

Wydział Lekarski

Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

lek. med. Anna Tyrka

Wydolność fizyczna, status socjoekonomiczny i jakość życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

Praca doktorska

Promotor: prof. dr hab. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Instytut Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznej im. Jana Pawła II

Kraków 2014 rok

Pracę tę dedykuję moim Kochanym Rodzicom oraz Braciom.

*Składam serdeczne podziękowania mojemu promotorowi
Panu Prof. dr. hab. n. med. Piotrowi Podolcowi
za pomoc i życzliwość okazaną w trakcie powstawania tej pracy.*

*Składam również serdeczne podziękowania
Panu dr. hab. n. med. Grzegorzowi Kopciowi
za pomoc oraz nieustanną mobilizację do pracy.*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	7
WYKAZ TABEL	11
WYKAZ RYCIN	14
I. WSTĘP	15
I.1. DEFINICJA I KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO	15
I.2. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO	18
I.3. ROKOWANIE W NADCIŚNIENIU PŁUCNYM	18
I.4. ETIOPATOGENEZA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO	19
I.5. OBJAWY I PRZEBIEG CHOROBY	21
I.6. METODY OCENY WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	22
I.6.1. KLASA CZYNNOŚCIOWA	22
I.6.2. TEST 6-MINUTOWEGO MARSZU	23
I.6.3. TEST SPIROERGOMETRYCZNY	24
I.6.4. KORELACJE POMIĘDZY PARAMETRAMI WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ	25
I.7. DEFINICJA JAKOŚCI ŻYCIA	26
I.8. KWESTIONARIUSZE OCENY JAKOŚCI ŻYCIA.....	27
I.9. PRZEGLĄD BADAŃ DOTYCZĄCYCH JAKOŚCI ŻYCIA U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	28

I.10. WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA A JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	29
I.11. STATUS SOCJOEKONOMICZNY	30
I.12. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI POLSKIEJ NA PODSTAWIE WYNIKÓW NARODOWEGO SPISU POWSZECHNEGO LUDNOŚCI I MIESZKAŃ W 2011r	32
II. CELE PRACY	33
III. BADANA GRUPA I METODYKA BADANIA	34
III.1. BADANA GRUPA.....	34
III.2. METODYKA	35
III.2.1. PROTOKÓŁ BADANIA	35
III.2.2. WYKONANE BADANIA	36
III.2.3. BADANIA PODDANE SZCZEGÓŁOWEJ ANALIZIE NAUKOWEJ.....	38
III.2.3.a. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA	38
III.2.3.b. OCENA STATUSU SOCJOEKONOMICZNEGO	41
III.2.3.c. OCENA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ.....	42
IV. ANALIZA STATYSTYCZNA	45
V. WYNIKI	46
V.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY	46
V.2. PARAMETRY HEMODYNAMICZNYCH W BADANEJ GRUPIE	48
V.3. OCENA STATUSU SOCJOEKONOMICZNEGO PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	50
V.4. OCENA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	54

V.5. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA W KWESTIONARIUSZU SF-36	55
V.6. ZMIANA JAKOŚCI ŻYCIA OCENIANEJ WG KWESTIONARIUSZA SF-36 W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO.....	61
V.7. ZMIANA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO	63
V.8. PREDYKTORY JAKOŚCI ŻYCIA	65
V.9. PARAMETRY WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ JAKO PREDYKTORY DOMENY FIZYCZNEJ JAKOŚCI ŻYCIA.....	78
V.10. WPŁYW PARAMETRÓW HEMODYNAMICZNYCH NA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNĄ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM	82
V.11. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA W KWESTIONARIUSZU NHP.....	86
VI. DYSKUSJA	88
VI.1. WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM	88
VI.2. ZMIANA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO	89
VI.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA WG KWESTIONARIUSZA SF-36.....	90
VI.4. ZMIANA JAKOŚCI ŻYCIA OCENIANEJ WG KWESTIONARIUSZA SF-36 W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO.....	91
VI.5. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA W KWESTIONARIUSZU NHP.....	92
VI.6. WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA A JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TETNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	93

VI.7. PARAMETRY HEMODYNAMICZNE U PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	95
VI.8. PARAMETRY HEMODYNAMICZNE A JAKOŚĆ ŻYCIA U PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	96
VI.9. STATUS SOCJOEKONOMICZNY PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM.....	96
VI.10. OGRANICZENIA BADANIA.....	98
VII. WNIOSKI.....	99
VIII. PIŚMIENNICTWO.....	100
IX. STRESZCZENIE.....	106
X. SUMMARY.....	109

*Licencja do posługiwania się skalą SF-36v2 na potrzeby niniejszego badania z amerykańskiej agencji Quality Metric Incorporated.

WYKAZ SKRÓTÓW

ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors)

ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase)

APTT - czas kaolinowo-kefalinowy (ang. Activated Partial Thromboplastin)

AQoL - Austalian Assessment of Quality of Life

ASA - kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid)

AST - aminotransferaza asparaginowa (ang. aspartate aminotransferase)

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold)

ATS - Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Klatki Piersiowej (ang. American Thoracic Society)

BMPR - receptor typu II morfogenetycznego białka kości (ang. bone morphogenetic protein receptor)

BNP - mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. Brain Natriuretic Peptide)

BP - dolegliwości bólowe (ang. bodily pain)

BR - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve)

CAMPBOR - Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review

CAV1 - kaweolina 1 (ang. caveolin 1)

CCB - antagoniści kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker)

CHFQ - Chronic Heart Failure Questionnaire

CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index)

CO - pojemność wyrzutowa, rzut serca (ang. cardiac output)

CPET - wysiłkowy test spiroergometryczny , test wysiłkowy sercowo-płucny (ang. cardiopulmonary exercise test)

CTEPH - przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension)

dPAP - rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. diastolic pulmonary artery pressure)

ENG - endogлина

EQ-5D - EuroQol questionnaire

FEV1 - natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. forced expiratory volume in one second)

FVC - natężonej pojemności życiowej płuc (ang. forced vital capacity)

GGTP - gamma-glutamylotranspeptydaza (ang. gamma glutamyl transpeptidase)

GH - ogólne poczucie zdrowia (ang. general health)

GUS - Główny Urząd Statystyczny

HADS - The Hospital Anxiety and Depression Scale

HDL - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein)

HIV - ludzki wirus nabytego niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus)

HRQoL - jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. health-related quality of life)

INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalized Ratio)

LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein)

McNew - The MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life

MCS - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary)

MET - równoważnik metaboliczny (ang. metabolic equivalent)

MH - poczucie zdrowia psychicznego (ang. mental health)

MLHFQ - Minnessota Living with Heart Failure Questionnaire

mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure)

NHP - Nottingham Health Profile

NYHA - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. New York Hart Association)

PAH - tętnicze nadciśnienie płucne (ang. pulmonary arterial hypertension)

PAP - ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. pulmonary artery pressure)

PCS - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary)

PF - funkcjonowanie fizyczne (ang. physilac function)

PH - nadciśnienie płucne (ang. pulmonary hypertension)

PCWP - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. pulmonary capillary wedge pressure)

pVO₂ - szczytowe pochłanianie tlenu

PVR - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance)

RAP - ciśnienie w prawym przedsionku (ang. right atrium pressure)

RE - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. role emotional)

RHC - cewnikowanie prawostronne serca (ang. right heart catheterization)

RP - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. role physilac)

RVSP - ciśnieniu skurczowemu w prawej komorze (ang. right ventricle systoli pressure)

SaAo saturacja w aorcie (ang. aortic saturation)

SaMVB - saturacja mieszanej krwi żyłnej (ang. mixed venous oxygen saturation)

SES - status socjoekonomiczny (ang. socioeconomic status)

SF - funkcjonowanie społeczne (ang. social function)

SF-36 – The Short Form 36 Health Survey Questionnaire

SGRQ - St George Respiratory Questionnaire

sPAP - skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. systolic pulmonary artery pressure)

TC - cholesterol całkowity (ang. total cholesterol),

TG - trójglicerydy (ang. triglycerides)

TPG - przezpłucny gradient ciśnienia (średnie PAP - średnie PWP) (ang. transpulmonary gradient)

WHO FC - klasa czynnościowa wg WHO (ang. WHO functional class)

VCO₂ - wydalenie dwutlenku węgla

VE/VCO₂ - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla

VKA - antagoniści witaminy K (ang. vitamin K antagonists)

VO₂max - szczytowe pochłanianie tlenu

VT - witalność (ang. Vitality)

6MWT - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test)

WYKAZ TABEL

Tabela 1 Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Nicea 2013).	16
Tabela 2 Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.	17
Tabela 3 Klasy czynnościowe wg klasyfikacji WHO.	22
Tabela 4 Przegląd badań dotyczących oceny jakości życia u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.	28
Tabela 5 Definicje wymiarów jakości życia ocenianych w kwestionariuszu SF36.	40
Tabela 6 Subiektywna, zmodyfikowana skala Borga oceniająca duszność i stopień obciążenia wysiłkiem.	43
Tabela 7 Charakterystyka grupy w chwili włączenia do badania: parametry antropometryczne, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz stosowane leki.	47
Tabela 8 Ocena parametrów hemodynamicznych w badanej grupie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.	49
Tabela 9 Status socjoekonomiczny pacjentów z zespołem Eisenmengera i idiopatycznym nadciśnieniem płucnym.	52
Tabela 10 Wydolność fizyczna u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera.	55
Tabela 11 Częstość występowania upośledzonej jakości życia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36.	56
Tabela 12 Wymiary jakości życia u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera oceniane w kwestionariuszu SF-36.	60
Tabela 13 Zmiana jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36 w wyniku włączenia terapii swoistej (pacjenci de novo i zmiana).	62

Tabela 14 Zmiana jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w wyniku włączenia terapii swoistej u pacjentów ze znacznie upośledzoną jakością życia *.	63
Tabela 15 Zmiany wydolności fizycznej pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w wyniku zastosowanego leczenia swoistego*	64
Tabela 16 Predyktory jakości życia u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym - zmienne kategoryczne.	66
Tabela 17 Predyktory jakości życia u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym - zmienne ciągle.....	69
Tabela 18 Parametry hemodynamiczne a jakość życia badanej grupy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.....	70
Tabela 19 Predyktory jakości życia u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym -zmienne kategoryczne.....	71
Tabela 20 Predyktory jakości życia u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym - zmienne ciągle.....	73
Tabela 21 Parametry hemodynamiczne a jakość życia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.....	74
Tabela 22 Predyktory jakości życia u chorych z zespołem Eisenmengera -zmienne kategoryczne.	74
Tabela 23 Predyktory jakości życia u chorych z zespołem Eisenmengera - zmienne ciągle.....	77
Tabela 24 Parametry hemodynamiczne a jakość życia pacjentów z zespołem Eisenmengera.	78
Tabela 25 Parametry hemodynamiczne a wydolność fizyczna badanej grupy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.....	83
Tabela 26 Parametry hemodynamiczne a wydolność fizyczna pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.	84

Tabela 27 Parametry hemodynamiczne a wydolność fizyczna pacjentów z zespołem Eisenmengera.....	85
Tabela 28 Wymiary jakości życia u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera oceniane w kwestionariuszu NHP.	86
Tabela 29 Dziedziny życia, na które wpływa stan zdrowia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera wg kwestionariusza NHP.	87

WYKAZ RYCIN

Rycina 1 Domeny jakości życia w grupie badanej wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z populacją ogólną.	57
Rycina 2 Domeny jakości życia w grupie pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z populacją ogólną.....	58
Rycina 3 Domeny jakości życia w grupie pacjentów z zespołem Eisenmengera wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z populacją ogólną.	59
Rycina 4 Dystans w teście 6 minutowego marszu jako predyktor wymiaru fizycznego jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - krzywa ROC.....	79
Rycina 5 Maksymalne zużycie tlenu w teście spiroergometrycznym jako predyktor wymiaru fizycznego jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - krzywa ROC.	80
Rycina 6 Ekwiwalent metaboliczny w teście spiroergometrycznym jako predyktor wymiaru fizycznego jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - krzywa ROC.	81

I. WSTĘP

I.1. DEFINICJA I KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne (PH, ang. pulmonary hypertension) to nieprawidłowy wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej, który może wystąpić w przebiegu różnych chorób serca, płuc oraz naczyń płucnych. Rozpoznaje się je, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP, ang. mean pulmonary arterial pressure) jest równe lub przekracza 25 mmHg w spoczynku, w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym [1].

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. pulmonary arterial hypertension) jest to wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej $\geq 25\text{mmHg}$ w spoczynku oraz naczyniowego oporu płucnego (PVR, ang. pulmonary vascular resistance) powyżej 3 jednostek Wooda mierzonych w cewnikowaniu prawostronnym serca (RHC, ang. right heart catheterization) (5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, Nicea 2013) [2]. Klasyfikacja nadciśnienia płucnego przyjęta w Evian (1998), zmodyfikowana w Wenecji (2003), Dana Point (2008) a następnie w Nicei (2013) [2] wyróżniają 5 głównych grup klinicznych nadciśnienia płucnego:

1. tętnicze nadciśnienie płucne ,
 - 1.1. choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóściwek płucnych,
 - 1.2. przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków,
2. nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca,
3. nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksemii,
4. przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne,
5. nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie.

Szczegółową klasyfikację kliniczną nadciśnienia płucnego przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1 Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (Nicea 2013).

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
1.1. Idiopatyczne
1.2. Dziedziczne
1.2.1. BMPR2
1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3. Bez znanej przyczyny
1.3. Wywołane przez leki lub toksyny
1.4. W przebiegu wybranych chorób:
1.4.1. Choroby tkanki łącznej
1.4.2. Zakażenie HIV
1.4.3. Nadciśnienie wrotne
1.4.4. Wady wrodzone serca
1.4.5. Schistosomatoza
I'. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włósniczek płucnych
I". Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
2.1. Zaburzenia czynności skurczowej
2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej
2.3. Wady zastawkowe
2.4. Wrodzone/nabyte zwężenie drogi napływu/odpływu lewej komory oraz wrodzone kardiomiopatie
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji
3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc
3.2. Śródmiąższowa choroba płuc
3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi
3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu
3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej
3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości
3.7. Wady rozwojowe
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH)
5. Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
5.1. Choroby układu krwiotwórczego: przewlekła anemia hemolityczna, choroby rozrostowe szpiku, splenektomia
5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna, limfangioleiomiomatoza
5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy
5.4. Obturacja przez guz, włóknijące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, segmentalne nadciśnienie płucne

BMPR - receptor typu II morfogenetycznego białka kości; **CAV1**- kaweolina 1, **ENG** - endoglina, **HIV** - ludzki wirus nabytego niedoboru odporności, **PAH** - tętnicze nadciśnienie płucne

Na podstawie wartości ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP, ang. pulmonary artery wedge pressure) wyróżniono dwie grupy hemodynamiczne nadciśnienia płucnego: przedwłośniczkowe i pozawłośniczkowe. Przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne obejmuje grupy 1,3,4,5 według klasyfikacji nicejskiej, natomiast pozawłośniczkowe nadciśnienie płucne (zwane także postkapilarnym lub „żylnym”) obejmuje grupę 2 według klasyfikacji nicejskiej.

Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego¹.

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna ²
Nadciśnienie płucne (PH)	średnie PAP $\geq$ 25 mmHg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe	średnie PAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $\leq$ 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony	1. Tętnicze nadciśnienie płucne 3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne 5. Nadciśnienie płucne o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe PH	średnie PAP $\geq$ 25 mmHg PCWP $>$ 15 mmHg CO prawidłowy albo zmniejszony ³	2. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób lewego serca
Bierne	TPG $\leq$ 12 mmHg	
Nieproporcjonalnie duże	TPG $>$ 12 mmHg	

Wszystkie pomiary wykonywane w spoczynku,² Zgodnie z Tabelą 1,³ Zwiększony CO można stwierdzić w stanach hiperkinetycznego krążenia, np. przetokach tętniczo-żylnych z krążenia układowego do płucnego (tylko w obrębie krążenia płucnego), niedokrwistości, nadczynności tarczycy

CO - pojemność minutowa, **PAP** - ciśnienie w tętnicy płucnej, **PH** - nadciśnienie płucne, **PCWP** - ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, **TPG** - przepłucny gradient ciśnienia (średnie PAP - średnie PWP)

I.2. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Częstość występowania PH w populacji dorosłych szacuje się na 0,3%. W ostatnio opublikowanym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Strange i wsp. wykazali, że najczęstszą przyczyną PH są choroby lewego serca (250/100 000 populacji), następnie choroby układu oddechowego (37/100 000 populacji), tętnicze nadciśnienie płucne (15/100 000 populacji) i idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (4,8/100 000 populacji) [3]. PAH jest rzadką chorobą. Rejestry pochodzące z ośrodków referencyjnych nadciśnienia płucnego szacują częstość występowania PAH na 15 przypadków na milion i zapadalność na 2,4 przypadków na milion mieszkańców na rok [4].

Na III Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Białymstoku (8-9 listopad 2013r) przedstawiono, iż w Polsce na dzień 1 listopada 2013r było 571 (chorobowość 15/mln) dorosłych chorych oraz 113 (chorobowość 15,8/mln) dzieci z rozpoznaniem PAH. W 2012r u 110 pacjentów >18 roku życia de novo rozpoznano PAH. Zapadalność na ta chorobę w Polsce szacuje się na 2,8/mln/rok.

I.3. ROKOWANIE W NADCIŚNIENIU PŁUCNYM

PH związane jest ze złym rokowaniem. Średnie przeżycie pacjentów z różnymi typami PH w badaniu obserwacyjnym Strange i wsp., w którym udział wzięło ponad 900 pacjentów z PH, w wieku 75 ± 15 lat wynosiło $4,3 \pm 0,1$ lat. Średni czas przeżycia był podobny u pacjentów z PH spowodowanym chorobą lewej części serca (4,2 lat) oraz z PH w przebiegu chorób układu oddechowego (4,1 lat). Nieco lepsze rokowanie było w grupie pacjentów z PAH (około 5 lat), jednak grupa ta była o 10 lat młodsza niż pozostałe. Dodatkowo, wszyscy pacjenci z PAH otrzymywali terapię celowaną [3]. Według rejestru NIH (ang. National Institutes of Health) przeprowadzonego w 32 ośrodkach w USA w latach 1981-1988, przed wprowadzeniem swoistego leczenia PAH, średnia długość życia pacjentów z IPAH wynosiła 2,8 lat od chwili rozpoznania [5]. Wyniki zmieniły się znacznie w przeciągu ostatnich trzech dekad, na skutek wprowadzenie nowych leków oraz lepszej opieki nad chorymi. Według nowych rejestrów, prowadzonych po 2001 r tj. po zatwierdzeniu w Stanach

Zjednoczonych pierwszego doustnego leku swoistego dla PAH - bosentanu czas życia pacjentów z PAH uległ znacznemu wydłużeniu. Według rejestru REVEAL (ang. Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management) 1-, 3-, 5- i 7- letnie przeżycie pacjentów z PAH wynosiło, od rozpoznania, odpowiednio 85%, 68%, 57% i 49%. Najwyższe 7-letnie przeżycie było w grupie pacjentów z nadciśnieniem PH związanym z wrodzoną wadą serca (67%), a najniższe u pacjentów z PH związanym z chorobą tkanki łącznej (35%) i nadciśnieniem wrotnym (29%). U pacjentów z IPAH, PAH związanym z zakażeniem wirusem HIV , rodzinnym PAH i innymi formami PAH, 7-letnie współczynniki przeżycia były podobne, odpowiednio 56,5%, 63,8%, 50,5%, 47% [6]. Szacuje się, że średni czas przeżycia wzrósł z 2,8 lat w erze leczenia konwencjonalnego do 9 lat w erze leczenia swoistego PAH. Jednak biorąc pod uwagę stosunkowo młody wiek pacjentów z PAH, rokowanie jest wciąż złe.

I.4. ETIOPATOGENEZA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Zmiany chorobowe w naczyniach krążenia płucnego, niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia płucnego oporu naczyniowego (PVR, ang. pulmonary vascular resistance). Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ściany. Z czasem dochodzi do rozwoju prawokomorowej niewydolności serca [7].

Główną przyczyną zwiększenia PVR jest zmniejszenie przekroju poprzecznego małych tętnic płucnych (tętnic oporowych) na skutek ich skurczu, proliferacji mięśni gładkich i komórek śródbłonna oraz zakrzepicy w świetle naczyń. Opisane zmiany sugerują wystąpienie zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami:

- naczyniokurczącymi i naczyniorozszerzającymi,
- o działaniu mitogennym i inhibitorami wzrostu,
- prozakrzepowym i przeciwzakrzepowym

Te zaburzenie hemostazy przypisuje się dysfunkcji lub uszkodzeniu śródbłonna [8].

Do czynników ryzyka rozwoju PAH należą:

- leki/toksyny: np. amfetamina, metamfetamina, kokaina, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, chemioterapeutyki, amnioreks, benfluoreks, toksyczny olej rzepakowy, dziurawiec (ziele), L-tryptofan, fenylopropanolamina, pergol, 9,5% przypadków PAH, wywołane jest stosowaniem środków odchudzających wg rejestru francuskiego PAH [4],
- wybrane choroby tkanki łącznej, 15,3% przypadków PAH wg rejestru francuskiego PAH [4],
- zakażenie HIV, 6,2% przypadków PAH wg rejestru francuskiego PAH [4],
- wady wrodzone serca, 11,3% przypadków PAH wg rejestru francuskiego PAH [4],
- nadciśnienie wrotne, 10,4% przypadków PAH wg rejestru francuskiego PAH [4].

W rejestrze francuskim 39,2% przypadków pacjentów miało IPAH, 3,9% pacjentów miało rodzinne PAH. W grupie chorych z rodzinną postacią PAH, w co najmniej 70% przypadków wykrywa się mutacje w zakresie genu receptora typu 2 morfogenetycznego białka kości (BMPR-2), kodującego receptor dla transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β). Dziedziczne PAH może być również związane z mutacją genu receptoropodobnej kinazy aktywiny typu 1 oraz genu endogliny [4].

PH spowodowane chorobą lewej części serca może mieć do 60% chorych z ciężką dysfunkcją skurczową lewej komory i do 70% z izolowaną dysfunkcją rozkurczową. Nadciśnienie płucne stwierdza się u znacznej większości chorych z ciężką objawową wadą zastawki dwudzielnej i u 65% pacjentów z objawową stenozą aortalną [1]. Ciśnienie w tętnicy płucnej początkowo wzrasta proporcjonalnie do podwyższania się ciśnienie w żyłach płucnych. Większy wzrost ciśnienia żylnego prowadzi do czynnego skurczu tętniczek płucnych i przerostu ich błony środkowej prawdopodobnie wskutek nadmiaru endoteliny i nieprawidłowej czynności śródbłonna [9].

PH związane z hipoksją pęcherzykową jest wynikiem fizjologicznej reakcji skurczowej tętniczek płucnych w okolicy pęcherzyków płucnych wypełnionych powietrzem o obniżonym ciśnieniu parcjalnym tlenu. W przypadku przewlekłej, uogólnionej hipowentylacji

pęcherzykowej reakcja ta prowadzi nie tylko do skurczu ale również do przerostu mięśni ściany tętniczek i zwiększenia oporu naczyń płucnych [9]. W zaawansowanej przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc PH występuje z częstością > 50%, w przebiegu chorób śródmiąższowych płuc z częstością 32 do 39%. Włóknienie płuc a częściowo także rozedma prowadzą dodatkowo do mechanicznego zmniejszenia liczby drożnych naczyń, w związku z tym cechują się częstszym występowaniem PH [1].

Cechą przewlekłego zakrzepowo-zatorowego PH (CTEPH, ang. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) jest mechaniczne zamknięcie części łożyska płucnego przez zorganizowane skrzepliny. Postuluje się że najczęściej CTEPH jest powikłaniem ostrej zatorowości płucnej, po której nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych. Stopniowa progresja choroby może zależeć od kolejnych epizodów nawracającej zatorowości płucnej, miejscowego tworzenia skrzeplin lub przerostu drożnych tętniczek wywołanym zwiększonym przepływem krwi [9]. Częstość występowania przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego po ostrej zatorowości płucnej wynosi 0,5-2%. Stwierdza się je też (do 50% przypadków CTEPH) u osób, które nie przeżyły klinicznie jawnego epizodu ostrej zatorowości płucnej oraz nie mają cech zakrzepicy żył głębokich [1].

I.5. OBJAWY I PRZEBIEG CHOROBY

PH ma charakter postępujący, dominującymi objawami są: stopniowe ograniczenie tolerancji wysiłku, duszność oraz męczliwość. Z czasem dołączają się objawy i powikłania prawokomorowej niewydolności serca, takie jak obrzęki kończyn, powiększenie wątroby i jej marskość zastoinowa, przesięki do jamy opłucnej i worka osierdziowego, wodobrzusze, brak apetytu i wyniszczenie, w zaawansowanych przypadkach również ból dławicowy i zasłabnięcia. Obecne też są objawy choroby podstawowej.

I.6. METODY OCENY WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

Do oceny wydolności fizycznej u pacjentów z PH stosowane są zazwyczaj:

- klasa czynnościowa,
- 6-cio minutowy test marszu,
- test spiroergometryczny.

I.6.1. KLASA CZYNNOŚCIOWA

Jednym z najpowszechniej używanych wskaźników wydolności fizycznej pacjenta a zarazem ważnym czynnikiem rokowniczym w PH jest klasa czynnościowa oceniana w 4 - stopniowej klasyfikacji WHO (tabela 3). Skala ta jest zmodyfikowaną klasyfikacją NYHA, w której objawy dostosowano do specyfiki chorób prowadzących do PH.

Tabela 3 Klasy czynnościowe wg klasyfikacji WHO.

Klasa WHO	Definicja
I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności prawokomorowej. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

Wg danych z pierwszego rejestru pacjentów z PAH (National Institute of Health registry) mediana przeżycia u nieleczonych pacjentów w IV klasie NYHA wynosiła 6 miesięcy, w NYHA III - 2,5 roku, a w klasie I i II 6 lat [5]. Nowsze dane, z rejestru Mayo Clinic, podają z kolei dla pacjentów leczonych terapią celowaną, przeżycie 5- letnie w klasie NYHA I i II, III, IV na poziomie odpowiednio 63% ; 46% ; 25%. Ponadto zwiększenie klasy NYHA o 1 stopień wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu o 69% [10].

I.6.2. TEST 6-MINUTOWEGO MARSZU

Test 6-minutowego marszu oraz test spiroergometryczny pozwalają ocenić submaksymalną wydolność wysiłkową pacjenta, odpowiadającą możliwości wykonania codziennych czynności życiowych.

Test 6-minutowego marszu wykonywany według zaleceń ATS (ang. American Thoracic Society) polega na 6 minutowym marszu po płaskim 30 metrowym odcinku korytarza, na którym co 3 metry znajdują się znaczniki odległości. Osoba badająca nie narzuca pacjentowi tempa marszu, może on również odpocząć w trakcie badania, o ile tego potrzebuje. Po 6 minutach dokonuje się pomiaru dystansu jaki został pokonany, duszności wysiłkowej wg skali Borga, ciśnienia tętniczego krwi, tętna oraz saturacji (mierzonej pulsoksymetrem na palcu). Za normę dla zdrowych mężczyzn uznaje się dystans >580 m, a dla kobiet >500 [11].

Dystans marszu poniżej 332m [12] oraz desaturację powyżej 10% [13] u pacjentów z PAH uznaje się za zły czynnik rokowniczy. W ocenie efektów leczenia wartość bezwzględna dystansu marszu > 380 m po 3 miesiącach terapii dożylnym epoprostenolem korelowała z poprawą przeżycia w PAH, natomiast sam przyrost dystansu nie [14]. W metaanalizie 22 badań wykazano, iż wydłużenie dystansu marszu wskutek leczenia nie zmniejsza śmiertelności, częstości hospitalizacji, konieczności przeszczepienia płuc czy wdrożenia ratunkowej terapii [15]. W badaniu REVEAL wykazano natomiast, iż przekroczenie dystansu 440 m w teście 6 minutowego marszu, wiąże się z lepszym rokowaniem [16].

I.6.3. TEST SPIROERGOMETRYCZNY

Test spiroergometryczny (test wysiłkowy sercowo-płucny, ang. ergospirometry, cardiopulmonary exercise test, CPET, CPX) jest badaniem służącym do diagnostyki odpowiedzi na wysiłek fizyczny układów krążenia, oddechowego, nerwowego oraz metabolizmu układu mięśniowego. Wysiłek fizyczny wykonywany jest przez osobę badaną na bieżni lub cykloergometrze. Obciążenie wysiłkiem jest kontrolowane przez komputer, zgodnie z protokołem badania (według m. in. Bruce'a, Naughtona lub Balke'a). Badanie jest oparte na elektrokardiograficznej próbie wysiłkowej z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi, tętna oraz zapisu EKG. W sposób ciągły rejestruje się również wskaźniki wymiany gazowej i wentylacji na poszczególnych etapach obciążenia wysiłkiem o wzrastającej intensywności. Daje to możliwość dokonania analizy przemian metabolicznych zachodzących w organizmie w trakcie wysiłku. W PAH pochłanianie tlenu przy progu beztlenowym i wysiłek szczytowy są obniżone w zależności od ciężkości choroby, podobnie jak maksymalna moc rozwijana podczas wysiłku, maksymalna częstotliwość rytmu serca, puls tlenowy (pochłanianie tlenu w przeliczeniu na jedną ewolucję serca) i efektywność wentylacji [17].

Wartość rokownicza parametrów spiroergometrycznych u chorych z PAH nie jest jasna. Obecnie najlepiej poznany jest związek pomiędzy szczytowym pochłanianiem tlenu, a śmiertelnością. Badanie Wensela i wsp. przeprowadzone na 86 pacjentach z IPAH wykazało, że szczytowe pochłanianie tlenu (pVO_2) $< 10,4$ ml/kg/min i szczytowe ciśnienie skurczowe podczas wysiłku < 120 mmHg są związane z gorszym rokowaniem w tej grupie chorych [18]. Oudiz i wsp. wykazali na grupie 103 chorych z PAH, że pVO_2 nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami którzy zmarli, a tymi którzy przeżyli. Wykazali natomiast, że cechy przecieku indukowanego wysiłkiem oraz równoważnik wentylacyjny dwutlenku węgla oznaczony w punkcie progu beztlenowego powyżej 40, wiązały się z gorszym rokowaniem, szczególnie jeśli współwystępowały ze sobą [19]. W badaniu Groepenhoff i wsp. pacjenci z PAH, którzy w badaniu spiroergometrycznym osiągnęli szczytowe zużycie tlenu $> 13,2$ ml/kg/min, wskaźnik wentylacji wysiłkowej < 48 oraz wysiłkowy przyrost pulsu tlenowego większy niż 3,3 ml/skurcz, charakteryzowali się istotnie mniejszą śmiertelnością [20].

I.6.4. KORELACJE POMIĘDZY PARAMETRAMI WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ

Miyamoto i wsp. [12] oraz Deboeck i wsp. [21] w swoich pracach wykazali dodatnią korelację pVO_2 oraz maksymalnego tętna z dystansem 6 minutowego marszu, ponadto obaj badacze stwierdzili, że dystans 6 minutowego marszu u pacjentów z PAH koreluje dodatnio z pulsem tlenowym, oraz ujemnie z równoważnikiem wentylacyjnym dwutlenku węgla.

Sun i wsp. porównali stopień zaawansowania choroby u pacjentów z PAH zmierzony klasą NYHA z wartościami pVO_2 , otrzymując następujące wyniki: NYHA II - 14,5 ml/kg/min, NYHA II/III - 12,5 ml/kg/min ; NYHA III - 11,2 ml/kg/min, NYHA III/IV - 8,1 ml/kg/min. Naturalny przebieg PAH wiąże się zatem z liniowym spadkiem pVO_2 [22].

W badaniu Yasunobu wartości prężności dwutlenku węgla w powietrzu końcowo-wydechowym były tym niższe im wyższa była klasa NYHA i wynosiły odpowiednio: NYHA II 33 mmHg, NYHA II/III 30 mmHg ; NYHA III 28 mmHg , NYHA III/IV 22 mmHg [23].

W dużym badaniu (n=178) prowadzonym u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (STRIDE-1) leczonych preparatem sitaxentan 6MWT okazał się słabym predyktorem zmian w zakresie klas czynnościowych NYHA u chorych włączonych do badania. Zwiększenie dystansu marszu o co najmniej 10% identyfikowało pacjentów u których nastąpiła poprawa klasy czynnościowej NYHA z czułością 48% i swoistością 73%. Z kolei pogorszenie w teście marszu o co najmniej 10% przewidywało pogorszenie klasy czynnościowej NYHA z czułością 66% i swoistością 71%. Braku zmian w teście marszu przewidywał brak zmian w klasie czynnościowej z czułością 56% i swoistością 50% [24].

1.7. DEFINICJA JAKOŚCI ŻYCIA

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, World Health Organization) opisuje jakość życia jako „osobiste postrzeganie przez jednostkę swojej pozycji życiowej w kontekście kulturowym i systemu wartości w jakim żyje oraz w odniesieniu do stosowanych celów, oczekiwań, wzorców i obaw”. Wielowymiarowa koncepcja zdrowia zawarta w definicji WHO obejmuje, sześć różnych wymiarów: zdrowie fizyczne, zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne, pełnienie ról i ogólny dobrostan wyrażający się między innymi autonomią w podejmowaniu decyzji oraz szósty wymiar duchowy, będący odbiciem wierzeń i przekonań [25].

W latach 70-tych XX wieku pojęcie jakości życia wprowadzono do medycyny i od tego czasu jej znaczenie wciąż rośnie [26]. Ponieważ jednak jakość życia według definicji WHO obejmuje wszystkie aspekty życia człowieka, nauki medyczne częściej posługują się pojęciem jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQOL, ang. health-related quality of life) [27]. Definicja HRQoL opiera się na definicji zdrowia wg WHO, która mówi, że zdrowie jest to stan pełnego dobrobytu fizycznego, psychicznego i społecznego, a nie tylko nieobecność choroby. Każdy człowiek, bez względu na rasę, religię, przekonania polityczne, warunki ekonomiczne czy socjalne, ma prawo do najlepszego możliwego stanu zdrowia [28]. Zainteresowanie HRQoL wynika z przyjęcia modelu medycyny holistycznej, który zakłada kompleksowe podejście do człowieka chorego. HRQoL uwzględnia trzy wymiary subiektywnej oceny dokonywanej przez chorego:

- fizyczny - w zakres którego wchodzi ocena objawów chorobowych, ograniczenia ruchowe, zakres wykonywanych czynności związanych z codziennym życiem, poziom ogólnej energii życiowej
- psychiczny - obejmuje funkcjonowanie poznawcze i emocjonalne osoby badanej
- społeczny - zakres pełnionych ról zawodowych, rodzinnych, społecznych oraz relacje z innymi ludźmi [29].

Dodatkowo na obiektywne wyznaczniki jakości życia składają się m. in.: stan zdrowia oceniany na podstawie testów laboratoryjnych, diagnoza związana z psychopatologią, pozycja

społeczno-ekonomiczna (dochód, warunki mieszkaniowe, warunki w pracy, liczba i jakość kontaktów z otoczeniem, miejsce w strukturze społecznej) [25].

I.8. KWESTIONARIUSZE OCENY JAKOŚCI ŻYCIA

Jakość życia pacjentów może być oceniana za pomocą kwestionariuszy ogólnych lub/i kwestionariuszy specyficznych. Kwestionariusze ogólne służą do badania HRQoL w szerokim zakresie - są stosowane w odniesieniu do chorych z różnymi problemami zdrowotnymi. Mają tę zaletę, że pozwalają na porównanie jakości życia różnych grup chorych. Wadą jest to, że są mało czułe na zmiany powodowane leczeniem w obrębie danej grupy chorych. Kwestionariusze specyficzne mają węższe zastosowanie, dotyczą określonej grupy chorych, ale są bardziej wrażliwe na zmiany zachodzące w stanie zdrowia. Przykładami kwestionariuszy ogólnych wykorzystywanych w badaniach klinicznych do oceny HRQoL u pacjentów z chorobami układu sercowo- naczyniowego jest NHP (Nottingham Health Profile), SF-36 (The Short Form 36 Health Survey Questionnaire), EQ-5D (EuroQol questionnaire), AQoL (Austalian Assessment of Quality of Life), natomiast specyficznych McNew (The MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life) dla pacjentów kardiologicznych, MLHFQ (Minessota Living with Heart Failure Questionnaire) u chorych z niewydolnością serca, i SGRQ (St George Respiratory Questionnaire) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Obecnie dostępny jest również kwestionariusz specyficzny CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) przeznaczony dla pacjentów z PH.

I.9. PRZEGLĄD BADAŃ DOTYCZĄCYCH JAKOŚCI ŻYCIA U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

W ostatnich latach ukazało się wiele publikacji naukowych oceniających jakość życia pacjentów z PH i wpływu leczenia na jej zmianę. Przykłady przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4 Przegląd badań dotyczących oceny jakości życia u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

Autor	Badanie	Kwestionariusze	Wyniki
Shafazand 2004 [30]	Ocena HRQoL u pacjentów z PAH.	NHP CHFQ HADS	Osoby z tętniczym nadciśnieniem płucnym miały znacznie obniżoną jakość życia we wszystkich wymiarach ocenianych w kwestionariuszu NHP i umiarkowane zaburzenia w wymiarach ocenianych według kwestionariusza CHFQ. W grupie osób leczonych Epoprostenolem pacjenci mieli większą energię życiową i lepsze reakcje emocjonalne (NHP), mniejsze zmęczenie, mniej stresu emocjonalnego, oraz większe poczucie kontroli choroby (CHFQ). W grupie osób nieleczonych występował znacznie większy odsetek lęku i depresji (HADS)
Taichman 2005 [31]	Ocena jakości życia i jej uwarunkowań u pacjentów z PAH.	SF-36 SGRQ	Jakość życia u pacjentów z PAH była znacznie obniżona w wymiarze fizycznym i psychicznym (SF-36 i SGRQ). W grupie chorych z twardziną układową zaburzenia te były znacznie bardziej nasilone (SF-36). HRQoL nie miała żadnego związku z rodzajem stosowanej terapii, nie korelowała też z wynikiem oceny hemodynamicznej.
Chua 2006 [32]	Ocena przydatności kwestionariuszy MLHFQ, SF-36, AQoL u pacjentów z PAH.	MLHFQ SF-36 AQoL	Wszystkie wymiary jakości życia oceniane w kwestionariuszu MLHFQ oraz wszystkie wymiary z wyjątkiem ogólnego stanu zdrowia oceniane w kwestionariuszu SF-36 korelowały z wynikiem testu 6-minutowego marszu i klasą czynnościową NYHA ocenianą zgodnie z 4-stopniową klasyfikacją WHO. Tylko niektóre wymiary jakości życia oceniane w AQoL była związana z wynikiem testu 6-minutowego marszu, natomiast nie były związane z oceną klasy czynnościowej NYHA.
Pepke-Zaba 2008 [33]	Wpływ leczenia sildenafilem na jakość życia pacjentów z PAH.	SF-36, EQ-5D	Poprawa we wszystkich wymiarach ocenianego, według kwestionariusz SF-36 stanu zdrowia, głównie poprawa stanu fizycznego, zdrowia ogólnego i witalności. Leczenie pacjentów z PH wywarło największy wpływ na ocenę funkcjonowania fizycznego i ogólnego postrzegania choroby.

Keogh 2007 [34]	Wpływ leczenia Bosentanem na jakość życia pacjentów z PAH	SF-36 AQoL	Poprawa w wymiarze fizycznym i emocjonalnym, ocenianym według kwestionariusza SF-36 oraz globalnego wyniku oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQoL.
Olschewski 2002 [35]	Ocena wpływu leczenia Iloprostem na jakość życia pacjentów z PH.	EQ-5D SF-36	Znaczna poprawa jakości życia oceniana według kwestionariusz EQ-5D w grupie pacjentów leczonych iloprostem. Brak istotnych zmian w ocenie jakości życia ocenianej według kwestionariusza SF-36.

AQoL - Australian Assessment of Quality of Life, **CHFQ** - Chronic Heart Failure Questionnaire, **EQ-5D** - EuroQol questionnaire, **HADS** - The Hospital Anxiety and Depression Scale, **McNew** - The MacNew Heart Disease Health-related Quality of Life, **MLHFQ** - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, **NHP** - Nottingham Health Profile, **SF-36** - Medical Outcomes Study Short Form 36, **SGRQ** - St George Respiratory Questionnaire

Brak jest jednak podobnych badań przeprowadzonych dla populacji ogólnopolskiej, brak też porównań jakości życia w różnych grupach nadciśnienia płucnego. Ocena HRQoL może pokazać jak choroba wpływa na różne aspekty w życiu pacjenta i pomóc w zrozumieniu postrzegania przez niego choroby. Istotne z punktu widzenia klinicznego będzie określenie jakości życia chorych z PH w Polsce i jej zmian w czasie leczenia.

I.10. WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA A JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

Jakość życia jest pojęciem szerokim, obejmującym m.in. zdrowie fizyczne, stan psychiczny, poziom niezależności, powiązania społeczne i relacje jednostki z otoczeniem. Do obiektywnych wskaźników jakości życia należą m.in.: śmiertelność, nawroty choroby, zdolność do pracy zawodowej, tolerancja wysiłku fizycznego i wyniki badań laboratoryjnych. „Wydolność fizyczna” jest definiowana jako zdolność do wykonywania ciężkich i długotrwałych wysiłków fizycznych. Pojęcie to obejmuje także tolerancję na zmęczenie oraz czas powrotu do stanu wyjściowego po zakończeniu wysiłku fizycznego. Chorzy z nadciśnieniem płucnym najczęściej skarżą się na złą tolerancję wysiłku fizycznego, która objawia się szybko narastającym zmęczeniem lub dusznością wysiłkową. W naturalnym przebiegu tego schorzenia systematycznie obniża się wydolność wysiłkowa.

Cicero i wsp. na grupie 34 chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych bosentanem i/lub sildenafilem wykazali, w dwunastomiesięcznej obserwacji, że u pacjentów w klasie czynnościowej II lub III, którzy pozostawali stabilni fizycznie również jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 nie uległa istotnej zmianie. Domena fizyczna jakości życia była bardziej upośledzona niż domena psychiczna. U pacjentów z dystansem marszu 235-280 metrów, jakość życia była znacznie upośledzona [36].

W badaniu Halank i wsp. u 63 chorych z rozpoznaniem PAH (n=48) lub CTEPH (n=15) wykazano istotną korelację ($p<0,01$) między wydolnością fizyczną ocenianą w teście spiroergometrycznym (ocena szczytowego zużycia tlenu) i 6MWT, a siedmioma podskalami jakości życia ocenianymi za pomocą kwestionariusza SF-36 (funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, witalność). Podskala - poczucie zdrowia psychicznego korelowała istotnie jedynie z dystansem marszu ($p<0,05$) natomiast nie wykazano korelacji ze szczytowym zużyciem tlenu ocenianym w teście spiroergometrycznym. Ocena klasy czynnościowej istotnie korelowała ze wszystkimi ośmioma podskalami ocenianymi w kwestionariuszu SF-36 ($p<0,05$). Wzrost szczytowego zużycia tlenu oraz dystansu w 6MWT wiązał się z lepszą jakością życia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37]. Poprawę jakości życia i jednoczasowy wzrost szczytowego zużycia tlenu i dystansu marszu wskutek treningu fizycznego wykazano również u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w badaniu Gruninga i wsp. [38,39].

I.11. STATUS SOCJOEKONOMICZNY

Termin status socjoekonomiczny (SES, socioeconomic status) wywodzi się z socjologii i oznacza społeczną pozycję jednostki lub grupy osób, które osiągnęły zbliżony poziom bogactwa, zakres władzy, prestiżu, wykształcenia, prowadzą podobny tryb życia, w podobny sposób spędzają czas wolny i mają zbliżony do siebie status zawodowy. Status socjoekonomiczny wyznacza każdemu człowiekowi miejsce w hierarchii społecznej, decydując tym samym o jego dostępie do różnego rodzaju zasobów oraz szansach życiowych,

w tym szansach na zdrowie. Wśród powszechnie stosowanych mierników różnic społeczno-ekonomicznych, wyróżnia się między innymi klasę społeczną, poziom wykształcenia, wysokość dochodu oraz wykonywany zawód [40,41].

Wpływ statusu socjoekonomicznego na stan zdrowia przejawia się w zróżnicowaniu ryzyka zachorowania na poważną chorobę i przedwczesnego zgonu poszczególnych osób w zależności od miejsca, które osoby te zajmują w hierarchii społecznej. Jak wynika z szacunków, ryzyko to w odniesieniu do osób znajdujących się na dole drabiny społecznej jest co najmniej dwukrotnie wyższe niż w przypadku osób znajdujących się na jej szczycie. Niski status socjoekonomiczny zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i płucnych jak również zwiększa śmiertelność [42,43,44,45,46]. W raporcie podsumowującym wyniki badań związku między statusem socjoekonomicznym a chorobami układu krążenia z 1993 roku, zatwierdzonym przez Science Advisory Committee, American Heart Association, stwierdzono jednoznacznie, że status socjoekonomiczny jest ważnym czynnikiem w etiologii i rozwoju chorób układu krążenia.

W prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Chinach w latach 2007-2011, w którym udział wzięło 262 kolejnych pacjentów z IPAH w wieku 18-65 lat, niski status socjoekonomiczny był silnie związany z większym ryzykiem zgonu w grupie pacjentów z IPAH. Średni wiek pacjentów w badaniu wynosił 36,1 lat, 71% stanowiły kobiety, prawie połowa pacjentów (47,3%) posiadała mniej niż średnie wykształcenie, 56,5% posiadała roczny dochód mniejszy niż 30000 RMB (4600 \$), 71% była bezrobotna, lub była rolnikiem lub robotnikiem. Przeżycie 3-letnie pacjentów z IPAH wynosiło odpowiednio 50,1%, 70,8%, 86% (niski SES vs., średni SES vs., wysoki SES), wyniki te były niezależne od cech klinicznych, hemodynamicznych oraz włączonego leczenia [47]. Diller i inni w badaniu przeprowadzonym w Anglii, na grupie 1268 dorosłych chorych z wrodzoną wadą serca wykazali, iż niski status socjoekonomiczny wiązał się ze znacznie niższym szczytowym zużyciem tlenu w teście spiroergometrycznym ($p<0,002$) oraz niższą rezerwą tętna ($p<0,004$) [48].

I.12. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI POLSKIEJ NA PODSTAWIE WYNIKÓW NARODOWEGO SPISU POWSZECHNEGO LUDNOŚCI I MIESZKAŃ W 2011r

Wyniki Narodowego Spisu Powszechnego Ludności i Mieszkań 2011 r. przeprowadzonego przez Główny Urząd Statystyczny wykazały, że w dniu 31 marca 2011 r. ludność Polski liczyła 38 511,8 tys. osób zaliczanych do kategorii ludności faktycznej, mężczyźni stanowili 48,4% ogółu ludności (kobiety 51,6%). W 2011 roku ludność miejska stanowiła 60,8% ogółu ludności, ludność wiejska 39,2%.

Średni wiek statystycznego mieszkańca Polski (mediana wieku - wyznaczająca granicę, którą połowa populacji już przekroczyła, a druga połowa jeszcze nie osiągnęła) wyniósł 38,1 lat; kobiety są starsze, wiek środkowy kobiet wyniósł 40 lata, dla mężczyzn 36,4 lat.

Odsetek kawalerów/panien stanowił 28,8% ogółu ludności, żonatych/zamężnych 55,7%, wdowców/wdów 9,6%, rozwiedzionych 5%. Ponad 1/3 mężczyzn w wieku 15 lat i więcej stanowią kawalerowie, odsetek panien jest znacznie niższy nie przekracza 1/4 omawianej populacji. Odsetek żonatych mężczyzn jest nieco wyższy (58%) w porównaniu z zamężnymi kobietami (54%). Odsetek wdów jest pięciokrotnie wyższy (15,5%) w porównaniu z odsetkiem wdowców (3,1%). Osoby rozwiedzione stanowią w Polsce najmniejszą grupę osób (4% mężczyzn i 6% kobiet).

W 2011 r. zarejestrowano 388,4 tys. urodzeń żywych. Współczynnik dzietności (współczynnik określający liczbę urodzonych dzieci przypadających na jedną kobietę w wieku rozrodczym 15-49 lat) wynosił 1,3. Na 100 kobiet w wieku 15-49 lat przypadało średnio 138 dzieci (w miastach 131, na wsi 149).

Odsetek osób o wykształceniu wyższym to 17%, średnim i policealnym 31,6%, zasadniczym zawodowym 21,7%, natomiast odsetek osób z wykształceniem podstawowym oraz podstawowym nieukończonym to 24,6%.

Wyniki spisu ludności 2011 roku wykazały, że liczba osób, które zadeklarowały ograniczenie zdolności do wykonywania zwykłych czynności podstawowych dla swojego wieku i/lub posiadały ważne orzeczenie kwalifikujące je do zaliczenia do zbiorowości osób niepełnosprawnych wynosiła 4 697,5 tys., co stanowiło 12,2% ludności kraju.

Zbiorowość aktywnych zawodowo w wieku 15 lat i więcej w roku 2011 liczyła 16 521,4 tys. osób, co stanowiło 53,3% ogółu ludności w tej grupie wieku sklasyfikowanej według statusu na rynku pracy. Na zbiorowość tę składa się 14 375,8 tys. (87%) pracujących oraz 2145,6 tys.(13%) bezrobotnych. W tym samym okresie liczba biernych zawodowo w wieku 15 lat i więcej wyniosła 14462,0 tys. osób. Wśród najczęstszych przyczyn bierności zawodowej wymieniano emeryturę (44,8%), naukę i uzupełnianie kwalifikacji (19,8%), stosunkowo rzadziej natomiast chorobę, niepełnosprawność (12,1%), czy opiekę nad dziećmi lub osobami dorosłymi, rzadko także jako powód pojawia się zniechęcenie bezskutecznością poszukiwania pracy (łącznie 1,7%). Przeciętne wynagrodzenie w roku 2011 wynosiło 40794,24zł co stanowiło 3399,52zł/miesiąc. Zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów minimalne wynagrodzenie za pracę w 2011r wynosiło 1386zł brutto, najniższą krajową zarabiała około 4,5% zatrudnionych.

Przeciętna powierzchnia mieszkania w 2011 r. wyniosła 69,2 m². Przeciętna ilość izb w mieszkaniu wynosiła 3,7. Największą grupę stanowią mieszkania 3-izbowe 32,9%, następnie 4-izbowe 28,2%, 5-izbowe i więcej 21,6%, 2-izbowe 14,3%, 1-izbowe 3,0.

II. CELE PRACY

1. Charakterystyka statusu socjoekonomicznego oraz jakości życia u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.
2. Ocena zmian jakości życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym pod wpływem leczenia.
3. Określenie zależności między różnymi parametrami wydolności fizycznej a jakością życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

III. BADANA GRUPA I METODYKA BADANIA

III.1. BADANA GRUPA

Do badania włączonych zostało 56 kolejnych dorosłych pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II, którzy spełnili następujące kryteria:

- wiek > 18 rż,
- rozpoznanie IPAH lub PAH w przebiegu wrodzonej wady serca z zespołem Eisenmengera,
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu,
- możliwość uczestnictwa w badaniach ankietowych.

Do badania włączono zarówno pacjentów z wcześniej rozpoznanym nadciśnieniem płucnym, którzy otrzymywali leczenie swoiste jak i pacjentów z nowo rozpoznanym nadciśnieniem płucnym tętnicznym włączanym do programu lekowego.

Założono następujące kryteria wykluczenia:

- brak świadomej zgody na udział w badaniu,
- brak możliwości udziału w badaniu ankietowym z uwagi na niedorozwój umysłowy,
- rozpoznanie innej niż IPAH i zespół Eisenmengera postaci PH.

III.2. METODYKA

Badanie było częścią projektu finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego pt. Znaczenie rokownicze markerów naczyniowych i wskaźników aktywacji układu krzepnięcia w wybranych grupach pacjentów z nadciśnieniem płucnym tętniczym (nr NN 402 387 638), kierownik dr hab. n. med. Grzegorz Kopeć. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetyki przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie nr 66/KBL/OIL/2009 z dnia 10 lipca 2009 r.

III.2.1. PROTOKÓŁ BADANIA

Wizyta wyjściowa:

- w grupie pacjentów bez rozpoznanego uprzednio PH wykonano badania mające na celu rozpoznanie i diagnostykę różnicową tej choroby, badania oceniające wydolność fizyczną, oraz badanie jakości życia. Oceniono również status socjoekonomiczny chorych. Następnie pacjentów kwalifikowano do odpowiedniego leczenia kierując się obowiązującymi standardami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1] i kryteriami kwalifikacji do Programu Leczenia Nadciśnienia Płucnego Tętniczego Narodowego Funduszu Zdrowia,
- w grupie pacjentów uprzednio leczonych z powodu PH wykonano badania mające na celu określenie zaawansowania choroby, w tym badania oceniające wydolność fizyczną a także badanie jakości życia. Oceniono też status socjoekonomiczny pacjentów. W przypadku nieosiągnięcia przez chorego celów terapeutycznych zmieniano dotychczasową terapię kierując się obowiązującymi standardami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [1] i kryteriami kwalifikacji do Programu Leczenia Nadciśnienia Płucnego Tętniczego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Wizyta kontrolna:

- u wszystkich pacjentów wykonano badania mające na celu określenie postępu choroby w tym badania oceniające wydolność fizyczną. U pacjentów, u których w czasie wyjściowej wizyty włączono lek swoisty dla nadciśnienia płucnego lub zmieniono dotychczasowe leczenie oceniono ponownie jakość życia.

III.2.2. WYKONANE BADANIA

- Badanie kliniczne przedmiotowe i podmiotowe.
- Badania laboratoryjne; poziom elektrolitów: sód - Na⁺ (mmol/L), potas - K⁺ (mmol/L), morfologia krwi z oznaczeniem: krwinki białe - WBC, (10³/μl), krwinki czerwone - RBC (10⁶/μl), hemoglobina - HB (g/dL), hematokryt - HCT (%), płytki krwi - PLT (10³/μl), aminotransferaza alaninowa - ALT (U/L), aminotransferaza asparaginianowa - AST (U/L), fosfataza alkaliczna - ALP (U/L), gamma-glutamylotranspeptydaza - GGTP (U/L), białko C-reaktywne oznaczone metodą ultraczułą - hsCRP (mg/L), kreatynina (μmol/L), szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej - GFR (MDRD), N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B - NT-pro-BNP (pg/mL), stężenie glukozy (mmol/l), lipidogram: lipoproteina wysokiej gęstości - HDL (mg/dl), lipoproteina niskiej gęstości - LDL (mg/dl), cholesterol całkowity - TC (mg/dl), trójglicerydy - TG (mg/dl), wskaźniki krzepnięcia: czas kaolinowo-kefalinowy - APTT (s), czas protrombinowy - INR, fibrynogen (g/l), D-dimery (ug/l), antyHIV, antydsDNA, przeciwciała ANA, wysokiej czułości troponina T - hs-TnT (ng/ml).
- Badanie echokardiograficzne.
- Test spiroergometryczny.
- Test 6-minutowego marszu.
- Bodypletyzmografię.
- Tomografię komputerową wielorzędową.

- Scyntyografię wentylacyjno-perfuzyjną płuc.
- Rezonans magnetyczny serca.
- Cewnikowanie prawostronne serca (RHC, ang. right heart catheterization) przeprowadzono w pozycji leżącej z prawego dostępu do żyły udowej lub żyły odłokciowej lub żyły szyjnej wewnętrznej za pomocą cewnika Swana-Ganza. Wszystkie pomiary wykonywano w czasie spokojnego wydechu. Rzut serca był mierzony metodą Ficka. Nasycenie krwi tlenem mierzono pulsoksymetrem OSM3 (Radiometr, Kopenhaga, Dania). Opór płucny naczyniowy (PVR, ang. pulmonary vascular resistance) obliczano się jako różnicę między średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej (mPAP, ang. mean pulmonary arterial pressure) i ciśnieniem zakliowania (PCWP ang. pulmonary capillary wedge pressure) podzielonym przez rzutu serca (CO, ang. cardiac output).
- Ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 i NHP (opis w rozdziale III.2.3.a.).
- Ocenę statusu socjoekonomicznego (opis w rozdziale III.2.3.b.).

Wszystkie badania przeprowadzone w celu potwierdzenia rozpoznania oraz określenia klinicznej grupy nadciśnienia płucnego wykonano zgodnie z algorytmem diagnostycznym przedstawionym w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego [1].

III.2.3. BADANIA PODDANE SZCZEGÓŁOWEJ ANALIZIE NAUKOWEJ

III.2.3.a. OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Zastosowane zostały zwalidowane dla Polski wersje kwestionariuszy jakości życia. Jakość życia w grupie badanej została zmierzona dwukrotnie tj. wyjściowo oraz po trzech miesiącach od włączenia lub zmiany swoistego leczenia.

Kwestionariusz SF-36v2 (The Short Form - 36 Health Survey Questionnaire version 2) - powstał w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, przy okazji dużego programu badawczego Medical Outcomes Study (MOS), którego pierwotnym celem było określenie różnic w postrzeganiu przez pacjentów rezultatów stosowanej terapii [49]. SF-36 jest kwestionariuszem ogólnym, służącym do badania jakości życia w szerokim zakresie, stosowanym w odniesieniu do różnych grup chorych i populacji ogólnych. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 36 pozycji, które służą do badania dwóch wymiarów jakości życia: fizycznego (Physical Component Summary - PCS) i psychicznego (Mental Component Summary - MCS). Pierwszy wymiar ma cztery podskale: funkcjonowanie fizyczne (10 pozycji), ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (4 pozycje), dolegliwości bólowe (2 pozycje), ogólne poczucie zdrowia (5 pozycji). Jakość życia w wymiarze psychicznym zawiera także cztery podskale: funkcjonowanie społeczne (2 pozycje), poczucie zdrowia psychicznego (5 pozycji), ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (3 pozycje), witalność (4 pozycje). Definicję poszczególnych wymiarów jakości życia przedstawiono w tabeli 5. Sposób odpowiadania na poszczególne grupy pytań jest zróżnicowany: na trzy-, pięcio- i sześciostopniowej skali Likerta. Wyniki oblicza się zgodnie z kluczem, dla każdej skali oddzielnie, a następnie przelicza się na wyniki standardowe [50]. Zgodnie z literaturą każdą odpowiedź pacjenta oceniano w skali od 0 do 100 gdzie 0 oznacza najgorszą a 100 najlepszą jakość życia. Wyniki porównywano do wartości referencyjnych obliczonych dla populacji amerykańskiej z 1998r [51], z uwagi na brak norm dla populacji polskiej. SF-36 zawiera ocenę funkcjonowania pacjenta w okresie ostatnich czterech tygodni. Ponadto SF-36 zawiera również własną ocenę zmian w stanie zdrowia, jakie zaszły w ciągu minionego roku.

Najwyższa wartość punktowa oznacza najwyższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najniższy poziom jakości życia. Trafność i rzetelność oryginalnego kwestionariusza SF-36 była badana na kilka sposobów. Otrzymane wskaźniki są zadowalające [49]. W Polsce kwestionariusz SF-36 po raz pierwszy zastosował zespół kierowany przez Marka Jareme z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Wykorzystano go do oceny jakości życia chorych na schizofrenię [52]. W ostatnich latach, w Centralnym Instytucie Ochrony Pracy w Warszawie, podjęta została próba pełnej adaptacji kwestionariusza SF-36. Prace te prowadzone były w ramach Projektu Ramowego Unii Europejskiej. W ramach prac adaptacyjnych wykonano analizę czynnikową (określenie wymiarów jakości życia, które bada dany kwestionariusz), określono moc dyskryminacyjną pytań (ocenienie na ile dana pozycja bada to, co cały kwestionariusz), sprawdzano rzetelność (miara dokładności pomiaru dokonywanego za pomocą kwestionariusza) i trafność (określenie w jakim stopniu kwestionariusz bada te właściwości dla których został skonstruowany). Otrzymane wyniki pozwalają uznać, że polska wersja kwestionariusza SF-36v2 może być wykorzystana do badania pacjentów kardiologicznych, z tym że w odniesieniu do wyników podskali „Zdrowie ogólne” należy zachować szczególną ostrożność [50].

Uzyskano licencję do posługiwania się skalą SF-36v2 na potrzeby niniejszego badania z amerykańskiej agencji Quality Metric Incorporated.

Tabela 5 Definicje wymiarów jakości życia ocenianych w kwestionariuszu SF36.

Zmienna	Najniższa punktacja	Najwyższa punktacja
Wymiar fizyczny	Ograniczenia w samoopiece, funkcjonowaniu fizycznym, funkcjonowaniu społecznym, pełnieniu ról, silny ból ciała, częste zmęczenie, zdrowie oceniane jako „złe”	Brak ograniczeń w funkcjonowaniu fizycznym, brak niepełnosprawności, wysoki poziom energii, zdrowie oceniane jako "doskonałe"
- funkcjonowanie fizyczne	Bardzo ograniczone wykonywanie wszystkich czynności fizycznych, w tym kąpiel, ubieranie się	Wykonywanie wszystkich rodzajów aktywności fizycznej, w tym najbardziej energicznych bez ograniczeń z powodów zdrowotnych
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	Problemy z pracą oraz wykonywaniem codziennych czynności z powodu zdrowia fizycznego	Brak problemów z pracą oraz wykonywaniem codziennych czynności
- dolegliwości bólowe	Bardzo ciężki i bardzo ograniczający ból	Brak bólu lub ograniczenia z powodu bólu
- ogólne poczucie zdrowia	Ocena własnego zdrowia jako złe i mogące ulec pogorszeniu	Ocena własnego zdrowia jako znakomite
Wymiar psychiczny	Częsty stres psychologiczny, ograniczenie w funkcjonowaniu społecznym i pełnieniu ról ze względu na problemy emocjonalne, zdrowie oceniane jako "niedostateczne"	Brak stresu psychologicznego, ograniczeń w funkcjonowaniu społecznym i pełnieniu ról ze względu na problemy emocjonalne, zdrowie oceniane jako "doskonałe"
- witalność	Uczucie zmęczenia i wyczerpania przez cały czas	Pełen wigor i energia przez cały czas
- funkcjonowanie społeczne	Ekstremalne i częste zakłócenia normalnej aktywności społecznej z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych	Normalna aktywność społeczna bez zakłóceń z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	Problemy z pracą lub innymi codziennymi czynnościami na skutek problemów emocjonalnych	Brak problemów z pracą oraz wykonywaniem codziennych czynności
- poczucie zdrowia psychicznego	Uczucie zdenerwowania i przygnębienia przez cały czas	Poczucie spokoju i szczęścia przez cały czas

Kwestionariusz NHP (The Nottingham Health Profile) - kwestionariusz ten został opracowany przez zespół brytyjski J. McEwena i wsp. [53]. Kwestionariusz NHP składa się z dwóch części. Część pierwsza, podstawowa, dotyczy aktualnie doświadczanych problemów w funkcjonowaniu fizycznym, psychologicznym i społecznym związanych ze stanem zdrowia. Zawiera 38 krótkich stwierdzeń opisujących sześć wymiarów ocenianego subiektywnie stanu zdrowia: sprawność ruchowa, energia życiowa, ból, zaburzenia snu, reakcje emocjonalne i izolacja społeczna. Część druga, uzupełniająca, składa się z 7 pojedynczych stwierdzeń, które dotyczą wpływu aktualnego stanu zdrowia na następujące sfery życia: pracę zarobkową, prace domowe, życie towarzyskie, życie rodzinne, życie seksualne, zainteresowania i hobby oraz wykorzystanie czasu wolnego. Na każde z pytań respondenci odpowiadają „tak” lub „nie”. Wyniki oblicza się według klucza, dla każdego z sześciu wymiarów oddzielnie, pierwszej części kwestionariusza. Im wyższy wynik, tym gorsza jakość życia w badanym obszarze [50]. Jest to narzędzie rzetelne i trafne, stosowane w wielu krajach [54]. Polska adaptacja NHP została opracowana za zgodą autorów kwestionariusza. Procedurę translacyjną i badania psychometryczne przeprowadzono zgodnie z instrukcją opracowaną przez The European Group for Quality of Life and Health Status Assessment. Otrzymane wyniki trafności i rzetelności polskiej adaptacji NHP są zbliżone do danych wersji oryginalnej [55, 56].

III.2.3.b. OCENA STATUSU SOCJOEKONOMICZNEGO

Własny kwestionariusz oceny statusu socjoekonomicznego został ułożony wzorując się na badaniu epidemiologicznym populacji dorosłych Polaków [WOBASZ] [57] i zawierał pytania otwarte i zamknięte dotyczące:

- wykształcenia respondenta (podstawowe i zawodowe, średnie, wyższe),
- zatrudnienia (czynny zawodowo, bezrobotny, na rencie, na emeryturze),
- zawodu wyuczonego (pytanie otwarte),
- miesięcznego dochodu netto przypadający na jedną osobę w rodzinie (poniżej i powyżej 1000zł),

- miejsca zamieszkania (miasto, wieś),
- warunków mieszkaniowych (dom, mieszkanie),
- stanu cywilnego (kawaler/panna, żonaty/mężatka, wdowiec/wdowa),
- liczby posiadanych dzieci (brak dzieci, jedno-, dwoje-, troje- i więcej dzieci).

Status socjoekonomiczny został oceniony jednokrotnie tj. w trakcie diagnostyki nadciśnienia płucnego.

III.2.3.c. OCENA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ

Do oceny wydolności fizycznej u każdego pacjenta zostały wykonane następujące badania:

- a) **Ocena klasy czynnościowej** zgodnie z 4-stopniową klasyfikacją WHO, dostosowaną do specyfiki chorób prowadzących do rozwoju PH.

Klasa I Chorzy z PH bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.

Klasa II Chorzy z PH powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje nieproporcjonalną duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.

Klasa III Chorzy z PH powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.

Klasa IV Chorzy z PH niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

- b) **6MWT** przeprowadzano wg standardowej procedury w dniach poprzedzających cewnikowanie serca. 6MWT wykonywano według zaleceń ATS (ang. American Thoracic Society) [11]. Test wykonywano na korytarzu szpitalnym o długości 30 metrów, na którym co 3 metry znajdowały się znaczniki odległości. Przed badaniem i po badaniu mierzono u pacjentów ciśnienie tętnicze krwi, tętno oraz wysycenie krwi tlenem (za pomocą pulsoksymetru). U chorych, którzy wcześniej nie wykonywali testu 6-minutowego marszu przeprowadzono test próbny, którego wyników nie włączono do analizy. Analizie poddano dystans pokonany przez pacjenta w czasie 6 minut oraz nasilenie duszności na szczycie wysiłku, ocenianej według zmodyfikowanej skali Borga (tabela 6) [58].

Tabela 6 Subiektywna, zmodyfikowana skala Borga oceniająca duszność i stopień obciążenia wysiłkiem.

0	Duszność nie występuje
0,5	Duszność ledwie odczuwalna
1	Duszność słabo odczuwalna
2	Duszność niewielka
3	Duszność umiarkowana
4	Duszność dość ciężka
5	Duszność ciężka
6	(pośrednie nasilenie duszności — między 5 a 7)
7	Duszność bardzo ciężka
8	(pośrednie nasilenie duszności — między 7 a 9)
9	Duszność prawie maksymalna
10	Duszność maksymalna (nie do wytrzymania)

- c) **Wysiłkowy test spiroergometryczny (CPET, ang. cardiopulmonary exercise test)** - wykonywano na bieżni ruchomej TMX425 TRACKMASTER firmy Reynolds Medical z miernikami przepływu i analizatorem gazów ZAN600 w dniach poprzedzających cewnikowanie serca. Badanie przeprowadzono w zmodyfikowanym protokole Naughtona, w godzinach przedpołudniowych. Przed rozpoczęciem WTS wykonywano spirometrię spoczynkową z oznaczeniem: natężonej pojemności życiowej płuc (FVC-forced vital capacity), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1-forced expiratory volume in one second) oraz stosunku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej do natężonej pojemności życiowej płuc (FEV1/FVC). W czasie badania prowadzono ciągły zapis standardowy dwunastu odprowadzeń EKG, tętna oraz mierzono co 2 minuty ciśnienie tętnicze metodą Korotkowa. W czasie badania chory był zachęcany do kontynuowania wysiłku, aż do wystąpienia objawów maksymalnego zmęczenia i/lub duszności. WTS zakańczany był według ogólnie przyjętych zasad dla testów wysiłkowych. Chorzy oddychali przez ustniki połączone z miernikami przepływu oraz analizatorami gazów, kalibrowanymi przed każdym testem standardową mieszaniną gazową. Mierzono wentylację minutową oraz analizowano skład powietrza wydychanego w sposób ciągły. Parametry wymiany oddechowej rejestrowano 3 minuty przed, w trakcie oraz przez 5 minut po zaprzestaniu wysiłku.

Mierzone, obliczane i analizowane zostały m.in. następujące parametry:

- szczytowe pochłanianie tlenu ($VO_2\text{max}$) - objętość tlenu dostarczonego do organizmu w ciągu minuty w przeliczeniu na kilogram masy ciała (wyrażone w ml/kg/min)
- próg beztlenowy, anaerobowy (AT, ang. anaerobic threshold) - intensywność wysiłku fizycznego, po przekroczeniu której stężenie mleczanu we krwi zaczyna wzrastać - wysiłek tlenowy przechodzi w mieszany i dalej w beztlenowy (wyrażone w ml/kg/min)
- rezerwa oddechowa (BR, ang. respiratory reserve) - różnica pomiędzy wentylacją na szczycie wysiłku a wentylacją spoczynkową

- równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla (VE/VCO_2) - objętość wydychanego powietrza potrzebnego do wydalenia jednego litra dwutlenku węgla (wyrażony w litrach)
- wydolność wyrażona w jednostkach metabolicznych, równoważnik metaboliczny (MET) - równoważnik metaboliczny. 1 MET odpowiada zużyciu O_2 w spoczynku i wynosi 3,5 ml O_2 /kg masy ciała/min.

Wydolność fizyczna została oceniona dwukrotnie tj. wyjściowo oraz po trzech miesiącach od włączenia lub zmiany swoistego leczenia.

IV. ANALIZA STATYSTYCZNA

Analizy statystyczne wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica PL [StatSoft, Inc. 2010. STATISTICA (data analysis software system), version 9.1. www.statsoft.com] oraz MedCalc wersja 8.1.1.0. Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci mediany i rozstępu międzykwartylowego. Zmienne kategoryczne w postaci liczb i procentów.

Parametry porównywano pomiędzy pacjentami z IPAH i zespołem Eisenmengera. Przy porównywaniu zmiennych ciągłych z uwagi na stosunkowo małą liczebność populacji stosowano test U Manna-Whitneya. Dla zmiennych kategorycznych stosowano test χ^2 . Korelację oceniano za pomocą testu Spearmana i wyrażano za pomocą współczynnika korelacji r. W celu określenia niezależnych predyktorów jakości życia zbudowano model regresji logistycznej. Najkorzystniejszą diagnostycznie wartość progową badanych testów (ang. cut-off point) w określaniu zmniejszonej jakości życia, wyznaczano na podstawie wykresu zależności czułości od wartości (100-swoistość) tzn. krzywej ROC (ang. receiver operating characteristic). Do oceny zdolności rozdzielczej testu wyliczano pole pod krzywą ROC - AUC (ang. area under curve). We wszystkich analizach za istotne statystycznie przyjęto różnice, dla których prawdopodobieństwo testowe tzw. wartość p (probability) była mniejsza od przyjętego poziomu istotności $\alpha = 0,05$.

V. WYNIKI

V.1. CHARAKTERYSTYKA GRUPY

Do badania włączono 56 kolejnych pacjentów z PAH hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II w latach 2010-2013. W badanej grupie było 20 mężczyzn i 36 kobiet w wieku średnio 49,5 (34,5-62,0) lat. W momencie włączenia do badania większość pacjentów znajdowała się w klasie czynnościowej III wg WHO (n=29; 51,8%), pozostali byli w klasie czynnościowej II (n=21; 37,5%) lub w klasie IV (n=6; 10,7%). U 36 pacjentów (10 mężczyzn, 26 kobiet) rozpoznano IPAH, a u 20 chorych (10 mężczyzn, 10 kobiet) PAH w przebiegu wrodzonej wady serca z zespołem Eisenmengera. Pacjenci z zespołem Eisenmengera byli młodsi niż pacjenci z IPAH (41,5 lat [27,5-54,5] vs 55,5 lat [40,5-66,0]; $p=0,01$) oraz mieli mniejszą masę ciała (54,5 kg [50,0-69,0] vs 64,5 kg [57,5-72,5]; $p=0,02$). Badane grupy nie różniły się pod względem płci, obecności klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL, trójglicerydy, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie papierosów) oraz stosowanych leków (tj. doustnych leków przeciwkrzepliwych, statyn, inhibitorów konwertazy angiotensyny, beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego, kwasu acetylosalicylowego oraz diuretyków) w tym leków swoistych dla PAH. Szczegółową charakterystykę grupy przedstawia tabela 7.

Tabela 7 Charakterystyka grupy w chwili włączenia do badania: parametry antropometryczne, czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz stosowane leki.

Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p
Wiek	49,5 (34,5-62,0)	55,5 (40,5-66,0)	41,5 (27,5-54,5)	0,01
Płeć [m/k]	20/36	10/26	10/10	0,17
Waga [kg]	61,5 (54,0-71,5)	64,5 (57,5-72,5)	54,5 (50-69)	0,02
Wzrost [m]	165 (158-172)	165,5 (160-172)	164 (157-171,5)	0,56
TC [mmol/l]	4,37 (3,56-4,92)	4,22 (3,56-4,80)	4,52 (3,59-5,35)	0,3
LDL-C [mmol/l]	2,50 (1,90-3,35)	2,47 (1,87-3,19)	2,66 (1,99-3,66)	0,3
HDL-C [mmol/l]	1,26 (1,00-1,54)	1,19 (0,97-1,49)	1,46 (1,05-1,57)	0,18
TG [mmol/l]	1,17 (0,86-1,43)	1,17 (0,94-1,5)	1,06 (0,73-1,29)	0,25
Nadciśnienie tętnicze (n,%)	14 (25%)	12 (33%)	2 (10%)	0,11
Cukrzyca (n,%)	7 (13%)	6 (17%)	1 (5%)	0,4
Papierosy (n,%)	16 (29%)	12 (33%)	4 (20%)	0,5
VKA (n,%)	18 (32%)	13 (36%)	5 (25%)	0,6
Statyna (n,%)	13 (23%)	11 (31%)	2 (10%)	0,16
ACEI (n,%)	10 (18%)	8 (22%)	2 (10%)	0,44
Beta bloker (n,%)	14 (25%)	11 (31%)	3 (15%)	0,33
CCB (n,%)	13 (23%)	8 (22%)	5 (25%)	0,93
ASA (n,%)	15 (27%)	11 (31%)	4 (20%)	0,59
Diuretyki (n,%)	22 (39%)	16 (44%)	6 (30%)	0,44

Stosowanie leków swoistych dla NP (n,%)	20 (36%)	9 (25%)	11 (55%)	0,05
Choroba wieńcowa	5 (8,9%)	5 (13,9%)	0	0,2
Udar	3 (5,4%)	1 (2,8%)	2 (10%)	0,6
Istotna choroba (choroba wieńcowa, udar, miopatia, cukrzyca)	15 (27%)	12 (33%)	3 (15%)	0,2

Wyniki przedstawiono w postaci mediana (IQR) lub n (%). Do oceny statystycznej zastosowano test UMT lub chi2.

ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors), **ASA** - kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid), **CCB** - antagoniści kanału wapniowego (ang. calcium channel blocker), **HDL** - lipoproteina wysokiej gęstości (ang. high density lipoprotein), **LDL** - lipoproteina niskiej gęstości (ang. low density lipoprotein), **TC** - cholesterol całkowity (ang. total cholesterol), **TG** - trójglicerydy, **VKA** - antagoniści witaminy K (ang. vitamin K antagonists).

Wyjściowo 20 pacjentów (36%) było leczonych lekami swoistymi dla tętniczego nadciśnienia płucnego. W grupie pacjentów z zespołem Eisenmengera 6-ciu pacjentów było leczonych sitaxentanem, 2- sildenafilem, 1- sitaxentanem z illoprostem i sildenafilem, 1- illoprostem, 1 - bosentanem z sildenafilem. W grupie pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym 3 pacjentów było leczonych sildenafilem, 2 - blokerem kanału wapniowego, 1- sitaxentanem, 1- macitentanem i illoprostem, 1- sitaxentanem z treprostinilem i sildenafilem, 1- sitaksentanem z illoprostem oraz sildenafilem.

V.2. PARAMETRY HEMODYNAMICZNYCH W BADANEJ GRUPIE

Wyniki badania hemodynamicznego pacjentów przedstawiono w tabeli 8. U pacjentów z zespołem Eisenmengera w porównaniu z pacjentami z IPAH stwierdzono wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej, mniejszą saturację krwi tętniczej oraz większą saturację mieszanej krwi żyłnej (tabela 8). Nie stwierdzono istotnych różnic między obiema grupami w zakresie rzutu i indeksu sercowego, naczyniowych oporów płucnych oraz średniego ciśnienia w prawym przedsionku.

Tabela 8 Ocena parametrów hemodynamicznych w badanej grupie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p
CO (l/min)	3,17 (2,6-4,1)	2,98 (2,54-3,84)	3,33 (2,64-4,42)	0,42
CI (l/min/m²)	1,90 (1,57-2,24)	1,80 (1,47-2,07)	2,11 (1,69-2,45)	0,07
mPAP (mmHg)	55,0 (45,0-71,0)	50,0 (41,5-60,0)	77,5 (65,0-93,0)	<0,0001
SaAo (%)	91,0 (87,9-95,0)	93,0 (89,4-96,0)	88,8 (84,0-91,0)	0,005
SaMVB (%)	58,3 (50,0-66,3)	56,0 (48,8-63,0)	67,9 (57,2-72,0)	0,002
PVR (dyn*sec/cm)	1213 (844-1886)	1087 (829-1724)	1689 (1087-2400)	0,07
RAP (mmHg)	7,0 (4,0-10,0)	7,0 (5,0-10,0)	5,0 (3,0-10,0)	0,17

CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), CO - rzut serca (ang. cardiac output), mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure), PVR - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance), RAP - ciśnienie w prawym przedsionku (ang. right atrial pressure), SaAo - saturacja w aorcie, SaMVB - saturacja mieszanej krwi żyłnej (ang. mixed venous oxygen saturation)

V.3. OCENA STATUSU SOCJOEKONOMICZNEGO PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

W badanej grupie pacjentów z PAH ponad połowa (52%) posiadała wykształcenia podstawowe lub zawodowe, wykształcenie średnie posiadało 32% pacjentów natomiast wyższe 16% pacjentów. Czynnych zawodowo było 27% pacjentów, na rencie 36% pacjentów, bezrobotnych 4% pacjentów.

Wyuczonymi zawodami były: ekonomista (n=6), krawiec (n=5), sprzedawca (n=4), elektryk (n=2), kucharz (n=2), fryzjer (n=2), murarz (n=2), handlowiec (n=1), informatyk (n=1), kostiumolog (n=1), kulturoznawca (n=1), mechanik (n=1), nauczyciel (n=1), pielęgniarka (n=1), pracownik fizyczny (n=1), rolnik (n=1), rzeczoznawca (n=1), sprzątaczką (n=1), szewc (n=1), technik żywienia (n=1), technik budownictwa (n=1), urzędnik (n=1), administrator (n=1), chemik (n=1). Dziesięciu pacjentów nie miało wyuczonego zawodu. W badanej grupie było ponadto 2 uczniów i 1 student. Pacjenci z IPAHA mieli podobny poziom wykształcenia jak pacjenci z zespołem Eisenmengera.

Wśród pacjentów z PAH średnie deklarowane miesięczne wynagrodzenie wynosiło najczęściej poniżej 1000zł, n= 28 (58%) osób. Odpowiedzi odmówiło 8 (17%) pacjentów. Średni miesięczny dochód przypadający na członka rodziny wynosił najczęściej <1000 zł, n=29 (60%) osób. Odpowiedzi odmówiło 8 (16%) osób. Nie stwierdzono różnic w miesięcznych dochodach pacjentów z IPAHA i zespołem Eisenmengera.

Tylko samo pacjentów z PAH mieszkało w mieście i na wsi (28 pacjentów, 50%). Najczęstszym miejscem zamieszkania był dom (38 pacjentów, 68%) a rzadziej mieszkanie (18 pacjentów 32%). W badanej grupie nie znalazły się osoby bezdomne lub korzystające z obiektów zbiorowego zakwaterowania. Nie obserwowano różnic w miejscu zamieszkania między pacjentami z IPAHA i chorymi z zespołem Eisenmengera.

Najczęstszymi współmieszkańcami byli małżonkowie i dzieci (20 osób, 36%); rzadziej sami małżonkowie (14 pacjentów, 25%), rodzice (11 pacjentów, 20%), dzieci (3 osoby, 5%). Samotnie mieszkało 8 (14%) pacjentów.

Wśród pacjentów z PAH dzieci posiadała ponad połowa pacjentów: jedno dziecko - 13 (23%) osób; dwoje dzieci - 15 (27%) osób; troje dzieci - 5 (9%) osób; pięcioro i więcej dzieci - 5 (9%) osób. Pozostałe osoby były bezdzietne (18 osób, 32%).

Podobny odsetek pacjentów z IPAHA oraz z zespołem Eisenmengera był czynny zawodowo i wynosił odpowiednio 22% i 35%. Pozostali pacjenci pozostawali na rencie (28% z IPAHA, 50% z zespołem Eisenmengera), byli bezrobotni (11% z IPAHA, 0% z zespołem Eisenmengera), na emeryturze (36% z IPAHA, 10% z zespołem Eisenmengera) lub byli studentami (3% z IPAHA, 5% z zespołem Eisenmengera).

Badane grupy różniły się pod względem stanu cywilnego oraz ilości posiadanych dzieci. U pacjentów z zespołem Eisenmengera więcej było kawalerów i panien niż w grupie pacjentów z IPAHA (50% vs 14%). W grupie pacjentów z IPAHA potomstwo posiadało więcej osób niż u pacjentów z zespołem Eisenmengera [31 (86%) vs 7 (35%), $p=0,0003$]. Większość kobiet z IPAHA posiadało dzieci (24; 92%), podczas gdy wśród kobiet z zespołem Eisenmengera tylko 4 (40%) pacjentki posiadały dzieci.

W porównaniu do populacji ogólnopolskiej (dane z GUS) badana grupa posiadała podobny poziom wykształcenia oraz stan cywilny. Pacjenci z PAH rzadziej byli czynni zawodowo, częściej przebywali na rencie, w większości miesięczny dochód przypadający na członka rodziny w tej grupie pacjentów był niższy od średniej krajowej w Polsce. Liczba dzieci przypadających na jedną kobietę w grupie badanej oraz w populacji ogólnopolskiej była podobna. Liczba dzieci przypadających na jedną kobietę była znacznie niższa w grupie pacjentek z zespołem Eisenmengera niż w grupie chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym i wynosiły odpowiednio 0,5 i 2. Szczegółową ocenę statusu socjoekonomicznego pacjentów z zespołem Eisenmengera i idiopatycznym nadciśnieniem płucnym przedstawia tabela 9.

Tabela 9 Status socjoekonomiczny pacjentów z zespołem Eisenmengera i idiopatycznym nadciśnieniem płucnym.

Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p	GUS
Mieszka sam (n,%)	8 (14%)	5 (14%)	3 (15%)	0,78	bd
Wykształcenie	29/18/9	18/13/5	11/5/4	0,65	46,3/31,6/17%
Zawodowe/średnie/wyższe (n,%)	(52/32/16%)	(50/36/14%)	(55/25/20%)		
Obecnie pracuje (TAK,NIE) (n,%)	15/41 (27/73%)	8/28 (22/78%)	7/13 (35/65%)	0,47	87/13%
Rencista (n,%)	20/36 (36/64%)	10/26 (28/72%)	10/10 (50/50%)	0,17	12,1%
Bezrobotny (n,%)	4/52 (7/93%)	4/32 (11/89%)	0/20 (0/100%)	0,31	13%
Miesięczne wynagrodzenie <1000 zł netto (n,%)	28/20* (58%/42%)	17/14 (55/45%)	11/6 (65/35%)	0,72	Min. wynagrodzenie za prace - 1386zł brutto (tj. 1032,34zł netto), pobierało je około 4,5% zatrudnionych
Miesięczne wynagrodzenie na osobę w gospodarstwie domowym <1000 zł/osobę netto (n,%)	29/19* (60/40%)	18/13 (58/42%)	11/6 (65/35%)	0,89	Bd
Miejsce zamieszkania: wieś/miasto (n,%)	28/28 (50/50%)	15/21 (42/58%)	13/7 (65/35%)	0,16	39,3/60,7%

Rodzaj mieszkania: mieszkanie w bloku/domu (n,%)	18/38 (32/68%)	14/22 (39/61%)	3/17 (15/85%)	0,12	Bd
Stan cywilny: kawaler, panna/żonaty, zamężna/, wdowiec, wdowa (n,%)	15/38/3 (27/68/5%)	5/28/3 (14/78/8%)	10/10/0 (50/50/0)	0,009	28,8/55,7/9,6%
Posiadanie dzieci (n,%)	38 (68%)	31 (86%)	7 (35%)	0,0003	bd
Liczba urodzonych dzieci przypadających na jedną kobietę	1,6	2,0	0,5	-	1,3
Kobiety posiadające dzieci (n,%)	28 (77%)	24 (92%)	4 (40%)	0,003	bd
Mężczyźni posiadający dzieci	10 (18%)	7 (70%)	3 (30%)	0,18	Bd

*nie uwzględniono osób, które odmówiły odpowiedzi.

Dla porównania w VI kolumnie przedstawiono dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z roku 2011. Zmienne wyrażono jako n (%). Do porównania statusu socjoekonomicznego pomiędzy pacjentami z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera zastosowano test χ^2 .

bd - brak danych

V.4. OCENA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

Badani pacjenci charakteryzowali się znacznie upośledzoną wydolnością fizyczną. Większość znajdowała się w klasie czynnościowej III wg WHO (n=29, 51,8%). Mediana testu marszu (369,5 [310,0-429,0] m) była znacznie niższa od normy wg ATS (k: >500m, m: >580m). Obserwowano również znaczne upośledzenie szczytowego pochłaniania tlenu (13,4 [9,2-17,1] ml/kg/min).

Pacjenci z IPAH w momencie włączania do badania częściej znajdowali się w wyższej klasie czynnościowej wg WHO niż pacjenci z zespołem Eisenmengera ($2,9 \pm 0,58$ vs $2,4 \pm 0,59$, $p < 0,001$), osiągnęli oni krótszy dystans marszu (336,0 [298,0-391,5] vs 417,5 [359,5-470,0], $p = 0,006$) oraz mniejsze maksymalne zużyciu tlenu na szczycie wysiłku w teście spiroergometrycznym (11,8 [8,6-14,0] vs 15,6 [12,7-18,0], $p = 0,002$). Subiektywna ocena duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem wg skali Borga była podobna w obu badanych grupach (5,0 [2,0-6,0] - u pacjentów z IPAH i 4,0 [1,5-5,0] - u pacjentów z zespołem Eisenmengera). Szczegółową ocenę wydolności fizycznej pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10 Wydolność fizyczna u pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera.

Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p
6 MWD [m]	369,5 (310,0-429,0)	336,0 (298,0-391,5)	417,5 (359,5-470,0)	0,006
Punktacja w skali Borga	4,0 (2,0-5,0)	5,0 (2,0-6,0)	4,0 (1,5-5,0)	0,3
VO₂ max [ml/kg/min]	13,4 (9,2-17,1)	11,8 (8,6-14,0)	15,6 (12,7-18,0)	0,002
AT [ml/kg/min]	7,9 (6,1-10,6)	8,2 (5,8-10,7)	7,6 (6,8-10,2)	0,62
VE/VCO₂	42,6 (34,0-49,0)	44,8 (32,6-51,9)	39,8 (35,1-47,3)	0,58
BR [l/min]	59,3 (43,2-85,7)	55,6 (42,1-65,1)	69,9 (48,8-93,2)	0,03
MET	5,4 (2,5-6,3)	4,4 (2,5-5,4)	6,3 (4,0-6,9)	0,09
WHO FC I/II/III/IV (n,%)	0/21/29/6 (0/37,5%/51,8%/10,7%)	0/7/24/5 (0/19,4%/66,7%/13,9%)	0/14/5/1 (0/70%/25%/5%)	<0,001

Wyniki przedstawiono jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy). Do porównania zmiennych zastosowano test U-Mann Whitney.

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), **BR** - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), **MET** - równoważnik metaboliczny, **WHO FC** - klasa czynnościowa wg WHO (ang. WHO functional class), **VE/VCO₂** - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, **VO₂ max** - szczytowe pochłanianie tlenu, **6MWT** - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test).

V.5. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA W KWESTIONARIUSZU SF-36

Upośledzoną jakość życia zdefiniowano jako wartość < 50% średniej dla populacji ogólnej. Wymiar fizyczny jakości życia był upośledzony u 83,9% badanych, w tym u 91,7% pacjentów z IPAH oraz u 70% pacjentów z zespołem Eisenmengera (p=0,08). Wymiar psychiczny jakości życia był upośledzony u 46,4% badanych w tym u 47,2% pacjentów z IPAH oraz u 45% pacjentów z zespołem Eisenmengera (p=0,9). Szczegółową ocenę częstości

występowania upośledzonej jakości życia w poszczególnych domenach u pacjentów z PAH przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11 Częstość występowania upośledzonej jakości życia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36.

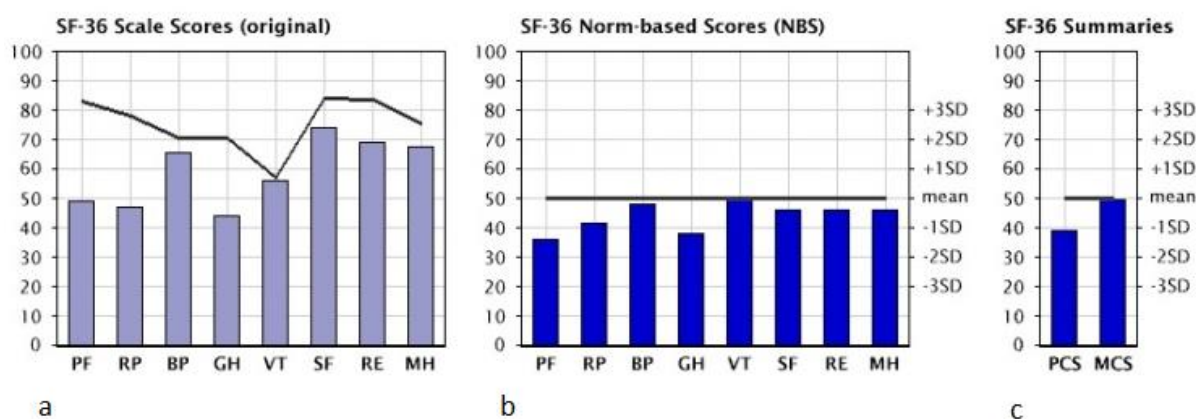
Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p
Wymiar fizyczny ogólnie	47 (83,9%)	33 (91,7%)	14 (70%)	0,08
- funkcjonowanie fizyczne	51 (91%)	34 (94,4%)	17 (85%)	0,48
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	37 (66%)	28 (77,8%)	9 (45%)	0,03
- dolegliwości bólowe	30 (53,6%)	23 (63,9%)	7 (35%)	0,07
- ogólne poczucie zdrowia	54 (96,4%)	34 (94,4%)	20 (100%)	0,75
Wymiar psychiczny ogólnie	26 (46,4%)	17 (47,2%)	9 (45%)	0,90
- witalność	32 (57,1%)	24 (66,7%)	8 (40%)	0,1
- funkcjonowanie społeczne	30 (53,6%)	21 (58,3%)	9 (45%)	0,5
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	23 (41,1%)	15 (41,7%)	8 (40%)	0,87
- poczucie zdrowia psychicznego	33 (58,9%)	21 (58,3%)	12 (60%)	0,87

* Upośledzoną jakość życia definiowano jako wartość < 50% średniej dla populacji ogólnej

Do porównania częstość występowania obniżonej jakości życia zastosowano test chi2.

Na rycinach 1, 2, 3 przedstawiono średnie wartości punktowe dla poszczególnych domen jakości życia i ich podskal w badanych grupach w porównaniu z populacją ogólną.

Rycina 1 Domeny jakości życia w grupie badanej wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z populacją ogólną.

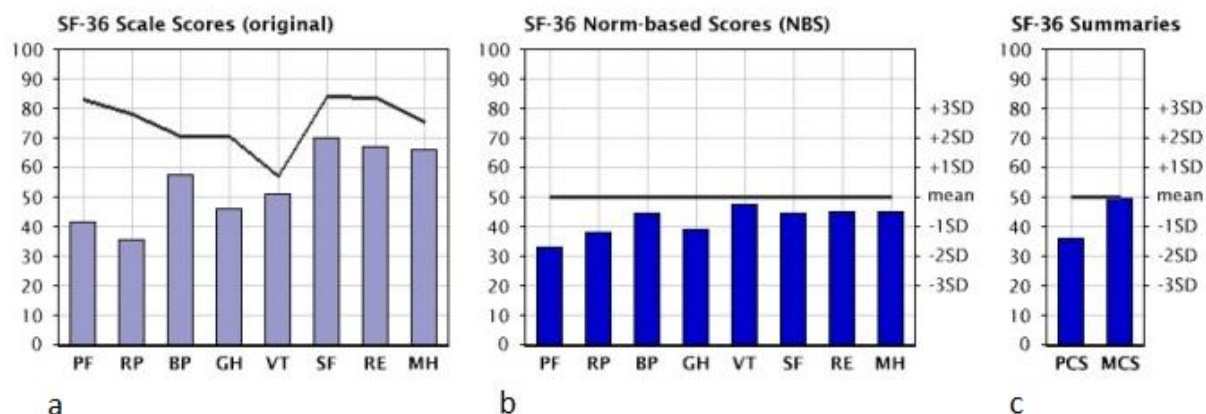


	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS	oblique Phys	oblique Ment
Score	48.7	46.9	65.4	43.6	55.9	73.7	69.0	67.4				
Mean	83.0	77.9	70.2	70.1	57.0	83.6	83.1	75.2	50.0	50.0	50.0	50.0
S.D.	23.8	35.3	23.4	21.4	21.1	23.0	31.6	17.6	10.0	10.0	10.0	10.0
NBS	35.6	41.2	47.9	37.6	49.5	45.7	45.5	45.6	38.9	49.4	39.2	46.4

Część a przedstawia w formie słupków średnie wartości dla poszczególnych domen jakości życia w badanej grupie. Czarną linią oznaczono średnie wartości dla populacji ogólnej uznawane za normę. Część b i c przedstawiają w formie słupków średnie wartości dla poszczególnych domen jakości życia wystandaryzowane tak aby wartość normalna dla populacji ogólnej wynosiła 50. Obliczeń dokonano za pomocą kalkulatora dostępnego na stronie <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.

BP - dolegliwości bólowe (ang. bodily pain), **GH** - ogólne poczucie zdrowia (ang. general health), **MCS** - Mental Component Summary, **MH** - poczucie zdrowia psychicznego (ang. mental health), **PCS** - Physical Component Summary, **PF** - funkcjonowanie fizyczne (ang. physical function), **RE** - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. role emotional), **RP** - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. role physical), **SF** - funkcjonowanie społeczne (ang. social function), **VT** - vitalność (ang. Vitality)

Rycina 2 Domeny jakości życia w grupie pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z populacją ogólną.

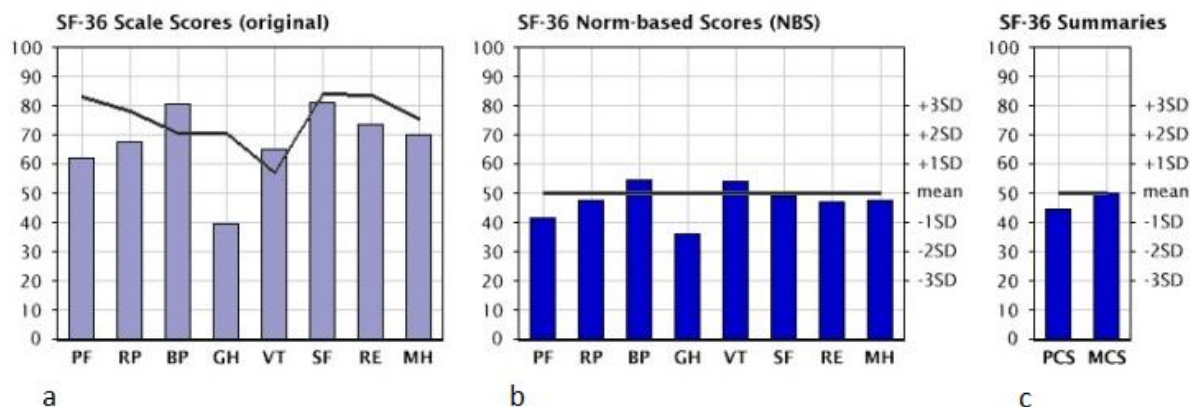


	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS	oblique Phys	oblique Ment
Score	41.3	35.4	57.2	45.8	51.0	69.8	66.7	66.0				
Mean	83.0	77.9	70.2	70.1	57.0	83.6	83.1	75.2	50.0	50.0	50.0	50.0
S.D.	23.8	35.3	23.4	21.4	21.1	23.0	31.6	17.6	10.0	10.0	10.0	10.0
NBS	32.5	38.0	44.4	38.6	47.2	44.0	44.8	44.8	35.9	49.2	36.2	45.4

Część a przedstawia w formie słupków średnie wartości dla poszczególnych domen jakości życia w badanej grupie. Czarną linią oznaczono średnie wartości dla populacji ogólnej uznawane za normę. Część b i c przedstawiają w formie słupków średnie wartości dla poszczególnych domen jakości życia wystandaryzowane tak aby wartość normalna dla populacji ogólnej wynosiła 50. Obliczeń dokonano za pomocą kalkulatora dostępnego na stronie <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.

BP - dolegliwości bólowe (ang. bodily pain), **GH** - ogólne poczucie zdrowia (ang. general health), **MCS** - Mental Component Summary, **MH** - poczucie zdrowia psychicznego (ang. mental health), **PCS** - Physical Component Summary, **PF** - funkcjonowanie fizyczne (ang. physical function), **RE** - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. role emotional), **RP** - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. role physical), **SF** - funkcjonowanie społeczne (ang. social function), **VT** - vitalność (ang. Vitality)

Rycina 3 Domeny jakości życia w grupie pacjentów z zespołem Eisenmengera wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z populacją ogólną.



	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS	oblique Phys	oblique Ment
Score	62.0	67.5	80.3	39.5	64.8	80.6	73.3	70.0				
Mean	83.0	77.9	70.2	70.1	57.0	83.6	83.1	75.2	50.0	50.0	50.0	50.0
S.D.	23.8	35.3	23.4	21.4	21.1	23.0	31.6	17.6	10.0	10.0	10.0	10.0
NBS	41.2	47.0	54.3	35.7	53.7	48.7	46.9	47.0	44.4	49.9	44.6	48.4

Część a przedstawia w formie słupków średnie wartości dla poszczególnych domen jakości życia w badanej grupie. Czarną linią oznaczono średnie wartości dla populacji ogólnej uznawane za normę. Część b i c przedstawiają w formie słupków średnie wartości dla poszczególnych domen jakości życia wystandaryzowane tak aby wartość normalna dla populacji ogólnej wynosiła 50. Obliczeń dokonano za pomocą kalkulatora dostępnego na stronie <http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>.

BP - dolegliwości bólowe (ang. bodily pain), **GH** - ogólne poczucie zdrowia (ang. general health), **MCS** - Mental Component Summary, **MH** - poczucie zdrowia psychicznego (ang. mental health), **PCS** - Physical Component Summary, **PF** - funkcjonowanie fizyczne (ang. physical function), **RE** - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (ang. role emotional), **RP** - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (ang. role physical), **SF** - funkcjonowanie społeczne (ang. social function), **VT** - vitalność (ang. Vitality)

Pacjenci z zespołem Eisenmengera mieli lepszą jakość życia w zakresie domeny fizycznej w porównaniu z grupą chorych z IPAH ($p=0,005$). Pacjenci z IPAH wykazali gorszą jakość życia w 3 podskalach domeny fizycznej jakości życia ocenianej w kwestionariuszu SF-36: funkcjonowanie fizyczne ($p=0,008$), ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ($p=0,01$), dolegliwości bólowe ($p=0,006$), oraz w 1 podskali domeny psychicznej jakości życia: witalność ($p=0,01$). Szczegółowe wyniki oceny jakości życia w kwestionariuszu SF-36 przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12 Wymiary jakości życia u pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera oceniane w kwestionariuszu SF-36.

Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p
Wymiar fizyczny ogólnie	51,4 (28,0-66,3)	39,7 (20,0-56,4)	62,1 (49,0-71,7)	0,005
- funkcjonowanie fizyczne	52,5 (25,0-72,5)	37,5 (20,0-65,0)	60,0 (50,0-77,5)	0,008
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	25,0 (0,0-100,0)	25,0 (0,0-75,0)	100,0 (25,0-100,0)	0,01
- dolegliwości bólowe	67,5 (36,3-100,0)	55,0 (32,5-90,0)	88,8 (67,5-100,0)	0,006
- ogólne poczucie zdrowia	45,0 (30,0-55,0)	45,0 (37,5-57,5)	42,5 (22,5-52,5)	0,86
Wymiar psychiczny ogólnie	69,7 (47,7-81,4)	67,3 (44,7-78,8)	72,9 (59,9-85,7)	0,1
- witalność	50,0 (40,0-70,0)	50,0 (37,5-65,0)	70,0 (50,0-80,0)	0,01
- funkcjonowanie społeczne	75,0 (62,5-100,0)	75,0 (43,8-100,0)	87,5 (68,8-100,0)	0,20
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	100,0 (33,3-100,0)	100,0 (0,0-100,0)	100,0 (50,0-100,0)	0,62
- poczucie zdrowia psychicznego	70,0 (56,0-80,0)	66,0 (56,0-80,0)	72,0 (58,0-82,0)	0,5

Liczby odzwierciedlają punktację wyliczoną w systemie 0-100. Im większa liczba tym lepsza jakość życia. Dane wyrażono jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy). Do porównania zmiennych między grupami zastosowano test U Mann Whitney.

V.6. ZMIANA JAKOŚCI ŻYCIA OCENIANEJ WG KWESTIONARIUSZA SF-36 W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO

Jakość życia oceniana wg kwestionariusza SF-36 u pacjentów, u których włączono leczenie de novo lub zmieniono dotychczasową terapię swoistą.

Analizując zmianę jakości życia w wyniku zastosowanego leczenia w całej badanej grupie wykazano istotną poprawę w podskali dolegliwości bólowych ($p=0,04$) oraz witalności ($p=0,045$) co przedstawiono szczegółowo w tabeli 13. Dodatkowo analizowano zmiany jakości u pacjentów ze znacznym upośledzeniem jakości życia (poniżej wartości: średnia - 1 odchylenie standardowe dla populacji ogólnej) w badaniu wyjściowym. Stwierdzono istotną poprawę w zakresie wymiaru fizycznego ($p=0,04$) oraz jego podskali tj. funkcjonowania fizycznego ($p=0,049$), ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ($p=0,04$) oraz dolegliwości bólowych ($p=0,01$). Istotnej poprawie uległa również domena należąca do wymiaru psychicznego jakości życia tj. poczucie zdrowia psychicznego ($p=0,02$). Wyniki podsumowano w tabeli 14.

Tabela 13 Zmiana jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-36 w wyniku włączenia terapii swoistej (pacjenci de novo i zmiana).

Zmienna	Przed	Po	p
Wymiar fizyczny ogólnie	48,5 (22,8-62,6)	53,2 (35,8-68,9)	0,08
- funkcjonowanie fizyczne	50 (22,5-70,0)	55,0 (32,5-77,5)	0,09
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	25,0 (0-100)	37,5 (0-100)	0,95
- dolegliwości bólowe	56,3 (32,5-88,8)	77,5 (50-100)	0,04
- ogólne poczucie zdrowia	45,0 (32,5-55,0)	45,0 (32,5-52,5)	0,85
Wymiar psychiczny ogólnie	67,0 (45,5-77,2)	66,4 (52,5-83,3)	0,74
- witalność	50,0 (40,0-67,5)	55,0 (47,5-67,5)	0,045
- funkcjonowanie społeczne	75,0 (50,0-100,0)	81,3 (62,5-100,0)	0,84
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	100,0 (16,7-100)	100 (0-100)	0,21
- poczucie zdrowia psychicznego	66,0 (54-80)	74,0 (62-84)	0,14

Dotyczy pacjentów, u których włączono leczenie de novo lub zmieniono dotychczasową terapię swoistą. W celu porównania zmiany jakości życia pod wpływem leczenia zastosowano test Wilcoxon.

Tabela 14 Zmiana jakości życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 w wyniku włączenia terapii swoistej u pacjentów ze znacznie upośledzoną jakością życia *.

Zmienna	n	przed	po	p
Wymiar fizyczny ogólnie	14	25,7 (15,5-38,4)	35,8 (24,3-47,7)	0,04
- funkcjonowanie fizyczne	17	25,0 (20,0-45,0)	40,0 (25-50)	0,049
- ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	13	0 (0-25)	25 (0-25)	0,04
- dolegliwości bólowe	13	32,5 (20,0-32,5)	55 (22,5-77,5)	0,01
- ogólne poczucie zdrowia	19	40 (25-45)	40 (30-50)	0,12
Wymiar psychiczny ogólnie	5	36,4 (24,6-40,4)	42,5 (30,4-49,3)	0,14
- witalność	5	30 (25-30)	35 (30-35)	0,09
- funkcjonowanie społeczne	6	31,3 (25-37,5)	43,8 (37,5-62,5)	0,17
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	8	0 (0-0)	0 (0-16,7)	1,0
- poczucie zdrowia psychicznego	9	52 (48-56)	68 (52-80)	0,02

* Analizowano pacjentów, u których wyjściowa punktacja w poszczególnych domenach jakości życia była mniejsza niż wartość średnia - 1 odchylenie standardowe.

Dotyczy pacjentów, u których włączono leczenie de novo lub zmieniono dotychczasową terapię swoistą.

W celu porównania zmiany jakości życia pod wpływem leczenia zastosowano test Wilcozona.

V.7. ZMIANA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO

W wyniku zastosowanego leczenia swoistego poprawie uległa wydolność fizyczna pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym zarówno oceniana za pomocą testu 6-cio minutowego marszu, jak i skali WHO (tabela 15). Nie wykazano wpływu leczenia swoistego

tętniczego nadciśnienia płucnego na poprawę subiektywnej oceny duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem w skali Borga, oraz poprawę wartości parametrów wydolności fizycznej ocenianych w teście spiroergometrycznym tj. szczytowego pochłaniania tlenu, równoważnika wentylacyjnego dla dwutlenku węgla, rezerwy oddechowej, równoważnika metabolicznego.

Szczegółowe wyniki oceny zmiany wydolności fizycznej w wyniku zastosowanego leczenia swoistego u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15 Zmiany wydolności fizycznej pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w wyniku zastosowanego leczenia swoistego*.

Zmienna	Przed	Po	p
6 MWD [m]	347,5 (282-417,5)	375 (291-450)	0,02
Punktacja w skali Borga	5 (3-5)	3,5 (2-6)	0,1
VO₂ max [ml/kg/min]	12,4 (8,6-15,7)	12,2 (9,7-15)	0,53
AT [ml/kg/min]	7,7 (6-10,5)	6,3 (5,9-9,7)	0,73
VE/VCO₂	42,7 (34-50,5)	44,7 (36,7-58,9)	0,99
BR [l/min]	60,2 (44,3-88,8)	55,3 (43,4-71,4)	0,17
MET	4,4 (2,5-5,4)	4,4 (2,5-6,3)	0,13
WHO FC I/II/III/IV (n,%)	0/21/29/6 (0%/37,5%/51,8%/10,7%)	0/33/17/4 (0%/61,1%/31,5%/7,4%)	0,005**

*dotyczy pacjentów, u których włączono leczenie de novo lub zmieniono dotychczasową terapię swoistą

** w celu porównania zmiany klasy czynnościowej WHO pod wpływem leczenia zastosowano test znaków

W celu porównania zmiany wydolności fizycznej pod wpływem leczenia zastosowano test Wilcoxona.

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), **BR** - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), **MET** - równoważnik metaboliczny, **WHO FC** - klasa czynnościowa wg WHO (ang. WHO functional class), **VE/VCO₂** - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, **VO₂ max** - szczytowe pochłanianie tlenu, **6MWT** - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test).

V.8. PREDYKTORY JAKOŚCI ŻYCIA

Czynnikami istotnie wpływającymi na domenę fizyczną jakości życia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym były:

- rozpoznanie - lepsza jakość życia u pacjentów z zespołem Eisenmengera (tabela 16),
- wiek - im starszy pacjent tym gorsza jakość życia (tabela 17),
- stan cywilny - pacjenci stanu wolnego mieli lepszą jakość życia (tabela 16),
- klasa czynnościowa WHO - im niższa klasa czynnościowa tym jakość życia lepsza (tabela 16),
- wydolność fizyczna oceniana za pomocą 6-cio minutowego testu marszu - im dłuższy dystans marszu i niższa subiektywna ocena duszności w skali Borga tym lepsza jakość życia (tabela 17),
- wydolność fizyczna oceniana w teście spiroergometrycznym - im wyższe maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku i wyższy równoważnik metaboliczny tym lepsza jakość życia (tabela 17),
- rozpoznanie istotnej choroby tj. choroby wieńcowej, udaru mózgu, miopatii, cukrzycy wiązało się z gorszą jakością życia (tabela 16),
- wskaźnik sercowy ($p=0,02$) - im wyższy tym lepsza jakości życia (tabela 18).

Czynnikami istotnie wpływającymi na domenę psychiczną jakości życia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym były:

- stan cywilny - pacjenci stanu wolnego mieli lepszą jakość życia (tabela 16),
- miejsce zamieszkania - pacjenci mieszkający w mieście posiadali lepszą jakość życia (tabela 16),
- wydolność fizyczna oceniana w teście spiroergometrycznym - im wyższe maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku i wyższy równoważnik metaboliczny tym lepsza jakość życia (tabela 17).

Nie wykazano istotnej zależności między płcią, poziomem wykształcenia, posiadanymi dochodami, miejscem zamieszkania, stosowanym leczeniem swoistym nadciśnienia płucnego, obecnością chorób współistniejących tj. choroby wieńcowej, przebytego udaru mózgu, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, jak również parametrami hemodynamicznymi tj. rzutem serca, średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej, oporem płucnym naczyniowym, saturacją w aorcie a domeną fizyczną jakości życia badanej grupy, ocenianą w kwestionariuszu SF-36. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 16, 17 i 18.

Nie wykazano istotnej zależności między płcią, postawionym rozpoznaniem, wydolnością fizyczną ocenianą w teście marszu, klasą czynnościową NYHA, poziomem wykształcenia, posiadanymi dochodami, stosowanym leczeniem swoistym nadciśnienia płucnego, obecnością chorób współistniejących tj. choroby wieńcowej, przebytego udaru mózgu, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, jak również parametrami hemodynamicznymi tj. rzutem serca, wskaźnikiem sercowym, średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej, oporem płucnym naczyniowym, saturacją w aorcie a domeną psychiczną jakości życia. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 16, 17 i 18.

Tabela 16 Predyktory jakości życia u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym - zmienne kategoryczne.

Zmienna	N	PCS	P	MCS	P
Płeć			0,78		0,90
- Mężczyzna	20	48,7 (38,5-65,5)		68,8 (57,7-81,4)	
- Kobieta	36	53,8 (22,5-67,5)		69,7 (44,7-82,0)	
6MWD			<0,001		0,77
>380 m	23	62,6 (40,5-77,5)		70,4 (63,6-81,4)	
<=380	33	40,0 (21,1-55,7)		67,1 (45,4-78,6)	
Rozpoznanie			0,007		0,13
IPAH	36	39,7 (20-56,4)		67,3 (44,7-78,8)	
Eisenmenger's	20	62,1 (49,0-71,7)		72,9 (59,9-85,7)	

WHO FC			<0,001		0,15
I	0				
II	21	62,7 (54,1-76,4)		72,1 (68,6-82,9)	
III	29	39,3 (23,9-57,0)		66,1 (47,1-79,3)	
IV	6	17,2 (14,5-38,4)		43,8 (36,4-75,7)	
Wykształcenie			0,14		0,14
I – podstawowe	29	49,3 (29,1-68,2)		66,1 (47,1-75,0)	
II – średnie	18	44,1 (15,5-59,5)		69,7 (32,9-81,4)	
III – wyższe	9	62,7 (48,4-72,7)		79,3 (73,6-81,4)	
Zarobki na osobę			0,57		0,28
< 500	9	55,7 (40,5-74,3)		70,0 (66,1-90,0)	
500-1000	20	44,7 (16,7-71,4)		61,1 (34,7-76,8)	
>1000	19	53,4 (23,9-64,3)		75,0 (66,8-81,4)	
Ile zarabia			0,72		0,35
< 500	9	55,7 (38,4-74,3)		73,6 (48,2-81,4)	
500-1000	19	49,3 (26,8 – 70,7)		63,6 (36,4-62,1)	
>1000	20	50,9 (18,3-67,7)		75,4 (61,1-82,2)	
Stan cywilny			0,01		0,03
Wolny	15	62,5 (53,4-74,3)		81,4 (70,0-81,6)	
Zamężny/zamężna	38	46,3 (23,9-61,4)		66,6 (46,1-75,7)	
Wdowiec/wdowa	3	18,9 (14,5-47,7)		36,4 (24,6-88,6)	
Miejsce zamieszkania			0,54		0,03
Miasto	28	54,3 (31,6-71,7)		77,2 (67,3-84,9)	
Wieś	28	42,5 (28,0-63,5)		62,9 (45,8-72,9)	

Leczenie swoiste NP			0,33		0,16
TAK	36	51,4 (22,8-62,6)		67,0 (45,5-78,8)	
NIE	20	52,6 (39,3-71,7)		75,4 (57,2-84,9)	
Choroba wieńcowa			0,05		0,16
TAK	5	26,8 (14,5-47,7)		60,0 (24,6-62,1)	
NIE	51	54,1 (32,5-70,7)		70,0 (48,2-81,4)	
Udar			0,97		0,43
TAK	3	61,4 (18,9-62,5)		87,1 (36,4-90,0)	
NIE	53	49,3 (29,1-68,2)		69,3 (48,2-81,1)	
Cukrzyca			0,07		0,16
TAK	7	24,5 (14,5-54,5)		56,1 (48,2-70,0)	
NIE	49	53,4 (38,4-70,7)		70,0 (47,1-82,9)	
Nadciśnienie tętnicze			0,48		0,38
TAK	14	48,5 (18,9-61,6)		62,9 (36,4-81,1)	
NIE	42	53,4 (38,4-68,2)		70,0 (48,2-81,4)	
Istotna choroba (choroba wieńcowa, udar, miopatia, cukrzyca)			0,03		0,14
TAK	15	44,5 (18,9-54,5)		62,1 (43,9-72,1)	
NIE	41	56,8 (38,4-72,7)		70,7 (48,2-82,9)	

Do porównania median jakości życia posłużono się testami U Manna Whitney'a lub testem Kruskala-Wallisa.

MCS - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary)

Tabela 17 Predyktory jakości życia u chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym - zmienne ciągłe.

Zmienna	PCS		MCS	
	R	p	R	p
Wiek	-0,27	0,04	-0,12	0,38
6 MWD	0,44	0,001	0,27	0,06
Skala Borga	-0,39	0,005	-0,15	0,30
MET	0,61	<0,001	0,34	0,01
VO ₂ max	0,58	<0,001	0,30	0,03
AT	0,41	0,003	0,18	0,2
VE/VCO ₂	0,12	0,40	0,11	0,41
BR	0,05	0,73	-0,1	0,45

Do oceny korelacji posłużono się testem Spearmana

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), **BR** - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), **MCS** - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **MET** - równoważnik metaboliczny, **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), **VE/VCO₂** - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, **VO₂ max** - szczytowe pochłanianie tlenu, **6MWT** - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test)

Tabela 18 Parametry hemodynamiczne a jakość życia badanej grupy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Zmienna	PCS		MCS	
	R	p	R	p
CO (l/min)	0,24	0,08	-0,01	0,95
CI (l/min/m²)	0,31	0,02	0,04	0,77
mPAP (mmHg)	0,25	0,07	0,12	0,38
satAo (%)	0,1	0,47	0,06	0,66
PVR (dyn*sec/cm)	0,05	0,7	-0,01	0,97

Do oceny korelacji posłużono się testem Spearmana

CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), **CO** - rzut serca (ang. cardiac output), **MCS** - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **mPAP** - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure), **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), **PVR** - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance), **SaAo** - saturacja w aorcie

Istotnymi predyktorami wpływającymi na domenę fizyczną jakości życia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym był 6-cio minutowy test marszu, wynik w skali Borga oraz parametry oceniane w teście spiroergometrycznym tj. maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku, próg beztlenowy oraz równoważnik metaboliczny jak również saturacja w aorcie oceniana podczas cewnikowania prawego serca. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli 19, 20, 21. Natomiast u pacjentów z zespołem Eisenmengera zmiennymi istotnie wpływającymi na domenę fizyczną jakość życia były jedynie parametry oceniane w teście spiroergometrycznym tj. maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku oraz równoważnik metaboliczny. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach 22, 23, 24.

Tabela 19 Predyktory jakości życia u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym -zmienne kategoryczne.

Zmienna	n	PCS	p	MCS	P
Płeć			0,49		0,11
- Mężczyzna	10	35,4 (25,9-38,7)		54,8 (48,1-591)	
- Kobieta	26	34,5 (28,9-45,8)		47,9 (40,3-57,1)	
WHO FC			0,06		0,21
I	0				
II	7	45,8 (35,1-52,1)		51,2 (50,6-57,6)	
III	24	34,3 (26,5-41,1)		49,9 (42,5-58,2)	
IV	5	28,0 (23,6-30,2)		40,3 (37,8-43,0)	
Wykształcenie			0,57		0,25
I - podstawowe	18	36,0 (26,4-46,6)		48,1 (43,0-51,9)	
II – średnie	13	34,4 (26,6-38,7)		51,4 (34,7-57,7)	
III - wyższe	5	34,9 (33,9-43,5)		58,3 (57,1-61,8)	
Zarobki na osobę			0,15		0,16
< 500	7	45,8 (35,1-52,1)		51,2 (47,4-57,7)	
500-1000	11	30,2 (25,1-48,9)		45,1 (34,7-51,9)	
>1000	13	33,9 (25,9-35,8)		57,1 (46,9-58,8)	
Ile zarabia			0,28		0,61
< 500	7	38,7 (33,0-46,6)		51,2 (40,3-57,7)	
500-1000	10	36,1 (26,6-49,5)		47,8 (37,8-51,9)	
>1000	14	32,1 (25,0-35,8)		54,3 (46,9-58,8)	

Stan cywilny			0,77		0,052
Wolny	5	41,9 (28,9-46,6)		59,1 (58,1-59,3)	
Zamężny/zamężna	28	34,9 (27,8-44,1)		48,2 (42,5-55,1)	
Wdowiec/wdowa	3	28,0 (25,1-34,9)		37,8 (30,2-66,2)	
Miejsce zamieszkania			0,17		0,20
Miasto	21	34,9 (29,0-44,7)		53,0 (48,1-58,3)	
Wieś	15	33,0 (25,9-41,9)		46,9 (41,9-51,9)	
Leczenie swoiste NP			0,66		0,25
TAK	9	35,1 (33,0-38,7)		55,6 (51,2-57,7)	
NIE	27	34,6 (26,6-44,7)		48,1 (39,0-58,1)	
Choroba wieńcowa			0,16		0,54
TAK	5	26,6 (25,1-34,9)		48,1 (30,2-51,9)	
NIE	31	35,1 (28,9-45,8)		51,2 (43,0-58,1)	
Udar			1,00		1,00
TAK	1	28,0		37,8	
NIE	35	34,9 (26,6-44,7)		51,2 (43,0-58,1)	
Cukrzyca			0,36		0,73
TAK	6	33,8 (22,7-40,2)		48,2 (43,1-53,0)	
NIE	30	35,0 (28,0-45,8)		51,2 (41,9-58,1)	
Nadciśnienie tętnicze			0,47		0,53
TAK	12	34,5 (25,9-40,9)		48,2 (34,0-58,0)	
NIE	24	35,5 (29,0-44,7)		51,2 (43,1-57,9)	

Istotna choroba (choroba wieńcowa, udar, miopatia, cukrzyca)			0,25		0,47
TAK	12	34,8 (24,5-38,6)		48,2 (39,1-52,5)	
NIE	24	34,8 (29,0-47,8)		51,3 (43,1-58,2)	

Do porównania median jakości życia posłużono się testami U Manna Whitney'a lub testem Kruskala-Wallisa.

MCS - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary)

Tabela 20 Predyktory jakości życia u chorych z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym - zmienne ciągłe.

Zmienna	PCS		MCS	
	R	p	R	p
Wiek	-0,30	0,08	-0,04	0,8
6 MWD	0,36	0,03	0,17	0,32
Skala Borga	-0,37	0,02	0,04	0,82
MET	0,55	<0,001	0,15	0,39
VO ₂ max	0,61	<0,001	0,18	0,31
AT	0,45	0,009	0,16	0,38
VE/VCO ₂	-0,31	0,08	0,31	0,08
BR	0,07	0,70	-0,15	0,40

Do oceny korelacji posłużono się testem Spearmana

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), **BR** - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), **MCS** - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **MET** - równoważnik metaboliczny, **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), **VE/VCO₂** - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, **VO₂ max** - szczytowe pochłanianie tlenu, **6MWT** - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test)

Tabela 21 Parametry hemodynamiczne a jakość życia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Zmienna	PCS		MCS	
	R	p	R	p
CO (l/min)	0,26	0,13	-0,12	0,48
CI (l/min/m²)	0,22	0,19	-0,14	0,41
mPAP (mmHg)	0,02	0,90	0,20	0,24
satAo (%)	0,35	0,04	-0,01	0,95
PVR (dyn*sec/cm)	-0,05	0,75	0,08	0,65

Do oceny korelacji posłużono się testem Spearmana

CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), **CO** - rzut serca (ang. cardiac output), **MCS** - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **mPAP** - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure), **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), **PVR** - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance), **SaAo** - saturacja w aortalii

Tabela 22 Predyktory jakości życia u chorych z zespołem Eisenmengera -zmienne kategoryczne.

Zmienna	n	PCS	p	MCS	P
Płeć					
- Mężczyzna	10	45,4 (39,4-51,1)	0,88	46,6 (40,5-53,2)	0,09
- Kobieta	10	45,5 (43,1-48,1)		55,3 (47,2-61,1)	
WHO FC					
I	0		0,55		0,55
II	14	46,1 (43,1-51,1)		51,9 (46,2-53,8)	
III	5	38,5 (31,9-45,6)		43,6 (40,5-61,1)	
IV	1	45,9		60,8	

Wykształcenie					
I - podstawowe	11	44,0 (38,5-48,1)	0,52	46,2 (40,5-60,8)	0,86
II - średnie	5	43,5 (43,1-51,1)		52,6 (47,2-59,0)	
III - wyższe	4	48,7 (46,1-51,9)		52,3 (49,1-53,6)	
Zarobki na osobę					
< 500	2	42,5 (39,3-45,6)	0,43	49,1 (37,0-61,1)	0,40
500-1000	9	44,0 (39,4-51,7)		46,2 (40,5-53,2)	
>1000	6	48,7 (45,4-51,1)		52,3 (47,2-53,8)	
Ile zarabia					
< 500	2	50,3 (45,4-55,2)	0,14	51,9 (51,1-52,6)	0,13
500-1000	9	40,0 (39,3-45,6)		44,0 (37,0-53,2)	
>1000	6	50,8 (46,8-51,7)		53,6 (47,2-59,0)	
Stan cywilny					
Wolny	10	46,2 (43,1-51,1)	0,37	52,9 (46,2-59,0)	0,37
Zamężny/zamężna	10	44,5 (38,5-48,1)		49,2 (40,5-56,8)	
Wdowiec/wdowa					
Miejsce zamieszkania					
Miasto	7	48,1 (45,6-51,1)	0,1	56,8 (53,4-60,8)	0,03
Wieś	13	43,1 (39,3-46,8)		46,2 (40,5-52,6)	
Leczenie swoiste NP					
TAK	11	45,4 (39,4-50,5)	0,82	52,6 (37,0-59,0)	0,94
NIE	9	45,6 (40,0-51,7)		47,0 (44,0-53,8)	
Choroba wieńcowa					
TAK	0		-		-
NIE	20	45,5 (39,7-50,8)		51,9 (43,8-57,9)	

Udar					
TAK	2	45,8 (45,6-45,9)	0,85	61,0 (60,8-61,1)	0,09
NIE	18	44,7 (39,4-51,1)		49,2 (43,6-53,8)	
Cukrzyca					
TAK	1	38,5	1	43,6	1
NIE	19	45,6 (40,0-51,1)		52,6 (44,0-59,0)	
Nadciśnienie tętnicze					
TAK	2	47,9 (44,0-51,7)	0,53	54,1 (46,2-62,0)	0,57
NIE	18	45,5 (39,4-50,5)		51,9 (43,6-56,8)	
Istotna choroba (choroba wieńcowa, udar, miopatia, cukrzyca)			0,60		0,40
TAK	3	45,6 (38,5-45,9)		60,8 (43,6-61,1)	
NIE	17	45,4 (40,0-51,1)		51,1 (44,0-53,8)	

Do porównania median jakości życia posłużono się testami U Manna Whitney'ą lub testem Kruskala-Wallisa.

MCS - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary)

Tabela 23 Predyktory jakości życia u chorych z zespołem Eisenmengera - zmienne ciągłe.

Zmienna	PCS		MCS	
	R	p	R	p
Wiek	-0,19	0,41	-0,1	0,68
6 MWD	0,29	0,22	-0,28	0,23
Skala Borga	-0,43	0,06	-0,15	0,52
MET	0,70	<0,001	0,14	0,56
VO ₂ max	0,46	0,04	-0,05	0,84
AT	-0,15	0,54	-0,37	0,12
VE/VCO ₂	0,007	0,97	-0,3	0,21
BR	-0,07	0,77	-0,19	0,42

Do oceny korelacji posłużono się testem Spearmana

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), **BR** - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), **MCS** - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **MET** - równoważnik metaboliczny, **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), **VE/VCO₂** - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, **VO₂ max** - szczytowe pochłanianie tlenu, **6MWT** - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test)

Tabela 24 Parametry hemodynamiczne a jakość życia pacjentów z zespołem Eisenmengera.

Zmienna	PCS		MCS	
	R	p	R	p
CO (l/min)	0,20	0,43	0,17	0,49
CI (l/min/m²)	0,25	0,31	0,38	0,12
mPAP (mmHg)	0,07	0,79	-0,07	0,77
satAo (%)	0,22	0,39	0,25	0,33
PVR (dyn*sec/cm)	-0,14	0,56	-0,16	0,52

Do oceny korelacji posłużono się testem Spearmana

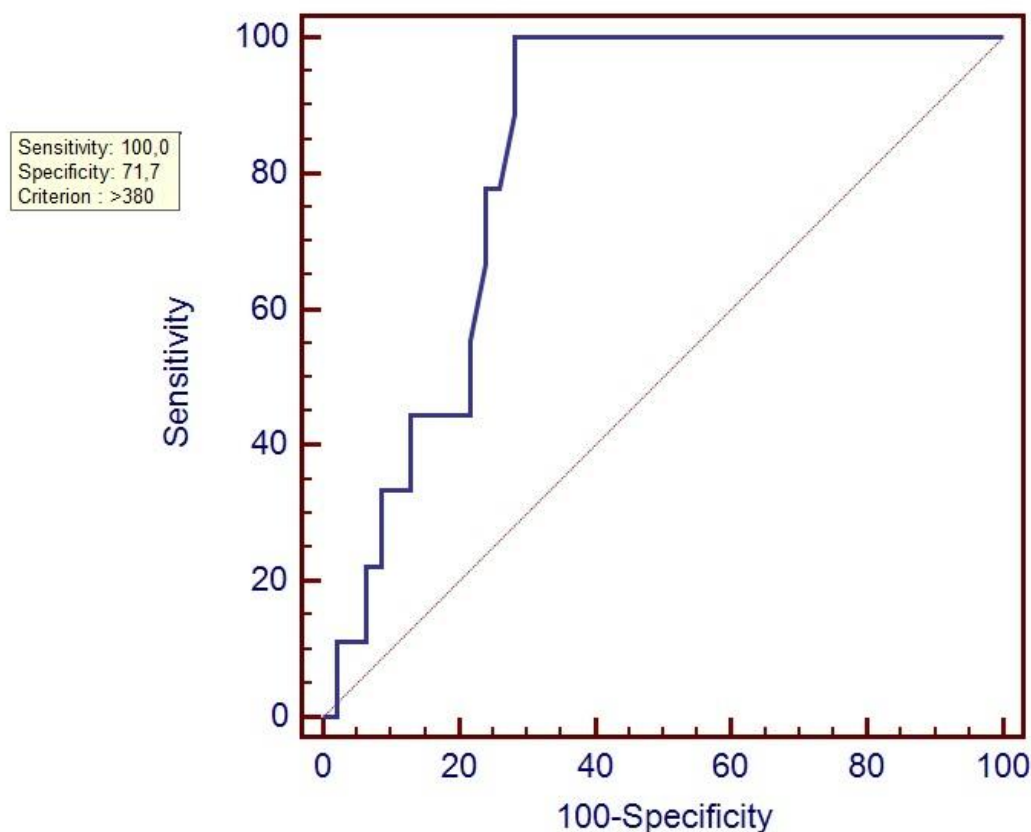
CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), **CO** - rzut serca (ang. cardiac output), **MCS** - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **mPAP** - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure), **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), **PVR** - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance), **SaAo** - saturacja w aorcie

V.9. PARAMETRY WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ JAKO PREDYKTORY DOMENY FIZYCZNEJ JAKOŚCI ŻYCIA

Za pomocą krzywej ROC określono wartość dystansu w teście 6 minutowego marszu, wartość maksymalnego zużycia tlenu w teście spiroergometrycznym oraz ekwiwalentu metabolicznego, które z największą trafnością przywidywały upośledzoną domenę fizyczną jakości życia. Krzywe ROC wraz z punktami odcięcia przedstawiono na rycinach 4, 5, 6.

Dla dystansu marszu, wartość ta wynosiła 380 m (AUC=0,83 (95% CI 0,7-0,9), $p<0,0001$). Identyfikowała ona pacjentów z upośledzoną domeną fizyczną jakości życia z czułością wynoszącą 100,0 (95% CI 66,4-100,0) i swoistością wynoszącą 71,7 (95%CI 56,5-84,0) (rycina 4).

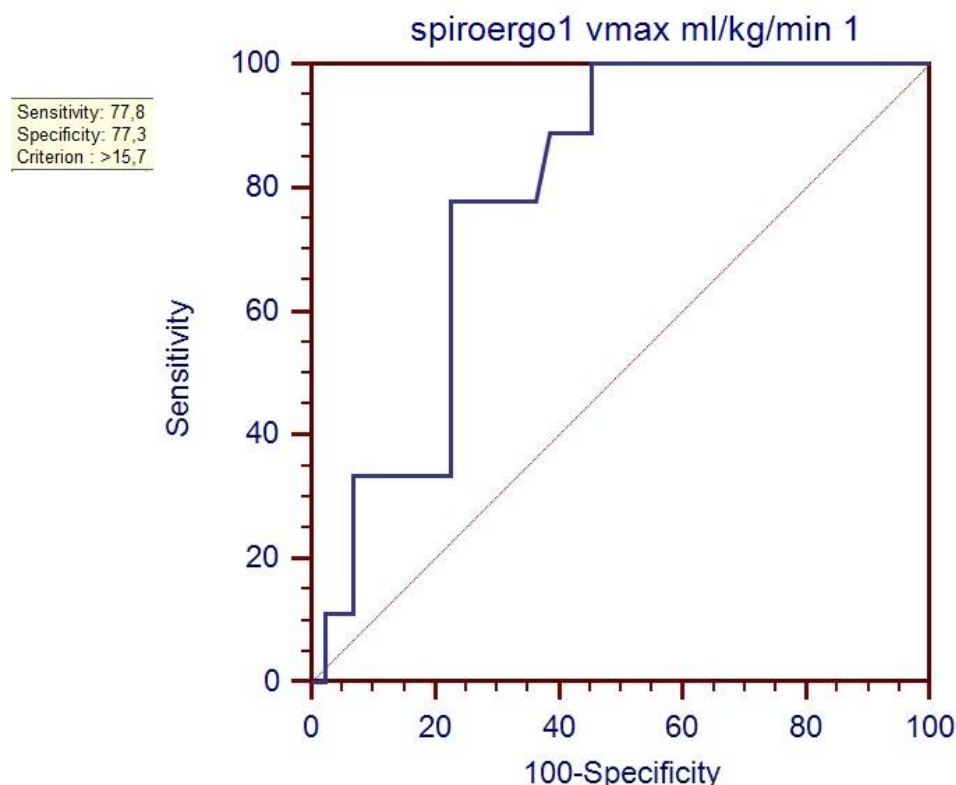
Rycina 4 Dystans w teście 6 minutowego marszu jako predyktor wymiaru fizycznego jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - krzywa ROC



Pole pod krzywą ROC (AUC) = 0,83 (95% CI 0,7-0,9), $p < 0,0001$. Dystans marszu, który z największą trafnością przewidywał prawidłową jakość życia w domenie fizycznej wynosi 380m: czułość 100,0 (95% CI 66,4-100,0), swoistość 71,7 (95%CI 56,5-84,0

Dla maksymalnego zużycia tlenu ocenianego w teście spiroergometrycznym, wartość ta wynosiła 15,7 mlO₂/kg/min (AUC=0,79 (95% CI 0,7-0,9), $p < 0,0001$). Identyfikowała ona pacjentów z upośledzoną domeną fizyczną jakości życia z czułością wynoszącą 77,8 (95% CI 40,0-97,2) i swoistością wynoszącą 77,3 (95%CI 62,2-88,7) (rycina 5).

Rycina 5 Maksymalne zużycie tlenu w teście spiroergometrycznym jako predyktor wymiaru fizycznego jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - krzywa ROC.

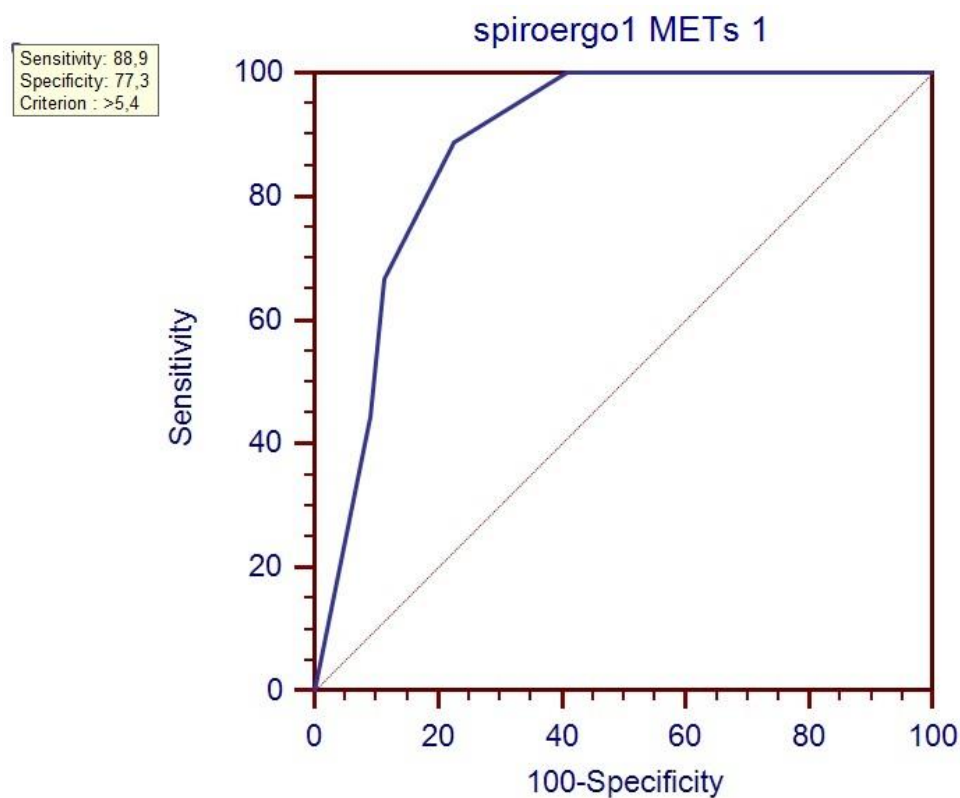


Pole pod krzywą ROC (AUC) = 0,79 (95% CI 0,7-0,9), $p < 0,0001$. Wartość maksymalnego zużycia tlenu, która z największą trafnością przewidywała prawidłową jakość życia w domenie fizycznej wynosi 15,7 mlO₂/kg/min: czułość 77,8 (95% CI 40,0-97,2), swoistość 77,3 (95%CI 62,2-88,7).

Mimo obecności słabej korelacji między szczytowym zużyciem tlenu w teście spiroergometrycznym (VO₂ max) a domeną psychiczną jakości życia, wartość szczytowego zużycia tlenu nie różnicowała w istotny sposób pacjentów z prawidłową i upośledzoną jakością życia (AUC=0,558, $p=0,48$).

Dla ekwiwalentu metabolicznego ocenianego w teście spiroergometrycznym, wartość ta wynosiła 5,4 mlO₂/kg/min (AUC=0,88 (95% CI 0,8-1,0), $p < 0,0001$). Identyfikowała ona pacjentów z upośledzoną domeną fizyczną jakości życia z czułością wynoszącą 88,9 (95% CI 51,8-99,7) i swoistością wynoszącą 77,3 (95%CI 62,2-88,5) (rycina 6).

Rycina 6 Ekwiwalent metaboliczny w teście spiroergometrycznym jako predyktor wymiaru fizycznego jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - krzywa ROC.



Pole pod krzywą ROC (AUC) = 0,88 (95% CI 0,8-1,0), $p < 0,0001$. Ekwiwalent metaboliczny, który z największą trafnością przewidywał prawidłową jakość życia w domenie fizycznej wynosi 5,4 mlO₂/kg/min: czułość 88,9 (95% CI 51,8-99,7), swoistość 77,3 (95%CI 62,2-88,5).

V.10. WPLYW PARAMETRÓW HEMODYNAMICZNYCH NA WYDOLNOŚĆ FIZYCZNĄ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

Parametrem hemodynamicznym istotnie korelującym z dystansem w 6-minutowym teście marszu była jedynie saturacja w aorcie, im wyższa saturacja tym dłuższy dystans marszu.

Z subiektywną oceną duszności w skali Borga korelował istotnie indeks oraz rzut serca, im wyższe wartości parametrów tym mniejsze uczucie duszności. Maksymalne zużycie tlenu w teście spiroergometrycznym korelowało istotnie z indeksem serca (im wyższa wartość parametru tym wyższa wartość maksymalnego zużycia tlenu na szczycie wysiłku) oraz z saturacją w aorcie (im wyższa wartość saturacji tym wyższa wartość maksymalnego zużycia tlenu na szczycie wysiłku). Wykazano również istotną zależność między saturacją w aorcie a równoważnikiem metabolicznym w teście spiroergometrycznym, im wyższe wartości saturacji tym wyższy równoważnik metaboliczny. Szczegółowe wyniki korelacji parametrów hemodynamicznych z parametrami wydolności fizycznej przedstawiono w tabelach 25, 26, 27.

Tabela 25 Parametry hemodynamiczne a wydolność fizyczna badanej grupy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Zmienna	6MWT (m)		Borg		VO2max		MET		AT		VE/VCO2		BR	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	P	R	P
CO (l/min)	0,14	0,31	-0,29	0,03	0,26	0,06	0,15	0,29	0,20	0,16	-0,39	0,005	0,16	0,27
CI (l/min/m ²)	0,27	0,05	-0,37	0,006	0,35	0,01	0,26	0,06	0,28	0,04	-0,40	0,004	0,17	0,24
mPAP (mmHg)	0,14	0,31	-0,13	0,36	0,05	0,75	0,11	0,45	-0,1	0,47	0,20	0,16	0,11	0,46
satAo (%)	0,35	0,01	-0,23	0,09	0,35	0,01	0,34	0,01	0,37	0,009	-0,28	0,048	-0,10	0,51
PVR (dyn*s/cm)	-0,04	0,79	0,14	0,32	-0,22	0,12	-0,11	0,44	-0,2	0,17	0,41	0,002	0,14	0,33

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), BR - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), CO - rzut serca (ang. cardiac output), MCS - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), MET - równoważnik metaboliczny, mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure), PCS - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), PVR - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance), SaAo - saturacja w aorcie, VE/VCO₂ - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, VO₂ max - szczytowe pochłanianie tlenu, 6MWT - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test)

Tabela 26 Parametry hemodynamiczne a wydolność fizyczna pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Zmienna	6MWT		Borg		VO2max		MET		AT		VE/VCO2		BR	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	P	R	P
CO (l/min)	0,24	0,17	-0,37	0,03	0,41	0,02	0,28	0,11	0,28	0,11	-0,42	0,02	0,06	0,75
CI (l/min/ m ²)	0,34	0,04	-0,45	0,006	0,48	0,005	0,41	0,02	0,41	0,02	-0,41	0,02	- 0,01	0,95
mPAP (mmHg)	-0,16	0,36	-0,04	0,83	-0,25	0,16	-0,15	0,4	-0,19	0,29	0,30	0,08	- 0,07	0,69
satAo (%)	0,64	0,00003	-0,42	0,01	0,62	0,000 1	0,56	0,000 7	0,49	0,004	-0,28	0,11	0,09	0,62
PVR (dyn*s/c m)	-0,23	0,17	0,16	0,36	-0,43	0,01	-0,31	0,08	-0,26	0,15	0,33	0,06	0,14	0,44

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), **BR** - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), **CI** - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), **CO** - rzut serca (ang. cardiac output), **MCS** - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), **MET** - równoważnik metaboliczny, **mPAP** - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure), **PCS** - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), **PVR** - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance), **SaAo** - saturacja w aorcie, **VE/VCO₂** - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, **VO₂ max** - szczytowe pochłanianie tlenu, **6MWT** - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test)

Tabela 27 Parametry hemodynamiczne a wydolność fizyczna pacjentów z zespołem Eisenmengera.

Zmienna	6MWT		Borg		VO2max		MET		AT		VE/VCO2		BR	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	P	R	P
CO (l/min)	-0,11	0,65	-0,07	0,77	- 0,18	0,46	-0,04	0,87	-0,01	0,96	-0,28	0,27	0,15	0,56
CI (l/min/m²)	-0,23	0,35	-0,09	0,72	- 0,36	0,14	-0,11	0,66	-0,09	0,72	-0,34	0,16	0,12	0,65
mPAP (mmHg)	0,01	0,97	-0,09	0,72	- 0,02	0,94	0,06	0,82	-0,26	0,31	0,30	0,23	-0,26	0,31
satAo (%)	0,36	0,15	-0,16	0,55	0,48	0,053	0,34	0,19	0,21	0,43	-0,41	0,10	-0,15	0,56
PVR (dyn*s/cm)	-0,04	0,88	0,27	0,28	- 0,13	0,62	-0,06	0,8	-0,22	0,38	0,67	0,02	-0,03	0,91

AT - próg anaerobowy (ang. anaerobic threshold), BR - rezerwa oddechowa (ang. respiratory reserve), CI - wskaźnik sercowy (ang. cardiac index), CO - rzut serca (ang. cardiac output), MCS - wymiar psychiczny jakości życia (ang. Mental Component Summary), MET - równoważnik metaboliczny, mPAP - średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. mean pulmonary artery pressure), PCS - wymiar fizyczny jakości życia (ang. Physical Component Summary), PVR - opór płucny naczyniowy (ang. pulmonary vascular resistance), SaAo - saturacja w aorcie, VE/VCO₂ - równoważnik wentylacyjny dla dwutlenku węgla, VO₂ max - szczytowe pochłanianie tlenu, 6MWT - test 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk test)

V.11. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA W KWESTIONARIUSZU NHP

Choroba i aktualny stanu zdrowia pacjentów wpływał na upośledzenie następujących sfer życia: praca zarobkowa u 53,6% badanych, prace domowe u 60,7% badanych, życie towarzyskie u 21,4% badanych, życie rodzinne u 10,7% badanych, życie seksualne u 30,4% badanych, zainteresowania i hobby u 21,4% badanych oraz wykorzystanie czasu wolnego u 30,4% badanych. Pacjenci z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym w ocenie subiektywnego stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza NHP częściej skarżyli się na ograniczenia ruchowe ($p=0,005$) oraz dolegliwości bólowe ($p=0,02$) niż pacjenci z zespołem Eisenmengera. Szczegółowe wyniki oceny jakości życia w kwestionariuszu NHP przedstawiono w tabeli 28 i 29.

Tabela 28 Wymiary jakości życia u pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera oceniane w kwestionariuszu NHP.

Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p
Energia życiowa	1 (0-2)	1 (0-3)	0,5 (0-2)	0,14
Ból	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-0,5)	0,02
Reakcje emocjonalne	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,41
Zaburzenia snu	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2,5)	0,88
Wyobcowanie społeczne	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0,5)	0,65
Sprawność ruchowa	1,5 (1-4)	2,5 (1-4)	1 (0,5-1,5)	0,008

Dane wyrażono jako mediana (rozstęp międzykwartyłowy). Do porównania zmiennych między grupami zastosowano test U Mann Whitney.

Tabela 29 Dziedziny życia, na które wpływa stan zdrowia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym i zespołem Eisenmengera wg kwestionariusza NHP.

Zmienna	Wszyscy (n=56)	IPAH (n=36)	Zespół Eisenmengera (n=20)	p
Praca zarobkowa	30 (53,6%)	21 (58,3%)	9 (45%)	0,49
Prace domowe	34 (60,7%)	22 (61,1%)	12 (60%)	0,84
Życie towarzyskie	12 (21,4%)	8 (22,2%)	4 (20%)	0,88
Życie rodzinne	6 (10,7%)	5 (13,9%)	1 (5%)	0,56
Życie seksualne	17 (30,4%)	13 (36%)	4 (20%)	0,34
Zainteresowania i hobby	12 (21,4%)	8 (22,2%)	4 (20%)	0,88
Czas wolny	17 (30,4%)	14 (38,9%)	3 (15%)	0,12

Dane wyrażono jako n (%). Do porównania zmiennych między grupami zastosowano test χ^2 .

VI. DYSKUSJA

VI.1. WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, najczęściej zgłaszaną dolegliwością jest duszność oraz upośledzenie wydolności fizycznej. Do oceny zaawansowania tętniczego nadciśnienia płucnego powszechnie używa się 4-stopniowej klasyfikacji WHO, która jest zmodyfikowaną klasyfikacją NYHA i chociaż jest to subiektywna ocena wydolności fizycznej, to nadal bardzo przydatna. W badanej grupie chorych, w momencie włączenia do badania, w klasie czynnościowej II wg WHO znajdowało się 37,5% badanych, w klasie czynnościowej III - 51,8% badanych, w klasie czynnościowej IV - 10,7% badanych. Wg historycznych danych z pierwszego rejestru pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (NIH registry) [5] mediana przeżycia u nieleczonych pacjentów w IV klasie NYHA wynosiła 6 miesięcy, w NYHA III - 2,5 roku, a w klasie I i II 6 lat. Nowsze dane, z rejestru Mayo Clinic, podają z kolei dla pacjentów leczonych terapią celowaną, przeżycie 5- letnie w klasie NYHA I i II, III, IV na poziomie odpowiednio 63% ; 46% ; 25%. Ponadto zwiększenie klasy NYHA o 1 stopień wiąże się ze zwiększeniem ryzyka zgonu o 69% [10].

W praktyce klinicznej najbardziej popularnym badaniem do oceny wydolności fizycznej pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym jest test 6 minutowego marszu (6MWT). Wyjściowo średni dystans 6 minutowego marszu (6MWD) w badanej grupie wynosił 369,5 (310,0-429,0) i był niższy w porównaniu z wartościami u ludzi zdrowych (za normę dla zdrowych mężczyzn uznaje się dystans >580 m, a dla kobiet >500). Dystans marszu poniżej 332m u pacjentów z PAH uznaje się za zły czynnik rokowniczy [12].

Test spiroergometryczny jest jedną z metod służących do oceny wydolności fizycznej pacjentów z PAH, jest on jednak stosunkowo rzadko wykorzystywany. W badanej grupie szczytowe pochłanianie tlenu wynosiło średnio 13,4 (9,2-17,1) ml/kg/min. Wartość rokownicza parametrów spiroergometrycznych u chorych z PAH nie jest jasna. Obecnie najlepiej poznany jest związek pomiędzy szczytowym pochłanianiem tlenu, a śmiertelnością. Badanie Wensela i wsp. przeprowadzone na 86 pacjentach z IPAHA wykazało, że szczytowe

pochłanianie tlenu ($pV\dot{O}_2$) < 10,4 ml/kg/min i szczytowe ciśnienie skurczowe podczas wysiłku < 120 mmHg są związane z gorszym rokowaniem w tej grupie chorych [18]. W badaniu Groepenhoff i wsp. pacjenci z PAH, którzy w badaniu spiroergometrycznym osiągnęli szczytowe zużycie tlenu > 13,2 ml/kg/min, wskaźnik wentylacji wysiłkowej <48 oraz wysiłkowy przyrost pulsu tlenowego większy niż 3,3 ml/skurcz, charakteryzowali się istotnie mniejszą śmiertelnością [20].

VI.2. ZMIANA WYDOLNOŚCI FIZYCZNEJ PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO

Tętnicze nadciśnienie płucne jest śmiertelną chorobą a wprowadzane leczenie swoiste ma na celu poprawę wydolności wysiłkowej, zmniejszenia objawów choroby oraz poprawę jakości życia pacjentów.

W przedstawionej przeze mnie pracy w wyniku zastosowanego leczenia swoistego wydolność fizyczna pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym oceniana za pomocą testu 6-cio minutowego marszu uległa poprawie ($p=0,02$), pacjenci ci znajdowali się również w niższej klasie czynnościowej wg WHO ($p=0,005$). Nie wykazałam wpływu leczenia swoistego tętniczego nadciśnienia płucnego na poprawę subiektywnej oceny duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem w skali Borga, oraz poprawy wartości parametrów wydolności fizycznej ocenianych w teście spiroergometrycznym tj. szczytowego pochłanianie tlenu, równoważnika wentylacyjnego dla dwutlenku węgla, rezerwy oddechowej, równoważnika metabolicznego. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu Pepke-Zaba i wsp. u 278 pacjentów leczonych sildenafilem (20mg, 40mg, 80mg - 3x dziennie) wykazali znaczną poprawę wydolności fizycznej ocenianej w 6-cio minutowym teście marszu ($p<0,001$), dystans testu marszu nie były zależne od stosowanej dawki sildenafilu [33]. Olschewski i wsp. w badaniu w którym wzięło udział 203 pacjentów z PH (leczonych illoprostem vs. placebo) stwierdzili w grupie pacjentów leczonych illoprostem wydłużenie dystansu marszu o 36,4m ($p=0,004$), poprawę parametrów hemodynamicznych ($p<0,001$), przejście do niższej klasy czynnościowej NYHA ($p=0,03$) oraz zmniejszenie duszności ($p=0,015$) [35].

VI.3. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA WG KWESTIONARIUSZA SF-36

Ocena jakości życia ma szczególne znaczenie u pacjentów z chorobami przewlekłymi. Zwykle są to choroby nieuleczalne i pacjent często musi zmagać się z chorobą i leczeniem do końca życia. Choroba przewlekła niesie ze sobą konsekwencje ujemnie wpływające na różne wymiary życia chorego, które mogą mieć charakter tymczasowy lub stały: konieczność zmiany dotychczasowego trybu życia, konieczność stosowania długotrwałego leczenia - często do końca życia, problemy ze zrozumieniem fachowej terminologii medycznej. Silny wpływ na jakość życia ma postrzeganie choroby przez pacjenta, oraz jego osobowość, istotne mogą też być warunki środowiskowe. Ocena stanu zdrowia zależy od wielu czynników, takich jak płeć, wiek, wykształcenie, status ekonomiczny i społeczny, wpływy kulturowe. Ocena jakości życia ukazuje subiektywne postrzeganie stanu zdrowia z punktu widzenia pacjenta. Takich informacji nie da się uzyskać na podstawie analizy parametrów klinicznych czy wskaźników ogólnych. Poprawa tych parametrów i wskaźników nie zawsze oznacza lepszą samoocenę stanu zdrowia i samopoczucia przez pacjenta, a czasem nawet wyniki są sprzeczne.

Jakość życia badanej przeze mnie grupy pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, oceniana w kwestionariuszu SF-36, w porównaniu do jakości życia populacji ogólnej była upośledzona w zakresie wszystkich podskali, największe różnice wykazano w zakresie wymiaru fizycznego jakości życia. Zaburzenia te były znacznie bardziej nasilone w grupie pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym niż w grupie pacjentów z zespołem Eisenmengera. W swoim badaniu Taichman i wsp. u 155 pacjentów z PAH (81% kobiet, średni wiek pacjentów 53 lata) również wykazali iż jakość życia oceniana w kwestionariuszu ogólnym SF-36 (The Short Form - 36 Health Survey Questionnaire) oraz w kwestionariuszu specyficznym dla chorób układu oddechowego SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) była znacznie obniżona w wymiarze fizycznym i psychicznym (SF-36 i SGRQ) ($p < 0,001$). Wymiary jakości życia upośledzone w największym stopniu to ogólne poczucie zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oraz ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych. Pacjenci z IPAH mieli znacznie lepszą domenę fizyczną jakości życia w porównaniu z grupą

chorych z twardziną układową gdzie zaburzenia te były znacznie bardziej nasilone (SF-36) [31].

VI.4. ZMIANA JAKOŚCI ŻYCIA OCENIANEJ WG KWESTIONARIUSZA SF-36 W WYNIKU ZASTOSOWANEGO LECZENIA SWOISTEGO

W medycynie od kilkunastu lat szczególną uwagę przykładą się do takich form leczenia, które nie tylko wydłużają chorym życie, ale także mają wpływ na jego jakość. Wzrasta zainteresowanie subiektywnymi odczuciami pacjenta związanymi z samą chorobą oraz leczeniem i jego skutkami. To właśnie jakość życia jest obecnie jednym ze sposobów wielowymiarowej oceny zdrowia populacji lub pomiaru skuteczności leczenia.

W przedstawionej przeze mnie pracy, jakość życia oceniana wg kwestionariusza SF-36 u pacjentów, u których włączono leczenie de novo lub zmieniono dotychczasową terapię swoistą, uległa istotnej poprawie w zakresie wymiaru fizycznego oraz jego podskali tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oraz dolegliwości bólowe. Istotnej poprawie uległa również domena należąca do wymiaru psychicznego jakości życia tj. poczucie zdrowia psychicznego. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu Pepke-Zaba i wsp. u 278 pacjentów leczonych sildenafilem (20mg, 40mg, 80mg - 3x dziennie) wykazali poprawa we wszystkich wymiarach ocenianego, według kwestionariusza SF-36 stanu zdrowia, z istotnością statystyczną w trzech wymiarach: funkcjonowanie fizyczne ($p < 0,001$), ogólne poczucie zdrowia ($p < 0,001$) oraz witalność ($p < 0,05$). Leczenie pacjentów z PH wywarło największy wpływ na ocenę funkcjonowania fizycznego i ogólnego postrzegania choroby. Poprawa jakości życia nie była zależna od stosowanej dawki sildenafilu [33]. Natomiast Keogh i wsp. użyli kwestionariusza SF-36 oraz AQoL do oceny efektu terapii swoistej bosentanem u 177 pacjentów z PAH (IPAH oraz PAH związane z chorobami tkanki łącznej). Wykazali oni poprawę w funkcjonowaniu fizycznym ($p < 0,0001$), ograniczeniu w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego ($p < 0,0001$), funkcjonowaniu społecznym ($p < 0,0001$), ograniczeniu w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych ($p < 0,001$), witalności ($p < 0,0003$), poczucia zdrowia psychicznego ($p < 0,005$) ocenianych według kwestionariusza SF-36 oraz globalnego wyniku

oceny jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQoL [34]. Wyniki innych badań jak te przedstawione w mojej pracy wykazały, iż leczenie pacjentów z nadciśnieniem płucnym wywarło największy wpływ na ocenę funkcjonowania fizycznego i ogólnego postrzegania choroby.

Brak istotnych zmian w ocenie jakości życia ocenianej według kwestionariusza SF-36 w wyniku zastosowanej terapii przedstawił natomiast w swojej pracy Olschewski i wsp., w jego badaniu wzięło udział 203 pacjentów z PH którzy leczeni byli illoprostem vs. placebo [35].

VI.5. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM OCENIANA W KWESTIONARIUSZU NHP

Jakość życia pacjentów może być oceniana za pomocą kwestionariuszy ogólnych jak i kwestionariuszy specyficznych. Kolejnym kwestionariuszem ogólnym który wykorzystałam do oceny jakości życia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym był kwestionariusz NHP. Pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym w ocenie subiektywnego stanu zdrowia za pomocą kwestionariusza NHP częściej skarżyli się na ograniczenia ruchowe oraz dolegliwości bólowe niż pacjenci z zespołem Eisenmengera. Nie wykazałam różnic z zakresie oceny energii życiowej, reakcji emocjonalnych, zaburzeń snu oraz wyobcowania społecznego między badanymi grupami. Wpływ aktualnego stanu zdrowia na następujące sfery życia: pracę zarobkową, prace domowe, życie towarzyskie, życie rodzinne, życie seksualne, zainteresowania i hobby oraz wykorzystanie czasu wolnego również był podobny w obu grupach. Shafazand i wsp. u 53 pacjentów z PAH (83% kobiet, średni wiek pacjentów 47 lat, średni czas trwania choroby 559 dni, 53% pacjentów otrzymało epoprostenol, 72% znajdowało się w klasie czynnościowej NYHA III lub IV) wykazali znacznie obniżoną jakość życia we wszystkich wymiarach ocenianych w kwestionariuszu NHP (Nottingham Health Profile) tj. sprawność ruchowa, energia życiowa, ból, zaburzenia snu, reakcje emocjonalne i izolacja społeczna. W grupie osób leczonych Epoprostenolem pacjenci mieli większą energię życiową i lepsze reakcje emocjonalne [30].

VI.6. WYDOLNOŚĆ FIZYCZNA A JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW Z TĘNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

„Wydolność fizyczna” jest definiowana jako zdolność do wykonywania ciężkich i długotrwałych wysiłków fizycznych. Pojęcie to obejmuje także tolerancję na zmęczenie oraz czas powrotu do stanu wyjściowego po zakończeniu wysiłku fizycznego. Chorzy z nadciśnieniem płucnym najczęściej skarżą się na złą tolerancję wysiłku fizycznego, która objawia się szybko narastającym zmęczeniem lub dusznością wysiłkową. W naturalnym przebiegu tego schorzenia systematycznie obniża się wydolność wysiłkowa. Istotny warunek wysokiej jakości życia to możliwość jak najmniej ograniczonej aktywności w życiu codziennym, funkcjonowania w rodzinie i realizacji ambicji zawodowych.

W przedstawionej przeze mnie pracy ocena klasy czynnościowej istotnie korelowała z wymiarem fizycznym jakości życia ocenianym w kwestionariuszu SF-36. Niższa klasa czynnościowa wiązała się z lepszym wymiarem fizycznym jakości życia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Podobną zależność wykazał w swoim badaniu Taichman i wsp., którzy u 155 pacjentów z PAH (81% kobiet, średni wiek pacjentów 53 lata) wykazali, iż pacjenci w klasie czynnościowej NYHA II mieli lepszą domenę fizyczną jakości życia ocenianą w kwestionariuszu SF-36 niż ci w klasie czynnościowej NYHA III ($p < 0,001$) [31]. W badaniu Chua i wsp. u 83 pacjentów wszystkie wymiary z wyjątkiem ogólnego stanu zdrowia oceniane w kwestionariuszu SF-36 korelowały z klasą czynnościową NYHA ocenianą zgodnie z 4 stopniową klasyfikacją WHO [32]. W badaniu Halank i wsp. u 63 chorych z rozpoznaniem PAH ($n=48$) lub CTEPH ($n=15$) ocena klasy czynnościowej istotnie korelowała ze wszystkimi ośmioma podskalami ocenianymi w kwestionariuszu SF-36 ($p < 0,05$) [37].

W swojej pracy wykazałam również istotną korelację między wydolnością fizyczną ocenianą w teście spiroergometrycznym i teście sześciominutowego marszu, a domeną fizyczną jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36. Wzrost szczytowego zużycia tlenu, proggu beztlenowego, równoważnika metabolicznego ocenianych w teście spiroergometrycznym oraz dystansu marszu i skali Borga w teście 6-cio minutowego marszu wiązał się z lepszym wymiarem fizycznym jakości życia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem

płucnym. Wzrost szczytowego zużycia tlenu oraz równoważnika metabolicznego wiązał się również z lepszym wymiarem psychicznym jakości życia pacjentów. Dystans marszu, który z największą trafnością przewidywał prawidłową jakość życia w domenie fizycznej wynosi 380m. Wartość maksymalnego zużycia tlenu, która z największą trafnością przewidywała prawidłową jakość życia w domenie fizycznej wynosi 15,7 mlO₂/kg/min. Ekwiwalent metaboliczny, który z największą trafnością przewidywała prawidłową jakość życia w domenie fizycznej wynosi 5,4 mlO₂/kg/min. Halank i wsp. u 63 chorych z rozpoznaniem PAH (n=48) lub CTEPH (n=15) wykazali istotną korelację (p<0,01) między wydolnością fizyczną ocenianą w teście spiroergometrycznym (ocena szczytowego zużycia tlenu) i teście sześciominutowego marszu, a siedmioma podskalami jakości życia ocenianymi za pomocą kwestionariusza SF-36 (funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, witalność). Podskala - poczucie zdrowia psychicznego korelowała istotnie jedynie z dystansem marszu (p<0,05) natomiast nie wykazano korelacji ze szczytowym zużyciem tlenu ocenianym w teście spiroergometrycznym. Wzrost szczytowego zużycia tlenu oraz dystansu w teście 6-cio minutowego marszu wiązał się z lepszą jakością życia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym [37]. W badaniu Taichman i wsp. u 155 pacjentów z PAH (81% kobiet, średni wiek pacjentów 53lata) dłuższy dystans marszu korelował z lepszą jakością życia ocenianą w kwestionariuszu ogólnym SF-36 (The Short Form - 36 Health Survey Questionnaire) oraz w kwestionariuszu specyficznym dla chorób układu oddechowego SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) [31]. Również w badaniu Chua i wsp. u 83 pacjentów wszystkie wymiary jakości życia oceniane w kwestionariuszu MLHFQ oraz wszystkie wymiary z wyjątkiem ogólnego stanu zdrowia oceniane w kwestionariuszu SF-36 korelowały z wynikiem testu 6-minutowego marszu i klasą czynnościową NYHA ocenianą zgodnie z 4-stopniową klasyfikacją WHO [32]. Cicero i wsp. na grupie 34 chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych bosentanem i/lub sildenafilem wykazali, w dwunastomiesięcznej obserwacji, że u pacjentów w klasie czynnościowej II lub III, którzy pozostawali stabilni fizycznie również jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 nie uległa istotnej zmianie. Domena fizyczna jakości życia była bardziej upośledzona niż domena psychiczna. U pacjentów z dystansem marszu 235-280metrów, jakość życia była znacznie upośledzona [36].

VI.7. PARAMETRY HEMODYNAMICZNE U PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

Cewnikowanie prawego serca (RHC) jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania PAH, a także do oceny ciężkości zmian hemodynamicznych oraz wazoreaktywności krążenia płucnego. Rokowanie można przewidywać na podstawie spoczynkowej hemodynamiki ocenianej w cewnikowaniu prawego serca (RHC) [5]. Wskaźniki rokownicze obejmują: wysycenie tlenem krwi w tętnicy płucnej, ciśnienie w prawym przedsionku, rzut serca (CO), opór płucny naczyniowy (PVR) i wyraźną odpowiedź w teście wazoreaktywności. Ciśnienie w tętnicy płucnej ma wartość prognostyczną, jednak jest mniej wiarygodne, ponieważ może się obniżać w końcowym (schyłkowym) okresie choroby, wraz z postępem niewydolności prawokomorowej. Wyniki niektórych badań sugerują, że zmniejszone wysycenie tlenem krwi tętniczej, niskie ciśnienie skurczowe (systemowe) i przyspieszona czynność serca wskazują na gorsze rokowanie [18]. Parametry świadczące o gorszym rokowaniu w tętniczym nadciśnieniu płucnym to ciśnienie w prawym przedsionku (RAP) > 15 mmHg i wskaźnik sercowy (CI) $\leq 2,00$ l/min/m² natomiast o lepszym rokowaniu świadczy ciśnienie w prawym przedsionku (RAP) < 8 mmHg i wskaźnik sercowy (CI) $\geq 2,5$ l/min/m² [59].

W badanej przeze mnie grupie wskaźnik sercowy wynosił $1,90$ ($1,57$ - $2,24$) l/min/m², rzut serca $3,17$ ($2,6$ - $4,1$) l/min, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej 55 ($45,0$ - $71,0$) mmHg, opór płucny naczyniowy 1213 (844 - 1886) dyn*s/cm, ciśnienie w prawym przedsionku $7,0$ ($4,0$ - $10,0$) mmHg, saturacja w aorcie $91,0$ ($87,9$ - $95,0$)%, saturacja mieszanej krwi żyłnej $58,3$ ($50,0$ - $66,3$)%. U pacjentów z zespołem Eisenmengera w porównaniu z pacjentami z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym stwierdzono wyższe ciśnienie w tętnicy płucnej, mniejszą saturację krwi tętniczej oraz większą saturację mieszanej krwi żyłnej. Nie stwierdzono istotnych różnic między obiema grupami w zakresie rzutu i indeksu sercowego, naczyniowych oporów płucnych oraz średniego ciśnienia w prawym przedsionku.

VI.8. PARAMETRY HEMODYNAMICZNE A JAKOŚĆ ŻYCIA U PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

W badanej przeze mnie grupie parametrem hemodynamicznym wpływającym na domenę fizyczną jakości życia był wskaźnik sercowy. Nie wykazano zależności między pozostałymi parametrami hemodynamicznymi tj. rzutem serca, średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej, oporem płucnym naczyniowym, saturacją w aortalii a jakością życia badanej grupy, ocenianą w kwestionariuszu SF-36. Również w badaniu Taichman i wsp. u 155 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym jakość życia oceniana w kwestionariuszu ogólnym SF-36 (The Short Form - 36 Health Survey Questionnaire) nie korelowała z wynikiem oceny hemodynamicznej [31] podobne wyniki przedstawiono w badaniu Chua i wsp., które było przeprowadzone na 83 chorych z nadciśnieniem płucnym [32]. Natomiast w badaniu Halank i wsp. u 63 chorych z rozpoznaniem tętniczego nadciśnienia płucnego (n=48) lub przewlekłego nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (n=15) ciśnienie w prawym przedsionku (RAP) w bezpośrednich pomiarach hemodynamicznych istotnie korelowało z trzema podskalami domeny fizycznej jakości życia ocenianej w kwestionariuszu SF-36 tj. funkcjonowaniem fizycznym, ograniczeniem w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oraz ogólnym poczuciem zdrowia [37].

VI.9. STATUS SOCJOEKONOMICZNY PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM

W społeczeństwach w których następują zmiany w zakresie struktur socjoekonomicznych, zwiększa się liczba osób z niskim statusem socjoekonomicznym, co znajduje odzwierciedlenie w pogorszeniu stanu zdrowia populacji. Obserwacje epidemiologiczne od połowy XX wieku wskazują, że niski status socjoekonomiczny zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i płucnych jak również zwiększa śmiertelność. Niskiemu statusowi socjoekonomicznemu mogą towarzyszyć niekorzystne zachowania zdrowotne. Jednocześnie osoby te mogą nie mieć świadomości choroby. Status socjoekonomiczny może także wpływać na częstość wizyt u lekarza i stosowanie się do jego zaleceń.

Do prowadzonego przeze mnie badania zostało włączonych 56 kolejnych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. W badanej grupie było 20 mężczyzn i 36 kobiet w wieku średnio 49,5 (34,5-62,0). U 36 pacjentów (10 mężczyzn, 26 kobiet) rozpoznano idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne, a u 20 chorych (10 mężczyzn, 10 kobiet) tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wrodzonej wady serca z zespołem Eisenmengera. Ponad połowa pacjentów (52%) posiadała mniej niż średnie wykształcenie, czynnych zawodowo było 27% pacjentów, na rencie - 36% pacjentów, bezrobotnych 4% pacjentów. U ponad połowy pacjentów (60%) miesięczne dochody przypadające na członka rodziny wynosiły poniżej 1000zł. Tyle samo osób mieszkało na wsi co w mieście. Znaczna część pacjentów była zamężna lub żonata (68%), 27% pacjentów deklarowała bycie panną lub kawalerem, niewielki odsetek pacjentów (5%) było wdową lub wdowcem.

W porównaniu do populacji ogólnopolskiej (dane z GUS) badana grupa posiadała podobny poziom wykształcenia oraz stan cywilny. Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym rzadziej byli czynni zawodowo, częściej przebywali na rencie, w większości miesięczny dochód przypadający na członka rodziny w tej grupie pacjentów były znacznie niższe od średniej krajowej w Polsce.

W prospektywnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Chinach w latach 2007-2011, w którym udział wzięło 262 kolejnych pacjentów z IPAH w wieku 18-65 lat, niski status socjoekonomiczny był silnie związany z większym ryzykiem zgonu w grupie pacjentów z IPAH. Średni wiek pacjentów w badaniu wynosił 36,1 lat, 71% stanowiły kobiety, prawie połowa pacjentów (47,3%) posiadała mniej niż średnie wykształcenie, 56,5% posiadała roczny dochód mniejszy niż 30000RMB (4600 \$), 71% była bezrobotna, lub była rolnikiem lub robotnikiem. 3-letnie przeżycie pacjentów z IPAH wynosiło odpowiednio 50,1%, 70,8%, 86% (niski SES vs., średni SES vs., wysoki SES), wyniki te były niezależne od cech klinicznych, hemodynamicznych oraz włączonego leczenia [47]. Diller i inni w badaniu przeprowadzonym w Anglii, na grupie 1268 dorosłych chorych z wrodzoną wadą serca wykazali, iż niski status socjoekonomiczny wiązał się ze znacznie niższym szczytowym zużyciem tlenu w teście spiroergometrycznym ($p<0,002$) oraz niższą rezerwą tętna ($p<0,004$) [48].

Badana przeze mnie grupa pacjentów jak również pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym przedstawieni w innych badaniach posiadali niski status socjoekonomiczny związane jest to z większym ryzykiem zachorowań i śmiertelności.

VI.10. OGRANICZENIA BADANIA

Jednym z ograniczeń mojej pracy była mała grupa badana pacjentów, związane jest to z tym, iż PAH jest rzadką chorobą. Rejestry pochodzące z ośrodków referencyjnych nadciśnienia płucnego szacują częstość występowania PAH na 15 przypadków na milion i zapadalność na 2,4 przypadków na milion mieszkańców na rok [4]. Na III Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Białymstoku (8-9 listopad 2013r) przedstawiono, iż zapadalność na ta chorobę w Polsce szacuje się na 2,8/mln/rok. Niektóre badania nad jakości życia pacjentów z PAH pochodzące z ośrodków zagranicznych również były przeprowadzane na małych grupach pacjentów.

Kolejnym ograniczeniem pracy było narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów kardiologicznych tj. kwestionariusz SF36. Jest on jednym z najczęściej stosowanych narzędzi do określania jakości życia różnych grup chorych i populacji ogólnych. Jednak kwestionariusz ten nie ma polskich, odpowiednich norm opracowanych dla reprezentatywnych grup pacjentów kardiologicznych, z tego względu wyniki porównywano do wartości referencyjnych obliczonych dla populacji amerykańskiej z 1998r [51].

VII. WNIOSKI

1. Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym cechują się niższym statusem socjoekonomicznym niż populacja ogólna, rzadziej są czynni zawodowo i mniej zarabiają mimo podobnego poziomu wykształcenia.
2. Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu wrodzonej wady serca z zespołem Eisenmengera w porównaniu z chorymi na idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne częściej pozostają w stanie wolnym i rzadziej posiadają dzieci.
3. Większość pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym charakteryzuje się upośledzoną jakością życia w wymiarze fizycznym a blisko połowa również w wymiarze psychicznym.
4. Czynniki wpływającymi na jakość życia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym są etiologia oraz a) w domenie fizycznej: wiek, stan cywilny, klasa czynnościowa wg WHO, dystans marszu, skala Borga, maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku, równoważnik metaboliczny, współistnienie istotnej choroby oraz wskaźnik sercowy oceniany w cewnikowaniu prawostronnym, b) w domenie psychicznej: stan cywilny, miejsce zamieszkania, maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku, równoważnik metaboliczny.
5. Pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z pacjentami z zespołem Eisenmengera mają istotnie gorszą jakość życia w wymiarze fizycznym. Wymiar psychiczny jakości życia był podobny w obu badanych grupach.
6. Dystans 6 minutowego marszu <380 m wskazuje na znacznie upośledzoną jakość życia w domenie fizycznej u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.
7. Zastosowanie leczenia swoistego dla nadciśnienia płucnego u pacjentów z istotnie obniżoną jakością życia poprawia jej wymiar fizyczny oraz poczucie zdrowia psychicznego.

VIII. PIŚMIENNICTWO

- 1) Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego 2009.
- 2) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton Ch, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. *Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension*. JACC 2013; 62: 25,34-41.
- 3) Strange G, Playford D, Stewart S, et al. *Pulmonary hypertension: Prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort*. Heart 2012; 98(24): 1805-181.
- 4) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. *Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry*. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(9): 1023-1030.
- 5) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med. 1991; 115(5): 343-349.
- 6) Benza RL, Miller DP, Barst RJ et al. *An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry*. Chest. 2012; 142(2): 448-456.
- 7) Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik, prof. dr hab. Michał Tendera „Kardiologia” 2010; tom II, 19- Nadciśnienie płucne.
- 8) Farber HW, Loscalzo J. *Pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med. 2004;351(16):1655-1665.
- 9) „Choroby wewnętrzne” pod red. prof. A. Szczeklika 2014. I. N. 1.
- 10) Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser JP, et al. *Integration of clinical and hemodynamic parameters in the prediction of long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension*. Chest 2011; 139: 1285-1293.
- 11) *ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(1): 111-117.

- 12) Miyamoto S. et al. *Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing*. Am J Respir Crit Care Med. 2000 Feb;161(2 Pt 1):487-92.
- 13) Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. *Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2001;17:647-652.
- 14) Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, Rainisio M, Simonneau G. *Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival*. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 780-788.
- 15) Savarese G, Paolillo S, Costanzo P. et al. *Do Changes of 6 Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonary hypertension? A Meta-Analysis of 22 Randomized Trials*. JACC Vol. 60, No. 13, 2012 September 25, 2012:1192-201.
- 16) Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. *Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long- Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL)*. Circulation 2010; 122: 164-172.
- 17) Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. *Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension*. Am J Cardiol 2006; 97: 123-126.
- 18) Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. *Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing*. Circulation 2002; 106: 319-324.
- 19) Oudiz RJ et al. *Usefulness of Right-to-Left Shunting and Poor Exercise Gas Exchange for Predicting Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension*. Am J Cardiol. 2010 Apr 15;105(8):1186-91.
- 20) Groepenhoff H. et al *Exercise Testing to Estimate Survival in Pulmonary Hypertension*. Med. Sci. Sports Exerc., 2008, 40, 1725.

- 21) Deboeck G., et al. *Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure*. Eur Respir J 2004; 23: 747-751.
- 22) Sun XG et al. *Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension*. Circulation 2001 Jul 24;104(4):429-35.
- 23) Yasunobu Y. et al. End-tidal PCO₂ Abnormality and *Exercise Limitation in Patients With Primary Pulmonary Hypertension*. Chest 2005;127;1637-1646.
- 24) Hamzeh N, Frost A. *Correlation of change in 6MWT and NYHA functional class in patients with pulmonary arterial hypertension*. Chest 2004, 126(4)886S.
- 25) Tobiasz-Adamczyk B. *Geneza zdrowia, koncepcje i ewolucja pojęcia jakości życia*. W: Kawecka-Jaszcz K, Kłócek M, Tobiasz-Adamczyk B (Red.). *Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego*. Termedia, Poznań 2006; 9-42.
- 26) Cramer J.A., Spilker B.: Introduction. W: Cramer J.A., Spilker B. *Quality of life and pharmacoeconomics*. An introduction. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
- 27) Kłócek M., Kawecka-Jaszcz K.: *Jakość życia osób z nadciśnieniem tętniczym*. W: Kawecka-Jaszcz K., Kłócek M., Tobiasz-Adamczyk B. *Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Metody pomiaru i znaczenie kliniczne*. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne, 2006.
- 28) WHO: *Constitution of the World Health Organisation*. Basic Documents, ed. 45, supl. 2006.
- 29) Kazimierz Wrześniewski. *Jak badać jakość życia pacjentów kardiologicznych?* Kardiologia Polska tom 67 nr 7 / 2009.
- 30) Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, et al. *Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension*. Chest 2004; 126:1452-1459.
- 31) Taichman DB, Shin J, Hud L, et al. *Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension*. Respir Res. 2005;6:92-99.
- 32) Chua R, Keogh AM, Byth K, et al. *Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension*. Intern Med J. 2006;36:705-710.

- 33) Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, et al. *Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension*. Chest. 2008;133:183-189.
- 34) Keogh A, McNeil K, Wlodarczyk J, et al. *Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan*. J Heart Lung Transplantation. 2007;26:181-187.
- 35) Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N Eng J Med. 2002;347:322-329.
- 36) Cícero C, Franchi SM, Barreto AC, Lopes AA. *Lack of tight association between quality of life and exercise capacity in pulmonary arterial hypertension*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2012 Oct;99(4):876-85.
- 37) Halank M, Einsle F, Lehman S, Bremer H, Ewert R, Wilkens H, Meyer FJ, Grünig E, Seyfarth HJ, Kolditz M, Wieder G, Höffken G, Köllner V. *Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension*. Lung. 2013 Aug;191(4):337-43. doi: 10.1007/s00408-013-9472-6. Epub 2013 May 17.
- 38) Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA et al. *Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension*. Eur Respir J 2012; 40:84-92.
- 39) Grünig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G et al. *Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension*. Respiration 2011; 81:394-401.
- 40) Braveman P.A., Cubbin C., Egerter S. i wsp. *Socioeconomic status in health research: one size does not fit all*. JAMA 2005; 29: 2879-2888. Kaplan G.A.
- 41) Keil J.E. *Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature*. Circulation 1993; 88: 1973-1998.
- 42) Avendano M, Kunst AE, Huisman M, Lenthe FV, Bopp M, Regidor E, Glickman M, Costa G, Spadea T, Deboosere P, et al. *Socioeconomic status and ischaemic heart disease mortality in 10 Western European populations during the 1990s*. Heart 2006;92:461-467.

- 43) Shishehbor MH, Litaker D, Pothier CE, Lauer MS. *Association of socioeconomic status with functional capacity, heart rate recovery, and all-cause mortality*. JAMA 2006;295:784-792.
- 44) Salomaa V, Niemela M, Miettinen H, Ketonen M, Immonen-Raiha P, Koskinen S, Mahonen M, Lehto S, Vuorenmaa T, Palomaki P, et al. *Relationship of socioeconomic status to the incidence and prehospital, 28-day, and 1-year mortality rates of acute coronary events in the FINMONICA myocardial infarction register study*. Circulation 2000; 101:1913-1918.
- 45) Prescott E, Vestbo J. *Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 1999;54:737-741.
- 46) Najera-Ortiz JC, Sanchez-Perez HJ, Ochoa-Diaz H, Arana-Cedeno M, Lezama MS, Mateo MM. *Demographic, health services and socioeconomic factors associated with pulmonary tuberculosis mortality in Los Altos region of Chiapas, Mexico*. Int J Epidemiol 2008;37:786-795.
- 47) Wu WH, Yang L, Peng FH, Yao J, Zou LL, Liu D, Jiang X, Li J, Gao L, Qu JM, Kawut SM, Jing ZC. *Lower socioeconomic status is associated with worse outcomes in pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Feb 1;187(3):303-10.
- 48) Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Liodakis E, Borgia F, Lockhart CJ, Prapa M, Lammers AE, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. *Detrimental impact of socioeconomic status on exercise capacity in adults with congenital heart disease*. Int J Cardiol. 2013 Apr 30;165(1):80-6.
- 49) Ware JE, Snow KK, Kosinski M, i wsp. SF -36 *Health Survey: Manual and Interpretation Guide*. The Health Institute, New England Medical Center; Boston 1993.
- 50) Wrześniewski K. *Pomiar jakości życia pacjentów kardiologicznych w Polsce - status naukowy najczęściej stosowanych kwestionariuszy*.
- 51) www.sf-36.org/research/sf98norms.pdf
- 52) Jarema M, Koniecznyńska Z, Głowczak A. *Próba analizy subiektywnej oceny jakości życia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub depresji*. Psychiatr. Pol. 1995;29:641-654.

- 53) McEwen J, Hunt S, McKenna S. *A measure of perceived health: the Nottingham Health Profile*. In: Abellin T, Brzeziński ZJ, Carstairs VDI (eds.). *Measurement in health promotion and protection*. World Health Organization, Copenhagen 1987; 590-603.
- 54) The European Group for Quality of Life and Health Measurement. *European Guide to the Nottingham Health Profile*. Montpellier: D. Bucquet; 1992.
- 55) Wrześniewski K. *Badanie subiektywnego stanu zdrowia za pomocą polskiej adaptacji the Nottingham Health Profile*. In: Karski JB, Kirschner H, Leowski J (eds.). *Współczesne potrzeby i możliwości pomiaru zdrowia*. Wydawnictwo Ignis, Warszawa 1997; 37-41.
- 56) Wrześniewski K. *Development of a Polish version of the Nottingham Health Profile*. QoL Newsletter, 2000;25:10.
- 57) Kozakiewicz K, Tendera M, Piwoński J, Głuszek J, Wiercińska E, Bielecki W, Zdrojewski T, Piotrowski W. *Czynniki socjoekonomiczne i ich zróżnicowanie w populacji polskiej*. Wyniki programu WOBASZ.
- 58) Poloński L., Hudzik B. *Diagnostyka duszności spowodowanej chorobami układu krążenia*. Folia Cardiologic 2013, tom 8, suplement B.
- 59) McLaughlin VV, McGoon MD. *Pulmonary arterial hypertension*. Circulation 2006; 114: 1417-1431

IX. STRESZCZENIE

WSTĘP

Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) jest postępującą chorobą, której dominującymi objawami są stopniowe ograniczenie tolerancji wysiłku, duszność oraz męczliwość. Objawy te mogą w znacznym stopniu ograniczać codzienne funkcjonowanie pacjentów i upośledzać ich jakość życia. Głównym celem pracy była ocena wydolności fizycznej, statusu socjoekonomicznego i jakości życia pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym oraz tętniczym nadciśnieniem płucnym w przebiegu wrodzonej wady serca z zespołem Eisenmengera.

CELE

1. Charakterystyka statusu socjoekonomicznego oraz jakości życia u pacjentów z nadciśnieniem płucnym. 2. Ocena zmian jakości życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym pod wpływem leczenia. 3. Określenie zależności między różnymi parametrami wydolności fizycznej a jakością życia pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

METODYKA

Do badania włączono 56 kolejnych pacjentów z PAH hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II w latach 2010-2013. Do badania włączono zarówno pacjentów z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem płucnym, którzy otrzymywali leczenie swoiste jak i pacjentów z nowo rozpoznany nadciśnieniem płucnym włączanych do programu lekowego. Szczegółowej analizie naukowej poddano: a) jakość życia ocenianą za pomocą zwalidowanych dla Polski wersji kwestionariuszy SF-36 (The Short Form - 36 Health Survey Questionnaire) oraz NHP (The Nottingham Health Profile); została ona zmierzona dwukrotnie tj. wyjściowo oraz po trzech miesiącach od włączenia lub zmiany swoistego leczenia b) status socjoekonomiczny oceniany za pomocą własnego kwestionariusza; został on przeprowadzony w badanej grupie jednokrotnie, c) wydolność fizyczną ocenianą za pomocą klasy czynnościowej, testu 6-minutowego marszu oraz testu spiroergometrycznego; ocenianych dwukrotnie tj. wyjściowo oraz po trzech miesiącach od włączenia lub zmiany swoistego leczenia.

WYNIKI

Do badania włączono 56 kolejnych pacjentów z PAH, w tym 36 pacjentów (10 mężczyzn, 26 kobiet) z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym (IPAH) oraz 20 chorych (10 mężczyzn, 10 kobiet) z PAH w przebiegu wrodzonej wady serca z zespołem Eisenmengera. Pacjenci z zespołem Eisenmengera byli młodszy niż pacjenci z IPAH (41,5 lat [27,5-54,5] vs 55,5 lat [40,5-66,0]; $p=0,01$). Badane grupy nie różniły się pod względem płci, obecności klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz stosowanych leków, w tym leków swoistych dla PAH. Pacjenci z IPAH w momencie włączania do badania częściej znajdowali się w wyższej klasie czynnościowej wg WHO niż pacjenci z zespołem Eisenmengera ($2,9 \pm 0,58$ vs $2,4 \pm 0,59$, $p<0,001$), osiągnęli oni krótszy dystans marszu ($336,0$ [298,0-391,5] vs $417,5$ [359,5-470,0], $p=0,006$) oraz mniejsze maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku w teście spiroergometrycznym ($11,8$ [8,6-14,0] vs $15,6$ [12,7-18,0], $p=0,002$). Subiektywna ocena duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem wg skali Borga była podobna w obu badanych grupach ($5,0$ [2,0-6,0] - u pacjentów z IPAH i $4,0$ [1,5-5,0] - u pacjentów z zespołem Eisenmengera). W badanej grupie pacjentów z PAH ponad połowa (52%) posiadała wykształcenie podstawowe lub zawodowe, wykształcenie średnie posiadało 32% pacjentów natomiast wyższe 16% pacjentów. Pacjenci z IPAH mieli podobny poziom wykształcenia jak pacjenci z zespołem Eisenmengera. Czynnych zawodowo było 27% pacjentów, na rencie 36% pacjentów, bezrobotnych 4% pacjentów. Podobny odsetek pacjentów z IPAH oraz z zespołem Eisenmengera był czynny zawodowo i wynosił odpowiednio 22% i 35%; $p=0,47$. Wśród pacjentów z PAH średnie deklarowane miesięczne wynagrodzenie wynosiło najczęściej poniżej 1000 zł.. Badane grupy różniły się pod względem stanu cywilnego oraz ilości posiadanych dzieci. U pacjentów z zespołem Eisenmengera więcej było kawalerów i panien niż w grupie pacjentów z IPAH (50% vs 14%). W grupie pacjentów z IPAH potomstwo posiadało więcej osób niż u pacjentów z zespołem Eisenmengera [31 (86%) vs 7 (35%), $p=0,0003$]. Większość pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym charakteryzowała się upośledzoną jakością życia w wymiarze fizycznym a blisko połowa również w wymiarze psychicznym. Wymiar fizyczny jakości życia był upośledzony u 83,9% badanych, w tym u 91,7% pacjentów z IPAH oraz u 70% pacjentów z zespołem Eisenmengera ($p=0,08$). Wymiar psychiczny jakości życia był upośledzony u 46,4% badanych w tym u 47,2% pacjentów z IPAH oraz u 45% pacjentów z zespołem Eisenmengera ($p=0,9$).

WNIOSKI

1. Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym cechują się niższym statusem socjoekonomicznym niż populacja ogólna, rzadziej są czynni zawodowo i mniej zarabiają mimo podobnego poziomu wykształcenia. 2. Pacjenci z zespołem Eisenmengera w porównaniu z chorymi na idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne częściej pozostają w stanie wolnym i rzadziej posiadają dzieci. 3. Większość pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym charakteryzuje się upośledzoną jakością życia w wymiarze fizycznym a blisko połowa również w wymiarze psychicznym. 4. Oprócz etiologii czynnikami wpływającymi na jakość życia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym są a) w domenie fizycznej: wiek, stan cywilny, klasa czynnościowa wg WHO, dystans marszu, skala Borga, maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku, równoważnik metaboliczny, współistnienie istotnej choroby oraz wskaźnik sercowy oceniany w cewnikowaniu prawostronnym, b) w domenie psychicznej: stan cywilny, miejsce zamieszkania, maksymalne zużycie tlenu na szczycie wysiłku, równoważnik metaboliczny. 5. Pacjenci z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym w porównaniu z pacjentami z zespołem Eisenmengera mają istotnie gorszą jakość życia w wymiarze fizycznym. Wymiar psychiczny jakości życia był podobny w obu badanych grupach. 6. Dystans 6 minutowego marszu <380 m wskazuje na znacznie upośledzoną jakość życia w domenie fizycznej u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. 7. Zastosowanie leczenia swoistego dla nadciśnienia płucnego u pacjentów z istotnie obniżoną jakością życia poprawia jej wymiar fizyczny oraz poczucie zdrowia psychicznego.

X. SUMMARY

INTRODUCTION

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease with predominant symptoms being gradual reduction in exercise tolerance, shortness of breath and fatigue. These symptoms can significantly limit the daily functioning of patients, and impair the quality of their life. The main objective of this study was to assess exercise capacity, socio-economic status and quality of life of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension in the course of congenital heart defect with Eisenmenger's syndrome.

OBJECTIVES

1. Characteristics of the socioeconomic status and quality of life in patients with pulmonary hypertension. 2. Assessment of the quality of life of patients with pulmonary hypertension under treatment. 3. Determination of the relationship between various parameters of physical capacity and quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension.

METHODS

The study included 56 consecutive patients with PAH hospitalized in the Department of Cardiac and Vascular Diseases of the Institute of Cardiology in the Jagiellonian University Medical College, Pope John Paul II Specialist Hospital in Krakow in 2010-2013. The study included both patients with previously diagnosed pulmonary hypertension who received specific therapy and patients with newly diagnosed pulmonary hypertension incorporated into the drug program. The following were the subject of detailed scientific analysis: a) the quality of life assessed using validated for Poland version of the SF-36 questionnaire (The Short Form - 36 Health Survey Questionnaire), and NHP questionnaire (The Nottingham Health Profile); the quality of life was measured twice, i.e. at baseline and after three months from incorporating or changing specific treatment, b) socioeconomic status assessed by means of own questionnaire; it was carried out in the group once, c) exercise capacity

assessed by functional class, 6-minute walk and spiroergometric test; evaluated twice, i.e. at baseline and after three months from incorporating or changing specific treatment.

RESULTS

The study included 56 consecutive patients with PAH, including 36 patients (10 men, 26 women) with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH), and 20 patients (10 men, 10 women) with PAH in the course of congenital heart defect with Eisenmenger's syndrome. Patients with Eisenmenger's syndrome were younger than patients with IPAH (41.5 years [27.5-54.5] vs 55.5 years [40.5-66.0]; $p = 0.01$). Treatment groups did not differ in terms of gender, the presence of classical risk factors for coronary heart disease and medications used, including drugs specific for PAH. Patients with IPAH at the time of entering the study were often higher in WHO functional class than patients with Eisenmenger's syndrome (2.9 ± 0.58 vs 2.4 ± 0.59 , $p < 0.001$), they achieved shorter walking distance (336.0 [298.0-391.5] vs. 417.5 [359.5-470.0], $p = 0.006$) and a lower maximum oxygen consumption at peak exercise in spiroergometric test (11.8 [8.6- 14.0] vs 15.6 [12.7-18.0], $p = 0.002$). Subjective assessment of the level of dyspnea and exercise load on the Borg scale was similar in both groups (5.0 [2.0-6.0] - in patients with IPAH and 4.0 [1.5-5.0] - patients with Eisenmenger's syndrome). In the group of patients with PAH more than half (52%) had primary education or vocational education, 32% of patients had secondary education, while 16% of patients had higher education. Patients with IPAH had a similar level of education as patients with Eisenmenger's syndrome. 27% of patients were professionally active, 36% of patients were receiving pension, 4% of patients were unemployed. A similar proportion of patients with IPAH and Eisenmenger's syndrome was professionally active - 22% and 35% respectively; $p = 0.47$. Among patients with PAH the average declared monthly income was mostly below PLN 1000. Both groups differed in terms of marital status and the number of children. In the group of patients with Eisenmenger's syndrome were more unmarried men and women than in patients with IPAH (50% vs 14%). In the group of patients with IPAH more people had children than in patients with Eisenmenger's syndrome [31 (86%) vs 7 (35%), $p = 0.0003$]. Most patients with pulmonary arterial hypertension were characterized by impaired quality of life in the physical dimension and nearly half - also in the psychological dimension. Physical dimension of quality of life was impaired in 83.9% of patients, including in 91.7% of patients with IPAH and in 70% of patients with Eisenmenger's syndrome ($p = 0.08$). Psychological

dimension of quality of life was impaired in 46.4% of the studied patients, including 47.2% of patients with IPAH and 45% of patients with Eisenmenger's syndrome ($p = 0.9$).

CONCLUSIONS

1. Patients with pulmonary arterial hypertension have a lower socioeconomic status than the general population, they are less likely to be professionally active and earn less despite similar levels of education. 2. Patients with Eisenmenger's syndrome compared with patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension are more likely to remain unmarried and less likely to have children. 3. The majority of patients with pulmonary arterial hypertension is characterized by impaired quality of life in the physical dimension and nearly half - also in the psychological dimension. 4. In addition to etiology the factors affecting the quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension are a) in the physical domain: age, marital status, WHO functional class, walking distance, Borg scale, maximum oxygen consumption at peak exercise, metabolic equivalent, the coexistence of significant disease and cardiac index evaluated in the right heart catheterization, b) in the psychological domain: marital status, place of residence, maximal oxygen consumption at peak exercise, metabolic equivalent. 5. Patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension compared with patients with Eisenmenger's syndrome have more impaired quality of life in the physical dimension. Psychological dimension of quality of life was similar in both groups. 6. 6-minute walk distance $<380\text{m}$ indicates a significantly impaired quality of life in the physical domain in patients with pulmonary arterial hypertension. 7. Application of specific treatment for pulmonary hypertension in patients with a significantly reduced quality of life improves its physical dimension and a sense of psychological health.