

Lek. Joanna Miłkowska-Dymanowska

“Zastosowanie telemetrii w ocenie czynników predykcyjnych zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.”

## **STRESZCZENIE**

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) wywołana jest najczęściej ekspozycją na dym tytoniowy. Pomimo, iż pierwsze opisy tej jednostki chorobowej sięgają XVII wieku, jej przebieg naturalny nie został dokładnie poznany.

Dane epidemiologiczne wskazują zarówno na systematycznie wzrastającą liczbę zachorowań, jak i stale rosnącą umieralność.

Najistotniejszymi zdarzeniami w historii naturalnej tej choroby są zaostrzenia. Ich negatywne oddziaływanie zarówno na funkcję płuc, jak i rokowanie poparte jest stale rosnącą liczbą wysokiej jakości dowodów. Jednakże, prowadzone do tej pory intensywne badania nie dostarczyły ani predyktorów, ani biomarkerów pozwalających na wczesne rozpoznanie zaostrzeń. Tak więc, jedną z najistotniejszych kwestii wydaje się być zarówno poszukiwanie takich czynników, jak też identyfikacja grupy chorych szczególnie podatnych na częste występowanie zaostrzeń, wyróżnianych nawet jako oddzielny fenotyp choroby. Ta populacja chorych wiąże się zarówno ze znacznym obciążeniem ekonomicznym, jak i społecznym leczenia POChP.

Pomimo stałego rozwoju farmakoterapii, nadal nie dysponujemy leczeniem przyczynowym POChP.

Jedną z kluczowych kwestii, negatywnie wpływających na skuteczność postępowania terapeutycznego, jest współistnienie innych chorób przewlekłych, zwanych także współchorobowościami. Zjawisko to jest zarówno wieloczynnikowe, jak i wielokierunkowe, a za istotny czynnik w rozwoju i współoddziaływaniu tych chorób ma zapalenie systemowe wraz z jego licznymi następstwami.

Zawarte w niniejszej rozprawie prace przeglądowe oraz praca oryginalna poświęcona problemowi leczenia chorych na POChP przez lekarzy POZ i specjalistów chorób płuc, pozwoliły na analizę sposobów leczenia, charakteru i częstości zaostrzeń oraz umieralności chorych na POChP. Głównym punktem końcowym pracy oryginalnej była próba oszacowania jakości postępowania medycznego w POChP oraz analiza wybranych parametrów, mogących na tę jakość znacząco wpływać. Wnioski płynące z tych prac pozwoliły na precyzyjniejsze określenie dalszego planu badań będących kolejnymi składowymi niniejszej rozprawy.

Osią rozważań będących podstawą przedstawionej rozprawy jest zastosowanie telemedycyny w ocenie czynników predykcyjnych zaostrzeń POChP. Telemedycyna wydaje się być cennym narzędziem, dostarczającym nowych możliwości diagnostycznych. Zapewnia ona zarówno możliwość bezpośredniego i skutecznego

nadzoru, jak i natychmiastowej modyfikacji postępowania terapeutycznego. Potencjalne korzyści mogące wynikać z zastosowania tej metody obejmują także wczesną predykcję zaostrzeń, monitorowanie przebiegu choroby oraz skuteczność postępowania terapeutycznego.

### **Cele szczegółowe:**

1. Identyfikacja niedostatecznie często rozpoznawanych współchorobowości POChP, które mogą mieć wpływ na historię naturalną choroby;
2. Określenie roli tzw. geroprotektorów, czyli metforminy, melatoniny, sirolimusu, witaminy D oraz statyn w leczeniu POChP;
3. Ocena praktycznego zastosowania przyjętych światowych standardów postępowania w POChP w Polsce;
4. Ocena wartości sRAGE (stężenie rozpuszczalnego receptora końcowych produktów zaawansowanej glikacji w surowicy) jako czynnika predykcyjnego zaostrzeń rozpoznawanych przy użyciu telemetrii;
5. Ocena telemetryczna wybranych parametrów klinicznych we wczesnej predykcji zaostrzeń.

### **Materiały i metodyka:**

Do badania zakwalifikowano chorych z rozpoznaną ciężką POChP (kategoria D wg GOLD), z wywiadem przynajmniej jednego ciężkiego lub co najmniej dwóch umiarkowanych zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 m-cy. Zaostrzenie POChP definiowano jako bądź to umiarkowane, gdy wymagało zastosowania steroidoterapii systemowej lub antybiotyku w warunkach ambulatoryjnych (w każdym przypadku potwierdzone wizytą lekarską w Ośrodku lub u lekarza rodzinnego), bądź też ciężkie, jeżeli wymagało hospitalizacji.

Fenotyp częstych zaostrzeń zdefiniowano jako występowanie co najmniej 1 ciężkiego zaostrzenia albo co najmniej 2 zaostrzeń o umiarkowanym charakterze w każdym roku obserwacji.

Chorych zobowiązano do pomiarów SpO<sub>2</sub>, ciśnienia tętniczego krwi; wykonywania domowego badania spirometrycznego, a także wypełniania kwestionariuszy CAT oraz Anthonisena. Wyniki raportowano w czasie rzeczywistym przy pomocy telemetrycznego systemu wyprodukowanego na potrzeby badania przez firmę Mediguard[Symbol] według projektu i schematu badania zaproponowanego przez badaczy, przeprowadzając prospektywną obserwację zaostrzeń POChP.

Każdemu choremu spełniającemu kryteria włączenia do badania pobierano także próbki krwi obwodowej celem dalszych badań biochemicznych.

## **Wnioski:**

1. Wiele niedostatecznie często rozpoznawanych współchorobowości POChP, może mieć wpływ na historię naturalną choroby. Należą do nich choroby gruczołu tarczowego;
2. Wiedza na temat skuteczności metforminy, melatoniny, sirolimusu, witaminy D oraz statyn w leczeniu POChP jest niewystarczająca. Jednakże konieczne są dalsze badania na ten temat;
3. W Polsce istnieje rozbieżność pomiędzy przyjętymi standardami diagnostyki i leczenia, a praktycznym ich stosowaniem;
4. sRAGE wydaje się być przydatnym markerem w identyfikacji fenotypu częstych zaostrzeń;
5. Telemetria może być przydatna we wczesnym przewidywaniu zaostrzeń POChP. Wartość predykcyjną wykazano dla spadków SpO<sub>2</sub> w okresie 7 dni poprzedzających zaostrzenie.

## **STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is usually caused by significant exposure to tobacco smoke. Despite the fact, that the first descriptions of the disease came from 17<sup>th</sup> century, the data about natural history of the disease is scarce.

Epidemiological data indicates constantly increasing number of COPD patients, as well as mortality rate.

The most significant events of the disease are its exacerbations. Increasing evidence prove their negative influence both on lung function and negative prognosis. In spite of intense search, there are neither predictors nor biomarkers of ECOPD. Therefore, assessment of potential prognostic factors of exacerbation, as well as identification of patients who are prone to frequent exacerbations, are the issues of the great benefit for the field. Above mentioned population of patients are distinguished as the individual COPD phenotype (frequent exacerbator phenotype) and is associated with significant economic and social burden.

Also, despite constant development of pharmacotherapeutic approaches, causative treatment of COPD is still unavailable.

One of the key issues, negatively influencing the effectiveness of therapy, is the coexistence of another chronic diseases, i.e. comorbidities. The character of this phenomenon is multifactorial and omni-directional. Systemic inflammation seems to be a significant factor in development and interactions of COPD comorbidities.

Presented reviews, as well as the original study analyzing the aspects of COPD management provided both by GP and board-certified specialists, enabled analysis of used therapeutic approaches, character and frequency of exacerbations, as well as COPD-related mortality. The main end-point of the original report was an attempt to estimate the quality of treatment of COPD and analysis of selected parameters, which may be influential in this field. The conclusions from these reports let me to draw more precise research plan for the studies being the subsequent components of presented thesis.

The axis of the considerations being the basis of this PhD-thesis is the use of telemetry in prediction of COPD exacerbations. Telemedicine seems to be a valuable tool that provides new diagnostic possibilities. It is associated both with the possibility of direct and effective supervision of the patients, as well as immediate modification of the therapeutic procedure. Additionally, potential benefits that may result from the use of this method include early prediction of exacerbations, monitoring of the course of the disease and the effectiveness of therapy.

**The specific aims of the study were:**

1. Identification of underrecognized comorbidities of COPD that may affect the natural history of the disease;
2. Defining the role of the so-called geroprotectors, i.e. metformin, melatonin, sirolimus, vitamin D and statins in the treatment of COPD;
3. Assessment of the practical application of widely accepted global standards to the therapy of COPD in Poland;
4. Evaluation of sRAGE as a predictor of exacerbations diagnosed using telemetry;
5. Telemetry evaluation of selected clinical parameters in the early prediction of exacerbations.

### **Material and methods:**

Patients with diagnosed severe COPD (GOLD category D), with at least one severe or at least two moderate exacerbations in the last 12 months were included to the study. Exacerbation of COPD was defined as moderate when it required the use of systemic steroid therapy or antibiotic in outpatient care (confirmed in each case by a doctor's visit at the Center or a GP), or severe, if it required hospitalization.

The frequent exacerbations phenotype was defined as the occurrence of at least one severe exacerbation requiring hospitalization or at least 2 exacerbations treated at home requiring the use of an antibiotic or systemic steroid in each year of observation.

The patients were asked to measure SpO<sub>2</sub>, blood pressure; perform home spirometry tests, as well as to complete CAT and Anthonisen questionnaires. The results were reported in real time using a telemetry system manufactured by Mediguard® concordantly with the design and study scheme proposed by the researchers, who conducted a prospective observation of COPD exacerbations.

The peripheral blood samples were also collected for each patient meeting the inclusion criteria for further biochemical tests.

### **Results:**

1. Many of the underrecognized comorbidities of COPD may have an impact on the natural history of the disease. These include diseases of the thyroid gland;
2. Knowledge about the efficacy of metformin, melatonin, sirolimus, vitamin D and statins in the treatment of COPD is insufficient. However, further research is required;
3. In Poland, there is a discrepancy between the accepted standards of diagnosis and treatment, and their practical application;

4. sRAGE seems to be a useful marker in identifying the phenotype of frequent exacerbations;

5. Telemetry may be useful in early prediction of COPD exacerbations. The predictive value was demonstrated for the SpO<sub>2</sub> drops in the 7 days preceding the tightening.