în studiu au fost evaluați în vederea acurateței de prognosticare a ratei exacerbarilor BPOC și frecvenței comorbidităților. Pe de o parte, evaluarea a fost focalizată pe analiza fiecărui indice multidimensional în parte, iar, pe de alta, pe compararea indicilor între ele.

Evaluarea indicelui BODE în vederea prognosticării riscului de exacerbari BPOC (Figura 5.1) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie slabă (AUC – 0,64). Pentru indicele BODE, analiza curbei ROC (Figura 5.1) a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de „cut-off” de 4 puncte prezic riscul de exacerbari BPOC cu cea mai mare sensibilitate (55,37 %) și specificitate (65,77%).

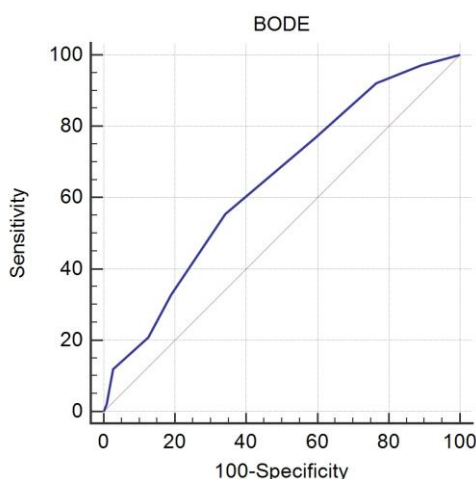


Figura 5.1. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui BODE în prognosticarea riscului de exacerbari BPOC

Tabelul 5.1. Evaluarea performanței indicelui BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR	AUC	95% CI
≥ 1	100,00	97,9 - 100,0	0,00	0,0 - 3,3	1,00		0,639	0,581 -0,695
>1	97,18	93,5 - 99,1	10,81	5,7 - 18,1	1,09	0,26		
>2	92,09	87,1 - 95,6	23,42	15,9 - 32,4	1,20	0,34		
>3	76,84	69,9 - 82,8	40,54	31,3 - 50,3	1,29	0,57		
>4*	55,37	47,7 - 62,8	65,77	56,2 - 74,5	1,62	0,68		
>5	32,77	25,9 - 40,2	81,08	72,5 - 87,9	1,73	0,83		
>6	20,90	15,2 - 27,6	87,39	79,7 - 92,9	1,66	0,91		
>7	11,86	7,5 - 17,6	97,30	92,3 - 99,4	4,39	0,91		
>8	2,26	0,6 - 5,7	99,10	95,1 - 100,0	2,51	0,99		
>9	0,00	0,0 - 2,1	100,00	96,7 - 100,0		1,00		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută).

Evaluarea scorului BODEx în vederea prognosticării riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.2) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie bună (AUC - 0,803). Pentru indicele BODEx, analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “cut-off” de 5 puncte (Figura 5.2) prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate (59,49 %) și specificitate (87,5 %).

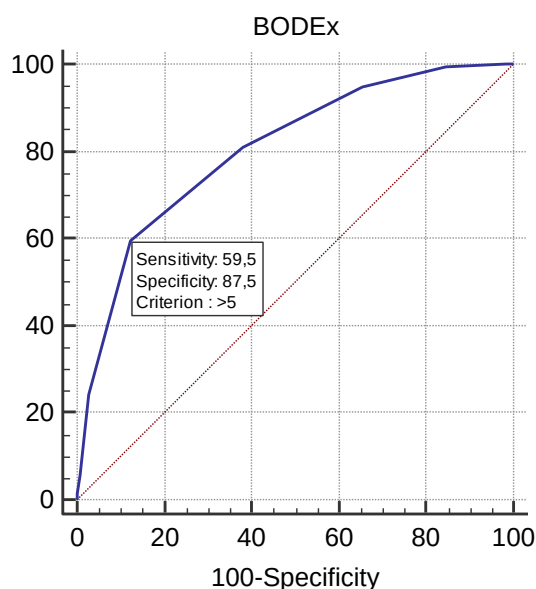


Figura 5.2. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui BODEx în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 5.2. Evaluarea performanței indicelui BODEx în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR	AUC	95% CI
≥ 1	100,00	98,1 - 100,0	0,00	0,0 - 2,7	1,00		0,803	0,756 -0,845
> 1	100,00	98,1 - 100,0	1,47	0,2 - 5,2	1,01	0,00		
> 2	99,49	97,2 - 100,0	15,44	9,8 - 22,6	1,18	0,033		
> 3	94,87	90,8 - 97,5	34,56	26,6 - 43,2	1,45	0,15		
> 4	81,03	74,8 - 86,3	61,76	53,0 - 70,0	2,12	0,31		
$> 5^*$	59,49	52,2 - 66,4	87,50	80,7 - 92,5	4,76	0,46		
> 6	24,10	18,3 - 30,7	97,06	92,6 - 99,2	8,19	0,78		
> 7	5,64	2,8 - 9,9	99,26	96,0 - 100,0	7,67	0,95		
> 8	1,54	0,3 - 4,4	100,00	97,3 - 100,0		0,98		
> 9	0,00	0,0 - 1,9	100,00	97,3 - 100,0		1,00		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută).

Pentru riscul de exacerbări BPOC, calculul ariei AUC (Figura 5.3) a arătat faptul că evaluarea scorului ADO are valoarea unui test diagnostic cu acuratețe redusă ($AUC = 0,613$). Analizând curba ROC trasată pentru scorul ADO, am observat că valorile „cut-off” mai mari de 4 puncte (Tabelul 5.3) pot prezice riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare specificitate (63,64 %) și sensibilitate (54,37 %).

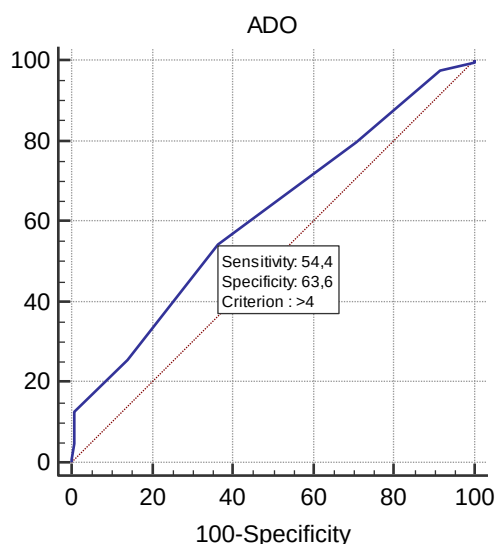


Figura 5.3. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui ADO în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 5.3. Evaluarea performanței indicelui ADO în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR	AUC	95% CI
≥ 1	100,00	98,2 - 100,0	0,00	0,0 - 2,5	1,00		0,613	0,560 - 0,665
> 1	99,51	97,3 - 100,0	0,00	0,0 - 2,5	1,00			
> 2	97,57	94,4 - 99,2	8,39	4,4 - 14,2	1,07	0,29		
> 3	79,61	73,5 - 84,9	29,37	22,1 - 37,6	1,13	0,69		
$> 4^*$	54,37	47,3 - 61,3	63,64	55,2 - 71,5	1,50	0,72		
> 5	25,73	19,9 - 32,3	86,01	79,2 - 91,2	1,84	0,86		
> 6	12,62	8,4 - 17,9	99,30	96,2 - 100,0	18,05	0,88		
> 7	4,85	2,4 - 8,7	99,30	96,2 - 100	6,94	0,96		
> 8	0,97	0,1 - 3,5	100,00	97,5 - 100		0,99		
> 9	0,00	0,0 - 1,8	100,00	97,5 - 100		1,00		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută).

Evaluarea scorului CODEX în vederea prognosticării riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.4) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie bună (AUC - 0,828). Pentru indicele CODEX, analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de „cut-off” de 4 puncte (Tabelul 5.4) prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate (77,86%) și specificitate (69,62 %).

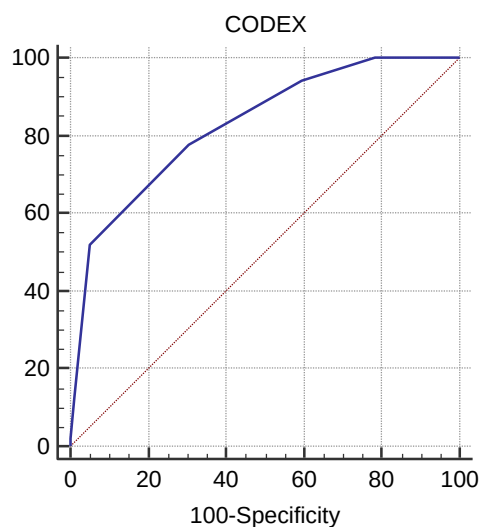


Figura 5.4. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui CODEX în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 5.4. Evaluarea performanței indicelui CODEX în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR	AUC	95% CI
≥ 1	100,00	97,4 - 100,0	0,00	0,0 - 4,6	1,00		0,828	0,771-0,876
> 2	100,00	97,4 - 100,0	21,52	13,1 - 32,2	1,27	0,00		
> 3	94,29	89,1 - 97,5	40,51	29,6 - 52,1	1,58	0,14		
$> 4^*$	77,86	70,1 - 84,4	69,62	58,2 - 79,5	2,56	0,32		
> 5	52,14	43,5 - 60,7	94,94	87,5 - 98,6	10,30	0,50		
> 6	12,86	7,8 - 19,6	98,73	93,1 - 100,0	10,16	0,88		
> 7	2,14	0,4 - 6,1	100,00	95,4 - 100,0		0,98		
> 8	0,00	0,0 - 2,6	100,00	95,4 - 100,0		1,00		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

Evaluarea scorului DOSE în vederea prognosticării riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.5) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie bună (AUC - 0,816). Pentru indicele DOSE, analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de „cut-off” de 4 puncte (Tabelul 5.5) prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate (64,50 %) și specificitate (83,80 %).

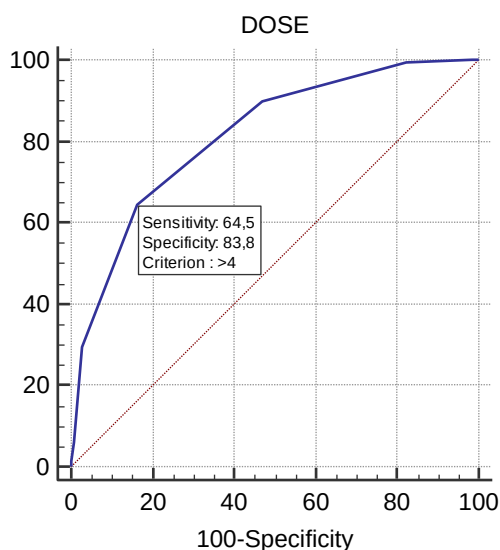


Figura 5.5. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui DOSE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 5.5. Evaluarea performanței indicelui DOSE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR	AUC	95% CI
≥ 1	100,00	98,2 - 100	0,00	0,0 - 2,6	1,00		0,816	0,770 -0,855
> 1	100,00	98,2 - 100	1,41	0,2 - 5,0	1,01	0,00		
> 2	99,50	97,2 - 100	17,61	11,7 - 24,9	1,21	0,028		
> 3	90,00	85,0 - 93,8	52,82	44,3 - 61,2	1,91	0,19		
$> 4^*$	64,50	57,4 - 71,1	83,80	76,7 - 89,4	3,98	0,42		
> 5	29,50	23,3 - 36,3	97,18	92,9 - 99,2	10,47	0,73		
> 6	6,00	3,1 - 10,2	99,30	96,1 - 100	8,52	0,95		
> 7	1,50	0,3 - 4,3	100,00	97,4 - 100		0,99		
> 8	0,00	0,0 - 1,8	100,00	97,4 - 100		1,00		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

Evaluarea scorului E-BODE în vederea prognosticării riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.6) în cazurile analizate a demonstrat o putere discriminatorie excelentă (AUC - 0,906). Pentru indicele E-BODE, analiza curbei ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de „cut-off” de 6 puncte (Tabelul 5.6) prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate (78,97 %) și specificitate (87,50 %).

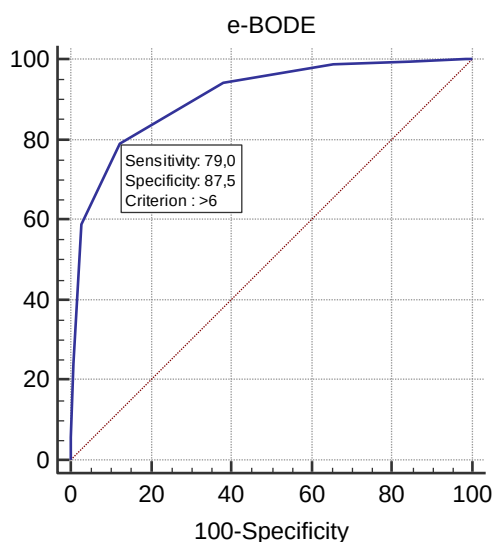


Figura 5.6. Curba ROC pentru fiabilitatea indicelui E-BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

Tabelul 5.6. Evaluarea performanței indicelui E-BODE în prognosticarea riscului de exacerbări BPOC

	Sensibilitatea	95% CI	Specificitatea	95% CI	+LR	-LR	AUC	95% CI
≥ 2	100,00	98,1 - 100	0,00	0,0 - 2,7	1,00		0,906	0,869 - 0,935
> 2	100,00	98,1 - 100	1,47	0,2 - 5,2	1,01	0,00		
> 3	99,49	97,2 - 100	15,44	9,8 - 22,6	1,18	0,033		
> 4	98,97	96,3 - 99,9	34,56	26,6 - 43,2	1,51	0,030		
> 5	94,36	90,1 - 97,2	61,76	53,0 - 70,0	2,47	0,091		
$> 6^*$	78,97	72,6 - 84,5	87,50	80,7 - 92,5	6,32	0,24		
> 7	58,97	51,7 - 66,0	97,06	92,6 - 99,2	20,05	0,42		
> 8	24,10	18,3 - 30,7	99,26	96,0 - 100	32,78	0,76		
> 9	5,64	2,8 - 9,9	100,00	97,3 - 100		0,94		
> 11	0,00	0,0 - 1,9	100,00	97,3 - 100		1,00		

* - valoarea critică a scorului cu valori optime ale sensibilității și specificității (valoarea prag obținută)

Indicii multidimensionali au demonstrat o putere discriminatorie excelentă (E-BODE AUC 0,935), bună (CODEX AUC 0,836, BODE_x AUC 0,829, DOSE AUC 0,825), și cu valoare redusă (BODE AUC - 0,662, BODE AUC - 0,613) când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.7), diferențe statistic semnificative fiind demonstrate doar pentru scorul E-BODE și celelate scoruri (Tabelul 5.7).

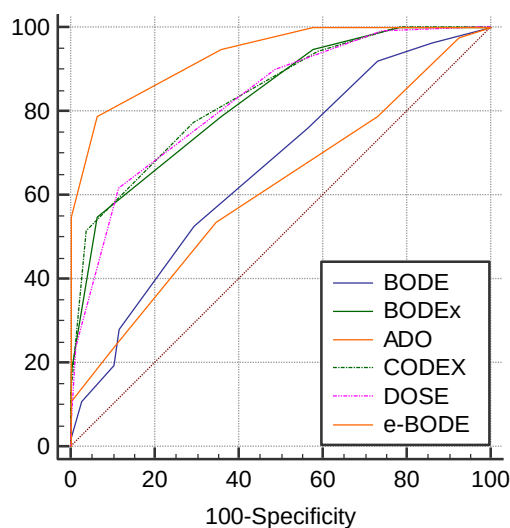


Figura 5.7. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea a ratei exacerbărilor BPOC

Tabelul 5.7. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea ratei exacerbărilor BPOC

	AUC	SE	95% CI
BODE	0,662	0,0378	0,595 - 0,725
BODE _x	0,829	0,0267	0,771 - 0,876
ADO	0,613	0,0374	0,545 - 0,679
CODEX	0,836	0,0259	0,779 - 0,882
DOSE	0,825	0,0271	0,768 - 0,873
E-BODE	0,935	0,0144	0,893 - 0,964

Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbărilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului.

Evaluarea aplicării scorurilor multidimensionale pentru prognosticarea survenirii comorbidităților

Indicii multidimensionali când au fost aplicați pentru aprecierea riscului de comorbidități au demonstrat o putere discriminatorie slabă (DOSE AUC - 0,625) și nesatisfăcătoare (E-BODE AUC - 0,599, ADO AUC - 0,59, CODEX AUC - 0,533, BODE AUC - 0,529 și BODE_x AUC - 0,524) (Tabelul 5.8).

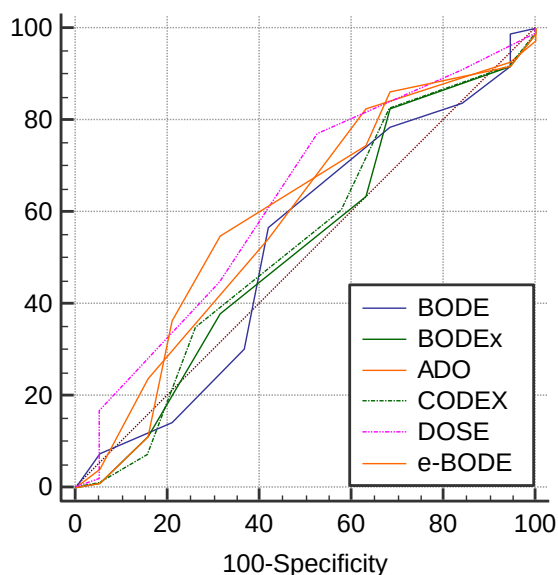


Figura 5.8. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea comorbidităților

Tabelul 5.8. Evaluarea comparativă a performanței indicilor multidimensionali în prognosticarea comorbidităților

	AUC	SE	95% CI
BODE	0,529	0,0763	0,379 - 0,678
BODE _x	0,524	0,0743	0,379 - 0,670
ADO	0,590	0,0709	0,451 - 0,729
CODEX	0,533	0,0751	0,385 - 0,680
DOSE	0,625	0,0684	0,491 - 0,759
E-BODE	0,599	0,0732	0,455 - 0,742

Acuratețea slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, iar indicii multidimensionali E-BODE, ADO, CODEX, BODE și BODE_x subestimează probabilitatea riscului de comorbidități.

5.2 Estimarea importanței trasăturilor fenotipice BPOC pentru evaluarea mai personalizată a pacienților (analiza cluster)

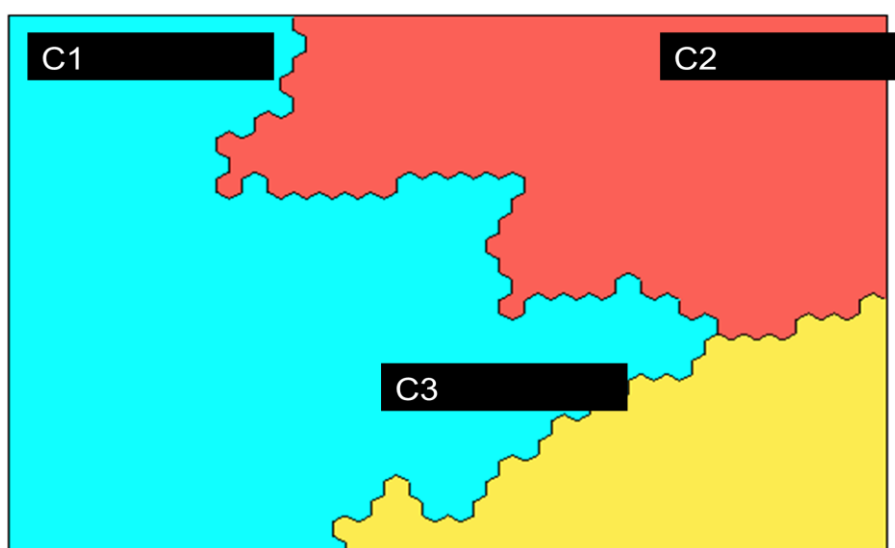
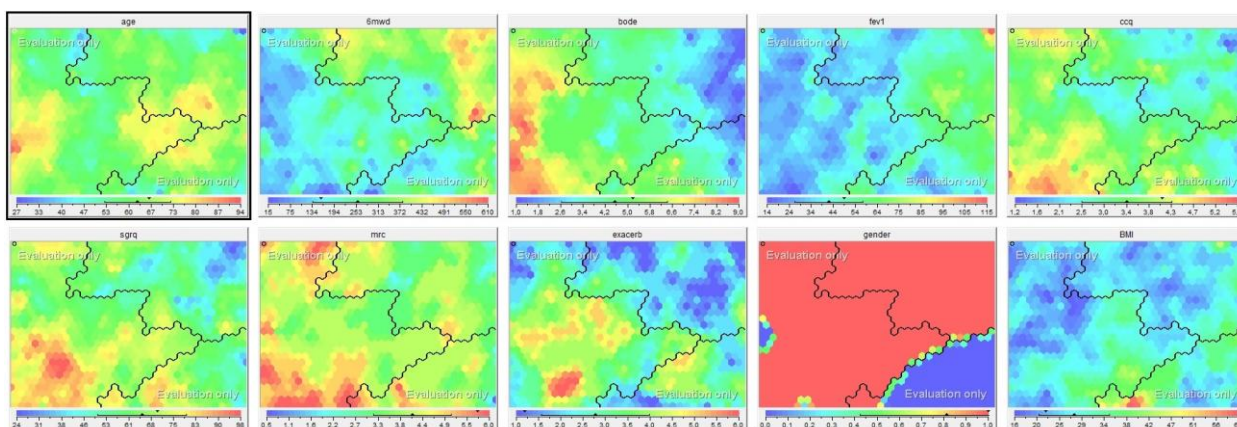


Figura 5.9. Reprezentarea grafică a analizei cluster.

Cluster	Description	Abs. Profil...	Frequency	age	6mwd	bode	fev1	ccq	sgrq	mrc	exacerb	gender	BMI
C 1		0,4898	48,04%	64,30	189,1	5,809	33,9	3,908	72,89	4,515	3,319	0,971	26,36
C 2		0,6119	32,79%	61,06	358,3	3,086	51,2	2,783	54,24	3,577	1,979	1,000	26,48
C 3		0,3851	19,17%	61,64	255,7	3,847	48,4	3,139	64,03	3,949	2,789	0,096	33,54



Prin analiza cluster au fost identificate 3 clustere:

1. Majoritatea erau bărbați cu obstrucție severă, simptome severe, deteriorarea severă a calității vieții, toleranța la efort sever scăzută, exacerbări frecvente
2. Majoritatea erau femei cu obstrucție moderată, simptome moderate, deteriorarea moderată a calității de viață, toleranța la efort moderat scăzută, exacerbări frecvente
3. Bărbați cu obstrucția ușoară, simptome ușoare, deteriorarea ușoară a calității vieții, toleranța la efort ușor scăzută, exacerbări rare

5.3 Compararea valorii aplicative a abordărilor diferite în BPOC: clasificări GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, a indicelor multidimensionale și fenotipurilor

Evaluarea comparativă a aplicării clasificării GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurilor multidimensionale și fenotipurilor pentru prognosticarea survenirii exacerbărilor BPOC

Clasificările GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurile multidimensionale și fenotipurile aplicate în prezentul studiu au fost evaluate în vederea acurateții de prognosticare a ratei exacerbărilor BPOC.

Indicele multidimensional E-BODE și clasificarea fenotipică au demonstrat o putere discriminatorie excelentă (E-BODE AUC 0,908 și clasificarea fenotipică AUC 0,995), în timp ce toate clasificările GOLD au avut valoare redusă (GOLD 2001 AUC - 0,623, GOLD ABCD AUC - 0,546 și GOLD ABCD 2017 AUC - 0,545) când au fost aplicate pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC (Figura 5.10 și Tabelul 5.9).

Scorul E-BODE și clasificarea fenotipică au demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbărilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea clasificărilor GOLD 2001, GOLD ABCD sau GOLD ABCD 2017 determină subestimarea riscului.

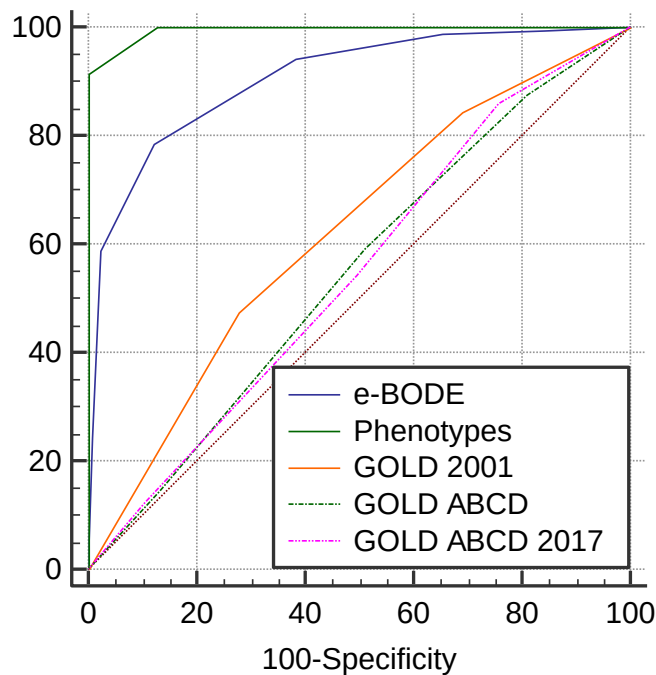


Figura 5.10. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea ratei exacerbarilor BPOC

Tabelul 5.9. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea ratei exacerbarilor BPOC

	AUC	SE	95% CI
E-BODE	0,908	0,0156	0,871 to 0,937
Fenotipuri	0,995	0,00176	0,979 to 0,999
GOLD 2001	0,623	0,0295	0,567 to 0,675
GOLD ABCD	0,546	0,0311	0,490 to 0,601
GOLD ABCD 2017	0,545	0,0313	0,489 to 0,6

Evaluarea comparativă a aplicării clasificării GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurilor multidimensionale și fenotipurilor pentru prognosticarea frecvenței comorbidităților

Clasificările GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurile multidimensionale și fenotipurile aplicate în prezentul studiu au fost evaluate în vederea acurateței de prognosticare a frecvenței comorbidităților.

Clasificarea GOLD ABCD 2017 a demonstrat o putere discriminatorie bună (GOLD ABCD 2017 AUC - 0,815), clasificarea GOLD ABCD a avut o putere discriminatorie acceptabilă (GOLD ABCD AUC - 0,784), în timp ce celelalte moduri de evaluare au avut o

valoare redusă (GOLD 2001 AUC - 0,546, E-BODE AUC - 0,565 și fenotipuri AUC - 0,51) când au fost aplicate pentru aprecierea frecvenței comorbidităților (Figura 5.11 și Tabelul 5.10).

Clasificarea GOLD ABCD 2017 a demonstrat cea mai bună performanță în prognosticarea frecvenței comorbidităților la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea clasificărilor GOLD 2001, E-BODE sau fenotipurilor determină subestimarea frecvenței comorbidităților.

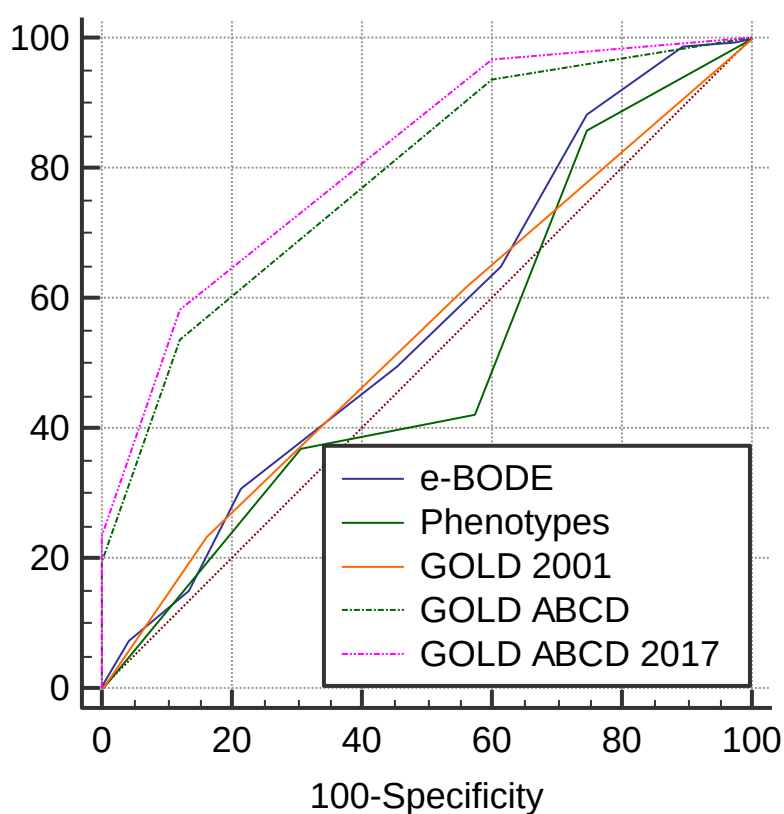


Figura 5.11. Evaluarea performanței diferitelor abordări în prognosticarea a frecvenței comorbidităților

Tabelul 5.10. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea frecvenței comorbidităților

	AUC	SE	95% CI
E-BODE	0,565	0,0387	0,509 to 0,619
Fenotipuri	0,510	0,0378	0,454 to 0,566
GOLD 2001	0,546	0,0346	0,491 to 0,602
GOLD ABCD	0,784	0,0259	0,736 to 0,828
GOLD ABCD 2017	0,815	0,0241	0,769 to 0,856

Evaluarea comparativă a aplicării clasificării GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, a scorurilor multidimensionale și fenotipurilor pentru prognosticarea toleranței reduse la efort

Clasificările GOLD 2001, GOLD ABCD, GOLD 2017, scorurile multidimensionale și fenotipurile aplicate în prezentul studiu au fost evaluate în vederea acurateții de prognosticare a toleranței la efort reduse.

Indicele multidimensional E-BODE a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă (E-BODE AUC - 0,769), în timp ce toate clasificările GOLD și clasificarea fenotipică au avut valoare redusă (clasificarea fenotipică AUC - 0,664, GOLD 2001 AUC - 0,685, GOLD ABCD AUC - 0,617 și GOLD ABCD 2017 AUC - 0,61) când au fost aplicate pentru aprecierea riscului toleranței la efort reduse (Figura 5.12 și Tabelul 5.11).

Scorul E-BODE a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în evaluarea riscului toleranței la efort reduse la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea abordării fenotipice clasificărilor GOLD 2001, GOLD ABCD sau GOLD ABCD 2017 determină subestimarea riscului.

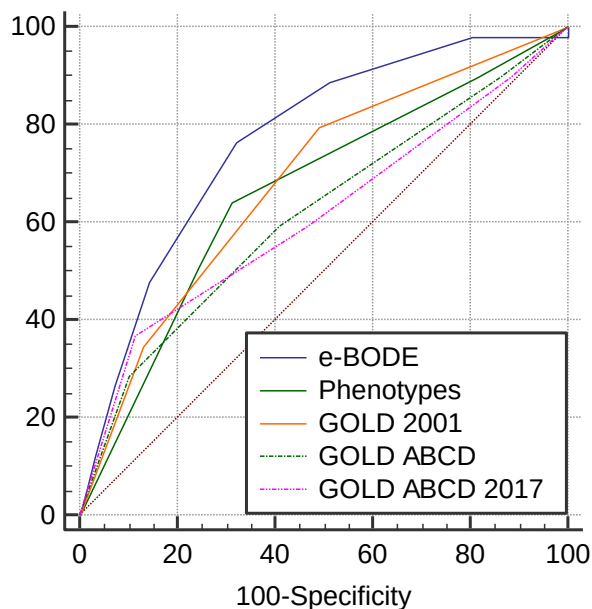


Figura 5.12. Evaluarea performanței diferitelor abordări în prognosticarea toleranței la efort reduse

Tabelul 5.11. Evaluarea comparativă a performanței diferitelor abordări în prognosticarea toleranței la efort reduse

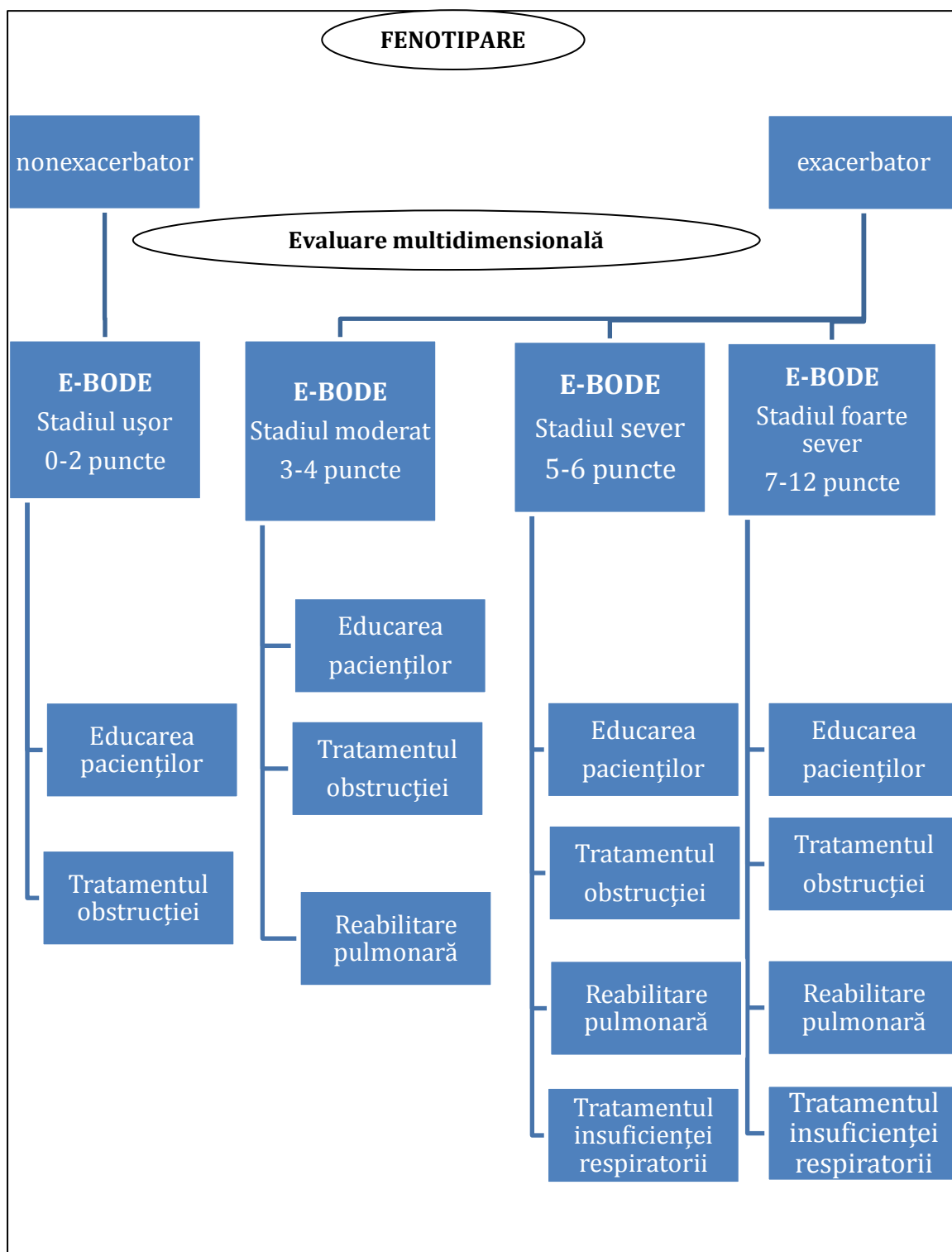
	AUC	SE	95% CI
E-BODE	0,769	0,0286	0,715 to 0,817
Fenotipuri	0,664	0,0326	0,606 to 0,719
GOLD 2001	0,685	0,0309	0,627 to 0,739
GOLD ABCD	0,617	0,0346	0,557 to 0,674
GOLD ABCD 2017	0,610	0,0358	0,550 to 0,667

5.4 Algoritmul de management în BPOC

Analizând toate datele expuse anterior și bazându-ne pe datele contemporane ale literaturii de specialitate, am elaborat un algoritm al managementului BPOC.

Algoritmul schematic de management al BPOC include stadializarea nouă conform indicelui E-BODE, cu aprecierea ratei exacerbarilor BPOC, IMC, gradului severității de obstrucție bronșică (prin determinarea VEMS), evaluarea dispneei cu scorul MRC și estimarea toleranței la efort fizic (prin determinarea distanței parcurse în timpul testului de mers de 6 minute).

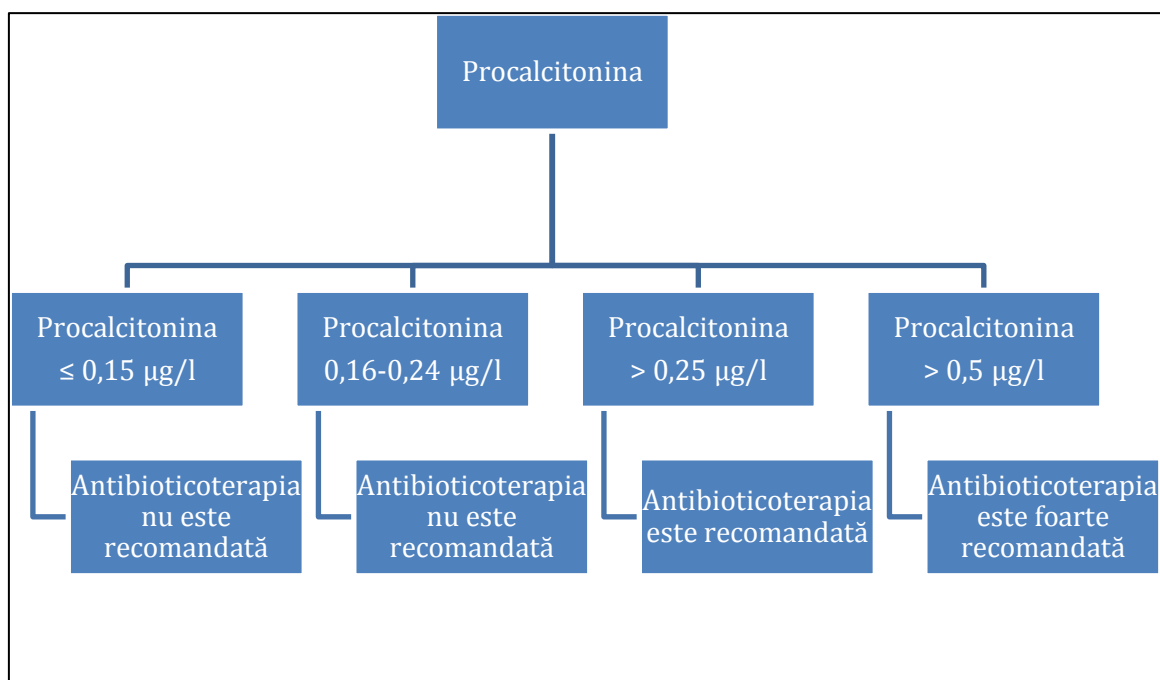
Noua clasificare, bazată pe valorile indicelui E-BODE, presupune existența a patru stadii ale BPOC, în funcție de punctajul acumulat: stadiul 1 - ușor, când pacientul are 0-2 puncte; stadiul 2 – moderat (3-4 puncte), stadiul 3 – sever (5-6 puncte) și stadiul 4 – foarte sever (7-12 puncte). Managementul ulterior al BPOC se bazează pe determinarea severității maladiei conform indicelui E-BODE și include opțiunile curative respective.



Algoritmul schematic de management al BPOC

E-BODE

- Rata exacerbărilor
- VEMS (% din prezis)
- Distanța de mers în 6 minute (m)
- Scala dispneei MRC
- IMC (kg/m^2)



Algoritmul de ghidare a inițierii tratamentului cu antibiotice la pacienții cu exacerbare BPOC, bazat pe determinarea nivelului seric al procalcitoninei

5.5 Concluzii la Capitolul 5

Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbărilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului.

Acuratețea slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, iar indicii multidimensionali E-BODE, ADO, CODEX, BODE și BODEx subestimează probabilitatea riscului de comorbidități.

Scorul E-BODE și clasificarea fenotipică au demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenirii exacerbărilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea clasificărilor GOLD 2001, GOLD ABCD sau GOLD ABCD 2017 determină subestimarea riscului.

Clasificarea GOLD ABCD 2017 a demonstrat cea mai bună performanță în prognosticarea frecvenței comorbidităților la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea clasificărilor GOLD 2001, E-BODE sau fenotipurilor determină subestimarea frecvenței comorbidităților.

Scorul E-BODE a demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în evaluarea riscului toleranței la efort reduse la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea abordării fenotipice clasificărilor GOLD 2001, GOLD ABCD sau GOLD ABCD 2017 determină subestimarea

riscului.

Analizând toate datele expuse anterior și bazându-ne pe datele contemporane ale literaturii de specialitate, am elaborat un algoritm al managementului BPOC.

6 SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Analizând studiul efectuat, am observat că, în ceea ce privește clinica pacienților cu BPOC, nu există diferențe vădite între sexe. Indicii care influențează într-un fel sau altul asupra calității vieții acestor pacienți, cauzând diferențe, sunt vârsta, distanța de mers 6 minute, nivelul oxigenării arteriale pentru femei și indicii BODE, severitatea obstrucției, comorbiditățile pentru bărbați.

A fost demonstrat că BPOC este o cauză majoră a deteriorării severe a calității vieții, activității fizice și statutului funcțional la ambele loturi studiate. Comorbiditățile corelează slab cu calitatea vieții pacienților cu BPOC, evaluată prin chestionarele SGRQ și CCQ, rezultat ce sugerează că aceste chestionare pot fi folosite ca instrumente specifice BPOC pentru măsurarea calității vieții.

Testul de mers de 6 minute la pacienții incluși în studiu reflectă obiectiv starea funcțională a pacienților și corelează cu severitatea bolii, VEMS-ul, numărul exacerbărilor și poate fi utilizat ca metodă simplă, rapidă și eficientă de evaluare a statutului funcțional al pacienților cu BPOC.

Studiile anterioare efectuate în scopul studierii impactului genului asupra calității vieții pacienților cu BPOC au demonstrat că există anumite diferențe între manifestările clinice, calitatea vieții acestor pacienți, și managementul BPOC. Acest aspect al calității vieții pacienților cu BPOC rămâne deocumdată insuficient elucidat, astfel că unii autori presupun că ar exista un dimorfism sexual care impune o afectare diferită a calității vieții acestor pacienți.

Într-un studiu efectuat de Juan P. de Torres și colegii săi, care a inclus 146 de femei și bărbați cu BPOC, a fost demonstrat că la toți pacienții, cu un grad diferit de severitate a BPOC, scorul total SGRQ este diferit la femei și la bărbați. Acest scor era influențat de gradul de dispnee, 6MWD, gradul de hiperinflație și indicii comorbidităților la bărbați, și de dispnee, și nivelul oxigenării arteriale la femei. Scorurile SGRQ în toate domeniile erau mai ridicate la femei decât la bărbați. Ei au clasificat pacienții cu BPOC în funcție de severitatea obstrucției în două grupe, cei cu VEMS, % > 50% și cei cu VEMS, % < 50%, astfel au observat că femeile cu BPOC (stadiile I și II conform clasificării GOLD), au avut rezultate mai joase comparativ cu bărbații, în timp ce pentru pacienții cu BPOC stadiile III și IV, rezultatele erau similare. Această concluzie este relevantă și prin faptul că femeile cu BPOC care au avut rezultate VEMS, % < 50%, erau mai tinere comparativ cu bărbații (53 ± 9 versus 66 ± 8 , $p < 0,001$). Această observare ne sugerează că femeile cu BPOC dezvoltă simptome ce influențează rezultatele SGRQ la o vârstă mai tânără și cu un nivel al obstrucției căilor aeriene mai puțin accentuat decât bărbații

[9]. Aceste studii ne sugerează că ar trebui să se acorde mai multă atenție detectării primare a BPOC la femeile tinere.

Osman și colegii săi au efectuat un studiu în care a inclus 266 de pacienți cu BPOC sever (123 de bărbați și 115 femei) cu scopul de a studia dacă calitatea vieții la pacienții cu BPOC determinată cu ajutorul SGRQ a corelat cu rata reinternărilor în staționar. Cu toate că loturile incluse în studiu nu aveau datele complete ale spirometriei (valorile VEMS) și scopul studiului nu a fost de a evidenția diferențele dintre gen, rezultatele obținute erau mai joase la femei decât la bărbați [28].

Dispneea este cel mai important factor care influențează calitatea vieții pacienților cu BPOC, terapiile având ca scop combaterea acestui simptom cardinal sunt foarte importante pentru femeile cu BPOC, de asemenea, ele vor influența și nivelul oxigenării arteriale. Este cunoscut faptul că factorii fiziologici au impact important asupra calității vieții acestor pacienți, cu prevalența anxietății și a depresiei la femeile cu BPOC [11,15].

Scopul studiilor care se implementează în lume în domeniul calității vieții pacienților cu BPOC și influența genului, sunt de a analiza dacă este o oarecare dependență de gen în epidemiologia BPOC, diagnosticul și abordarea terapeutică. Unele direcții de viitor nedefinitive ale acestei teme sunt: influența hormonilor sexuali asupra căilor respiratorii în BPOC, prevalența mai înaltă a anxietății la femeile cu BPOC, predominanța femeilor cu BPOC nefumătoare etc.

Provocările în diferențierea exacerbărilor induse de bacterii de celelalte tipuri de exacerbări acute ale BPOC (EBPOC) duc la abuzul semnificativ de antibiotice. Procalcitonina serică, care este eliberată ca reacție la infecții bacteriene, dar nu și la cele virale, ar putea, posibil, delimita EBPOC care necesită antibioticoterapia. În această meta-analiză, am apreciat eficacitatea clinică a protocoalelor bazate pe procalcitonină în inițierea sau întreruperea administrării de antibiotice la pacienții cu EBPOC.

În baza unui protocol specificat în prealabil, am făcut revizia literaturii și am selectat studii clinice randomizate care compară protocoalele bazate pe procalcitonină la inițierea sau întreruperea administrării de antibiotice în raport cu îngrijirea standard în EBPOC. Am urmat ghidurile Cochrane și GRADE la aprecierea riscului de părtinire, a calității probelor și la realizarea metaanalizei.

Am inclus 8 studii clinice, care evaluează 1,062 de pacienți cu EBPOC. Protocoalele bazate pe procalcitonină au diminuat prescrierea de antibiotice cu 40% (RR 0,6 [0,49, 0,73]) și expunerea totală la antibiotice cu patru zile (DM -3,93 [-4,32, -2,84]), fără a afecta rezultatele clinice, precum rata eșecului tratamentului (RR 0,89 [0,68, 1,16]), durata spitalizării (DM -0,76

[-1,95, 0,43]), rata re-exacerbărilor (RR 0,96 [0,69, 1,35]) sau mortalitatea (RR 0,98 [0,56, 1,73]). Totuși, calitatea datelor disponibile este de la mică la moderată, din cauza restricțiilor metodologice și a numărului restrâns de persoane incluse în studii.

Scopul studiului nostru a fost de a identifica toate studiile clinice randomizate disponibile și estimările randamentului global al eficacității clinice a protocoalelor bazate pe procalcitonină pentru a ghida administrarea antibioticelor la pacienții cu episoade acute de exacerbări ale BPOC.

Folosirea protocoalelor bazate pe procalcitonină spre ghidarea deciziei de administrare a antibioticelor a fost anterior evaluată în diferite situații de infecții de diferită genă [71-73]. O analiză sistematică recentă, bine organizată, susține eficacitatea protocoalelor bazate pe procalcitonină în infecțiile căilor respiratorii inferioare, pe baza unor dovezi de calitate moderată, conform evaluării GRADE [74]. Totuși, aceste rezultate nu implică neapărat eficacitatea acestor protocoale la pacienții care prezintă episoade acute de exacerbări ale BPOC, odată ce starea inflamatorie de bază cronică mărită și colonizarea bacteriană cronică a căilor respiratorii a pacienților cu BPOC [75] poate afecta nivelul de procalcitonină serică.

Utilizarea unor protocoale bazate pe procalcitonină pentru a ghida decizia de a administra antibiotice a fost evaluată anterior în cazul infecțiilor de origini diferite și în situații diferite [71-73]. O analiză sistematică recentă a sprijinit eficacitatea protocoalelor bazate pe procalcitonină în cazul infecțiilor tractului respirator inferior, pe baza dovezilor de calitate moderată, în baza scării GRADE [74]. Însă, aceste rezultate nu presupun neapărat faptul că astfel de protocoale ar fi eficiente și la pacienții care se prezintă cu EBPOC, deoarece statutul inflamator de referință crescut cronic și colonizarea bacteriană cronică a căilor respiratorii ale pacienților cu BPOC [75] ar putea afecta, eventual, nivelurile serice de procalcitonină. Nu a fost găsită vreo revistă sistematică anterioară, care ar fi evaluat intervenții similare la pacienții cu EBPOC, așa că am efectuat o analiză sistematică și o metaanaliză pentru a evalua eficacitatea clinică a protocoalelor bazate pe procalcitonină la acești pacienți. Descoperirile noastre sugerează că protocoalele bazate pe procalcitonină pot fi mai eficiente decât îngrijirea standard a pacienților cu EBPOC. Mai exact, am arătat că administrarea de procalcitonină scade semnificativ expunerea la antibiotic, fără vreun impact evident asupra rezultatelor clinice (cum ar fi succesul tratamentului, re-exacerbare, re-spitalizare sau mortalitate). Cu toate acestea, studii suplimentare de confirmare, conduse corect, aplicând o metodologie riguroasă, sunt necesare înainte de a lua în considerație introducerea unor astfel de strategii în practica clinică de zi cu zi.

Dacă va avea succes, o astfel de intervenție ar putea revoluționa managementul pacienților cu EBPOC. În prezent, datorită provocărilor de a distinge EBPOC indusă pe cale bacteriană și altele

în fază acută, atât antibioticele, cât și glucocorticosteroizii orali sunt administrați majorității pacienților care se prezintă cu EBPOC moderate sau severe. În pofida faptului, etiologia EBPOC variază și infecțiile bacteriene – în care antibioticele sunt indicate – par să reprezinte aproximativ jumătate din ele [301]. Acestea sugerează că antibioticele sunt prea frecvent folosite în EBPOC, ceea ce prezintă riscuri semnificative atât pentru pacienți, cât și pentru societate [304]. Este important faptul că pacienții cu BPOC sunt mai predispuși la riscurile asociate cu abuzul de antibiotice, din cauza colonizării cronice a căilor respiratorii cu tulpini bacteriene, care pot deveni progresiv mai puțin sensibile la antibiotice; de asemenea, unii dintre acești pacienți pot fi mai predispuși la infecții, din cauza unor defecte în sistemul lor imunitar [312], ceea ce duce oricum la administrarea frecventă de antibiotice.

Pe de altă parte, majoritatea pacienților cu EBPOC moderate sau severe, de asemenea, primesc cure de glucocorticosteroizi orali. Studiile anterioare au arătat că glucocorticosteroizii orali conferă un avantaj ușor sau moderat, comparativ cu placebo, atunci când este administrat pacienților neselectați cu EBPOC [313, 314]. De asemenea, acestea sunt asociate cu numeroase evenimente adverse bine cunoscute, cum ar fi riscul de pneumonie. A fost emisă ipoteza că corticosteroizii orali pot fi eficienți la pacienții cu exacerbări inflamatorii, neinfecțioase, și nu în EBPOC induse de bacterii [315]. Cu toate acestea, lucrul menționat nu a fost evaluat în studii clinice randomizate până acum, probabil din cauza provocărilor în identificarea tipului de exacerbare în faza acută. În concluzie, protocoalele bazate pe procalcitonină ar putea contribui la personalizarea managementului exacerbărilor BPOC, ar micșora utilizarea atât a antibioticelor, cât și a corticosteroizilor orali și ar permite, de asemenea, proiectarea și efectuarea de noi studii clinice, care să ofere noi perspective în mecanismele și managementul EBPOC.

O metaanaliză recentă a evaluat eficacitatea costurilor utilizării procalcitoninei serice pentru a ghida antibioticoterapia în alte infecții și a estimat că costul procalcitoninei este de aproximativ 11£, conform măsurărilor din Marea Britanie [313]. Autorii consideră acest drept cost unul acceptabil, având în vedere beneficiile nete scontate în gestionarea acestor pacienți.

Studii transversale recente au subliniat discrepanțe semnificative între nivelurile de procalcitonină și rezultatele culturii sputei și au demonstrat preocupări cu privire la eficacitatea protocoalelor pe procalcitonină pentru a ghida administrarea de antibiotice la pacienții cu BPOC [316, 317]. Totuși, acest model de studiu nu este potrivit pentru evaluarea protocoalelor pe procalcitonină și, mai cu seamă, sensibilitatea și specificitatea culturilor de spută în a recunoaște EBPOC induse de bacterii sunt departe de perfecțiune. În primul rând, căile respiratorii ale pacienților cu BPOC sunt frecvent colonizate de bacterii, ceea ce poate duce la rezultate fals

pozitive [318]. În al doilea rând, sensibilitatea culturilor de spută este, de asemenea, limitată la pacienții cu BPOC [319].

Metaanaliza efectuată de noi are unele limitări. În primul rând, un risc ridicat de prejudecată este introdus prin faptul că niciunul dintre studiile incluse nu a fost dublu orb. În al doilea rând, rezultatele noastre nu sunt exacte, din cauza ratelor globale scăzute ale populației de studiu și a evenimentelor. În consecință, rezultatele obținute sunt de calitate de la scăzută până la moderată, după GRADE, ceea ce sugerează că studii suplimentare, bine concepute și realizate, sunt necesare pentru a confirma constatările noastre.

Pe de altă parte, toate rezultatele sprijină intervenția și, de asemenea, în ansamblu studiile incluse au prezentat rezultate consistente. Aceste observații pot asigura că protocoalele bazate pe procalcitonină au o probabilitate mică să fie asociate cu riscuri semnificative și subliniază necesitatea unor cercetări suplimentare, mai riguroase, în scopul de a introduce această intervenție în practica clinică în viitorul apropiat.

Protocoalele bazate pe procalcitonină par a fi eficiente din punct de vedere clinic, chiar dacă sunt necesare studii clinice suplimentare, de confirmare, cu metodologii riguroase.

CONCLUZII

1. A fost observată o afectare importantă a calității vieții la bărbați și la femei cu BPOC. Calitatea vieții nu diferă statistic între cele două loturi. Principalii factori care au influențat calitatea vieții în grupul de femei au fost: VEMS %, numărul exacerbărilor, indicele pachet/an și vârsta, în timp ce la bărbați principalii predictor ai calității vieții erau: rata exacerbărilor, indicele Charlson, scala MRC, talia și masa.
2. Pacienții cu BPOC suferă frecvent de una sau două comorbidități cu semnificație clinică care sunt predominant cardiovasculare (HTA și insuficiența cardiacă) și / sau metabolice (DZ și obezitatea). Aceste două grupuri de boli au tendința de a coexista și, probabil, dispun de mecanisme patofiziologice comune. Indicele comorbidităților Charlson reflectă mai bine starea funcțională a pacienților cu BPOC decât clasificările GOLD 2001 și GOLD 2011. Numărul comorbidităților BPOC se corelează cu vârsta pacientului și cu capacitatea de efort fizic, dar nu și cu severitatea obstrucției. Folosirea indicelui multidimensional ADO ar putea reflecta mai bine comorbiditățile la pacienții cu BPOC.
3. Instrumentele de evaluare a calității vieții pacienților cu BPOC au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă pentru aprecierea riscului de exacerbări BPOC, doar chestionarul CAT a avut o valoare redusă în estimarea riscului de exacerbări. Toate chestionarele pentru evaluarea calității vieții, fiind evaluate pentru aprecierea riscului de comorbidități, au demonstrat o putere discriminatorie nesatisfăcătoare. Au fost stabilite valorile “*cut-off*” ale unor scoruri ale chestionarului SGRQ, care prezic riscul de exacerbări BPOC cu cea mai mare sensibilitate și specificitate. Toate chestionarele folosite au demonstrat o putere discriminatorie acceptabilă în aprecierea scăderii toleranței la efort fizic la pacienții cu BPOC.
4. Pacienții cu sindrom overlap (SASO asociat la BPOC), în comparație cu pacienții cu BPOC separat, sunt predispuși să fie mai obezi și cu mai multe comorbidități: obezitate, hipertensiune arterială și diabet zaharat. Pacienții cu sindrom overlap au somnolență diurnă mai importantă și o calitate a vieții mai deteriorată față de pacienții cu BPOC. IMC și circumferința abdomenului sunt predictor importanți ai severității sindromului de apnee în somn de tip obstructiv la pacienți cu BPOC.

5. Rata exacerbarilor BPOC se corelează puternic cu fenotipul BPOC, dar nu și cu severitatea bolii. Prin regresia logistică au fost evidențiați predictorii exacerbarilor BPOC: distanța parcursă în timpul testului de mers de 6 minute, indicele Charlson și scorul total al SGRQ.
6. Procalcitonina este un biomarker, care poate fi foarte util în diferențierea exacerbarilor BPOC provocate de bacterii și de alte tipuri de exacerbari. Metoda de metaanaliză sugerează că protocoalele bazate pe procalcitonină pentru a ghida inițierea (sau întreruperea) administrării antibioticelor la pacienții care prezintă exacerbari acute ale BPOC par a fi eficiente și sigure.
7. Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanță în evaluarea riscului survenire a exacerbarilor la pacienții cu BPOC, în timp ce utilizarea BODE sau ADO determină subestimarea riscului. Analiza ROC a demonstrat că valorile mai mari decât punctul de “*cut-off*” de 6 puncte ale scorului E-BODE prezic riscul de exacerbari BPOC cu cea mai mare sensibilitate și specificitate. O acuratețe slabă în evaluarea riscului de comorbidități la pacienții cu BPOC a demonstrat-o scorul DOSE, în timp ce ceilalți indici multidimensionali au subestimat probabilitatea riscului apariției de comorbidități.
8. Pacienții cu exacerbari frecvente au o deteriorare mai severă a calității vieții, o funcție pulmonară mai scăzută (VEMS redus), toleranța la efort fizic scăzută în comparație cu pacienții cu exacerbari rare și pacienții cu ACOS.
9. Analiza statistică evidențiază trei subtipuri BPOC:
 1. Majoritatea erau bărbați cu obstrucție severă, simptome severe, deteriorarea severă a calității vieții, toleranță la efort mult scăzută, exacerbari frecvente.
 2. Majoritatea erau femei cu obstrucție moderată, simptome moderate, deteriorarea moderată a calității vieții, toleranță la efort moderat scăzută, exacerbari frecvente.
 3. bărbați cu obstrucție ușoară, simptome ușoare, deteriorarea ușoară a calității vieții, toleranță la efort ușor scăzută, exacerbari rare.
10. Comparativ cu clasificarea GOLD 2015, clasificarea GOLD din 2017 schimbă semnificativ pacienții din clasele C și D în clasele A și B. Noul sistem de clasificare egalează indicele comorbidităților Charlson în toate grupurile, minimizează diferențele în BODE între grupurile B și D.

11. BPOC este o patologie complexă și eterogenă, cu o componentă pulmonară bine definită, dar și cu multiple manifestări extrapulmonare și semnificative comorbidități, care pot accentua severitatea bolii. Pentru evaluarea mai obiectivă a severității BPOC se impune aplicarea mai multor variabile, care reflectă domeniul funcțional, al exacerbărilor și al stării de sănătate, nu doar aprecierea gradului de obstrucție, care uneori conduce la subestimarea severității acestei patologii.
12. Diagnosticul și managementul BPOC trebuie să fie personalizate fiecărui pacient și ghidate în funcție de simptome, rata exacerbărilor, gradul obstrucției bronșice, toleranța la efort fizic, indicele de masă corporală și de multiplele comorbidități.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Antibioticele în exacerbaria BPOC pot fi recomandate pentru nivelul de procalcitonină peste 0,25 µg/l şi descurajate pentru nivelul sub 0,25 µg/l.
2. În scopul optimizării managementului bronhopneumopatiei obstructive cronice, se recomandă folosirea „Algoritmului de management al BPOC”.
3. Indicele comorbidităţilor Charlson reflectă mai bine starea funcţională a pacienţilor cu BPOC decât clasificările GOLD 2001 şi GOLD 2011.
4. Scorul E-BODE a demonstrat cea mai bună performanţă în evaluarea riscului de exacerbări la pacienţii cu BPOC şi poate fi recomandat pentru evaluarea mai exactă a unui pacient cu BPOC.
5. Pacientul cu BPOC necesită o abordare multidisciplinară pentru a evalua şi gestiona o varietate de condiţii care influenţează evoluţia şi prognosticul BPOC.

BIBLIOGRAFIE

1. LOZANO, R., NAGHAVI, M., FOREMAN, K. 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. In: *Lancet*. 2012, vol. 380(9859), pp. 2095-2128. ISBN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking).
2. RABE, K.F., HURD, S., ANZUETO, A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007, vol. 176(6), pp. 532-555
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. February 2015].
4. VIEGI G., P.F., SHERRILL D.L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. In: *Eur Respir J*. 2007, vol. 30, pp. 993-1013
5. JENSEN H., G.N., LANGE P. Potential misclassification of causes of death from COPD. In: *Eur Resp J*. 2006, vol. 28, pp. 781-785
6. MOSCOVICIUC A., Ț.G., SOFRONIE S. Răspândirea afecțiunilor nespecifice ale aparatului respirator la adulți. In: *Materialele conferinței științifico-practice cu participare internațională „Actualități în fiziopneumologie, metode de limfologie clinică și reabilitare endoecologică în pneumologie, fiziologie și terapie generală”*. 2006, vol., pp. 63-67
7. MATHIOUDAKIS, A.G., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. et al. COPD Phenotypes and Biomarkers: Introducing Personalised Medicine. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2013, vol. 9(6), pp. 372-378
8. CORLATEANU, A., SIAFAKAS, N., BOTNARU, V. Defining COPD: from simplistic approach to multilateral assessment of COPD. In: *Current Respiratory Care Reports*. 2012, vol. 1(3), pp. 177-182. ISBN 2161-332X.
9. CELLI, B.R., COTE, C.G., MARIN, J.M. et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *New England Journal of Medicine*. 2004, vol. 350(10), pp. 1005-1012
10. AGUSTI, A., GEA, J., FANER, R. Biomarkers, the control panel and personalized COPD medicine. In: *Respirology*. 2016, vol. 21(1), pp. 24-33. ISBN 1440-1843.
11. BARNES, P., CELLI, B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. In: *Eur Resp J*. 2009, vol. 33, pp. 1165 - 1185
12. IOACHIMESCU, O.C., TEODORESCU, M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. In: *Respirology*. 2013, vol. 18(3), pp. 421-431. ISBN 1440-1843.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
14. PAUWELS, R., BUIST, A.S., CALVERLEY, P.A. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001, vol. 163(5), pp. 1256-1276

15. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed January 2012.*
16. SIAFAKAS, N.M., TZORTZAKI, E.G. Is the Inflammatory Response of the Lungs in COPD Abnormal? In: *CHEST*. 2011, vol. 140(2), pp. 561-562
17. CELLI, B.R., MACNEE, W., AGUSTI, A. et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. In: *European Respiratory Journal*. 2004, vol. 23(6), pp. 932-946
18. PAUWELS, R., BUIST, A.S. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001, vol. 163(5), pp. 1256-1276
19. DE LA LOGE, C., TUGAUT, B., FOFANA, F. et al. Relationship Between FEV(1) and Patient-Reported Outcomes Changes: Results of a Meta-Analysis of Randomized Trials in Stable COPD. In: *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2016, vol. 3(2), pp. 519-538. ISBN 2372-952X.
20. SCIRIHA, A., LUNGARO-MIFSUD, S., SCERRI, J. et al. Health status of COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation: A comparative responsiveness of the CAT and SGRQ. In: *Chronic Respiratory Disease*. 2017, vol. 14(4), pp. 352-359
21. TODEA, D. Instrumente de evaluare a calității vieții pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică. In: *Clujul Medical*. 2012, vol. 85(1), pp. 20-26
22. CELLI B.R., C.C.G., MARIN J.M. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. In: *N Engl J Med*. 2004, vol. 350, pp. 1005-1012
23. CELLI BR., M.W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. In: *Eur Respir J*. 2004, vol. 23, pp. 932-946
24. NATIONAL HEART, L., AND BLOOD INSTITUTE. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Exective summary. 2006. 90.
25. MAHLER D., C.G. Assessment tools for chronic obstructive pulmonary disease do newer metrics allow for disease modification? In: *Proc Am Thorac Soc*. 2007, vol. 4, pp. 507-511
26. HANSEL T., B.P.J., An atlas of chronic obstructive pulmonary disease. 2004, London. 290.
27. VAN DEN BEMT L., S.T. Monitoring of patients with COPD: A review of current guidelines' recommendations. In: *Respiratory Medicine*. 2008, vol. 102, pp. 633-641
28. LEIDY, N. Evolving Concepts in the Measurement of Treatment Effects. In: *Proc Am Thorac Soc*. 2006, vol. 3, pp. 212-217
29. GOOD J., P.T., Frontline Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2004, Denver. 136.
30. PEARSON M., W.W., Chronic Obstructive Pulmonary Disease CRITICAL DEBATES. 2003, London. 250.
31. AMBROSINO N., S.A. The clinical management in extremely severe COPD. In: *Respiratory Medicine*. 2007, vol. 101, pp. 1613-1624
32. CURTIS J. R., M.D., MARTIN T. Patient-assessed Health Outcomes in Chronic Lung Disease What are They, How Do They Help Us, and Where Do

- We Go From Here? In: *Am J Respir Crit Care Med*. 1997, vol. 156, pp. 1032-1039
33. DECRAMER M., G.R., RUTTEN-VAN MOLKEN. Assessment of progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11-12 march 2004. In: *Thorax*. 2005, vol. 60, pp. 335-342.
 34. GROSS, N.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcome Measurements What's Important? What's Useful? In: *Proc Am Thorac Soc*. 2005, vol. 2, pp. 267-271
 35. PATEL S., S.F. Emerging Concepts in Outcome Assessment for COPD Clinical Trials. In: *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005, vol. 26, pp. 253-262
 36. VESTBO J., A.W., COXSON H., CRIM C., DAWBER F., EDWARDS L., HAGAN G., KNOBIL K. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). In: *Eur Respir J*. 2008, vol. 31, pp. 869-873
 37. CELLI B., C.P., RENNARD S., WOUTERS S. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiratory Medicine*. 2005, vol. 99, pp. 1546-1554
 38. HARPER R., B.J., WATERHOUSE J. Comparison of outcomemeasures for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in an outpatient setting. In: *Thorax*. 1997, vol. 52, pp. 879-887
 39. CELLI B., C.C., LAREAU S., MEEK P. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. In: *Respiratory Medicine*. 2008, vol. 102, pp. 27-35
 40. CAZZOLA M. , M.F.J., RABE K.F. ATS/ERS TASK FORCE Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. In: *Eur Respir J*. 2008, vol. 31, pp. 416-468
 41. YOHANNES, A.M.,ERSHLER, W.B. Anemia in COPD: A Systematic Review of the Prevalence, Quality of Life, and Mortality. In: *Respiratory Care*. 2011, vol. 56(5), pp. 644-652
 42. PORTILLO, K., MARTINEZ-RIVERA, C.,RUIZ-MANZANO, J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? In: *International Journal of Clinical Practice*. 2013, vol. 67(6), pp. 558-565. ISBN 1742-1241.
 43. GAN W., M.P. Systemic effects and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. In: *BC Medical Journal*. 2008, vol. 50 (3), pp. 148-151
 44. MATHIOUDAKIS, A.G., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. et al. COPD Phenotypes and Biomarkers: Introducing Personalised Medicine. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2014, vol. 9(6), pp. 372-378
 45. CAZZOLA, M., MACNEE, W., MARTINEZ, F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. In: *European Respiratory Journal*. 2008, vol. 31(2), pp. 416-469
 46. GÜNAY, E., SARINÇ ULAŞLI, S., AKAR, O. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study. In: *Inflammation*. 2013, vol. 37(2), pp. 374-380. ISBN 0360-3997
- 1573-2576.
47. AKSU, F., ÇAPAN, N., AKSU, K. et al. C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure. In: *Journal of Thoracic Disease*. 2013, vol. 5(4), pp. 414-421. ISBN 2072-1439

2077-6624.

48. DENG, Z.-C., ZHAO, P., CAO, C. et al. C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014, vol. 7(2), pp. 443-446. ISBN 1792-0981 1792-1015.

49. AGARWAL, R., ZAHEER, M., AHMAD, Z. et al. The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Multidiscip Respir Med*. 2013, vol. 8(1), pp. 63. ISBN 2049-6958.

50. THOMSEN, M., INGEBRIGTSEN, T., MAROTT, J. et al. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. In: *JAMA*. 2013, vol. 309(22), pp. 2353-2361. ISBN 0098-7484.

51. NEUKAMM, A.M.C., HØISETH, A.D., HAGVE, T.-A. et al. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. In: *Heart*. 2013, vol. 99(6), pp. 382-387. ISBN 1355-6037 1468-201X.

52. MANNINO, D.M., VALVI, D., MULLEROVA, H. et al. Fibrinogen, COPD and Mortality in a Nationally Representative U.S. Cohort. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012, vol. 9(4), pp. 359-366. ISBN 1541-2555.

53. DUVOIX, A., DICKENS, J., HAQ, I. et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax*. 2013, vol. 68(7), pp. 670-676. ISBN 0040-6376 1468-3296.

54. MOERMANS, C., HEINEN, V., NGUYEN, M. et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Cytokine*. 2011, vol. 56(2), pp. 298-304. ISBN 1043-4666.

55. SUISSA, S., ERNST, P., HUDSON, M. TNF- α antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. In: *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2008, vol. 21(1), pp. 234-238. ISBN 1094-5539.

56. EAGAN, T.M.L., GABAZZA, E.C., D'ALESSANDRO-GABAZZA, C. et al. TNF- α is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. In: *Respiratory Research*. 2012, vol. 13(1), pp. 48. ISBN 1465-993X.

57. ZHANG, P.-F., PAN, L., LUO, Z.-Y. et al. Interrelationship of Circulating Matrix Metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL Systems in COPD Patients with Osteoporosis. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013, vol. 10(6), pp. 650-656. ISBN 1541-2555 1541-2563.

58. FERRARI, R., TANNI, S.E., CARAM, L.M.O. et al. Three-year follow-up of Interleukin 6 and C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiratory Research*. 2013, vol. 14(1), pp. 24-24. ISBN 1465-9921 1465-993X.

59. SINGH, D., EDWARDS, L., TAL-SINGER, R. et al. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. In: *Respiratory Research*. 2010, vol. 11(1), pp. 77-77. ISBN 1465-9921 1465-993X.

60. STĂNESCU, D., SANNA, A., VERITER, C. et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated

- with increased levels of sputum neutrophils. In: *Thorax*. 1996, vol. 51(3), pp. 267-271. ISBN 0040-6376
- 1468-3296.
61. KITAGUCHI, Y., KOMATSU, Y., FUJIMOTO, K. et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. In: *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012, vol. 7, pp. 283-289. ISBN 1176-9106
 - 1178-2005.
 62. NAIR, P., OCHKUR, S.I., PROTHEROE, C. et al. Eosinophil Peroxidase in Sputum Represents a Unique Biomarker of Airway Eosinophilia. In: *Allergy*. 2013, vol. 68(9), pp. 1177-1184. ISBN 0105-4538
 - 1398-9995.
 63. BAFADHEL, M., SAHA, S., SIVA, R. et al. Sputum IL-5 Concentration Is Associated with a Sputum Eosinophilia and Attenuated by Corticosteroid Therapy in COPD. In: *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2009, vol. 78(3), pp. 256-262. ISBN 0025-7931
 - 1423-0356.
 64. SOTER, S., BARTA, I., ANTUS, B. Predicting Sputum Eosinophilia in Exacerbations of COPD Using Exhaled Nitric Oxide. In: *Inflammation*. 2013, vol. 36(5), pp. 1178-1185. ISBN 1573-2576.
 65. TUFVESSON, E., EKBERG, M., BJERMER, L. Inflammatory Biomarkers in Sputum Predict COPD Exacerbations. In: *Lung*. 2013, vol. 191(4), pp. 413-416. ISBN 1432-1750.
 66. SINGH, D., FOX, S.M., TAL-SINGER, R. et al. Induced sputum genes associated with spirometric and radiological disease severity in COPD ex-smokers. In: *Thorax*. 2011, vol. 66(6), pp. 489-495
 67. MACNEE, W., RENNARD, S.I., HUNT, J.F. et al. Evaluation of exhaled breath condensate pH as a biomarker for COPD. In: *Respiratory Medicine*. vol. 105(7), pp. 1037-1045. ISBN 0954-6111.
 68. KOSTIKAS, K., PAPATHEODOROU, G., GANAS, K. et al. pH in Expired Breath Condensate of Patients with Inflammatory Airway Diseases. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002, vol. 165(10), pp. 1364-1370
 69. ARTHUR, G., PETER, J.B., STEVEN, C.G. et al. Review of exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Journal of Breath Research*. 2012, vol. 6(4), pp. 047101. ISBN 1752-7163.
 70. BIJU, P.G., GARG, S., WANG, W. et al. Procalcitonin as a predictive biomarker for total body irradiation-induced bacterial load and lethality in mice. In: *Shock*. 2012, vol. 38(2), pp. 170-176. ISBN 1540-0514 (Electronic)
 - 1073-2322 (Linking).
 71. VAN DER DOES, Y., ROOD, P.P., HAAGSMA, J.A. et al. Procalcitonin-guided therapy for the initiation of antibiotics in the ED: a systematic review. In: *Am J Emerg Med*. 2016, vol. ISBN 1532-8171 (Electronic)
 - 0735-6757 (Linking).
 72. DE JONG, E., VAN OERS, J.A., BEISHUIZEN, A. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. In: *Lancet Infect Dis*. 2016, vol. ISBN 1474-4457 (Electronic)
 - 1473-3099 (Linking).

73. SCHUETZ, P., MULLER, B., CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. In: *Evid Based Child Health*. 2013, vol. 8(4), pp. 1297-1371. ISBN 1557-6272 (Electronic)
1557-6272 (Linking).
74. SCHUETZ, P., MULLER, B., CHRIST-CRAIN, M. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, vol. 9, pp. CD007498. ISBN 1469-493X (Electronic)
1361-6137 (Linking).
75. DESAI, H., ESCHBERGER, K., WRONA, C. et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Ann Am Thorac Soc*. 2014, vol. 11(3), pp. 303-309. ISBN 2325-6621 (Electronic)
2325-6621 (Linking).
76. STOLZ, D., CHRIST-CRAIN, M., BINGISSER, R. et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. In: *Chest*. 2007, vol. 131(1), pp. 9-19. ISBN 0012-3692 (Print)
0012-3692 (Linking).
77. VERDURI, A., LUPPI, F., D'AMICO, R. et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. In: *PLoS One*. 2015, vol. 10(3), pp. e0118241. ISBN 1932-6203 (Electronic)
1932-6203 (Linking).
78. OGAWA, E., NAKANO, Y., OHARA, T. et al. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. In: *Thorax*. 2008, vol. 64(1), pp. 20
79. NAMBU, A., ZACH, J., SCHROEDER, J. et al. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. In: *European Journal of Radiology*. vol. 85(11), pp. 2144-2151. ISBN 0720-048X.
80. GARNER, J., KEMP, S.V., TOMA, T.P. et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016, vol. 194(4), pp. 519-521
81. GEDDES, D., DAVIES, M., KOYAMA, H. et al. Effect of Lung-Volume–Reduction Surgery in Patients with Severe Emphysema. In: *New England Journal of Medicine*. 2000, vol. 343(4), pp. 239-245. ISBN 0028-4793.
82. FAN, L., XIA, Y., GUAN, Y. et al. Characteristic features of pulmonary function test, CT volume analysis and MR perfusion imaging in COPD patients with different HRCT phenotypes. In: *The Clinical Respiratory Journal*. 2014, vol. 8(1), pp. 45-54. ISBN 1752-699X.
83. SEDA, G., TSAI, S., LEE-CHIONG, T. Medication Effects on Sleep and Breathing. In: *Clinics in Chest Medicine*. 2014, vol. 35(3), pp. 557-569. ISBN 0272-5231.
84. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014*. Available from: <http://www.ginasthma.org/>. February 2015].

85. MALHOTRA, A., WHITE, D.P. Obstructive sleep apnoea. In: *The Lancet*. vol. 360(9328), pp. 237-245
86. ADULT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA TASK FORCE OF THE AMERICAN ACADEMY OF SLEEP, M. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009, vol. 5(3), pp. 263-276. ISBN 1550-9389
- 1550-9397.
87. CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., MATHIOUDAKIS, A.G., CORLATEANU, A. et al. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: A Bidirectional Causal Relation. In: *CRMR*. 2015, vol. 11(4), pp. 272-277
88. MULLOY, E., MCNICHOLAS, W.T. Theophylline in obstructive sleep apnea. a double-blind evaluation. In: *Chest*. 1992, vol. 101(3), pp. 753-757. ISBN 0012-3692.
89. MIHAICUTA, S., TOTH, I.A., PARALESCU, S. et al. Obesity and Body Fat Distribution as Predictors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: *CRMR*. 2015, vol. 11(4), pp. 278-282
90. BALINT GIB, M., ARON, C., ILIE, S. et al. The Links Between Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. In: *CRMR*. 2015, vol. 11(4), pp. 283-287
91. MASTRODIMA-POLYCHRONIOU, S., PANOULIS, K. Pregnancy and Sleep Apnea. In: *CRMR*. 2015, vol. 11(4), pp. 288-291
92. CORLATEANU, A., BOTNARU, V., SIRCU, V. et al. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Dual Interaction. In: *CRMR*. 2015, vol. 11(4), pp. 292-298
93. FU, J.J., GIBSON, P.G., SIMPSON, J.L. et al. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. In: *Respiration*. 2014, vol. 87(1), pp. 63-74. ISBN 1423-0356 (Electronic)
- 0025-7931 (Linking).
94. ZOHAL, M.A., YAZDI, Z., KAZEMIFAR, A.M. et al. Sleep Quality and Quality of Life in COPD Patients with and without Suspected Obstructive Sleep Apnea. In: *Sleep Disorders*. 2014, vol. 2014, pp. 508372. ISBN 2090-3545
- 2090-3553.
95. KONECNY, T., PARK, J.Y., SOMERS, K.R. et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. In: *Am J Cardiol*. 2014, vol. 114(2), pp. 272-277. ISBN 1879-1913 (Electronic)
- 0002-9149 (Linking).
96. BARNES, N., CALVERLEY, P.M., KAPLAN, A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations: patient insights from the global Hidden Depths of COPD survey. In: *BMC Pulm Med*. 2013, vol. 13, pp. 54. ISBN 1471-2466 (Electronic)
- 1471-2466 (Linking).
97. FUMAGALLI, G., FABIANI, F., FORTE, S. et al. INDACO project: COPD and link between comorbidities, lung function and inhalation therapy. In: *Multidiscip Respir Med*. 2015, vol. 10(1), pp. 4. ISBN 1828-695X (Print)
- 1828-695X (Linking).

98. DAL NEGRO, R.W., BONADIMAN, L.,TURCO, P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. In: *Multidiscip Respir Med*. 2015, vol. 10(1), pp. 24. ISBN 1828-695X (Print) 1828-695X (Linking).
99. JONES, P.W., NADEAU, G., SMALL, M. et al. Characteristics of a COPD population categorised using the GOLD framework by health status and exacerbations. In: *Respir Med*. 2014, vol. 108(1), pp. 129-135. ISBN 1532-3064 (Electronic) 0954-6111 (Linking).
100. GUERTIN, K.A., GU, F., WACHOLDER, S. et al. Time to First Morning Cigarette and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Smokers in the PLCO Cancer Screening Trial. In: *PLoS One*. 2015, vol. 10(5), pp. e0125973. ISBN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking).
101. JIMENEZ-RUIZ, C., MIRAVITLLES, M., SOBRADILLO, V. et al. Can cumulative tobacco consumption, FTND score, and carbon monoxide concentration in expired air be predictors of chronic obstructive pulmonary disease? In: *Nicotine Tob Res*. 2004, vol. 6(4), pp. 649-653. ISBN 1462-2203 (Print) 1462-2203 (Linking).
102. BRETON, C.V., BYUN, H.M., WENTEN, M. et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2009, vol. 180(5), pp. 462-467. ISBN 1535-4970 (Electronic) 1073-449X (Linking).
103. ADULT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA TASK FORCE OF THE AMERICAN ACADEMY OF SLEEP, M. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009, vol. 5(3), pp. 263-276. ISBN 1550-9389 1550-9397.
104. MOLONEY, E.D., KIELY, J.L.,MCNICHOLAS, W.T. Controlled oxygen therapy and carbon dioxide retention during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Lancet*. vol. 357(9255), pp. 526-528
105. CORLATEANU, A., BOTNARU, V., MATHIOUDAKIS, A.G. et al. Overlap Syndrome of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea: A Two-Faced Janus. In: *Current Respiratory Medicine Reviews*. 2015, vol. 11(4), pp. 308-313. ISBN 1573-398X/1875-6387.
106. DOMEJ, W., OETTL, K.,RENNER, W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014, vol. 9, pp. 1207-1224. ISBN 1178-2005 (Electronic) 1176-9106 (Linking).
107. HOETZENECKER, K., MITTERBAUER, A., GUENOVA, E. et al. High levels of lung resident CD4+CD28null cells in COPD: implications of autoimmunity. In: *Wien Klin Wochenschr*. 2013, vol. 125(5-6), pp. 150-155. ISBN 0043-5325.
108. FISCHER, B.M., VOYNOW, J.A.,GHIO, A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015, vol. 10, pp. 261-276. ISBN 1178-2005 (Electronic) 1176-9106 (Linking).

109. BARNES, P.J.,CELLI, B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. In: *European Respiratory Journal*. 2009, vol. 33(5), pp. 1165-1185
110. SINDEN, N.J.,STOCKLEY, R.A. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. In: *Thorax*. 2010, vol. 65(10), pp. 930-936
111. NUSSBAUMER-OCHSNER, Y.,RABE, K. Systemic Manifestations of COPD. In: *CHEST*. 2011, vol. 139(1), pp. 165-173. ISBN 1931-3543.
112. MANNINO, D.M., WATT, G., HOLE, D. et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. In: *European Respiratory Journal*. 2006, vol. 27(3), pp. 627-643
113. YANBAEVA, D.G., DENTENER, M.A., CREUTZBERG, E.C. et al. Systemic Effects of Smoking*. In: *CHEST*. 2007, vol. 131(5), pp. 1557-1566
114. AGUSTÍ, A., EDWARDS, L.D., RENNARD, S.I. et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. In: *PLoS ONE*. 2012, vol. 7(5), pp. e37483
115. POPA, A.,CAPROS, N. Prognosticul pacienților cu bronhopneumopatie obstructivă cronică în baza indicelui CODEX. In: *SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ*. 2017, vol. 3(73), pp. 157-119
116. AGUSTI, A. Thomas A. Neff Lecture. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006, vol. 3(6), pp. 478-481
117. FABBRI, L.M., LUPPI, F., BEGHÉ, B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD. In: *European Respiratory Journal*. 2008, vol. 31(1), pp. 204-212
118. CASABURI, R. Skeletal Muscle Function in COPD. In: *CHEST*. 2000, vol. 117(5 suppl 1), pp. 267S-271S
119. MORLEY, J.E., THOMAS, D.R.,WILSON, M.-M.G. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. In: *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006, vol. 83(4), pp. 735-743
120. SIN, D.D.,MAN, S.F.P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005, vol. 2(1), pp. 8-11
121. MALLIA, P.,JOHNSTON, S.L. How Viral Infections Cause Exacerbation of Airway Diseases*. In: *CHEST*. 2006, vol. 130(4), pp. 1203-1210
122. BOLTON, C.E., IONESCU, A.A., SHIELS, K.M. et al. Associated Loss of Fat-free Mass and Bone Mineral Density in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004, vol. 170(12), pp. 1286-1293
123. BRODY, J.S.,SPIRA, A. State of the Art. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Inflammation, and Lung Cancer. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006, vol. 3(6), pp. 535-537
124. ARCHER, J.R.H.,BAKER, E.H. Diabetes and metabolic dysfunction in COPD. In: *Respiratory Medicine: COPD Update*. 2009, vol. 5(3-4), pp. 67-74. ISBN 1745-0454.
125. SIN, D.D., ANTHONISEN, N.R., SORIANO, J.B. et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. In: *European Respiratory Journal*. 2006, vol. 28(6), pp. 1245-1257
126. PLYWACZEWSKI, R., SLIWINSKI, P., NOWINSKI, A. et al. INCidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in copd patients undergoing

- long-term oxygen therapy*. In: *Chest*. 2000, vol. 117(3), pp. 679-683. ISBN 0012-3692.
127. BARNES, P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009, vol. 41(6), pp. 631-638. ISBN 1044-1549.
 128. CARAMORI, G., DI STEFANO, A., CASOLARI, P. et al. Chemokines and chemokine receptors blockers as new drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Curr Med Chem*. 2013, vol. 20(35), pp. 4317-4349. ISBN 0929-8673.
 129. BARNES, P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Pharmacol Rev*. 2004, vol. 56(4), pp. 515-548. ISBN 0031-6997 (Print) 0031-6997.
 130. MCNICHOLAS, W.T. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009, vol. 180(8), pp. 692-700. ISBN 1073-449X.
 131. LEE, J.S., PARK, S.J., CHO, Y.S. et al. Role of AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) in Smoking-Induced Lung Inflammation and Emphysema. In: *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015, vol. 78(1), pp. 8-17. ISBN 1738-3536 (Print) 1738-3536 (Linking).
 132. CHEN, M., YANG, T., MENG, X. et al. Azithromycin attenuates cigarette smoke extract-induced oxidative stress injury in human alveolar epithelial cells. In: *Mol Med Rep*. 2015, vol. 11(5), pp. 3414-3422. ISBN 1791-3004 (Electronic) 1791-2997 (Linking).
 133. HODGE, S., HODGE, G., HOLMES, M. et al. Increased CD8 T-cell granzyme B in COPD is suppressed by treatment with low-dose azithromycin. In: *Respirology*. 2015, vol. 20(1), pp. 95-100. ISBN 1440-1843 (Electronic) 1323-7799 (Linking).
 134. BRANDSMA, C.A., TIMENS, W., GEERLINGS, M. et al. Induction of autoantibodies against lung matrix proteins and smoke-induced inflammation in mice. In: *BMC Pulm Med*. 2010, vol. 10, pp. 64. ISBN 1471-2466 (Electronic) 1471-2466 (Linking).
 135. FREEMAN, C.M., MARTINEZ, C.H., TODT, J.C. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood. In: *Respir Res*. 2015, vol. 16, pp. 94. ISBN 1465-993X (Electronic) 1465-9921 (Linking).
 136. CROTTY ALEXANDER, L.E., SHIN, S., HWANG, J.H. Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review. In: *Chest*. 2015, vol. ISBN 0012-3692.
 137. CHRYSOFAKIS, G., TZANAKIS, N., KYRIAKOY, D. et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. In: *Chest*. 2004, vol. 125(1), pp. 71-76. ISBN 0012-3692 (Print) 0012-3692.
 138. BARCELO, B., PONS, J., FERRER, J.M. et al. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. In: *Eur Respir J*. 2008, vol. 31(3), pp. 555-562. ISBN 1399-3003 (Electronic)

0903-1936 (Linking).

139. FANER, R., CRUZ, T., AGUSTI, A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Expert Rev Clin Immunol*. 2013, vol. 9(9), pp. 821-833. ISBN 1744-666x.
140. SCOTT, A., BALTZAN, M., WOLKOVE, N. Examination of pulse oximetry tracings to detect obstructive sleep apnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. In: *Canadian Respiratory Journal*. 2014, vol. 21(3), pp. 171 - 175
141. STEWART, A.G., WATERHOUSE, J.C., HOWARD, P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. In: *Eur Respir J*. 1991, vol. 4(10), pp. 1207-1214. ISBN 0903-1936 (Print)

0903-1936 (Linking).

142. PARK, S.K., LARSON, J.L. The relationship between physical activity and metabolic syndrome in people with chronic obstructive pulmonary disease. In: *J Cardiovasc Nurs*. 2014, vol. 29(6), pp. 499-507. ISBN 1550-5049 (Electronic)

0889-4655 (Linking).

143. MEKOV, E., SLAVOVA, Y., TSAKOVA, A. et al. Metabolic syndrome in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *PeerJ*. 2015, vol. 3, pp. e1068. ISBN 2167-8359 (Electronic).
144. MAHISHALE, V., MAHISHALE, A., PATIL, B. et al. Screening for diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease in tertiary care hospital in India. In: *Niger Med J*. 2015, vol. 56(2), pp. 122-125. ISBN 0300-1652 (Print)

0300-1652 (Linking).

145. METERAN, H., BACKER, V., KYVIK, K.O. et al. Comorbidity between chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes: A nation-wide cohort twin study. In: *Respir Med*. 2015, vol. 109(8), pp. 1026-1030. ISBN 1532-3064 (Electronic)

0954-6111 (Linking).

146. HERSH, C.P., MAKE, B.J., LYNCH, D.A. et al. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. In: *BMC Pulm Med*. 2014, vol. 14, pp. 164. ISBN 1471-2466 (Electronic)

1471-2466 (Linking).

147. CRISAFULLI, E., TORRES, A., HUERTA, A. et al. C-Reactive Protein at Discharge, Diabetes Mellitus and ≥ 1 Hospitalization During Previous Year Predict Early Readmission in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *COPD*. 2015, vol. 12(3), pp. 306-314. ISBN 1541-2563 (Electronic)

1541-2563 (Linking).

148. LI, C.I., LI, T.C., LIU, C.S. et al. Extreme values of hemoglobin a1c are associated with increased risks of chronic obstructive pulmonary disease in patients with type 2 diabetes: a competing risk analysis in national cohort of Taiwan diabetes study. In: *Medicine (Baltimore)*. 2015, vol. 94(1), pp. e367. ISBN 1536-5964 (Electronic)

0025-7974 (Linking).

149. CORLATEANU, A., COVANTEV, S., MATHIOUDAKIS, A.G. et al. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary

- Disease. In: *Respiratory Investigation*. vol. 54(6), pp. 387-396. ISBN 2212-5345.
150. VRIEZE, A., DE GREEF, M.H., WIJKSTRA, P.J. et al. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. In: *Osteoporos Int*. 2007, vol. 18(9), pp. 1197-1202. ISBN 0937-941X (Print)
0937-941X (Linking).
 151. ALMAGRO, P. Mortality After Hospitalization for COPD. In: *Chest*. 2002, vol. 121, pp. 1441-1448
 152. JORGENSEN, N.R., SCHWARZ, P., HOLME, I. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. In: *Respir Med*. 2007, vol. 101(1), pp. 177-185. ISBN 0954-6111 (Print)
0954-6111 (Linking).
 153. LAPPERRE, T.S., SONT, J.K., VAN SCHADEWIJK, A. et al. Smoking cessation and bronchial epithelial remodelling in COPD: a cross-sectional study. In: *Respir Res*. 2007, vol. 8, pp. 85. ISBN 1465-993X (Electronic)
1465-9921 (Linking).
 154. WANG, F., LIU, J., ZHANG, Y. et al. Association of Helicobacter pylori infection with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: a meta-analysis of 16 studies. In: *Infect Dis (Lond)*. 2015, vol. 47(9), pp. 597-603. ISBN 2374-4243 (Electronic).
 155. ALMAGRO, P., SORIANO, J.B., CABRERA, F.J. et al. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. In: *CHEST*. 2014, vol. 145(5), pp. 972-980. ISBN 0012-3692.
 156. WANG, L., GUAN, Y., LI, Y. et al. Association Between Chronic Respiratory Diseases and Helicobacter pylori: A Meta-Analysis. In: *Arch Bronconeumol*. 2015, vol. 51(6), pp. 273-278. ISBN 1579-2129 (Electronic)
0300-2896 (Linking).
 157. SZE, M.A., CHEN, Y.W., TAM, S. et al. The relationship between Helicobacter pylori seropositivity and COPD. In: *Thorax*. 2015, vol. 70(10), pp. 923-929. ISBN 1468-3296 (Electronic)
0040-6376 (Linking).
 158. SAMAREH FEKRI, M., HASHEMI BAJGANI, S.M., RASTI, A. et al. Detection of helicobacter pylori in bronchoalveolar lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease by real time polymerase chain reaction. In: *Jundishapur J Microbiol*. 2015, vol. 8(1), pp. e14551. ISBN 2008-3645 (Print)
2008-3645 (Linking).
 159. INGEBRIGTSEN, T.S., MAROTT, J.L., VESTBO, J. et al. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respirology*. 2015, vol. 20(1), pp. 101-107. ISBN 1440-1843 (Electronic)
1323-7799 (Linking).
 160. MAPEL, D.W., MARTON, J.P. Prevalence of renal and hepatobiliary disease, laboratory abnormalities, and potentially toxic medication exposures among persons with COPD. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013, vol. 8, pp. 127-134. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).

161. CHHABRA, S.K., DASH, D.J. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: causes and impacts. In: *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2014, vol. 56(2), pp. 93-104. ISBN 0377-9343 (Print) 0377-9343 (Linking).
162. MULLEROVA, H., SHUKLA, A., HAWKINS, A. et al. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. In: *BMJ Open.* 2014, vol. 4(12), pp. e006171. ISBN 2044-6055 (Electronic).
163. CASANOVA C., C.C., MARIN J. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD In: *Eur Respir J.* 2007, vol. 29, pp. 535-540
164. BURGEL, P.R., PAILLASSEUR, J.L., CAILLAUD, D. et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. In: *European Respiratory Journal.* 2010, vol. 36(3), pp. 531-539
165. MARSH, S.E., TRAVERS, J., WEATHERALL, M. et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. In: *Thorax.* 2008, vol. 63(9), pp. 761-767
166. FABBRI, L.M., CALVERLEY, P.M.A., IZQUIERDO-ALONSO, J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. In: *The Lancet.* vol. 374(9691), pp. 695-703. ISBN 0140-6736.
167. MIRAVITLLES, M., SOLER-CATALUÑA, J.J., CALLE, M. et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). In: *Primary Care Respiratory Journal.* 2013, vol. 22(1), pp. 117-121. ISBN 1471-4418 1475-1534.
168. CORLATEANU, A., MONTANARI, G., MATHIOUDAKIS, A.G. et al. Management of Stable COPD: An Update. In: *Current Respiratory Medicine Reviews.* 2013, vol. 9(6), pp. 352-359. ISBN 1573-398X/1875-6387.
169. MAHLER, D.A. Mechanisms and Measurement of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2006, vol. 3(3), pp. 234-238
170. NISHIMURA, K., IZUMI, T., TSUKINO, M. et al. Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD*. In: *CHEST.* 2002, vol. 121(5), pp. 1434-1440
171. PELLEGRINO, R., VIEGI, G., BRUSASCO, V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. In: *European Respiratory Journal.* 2005, vol. 26(5), pp. 948-968
172. CELLI, B.R. Pharmacological Therapy of COPD: Reasons for Optimism. In: *CHEST.* 2018, vol. ISBN 0012-3692.
173. MIHĂLȚAN, F. BPOC la frontiera dintre anii 2017 și 2018. In: *Pneumologia.* 2018, vol. 67(1), pp. 12-15
174. GROSS, N.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcome Measurements. In: *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2005, vol. 2(4), pp. 267-271
175. MIRAVITLLES, M., FERRER, M., PONT, À. et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. In: *Thorax.* 2004, vol. 59(5), pp. 387-395
176. AGUSTI, A., CALVERLEY, P., CELLI, B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. In: *Respiratory Research.* 2010, vol. 11(1), pp. 122. ISBN 1465-9921.

177. HURST, J.R., VESTBO, J., ANZUETO, A. et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *New England Journal of Medicine*. 2010, vol. 363(12), pp. 1128-1138
178. DECRAMER, M., CELLI, B., KESTEN, S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. In: *The Lancet*. 2009, vol. 374(9696), pp. 1171-1178. ISBN 0140-6736.
179. JENKINS, C., JONES, P., CALVERLEY, P. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. In: *Respiratory Research*. 2009, vol. 10(1), pp. 59. ISBN 1465-9921.
180. JONES, P.W., HARDING, G., BERRY, P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. In: *European Respiratory Journal*. 2009, vol. 34(3), pp. 648-654
181. ANTHONISEN N., M.J., WARREN C. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Ann Intern Med*. 1987, vol. 106, pp. 196-204
182. AARON, S.D., DONALDSON, G.C., WHITMORE, G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. In: *Thorax*. 2012, vol. 67(3), pp. 238-243
183. KOUTSOKERA, A., STOLZ, D., LOUKIDES, S. et al. Systemic Biomarkers in Exacerbations of COPD. In: *CHEST*. 2012, vol. 141(2), pp. 396-405
184. LAPPERRE T. S., S.-S.J.B., GOSMAN M. Dissociation of Lung Function and Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2004, vol. 170, pp. 499-504
185. JONES P., A.A. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Eur Respir J*. 2006, vol. 27, pp. 822-832
186. AZARISMAN M. S., A.F.M. The SAFE (SGRQ score, air-flow limitation and exercise tolerance) Index: a new composite score for the stratification of severity in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Postgrad Med J*. 2007, vol. 83, pp. 492-497
187. ROGLIANI, P., BRUSASCO, V., FABBRI, L. et al. Multidimensional approach for the proper management of a complex chronic patient with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2018, vol. 12(2), pp. 103-112. ISBN 1747-6348.
188. ESTEBAN C., Q.J.M., ABURTO M. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *Q J Med*. vol. 99, pp. 751-759
189. PUHAN, M.A., GARCIA-AYMERICH, J., FREY, M. et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. In: *The Lancet*. 2009, vol. 374(9691), pp. 704-711. ISBN 0140-6736.
190. JONES, R.C., DONALDSON, G.C., CHAVANNES, N.H. et al. Derivation and Validation of a Composite Index of Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009, vol. 180(12), pp. 1189-1195
191. ESTEBAN, C., QUINTANA, J.M., ABURTO, M. et al. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *QJM*. 2006, vol. 99(11), pp. 751-759. ISBN 1460-2725.
192. COTE, C., DORDELLY, L., CELLI, B. Impact of COPD Exacerbations on Patient-Centered Outcomes*. In: *CHEST*. 2007, vol. 131(3), pp. 696-704

193. IMFELD, S., BLOCH, K., WEDER, W. et al. The BODE Index After Lung Volume Reduction Surgery Correlates With Survival. In: *CHEST*. 2006, vol. 129(4), pp. 873-878
194. CELLI, B. Update on the Management of COPD. In: *CHEST*. 2008, vol. 133(6), pp. 1451-1462
195. MONTES DE OCA M., T.C., PEREZ-PADILLA R. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: The PLATINO study. In: *Respiratory Medicine*. 2008, vol. 102, pp. 642-650
196. SERGI G., C.A., SARA M. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiratory Medicine*. 2006 vol. 100, pp. 1918–1924
197. COTE C., C.B.R. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. In: *Eur Respir J*. 2005, vol. 26, pp. 630–636
198. KIAN-CHUNG O., E.A., SUAT-JIN L. A Multidimensional Grading System (BODE Index) as Predictor of Hospitalization for COPD. In: *Chest*. 2005, vol. 128, pp. 3810-3816
199. MARTINEZ F., F.G., CURTIS J. L., CRINER G. Predictors of Mortality in Patients with Emphysema and Severe Airflow Obstruction. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, vol. 173, pp. 1326-1334
200. CELLI, B. Change in the BODE Index Reflects Disease Modification in COPD Lessons From Lung Volume Reduction Surgery. In: *Chest*. 2006, vol. 129, pp. 835-836
201. COTE C., D.L.J., CELLI B.R. Impact of COPD Exacerbations on Patient-Centered Outcomes. In: *Chest*. 2007, vol. 131, pp. 696-704
202. VAN DIJK, W., VAN DEN BEMT, L., SASKIA VAN DEN HAAK, R. et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. In: *Respiratory Research*. 2011, vol. 12(1), pp. 151. ISBN 1465-9921.
203. PINTO, L.M., ALGHAMDI, M., BENEDETTI, A. et al. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. In: *Respiratory Research*. 2015, vol. 16(1), pp. 50. ISBN 1465-993X.
204. AGUSTÍ, A. Phenotypes and Disease Characterization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Toward the Extinction of Phenotypes? In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2013, vol. 10(Supplement), pp. S125-S130
205. AGUSTÍ, A., CELLI, B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterisation. In: *European Respiratory Journal*. 2011, vol. 38(4), pp. 749-751
206. FANER, R., TAL-SINGER, R., RILEY, J.H. et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers. In: *Thorax*. 2014, vol. 69(7), pp. 666-672
207. MIRAVITLLES, M., CALLE, M., SOLER-CATALUNA, J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. In: *Arch Bronconeumol*. 2012, vol. 48, pp. 86-98
208. AMBROSINO, N., *COPD as a Systemic disease*.
209. MIRAVITLLES, M., VOGELMEIER, C., ROCHE, N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. In: *European Respiratory Journal*. 2016, vol. 47(2), pp. 625-637
210. AGUSTI, A., CALVERLEY, P.M., CELLI, B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. In: *Respiratory Research*. 2010, vol. 11(1), pp. 122. ISBN 1465-993X.

211. MIRNEZAMI , R., NICHOLSON , J., DARZI , A. Preparing for Precision Medicine. In: *New England Journal of Medicine*. 2012, vol. 366(6), pp. 489-491
212. HURST , J.R., VESTBO , J., ANZUETO , A. et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *New England Journal of Medicine*. 2010, vol. 363(12), pp. 1128-1138
213. BENFANTE, A., SORINO, C., SCICHILONE, N. The asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): hype or reality? That is a curiosity for the media or an opportunity for physicians? In: *Shortness of Breath*. 2014, vol. 3, pp. 165-174
214. CHRISTENSON, S.A., STEILING, K., VAN DEN BERGE, M. et al. Asthma–COPD Overlap. Clinical Relevance of Genomic Signatures of Type 2 Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015, vol. 191(7), pp. 758-766. ISBN 1073-449X
1535-4970.
215. HAN, M.K., AGUSTI, A., CALVERLEY, P.M. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010, vol. 182(5), pp. 598-604
216. CALVERLEY, P.M.A., RABE, K.F., GOEHRING, U.-M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. In: *The Lancet*. 2009, vol. 374(9691), pp. 685-694. ISBN 0140-6736.
217. FABBRI, L.M., CALVERLEY, P.M.A., IZQUIERDO-ALONSO, J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. In: *The Lancet*. 2009, vol. 374(9691), pp. 695-703. ISBN 0140-6736.
218. SILVERMAN , E.K., SANDHAUS , R.A. Alpha1-Antitrypsin Deficiency. In: *New England Journal of Medicine*. 2009, vol. 360(26), pp. 2749-2757
219. DOBNHOEST, A.C. RESPIRATORY INSUFFICIENCY. In: *The Lancet*. 1955, vol. 265(6876), pp. 1185-1187. ISBN 0140-6736.
220. MIRAVITLLES, M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD. In: *Respiratory Medicine*. 2011, vol. 105(8), pp. 1118-1128. ISBN 0954-6111.
221. KIM, V., CRINER, G.J. The Chronic Bronchitis Phenotype in COPD: Features and Implications. In: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2015, vol. 21(2), pp. 133-141. ISBN 1070-5287
1531-6971.
222. BURGEL, P.-R. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? In: *European Respiratory Journal*. 2012, vol. 40(1), pp. 4-6
223. CAZZOLA, M., CALZETTA, L., ROGLIANI, P. et al. The Challenges of Precision Medicine in COPD. In: *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2017, vol., pp. 1-11. ISBN 1179-2000.
224. LEE, J.S., HUH, J.W., CHAE, E.J. et al. Response patterns to bronchodilator and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2012, vol. 32(1), pp. 12-18. ISBN 1475-097X.
225. SUBRAMANIAN, D.R., GUPTA, S., BURGGRAF, D. et al. Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. In: *European Respiratory Journal*. 2016, vol. 48(1), pp. 92-103

226. FUJIMOTO, K., KITAGUCHI, Y., KUBO, K. et al. Clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease phenotypes classified using high-resolution computed tomography. In: *Respirology*. 2006, vol. 11(6), pp. 731-740. ISBN 1440-1843.
227. THO, N.V., OGAWA, E., TRANG, L.T.H. et al. A Mixed Phenotype of Airway Wall Thickening and Emphysema Is Associated with Dyspnea and Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2015, vol. 12(7), pp. 988-996
228. REID, L., The pathology of emphysema. 1967: Lloyd-Luke London.
229. BASTOS, H.N.E., NEVES, I., REDONDO, M. et al. Influence of emphysema distribution on pulmonary function parameters in COPD patients. In: *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2015, vol. 41(6), pp. 489-495. ISBN 1806-3713 1806-3756.
230. STOCKLEY, R.A. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Phenotypes and Quality of Life. In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2016, vol. 13(Supplement_4), pp. S332-S335
231. STOCKLEY, R.A. Alpha1-antitrypsin Review. In: *Clinics in Chest Medicine*. 2014, vol. 35(1), pp. 39-50. ISBN 0272-5231.
232. GREEN, C.E., VAYALAPRA, S., HAMPSON, J.A. et al. PiSZ alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. In: *Thorax*. 2015, vol. 70(10), pp. 939-945
233. SAPEY, E., STOCKLEY, R.A. COPD exacerbations · 2: Aetiology. In: *Thorax*. 2006, vol. 61(3), pp. 250-258
234. CAZZOLA, M., MACNEE, W., MARTINEZ, F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. In: *European Respiratory Journal*. 2008, vol. 31(2), pp. 416-469
235. BAFADHEL, M., MCKENNA, S., TERRY, S. et al. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011, vol. 184(6), pp. 662-671. ISBN 1073-449X.
236. TASHKIN, D.P. Variations in FEV1 decline over time in chronic obstructive pulmonary disease and its implications. In: *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013, vol. 19(2), pp. 116-124. ISBN 1070-5287.
237. CERVERI, I., CORSICO, A.G., GROSSO, A. et al. The Rapid FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Predominant Emphysema: A Longitudinal Study. In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013, vol. 10(1), pp. 55-61. ISBN 1541-2555.
238. FABBRI, L.M., RABE, K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? In: *The Lancet*. vol. 370(9589), pp. 797-799. ISBN 0140-6736.
239. CELLI, B.R., LOCANTORE, N., YATES, J. et al. Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012, vol. 185(10), pp. 1065-1072
240. SIEDLINSKI, M., CHO, M.H., BAKKE, P. et al. Genome-wide association study of smoking behaviors in COPD patients. In: *Thorax*. 2011, vol. 66(10), pp. 894-902. ISBN 0040-6376 1468-3296.
241. CORLATEANU, A., COVANTEV, S., MATHIOUDAKIS, A.G. et al. Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary

- Disease. In: *Respiratory Investigation*. 2016, vol. 54(6), pp. 387-396. ISBN 2212-5345.
242. DIVO, M., COTE, C., TORRES, J.P.D. et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012, vol. 186(2), pp. 155-161
 243. NUSSBAUMER-OCHSNER, Y., RABE, K.F. Systemic Manifestations of COPD. In: *Chest*. 2011, vol. 139(1), pp. 165-173. ISBN 0012-3692.
 244. MAKRIS, D., PARASKAKIS, E., KORAKAS, P. et al. Exhaled Breath Condensate 8-Isoprostane, Clinical Parameters, Radiological Indices and Airway Inflammation in COPD. In: *Respiration*. 2008, vol. 75(2), pp. 138-144. ISBN 0025-7931.
 245. FABBRI, L.M., BOYD, C., BOSCHETTO, P. et al. How to Integrate Multiple Comorbidities in Guideline Development. In: *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2012, vol. 9(5), pp. 274-281
 246. MIRAVITLLES, M., SOLER-CATALUÑA, J.J., CALLE, M. et al. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. In: *European Respiratory Journal*. 2013, vol. 41(6), pp. 1252-1256
 247. SIMIŁOWSKI T., A.A., MACNEE W. . The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. In: *Eur Respir J*. 2006, vol. 27, pp. 390–396
 248. JOHN M., H.S., DOEHNER W. Anemia and Inflammation in COPD. In: *Chest*. 2005, vol. 127, pp. 825–829
 249. BARNES, P.J. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, vol. 174(3), pp. 240-243; discussion 243-244. ISBN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking).
 250. RHEE, C.K., YOON, H.K., YOO, K.H. et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In: *COPD*. 2014, vol. 11(2), pp. 163-170. ISBN 1541-2563 (Electronic) 1541-2563 (Linking).
 251. GERHARDSSON DE VERDIER, M., ANDERSSON, M., KERN, D.M. et al. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome: Doubled Costs Compared with Patients with Asthma Alone. In: *Value Health*. 2015, vol. 18(6), pp. 759-766. ISBN 1524-4733 (Electronic) 1098-3015 (Linking).
 252. KRAFT, M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, vol. 174(3), pp. 238-240; discussion 243-234. ISBN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking).
 253. TZORTZAKI, E.G., PROKLOU, A., SIAFAKAS, N.M. Asthma in the Elderly: Can We Distinguish It from COPD? In: *J Allergy (Cairo)*. 2011, vol. 2011, pp. 843543. ISBN 1687-9791 (Electronic) 1687-9783 (Linking).
 254. AL-KASSIMI, F.A., ABBA, A.A., AL-HAJJAJ, M.S. et al. Asthma masquerading as chronic obstructive pulmonary disease: a study of smokers fulfilling the GOLD definition of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respiration*. 2011, vol. 82(1), pp. 19-27. ISBN 1423-0356 (Electronic) 0025-7931 (Linking).

255. REDDEL, H.K. Treatment of overlapping asthma-chronic obstructive pulmonary disease: Can guidelines contribute in an evidence-free zone? In: *J Allergy Clin Immunol*. 2015, vol. 136(3), pp. 546-552. ISBN 1097-6825 (Electronic)
0091-6749 (Linking).
256. GIBSON, P.G.,SIMPSON, J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? In: *Thorax*. 2009, vol. 64(8), pp. 728-735. ISBN 1468-3296 (Electronic)
0040-6376 (Linking).
257. CHATKIN, J.M.,DULLIUS, C.R. The management of asthmatic smokers. In: *Asthma Research and Practice*. 2016, vol. 2(1), pp. 10. ISBN 2054-7064.
258. GUERRIERO, M., CAMINATI, M., PAIANO, S. et al. The prevalence of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS) in a Northern Italy general population sample. In: *European Respiratory Journal*. 2015, vol. 46(suppl 59)
259. BARRECHEGUREN, M., ROMAN-RODRIGUEZ, M.,MIRAVITLLES, M. Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015, vol. 10, pp. 1745-1752. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).
260. CAZZOLA, M.,ROGLIANI, P. Do we really need asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? In: *J Allergy Clin Immunol*. 2016, vol. ISBN 1097-6825 (Electronic)
0091-6749 (Linking).
261. AGUSTI, A., BEL, E., THOMAS, M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. In: *European Respiratory Journal*. 2016, vol. 47(2), pp. 410-419
262. KOSTIKAS, K., CLEMENS, A.,PATALANO, F. The asthma-COPD overlap syndrome: do we really need another syndrome in the already complex matrix of airway disease? In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, vol. 11, pp. 1297-1306. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).
263. VANFLETEREN, L.E.G.W., KOCKS, J.W.H., STONE, I.S. et al. Moving from the Oslerian paradigm to the post-genomic era: are asthma and COPD outdated terms? In: *Thorax*. 2014, vol. 69(1), pp. 72-79
264. AGUSTI, A., ANTO, J.M., AUFFRAY, C. et al. Personalized respiratory medicine: exploring the horizon, addressing the issues. Summary of a BRN-AJRCCM workshop held in Barcelona on June 12, 2014. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2015, vol. 191(4), pp. 391-401. ISBN 1535-4970 (Electronic)
1073-449X (Linking).
265. RITCHIE, M.D., DE ANDRADE, M.,KUIVANIEMI, H. The foundation of precision medicine: integration of electronic health records with genomics through basic, clinical, and translational research. In: *Frontiers in Genetics*. 2015, vol. 6, pp. 104. ISBN 1664-8021.
266. GOH, K.-I., CUSICK, M.E., VALLE, D. et al. The human disease network. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007, vol. 104(21), pp. 8685-8690
267. AGUSTI, A., SOBRADILLO, P.,CELLI, B. Addressing the Complexity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011, vol. 183(9), pp. 1129-1137

268. REYFMAN, P.A., WASHKO, G.R., DRANSFIELD, M.T. et al. Defining Impaired Respiratory Health. A Paradigm Shift for Pulmonary Medicine. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018, vol. 198(4), pp. 440-446
269. HOUBEN-WILKE, S., AUGUSTIN, I.M., VERCOULEN, J.H. et al. COPD stands for complex obstructive pulmonary disease. In: *European Respiratory Review*. 2018, vol. 27(148)
270. O'REILLY, J., JONES, M.M., PARNHAM, J. et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. In: *BMJ*. 2010, vol. 340
271. SESTINI, P., RENZONI, E., ROBINSON, S. et al. Short-acting beta2-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002, vol. (3). ISBN 1465-1858.
272. CALZETTA, L., MATERA, M.G., ROGLIANI, P. et al. Dual LABA/LAMA bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease: why, when, and how. In: *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2018, vol. 12(4), pp. 261-264. ISBN 1747-6348.
273. LIPSON, D.A., BARNHART, F., BREALEY, N. et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. In: *New England Journal of Medicine*. 2018, vol. 378(18), pp. 1671-1680
274. CALVERLEY, P.M.A., SCOTT, S. Is Airway Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) a Risk Factor for Cardiovascular Events? In: *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006, vol. 3(4), pp. 233-242. ISBN 1541-2555.
275. HUIART, L., ERNST, P., RANOUIL, X. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. In: *European Respiratory Journal*. 2005, vol. 25(4), pp. 634-639
276. MATHIOUDAKIS, A.G., AMANETOPOULOU, S.G., GIALMANIDIS, I.P. et al. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: Aggravating or beneficial? In: *Respirology*. 2013, vol. 18(1), pp. 147-153. ISBN 1440-1843.
277. BATEMAN, E.D., RABE, K.F., CALVERLEY, P.M.A. et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. In: *European Respiratory Journal*. 2011, vol. 38(3), pp. 553-560
278. HERATH, S.C., POOLE, P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, vol. (11). ISBN 1465-1858.
279. MIRAVITLLES, M., SOLER-CATALUÑA, J.J., CALLE, M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. vol. 53(6), pp. 291-356. ISBN 15792129.
280. CORLATEANU, A., COVANTEV, S., MATHIOUDAKIS, A.G. et al. Asthma-Chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current evidence and future research directions. In: *COPD Research and Practice*. 2017, vol. 3(1), pp. 6. ISBN 2054-9040.
281. RODRIGUEZ-ROISIN R., R.C., ANZUETO A, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Executive Summary. www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=

- 2&l2 = 1&intId = 996 Date last updated: January 2008. Date last accessed: November 7, 2008. 94.
282. AMBROSINO N., S.G. Dyspnoea and its measurement. In: *Breathe*. 2004, vol. 1, pp. 101-107
 283. BAUSEWEIN C., F.M., BOOTH S. Measurement of breathlessness in advanced disease: A systematic review. In: *Respiratory Medicine*. 2007, vol. 101, pp. 399-410
 284. BOOTH S., D.D., Dyspnoea in advanced disease. 2005, Oxford. 272.
 285. CHARLSON ME, P.P., ALES K. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. In: *J Chronic Dis*. 1987, vol. 40, pp. 373-383
 286. PUTNAM KG, B.D., FISHMAN P. Chronic disease score as a predictor of hospitalization. In: *Epidemiology*. 2002, vol. 13, pp. 340-346
 287. HANKINSON J., O.J., FEDAN K. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, vol. 159, pp. 179-187
 288. PELLEGRINO R., V.G., BRUSASCO V., CRAPO R. ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING: Interpretative strategies for lung function tests. In: *Eur Respir J*. 2005, vol. 26 pp. 948-968
 289. CRAPO R., C.R., ALLAN P. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2002, vol. 166, pp. 111-117
 290. SOLER-CATALUÑA, J.J., MARTÍNEZ-GARCÍA, M.Á., SÁNCHEZ, L.S. et al. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. In: *Respiratory Medicine*. 2009, vol. 103(5), pp. 692-699. ISBN 0954-6111.
 291. SUNDH, J., JANSON, C., LISSPERS, K. et al. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. In: *Primary Care Respiratory Journal*. 2012, vol. 21, pp. 295
 292. ALMAGRO, P., SORIANO, J.B., CABRERA, F.J. et al. Short- and Medium-term Prognosis in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation. In: *CHEST*. vol. 145(5), pp. 972-980. ISBN 0012-3692.
 293. MOLEN VAN DER T., W.B., SCHOKKER S., TEN HACKEN N. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. In: *Health Qual Life Outcomes*. 2003, vol. 1, pp. 1-13
 294. JONES P.W, Q.F.H., BAVEYSTOCK C. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St.George's Respiratory Questionnaire In: *Am Rev Respir Dis*. 1992, vol. 145, pp. 1321-1327
 295. DE AMORIM, R.C. Feature Relevance in Ward's Hierarchical Clustering Using the L p Norm. In: *Journal of Classification*. 2015, vol. 32(1), pp. 46-62. ISBN 1432-1343.
 296. MATHIOUDAKIS, A.G., CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU, V., CORLATEANU, A. et al. (2016) Serum procalcitonin to guide antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. PROSPERO International prospective register of systematic reviews., CRD42016036938.
 297. LIBERATI, A., ALTMAN, D.G., TETZLAFF, J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In: *Ann Intern Med*. 2009, vol. 151(4), pp. W65-94. ISBN 1539-3704 (Electronic)

- 0003-4819 (Linking).
298. HIGGINS, J.P.T., ALTMAN, D.G., STERNE, J.A.C., *Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0*, J.P.T. Higgins and S. Green, Editors. 2011, The Cochrane Collaboration.
 299. BALSHEM, H., HELFAND, M., SCHUNEMANN, H.J. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. In: *J Clin Epidemiol*. 2011, vol. 64(4), pp. 401-406. ISBN 1878-5921 (Electronic)
- 0895-4356 (Linking).
300. WEDZICHA, J.A., WILKINSON, T. Impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patients and payers. In: *Proc Am Thorac Soc*. 2006, vol. 3(3), pp. 218-221. ISBN 1546-3222 (Print)
- 1546-3222 (Linking).
301. BAFADHEL, M., MCKENNA, S., TERRY, S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, vol. 184(6), pp. 662-671. ISBN 1535-4970 (Electronic)
- 1073-449X (Linking).
302. VESTBO, J., HURD, S.S., AGUSTI, A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. In: *Am J Respir Crit Care Med*. 2013, vol. 187(4), pp. 347-365. ISBN 1535-4970 (Electronic)
- 1073-449X (Linking).
303. LOPEZ-CAMPOS, J.L., HARTL, S., POZO-RODRIGUEZ, F. et al. Antibiotic Prescription for COPD Exacerbations Admitted to Hospital: European COPD Audit. In: *PLoS One*. 2015, vol. 10(4), pp. e0124374. ISBN 1932-6203 (Electronic)
- 1932-6203 (Linking).
304. LLOR, C., BJERRUM, L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. In: *Ther Adv Drug Saf*. 2014, vol. 5(6), pp. 229-241. ISBN 2042-0986 (Print)
- 2042-0986 (Linking).
305. FALLY, M., CORTI, C., FABRICIUS-BJERRE, A. et al. *Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotics in COPD exacerbation: A quasi-randomised control trial*. 2015 [cited 46; no pagination]. Available from: http://erj.ersjournals.com/content/46/suppl_59/OA4752
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=72108317>.
 306. LIU, S.S., ZHANG, Y.B. The value of serum procalcitonin level in guiding the use of antibiotic in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chinese Journal of Antibiotics*. 2015, vol. 40((Liu, Zhang) Cadres Institute of Respiratory Diseases, Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China), pp. 459-463. ISBN 1001-8689.
 307. NANGIA, V., GANDHI, K. *Use of procalcitonin to guide the antibiotic therapy in patients with an acute exacerbation of COPD in a resource-limited setting: A case-control study*. 2012 [cited 18 (Nangia, Gandhi) DelhiIndia]; 64]. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=70822262>.

308. VERDURI, A., LUPPI, F., D'AMICO, R. et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. In: *PloS one*. 2015, vol. 10(3), pp. e0118241
309. CHRIST-CRAIN, M., JACCARD-STOLZ, D., BINGISSER, R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. In: *Lancet (London, England)*. 2004, vol. 363(9409), pp. 600-607. ISBN 1474-547X.
310. KRISTOFFERSEN, K.B., SØGAARD, O.S., WEJSE, C. et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009, vol. 15(5), pp. 481-487
311. SCHUETZ, P., CHRIST-CRAIN, M., THOMANN, R. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. In: *JAMA*. 2009, vol. 302(10), pp. 1059-1066. ISBN 1538-3598.
312. FAN, V.S., GHARIB, S.A., MARTIN, T.R. et al. COPD disease severity and innate immune response to pathogen-associated molecular patterns. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, vol. 11, pp. 467-477. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).
313. AARON, S.D., VANDEMHEEN, K.L., HEBERT, P. et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. In: *N Engl J Med*. 2003, vol. 348(26), pp. 2618-2625. ISBN 1533-4406 (Electronic)
0028-4793 (Linking).
314. NIEWOEHRNER, D.E., ERBLAND, M.L., DEUPREE, R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. In: *N Engl J Med*. 1999, vol. 340(25), pp. 1941-1947. ISBN 0028-4793 (Print)
0028-4793 (Linking).
315. AGUSTI, A., BEL, E., THOMAS, M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. In: *Eur Respir J*. 2016, vol. 47(2), pp. 410-419. ISBN 1399-3003 (Electronic)
0903-1936 (Linking).
316. FALSEY, A.R., BECKER, K.L., SWINBURNE, A.J. et al. Utility of serum procalcitonin values in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a cautionary note. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012, vol. 7, pp. 127-135. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).
317. CHANG, C.H., TSAO, K.C., HU, H.C. et al. Procalcitonin and C-reactive protein cannot differentiate bacterial or viral infection in COPD exacerbation requiring emergency department visits. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015, vol. 10, pp. 767-774. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).
318. BAFADHEL, M., HALDAR, K., BARKER, B. et al. Airway bacteria measured by quantitative polymerase chain reaction and culture in patients with stable COPD: relationship with neutrophilic airway inflammation,

- exacerbation frequency, and lung function. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015, vol. 10, pp. 1075-1083. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).
319. SHIMIZU, K., YOSHII, Y., MOROZUMI, M. et al. Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. In: *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015, vol. 10, pp. 2009-2016. ISBN 1178-2005 (Electronic)
1176-9106 (Linking).

Scorul pentru evaluarea dispneei MRC (*Medical Research Council*)

Scorul MRC (*Medical Research Council*)

gradul 0 - fără dispnee

gradul 1 - dispnee la eforturi mari

gradul 2 - dispnee la alergat pe suprafețe plane sau la urcarea unui deal cu pantă mică

gradul 3 - mers mai încet decât persoanele de aceeași vârstă pe suprafețe plane

gradul 4 - oprirea pentru a facilita respirația după parcurgerea a 100 m

gradul 5 - dispnee prea marcată pentru a putea părăsi casa sau când se efectuează activități curente

Calcularea scorului Epworth

Pacienții sunt rugați să dea o notă pe o scară de la 0 la 3 în legătură cu ușurința de a adormi sau a atipi în timpul zilei în anumite situații: niciodată = 0; rareori = 1; des = 2; foarte des = 3

Întrebările din scala de somnolență Epworth:

- citind o carte sau un ziar
- privind la televizor
- stând într-un loc public
- stând și relaxându-se atunci când condițiile permit
- odihnindu-se după masa de pranz fără consum de alcool sau alte băuturi
- așezat și discutind cu cineva
- în mașina oprită în trafic pentru câteva minute
- în mașină, ca pasager, călătorind pentru mai mult de o oră

După evaluarea acestui ultim grup de întrebări vom subdivide pacienții în:

- nesemnificativ: punctaj total <8
- la limită: punctaj total între 8 și 10
- semnificativ: punctaj total mai mare de 10

ACTE DE IMPLEMENTARE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
DE FTIZIOPNEUMOLOGIE
"CHIRIL DRAGANIUC"



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR
AND SOCIAL PROTECTION OF THE
REPUBLIC OF MOLDOVA
PUBLIC MEDICAL SANITARY
INSTITUTE OF
PHTHISIOPNEUMOLOGY
"CHIRIL DRAGANIUC"

MD-2025, Republica Moldova,
municipiul Chișinău str. Constantin Viranav 13
tel +373 22 572 200, fax + 373 22 572 205
e-mail ifp@ims.md

MD-2025, Republic of Moldova
13, Constantin Viranav, street, Chisinau
tel +373 22 572 200, fax + 373 22 572 205
e-mail ifp@ims.md

03.04.2019 nr. 04-2/318

APROB
Director IMSP IFP Chiril Draganiuc
Alexandru Sofia

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare** Aplicarea algoritmului diagnostic și de evaluare la pacienții cu BPOC la nivel de spital.
2. **De către cine a fost propusă** Corlăteanu Alexandru conf., univ., dr.șt.med., Botnaru Victor prof., univ., dr.hab.șt.med.
3. **Unde a fost implementată** Secția Consultativă, IMSP IFP Chiril Draganiuc
4. **Anul implementării** 2016-2017
5. **Rezultatele folosirii metodei** Ameliorarea conduitei pacienților cu BPOC utilizând algoritmul complex de evaluare multilaterală a BPOC prin apreciere mai multor variabile clinice, funcționale, calității vieții, comorbidități, fapt ce a permis determinarea mai exactă a riscului de exacerbări BPOC cu stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți
6. **Este recomandată** de a fi aplicată pentru optimizarea managementului pacienților adulți cu BPOC la nivelul etapei de spital.

Persoana responsabilă de implementare
Secția Consultativă, IMSP IFP Chiril Draganiuc
David Aliona, dr.șt.med.



David

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

INSTITUTUL
DE FTIZIOPNEUMOLOGIE
"CHIRIL DRAGANIUC"



MINISTRY OF HEALTH, LABOUR
AND SOCIAL PROTECTION OF THE
REPUBLIC OF MOLDOVA

PUBLIC MEDICAL SANITARY

INSTITUTE OF
PHTHISIOPNEUMOLOGY
"CHIRIL DRAGANIUC"

MD-2025, Republica Moldova,
municipiul Chișinău str. Constantin Vîrnav 13
tel +373 22 572 200, fax + 373 22 572 205
e-mail ifp@ms.md

MD-2025, Republic of Moldova
13, Constantin Vîrnau, street, Chisinau
tel +373 22 572 200, fax + 373 22 572 205
e-mail ifp@ms.md

03.04.2019 nr. 012/317

APROB
Director IMSP IFP Chiril Draganiuc
Alexandru Sofia

ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ

1. **Denumirea propunerii de implementare** Aplicarea algoritmului diagnostic și de evaluare la pacienții cu BPOC la nivel de spital.
2. **De către cine a fost propusă** Corlăteanu Alexandru conf., univ., dr.șt.med., Botnaru Victor prof., univ., dr.hab.șt.med.
3. **Unde a fost implementată** Secția Ftiziopneumologie 3, IMSP IFP Chiril Draganiuc
4. **Anul implementării** 2016-2017
5. **Rezultatele folosirii metodei** Ameliorarea conduitei pacienților cu BPOC utilizând algoritmul complex de evaluare multilaterală a BPOC prin apreciere mai multor variabile clinice, funcționale, calității vieții, comorbidități, fapt ce a permis determinarea mai exactă a riscului de exacerbări BPOC cu stratificare mai exactă a categoriilor de pacienți
6. **Este recomandată** de a fi aplicată pentru optimizarea managementului pacienților adulți cu BPOC la nivelul etapei de spital.



Persoana responsabilă de implementare
Secția Ftiziopneumologie 3, IMSP IFP Chiril Draganiuc
Rusu Doina dr.șt.med., conf.univ.

Victor Botnaru
Șef Disciplină Pneumologie și Alergologie
dr.hab.șt.med.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD-2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel.: +373 022 72-82-86, 022 40-36-00, 022 40-35-55. Fax: +373 022 72-90-33,
<http://www.scr.md>, info@scr.md

Nr. 11/648 din 08.04.2019



Aprob
Director IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Anatol CIUBOTARU
08.04 2019

ACT DE IMPLEMENTARE PRACTICĂ

1. Denumirea propunerii de implementare Aplicarea algoritmului diagnostic :
de evaluare la pacienții cu BPOC la nivel de spital.

2. De către cine a fost propusă Corlăteanu Alexandru conf., univ., dr.șt.med
Botnaru Victor prof., univ., dr.hab.șt.med.

3. Unde a fost implementată Secția Terapie generală cu alergologie, IMSP SCR
Timofei Moșneaga

4. Anul implementării 2016-2017

5. Rezultatele folosirii metodei Ameliorarea conduitei pacienților cu BPOC
utilizând algoritmul complex de evaluare multilaterală a BPOC prin apreciere a
multor variabile clinice, funcționale, calității vieții, comorbidități, fapt ce a permis
determinarea mai exactă a riscului de exacerbări BPOC cu stratificare mai exactă
categoriilor de pacienți

6. Este recomandată de a fi aplicată pentru optimizarea managementului
pacienților adulți cu BPOC la nivelul etapei de spital.

Persoana responsabilă de implementare
Secția Terapie generală cu alergologie, IMSP SCR Timofei Moșneaga
Dr. Moisei Veceslav

Victor Botnaru
Șef Disciplină Pneumologie și Alergologie
dr.hab.șt.med.



MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel.: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, contact@usmf.md, www.usmf.md

15.04.2019 nr. 03-984

la nr. _____ din _____

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare** Aplicarea în cursul procesului de instruire a studenților, rezidenților și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Disciplinei Pneumologie și Alergologie a rezultatelor tezei “Bronhopneumopatia obstructivă cronică în abordare multidimensională”.
2. **De către cine a fost propusă** Corlăteanu Alexandru conf., univ., dr.șt.med., Botnaru Victor prof., univ., dr.hab.șt.med.
3. **Unde a fost implementată** Disciplina Pneumologie și Alergologie, USMF “Nicolae Testemițanu”
4. **Rezultatele folosirii metodei** Temele ce vizează rezultatele tezei privind aspectele de conduită ale pacienților cu BPOC, obținute în cadrul cercetării sunt incluse în programele analitice ale cursului de pneumologie ale studenților anul IV și anul VI, a medicilor rezidenți și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Disciplinei Pneumologie și Alergologie dedicate infecțiilor de căi respiratorii.
5. **Este recomandată** de a fi aplicată în cadrul instruirii studenților, rezidenților și a medicilor la cursurile de Educație Medicală Continuă în cadrul Disciplinei Pneumologie și Alergologie.

Prim-prorector, prorector pentru activitate didactică

Profesor universitar, dr.hab.șt.med.



Olga Cernetchi



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

CERTIFICAT

DE INREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR SI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OŞ NR. 5611

DIN 19.05.2017

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
şi drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor şi drepturile conexe



Director General

CHIŞINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 5611

Data înregistrării: 13.04.2017

Numărul cererii: 353

Denumirea obiectului: „Estimarea probabilității survenirii complicațiilor
postoperatorii la pacienții cu apnee obstructivă de somn”

Autori:

Ambrosii Tatiana **IDNP:**

Șandru Serghei **IDNP:**

Corlăteanu Alexandru **IDNP:**

Ciocanu Mihail **IDNP:**

Cobîleşchi Serghei **IDNP:**

Rojnoveanu Gheorghe **IDNP:**

Beli Adrian **IDNP:**

Sîrcu Victoria **IDNP:**

Titularii drepturilor patrimoniale:

Instituția Medico-Sanitară Publică "INSTITUTUL DE MEDICINĂ

URGENTĂ" **IDNO:** 1003600152606

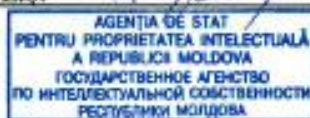
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "NICOLAE TESTEMIȚANU"

din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.



Șef Direcție Drept de Autor





REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,
M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „IMPLEMENTAREA TESTELOR SCREENING PENTRU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN ÎN CADRUL EXAMENULUI PREOPERATOR”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELÎI A., dr. hab. în șt. med., conf. univ., ȘIRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** Prevalența reală a AOS la pacientul de profil chirurgical, precizată în funcție de tipul de chirurgie este, deocamdată necunoscută, datele de literatură raportând valori extrem de variate. Majoritatea pacienților cu apnee de somn sunt nediagnosticsați, prin urmare nu se cunoaște de prezența acestui sindrom în timpul intervenției. Acești pacienți se află în categoria de risc pentru complicații perioperatorii. Chestionarele de screening ca Berlin, STOP-BANG sau ASA checklist sunt ușor de îndeplinit preoperator și au fost demonstrate că identifică pacienții cu risc înalt de apnee obstructivă de somn.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Dintre toate chestionarele testate, chestionarul Berlin și STOP-BANG au prezentat performanțele cele mai bune. Utilizarea clinică, în regim screening și în cadrul consultației de anestezie a chestionarului Berlin pare a fi ceva mai dificilă și mai de lungă durată, decât a chestionarului STOP-BANG. Însă, capacitățile actuale ale tehnologiilor informaționale, precum și disponibilitatea și accesibilitatea înaltă a dispozitivelor electronice portabile (smartfoane, tablete) permit utilizarea unei versiuni informatizate a chestionarului Berlin, cu calculul automat al scorului de risc, ceea ce anulează, practic, dezavantajele formei tipărite. În caz contrar, chestionarul STOP-BANG, cu toate că prezintă o performanță ușor redusă, comparativ cu Berlin, ar fi mai simplu și mai acceptat de clinicieni în versiunea lui tipărită. Este important de identificat acești pacienți ca prin urmare de urmat o îngrijire perioperatorie corespunzătoare.

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă


COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „UTILIZAREA MODELULUI PROBABILISTIC PENTRU ESTIMAREA PROBABILITĂȚII SURVENIRII A COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELII A., dr. hab. în șt. med., conf. univ., SÎRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** În analiza regresiei logistice au fost incluse 11 variabile demografice și clinice, asociate cu dezvoltarea complicațiilor și evenimentelor postoperatorii la pacienții cu apnee obstructivă de somn, depistate în cadrul evaluării OR. În urma efectuării analizei regresiei logistice multiple, care a luat în considerație interacțiunea dintre factorii studiați independent au fost stabilite drept relevante următoarele variabile: vârsta mai mare de 50 de ani, prezența HTA ca comorbiditate și IMC mai mare de 35 kg/m², au fost asociate cu complicații cardiovasculare postoperatorii în populația studiată. Astfel, probabilitatea dezvoltării complicațiilor cardiovasculare la pacientul cu AOS la care sunt prezente toate variabilele nominalizate este egală cu 0,802 sau 80,2%.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** În poseda datelor limitate privind apnea obstructivă de somn ca factor de risc independent perioperator, putem afirma că pacienții cu AOS sunt în categoria cu risc crescut de a dezvolta complicații severe perioperatorii. Prin urmare, identificarea și gestionarea optimă perioperatorie a pacienților cu apnee obstructivă de somn este obligatorie. Pentru estimarea cât mai exactă a probabilității survenirii a complicațiilor postoperatorii la pacienții cu apnee obstructivă de somn este recomandat utilizarea modelului probabilistic elaborate: $y = -2,046 + (x_1 \times 1) + (x_2 \times 1) + \dots + (x_n \times 1)$, $y = 1,401$, x - variabile de prognostic independente, $P = \frac{2,718^{1,401}}{1 + 2,718^{1,401}}$.

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC PENTRU COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELÎI A., dr. hab. în șt. med., conf. univ. ȘÎRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** Majoritatea pacienților cu AOS nu sunt diagnosticați la internare și astfel intră în categoria de risc sporit pentru complicații perioperatorii. Pentru identificarea precoce a persoanelor cu AOS, au fost cercetați o serie de factorii de risc. Au fost identificați factorii de risc pentru pacienții cu apnee obstructivă de somn beneficiari de intervenții chirurgicale precum și factorii de risc, care contribuie la apariția complicațiilor perioperatorii și a evenimentelor adverse.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Factorii de risc au un impact diferit față de complicațiile și evenimentele adverse postoperatorii. Factorii de risc cu cel mai înalt impact asupra apariției complicațiilor și evenimentelor adverse postoperatorii au fost: risc crescut de apnee obstructivă de somn identificat prin intermediul chestionarului Berlin, prezența hipertensiunii arteriale, vârsta > 50 ani și circumferința abdomenului > 100 cm. AOS are impact economic negativ datorită creșterii duratei de spitalizare, numărului și spectrului de complicații și evenimente postoperatorii și implicit a costurilor de acordare a asistenței medicale. Astfel, este important de identificat acești factori de risc ca prin urmare de urmat o îngrijire perioperatorie corespunzătoare.

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

Dr. hab în med., prof. univ.,

M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** APLICAREA STRATEGIILOR PERIOPERATORII DE REDUCERE A RISCULUI DE COMPLICAȚII ȘI EVENIMENTE ADVERSE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

2. **De cine a fost propusă:** AMBROSII T. medic, ȘANDRU S., dr. în șt. med., conf. univ., CORLĂTEANU A., dr. în șt. med., conf. univ. CIOCANU M., dr. hab. în șt. med. prof. univ., COBĂLEȚCHI S., medic, BELÎI A., dr.hab în șt.med., conf.univ, SÎRCU Victoria, medic.

3. **Unde a fost implementată:** Secția de Anestezie și Terapie Intensivă a IMSP IMU.

4. **Anul implementării:** 2016-2017aa.

5. **Rezultatul implementării propuse:** Cercetarea noastră a demonstrat că pacienții cu AOS sunt în categoria cu risc crescut de a dezvolta complicații severe perioperatorii. Prin urmare, identificarea și gestionarea optimă perioperatorie a pacienților cu AOS este obligatorie. Ar trebui să existe protocoale standard pentru managementul perioperator al pacienților cu risc înalt cu scopul de a reduce rata complicațiilor. Acești pacienți cu risc înalt ar trebui să aibă o evaluare formală a somnului pentru un management pe termen lung al apneei obstructive de somn și după externare din spital.

6. **Eficacitatea implementării propuse:** Pacientul cu AOS este o provocare atât pentru anestezist, cât și pentru chirurg. Provocarea începe odată cu examenul preanestezic și se termină odată cu externarea pacientului. Este important ca acești pacienți să urmeze îngrijire perioperatorie corespunzătoare și un management perioperator evocat de către ghidul practic de management perioperator al pacienților cu apnee obstructivă de somn a Societății Americane a Anesteziologilor (publicat în 2006).

Persoana responsabilă de implementare,
Șeful secț. Anestezie și Terapie Intensivă

COBILEȚCHI Serghei



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4

data 11.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

IDENTIFICAREA FACTORILOR DE RISC PENTRU COMPLICAȚIILE
POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE
SOMN

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, SÎRCU Victoria
(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6

data 17.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

„ APLICAREA STRATEGIILOR PERIOPERATORII DE REDUCERE A RISCULUI DE
COMPLICAȚII ȘI EVENIMENTE ADVERSE POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU
SINDROM DE APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, SÎRCU Victoria
(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5

data 16.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

„UTILIZAREA MODELULUI PROBABILISTIC PENTRU ESTIMAREA
PROBABILITĂȚII SURVENIRII A COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII LA
PACIENTII CU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN”

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, SÎRCU Victoria

(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 3

data 10.01.2017

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în
conformitate cu art. 16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

IMPLEMENTAREA TESTELOR SCREENING PENTRU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE
SOMN ÎN CADRUL EXAMENULUI PREOPERATOR

(denumirea)

AMBROSII Tatiana, ȘANDRU Serghei, CORLĂTEANU Alexandru, CIOCANU Mihail,
COBĂLEȚCHI Sergiu, BELÎI Adrian, SÎRCU Victoria
(coautori)



Director

Dr. hab. în med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău



IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA OF EXCELLENCE

is awarded to:

**ESTIMATING THE PROBABILITY OF OCCURRENCE OF POSTOPERATIVE
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA**

**Ambrosii T., Șandru S., Corlăteanu Al., Ciocanu M., Cobălețchi S.,
Rojnoveanu Gh., Belii A., Sîrcu V.**

President of International Jury
Dr. Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU

May 19, 2018



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE,
INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XVI, 21-23 MARTIE 2018,
CLUJ-NAPOCA

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ

ȘI MEDALIA DE AUR CU MENȚIUNE SPECIALĂ

Se acordă **Ambrosii T., Șandru S., Corlăteanu Al., Ciocanu M., Cobălețchi S.,
Rojnoveanu Gh., Belii A., Sîrcu V.**

De la **Institutul de Medicină Urgență din Chișinău Republica Moldova**

Pentru **ESTIMAREA PROBABILITĂȚII SURVENIRII A COMPLICAȚIILOR
POSTOPERATORII LA PACIENȚII CU APNEE OBSTRUCTIVĂ DE SOMN**



PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. **VASILE ȚOPA**
Rector al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. **RADU MUNTEANU**



DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe proprie răspundere că materialele prezentate în teza de doctor habilitat, se referă la propriile activități și realizări, în caz contrar urmând să suport consecințele, în conformitate cu legislația în vigoare.

Corlăteanu Alexandru

29.04.2018

CV AL AUTORULUI



Date personale: Corlăteanu, Alexandru, 17.06.1979, Chișinău

Cetățenie: Republica Moldova

Studii: 1996-2002 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicina Generală, Moldova, Chișinău
2002-2005 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, rezidențiat Medicina Internă, Moldova, Chișinău

Stagieri:

2013 2nd HTS-ERS Hermes Summer School, 30 May-2 June 2013, Heraklion, Crete, Greece

2012 Respiratory Master Class on Asthma and COPD. Dubai, EAU, ianuarie 2012

2012 Seminarul de instruire „Asigurarea calitatii in invatamintul medical superior”
2-4 aprilie 2012, Chisinau, Moldova

2012 ERS School Course Pulmonary Hypertension and Pulmonary vasculature Disease, 28-30 June 2012, Lausanne, Switzerland

2012 Workshop “Pulmonary Rehabilitation and Home Mechanical Ventilation. State of Science and Practice”, and the Satellite event: “Sleep Medicine Course, Modern Treatments Applied in Sleep Apnea Syndrome” endorsed by the American College of Chest Physicians (ACCP) 10-12 mai 2012, Iasi, Romania

2011 ERS Postgraduate course Update of phenotypes of asthma and COPD

2011 ERS Postgraduate course Asthma vs COPD: similarities and differences

2011 ERS Interactive School Course Monitoring of Airways, 24-26 March 2011, Veruno, Italy

2008 Ventilația la domiciliu și BPOC - managementul al patologiei avansate, Berlin, Germania

2009 Medicina de familie, Salzburg, Austria

Domeniile de activitate științifică:

Pneumologie, somnologie, BPOC, evaluarea multidimensională a BPOC, astm bronșic, calitatea vieții în patologii respiratorii cronice

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):

Speaker la conferințe internaționale, naționale, cursurile postuniversitare și ateliere de lucru cu tematica BPOC, astm, somnologie, boli respiratorii cronice

Lucrări științifice și științifico-metodice publicate - număr de monografii, articole, materiale ale comunicărilor științifice, brevete de invenții, manuale, ghiduri etc.:

co-autor 13 monografii, autor și co-autor al mai mult de 100 articole publicate în importante publicații medicale naționale și internaționale

ResearchGate: [Alexandru Corlateanu](#)

ResearcherID: [G-3509-2013](#)

ORCID: [0000-0002-3278-436X](#)

Scopus: [56289644400](#)

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

- TEMPUS TACIS project "**PROBMEDFORM**" (*Problem based learning - Metoda de instruire bazată pe analiza problemei*) în colaborare cu Utrecht University, Olanda și Milano University, Italia (2006-2007)
- Din 2010 - Observator în proiectul internațional European Respiratory Society – **COPD audit**
- Din 2011 Investigatorul Principal **BOLD** (BURDEN OF OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES) MOLDOVA study
- **mBreathing:** Mobile accessible system for personalized diagnosis, control and alerts for Chronic Respiratory Diseases **H2020-PHC-2014-single-stage**

Premii, mențiuni, distincții, titluri onorifice etc.:

2008 Premiul alocat pentru participare la manifestări științifice în urma selecției lucrărilor pe criterii exclusiv științifice: "*Silver Sponsorship*", Congresul Societății Europene de Spirologie, Berlin, Germania

2011 Can we assess COPD comorbidities by BODE index? Premiul alocat pentru participare la manifestări științifice în urma selecției lucrărilor pe criterii exclusiv științifice: "*Silver Sponsorship*", Congresul Societății Europene de Spirologie, Amsterdam, Olanda

2018 Review Awards (Clinical medicine) pentru activitatea de recenzent

Apartenență la societăți/asociații științifice naționale și internaționale:

European Respiratory Society (ERS), Euro-Asiatic Respiratory Society, TB Net, American Academy of Sleep Medicine, Societatea Română de pneumologie

Activități în cadrul colegiilor de redacție ale revistelor științifice:

Assistant Editor

Current Respiratory Medicine Reviews (din Septembrie 2015)

Associate Editor

COPD Research and Practice (din ianuarie 2017)

Associate Editor

Folia medica (din martie 2017)

Guest Editor

Current Respiratory Medicine Reviews Hot Topic Issue Sleep apnea and comorbidities (iunie 2015)

Membru al colegiilor de redacție ale revistelor științifice internaționale:

Journal of Cardio-Thoracic Medicine (Iran)

Austin Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine (Australia)

Alveolus - journal of the Respiratory Assembly of Hellenic Society for the Advancement of Biomedical Research (alveolus.net) (Greece)

Romanian Journal of Pediatric Sleep Medicine (Romania)

Current Respiratory Medicine Reviews

Invited referee:

Publons: <https://publons.com/a/325963/>

The Tohoku Journal of Experimental Medicine, European Journal of Inflammation, European Clinical Respiratory Journal, PLoS ONE, COPD Research and Practice, Folia medica, Expert Review of Respiratory Medicine, The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, Respiratory Medicine, Respiratory Research, Oncotarget, Journal of Cardiothoracic Surgery, BioMed Research International, Journal of Cardio-Thoracic Medicine, Austin Journal of Pulmonary and Respiratory Medicine, Pneumologia, Lung

Reviewer:

European Board for Accreditation in Pneumology (EBAP)

Cunoașterea limbilor (cu indicarea gradului de cunoaștere):

Engleză B2, Franceză A2

Date de contact:

Republica Moldova, Chișinău, str. Ștefan cel Mare, 165, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, telefon +00(373)079571600, e-mail: alexandru_corlateanu@yahoo.com, alexandru.corlateanu@usmf.md