

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET  
MEDICINA**



**GORANA SERDAR  
NOVE SMJERNICE U TRETMANU HRONIČNE  
OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA  
DIPLOMSKI RAD**

**BANJA LUKA, JUL 2020.**

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI  
MEDICINSKI FAKULTET  
STUDIJSKI PROGRAM MEDICINA**

**NOVE SMJERNICE U TRETMANU HRONIČNE  
OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA**

**Diplomski rad**

**Student: Gorana Serdar**

**Broj indeksa : 6669/11**

**Mentor: Prof. dr Kosana Stanetić**

**Banja Luka, jul 2020.**

# SADRŽAJ

|                                                                                                       |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>                                                                                   | <b>1</b>  |
| <b>1.1. Emfizem.....</b>                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>1.2. Mehanizmi nastanka bolesti .....</b>                                                          | <b>3</b>  |
| <b>1.3. Hronični bronhitis.....</b>                                                                   | <b>9</b>  |
| <b>1.4. Patofiziologija bronhopstrukcije .....</b>                                                    | <b>12</b> |
| <b>1.5. Dijagnoza HOBP.....</b>                                                                       | <b>12</b> |
| <b>2. PREVENCIJA I ODRŽAVANJE HOBP.....</b>                                                           | <b>16</b> |
| <b>2.1. Opšte mjere .....</b>                                                                         | <b>16</b> |
| <b>2.2. Vakcinacija.....</b>                                                                          | <b>18</b> |
| <b>2.3. Farmakološko liječenje stabilne HOBP.....</b>                                                 | <b>18</b> |
| <b>2.4. Plućna rehabilitacija, “self – management” i integrativna njega .....</b>                     | <b>35</b> |
| <b>2.5. Kontrola simptoma, palijativna njega, liječenje umirućeg pacijenta i hospicijska njega ..</b> | <b>36</b> |
| <b>2.6. Ostali tretmani .....</b>                                                                     | <b>39</b> |
| <b>3. CILJEVI TRETMANA I KONTROLA STABILNE HOBP .....</b>                                             | <b>44</b> |
| <b>3.1. Identifikacija i redukcija faktora rizika .....</b>                                           | <b>44</b> |
| <b>3.2. Algoritmi za procjenu, započinjanje i praćenje farmakološkim tretmanom .....</b>              | <b>45</b> |
| <b>3.3. Farmakološko liječenje .....</b>                                                              | <b>46</b> |
| <b>3.4. Liječenje stabilne HOBP – Nefarmakološko liječenje.....</b>                                   | <b>52</b> |
| <b>4. PRAĆENJE PACIJENATA SA HOBP .....</b>                                                           | <b>62</b> |
| <b>4.1. Praćenje napredovanja bolesti i razvoja komplikacija i / ili komorbiditeta.....</b>           | <b>62</b> |
| <b>4.2. Hirurške intervencije kod pacijenta sa HOBP-om.....</b>                                       | <b>63</b> |
| <b>5. LIJEČENJE EGZACERBACIJA.....</b>                                                                | <b>64</b> |
| <b>5.1. Farmakološki tretman .....</b>                                                                | <b>69</b> |
| <b>5.2. Respiratorna podrška .....</b>                                                                | <b>72</b> |
| <b>5.3. Prevencija egzacerbacija.....</b>                                                             | <b>75</b> |
| <b>6. ZAKLJUČAK.....</b>                                                                              | <b>76</b> |
| <b>7. LITERATURA .....</b>                                                                            | <b>77</b> |

## **SAŽETAK**

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je opstruktivni plućni poremećaj koji se karakteriše ograničenim ekspiratornim protokom vazduha kroz disajne puteve koje nije potpuno reverzibilno. Ovo ograničenje protoka vazduha je obično progresivno i udruženo sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na djelovanje štetnih čestica i gasova (naročito onih koje se nalaze u duvanskom dimu). Hronična inflamacija dovodi do remodelovanja malih disajnih puteva sa opstrukcijom lumena zbog pojačane produkcije sluzi i zadebljanja zidova disajnih puteva usled edema i formiranja kolagena, što uzrokuje fibrozu i suženje disajnih puteva. Perzistentna inflamacija takođe, dovodi do destrukcije plućnog tkiva, gubitka veza između alveola i malih disajnih puteva i smanjenja elastične retraktilnosti pluća. Danas postoje brojni tretmani, za prevenciju i kontrolu HOBP. Od nefarmakološkog liječenja, najvažniji su prestanak pušenja, fizčka aktivnost, vakcinacija i adekvatna ishrana, koji značajno utiču na kontrolu bolesti, prevenciju egzacerbacije i hospitalizacija. Motivaciono savjetovanje ljekara ima važnu ulogu u prestanku pušenja. Farmakološko liječenje vrši se na osnovu simptoma i egzacerbacija prema šemi procjene ABCD. Farmakološka terapija za HOBP se koristi sa ciljem ublažavanja simptoma, smanjenja učestalosti i nastanka egzacerbacija. Najčešće se koriste bronhodilatatori (dugodjelujući i kratkodjelujući beta 2 agonisti i antiholinergici) i njihove kombinacije, kortikosteroidi, metilksantini i inhibitori fosfodiesteraze-4. Kod nekih pacijenata početna terapija kominacijom LABA / ICS može biti prvi izbor i ovaj tretman ima najveću vjerojatnoću za smanjenje egzacerbacija kod pacijenata sa brojem eozinofila  $\geq 300$  ćelija /  $\mu\text{L}$ . Za tretman egzacerbacija koriste se tri klase lijekova bronhodilatatori, kortikosteroidi i antibiotici. Ostali tretmani, koji su rezervisani za teže oblike HOBP uključuju davanje kiseonika i ventilaciju (neinvazivna i invazivna). Takođe, koriste se i hiruške intervencije, kao što su operacija za smanjenje volumena pluća (LVRS), bulektomija i transplantacija pluća. Manje invazivna metoda je bronhoskopska intervencija za smanjenje hiperinflacije.

Ključne riječi: bronhitis, emfizem, pušenje, bronhodilatatori, kiseonik

## **ABSTRACT**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an obstructive pulmonary disorder which is characterized by limitation of expiratory airflow that is not fully reversible. The airflow limitation is usually progressive and is associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases, primarily caused by cigarette smoking. Chronic inflammation causes remodeling of the small airways with the luminal obstruction due to increased mucus production and thickened walls due to edema and collagen formation that cause fibrosis and narrowing of small airways. Persistent inflammation also leads to destruction of lung tissue, loss of alveolar attachment to the small airways, and decreased lung elastic recoil. Numerous treatments for prevention and control of COPD exist today. Most important of them being non smoking, physical activity, vaccination and adequate diet, which significantly influence the ability to control the disease, prevention of exacerbation and reduce hospitalization rate. Doctors counseling has an important role in helping the patient quit smoking. Pharmacological treatment is executed based on observed symptoms and exacerbation according to the ABCD evaluation scheme. The treatment for COPD is used with the aim of relieving symptoms, reduction in frequency and occurrence of exacerbations. The most commonly used are bronchodilators (long-acting and short-acting beta 2 agonists and anticholinergics) and their combinations, corticosteroids, methylxanthines and phosphodiesterase 4 inhibitors. In some patients, initial therapy with a combination of LABA / ICS may be the first choice and this treatment is most likely to reduce exacerbations in patients with eosinophil counts  $\geq 300$  cells/ql. Three classes of bronchodilators, corticosteroids, and antibiotics are used to treat exacerbations. Other treatments, which are reserved for more severe forms of COPD, include oxygen delivery and ventilation (noninvasive and invasive). Also, surgical interventions are used, such as lung volume reduction surgery (LVRS), bullectomy, and lung transplantation. A less invasive method is bronchoscopic intervention to reduce hyperinflation.

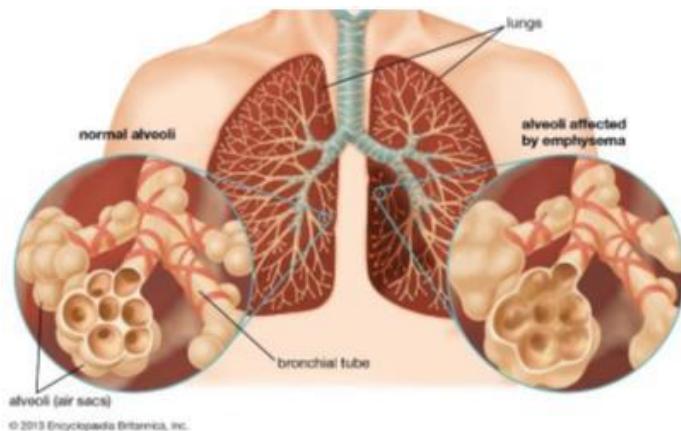
Keywords: bronchitis, emphysema, cigarette smoking, bronchodilators, oxygen

# **1. UVOD**

Opstruktivne bolesti pluća, kao pojedinačni poremećaji – emfizem, hronični bronhitis, astma i hronične bronhiekstazije – imaju karakteristične anatomske i kliničke osobine. Odnos između hroničnog bronhitisa i emfizema je komplikovan, ali je pomoću preciznih definicija uveden red u ono što je nekada bilo haos. Na početku treba naglasiti da je definicija emfizema morfološka, dok je hronični bronhitis definisan na osnovu kliničkih karakteristika kao što je prisustvo hroničnog i rekurentnog kašlja sa pretjeranim lučenjem sluzi. Drugo, različita je i anatomska distribucija. Hronični bronhitis zahvata i velike i male disajne puteve. Nasuprot tome, emfizem je ograničen na acinus. Iako hronični bronhitis može da postoji bez vidljivog emfizema, a može se naći i skoro “čist” emfizem ( posebno kod bolesnika sa naslijedenim nedostatkom  $\alpha 1$  – antitripsina), te dvije bolesti se obično javljaju zajedno. Skoro je izvijesno da će se te dvije bolesti javiti zajedno jer je jedan spoljašnji okidač – pušenje, naročito dugotrajno izlaganje velikoj količini duvanskog dima česta podloga za nastanak oba poremećaja. Zbog toga što koegzistiraju, emfizem i hronični bronhitis se često klinički grupišu pod nazivom hronična opstruktivna bolest pluća (engl. Chronic obstructive pulmonary disease – COPD) . Više od 10% odraslih stanovnika SAD ima HOBP i to je četvrti po učestalosti uzrok smrti u toj zemlji. Poremećaj protoka vazduha kod HOBP je primarno ireverzibilan, po čemu se razlikuje od astme.

## **1.1. Emfizem**

Karakteristika emfizema je abnormalno i trajno proširenje vazdušnih prostora distalno od terminalnih bronhiola i destrukcija njihovih zidova, bez uočljive fibroze. Postoji nekoliko situacija gdje povećanje vazdušnih prostora nije praćeno destrukcijom. Najprecizniji termin za to je prenaduvanost ( hiperinflacija ). Na primjer, kod lateralne pneumonektomije, širenje drugog pluća je kompenzatorna prenaduvanost, a ne emfizem ( Slika 1).



Slika 1. Emfizem

Vrste emfizema. Emfizemi se dijele po anatomskoj distribuciji promjena u lobulusu. Acinus je struktura distalno od terminalnih bronhiola, a grupa od tri do pet acinusa se naziva lobulus. Postoje četiri glavne vrste emfizema:

1. Centroacinusni,
2. Panacinusni,
3. Distalni acinusni,
4. Iregularni.

Samo prve dvije vrste izazivaju klinički značajnu opstrukciju vazdušnih puteva. Centroacinusni emfizem je oko 20 puta češći od panacinusnog.

Centroacinusni (centrolobularni) emfizem. Glavna karakteristika ove vrste emfizema je način zahvatanja lobulusa: promjene se nalaze u centralnim ili proksimalnim dijelovima acinusa koje formiraju respiratorne bronhiole, dok su distalne alveole pošteđene. Na taj način, u jednom acinusu i lobulusu postoje i normalni i emfizematozni vazdušni prostori. Lezije su najčešće i najteže u gornjim lobusima pluća, posebno u apikalnim segmentima. Kod teškog centroacinusnog emfizema, zahvaćeni su i distalni acinusi, pa ga je tada teško razlikovati od panacinusnog emfizema. Ta vrsta emfizema se najčešće javlja kao posledica pušenja kod ljudi koji nemaju kongenitalni nedostatak  $\alpha 1$  – antitripsina.

Panacinusni (panlobularni) emfizem. U toj vrsti emfizema acinusi su podjednako uvećani od nivoa respiratorne bronhiole do terminalnih alveola koje se slijepo završavaju. Za razliku od

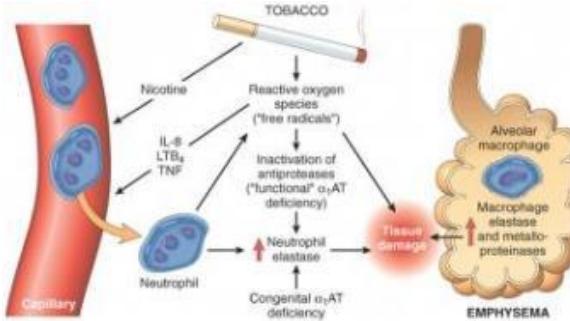
centroacinar snog emfizema, panacinar sni emfizem se češće nalazi u donjim dijelovima pluća i to je tip emfizema koji se javlja kod ljudi koji imaju nedostatak  $\alpha$ 1 – antitripsina.

Distalni acinar (paraseptalni) emfizem. U tom obliku proksimalni dijelovi acinusa su normalni, a distalni su zahvaćeni promjenama. Emfizem je izraženiji u plućnom tkivu koji se nalazi uz pleuru, duž lobularnih vezivno – tkivnih septi i na granicama lobulusa. Nalazi se pored polja fibrose, ožiljaka ili atelektaze i češći je u gornjoj polovini pluća. Karakterističan nalaz je postojanje većeg broja proširenih, susjednih, vazdušnih puteva od 0.5 mm do 2 cm u prečniku, koji ponekad formiraju mjeđurove. Ti mjeđurovi se, kada su veliki, nazivaju bule. Ta vrsta emfizema se vjerovatno nalazi u osnovi mnogih slučajeva spontanog pneumotoraksa kod mlađih odraslih osoba.

Iregularni emfizem. Iregularni emfizem je dobio ime po tome što nema pravila po kome su zahvaćeni acinusi. Skoro uvijek je povezan sa ožiljcima, kao npr. kod izlječenih zapaljenskih bolesti pluća. Klinički je bez simptoma i najčešći je oblik emfizema.

## 1.2. Mehanizmi nastanka bolesti

Prema trenutno važećim konceptima, smatra se da većina slučajeva HOBP nastaje kao rezultat ekspozicije štetnim inhalacionim česticama i gasovima (čiji je prototip duvanski dim), koji uzrokuju inflamaciju u donjim disajnim putevima, indukuju oštećenje tkiva, remete odbrambene mehanizme koji služe da ograniče destrukciju i remete reparacione mehanizme koji su u stanju da izvrše restauraciju strukture oštećenog tkiva. Oštećenje pluća nastaje kao posledica ekspozicije štetnim faktorima (duvanski dim sadrži brojne oksidanse i toksične komponente koje su u stanju da proizvedu direktno oštećenje) i rezultujućeg inflamatornog odgovora (2,3). Duvanski dim, takođe, pokreće inflamatori odgovor koji obuhvata nekoliko mehanizama, uključujući: aktivaciju komplementa, aktivaciju alveolarnih makrofaga i epitelnih ćelija disajnih puteva koje pojačano oslobađaju pro-inflamatorne medijatore. Duvanski dim blokira regulatorne mehanizme koji vrše nishodnu regulaciju inflamacije. Kao rezultat, duvanski dim dovodi do nastanka karakterističnog inflamatornog odgovora u plućima sa nagomilavanjem makrofaga u malim disajnim putevima i neutrofila u mukoznim žlijezdama, lumenu disajnih puteva i plućnom parenhimu (Slika 2).



Slika 2. Patofiziološki mehanizam nastanka emfizema

Aktivirane inflamatorne ćelije oslobađaju različite medijatore koji dovode do oštećenja plućnih struktura i održavanja neutrofilne inflamacije. Kao rezultat oštećenja, iz ekstracelularnog matriksa dolazi do oslobađanja hemotaktičkih peptida koji mogu da intenziviraju inflamatorni proces.

Inflamacija je hronična i pojavljuje se u malim i velikim disajnim putevima, sa nastankom različitih morfoloških promena u tri plućna područja: hroničnog bronhitisa u centralnim (velikim) disajnim putevima, bronholitisa (bolest malih disajnih puteva) u perifernim disajnim putevima i emfizema u plućnom parenhimu (4).

Ćelije inflamacije HOBP se karakteriše aktivacijom različitih tipova inflamatornih i strukturnih ćelija, pri čemu treba naglasiti da se inflamatorični proces odvija čak i kod bolesnika koji su prestali da puše. Značajno povećanje broja makrofaga, čiji medijatori imaju ključnu patogenetsku ulogu, prisutno je u disajnim putevima, plućnom parenhimu, bronho– alveolarnom lavatu i sputumu bolesnika sa HOBP. Takođe, makrofazi su lokalizovani na mestima destrukcije alveolarnih zidova kod bolesnika sa emfizemom pluća. Uočeno je postojanje korelacije između broja makrofaga u disajnim putevima i težine HOBP.

Nakon aktivacije duvanskim dimom ove ćelije oslobađaju medijatore inflamacije, uključujući leukotrijen B4 (LTB4), slobodne kiseoničke radikale, TNF- $\alpha$ , IL-8, monocitni hemotaktički peptid-1 (MCP-1) i elastolitičke enzime (MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S i neutrofilnu elastazu preuzetu od neutrofilnih granulocita). LTB4 ispoljava snažan efekat hemotaksije prema neutrofilima i nalazi se u povišenim koncentracijama u sputumu osoba sa HOBP. Povećan broj makrofaga kod pušača i bolesnika sa HOBP može biti rezultat povećanog

regrutovanja monocita iz cirkulacije u odgovoru na delovanje monocit-selektivnih hemokina i usled produženog preživljavanja u tkivima. Kod pušača je preživljavanje makrofaga produženo vjerovatno usled povećane ekspresije anti-apoptotičkog proteina Bcl-XL(5). U sputumu i bronhoalveolarnom lavatu bolesnika sa HOBP nalazi se povećan broj aktiviranih neutrofila. Broj ovih ćelija neznatno je povišen u disajnim putevima i plućnom parenhimu, najverovatnije usled brzog prolaska kroz ove strukture. Neutrofili produkuju serin proteaze, uključujući neutrofilnu elastazu, katepsin G i proteinazu 3, koje doprinose destrukciji alveola i hroničnoj hiperprodukciji sluzi od strane submukoznih žlijezda i peharastih ćelija epitela disajnih puteva.

Regrutovanje neutrofila u disajne puteve i plućni parenhim odvija se pod uticajem hemotaktičkih faktora (uključujući IL-8 i LTB4). Preživljavanje neutrofila u respiratornom traktu produženo je usled djelovanja citokina GM- CSF. Uloga ovih ćelija u HOBP nije dovoljno jasna. Broj neutrofila u bronhijalnim biopsatima i indukovanim sputumu koreliše sa težinom bolesti. Kod bolesnika sa HOBP prisutan je povećan broj limfocita, naročito CD8+ T ćelija u disajnim putevima, alveolarnim strukturama, krvnim sudovima i limfnim nodusima (6,7,8). Broj ovih ćelija koreliše sa obimom alveolarnog oštećenja i težinom bronhopstrukcije. Uloga T ćelija u patofiziologiji HOBP nije poznata. Putem oslobađanja perforina, granzima-B i TNF- $\alpha$ , CD8+ T ćelije mogu da dovedu do citolize i apoptoze alveolarnih ćelija.

T limfociti u HOBP eksprimuju CCR5 i CXCR3 hemokinske receptore koji se smatraju markerima T helper 1 (Th1) ćelija. Eozinofili su prisutni, naročito tokom egzacerbacija, u zidu disajnih puteva, bronho- alveolarnom lavatu i indukovanim sputumu bolesnika sa HOBP (9). Kod bolesnika sa stabilnom HOBP ne uočava se degranulacija eozinofila u plućnom biopsatu, što ukazuje na činjenicu da aktivacija eozinofila ne nastupa u odsustvu egzacerbacije bolesti. Podgrupa bolesnika sa eozinofilijom i aktivacijom mast ćelija predstavlja subtip HOBP koji povoljno reaguje na primenu glukokortiko-steroida (10,11). Epitelne ćelije disajnih puteva i alveola mogu biti značajan izvor medijatora inflamacije u HOBP. Nakon aktivacije duvanskim dimom ove ćelije produkuju inflamatorne medijatore, uključujući eikosanoide, citokine (TNF-  $\alpha$ , IL- 1 $\beta$ , GM- CSF i IL- 8) i faktore rasta (npr. TGF-  $\beta$  koji pokreće proces lokalne fibroze) (5). Epitelne ćelije pojačano eksprimuju adhezioni molekul E- selek-tin, koji učestvuje u regrutovanju i adheziji neutrofila

**Citokini i hemokini.** Smatra se da duvanski dim direktnim djelovanjem pokreće oslobađanje citokina kod bolesnika sa HOBP, kod kojih je oslobađanje citokina veće u odnosu na

asimptomatske pušače. Duvanski dim povećava oslobađanje TNF- $\alpha$  i IL-6 od strane alveolarnih makrofaga i IL-8 od strane epitelnih ćelija disajnih puteva. TNF-  $\alpha$  je prisutan u visokim koncentracijama u sputumu bolesnika sa HOBP, naročito tokom egzacerbacija bolesti. Iako su makrofazi glavni izvor TNF- $\alpha$ , u njegovoj produkciji učestvuju i ostali tipovi ćelija, uključujući mastocite i epitelne ćelije. TNF- $\alpha$  vrši aktivaciju transkriptivnog faktora NF- $\kappa$ B (nuklerani faktor- $\kappa$ B) koji aktivira gen za IL-8 i dovodi do pojačanog oslobađanja ovog citokina od strane epitelnih ćelija disajnih puteva i neutrofila. TNF-  $\alpha$  povećava ekspresiju adhezionog molekula ICAM1 (intercelularni adhezionni molekul-1). S obzirom da je TNF-  $\alpha$  prisutan u povišenim koncentracijama kod bolesnika sa HOBP koji pojačano gube tjelesnu težinu, smatra se da ovaj citokin ima ulogu u nastanku kaheksije kod teških oblika HOBP. Koncentracije GM-CSF povišene su naročito tokom egzacerbacija HOBP (11). Ovaj citokin ima ulogu u produženom preživljavanju neutrofila i pojačanju neutrofilne inflamacije. TGF- $\beta$ , koji pokazuje pojačanu ekspresiju u malim disajnim putevima i alveolarnim epitelnim ćelijama, može dovesti do aktivacije i proliferacije fibroblasta sa nastankom peribronhiolarne fibroze (12). Određeni broj hemokina učestvuje u hemotaksiji i regrutovanju neutrofila, monocita i T ćelija u pluća bolesnika sa HOBP. U sputumu bolesnika sa HOBP prisutne su visoke koncentracije CXC hemokina, IL-8 koga produkuju makrofazi, neutrofili i epitelne ćelije disajnih puteva. IL-8 je selektivni hemotaktički faktor neutrofila i ima ulogu u aktivaciji neutrofila i eozinofila u disajnim putevima bolesnika sa HOBP. U bronho- alveolarnom lavatu bolesnika sa HOBP nalaze se povišene koncentracije CC-hemokina (MCP-1) koji je snažan hemotaktički faktor monocita. Epitelne ćelije disajnih puteva pokazuju povišenu ekspresiju CC-hemokina, MIP-1 $\alpha$  koji doprinosi aktivaciji makrofaga u HOBP (5).

Uloga oksidativnog stresa. Oksidativni stres nastaje u određenim tkivima ili organima kada dođe do pomijeranja normalne ravnoteže između oksidanasa i antioksidanasa u korist prvi, bilo zbog viška oksidansa bilo zbog deplecije antioksidanasa. Postoji znatan broj dokaza o prisustvu dizbalansa između oksidanasa i antioksidanasa u HOBP i njegovom značaju u patogenezi ove bolesti. Markeri oksidativnog stresa su prisutni u tečnosti koja oblaže disajne puteve, izdahnutom vazduhu i urinu pušača i bolesnika sa HOBP. Vodonik peroksid ( $H_2O_2$ ) i azot oksid (NO) predstavljaju direktnе mjere opterećenja oksidansima u vazdušnim prostorima pluća koje oslobađaju leukociti i epitelne ćelije. NO se koristi kao marker inflamacije u disajnim putevima. Koncentracije izomera prostaglandina, izoprostana F2 $\alpha$ -III, koji nastaje neenzimskom

peroksidacijom arahidonske kiseline pomoću slobodnih radikala, povišene su u urinu bolesnika sa HOBP, naročito tokom egzacerbacija bolesti. Pluća su eksponirana oksidansima koji nastaju endogeno (oslobađaju ih fagociti) i egzogeno (duvanski dim i aerozagađenje) (13). Dobro razvijeni enzimski i neenzimski antioksidantni sistemi (glutation, mokraéna kiselina, bilirubin, askorbinska kiselina i tokoferol) vrše zaštitnu funkciju ćelija od negativnog uticaja oksidativnog stresa (14). Duvanski dim sadrži preko 6000 hemikalija, pri čemu treba naglasiti da i katran i gasna faza sadrže brojne slobodne radikale i druge oksidanse u visokim koncentracijama (15). Azot oksid (NO) je prisutan u duvanskom dimu u koncentracijama od 500 do 1000 ppm. NO reaguje brzo sa super oksidnim anjom (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) i formira peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) koji generiše hidroksi radikale (OH<sup>-</sup>), a sa peroksi radikalima NO daje peroksinitrite (ROONO). Radikali u katranu duvana pokazuju veću stabilnost i prvenstveno su organski. Veoma su efikasni helatori metala i mogu da vezuju gvožđe, što doprinosi produkciji vodonik peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Slobodni radikali kiseonika i azota mogu da dovedu do oštećenja DNK, lipida i proteina što dovodi do disfunkcije i smrti ćelija, kao i oštećenja ekstracelularnog matriksa pluća. Polinezasičene masti i masne kiseline u ćelijskoj membrani predstavljaju glavne mete napada slobodnih radikala, pri čemu dolazi do peroksidacije lipida.

Oksidativni stres doprinosi nastanku dizbalansa proteaza i antiproteaza putem inaktivacije antiproteaza (inaktivacija α-1 antitripsina, α1AT i sekretornog inhibitora leuko-proteaza, SLPI) i direktnе aktivacije metalo-proteinaza matriksa (MMP). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dovodi do direktnе konstrikcije glatkih mišića disajnih puteva. Putem aktivacije transkriptivnog faktora, nuklearnog faktora- κB (NF- κB), slobodni radikali indukuju ekspresiju brojnih proinflamatornih gena, od kojih su za HOBP najvažniji geni za IL-8, TNF-α i MMP9. Oksidativna inaktivacija histon diacetilaze 2 (HDAC2, funkcioniše kao kofaktor glukortikosteroidima-izavane nishodne regulacije proinflamatornih gena) ima važnu ulogu jer doprinosi perzistenciji inflamatornog odgovora u HOBP (16, 17). Smatra se da smanjena aktivnost HDAC2 u makrofazima doprinosi kortikosteroidnoj rezistenciji inflamatornog procesa u HOBP (18).

Uloga dizbalansa proteinaza- antiproteinaza. Različite proteinaze putem razlaganja komponenti vezivnog tkiva plućnog parenhima značajno utiču na nastanak emfizema. Smatra se da je elastin važna meta ovih enzima (pluća bolesnika sa emfizemom pokazuju smanjenu elastičnost, takođe, ovi bolesnici pojačano izlučuju dezmozin koji se oslobađa nakon razgradnje ukrštenih veza

elastina). Posebno se ističe uloga neutrofilne elastaze (NE) s obzirom da kod bolesnika sa naslednom deficijencijom  $\alpha$ 1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT) dolazi do ranog razvoja emfizema. Prvi opis deficijencije  $\alpha$ 1-AT dali su Laurell i Eriksson 1963.godine. Deficijencija  $\alpha$ 1- antitripsina nasleđuje se kao autozomno ko-dominantni poremećaj (eksprimovane su obe forme molekula), pri čemu je identifikovano 120 alela (19). Najčešća mutacija koja uzrokuje tešku deficijenciju  $\alpha$ 1-AT pojavljuje se u SERPINA1 genu (ranije poznat kao PI) koji je lociran na dugom kraku hromozoma 14 sa pojavom Z alela. Fenotipovi su klasifikovani pomoću kodirajućeg sistema u kome se nasleđeni aleli označavaju na osnovu brzine kojom migriraju prilikom gel-elektroforeze. Varijanta koje se kreće najbrže označava se slovom A (anodalna varijanta), dok je najsporija varijanta označena slovom Z. Normalni molekuli imaju srednju stopu migracije i označavaju se slovom M (engl. middle, srednji) dok se Z molekuli kreću najsporije. MM fenotip predstavlja osobe koje su homozigotne za normalni M alel, a ZZ predstavlja homozigotne osobe za Z alel i odgovoran je za 95% slučajeva teške  $\alpha$ 1-AT deficijencije. Z alel je deficijentna varijanta, koja se karakteriše supstitucijom lizina glutamičkom kiselinom na poziciji 342 i udružena je sa veoma niskim nivoom  $\alpha$ 1-AT (20). Nivo  $\alpha$ 1-AT u serumu je veoma važan u određivanju koji su bolesnici pod rizikom da razviju kliničke karakteristike  $\alpha$ 1- AT deficijencije i tako su aleli svrstani u četiri grupe: 1. Normalni aleli koji se karakterišu normalnim koncentracijama  $\alpha$ 1- AT u serumu (20–53  $\mu$ mol/l). 2. Deficijenti aleli koji su udruženi sa koncentracijama  $\alpha$ 1- AT < 20  $\mu$ mol/l. 3. Nula varijante, karakterišu se odsustvom cirkulišećeg  $\alpha$ 1- AT usled transkriptivnih ili translacionih grešaka koje se pojavljuju tokom njegove sinteze. 4. Disfunkcionalne varijante, udružene sa normalnim koncentracijama  $\alpha$ 1- AT u serumu ali sa poremećajem funkcije (npr. u F varijanti je smanjeno vezivanje za NE, dok u Pittsburgh varijanti, usled strukturnog poremećaja protein ne ispoljava antielastolitički efekat već služi kao inhibitor trombina usled čega je udružena sa hemoragičnom dijatezom). Producija  $\alpha$ 1-AT najvećim se delom odvija u jetri, a u pluća dospijeva difuzijom iz cirkulacije. Lokalno ga produkuju makrofazi i bronhijalne epitelne ćelije. NE je proteolitička komponenta azurofilnih granula neutrofila, koja vrši razgradnju ne samo elastina, već i drugih komponenti vezivnog tkiva (21). Osim toga, NE je snažan, sekretagog mukusa submukoznih žlijezda i peharastih ćelija i pokretač ekspresije IL-8 u epitelnim ćelijama disajnih puteva. U normalnim uslovima,  $\alpha$ 1-AT se preko reaktivne petlje, koja sadrži metionin, vezuje i vrši neutralizaciju NE. U odsustvu dovoljnih količina glavnog inhibitornog enzima,  $\alpha$ 1-AT, NE može da dovede do razgradnje plućnog parenhima sa nastankom panacinsnog emfizema. Osim

antiproteazne uloge,  $\alpha$ 1-AT ispoljava i brojne antiinflamatorne efekte, uključujući blokiranje proinflamatornih efekata humanog neutrofilnog peptida i regulaciju ekspresije proinflamatornih citokina kao što su TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1 i IL-1 $\beta$ . Za razliku od patofiziologije emfizema koji je posledica izostanka inhibicije elastolize, disfunkcija jetre nastaje kao rezultat abnormalnog nakupljanja molekula  $\alpha$ 1- AT u endoplazmatskom retikulumu hepatocita. Klinički se karakteriše ranom pojavom emfizema, bronhiektazijom, bolešću jetre (ciroza, hepatom, hronični hepatitis), zahvatanjem kože (panikulitis) i pojavom vaskulitisa (Wegenerova granulomatoza). Brojna ispitivanja pokazuju da dizbalans proteinaza i antiproteinaza nastaje kao rezultat bilo povećane produkcije ili aktivnosti proteinaza bilo inaktivacije, odnosno smanjene produkcije antiproteinaza. Često je dizbalans posledica inflamacije indukovane inhalacijom štetnih agenasa. Na primjer, makrofazi, neutrofili i epitelne ćelije disajnih puteva oslobađaju mješavinu proteinaza. Dizbalans može biti uzrokovani smanjenjem antiprotinazne aktivnosti oksidativnim stresom (posledica inflamacije), duvanskim dimom i djelovanjem drugih faktora rizika za nastanak HOBP. Osim NE, u nastanku destrukcije plućnog parenhima mogu da učestvuju i druge proteinaze uključujući neutrofilni katepsin G, neutrofilnu proteinazu- 3, makrofagne katepsine B, L i S i različite metaloproteinaze matriksa (naročito MMP- 1– kolagenaza i MMP-9-gelatinaza B).

Kod bolesnika sa emfizemom postoji povećana aktivnost MMP-9 u plućnom parenhimu i povećana ekspresija MMP-1 pneumocitima tipa II (22). Tokom razlaganja komponenti ekstracelularnog matriksa (ECM), koji se odvija djelovanjem MMP, dolazi do oslobađanja hemotaktičkih fragmenata koji privlače inflamatorne ćelije u oštećeno tkivo pluća. Razlaganjem ECM oslobađaju se hemokini koji se nalaze vezani za komponente ECM. Nekoliko tipova MMP utiče na aktivnost hemokina i proinflamatornih citokina: MMP-9 povećava aktivnost IL-8, a MMP-7 i MMP-12 aktiviraju latentni oblik TNF- $\alpha$  na površini makrofaga.

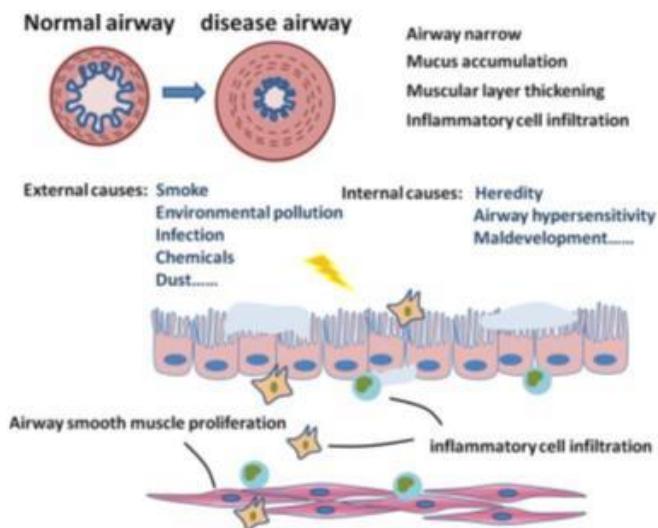
### **1.3. Hronični bronhitis**

Hronični bronhitis je čest medju pušačima i stanovnicima gradova zagađenih smogom. Rezultati nekih istraživanja na muškarcima starosti između 40 i 65 godina pokazuju da 20% do 25% ima ovu bolest. Dijagnoza hroničnog bronhitisa postavlja se na osnovu kliničke slike. Definiše se kao trajan produktivni kašalj koji traje najmanje 3 uzastopna mjeseca bar 2 uzastopne godine. Postoji nekoliko oblika ove bolesti.

- Najviše bolesnika ima jednostavan hronični bronhitis: oni iskašljavaju mukozni sputum, a vazdušni putevi nisu začepljeni.
- Neki bolesnici sa hroničnim bronhitisom mogu imati hiperresponsivne disajne puteve (povećanje lakoće i stepena sužavanja disajnih puteva na djelovanje bronhokonstriktivnih stimulsa in vivo, prim. prev.) sa povremenim bronhospazmima i zviždanjem (engl. wheezing), što se naziva hronični astmatični bronhitis.
- Kod dijela bolesnika koji imaju bronhitis, posebno onih koji dugo i mnogo puše, postoji hronično otežano izdisanje, najčešće zbog postojanja emfizema, a za takve osobe se kaže da imaju hronični opstruktivni bronhitis.

Hipersekrecija sluzi. Neutrofilna elastaza, slobodni kiseonički radikali, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , endotoksin, sumpor dioksid, holinergička i tahikininergička nervna aktivacija predstavljaju snažne pokretače sinteze i sekrecije mucina u disajnim putevima. Kod osoba sa HOBP normalan trepljasti epitel biva zamijenjen peharastim ćelijama i u težim oblicima bolesti skvamoznom metaplazijom, što dovodi do poremećaja mukociliarnog klirensa.

Duvanski dim i druge štetne čestice i gasovi, uključujući industrijsko aerozagađenje, predstavljaju pokretačke faktore koji su udruženi sa hipertrofijom submukoznih žljezda, povećanjem broja peharastih ćelija i hipersekrecijom sluzi u disajnim putevima (oko 100 ml dnevno) (Slika 3) (23,24,25).



Slika 3. Patofiziološki mehanizam nastanka hroničnog bronhitisa

Aktivacija signalnog puta epidermalnog faktora rasta (engl. epidermal growth factor, EGF) različitim ligandima (uključujući, EGF i transformišući faktor rasta- $\alpha$ , engl. transforming growth factor- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ ) ili transaktivacijom oksidansima može da rezultira diferencijacijom peharastih ćelija.

Ove anatomske promjene udružene su sa poremećajem ekspresije mucinskih gena što ima za posledicu produkciju velike količine viskozne sluzi izmenjenog sastava (kod bolesnika sa HOBP mucini pokazuju manji aciditet sa poremećajem glikozilacije, što može da utiče na viskoznost sluzi) (26).

Poremećaj mukociliarnog klirensa omogućuje akumulaciju respiratornih patogena (npr. *Haemophilus influenzae*) što dovodi do infekcija respiratornog trakta, koje su česte kod bolesnika sa HOBP. Bakterijsko oštećenje disajnih puteva dovodi do daljeg gubitka cilijarnih ćelija, što pogoršava postojeći poremećaj mukociliarnog klirensa. Glavno mjesto opstrukcije u HOBP nalazi se u perifernim (malim) disajnim putevima (bronhije i bronhiole, čiji je unutrašnji prečnik manji od 2 mm) (27). Inflamatorni infiltrat zida disajnih puteva zdravih pušača i osoba sa blagim oblikom HOBP najvećim dijelom sačinjavaju CD8+, CD4+ T limfociti, B ćelije i makrofazi, dok u inflamatornom infiltratu osoba sa teškim oblikom HOBP dominiraju aktivirani neutrofili. Prisustvo bronhopstrukcije kod osoba sa blagim i srednje teškim oblikom HOBP udruženo je sa relativno niskim brojem mononuklearnih ćelija koje infiltruju zid malih disajnih puteva i povećanjem komponenti koje sačinjavaju tzv. remodelovanje disajnih puteva (fibroza i hipertrofija glatkih mišića) (28). Ove promjene (fibroza, inflamacija i hipertrofija glatkih mišića) putem povećanja debljine zida disajnog puta dovode do razdvajanja normalnog peribronhijalnog vezivnog tkiva od retraktiarnih sila alveola što ima za posledicu povećanu sklonost ka nastanku kolapsa malih disajnih puteva. Peribronhijalna fibroza (akumulacija fibroblasta, miofibroblasta i ekstracelularnog vezivno-tkivnog matriksa), koja karakteriše male disajne puteve u HOBP, odgovorna je za fiksnu bronhopstrukciju koja je prisutna kod bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti (29). Epitelne ćelije disajnih puteva produkuju TGF- $\beta$  koji putem aktivacije i konverzije fibroblasta u miofibroblaste dovodi do pojačane depozicije fibrotičnog ekstracelularnog matriksa, koji se kao i većina ožiljaka sužava. Ovaj proces, koji se odigrava cirkumferentno oko disajnog puta, neminovno dovodi do njegovog suženja.

#### **1.4. Patofiziologija bronhoopstrukcije**

Opstrukcija protoka vazduha tokom ekspirijuma predstavlja ključnu fiziološku karakteristiku HOBP. Ova opstrukcija je primarno ireverzibilna sa malom reverzibilnom komponentom. Ireverzibilna komponenta je rezultat remodelovanja (fibroze i opstrukcije) malih disajnih puteva, koja dovodi do fiksne bronhoopstrukcije i porasta otpora u disajnim putevima. Glavno mjesto bronhoopstrukcije u HOBP nalazi se u malim disajnim putevima (52,53). U plućima zdravih osoba oko 75% ukupnog otpora donjih disajnih puteva je locirano u centralnim disajnim putevima čiji je unutrašnji dijametar veći od 2 mm, dok je 25% otpora locirano u malim disajnim putevima (32).

S obzirom da svega 50% ukupnog otpora mjereno u nivou usne duplje pripada disajnim putevima ispod larinsa, udio otpora u malim disajnim putevima još je niži i iznosi oko 10- 15% ukupnog otpora u disajnim putevima. Međutim, postoji široki konsenzus da su mali disajni putevi glavno mjesto opstrukcije u HOBP. U mehanizme koji doprinose povećanju otpora u perifernim disajnim putevima bolesnika sa HOBP spadaju: 1. Gubitak elastičnosti i destrukcija alveolarnih veza malih disajnih puteva što rezultira gubitkom podrške i zatvaranjem malih disajnih puteva tokom ekspirijuma. 2. Suženje malih disajnih puteva kao rezultat infiltracije ćelijama inflamacije (makrofazi, neutrofili i limfociti) i strukturnih promjena (povećanje mase glatkih mišića i fibroze ispod epitela i peribronhijalno). 3. Suženje malih disajnih puteva čepovima mukusa (33). Ova tri mehanizma međusobno reaguju i mogu biti izazvani pušenjem i udisanjem štetnih čestica i gasova, ali udio svakog od njih može da varira od osobe do osobe. Suženje malih disajnih puteva dovodi do hiperinflacije pluća, koja nisu u stanju da se prazne, što se klinički manifestuje dispnjom na napor, koja sa progresijom bolesti biva prisutna i u toku mirovanja. Bronhoopstrukcija se najbolje određuje pomoću spirometrije i ima ključnu ulogu u dijagnozi i terapiji bolesti. Postoje i novi dokazi koji ukazuju na to da osim suženja disajnih puteva, postoji i gubitak malih disajnih puteva, što može doprinijeti ograničenju protoka vazduha (34).

#### **1.5. Dijagnoza HOBP**

Dijagnozu treba razmatrati kod svake osobe sa karakterističnim simptomima bolesti i faktorima rizika (posebno pušenje cigareta). Ključni indikatori za razmatranje dijagnoze HOBP su:

- Hronični kašalj - postoji povremeno ili svakodnevno. Često je prisutan tokom cijelog dana

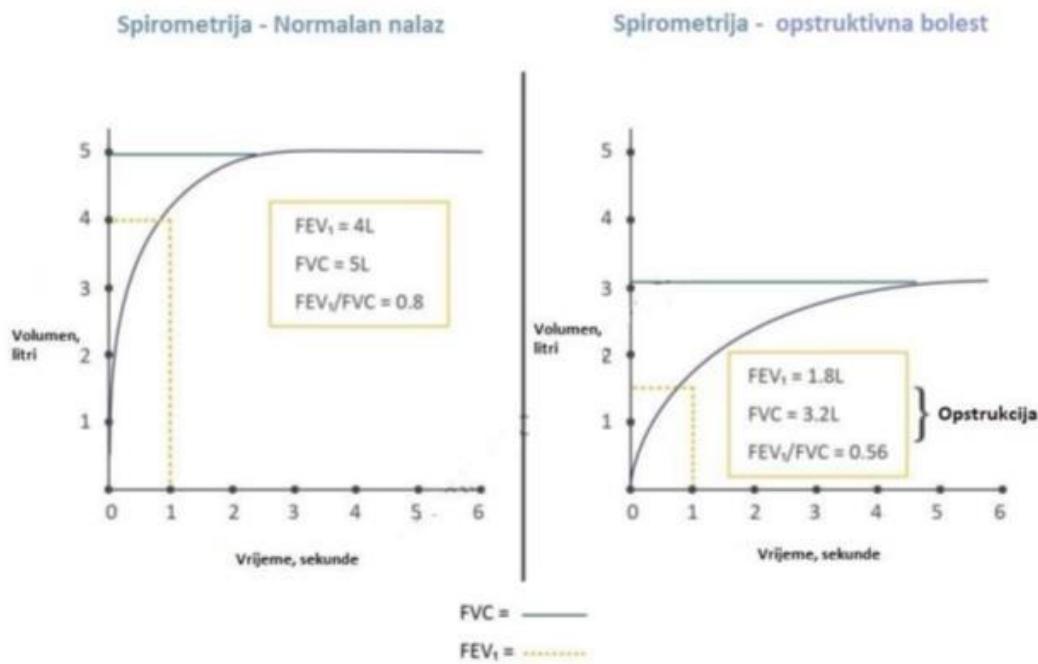
- Hronično stvaranje sputuma
- Akutni bronhitis- ponavljane epizode
- Dispneja - progresivna, perzistentna, pogoršava se u toku fizičkog napora i za vrijeme respiratornih infekcija
- Izloženost faktorima rizika - duvanskom dimu, prašini i hemikalijama, dimu od kuvanja.

Spirometrijski testovi su korisni za postavljanje dijagnoze, ali i za procjenu težine bolesti, praćenje progresije i prognoze.

Najčešće korišteni parametri su:

- Forsirani ekspiratori volumen u prvoj sekundi
- Forsirani vitalni kapacitet
- Vitalni kapacitet

Sa progresijom bolesti (povećanje debljine zida disajnih puteva, gubitak alveolarnih veza i gubitak elastične retraktelnosti pluća) dolazi do pada vrednosti FEV1 i FVC. Pad vrijednosti FEV1/ FVC je veoma često prvi znak koji pokazuje razvoj bronchoopstrukcije. Ukoliko je odnos FEV1/FVC manji od 70% u odnosu na referentne vrijednosti, smatra se da kod pacijenata postoji opstrukcija. Ostali testovi imaju slijedeće vrijednosti: FVC je normalan ili redukovani, TVC (totalni vitalni kapacitet) je normalan ili smanjen, a rezidualni plućni volumen je smanjen. Konačna dijagnoza HOBP se upotpunjuje analizom krivulje protok – volumen, koja ukazuje na tip i poremećaj protoka vazduha kroz disajne puteve. Krivulja prikazuje protoke kroz male disajne puteve i predstavlja nadogradnju spirometrije (Slika 4) (35).



Slika 4. Normalan i patološki spirometrijski nalaz

Na osnovu spirometrijskih parametara, odnosno stepena bronhoopstrukcije, bolest klasifikujemo u četiri stepena (36):

#### KLASIFIKACIJA HOBP PREMA STEPENU BRONHOOPSTRUKE

Kod pacijenata sa  $FEV_1/FVC < 0.70$  :

|        |             |                                              |
|--------|-------------|----------------------------------------------|
| Gold 1 | Blaga       | $FEV_1 \geq 80\% \text{ predviđenog}$        |
| Gold 2 | Umjerena    | $50\% \leq FEV_1 < 80\% \text{ predviđenog}$ |
| Gold 3 | Teška       | $30\% \leq FEV_1 < 50\% \text{ predviđenog}$ |
| Gold 4 | Veoma teška | $FEV_1 < 30\% \text{ predviđenog}$           |

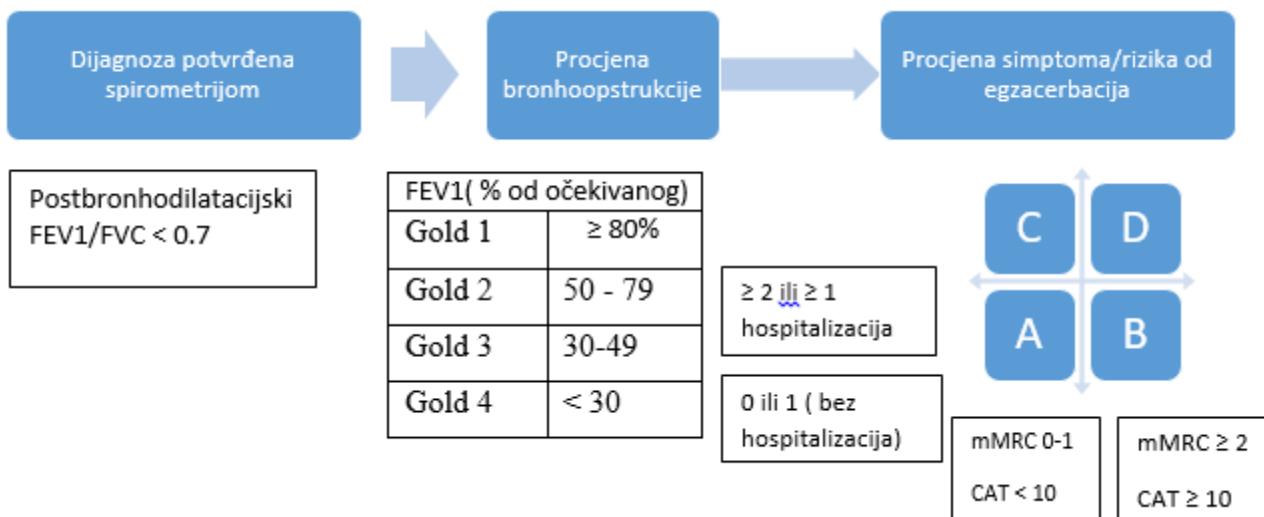
Prema GOLD smjernicama, uvedena je klasifikacija oboljelih u odnosu na prisutne simptome i kvalitet života. Za procjenu ovih parametara koristi se CAT (COPD Assessment Test) i mMRC upitnik (modified Medical Research Council Dyspnea scale ) (37). Na osnovu zbira bodova iz oba upitnika i broja egzacerbacija u proteklih godinu dana, pacijenti se razvrstavaju u četiri grupe:

Grupa A ( nizak rizik, malo simptoma)

Grupa B ( nizak rizik, mnogo simptoma)

Grupa C ( visok rizik, malo simptoma)

Grupa D ( visok rizik, mnogo simptoma) ( Slika 5) (38,39,40).



Slika 5. ABCD klasifikacija hronične opstruktivne bolesti pluća

Glavni ciljevi u liječenju su usmjereni na održavanje respiratorne funkcije na maksimalnom novou u što dužem period, smanjenje incidencije akutnih respiratornih infekcija i nadgledanje terapije. Neophodna je edukacija pacijenata o njihovom oboljenju, efektivna terapija i izbjegavanju faktora koji doprinose pogoršanju bolesti (npr. pušenja)

## **2. PREVENCIJA I ODRŽAVANJE HOBP**

### **2.1. Opšte mjere**

Prerstanak pušenja je najvažnija intervencija koja može da smanji progresiju bolesti i poboljša prognozu. On ne normalizuje plućnu funkciju, ali usporava progresivno smanjenje FEV1 i tokom vremena ga dovodi na nivo kao kod nepušača. Prema najnovijim istraživanjima, ne postoje lijekovi koji mogu da spriječe pogoršanje plućne funkcije, ukoliko pacijent nastavi da puši. U tom slučaju lijekovi samo oklanjaju simptome bolesti u fazama egzacerbacije.

Smatra se da adekvatna sredstva protiv pušenja i vrijeme posvećeno istom, značajno doprinosi u poboljšanju stanja i toka HOBP-a, čak za 25%. Osim ličnog doprinosa i zakonsko regulisanje korištenja cigareta imaju efikasnost u povećanju stope napuštanja i štetnog efekta duvanskog dima.

#### **Zamjene za nikotin**

Danas se koriste farmakološke zamjene za nikotin, kao što su nikotinske gume, inhaleri, nazalni sprejevi, transdermalni flasteri, sublingvalne tablete ili pastille, koji pouzdano povećavaju mogućnost apstinencije i značajno su efikasniji od placebo (41,42,43). Kontraindikacije za farmakološko- zamjensku terapiju su nedavni moždani udar ili infarkt miokarda. Kontraindikacije nakon akutnog koronarnog sindroma ostaju nejasne, ali dokazi ukazuju da liječenje treba započeti  $> 2$  sedmice nakon kardiovaskularnog događaja (44). Neprekidno žvakanje nikotinskih guma, dovodi do stvaranja sekreta koji se guta, umjesto da se apsorbuje kroz sluznicu, što rezultira smanjenom resorpcijom i potencijalno izaziva mučninu. Kisela pića, posebno kafa, sokovi i bezalkoholna pića, ometaju apsorpciju nikotina.

E-cigarete su prvobitno promovisane kao oblik nikotinske zamjenske terapije, iako je djelotvornost i dalje kontroverzna. Tetrahidrokanabinola (THC), kanabinoidna (CBD) ulja, vitamin E i druge aromatične supstance i aditivi koji su bili dodani nikotinu i promovisani kod adolescenata i mlađih odraslih osoba (poznatih i kao vaping). Zabilježeno je da su teške akutne povrede pluća, eozinofilna pneumonija, alveolarno krvarenje, respiratorični bronhiolitis i drugi oblici plućnih abnormalnosti povezani s upotrebom e-cigareta. Nedavno, američki centri za kontrolu bolesti (CDC), agencija za hranu i lijekove (FDA), država i drugi klinički i javni zdravstveni sektori, su počeli da istražuju nastanak plućnih bolesti povezanih sa upotrebom e-cigareta . Od 22. oktobra

2019. godine 1.604 slučajajeva oboljenja pluća i 34 smrtna ishoda povezana su sa korištenjem e-cigareta. Svi pacijenti su prijavili upotrebu e-cigareta ili vaping proizvoda i većina su prijavili i upotrebu THC- koji se nalazi u proizvodima (45). Ovi najnoviji nalazi ukazuju da proizvodi koji sadrže THC, posebno oni dobijeni sa ulice ili iz neslužbenih izvora (npr. prijatelji, članovi porodice, ilegalni trgovci), povezani su sa nastankom neželjenih efekata. U kohortnoj analizi slučajajeva, nisu pronađeni dokazi o infekciji i upali, ali jesu o povredi pluća. Za pacijente je prijavljeno da su imali kliničko poboljšanje sa sistemskom terapijom glukokortikoidima; specifične kliničke preporuke trenutno nisu dostupne.

### Farmakološki proizvodi

Pokazalo se da vareniklin (46), bupropion (47) i nortriptilin (48) imaju pozitivan efekat na prestanak pušenja, ali ih uvjek treba koristiti u kombinaciji sa drugim metodama, a ne kao jedini izbor za prestanak pušenja. Efikasnost antihipertenzivnog klonidina ograničena je zbog nastanka neželjenih efekata.

Program u pet koraka (41,43,49), pruža kliničaru smjernice za pružanje pomoći svojim pacijentima u prestanku pušenja. S obzirom da je zavisnost od duvana hronično stanje, treba upoznati kliničara sa mogućim relapsima, koji su česti i koji ukazuju na zavisnost i ne predstavljaju neuspjeh kliničara i pacijenta. Motivacijski razgovor obuhvata pet faza koje se moraju pratiti i primjenjivati kod svakog pacijenta. Nazivaju se 5P ili 5A (prema početnim slovima riječi razgovora na srpskom ili engleskom jeziku):

1. **Pitati o korištenju duvana (Ask)**
2. **Posavjetovati da prestane da puši (Advice)**
3. **Procijeniti motivaciju da prestane da puši i zavisnost od nikotina (Assess)**
4. **Pomoći da prestane da puši prateći motivaciju pacijenta (Assist)**
5. **Pratiti sve pušače na kraći ili duži vremenski period ( Arrange follow-up)**

Savjeti koje pružaju ljekari i zdravstveni radnici značajno imaju efikasnost u prestanku pušenja (50). Čak i kratki (3 minutni period) pružanja savjeta imaju značajnu ulogu u prestanku uzimanja cigareta. Takođe postoji korelacija između intenziteta savjetovanja i uspjeha prestanka pušenja. Potrebno je da se poveća trajanje, broj tretmana, kao i dužina samog liječenja. Dakle, kombinacija farmakoterapije i podrške kliničara, značajno doprinose prestanku pušenja.

## **2.2. Vakcinacija**

### Vakcina protiv gripe

Vakcinacija protiv gripe može smanjiti ozbiljne komplikacije (poput infekcija donjem respiratornog trakta koje zahtijevaju hospitalizaciju) i smrt oboljelih od HOBP-a (51). Samo je nekoliko studija pokazalo značajno smanjenje ukupnog broja egzacerbacija nakon vakcinacije u poređenju sa onim koji su primali placebo (52). Preporučuju se vakcine koje sadrže ili mrtve ili žive inaktivirane viruse, jer su efikasnija kod starijih bolesnika sa HOBP-om. Rezultati studija sugerisali su da bolesnici sa HOBP-om, posebno stariji, imaju smanjen rizik od ishemijske bolesti srca kada su vakcinisani protiv gripa. Pojava neželenih reakcija uglavnom je blaga i prolazna.

### Pneumokokna vakcina

Pneumokokna vakcina, PCV13 i PPSV23, preporučuje se svim pacijentima starijim od 65 godina. PPSV23 se takođe preporučuje mlađim bolesnicima sa HOBP-om sa značajnim komorbidnim stanjima uključujući hroničnu bolest srca ili pluća (53). Specifični podaci o efektima PPSV i PCV na bolesnike sa HOBP su ograničeni i kontradiktorni. Dvanaest randomiziranih studija pokazalo je da primjena polivalentne pneumokokne vakcine pruža značajnu zaštitu protiv upale pluća, iako nema dokaza da vakcinacija smanjuje rizik od pneumokokne pneumonije, što je bio relativno rijedak događaj. Vakcinacija je smanjila vjerojatnoću pogoršanja HOBP, a dokazi ukazuju na prednosti pneumokokne vakcinacije u bolesnika s HOBP-om. Dokazi nisu bili dovoljni za poređenje različitih vrsta vakcina protiv pneumokoka.

Pokazano je da PPSV23 smanjuje učestalost upale pluća kod pacijenata obolelih od HOBP <65 godina, sa predviđenim FEV1 <40% ili komorbiditetima (posebno srčanim oboljenjima) (54).

Smatra se da PCV13 pokazuje najmanje istu ili veću imunogenost od PPSV23, do dvije godine nakon vakcinacije u bolesnika sa HOBP (55). U jednom istraživanju PCV13 je pokazao značajan efekat u prevenciji kod osoba starijih od 65 godina, a efikasnost je trajala najmanje 4 godine (56).

## **2.3. Farmakološko liječenje stabilne HOBP**

Farmakološka terapija za HOBP se koristi sa ciljem ublažavanja simptoma, smanjenja učestalosti i nastanka egzacerbacija. Do danas nema značajnih kliničkih studija koji dokazuju da bilo koji

postojeći lijekovi za HOBP utiču na modifikaciju dugoročnog smanjenja funkcije pluća. Postoje klase lijekova koje se obično koriste za liječenje HOBP. Izbor unutar svake klase zavisi od raspoloživosti lijekova, troškova, kao i povoljnog kliničkog odgovora u skladu sa neželjenim efektima. Svaki režim liječenja se prilagođava individualno, jer se težina simptoma, ograničen protok vazduha, kao i težina egzacerbacija razlikuju među pacijentima. Bronhodilatatori su lijekovi koji povećavaju FEV1 i/ili mijenjaju druge sprometrijske karakteristike. Djeluju, tako što mijenjaju tonus glatkih mišića disajnih puteva, omogućavaju njihovo širenje i poboljšavaju ekspirijumski protok. Bronhodilatatori imaju tendenciju smanjenja dinamične hiperinflacije u mirovanju i tokom vježbanja, kao i efekat lakšeg podnošenja fizičke aktivnosti (57,58). Povećanje doze beta2-agonista ili antiholinergika, posebno kada se daje nebulizatorom, može imati korist u akutnim epizodama, ali ne nužno kod stabilnog oblika HOBP. Bronhodilatatori lijekovi se najčešće daju redovno radi sprječavanja ili smanjenja simptoma. Toksičnost je povezana sa dozom. Redovna upotreba bronhodilatatora kratkog djelovanja nije generalno preporučljiva.

| ČESTO KORIŠTENI LIJEKOVI ZA ODRŽAVANJE HOBP* |                |             |                                                   |           |                     |
|----------------------------------------------|----------------|-------------|---------------------------------------------------|-----------|---------------------|
| Generičko ime lijeka                         | Tip inhalacije | Nebulizator | Oralno                                            | Injekcija | Trajanje efekta     |
| <b>Beta 2 agonisti</b>                       |                |             |                                                   |           |                     |
| <b>Kratkodjelujući ( SABA)</b>               |                |             |                                                   |           |                     |
| Fenoterol                                    | MDI            | +           | pilula, sirup                                     |           | 4-6 sati            |
| Levalbuterol                                 | MDI            | +           |                                                   |           | 6-8 sati            |
| Salbutamol (albuterol)                       | MDI, DPI       | +           | pilula,sirup<br>tablete sa produženim djelovanjem | +         | 4-6 sati<br>12 sati |
| Terbutalin                                   | DPI            |             | pilula                                            | +         | 4-6 sati            |
| <b>Dugodjelujući (LABA)</b>                  |                |             |                                                   |           |                     |
| Arformoterol                                 |                | +           |                                                   |           | 12 sati             |
| Formoterol                                   | DPI            | +           |                                                   |           | 12 sata             |
| Indakaterol                                  | DPI            |             |                                                   |           | 24 sata             |
| Olodaterol                                   | SMI            |             |                                                   |           | 24 sata             |
| Salmeterol                                   | MDI I DPI      |             |                                                   |           | 12 sati             |
| <b>Antiholinergici</b>                       |                |             |                                                   |           |                     |

|                                                                                                      |             |          |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|-----------------------------|
| <b>Kratkodjelujući (SAMA)</b>                                                                        |             |          |                             |
| Ipratropium bromid                                                                                   | MDI         | +        | 6-8 sati                    |
| Oksitropium bromid                                                                                   | MDI         |          | 7-9 sati                    |
| <b>Dugodjelujući (LAMA)</b>                                                                          |             |          |                             |
| Aklidinium bromid                                                                                    | DPI, MDI    |          | 12 sati                     |
| Glikopironium bromid                                                                                 | DPI         | solucija | + 12-24 sata                |
| Tiotropium                                                                                           | DPI,SMI,MDI |          | 24 sata                     |
| Umeklidinium                                                                                         | DPI         |          | 24 sata                     |
| Gliopironium                                                                                         |             |          | 12 sati                     |
| Revafenacin                                                                                          |             | +        | 24 sata                     |
| <b>Kombinacija kratkodjelujućih beta 2 agonista sa antiholinergicima u jednoj dozi ( SABA/ SAMA)</b> |             |          |                             |
| Fenoterol/ipratropium                                                                                | SMI         | +        | 6-8 sati                    |
| Salbutamol/ipratropium                                                                               | SMI, MDI    | +        | 6-8 sati                    |
| <b>Kombinacija dugodjelujućih beta 2 agonista sa antiholinergicima u jednoj dozi ( LABA/ LAMA)</b>   |             |          |                             |
| Formoterol/ aklidinium                                                                               | DPI         |          | 12 sati                     |
| Formoterol/glikopironium                                                                             | MDI         |          | 12 sati                     |
| Indakaterol/glikopironium                                                                            | DPI         |          | 12-24 sata                  |
| Vilanterol/umeklidinium                                                                              | DPI         |          | 24 sata                     |
| Olodaterol/tiotropium                                                                                | SMI         |          | 24 sata                     |
| <b>Metilksantini</b>                                                                                 |             |          |                             |
| Aminofilin                                                                                           |             | solucija | promjenljivo,do 24sata      |
| Teofilin (SR)                                                                                        |             | pilula   | promjenljivo,<br>do 24 sata |
| <b>Kombinacija dugodjelujućih beta 2 agonista i kortikosteroida u jednoj dozi (LABA/ ICS)</b>        |             |          |                             |
| Formoterol/ beklometazon                                                                             | MDI,DPI     |          | 12 sati                     |
| Formoterol/ budesonide                                                                               | MDI,DPI     |          | 12 sati                     |
| Formoterol/mometazon                                                                                 | MDI         |          | 12 sati                     |
| Salmeterol/flutikazon                                                                                | MDI,DPI     |          | 12 sati                     |
| Vilanterol/flutikazon furoat                                                                         | DPI         |          | 24 sata                     |
| <b>Trojna kombinacija u jednoj dozi ( LABA/LAMA/ICS)</b>                                             |             |          |                             |

|                                                                                                               |        |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| Flutikazon/umeklidinium/vilanterol                                                                            | DPI    | 24 sata |
| Beklometazon/formoterol/glikopironium                                                                         | MDI    | 12 sati |
| Inhibitori 4-fosfodiesteraze                                                                                  |        |         |
| Roflumilast                                                                                                   | pilula | 24 sata |
| Mukolitička sredstva                                                                                          |        |         |
| Erdostein                                                                                                     | pilula | 12 sati |
| Karbocistein**                                                                                                | pilula |         |
| N-acetilcistein**                                                                                             | pilula |         |
| *nisu sve formulacije, dostupne u svim zemljama.U nekim zemljima druge formulacije i doze mogu biti dostupne. |        |         |
| **Režim doziranja je u diskusiji                                                                              |        |         |
| MDI – metrirani dozni inhaler, DPI - inhalatori za suhi prah, SMI- inhalatori meke magle                      |        |         |

### Beta 2 agonisti

Glavno djelovanje beta2-agonista je opuštanje glatkih mišića disajnih puteva, stimulisanjem beta2-adrenergičkih receptora, što povećava ciklički AMP i samim tim omogućava bronhodilatatorni efekat. Postoje beta 2-agonisti kratkog djelovanja (SABA) i dugog djelovanja (LABA). Djelovanje SABA obično nestaje u roku od 4 do 6 sati (59,60). Redovna ili po potrebi upotreba SABA-a lijekova, poboljšava FEV1 i simptome. Primjena jednostrukе doze levalbuterola, koja se po potrebi koristi kod HOPB, nema koristi u odnosu na uobičajene bronhodilatatore. LABA pokazuju djelovanje od 12 ili više sati i ne isključuju dodatnu korist od potrebne SABA terapije po potrebi (61). Formoterol i salmeterol su LABA lijekovi, koriste se dva puta dnevno i značajno poboljšavaju FEV1 i plućni volumen, dispneju, zdravstveno stanje, egzacerbacije i broj hospitalizacija , ali ne utiču na smrtnost ili stopu pada funkcije pluća (62). Indakaterol je LABA lijek, koristi se jednom dnevno, poboljšava zadihanost, zdravstveno stanje i brzinu egzacerbacije. Neki pacijenti imaju kašalj, kao neželjeni efekat, nakon udisanja indakaterola (63). Olodaterol i vilanterol dodatni su LABA lijekovi, koriste se jednom dnevno i poboljšavaju funkciju pluća i simptome (64,65).

Neželjeni efekti. Stimulacija beta2-adrenergičkih receptora može izazvati sinus tahikardiju u mirovanju i može izazvati poremećaje srčanog ritma kod osjetljivih pacijenata. Pretjerani somatski tremor je problematičan kod nekih starijih bolesnika liječenih većim dozama beta2-agonista, bez obzira na način primjene. Iako se može pojaviti hipokalemija, posebno kada se liječenje kombinije sa tiazidnim diureticima (66) i potrošnja kiseonika može se povećati u uslovima mirovanja kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom srca, ipak ovi metabolički efekti vremenom opadaju (tj. pokazuju tahifilaksiju). Blagi pad parcijalnog pritiska kiseonika ( $\text{PaO}_2$ ) može se dogoditi nakon primjene i SABA i LABA, ali klinički značaj ovih promjena je neizvjestan. Uprkos ranijim zabrinutostima u vezi sa primjenom beta 2-agonista u liječenju astme, nije zabilježena povezanost između upotrebe beta 2-agonista i gubitka funkcije pluća ili povećane smrtnosti kod HOPB-a (62,67,68).

### Antimuskarinski lijekovi

Antimuskarinski lijekovi blokiraju bronhokonstriktivne efekte acetilholina na M3 muskarinskim receptorima, koji su prisutni na glatkim mišićima disajnih puteva (69). Antimuskarinski lijekovi kratkog djelovanja (SAMA), ipratropij i oksitropij, takođe blokiraju inhibitorni neuronski receptor M2, što potencijalno može izazvati vagoniziranu bronhokonstrikciju (70). Dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA), poput tiotropija, aklidinija, glikopironijevog bromida i umeklidinija, imaju produženo vezanje na M3 muskarinske receptore, bržu disocijaciju od M2 muskarinskih receptora, produžujući tako trajanje bronhodilatatora (69).

Pregledom randomiziranih studija zaključeno je da je ipratropium, kratkodjelujući antagonist muskarinskih receptora, samostalno dao male koristi u odnosu na kratkodjelujuće beta 2-agoniste, u smislu poboljšanja funkcije pluća, zdravstvenog stanja i zahtjeva za oralnim steroidima (71). Među LAMA lijekovima, neki se primjenjuju jednom dnevno (tiotropij i umeklidinij), drugi dva puta dnevno (aklidinij), a nekima je odobreno jednokratno doziranje u nekim zemljama i dva puta dnevno u drugim (glikopironij).

LAMA lijekovi (tiotropij) poboljšavaju simptome i zdravstveno stanje. Oni takođe poboljšavaju efikasnost plućne rehabilitacije i smanjuju egzacerbacije i broj hospitalizacija.

Klinička ispitivanja pokazala su veći efekat na stepen egzacerbacija prilikom liječenja LAMA-om (tiotropijum) u odnosu na liječenje sa LABA lijekovima. Dugoročno kliničko ispitivanje na 5,993

bolesnika sa HOBP, gdje je tiotropij dodan drugim standardnim terapijama, nije imao uticaja na brzinu opadanja plućne funkcije.

Međutim, sprovedeno istraživanje kod bolesnika sa ranom fazom HOBP, koji su imali blaže simptome i blagu do umjerenu opstrukciju protoka vazduha, a liječeni su tiotropijom, je pokazalo porast FEV1, smanjenje umjerenih, ali ne i teških egzacerbacija (72).

Neželjeni efekti. Inhalirani antiholinergički lijekovi slabo se apsorbuju, pa samim tim smanjuju se sistemski neželjeni efekti koji su primjećeni primjenom atropina (69, 73). Ekstenzivna primjena ove grupe lijekova u širem rasponu doza i u kliničkim uslovima, pokazala se kao vrlo sigurna. Glavni neželjeni efekat je suvoća usta. Iako su zabilježeni povremeni neželjeni urinarni simptomi, nema podataka koji bi dokazali pravu uzročno-posljetičnu vezu. Neki pacijenti koji koriste ipratropij navode gorak, metalan okus. Zabilježen je mali porast kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa HOBP koji su redovno liječeni ipratropijum bromidom (74,75). U velikom, dugoročnom kliničkom ispitivanju bolesnika sa HOBP, tiotropij dodan drugim standardnim terapijama nije imao uticaja na kardiovaskularni rizik. Iako su na početku postojale zabrinutosti u pogledu sigurnosti davanja tiotropija putem inhalatora Respimat® (76); rezultati velikog ispitivanja pokazali su da nema razlike u smrtnosti ili učestalosti egzacerbacija, kada se uporedi davanje tiotropijuma u inhalatoru sa suhim prahom i sa inhalatorom Respimat. Upotreba rastvora sa maskom za lice može izazvati akutni glaukom, vjerojatno kao rezultat kontakta između rastvora i oka (77,78,79).

### Metilksantini

Ostaje kontroverza oko tačnih efekata derivata ksantina. Oni mogu djelovati kao neselektivni inhibitori fosfodiesteraze, ali takođe je objavljeno da imaju niz nebronhodilatatornih djelovanja, čiji je značaj osporavan (80,81,82). Podaci o trajanju djelovanja za konvencionalne ili čak sporo oslobađajuće preparate ksantina, nedostaju kod HOPB.

Teofilin, najčešće korišteni metilksantin, metaboliše se preko citohroma P450. Metabolizam lijeka opada sa godinama. Mnoge druge fiziološke karakteristike i lijekovi modifikuju metabolizam teofilina.

Izvještava se o pojačanoj funkciji inspiratornih mišića kod pacijenata liječenih metilksantinima. Sva ispitivanja koja su pokazala djelotvornost teofilina u HOPB-u izvedena su preparatima sa

produženim oslobađanjem. Postoje dokazi za skroman bronhodilatatorni efekat u poređenju sa placebom u stabilnom obliku HOBP. Dodavanje teofilina salmeterolu uzrokuje veće poboljšanje FEV1 i disanja od samog salmeterola (83,84).

Postoje ograničeni i kontradiktorni dokazi o efektu teofilina u malim dozama na stepen egzacerbacija .Studija koja je istraživala efekat dodavanja niskih doza teofilina ICS kod bolesnika sa HOBP-om i povećanim rizikom od pogoršanja nije pokazala razliku u odnosu sa placebom u broju egzacerbacija HOBP-a tokom jednogodišnjeg perioda (85).

Neželjeni efekti. Toksičnost je povezana sa dozom, što predstavlja poseban problem sa derivatima ksantina jer je njihov terapijski odnos mali i većina efekata nastaje samo kad se daju blizu toksične doze (82). Metilksantini su nespecifični inhibitori svih podvrsta enzima fosfodiesteraze, što objašnjava njihov širok spektar neželjenih efekata. Problemi uključuju razvoj palpitacija uzrokovanih atrijskim i ventrikularnim aritmijama (što se može pokazati fatalnim) i grand mal napadima (koji se mogu pojaviti bez obzira na prethodnu epileptičku anamnezu). Ostali neželjeni efekti uključuju glavobolju, nesanicu, mučninu i žgaravicu, a mogu se pojaviti unutar terapijskog raspona serumskog nivoa teofilina. Ti lijekovi takođe imaju značajnu interakciju sa uobičajeno korištenim lijekovima poput digitalisa i kumadina. Za razliku od drugih klase bronhodilatatora, derivati ksantina mogu predisponirati pacijente za povećan rizik od predoziranja (bilo namjernog ili slučajnog).

### Kombinacija bronhodilatatora

Kombinacija bronhodilatatora sa različitim mehanizmima i trajanjem djelovanja može povećati stepen bronhodilatacije sa nižim rizikom od nuspojava za razliku od povećanja doze pojedinog bronhodilatatora (86,87). Kombinacije SABA-a i SAMA-e su superiornije u porođenju sa bilo kojim lijekovima koji poboljšavaju FEV1 i simptome.

Liječenje formoterolom i tiotropijom ima veći uticaj na FEV1 nego bilo koja komponenta sama (88). Dostupne su brojne kombinacije LABA i LAMA u jednom inhalatoru. Ove kombinacije poboljšavaju rad pluća u odnosu na placebo; ovo poboljšanje je veće od monoterapije sa dugodjelujućim bronhodilatatorom, iako je jačina poboljšanja manja od potpuno aditivnog efekta predviđenog odgovorima pojedinačnih komponenata (89). U studijama u kojima su rezultati prijavljeni od strane pacijenata (PRO), kombinacija bronhodilatatora imaju veći uticaj u poređenju

sa monoterapijom ( 90-93). U jednom kliničkom ispitivanju, kombinacija liječenja LABA / LAMA imala je najveći uticaj na poboljšanje kvaliteta života u poređenju sa placebom ili njegovim pojedinačnim komponentama, mada se kombinacije LABA / LAMA najbolje procjenjuju na osnovu individualnog odgovora svakog bolesnika. Pokazalo se da i niža doza, dva puta dnevno, sa LABA / LAMA, poboljšava simptome i zdravstveno stanje kod bolesnika sa HOBP. Ovi zaključci imaju isti efekat kod ljudi različitih etničkih grupa (azijskih i evropskih) (94).

Većina studija sa kombinacijama LABA / LAMA sprovedena je kod bolesnika sa niskom učestalošću egzacerbacija. Jedno istraživanje kod pacijenata sa čestim egzacerbacijama pokazalo je da je kombinacija bronhodilatatora dugog djelovanja efikasnija od monoterapije bronhodilatatora dugog djelovanja za sprječavanje egzacerbacija (95). Druga velika studija otkrila je da kombinovanje LABA-e sa LAMA-om nije toliko smanjilo broj egzacerbacija kao što se očekivalo u poređenju sa LAMA-om (96). Druga studija bolesnika sa istorijom egzacerbacija potvrdila je da kombinacija LABA / LAMA smanjuje učestalost egzacerbacija u većoj mjeri u odnosu na kombinaciju ICS / LABA. Međutim, druga studija u populaciji sa visokim rizikom pogoršanja ( $\geq 2$  egzacerbacije i / ili 1 hospitalizacija u prethodnoj godini) ukazali su da kombinacija ICS / LABA smanjuje broj egzacerbacija u većoj mjeri od kombinacije LABA / LAMA, pri višim koncentracijama eozinofila u krvi (97). Velika opservacijska farmako-epidemiološka studija otkrila je sličnu efikasnost LABA / LAMA i ICS / LABA, ali značajno veći rizik od upale pluća kod osoba koje su lečene ICS / LABA (98).

#### Antiinflamatorni faktori

Do danas, egzacerbacije (npr.učestale egzacerbacije, pacijenti sa najmanje jednim pogoršanjem) predstavljaju glavnu klinički relevantnu tačku koja se koristi za procjenu efikasnosti lijekova sa antiinflamatornim efektom.

#### Inhalacijski kortikosteroidi (ICS)

In vitro dokazi upućuju na to da upala koja je povezana sa HOBP ima ograničenu reakciju na kortikosteroide. Neki lijekovi uključujući beta2-agoniste, teofilin ili makrolide mogu djelomično olakšati osjetljivost na kortikosteroide kod HOBP-a (99,100).

Klinička relevantnost ovog efekta još nije u potpunosti utvrđena. Podaci in vivo ukazuju da su odnosi doza-odgovor i dugoročna ( $> 3$  godine) sigurnost inhaliranih kortikosteroida (ICS) kod

pacijenata sa HOBP nejasni i zahtijevaju dalja ispitivanja. Budući da efekti ICS-a kod HOBP mogu biti modulirani, ako se istovremeno koriste bronhodilatatori dugog djelovanja.

Efikasnost inhalatornih kortikosteroida. Većina studija je otkrila da redovno liječenje ICS-om ne mijenja dugoročni pad FEV1, niti smrtnost kod pacijenata sa HOBP (101). Studije i metaanalize koje procjenjuju efekat redovnog liječenja samo ICS-om na smrtnost kod pacijenata sa HOBP, nisu pružili konačne dokaze o njihovoj korisnosti. U ispitivanju TORCH, uočen je trend veće smrtnosti kod pacijenata liječenih samo flutikazonpropionatom u poređenju sa onima koji su primali kombinaciju placebo ili salmeterola plus flutikazon propionata. Međutim, u istraživanju o preživljavanju bolesnika sa povиšenim kardiovaskularnim rizikom (SUMMIT), nije zabilježen porast smrtnosti kod bolesnika sa HOBP liječenih flutikazon-furoatom. Međutim, u umjerenom HOBP-u je flutikazon furoat samostalno ili u kombinaciji sa vilanterolom, povezan sa sporijim padom FEV1 u odnosu sa placebom ili samim vilanterolom u prosjeku 9 ml / godišnje (102).

#### ICS u kombinaciji sa terapijom bronhodilatatora dugog djelovanja

U bolesnika sa umjerenim do vrlo teškim HOBP-om i egzacerbacijama, ICS u kombinaciji sa LABA efikasniji su od bilo koje komponente pojedinačno u poboljšanju funkcije pluća, zdravstvenog stanja i smanjenja broja egzacerbacija (103,104). U studiji u okviru primarne zdravstvene zaštite u Velikoj Britaniji, sprovedeno je poređenje kombinacija LABA / ICS sa uobičajenim tretmanom. Rezultati su pokazali smanjenje za 8,4% umjerenih do teških pogoršanja (primani ishod) i značajno poboljšanje vrijednosti CAT™ skora. Međutim, teško se može bazirati na tim rezultatima zbog različitih faktora i medicinske prakse, koja je jedinstvena za regiju Velike Britanije, gde je studija sprovedena (105).

#### Broj eozinofila u krvi.

Nedavna istraživanja su pokazala da broj eozinofila u krvi pokazuje veličinu efekta ICS-a u cilju sprječavanja budućih egzacerbacija. Postoji kontinuirana veza između broja eozinofila u krvi i efekta ICS-a; nema i / ili su mali efekti kod nižeg broja eozinofila, sa povećanim efektima koji se primjećuju pri većem broju eozinofila. To pokazuje da ICS imaju mali ili nikakav efekat na broj eozinofila u krvi <100 ćelija / μL (106), zato se ovaj prag može koristiti za identifikaciju bolesnika sa malom vjerovatnoćom da će liječenje sa ICS-om imati koristi.

Prag broja eozinofila u krvi $> 300$  ćelija /  $\mu\text{L}$  može se koristiti za identifikaciju pacijenata koji imaju najveću moguću korist od liječenja ICS-om. Te pragove od  $<100$  ćelija /  $\mu\text{L}$  i $> 300$  ćelija /  $\mu\text{L}$  treba smatrati kao faktor za procjenu, a ne kao precizne granične vrijednosti, koji mogu predvidjeti korist liječenja. Dakle, količina eozinofila u krvi može pomoći kliničarima da procijene vjerovatnoću korisnog preventivnog odgovora na dodavanje ICS-a redovnom liječenju sa bronhdilatatorima, pa se zbog toga može koristiti kao biomarker u kombinaciji sa kliničkom procjenom pri donošenju odluka u vezi sa upotrebom ICS-a.

Efekat liječenja lijekovima koji sadrže ICS (ICS / LAMA / LABA i ICS / LABA/LABA / LAMA) je veći kod pacijenata sa visokim rizikom pogoršanja ( $\geq 2$  egzacerbacije i / ili 1 hospitalizacija u prethodnoj godini) (97,107). Dakle, analiza broja eozinofila u krvi sa ciljem predviđanja ICS efekata uvijek treba kombinovati sa kliničkom procjenom. Ostali faktori (status pušenja, etnička pripadnost, geografski položaj) mogli bi uticati na odnos između efekta ICS-a i broja eozinofila u krvi, ali i to tek treba da se istraži. Mehanizam pojačanog ICS efekta kod pacijenata sa HOBP-om sa većim brojem eozinofila u krvi ostaje nejasan.

Kohortne studije su dale različite rezultate o mogućnosti krvnih eozinofila, kao faktora, koji bi se mogli koristiti u predviđanju ishoda egzacerbacija (139-141). Razlike između studija vjerojatno su povezane sa različitim prethodnim istorijama egzacerbacija i upotrebom ICS-a. Nema dovoljno dokaza koji bi mogli ukazati da se eozinofili u krvi trebaju koristiti za predviđanje budućeg rizika od pogoršanja na individualnoj osnovi kod pacijenata sa HOBP-om.

Faktori koji se trebaju uzeti u obzir pri započinjanju liječenja ICS-om u kombinaciji sa jednim ili dva bronhdilatatora dugog djelovanja prikazani su u (Tabeli 1).

## **FAKTORI KOJI SE TREBUJU UZETI U OBZIR PRI ZAPOČINJANJU LIJEČENJA ICS**

Faktori koji se trebaju uzeti u obzir pri započinjanju liječenja ICS – om u kombinaciji sa jednim ili dva bronhodilatatora ( treba uzeti u obzir da je sve drugačije, kada se razmatra povlačenje ICS)

| UPOTREBA                                           | RAZMISLITI O UPOTREBI                  | NE KORISTITI                        |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| -Istorija hospitalizacija zbog egzacerbacija HOBP* | 1umjerena egzacerbacija godišnje*      | Prisustvo pneumonije                |
| - $\geq 2$ umjerene egzacerbacije godišnje*        | Broj eozinofila u krvi 100-300 ćel/ qL | Broj eos<100 ćelija/qL              |
| -broj eozinofila > 300ćelija/qL                    |                                        | Istorija mikobakterijskih infekcija |
| -Istorija ili istovremeno prisustvo astme          |                                        |                                     |

\*bez obzira na odgovarajuću terapiju održavanja dugodjelujućim bronhodilatatorima

Tabela 1.

Neželjeni efekti. Postoje dokazi iz randomiziranih kliničkih studija (RCT) da je upotreba ICS-a povezana sa većom učestalošću oralne kandidijaze, hrapavim glasom, modricama na koži i upalom pluća. Taj rizik je potvrđen u studijama korištenjem flutikazon furoata, čak i u malim dozama (111). Pacijenti sa većim rizikom od upale pluća uključuju one koji trenutno puše, stari su  $\geq 55$  godina, imaju istoriju prethodnih egzacerbacija ili upale pluća, indeks tjelesne mase (BMI)  $<25$  kg / m<sup>2</sup>, loš stepen mMRC dispneje i / ili ozbiljno ograničenje protoka vazduha (112,113). Neovisno o upotrebi ICS-a, postoje dokazi da broj eozinofila u krvi  $<2\%$  povećava rizik od razvoja upale pluća. U studijama bolesnika sa umjerenim oblikom HOBP, ICS sam po sebi ili u kombinaciji sa LABA nije povećao rizik od upale pluća. Randomizirane kliničke studije su dale različite rezultate koji se odnose na rizik od smanjene gustine kostiju i frakturna sa tretmanom ICS-a, što može biti posljedica razlika u dizajnu.

Rezultati opservacijskih studija ukazuju da bi ICS-tretman takođe mogao biti povezan sa povećanim rizikom od dijabetesa / lošom kontrolom dijabetesa, katarakte i mikobakterijskom

infekcijom, uključujući tuberkulozu (114-116). U nedostatku podataka o ovim pitanjima, nije moguće izvesti čvrste zaključke. Povećani rizik od tuberkuloze otkriven je i u opservacijskim studijama i u meta-analizi randomoziranih kliničkih studija.

#### Povlačenje inhalacijskih kortikosteroida

Rezultati ispitivanja su dali dvosmislene rezultate u pogledu posljedica povlačenja, prevashodno na funkciju pluća, simptome i egzacerbacije (117-121). Neke studije, ali ne sve, pokazale su porast broja egzacerbacija i / ili simptoma nakon povlačenja ICS-a, dok druge nisu. Postoje dokazi i o neznatnom smanjenju FEV1 (otprilike 40 ml) prilikom povlačenjem ICS-a, što bi moglo biti povezano sa povećanom vrijednošću eozinofila u cirkulaciji.

Nedavna istraživanja koja su ispitivala povlačenje ICS-a, uz primjenu dvojne bronhodilatatorne terapije pokazala su da je i gubitak FEV1 i porast učestalosti pogoršanja, povezan sa povlačenjem ICS-a i to kod pacijenata sa početnim brojem eozinofila u krvi  $\geq 300$  ćelija /  $\mu\text{l}$ . Različiti rezultati između studija, mogu biti uzrokovani razlikom u metodologiji, uključujući upotrebu pozadinskih lijekova koji dugo djeluju, i koji mogu umanjiti bilo koji efekat povlačenja ICS-a.

#### Trojna inhalatorna terapija

Liječenje kombinacijom LABA plus LAMA plus ICS (trojna terapija) može poboljšati rad pluća i spriječiti učestalost egzacerbacija. Dodavanje LAMA postojećim LABA / ICS poboljšava rad pluća i postoje pozitivni efekti, posebno u pogledu učestalosti egzacerbacija (122-125).

Randomizovana studija sa dvostruko slijepom mrtodom, dala je rezultate da je liječenje trojnom terapijom u jednoj dozi imalo veće kliničke koristi u odnosu na primjenu tiotropijuma kod bolesnika sa simptomatskim HOBP, FEV1  $<50\%$  i istorijom egzacerbacija. U istom istraživanju prijavljena je korist trojne terapije u jednoj dozi u odnosu na kombinovanu terapiju LABA / LAMA. Prethodna velika, prospективna i randomizovana ispitivanja o mortalitetu, , nisu pokazala statistički značajnu korist za preživljavanje primjenom salmeterolom / flutikazon propionatom ili vilanterolom / flutikazon furoatom u poređenju sa monokomponentima i placebom. Nedavno, ispitivanja koja koriste trojnu kombinaciju LABA / LAMA / ICS u poređenju LAMA, LABA / LAMA ili LABA / ICS prijavili su efekat trojne terapije na smanjenje smrtnosti (126).

Za razliku od prethodnih ispitivanja, nedavne studije imaju ciljnu populaciju pacijenata sa pojačanim respiratornim simptomima i prethodnom anamnezom čestih i / ili teških egzacerbacija, a koja su primale tretman sa trojnom terapijom ili kombinacijom LABA / ICS terapije prije ulaska u istraživanje. Ova ispitivanja su vršila poređenje trojne terapije u odnosu na dvojnu terapiju ICS / LABA ili LABA / LAMA i rezultati su pokazali da je došlo do statistički značajnog smanjenja rizika od smrtnosti za 42,1% , upoređujući trojnu terapiju sa dvojnom - LABA / LAMA (127).

Ovi efekti se najvjerojatnije primjećuju kod pacijenata sa HOBP koji imaju ozbiljne simptome, umjerenu do vrlo tešku opstrukciju protoka vazduha i učestale i / ili teške egzacerbacije. Pored toga, sa oprezom, može se uzeti u obzir deescalacija ICS-a nakon postizanja stabilnosti respiratornog sistema kod ovih bolesnika.

#### Oralni glukokortikoidi

Oralni glukokortikoidi imaju brojne neželjene efekte, uključujući steroidnu miopatiju, koja može doprinijeti mišićnoj slabosti, smanjenoj funkcionalnosti i respiratornoj insuficijenciji kod osoba sa vrlo teškim HOBP (128). Pokazalo se da sistemske glukokortikoidi za liječenje akutnih egzacerbacija kod hospitalizovanih pacijenata ili tokom posjeta hitnoj pomoći smanjuju učestalost neuspjeha liječenja, relapsa i poboljšavaju funkciju pluća i disanja. Suprotno tome, prospektivne studije o dugoročnim efektima oralnih glukokortikoida u stabilnom obliku HOBP su ograničeni (129,130). Zato, dok oralni glukokortikoidi igraju ulogu u akutnom obliku, oni nemaju nikakvu ulogu u hroničnom, svakodnevnom liječenju kod HOBP zbog nedostatka ravnoteže između koristi i sistemskih komplikacija.

#### Inhibitori fosfodiesteraze-4 (PDE4)

Efikasnost. Princip rada PDE4 inhibitora je smanjenje upale, na taj način što inhibišu intracelularni ciklični AMP. Roflumilast je oralni lek, daje se jednom dnevno, bez direktnog bronhodilatatornog djelovanja. Roflumilast smanjuje umjerene i teške egzacerbacije liječene sistemskim kortikosteroidima u bolesnika sa hroničnim bronhitisom, teškim do vrlo teškim HOBP i čestim egzacerbacijama. Uticaj na funkciju pluća takođe se primjećuju kada se roflumilast dodaje bronhodilatatorima dugog djelovanja i kod pacijentata koji ne primaju kombinaciju LABA / ICS (131).

Zabilježeno je da su korisni efekti roflumilasta veći kod pacijenata sa prethodnom hospitalizacijom zbog akutnih egzacerbacija. Nema studija koje su direktno upoređivale roflumilast sa inhalacijskim kortikosteroidom.

Neželjeni efekti. Inhibitori PDE4 imaju više neželjenih efekata od inhalacijskih lekova za HOBP (132). Najčešći su dijareja, mučnina, smanjen apetit, gubitak težine, bol u trbuhu, poremećaj sna i glavobolja. Neželjeni efekti su doveli do povlačenja ovih lijekova iz kliničkih ispitivanja. Čini se da su se neželjeni efekti pojavili rano tokom liječenja, da su reverzibilni i da vremenom opadaju. U kontrolisanim studijama primjećeno je prosječno neobjašnjiv gubitak od 2 kg tjelesne težine i savjetuje se njeno praćenje tokom liječenja, pored izbjegavanja davanja roflumilasta kod bolesnika sa niskom težinom. Roflumilast treba primjenjivati sa oprezom i kod pacijenata sa depresijom.

### Antibiotici

U prethodnim istraživanjima profilaktička, kontinuirana upotreba antibiotika nije davala rezultat na učestalost egzacerbacija kod bolesnika sa HOBP (133,134), a studija koja je ispitivala efikasnost hemoprofilakse u zimskim mjesecima u periodu od 5 godina, zaključila je da nema koristi njihove upotrebe (135). Istraživanja novijeg datuma su pokazale da redovna upotreba nekih antibiotika može smanjiti učestalost egzacerbacija.

Azitromicin (250 mg / dan ili 500 mg tri puta sedmično) ili eritromicin (500 mg dva puta dnevno) tokom jedne godine u bolesnika sklonih egzacerbacijama smanjio je rizik od pogoršanja u poređenju sa uobičajenom terapijom (136,137,138). Primjena azitromicina bila je povezana sa povećanom učestalošću nastanka bakterijske rezistencije, produženim QTc intervalom i oštećenim slušnim testovima (138).

Terapija moksifloksacinom (400 mg / dan tokom 5 dana svakih 8 sedmica) kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom i čestim egzacerbacijama nije imala povoljan efekat na učestalost egzacerbacija (139).

### Mukolitici (mukokinetici, mukoregulatori) i antioksidanti (NAC, karbocistein, erdostein)

U bolesnika sa HOBP-om koji ne primaju inhalacijske kortikosteroide, redovno liječenje mukolitikom poput erdosteina, karbocisteina i N-acetilcisteina može smanjiti učestalost egzacerbacija i skromno poboljšati zdravstveno stanje.

Zbog heterogenosti proučavane populacije i doziranja, trenutno dostupni podaci ne omogućavaju preciznu identifikaciju potencijalnih antioksidanasa u HOBP (140).

#### Ostali lijekovi sa antiinflamatornim efektom

Dve randomizirane kliničke studije kod bolesnika sa HOBP-om koje su obavljene prije 2005. godine, a istraživale su upotrebu imunoregulatora, prijavile su smanjenje ozbiljnosti i učestalosti egzacerbacija (141,142). Ipak su potrebna dodatna istraživanja kako bi se ispitali dugoročni efekti ove terapije kod pacijenata koji su trenutno na preporučenoj terapiji.

Nedavno su četiri velika ispitivanja istraživala efikasnost anti-IL-5 monoklonalnog antitijela-mepolizumab 200 (143) i anti- IL-5 receptor- $\alpha$  antitijela - benlalizumab201 (144) u bolesnika s teškim HOBP, ponavljajućim pogoršanjima i dokazima o prisustvu eozinofila u perifernoj krvi i pored visoke doze inhalacione terapije. Studije su pokazale smanjenje učestalosti teških egzacerbacija za 15-20%, ali efekat nije uvijek bio statistički značajan i bio je promjenjiv između studija i doza. Nije bilo efekta na FEV1 ili na kvalitet života, niti je postojao adekvatan odnos između odgovora na liječenje i broja eozinofila u perifernoj krvi. Ispitivanja sa mepolizumabom pokazala je veću korist i jasnije dokaze u efektu liječenja protiv egzacerbacija, a koji su vezani sa eozinofilima u perifernoj krvi , u odnosu na liječenje oralnim kortikosteroidima, stvarajući mogućnost da bi ovaj tretman mogao naći ulogu u visoko odabranoj grupi bolesnika sa eozinofilnim oblikom HOBP i čestim zahtjevima za primjenom oralnih kortikosteroida. Ipak su za ovo potrebna dodatna istraživanja.

Nedocromil i leukotrijeni nisu ispitani na odgovarajući način kod pacijenata sa HOBP-om i trenutni dokazi ne podržavaju njihovu upotrebu (145). Nije bilo dokaza o koristi, a postojali su dokazi o štetnim efektima, uključujući malignitet i upalu pluća, nakon tretmana anti-TNF-alfa antitijelom (infliksimab) u umerenom do teškom HOBP.

Simvastatin nije spriječio egzacerbacije kod pacijenata sa HOBP, koji nisu imali metaboličke ili kardiovaskularne indikacije za liječenje statinima (146). U opservacijskim studijama pacijenata sa HOBP koji su ih primali zbog kardiovaskularnih i metaboličkih indikacija, primijećena je povezanost između upotrebe statina i poboljšanja ishoda (uključujući smanjene egzacerbacije i smrtnost).

## Pitanja vezana za inhalaciju

Uređaji za inhalaciju uključuju nebulizatore, metrirane dozne inhalere (MDI), inhalatore sa mekom maglom i uređaje koji se pokreću na dah, metrirani dozni inhaleri koji se aktiviraju na dah (BAIs), i inhalatori sa jednom i više doza suhog praha (DPIs) (209). U DPI sa više doza, prašak se nalazi u rezervoaru. Čestice  $> 5$  mikrona ( $\mu\text{m}$ ) najvjerojatnije će se taložiti u orofarinksu.

Za isporuku lijeka u donji respiratorni trakt i pluća, veličina čestica može biti od 2-5  $\mu\text{m}$  ili  $< 2 \mu\text{m}$ , što utiče na ukupnu frakciju koja se može udisati (čestice  $< 5 \mu\text{m}$ ), kao i količinu i mjesto taloženja lijeka (više perifernog taloženja sa česticama  $< 2\text{qm}$ ). Randomizirana ispitivanja nisu utvrdila superiornost jednog uređaja / formulacije. Međutim, pacijenti uključeni u ta ispitivanja obično su oni koji uspiju da savladaju tehnikom inhalacije i koji dobiju odgovarajuću edukaciju. U prosjeku više od dvije trećine pacijenata napravi barem jednu grešku u korištenju inhalacijskog uređaja, zato prospективna opservacijska studija bolesnika sa HOBP, potvrdila je da postoji samo 23% pacijenata koji adekvatno koriste DPI inhaler (146).

Opservacijske studije su utvrdile značajnu povezanost između loše upotrebe inhalatora i kontrole simptoma kod pacijenata sa HOBP-om (147). Faktori loše tehnike inhalacije kod astme i pacijenata sa HOBP uključuju: stariju dob, upotrebu više uređaja i nedostatak prethodne edukacije o tehniци inhaliranja (148). U takvim populacijama, obrazovanje poboljšava tehniku inhalacije kod nekih, ali ne i kod svih pacijenata, posebno kada se primjenjuje pristup „poučavanju“ (pacijenti od kojih se traži da pokažu kako se uređaj mora koristiti). Važno je provjeriti da li će pacijenti nastaviti pravilno da koriste svoj uređaj. Nedostatak placebo uređaja u kliničkim ispitivanjima često predstavlja ograničenje i prepreku u pružanju kvalitetnog upustva za tačnu tehniku inhaliranja. Podrška i zahtjev pacijentima da donesu svoje uređaje na kliniku je korisna alternativa. Oni koji se ne uspiju edukovati, mogu zahtijevati promjenu uređaja za inhalaciju.

Glavne greške u upotrebi uređaja za inhalaciju odnose se na probleme sa inhalacijskim protokom, trajanjem udisanja, koordinacijom, pripremom doze, zadržavanje daha nakon udisanja doze. Za svaku vrstu uređaja dostupna su posebna uputstva. Opservacijske studije kod pacijenata sa HOBP pokazuju da, iako se vrsta i učestalost grešaka u udisanju razlikuju između uređaja u zavisnosti od njihovih karakteristika, ne postoji uređaj koji bi ukinuo potrebu da se objasni, demonstrira i redovito provjeri tehnika inhalacije (149-155). Nema dokaza o superiornosti nebulizovane terapije nad ručnim uređajima, kod pacijenata koji mogu koristiti te uređaje pravilno.

### Terapija alfa-1 antitripsinom

Logičan pristup da se minimizira razvoj i napredovanje bolesti pluća kod pacijenata sa AATD-om (nedostatak alfa-1- antitripsina) je povećanje alfa-1-antitripsina. Takva terapija je dostupna u mnogim, mada ne u svim zemljama, od 1980-ih. Budući da je AATD rijedak, nikada nisu sprovedena adekvatna klinička ispitivanja za procjenu efikasnosti.

Međutim, mnoge opservacijske studije ukazuju na smanjenje spiometrijske progresije kod liječenih u odnosu na neliječene pacijente, kao i da je to smanjenje najefikasnije za pacijente sa predviđenim FEV1 35-49 % (156). Bivši pušači ili osobe koje nisu nikada uzimale cigarete, a imaju FEV1 od 35- 60% su predloženi kao oni koje su najprikladniji za primjenu AATD-a.

Novija istraživanja koja su koristila osjetljive parametre progresije emfizema prilikom CT skeniranja, pružila su dokaze o efektu terapije na očuvanje plućnog tkiva u odnosu na placebo. Na osnovu najnovijeg ispitivanja, indikacije za terapiju proširene su i na „one pacijente sa dokazima o progresivnoj bolesti pluća uprkos drugoj optimalnoj terapiji.“ Međutim, nemaju svi bolesnici sa AATD-om spiometrijsko napredovanje prilikom primjene ove terapije, posebno nakon prestanka pušenja (157). Budući da je svrha povećane terapije očuvanje funkcije i strukture pluća, čini se logičnim rezervisati tako skupu terapiju za one pacijente, za koje postoji dokazi o kontinuiranom i brzom napredovanju nakon prestanka pušenja.

Indikacija za povećanje AAT je emfizem, iako ne postoje fiksni kriterijumi za dijagnozu ili potvrdu. Preporučena je intravenska terapija za osobe sa nedostatkom alfa-1 antitripsina (AATD) i  $\text{FEV1} \leq 65\%$  na osnovu prethodnih opservacijskih studija (158) . Glavno ograničenje ove terapije je veoma visoka cijena i nedostatak dostupnosti u mnogim zemljama.

### Antitusici

Njihova uloga kod pacijenata sa HOBP nije značajna (159).

### Vazodilatori

Udisanje azotnog oksida može pogoršati razmjenu gasova i kontraindikovan je kod stabilnog oblika HOBP-a. Studije su pokazale da sildenafil ne poboljšava rezultate rehabilitacije u bolesnika sa HOBP i umjereno povećava plućni pritisak.

Tadalafil ne pokazuje efekat na bolju podnošljivost fizičke aktivnosti ili na ukupno zdravstveno stanje kod bolesnika sa HOBP-om koji imaju blagu plućnu hipertenziju (160).

## **2.4. Plućna rehabilitacija, “self – management” i integrativna njega**

### Plućna rehabilitacija

Plućna rehabilitacija je definisana kao „sveobuhvatna intervencija koja je zasnovana na detaljnoj proceni pacijenta i koja se odnosi na vežbanje i edukaciju, i koje imaju za cilj promjenu ponašanja radi poboljšanja fizičkog i psihičkog stanja osoba sa hroničnom respiratornom bolešću pluća“ (161).

Pacijenti trebaju proći pažljivu procjenu prije upisa, uključujući prepoznavanje pacijentovih ciljeva, specifičnih zdravstvenih potreba, status pušenja, ishranu, psihološki status i socijalne okolnosti, prisustvo komorbiditeta, kao i mogućnosti i ograničenja vježbanja. Efekti i rezultati se postižu programima koji traju od 6 do 8 sedmica. Dostupni dokazi ukazuju da produženje plućne rehabilitacije na 12 nedelja nema dodatne koristi (162).

Preporučuje se trening najmanje dva puta sedmično, a to može obuhvatati bilo koji režim vježbanja izdržljivosti, intervalnog treninga, treninga otpor / snaga; gornji i donji ekstremiteti bi trebali biti uključeni kao i vježba hodanja; fleksibilnost, trening inspiratornih mišića kao i neuromuskularna električna stimulacija. U svim slučajevima rehabilitacijsku intervenciju (sadržaj, opseg, učestalost i intenzitet) treba individualizirati kako bi se omogućio maksimalan efekat za svakog pojedinca. Kada intervencija uključuje stalne povratne informacije (telefonski pozivi, povratna veza putem pedometra), ali program nije pod nadzorom, tada se ne pokazuju veći efekti i korist u poboljšanju fizičke aktivnosti od programa bez povratnih informacija (163). Važnost dugoročnih promjena ponašanja treba naglasiti pacijentu, sa ciljem poboljšanja fizičke aktivnosti i psihološkog stanja. Koristi plućne rehabilitacije za bolesnike sa HOBP su velike, a rehabilitacija se pokazala kao najefikasnija terapijska metoda za poboljšanje dispneje, zdravstvenog stanja i tolerancije na vježbanje.

Plućna rehabilitacija je pogodna za većinu bolesnika sa HOBP-om; poboljšana funkcionalna sposobnost vježbanja i kvaliteta života u svim oblicima HOBP, a posebno kod pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom bolesti. Čak i pacijenti sa hroničnom hiperkapničnom

insuficijencijom pokazuju korist. Postoje ograničeni podaci o efikasnosti plućne rehabilitacije nakon akutnog pogoršanja HOBP-a, ali su pregledi pokazali da je među onim pacijentima koji su imali nedavno pogoršanje ( $\leq 2$  sedmice od prethodne hospitalizacije), plućna rehabilitacija mogla da redukuje nastanak redmisije i smrtnost. Plućna rehabilitacija se također ubraja u jednu od najisplativijih metoda liječenja, sa procijenjenim iznosom od 2.000 do 8.000 funti (164).

Plućna rehabilitacija može se sprovoditi na različitim lokacijama. Pokazalo se da su programi zasnovani u zajednici i kod kuće jednako efikasni kao i programi u bolnicama. Međutim, u stvarnom životu tradicionalna plućna rehabilitacija uz nadzor ostaje standard njege i opcija prve linije, s tim da će vježbanje kod kuće biti manje efikasna alternativa za pacijente sa HOBP koji nisu u mogućnosti prisustvovati plućnoj rehabilitaciji. Međutim prednosti rehabilitacije vremenom opadaju, mada mogu pomoći u smanjenju anksioznosti i simptoma depresije.

#### Obrazovanje, “self-management” i integrativna njega

Edukacija pacijenata, o prestanaku pušenja, pravilnoj upotrebi uređaja za inhalaciju, ranog prepoznavanja egzacerbacija i svjesnost kada trebaju potržiti pomoći je veoma bitna za stabilnost HOBP-a.

“Self-management”. Delphi proces koji je rezultirao konceptualnom definicijom o intervenciji “self-management” HOBP: „Intervencija HOBP je strukturna, ali i personalizovana i često višekomponentna, sa ciljevima motivisanja, angažovanja i podrške pacijentima da pozitivno prilagode njihovo zdravstveno ponašanje i razviju vještine za bolje upravljanje sa svojom bolesću.”(165) Proces zahtijeva interakciju između pacijenata i zdravstvenih radnika koji su kompetentni u pružanju ovakve intervencije. Tehnike promjene ponašanja koriste se za postizanje motivacije i samopouzdanja pacijenta.

#### **2.5. Kontrola simptoma, palijativna njega, liječenje umirućeg pacijenta i hospicijska njega**

Cilj palijativne njega je prevencija i ublažavanje simptoma bolesti, te postizanje najboljeg mogućeg kvaliteta života pacijenata i njihovih porodica, bez obzira na stepen bolesti ili potrebu za drugim terapijama. HOBP je vrlo simptomatska bolest sa prisustvom simptoma umora, dispneje, depresije, tjeskobe i nesanice, za koje je potrebno palijativno liječenje (166).

### Terapija relevantna za sve bolesnike sa HOBP-om

Čak i kad primaju optimalnu medicinsku terapiju, mnogi pacijenti sa HOBP i dalje osjećaju neugodno disanje, oslabljenu sposobnost vježbanja, umor i osjećaj anksioznosti i depresije. Neki od ovih simptoma mogu se poboljšati širokom primjenom palijativne terapije. Palijativno liječenje dispneje. Opijati, neuromuskularna električna stimulacija (NMES), vibracije zida grdnog koša (CWV) i uređaji kojima se usmjerava vazduh prema pacijentu, mogu ublažiti osjećaj nedostatka vazduha. Morfij sa trenutnim oslobađanjem produžio je vrijeme izdržljivosti za vježbanje kod više od polovine bolesnika sa uznapredovalim oblikom HOBP, iako su potrebna dalja istraživanja, kako bi se utvrdilo koje karakteristike pacijenta predviđaju adekvatan odgovor. Kiseonik može biti koristan, čak i ako pacijent nije hipoksičan ( $SpO_2 > 92\%$ ) (167). Plućna rehabilitacija je efikasna, a u težim slučajevima neinvazivna ventilacija može umanjiti otežano disanje. Refraktarna dispnea se može efikasnije kontrolisati istovremenom primjenom palijativne i respiratorne njage.

Ne postoje dokazi za povoljan efekat benzodiazepine (168) i nema dovoljno podataka koji ukazuju da slušni podražaji (muzika), opuštanje, savjetovanje i podrška, sa ili bez treninga opuštanja disanja ili psihoterapije, imaju pozitivan efekat (169).

### Uticaj ishrane

Nizak BMI, a posebno mala tjelesna masa bez masti, povezana je sa lošijim ishodima kod osoba sa HOBP-om (170). Adekvatna ishrana koja dovodi do značajnog povećanja tjelesne težine istovremeno dovodi i do značajnog poboljšanja snage respiratornih mišića i ukupnog kvaliteta života.

Pokazalo se da suplementacija antioksidanasa (vitamin C i E, cink i selen) poboljšavaju antioksidacijske deficite, snagu kvadricepsa i ukupni protein u serumu. Samo je kod neuhranjenih bolesnika dodatak prehrani pokazao značajna poboljšanja za 6-minutni test hodanja, snagu respiratornih mišića i zdravstveno stanje (171). 12-mjesečna prehrambena intervencija kod bolesnika, nije uticala na fizičku sposobnost, ali je imala uticaj na fizičku aktivnost.

### Anksioznost i depresija

Uzroci simptoma depresije i anksioznosti kod osoba sa HOBP su multifaktorski i uključuju bihevioralne, socijalne i biološke faktore (172). Plućna rehabilitacija može pomoći u smanjenju

simptoma anksioznosti. Efekat antidepresiva kod pacijenata sa HOBP nisu imali efekta, moguće zbog metodoloških problema u objavljenim istraživanjima. Kognitivna bihevioralna terapija i intervencije um-tijelo (npr. terapija zasnovana na umu, joga i opuštanje) mogu smanjiti anksioznost i depresiju, a intervencije um-tijelo takođe poboljšavaju funkciju pluća, dispneju, sposobnost vježbanja, umor i psihološke probleme kod osoba sa HOBP (173).

### Umor

Umor kod osoba sa HOBP-om može se poboljšati plućnom rehabilitacijom, ishranom i intervencijama uma i tijela (174).

### Liječenje umirućeg pacijenta i hospicijska njega

U mnogih bolesnika sa HOBP zabilježeno je postepeno pogoršanje zdravstvenog stanja i sa sve težim simptomima, što je naglašeno akutnim egzacerbacijama koje su povezana sa povećanim rizikom od umiranja (175). Iako stopa smrtnosti nakon hospitalizacije zbog akutnih egzacerbacija HOBP opada, prijavljene stope i dalje variraju od 23% (176) do 80% (177) .

Progresivna respiratorna insuficijencija, kardiovaskularne bolesti, maligniteti i druge bolesti su glavni uzrok smrtnosti kod bolesnika sa HOBP hospitalizovanih zbog egzacerbacija. Palijativna njega je širok pojam koji ima za cilj kontrolu simptoma kod teških oblika bolesti pacijenata. Palijativna njega, briga o završetku života i hospicijska njega važne su komponente njegе pacijenata sa uznapredovalim HOBP.

Za pacijente sa vrlo uznapredovalim ili terminalnim oblikom bolesti, usluge hospicija mogu pružiti dodatnu korist. Usluge hospicija često se fokusiraju na pacijente sa ozbiljnim invaliditetom ili simptomima i mogu ih pružati u kućnim uslovima ili u hospicijskim krevetima u namjenskim hospicijskim jedinicama ili drugim ustanovama, poput bolnica ili staračkih domova.

Organizacije poput "Nacionalne organizacije za hospicij i palijativnu njegu" (178) daju smjernice za odabir pacijenata sa nekancerogenim bolestima poput HOBP, kako bi imali pristup uslugama hospicija (na primjer, onesposobljavanje dispneje u mirovanju koja slabo reaguje na bronhodilatatore) (179, 180).

## 2.6. Ostali tretmani

### Terapija kiseonikom i ventilacija

Terapija kiseonikom. Dugotrajna primjena kiseonika ( $> 15$  sati dnevno) kod pacijenata sa hroničnom respiratornom insuficijencijom i sa teškom hipoksemijom u mirovanju, povećava preživljavanje (181, 182). Simptom otežanog disanja se može olakšati kod bolesnika sa HOBP koji je blago hipoksemičan ili nije hipoksemičan, a kod kojih ne postoji potreba za kućnom terapijom kiseonikom, tada se kod tih pacijenata kiseonik daje samo za vrijeme vežbanja.

Kod bolesnika sa hroničnom respiratornom insuficijencijom koji su na dugotrajnoj terapiji kiseonikom, (183) u idealnom slučaju bi trebali održavati  $\text{PaO}_2$  od najmanje 6,7 kPa (50 mmHg).

Studije pokazuju da se to može postići kod osoba sa umjerenom do teškom hipoksemijom i sa davanjem kiseonika od 3 litre / min pomoću nosne kanile ili 31% Venturi maskom za lice (184). Treba pažljivo razmotriti bilo koji komorbiditet koji može smanjiti dotok kiseonika tkivima (npr. oštećenje srca, anemija).

Ventilacijska podrška. Tokom pogoršanja HOBP neinvazivna ventilacija (NIV) u obliku neinvazivne ventilacije sa pozitivnim pritiskom (NPPV) standard je njege za smanjenje morbiditeta i smrtnosti kod pacijenata hospitaliziranih zbog pogoršanja HOBP i akutnom respiratornom insuficijencijom (185-187).

U bolesnika koji imaju i HOBP i opstruktivnu apneju u snu postoji potreba za primjenom kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima (CPAP) za poboljšanje preživljavanja i rizika hospitalizacija.

Da li će se NPPV koristiti kod kuće, za liječenje bolesnika sa akutnim hroničnim respiratornim zatajenjem nakon hospitalizacije, ostaje neodređen, a na ishod može uticati uporna hiperkapnija.

Nedavnom multicentriničnom (13 mjesta) prospektivnom randomiziranom kliničkom studijom bolesnika sa HOBP ( $n = 116$ ) i sa perzistentnom hiperkapnjom ( $\text{PaCO}_2 > 53$  mmHg), nakon 2-4 nedelje bolničkog otpusta zbog liječenja akutne epizode egzacerbacije, poređeni su efekti kućne neinvazivne ventilacije (NIV) plus kiseonik u odnosu na samoterapiju kiseonikom u kućnim uslovima, do ponovnog prijema u bolnicu ili smrti (188). Pacijenti sa  $\text{BMI} > 35$  kg / m<sup>2</sup>, sindromom opstruktivne apneje u snu ili drugim uzrocima zatajenja disanja bili su isključeni. Od

2.021 pregledanih pacijenata, samo 124 (6%) je ispunjavalo uslove. Rezultati su pokazali da je dodavanje kućnog NIV-a terapiji kiseonikom značajno produžilo vrijeme do ponovnog prijema u bolnicu ili smrti, u roku od 12 mjeseci (188).

Dvije retrospektivne studije (189, 190) i dvije od tri randomizirane kohortne studije (188,191-194) dale su izvještaj o smanjenju ponovne hospitalizacije i poboljšanju preživljavanja primjenom NPPV nakon hospitalizacije. Dvije studije su izvijestile o smanjenju stope smrtnosti i hospitalizacije, dok druga nije pokazala korist NPPV-a za preživljavanje. Nekoliko faktora može objasniti odstupanja: razlike u odabiru pacijenata, neadekvatne NPPV postavke za postizanje adekvatne ventilacije i loše pridržavanje NPPV terapije (195). NPPV kada je naznačeno, treba započeti i pratiti pod kontrolom osoblja koje je upoznato sa procesom i korištenjem uređaja. U bolesnika sa HOBP i opstruktivnom apnejom za vrijeme spavanja postoje jasne prednosti povezane sa primjenom kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putovima (CPAP), kako bi se poboljšalo preživljavanje i rizik hospitalizacija.

### Hirurške intervencije

Operacija za smanjenje volumena pluća (LVRS). LVRS je hirurški zahvat u kojem se dijelovi pluća reseciraju radi smanjenja hiperinflacije (196), poboljšavajući mehaničku efikasnost respiratornih mišića (197,198). LVRS povećava elastičnost pluća i na taj način poboljšava ekspiratori protok i smanjuje egzacerbacije .U studiji koja je uključivala bolesnike sa teškim emfizemima, sa emfizemom gornjeg režnja i malim sposobnostima nakon rehabilitacije, LVRS je rezultirao poboljšanim preživljavanjem u poređenju sa standardnim medicinskim tretmanom (199). U bolesnika sa boljom fizičkom sposobnošću nakon plućne rehabilitacije, pokazuje da nema razlike u preživljavanju nakon LVRS-a, iako su se zdravstveno stanje i sposobnost vježbanja poboljšali.

Pokazalo se da LVRS rezultira većom smrtnošću od standardnog medicinskog liječenja kod bolesnika sa teškim emfizemom i sa  $FEV1 \leq 20\%$  ili sa homogenim promjenama koje su prikazane na CT visoke rezolucije ili DLCO-om testom od  $\leq 20\%$  od predviđenih vrijednosti (200). Prospektivna ekomska analiza je pokazala da je LVRS skuplji u odnosu na druge zdravstvene programe koji ne uključuju operacije.

Bulektomija. Bulektomija je stariji hirurški postupak za bulozni emfizem. Velika bule koja ne doprinosi razmjeni gasova i koja je odgovorna za komplikacije na drugim dijelovima plućnog parenhima, koji su nastali usled njene kompresije, pokazuje da njenim uklanjanjem se omogućava dekompresija susjednog parenhima i smanjenje komplikacija. Kod odabranih bolesnika sa relativno sačuvanom funkcijom pluća, bulektomija je povezana sa smanjenom dispnejom, poboljšanom funkcijom pluća i fizičkom izdržljivošću (201). Plućna hipertenzija, hiperkapnija i teški emfizem nisu apsolutne kontraindikacije za bulektomiju.

Transplantacija pluća. U nekih bolesnika sa vrlo teškim oblikom HOBP, pokazalo se da transplantacija pluća poboljšava zdravstveno stanje i funkcionalnu sposobnost, ali ipak ne produžuje preživljavanje (201-203). Preko 70% su transplantacije oba plućna krila; ostatak su transplantacije jednog plućnog krila. Prijavljeno je da bilateralna transplantacija pluća omogućava duže preživljavanje od pojedinačne transplantacije kod bolesnika sa HOBP, posebno kod pacijenata starijih od 60 godina (204). Medijana preživljavanja nakon transplantacije pluća kod svih bolesnika sa HOBP povećala se na 5,5 godina. To je 7 godina kod onih kod kojih je urađena bilateralna transplantacija pluća i 5 godina kod onih kod kojih je urađena transplantacija jednog plućnog krila. Transplantacija pluća je ograničena nedostatkom organa donora i troškovima. Komplikacije koje se najčešće vide kod pacijenata sa HOBP nakon transplantacije pluća su akutno odbacivanje, obliterisani bronhiolitis, oportunističke infekcije i limfoproliferativne bolesti.

#### Bronhoskopske intervencije za smanjenje hiperinflacije u teškom emfizemu

Zbog morbiditeta i mortaliteta povezanih sa LVRS intervencijom, ispitivane su manje invazivne metode, kao što su bronhoskopske intervencije. One uključuju mnoštvo različitih bronhoskopskih postupaka (338). Iako se ove tehnike značajno međusobno razlikuju, slične su u cilju smanjenja volumena toraksa, sa ciljem poboljšanja mehanike pluća, funkcije grudnog mišića i respiratornih mišića.

Prospektivna istraživanja pokazala su da upotreba bronhijalnog stenta nije efikasna (206). Mnogocentrična studija koja je ispitivala efekte plućnog zaptivača, prerano je obustavljena, jer je bila povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom, iako je studija dala izvještaj o značajnim koristima u nekim fiziološkim parametrima.

U velikoj studiji koja je ispitivala postavljanje endobronhijalne valvule, pokazala je statistički značajna poboljšanja, 6 mjeseci nakon intervencije, u FEV1 i testu 6- minutnog hoda u odnosu na kontrolnu terapiju (207). Međutim, veličina uočenih poboljšanja nije bila klinički značajna. Nakon toga, efekat istog endobronhijalnog zaliska proučava se u bolesnika sa heterogenim ili heterogenim i homogenim emfizemom. U jednom istraživanju pokazano je neznatno povećanje FEV1, 3 mjeseca nakon intervencije, a kod kojih je postojala interlobarna kolateralna ventilacija. Drugo istraživanje pokazalo je značajna povećanja FEV1 i testa 6- minog hoda, nakon 6 mjeseci, u ispitanika kod kojih nije postojala interlobarna kolateralna ventilacija u odnosu na kontrolnu grupu (208). Neželjeni efekti u obe studije uključuju pneumotoraks, uklanjanje valvule ili njenu zamjenu. Veća korist pokazala se kod pacijenata sa heterogenim u poređenju sa pacijentima sa homogenim emfizemom. Randomizirana klinička studija postavljanja endobronhijalne valvule u poređenju sa sastandardnom njegom, koja je sprovedena kod bolesnika sa homogenim emfizemom bez interlobarne kolateralne ventilacije, pokazala je poboljšanje FEV1 i zdravstvenog stanja kod 97% ispitanika kod kojih je postignuta plućna redukcija, mjerena volumetrijskim CT (srednja redukcija 1,195 ml) (209).

Pneumotoraks je primećen kod 26.6% ispitanika koji su tretirani endobronhijalnom valvulom i to obično u toku prvih 72 sata od postupka (76%) (209-211). Grupa koja je liječena endobronhijalnom valvulom, takođe je imala značajna smanjenja hiperinflacije i dispneje. Primjećeno je i poboljšanje zdravstvenog stanja i kvaliteta života. U skladu sa prethodnim studijama, pneumotoraks se javio kod 25,5% bolesnika, većinom u prva tri dana nakon postupka .

Rani pneumotoraks je rezultat promjene u konformaciji pluća, uslijed intervencijom akutnog smanjenja volumena emfizematoznog dijela, koji aktivira brzo ipsilateralno širenje drugog plućnog režnja (212). Pacijenti liječeni endobronhijalnom valvulom u poređenju sa uobičajenom njegom imaju tendenciju da imaju manji broj pogoršanja i epizoda respiratorne insuficijencije.

Terapija sa endobronhijalnom valvulom sada je klinički dostupna i odobrena za lečenje u mnogim zemljama kod pacijenata koji imaju intaktne fisure ili nemaju kolateralnu ventilaciju.

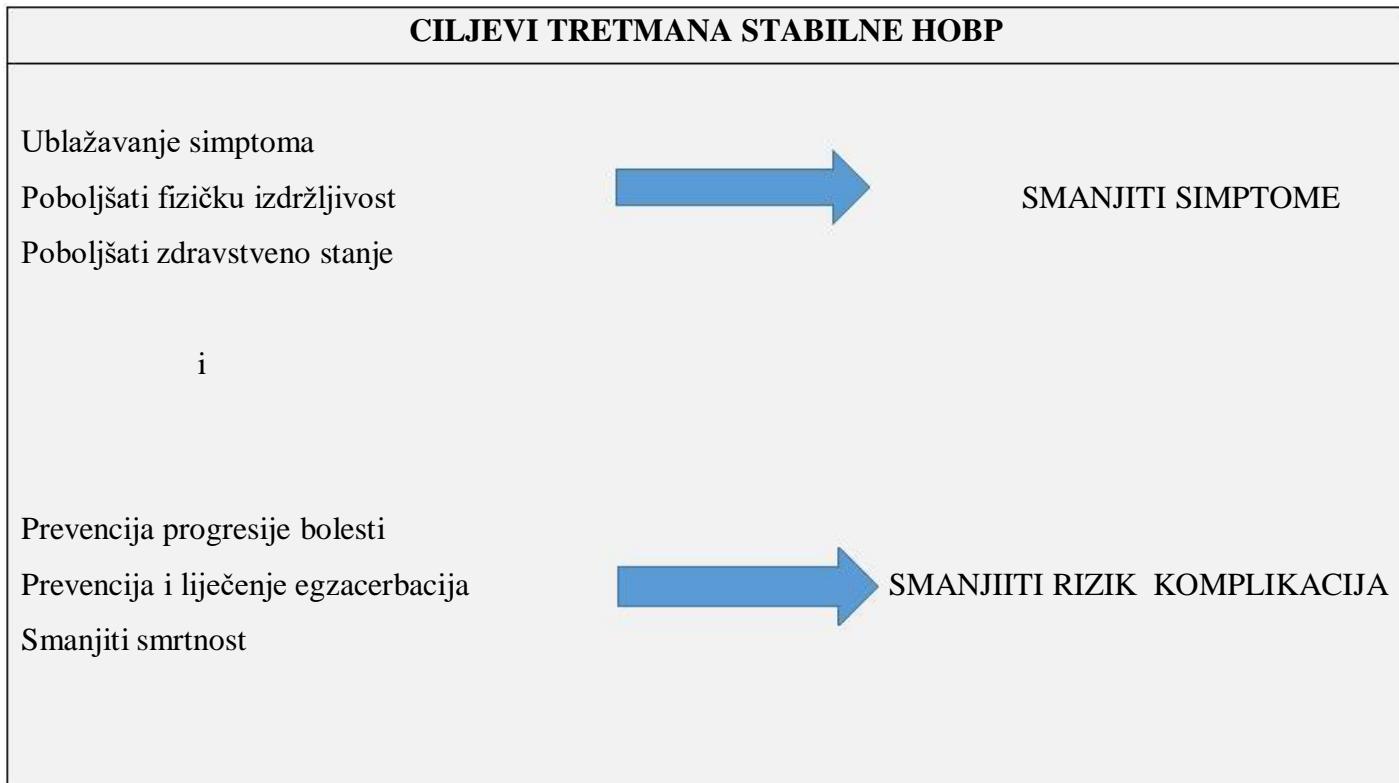
Druga terapija. Dve multicentrične studije pratile su efekat implantacije nitinolovih zavojnica na promjene u 6- minutnom hodu, funkciji pluća i zdravstvenom stanju, kod pacijenata sa naprednim homogenim i heterogenim emfizemom. Obe studije izvijestile su o povećanom efektu u poređenju sa kontrolom grupom, kao i manjim poboljšanjima FEV1, te kvalitetom života mjerenim St

George's respiratornim upitnikom (213,214). Glavne komplikacije uključuju upalu pluća, pneumotoraks, hemoptizu i pogoršanja HOBP. Ova terapija ima ograničenu kliničku dostupnost.

Od presudne je važnosti razumjeti prirodu bolesti, faktore rizika i ulogu koju oni imaju, kako bi se postigli optimalni rezultati.

Nakon procjene, potrebno je smanjiti izloženost faktorima rizika, uključujući prestanak pušenja. Treba pacijente savjetovati na redovne vakcinacije, a istovremeno trebaju dobiti savjete za zdrav način života, uključujući ishranu i adekvatnu fizičku aktivnost. Početna farmakoterapija treba biti zasnovana na GOLD smjernicama. Pacijentima treba ponuditi smjernice o "self-management", izbjegavanju stresa, a istovremeno im se treba dati i pisani plan. Komorbiditete bi takođe trebalo kontrolisati. Potrebno je procijeniti težinu simptoma (primjenom bodova CAT ili mMRC) i učestalost egzacerbacija. Efekat liječenja i mogući neželjeni efekti trebaju se procijeniti, a komorbiditeti preispitati. Treba se provjeriti tehnika inhalacije, pridržavanje propisane terapije (i farmakološke i nefarmakološke); status pušenja i kontinuirano izlaganje faktorima rizika. Treba sugerisati na pozitivan efekat fizičke aktivnosti i razmotriti potrebu za plućnom rehabilitacijom. Takođe se trebaju preispitati potrebe za terapiju kiseonikom, ventilacijom, hiruškim intervencijama i palijativnim pristupima. Spirometriju treba ponavljati najmanje jednom godišnje. Farmakološku i nefarmakološku terapiju treba prilagoditi prema svakom pojedincu. Astma i HOBP mogu postojati istovremeno kod pojedinih pacijenta i ako se sumnja na istovremenu dijagnozu, farmakoterapija prvenstveno treba slijediti smjernice za astmu, ali farmakološki i nefarmakološki pristupi mogu biti potrebni i za HOBP.

### 3. CILJEVI TRETMANA I KONTROLA STABILNE HOBP



Identifikacija i smanjenje izloženosti faktorima rizika važno je u liječenju i prevenciji HOBP. Pušenje cigareta najčešći je faktor rizika za HOBP i lako se može prepoznati.

#### 3.1. Identifikacija i redukcija faktora rizika

Prestanak pušenja je ključno za sve bolesnike sa HOBP-om. Zdravstveni radnici imaju važnu ulogu u identifikaciji pušača i svakodnevnom motivacijskom savjetovanju za potpun prestanak pušenja. Izloženost iritansima na radnom mjestu (prašina, hemikalije, para, dim) povećavaju rizik od obolijevanja od HOBP nezavisno od pušenja, ukoliko je izloženost dovoljno intenzivna i dugotrajna. Rizik od obolijevanja se povećava ukoliko je osoba i pušač.

Aerozagađenje na otvorenom prostoru ima uticaj na razvoj HOBP, ali se smatra da je njegov značaj manji u odnosu na pušenje cigareta.

Aerozagadanje u unutrsnjim prostorima, koje potice od sagorijevanja organskih goriva ili se javlja u nedovoljno provjetravanim prostorijama, takođe se smatra rizičnim faktorom za razvoj HOBP. Teške respiratorne infekcije u djetinjstvu uticu na smanjenu plućnu funkciju i sklonost ka čestim respiratornim infekcijama u odrasлом dobu, pa takve osobe imaju veći rizik od obolijevanja od HOBP.

Osobe nižeg socioekonomskog statusa češće obolijevaju od HOBP. Još uvijek nije dovoljno jasno da li je to povezano sa izloženošću aerozagadanju u zatvorenom prostoru, zbog guste naseljenosti, slabe ishrane ili nekim drugim faktorima koji su povezani sa niskim socioekonomskim statusom.

Farmakološka terapija može ublažiti simptome, rizik i težinu egzacerbacija, kao i poboljšati zdravstveno stanje pacijenata sa HOBP. Većina lijekova se inhalira, pa je pravilna tehnika inhaliranja veoma bitna.

### **3.2. Algoritmi za procjenu, započinjanje i praćenje farmakološkim tretmanom**

Farmakološko liječenje se vrši na osnovu simptoma i egzacerbacija prema šemi procjene ABCD. Ne postoje kvalitetni dokazi, poput randomiziranih studija koja bi podržavala početne strategije farmakološkog liječenja kod novodijagnostifikovanih bolesnika sa HOBP. Međutim, opservacijske studije su pokazale da kod pacijenata sa prethodnim pogoršanjima i visokim eozinofilima u krvi ( $> 300$  stanica /  $\mu\text{L}$ , (215)) početni tretman HOBP-a sa ICS / LABA je efikasniji od liječenja LAMA-om.

## INICIJALNA FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

≥ 2 umjerene  
egzacerbacije ili ≥ 1  
hospitalizacije

Grupa C

LAMA

Grupa D

LAMA ili LAMA +LABA\* ILI ICS  
+ LABA\*\*

\*Uzimajući u obzir (CAT > 20)

\*\* Uzimajući u obzir broj eozinofila  
≥300

0 ili 1 umjerena  
egzacerbacija ( bez  
hospitalizacija )

Grupa A

BRONHODILATATOR

Grupa B

DUGODJELUJUĆI  
BRONHODILATATORI ( LABA  
ili LAMA)

mMRC 0-1, CAT < 10

mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10

CAT – COPD Assessment Test

mMRC - modified Medical Research Council Dyspnea scale

### 3.3. Farmakološko liječenje

Kratkodjelujući bronhodilatatori trebaju se davati svim pacijentima sa ciljem trenutnog ublažavanja simptoma.

#### Grupa A

- Svim pacijentima grupe A treba uključiti bronhodilatatore. Bronhodilatator kratkog ili dugog djelovanja.
- Sa terapijom se treba nastaviti, ako postoje pozitivni efekti na terapiju.

#### Grupa B

- Početna terapija treba da se sastojati od bronhodilatatora dugog djelovanja. Inhalatori bronhodilatatori dugog djelovanja superiorniji su od bronhodilatatora kratkog djelovanja koji se uzimaju prema potrebi (216, 217).
- Ne postoje dokazi koji bi preporučili jednu klasu bronhodilatatora dugog djelovanja u odnosu na drugu, za početno ublažavanje simptoma u ovoj grupi bolesnika. Izbor bi trebao da zavisi od pacijentovog subjektivnog osjećaja.
- Za bolesnike sa otežanim disanjem, može se razmotriti početna terapija sa dva bronhodilatatora (218).
- Pacijenti grupe B imaju vjerojatno pridružene bolesti, koje mogu uticati na simptomatologiju i na njihovu prognozu i ove mogućnosti treba istražiti (219, 220).

#### Grupa C

- Početna terapija treba da se sastojati od jednog bronhodilatatora dugog djelovanja. Prilikom testiranja (221,222), vršeno je poređenje LAMA i LABA, LAMA je bio bolji od LABA-e u pogledu prevencije pogoršanja, zato se u ovoj grupi preporučuje započinjanje liječenja sa LAMA-om.

#### Grupa D

- Terapija se može započeti primjenom LAMA jer ima efekte i na otežano disanje i egzacerbacije.
- Za pacijente sa težim simptomima ( $CAT^{\text{TM}} \geq 20$ ), posebno praćeno težom dispnejom i / ili ograničenom fizičkom aktivnošću, kombinacija LAMA / LABA može se odabratи kao početni tretman. Kombinacije LABA / LAMA su pokazale superiornije rezultate u odnosu na njihovu pojedinačnu upotrebu.

Prednost kombinacije LABA / LAMA nad LAMA-om za prevenciju egzacerbacija nije dokazana, tako da odluka o upotrebni kombinacije LABA / LAMA kao inicijalnog liječenja treba da zavisi od stepena simptoma.

Kod nekih pacijenata početna terapija kombinacijom LABA / ICS može biti prvi izbor; ovaj tretman ima najveću vjerojatnoću za smanjenje egzacerbacija kod pacijenata sa brojem eozinofila

$\geq 300$  ćelija /  $\mu\text{L}$ . LABA / ICS takođe može biti prvi izbor kod pacijenata sa HOBP koji imaju istoriju astme.

- ICS može izazvati neželjene efekte, poput upale pluća, pa ih treba koristiti kao početnu terapiju tek nakon što se razmotre moguće kliničke koristi u odnosu na rizike.

#### Praćenje farmakološkog liječenja

Algoritam slijedećeg farmakološkog liječenja, može se primijeniti na bilo kojeg pacijenta koji već uzima tretman (e) održavanja. Treba da se procijeni potreba za liječenjem, pre svega dispneje / ograničene fizičke aktivnosti ili sprječavanja egzacerbacija. Ako se promjena liječenja smatra adekvatnom, potrebno je da se izabere odgovarajući algoritam za dispneju ili egzacerbacije; algoritam egzacerbacije takođe se treba koristiti za pacijente kojima je potrebna promjena liječenja i za dispneju i za egzacerbacije.

Praćenje farmakološkog upravljanja trebalo bi biti vođeno principima prvog pregleda i procjene, a zatim po potrebi prilagoditi:

- Pregled

Pregledajte simptome (dispneju) i rizik za egzacerbacije.

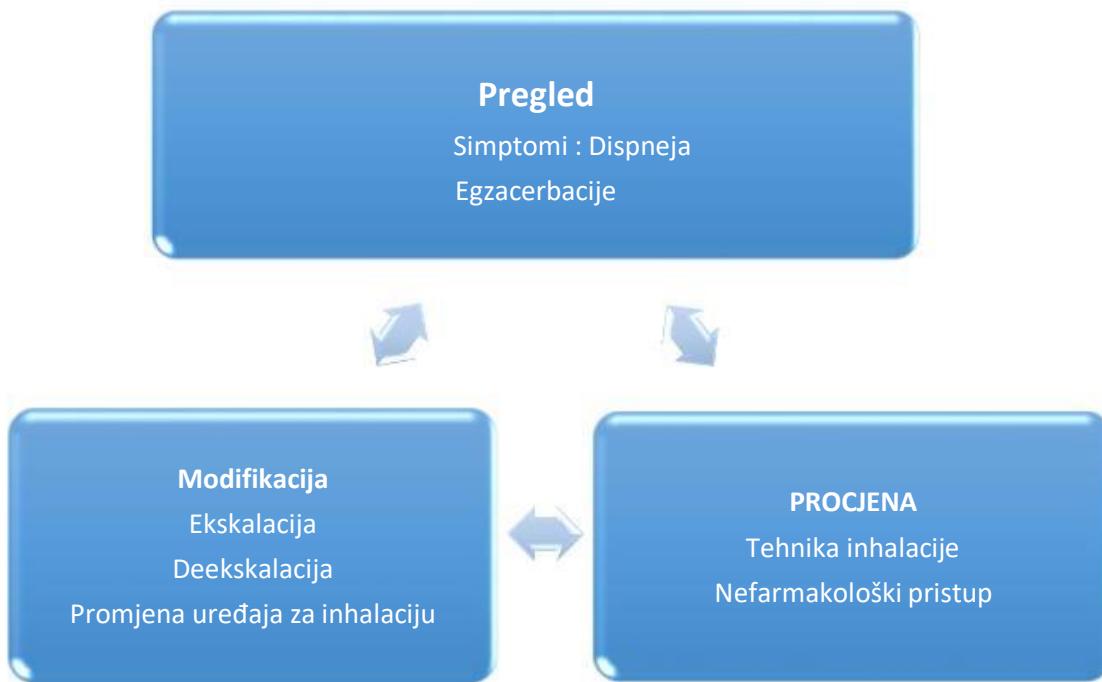
- Procijena

Procijenite tehniku inhalacije, te ulogu nefarmakoloških pristupa.

- Modifikacija

Prilagodite farmakološki tretman, uključujući eskalaciju ili deeskalaciju. Promjenu inhalatornog uređaja ili molekula (lijeka) unutar iste klase može se smatrati prikladnim. Svaka promjena liječenja zahtijeva naknadni pregled kliničkog odgovora, uključujući i neželjene efekte.

## **CIKLUS KONTROLISANJA**



Poseban algoritam predviđen je za FOLLOW-UP tretman (tretman praćenja), gdje se liječenje zasniva na simptomima i egzacerbacijama, a preporuke ne zavise od GOLD podjele u dijagnozi. Ove preporuke uključuju nedavne dokaze iz kliničkih ispitivanja i korištenje perifernih eozinofila u krvi, kao biomarkere, za upotrebu ICS terapije u cilju prevencije egzacerbacija

## FARMAKOLOŠKI TRETMAN PRAĆENJA

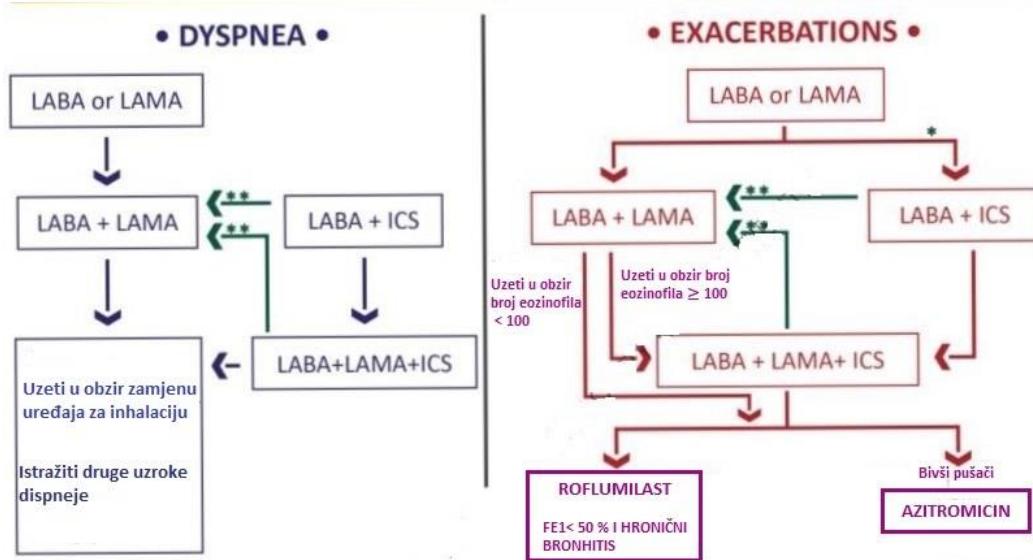
Ako je odgovor na početno liječenje pozitivan, održavati ga.

Ako ne : Razmotriti predominantnu osobinu koju treba liječiti ( dispneja ili egzacerbacije)

Staviti pacijenta u odgovarajuću podjelu koja odgovara adekvatnom tretmanu i pratiti indikacije

Procijeniti odgovor, pregled i prilagođavanje

Ove preporuke ne zavise od ABCD procjene prilikom postavljanja dijagnoze



\*Uzeti u obzir broj eozinofila  $> 300$  ili  $\geq 100$  i  $\geq 2$  umjerene egzacerbacije/ 1 hospitalizacija

\*\* Uzeti u obzir deekskalaciju ICS, prisustvo pneumonije, neadekvatnu indikaciju ili nedostatak odgovora na ICS.

## Dispnea

- Za bolesnike sa otežanim disanjem ili ograničenom fizičkom aktivnošću, pri terapiji sa dugodjelujućim bronhodilatatorima (223), preporučuje se upotreba dodavanja drugog bronhodilatatora. Ako dodavanje drugog bronhodilatatora dugog djelovanja ne poboljšava simptome, predlaže se ponovno vraćanje na monoterapiju. Može se uzeti u obzir i zamjena inhalatora ili molekula (lijeka).
- Za pacijente koji imaju trajno otežano disanje ili ograničenu fizičku aktivnost, na liječenju LABA / ICS, LAMA se može dodati. Alternativno, prelazak sa LABA / ICS na LABA / LAMA treba uzeti u obzir ako početna indikacija za ICS nije bila adekvatna (npr. ICS se koristio za liječenje simptoma u nedostatku egzacerbacije), ili je došlo do nedostatka odgovora na liječenje ICS-om ili ako neželjeni efekti zahtjevaju prekid terapije.
- U svim fazama, dispneju zbog drugih uzroka (ne HOBP) treba istražiti i na odgovarajući način liječiti. Tehniku inhaliranja i pridržavanje adekvatnih uslova treba smatrati uzrokom neadekvatne reakcije na liječenje.

## Egzacerbacije

- Za bolesnike sa trajnim egzacerbacijama, sa monoterapijom dugodjelujućim bronhodilatatorima, preporučuje se eskalacija ili na LABA / LAMA ili LABA / ICS. LABA / ICS može se preferirati za pacijente sa anamnezom ili nalazima koji ukazuju na astmu. Broj eozinofila u krvi može identifikovati pacijente sa većom vjerovatnoćom korisnog odgovora na ICS.

Za bolesnike sa jednim pogoršanjem godišnje, broj eozinifila u krvi  $\geq 300$  eozinofila /  $\mu\text{L}$  identificira pacijente koji će vjerovatno reagovati na liječenje LABA / ICS. Za bolesnike sa  $\geq 2$  umjerene egzacerbacije godišnje ili sa barem jednim ozbiljnim pogoršanjem koje zahtijeva hospitalizaciju, LABA / ICS tretman može se razmotriti sa vrijednostima eozinofila  $\geq 100$  ćelija /  $\mu\text{L}$ , jer su ICS efekti izraženiji u bolesnika sa većom učestalošću i / ili težinom pogoršanja (224).

- Kod bolesnika koji razviju dodatna pogoršanja sa terapijom LABA / LAMA predlažemo dva alternativna puta. Broj eozinofila  $<100$  ćelija /  $\mu\text{L}$  može se upotrijebiti za predviđanje male vjerovatnoće korisnog odgovora na ICS:

- Eskalacija LABA / LAMA / ICS. Pozitivan efekat nakon dodavanja ICS-a može se vidjeti na broju eozinofila koji je  $\geq 100$  ćelija /  $\mu\text{L}$ , sa većim efektom, ako postoji veći broj eozinofila.
  - Dodavanje roflumilasta ili azitromicina ako je broj eozinofila u krvi  $<100$  ćelija /  $\mu\text{L}$ .
- Kod pacijenata koji razviju dodatna pogoršanja na terapiji LABA / ICS, preporučujemo eskalaciju na trojnu terapiju dodavanjem LAMA. Alternativno, liječenje se može prebaciti na LABA / LAMA ako postoji nedostatak odgovora na liječenje ICS-om ili ako neželjeni efekti na ICS zahtjevaju prekid terapije.
- Ako pacijenti liječeni LABA / LAMA / ICS još uvijek imaju pogoršanja, mogu se uzeti u obzir sledeće mogućnosti:
- Dodavanje roflumilasta. To se može uzeti u obzir u bolesnika sa  $\text{FEV}_1 <50\%$  od predviđenih vrijednosti i hroničnog bronhitisa (225), posebno ako su imali barem jednu hospitalizaciju zbog egzacerbacija u prethodnoj godini (226,227).
  - Dodavanje makrolida. Za upotrebu azitromicina postoje najbolji dokazi, posebno kod pacijenata koji nisu pušači. Treba uzeti u obzir razvoj rezistencije.
  - Prekid ICS-a. To se može uzeti u obzir ako postoje neželjeni efekti (poput upale pluća) ili prijavljeni nedostatak efikasnosti. Međutim, broj eozinofila u krvi  $\geq 300$  ćelija /  $\mu\text{L}$  identificira pacijente za koje postoji veća vjerovatnoća nastanka egzacerbacija nakon povlačenja ICS-a i zbog toga ih treba pažljivo pratiti (228,229).

### **3.4. Liječenje stabilne HOBP – Nefarmakološko liječenje**

Nefarmakološki tretman komplementaran je farmakološkom tretmanu i trebao bi biti dio sveobuhvatnog liječenja HOBP. Nakon postavljanja dijagnoze HOBP, pacijentu treba dati dodatne informacije o bolesti. Ljekari trebaju naglasiti važnost sredine bez pušenja, preporučiti vakcinaciju, adekvatno korištenje propisanih lijekova, pravilnu tehniku korištenja inhalatora, promovisati fizičku aktivnost i uputiti pacijente (GOLD B - GOLD D) na plućnu rehabilitaciju.

## **NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE HOBP**

| Grupa pacijenata | Obavezno                                                                                                                                              | Preporučeno       | U zavisnosti od lokalnog vodiča                                                                             |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                | -Prestanak pušenja<br>( može biti uključena farmakološka terapija)                                                                                    | Fizička aktivnost | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vakcinacija protiv gripa</li> <li>- Pneumokokna vakcina</li> </ul> |
| B, C, D          | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prestanak pušenja<br/>( može biti uključena farmakološka terapija)</li> <li>-Plućna rehabilitacija</li> </ul> | Fizička aktivnost | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vakcinacija protiv gripa</li> <li>-Pneumokokna vakcina</li> </ul>   |

Preporuke za potpuno nefarmakološko liječenje zasnivaju se na osobinama koje se liječe, npr. simptomi i egzacerbacije.

## PRAĆENJE NEFARMAKOLOŠKE TERAPIJE

1. Ako je odgovor na početnu terapiju pozitivan, potrebno ga je održavati i dodati:

- Vakcinaciju protiv gripa i druge preporučene vakcinacije prema smjernicama
- Edukacija "self-management"
- Procjena faktora rizika ponašanja, poput prestanka pušenja I izloženosti faktorima spoljašnje sredine

### OSIGURATI

- Održavanje programa za fizičku aktivnost
- Adekvatan san i dijeta

2. Ako nema pozitivnog odgovora, razmotriti predominantnu osobinu, koja se može liječiti

### DISPNEJA

Edukacija "self-management" :

**-Program plućne rehabilitacije i /ili program vježbi održavanja nakon fizičke aktivnosti**

**-Tehnike za otežano disanje i očuvanje energije i načine za kontrolu stresa**

### EGZACERBACIJE

Edukacija "self-management":

**Izbjegavanje faktora rizika  
Kako pratiti/upravljati pogoršanjem simptoma  
Kontakt informacije u slučaju pogoršanja**

### Edukacija i self- management

Edukacija i tehnike o "self-management" od strane zdravstvenih radnika trebali bi biti glavna komponenta „modela hronične njege.” Cilj je motivisati, angažovati i obučiti pacijente da pozitivno prilagode svoje ponašanja i razviju vještine za bolje kontrolisanje svoje bolesti. Važno je napomenuti, da ovo neće uticati npr. na poboljšanje funkcije pluća, ali će omogućiti bolje suočavanje sa bolešću i zdravstvenim stanjem. Pacijenti mogu imati pojedinačne i / ili grupne edukacije. Tokom grupnih seansi, pacijenti su aktivno uključeni. Tokom interakcije treba koristiti

motivacijski stil komunikacije, jer ovaj pristup omogućuje pacijentima da preuzmu veću odgovornost za svoje zdravlje, gdje ljekari i drugi zdravstveni radnici služe samo kao vodiči u tom procesu. Teme koje se smatraju prikladnim uključuju: prestanak pušenja; osnovne informacije o HOBP; opšti pristup terapiji i specifične aspekte medicinskog tretmana (respiratorni lijekovi i uređaji za inhalaciju); strategije za pomoć u smanjenju dispneje; savjet o tome kada potražiti pomoć i donošenje adekvatnih odluka tokom pogoršanja. Intenzitet i sadržaj ovih edukativnih poruka variraće u zavisnosti od težine bolesti, mada specifični doprinosi obrazovanja primjećeni nakon plućne rehabilitacije ostaju nejasni.

### Fizička aktivnost

Postoje dokazi o korisnom efektu plućne rehabilitacije kod bolesnika sa HOBP. Međutim, promocija fizičke aktivnosti i njeno održavanje predstavlja pravi izazov. Postoje dokazi da se fizička aktivnost smanjuje kod bolesnika sa HOBP (230). To dovodi do smanjenog kvaliteta života, povećane stope hospitalizacija i smrtnosti. Iz tog razloga postoji ogromno interesovanje za poboljšanje fizičke aktivnosti. Takve intervencije omogućavaju sredstva za povećanje samoefikasnosti vježbanja, te edukaciju i motivaciju bolesnika u njihovim naporima da postignu zdrave promjene u načinu života. Međutim, većina do danas objavljenih studija daje malo smjernica, postoje nedosljednosti u tehnikama i nedostaju joj neophodni detalji (npr. vrsta, količina, vreme i način isporuke; metode) da bi se studija mogla ponoviti.

### Programi plućne rehabilitacije

Bolesnike sa simptomima i rizikom od egzacerbacija (grupe B, C i D) treba ohrabrivati da učestvuju u programu za rehabilitaciju (231-233). Postoje ključne vremenske tačke kada je možda to najbolje odraditi: (a) prilikom dijagnoze; (b) nakon hospitalizacije zbog pogoršanja; i (c) kada se ustanovi da se simptomi progresivno pogoršavaju.

Pacijentima treba ponuditi program održavanja, budući da se korisni efekti vremenom smanjuju ako se aktivnost i druga pozitivno prilagođavajuća ponašanja ne nastave. Ako se primjeti pogoršanje fizičkog ili funkcionalnog zdravstvenog stanja, godinu ili više nakon poboljšanja u odnosu na početni program plućne rehabilitacije, moguće je uputiti pacijenta na dodatnu rehabilitaciju.

Komponente plućne rehabilitacije mogu se razlikovati, ali najbolji efekat izvođenja programa uključuje: nadgledani trening, prestanak pušenja; savjetovanje o ishrani; edukacija.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) „Rehabilitacija 2030: poziv na akciju“ (234), navodi da je to presudno za postizanje cilja : „dobro zdravlje i dobrobit“. Ipak su potrebna istraživanja kako bi se razvila kulturološki odgovarajuća plućna rehabilitacija u zemljama sa niskim i srednjim ekonomskim statusom; programi će se vjerovatno razlikovati u kulturama i zemljama.

### Fizička aktivnost

Tamo gdje je to moguće, preferira se vježbanje izdržljivosti do 60-80% maksimalnog rada ili brzine otkucaja srca (235) ili prema Borgovo skali za dispneju ili umor, bodovana od 4 do 6 (umjereni do ozbiljno) (236). Trening izdržljivosti može se izvesti bilo kroz kontinuirane ili intervalne programe vježbanja.

Fizički trening može se poboljšati terapijom bronhodilatatora (237), jer i LAMA i LABA imaju pozitivne efekte na dinamičnu hiperinflaciju i boljem podnošenju fizičke aktivnosti. Vježbanje gornjih ekstremiteta poboljšava snagu i izdržljivost ruku, a rezultira i poboljšanim funkcionalnim kapacitetima za aktivnost gornjih ekstremiteta. Vježbanje se može poboljšati i treningom vibracija cijelog tijela.

Inspiratori trening povećava snagu inspiratornih mišića (238), ali to dosljedno ne znači bolju performancu, smanjenu dispneju ili poboljšanje kvaliteta života, kada se doda sveobuhvatnom program plućne rehabilitacije.

### Procjena i praćenje

Procjena treba da obuhvati:

- Anamnezu i fizički pregled
- Merenje post-bronhodilatatorne spirometrije
- Procjenu sposobnosti vježbanja
- Mjerenje zdravstvenog stanja i uticaj otežanog disanja
- Procjena snage inspiratornih i ekspiratornih mišića i snage donjih ekstremiteta kod pacijenata koji pate od gubitka mišićne mase.

► Rasprava o pojedinačnim ciljevima i očekivanjima pacijenta

Prve dvije procjene važne su za utvrđivanje prikladnosti ulaska u program i početnog stanja, ali se ne koriste u procjeni ishoda.

Tolerancija na vježbanje se može procijeniti ergometrijom ili vježbom za trčanje uz mjerjenje niza fizioloških karakteristika, uključujući maksimalnu potrošnju kiseonika, maksimalni broj otkucaja srca i maksimalno izvedeni rad. Standardizovani testovi hodanja (npr. test 6- minutnog hoda) korisni su u kliničkoj praksi. Šatljivi testovi pružaju potpunije informacije i jednostavniji su za izvođenje od testa na traci (239). Testovi hodanja zahtijevaju najmanje jedno vježbanje prije nego što se podaci mogu protumačiti.

Važno je ne ograničavati procjenu samo na ove testove, već prikupiti informacije, do kraja programa o krajnjem cilju svakom pacijentu, kao što su njihova željena postignuća u poslu, kući i slobodnom vremenu. Na raspolaganju je nekoliko detaljnih upitnika za procjenu zdravstvenog stanja, uključujući i neke posebno dizajnirane za pacijente sa respiratornim bolestima. Zdravstveno stanje se također može procijeniti generičkim instrumentima, iako su oni manje osjetljivi na promjene od upitnika specifičnih za bolesti kao što su CAT™, CRQ ili SGRQ.

CAT – COPD Assessment Test

SGRQ – Sent George's Respiratory Questionnaire

“Bolnička skala anksioznosti i depresije” (HADS) (240) i “Procjena primarne njege mentalnog poremećaja” (PRIME-MD) (241) su upitnici koji su korišteni za identifikacije i liječenja anksioznih i depresivnih pacijenata.

Umirući pacijenti i palijativna njega

Cilj palijativne njege je da se olakša patnja pacijenata i njihovih porodica, sveobuhvatnom procjenom i liječenjem fizičkih, psihosocijalnih i duševnih simptoma koje pacijenti doživljavaju.

Kliničari bi trebali razviti i primijeniti metode kako bi pomogli pacijentima i njihovim porodicama da donosu adekvatan izbor za njegu koja je u skladu sa potrebama pacijenata. Jednostavni pristupi koji olakšavaju ovakve razgovore mogu pomoći u poboljšanju kvaliteta komunikacije od strane pacijenata (242).

Ishrana. Za neuhranjene bolesnike sa HOBP-om preporučuje se dodatak ishrani.

Vakcinacija. Vakcinacija protiv gripe preporučuje se svim bolesnicima sa HOBP-om (243).

Pneumokokna vakcinacija, PCV13 i PPSV23, preporučuje se svim pacijentima starijim od 65 godina. PPSV23 se takođe preporučuje mlađim bolesnicima sa značajnim komorbiditetima, uključujući hroničnu bolest srca ili pluća.

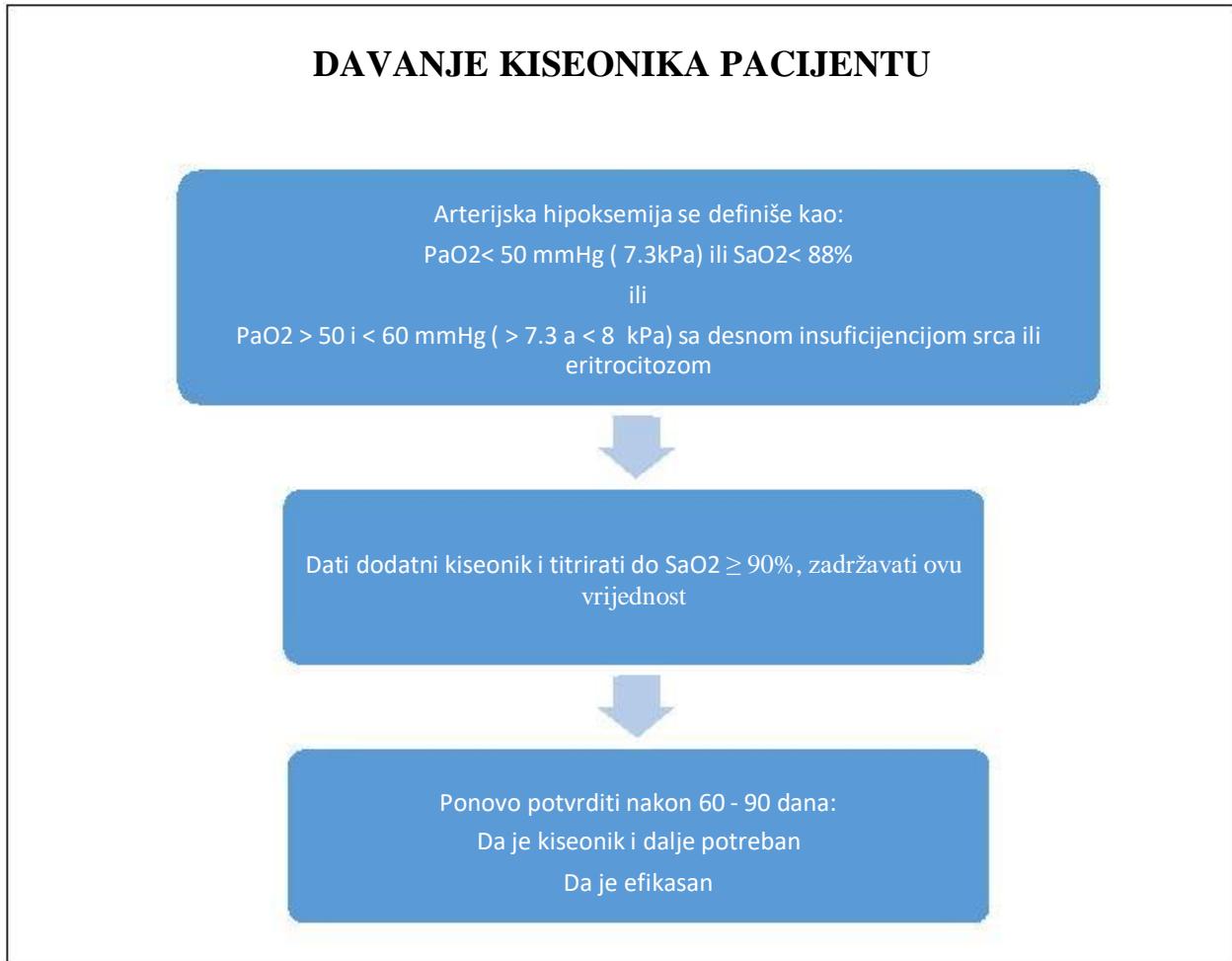
### Terapija kiseonikom

Dugotrajna terapija kiseonikom je indicirana za stabilne pacijente koji imaju:

- $\text{PaO}_2 \leq 7,3 \text{ kPa}$  (55 mmHg) ili  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$ , sa ili bez hiperkapnije potvrđene dva puta u periodu od tri nedelje; ili
- $\text{PaO}_2$  između 7,3 kPa (55 mmHg) i 8,0 kPa (60 mmHg), ili  $\text{SaO}_2$  od 88%, ako postoje dokazi o plućnoj hipertenziji, periferni edem koji ukazuje na kongestivnu insuficijenciju srca ili policitemiju (hematokrit > 55%).

Kad se pacijent stavi na dugotrajnu terapiju kiseonikom (LTOT), pacijenta treba ponovno pregledati 60 do 90 dana nakon terapije, ponovnim mjerenjem gasova arterijske krvi (ABG) ili saturacije kiseonikom.

Odgovarajući algoritam za propisivanje kiseonika bolesnicima sa HOBP:



### Ventilacija

NIV (neinvazivna ventilacija) se povremeno koristi kod pacijenata sa stabilnim i vrlo teškim oblikom HOBP (244). NIV se može smatrati korisnim u određenoj grupi bolesnika, posebno kod onih sa izraženom dnevnom hiperkapnjom i nedavnom hospitalizacijom. Međutim, u bolesnika sa HOBP i opstruktivnom apnejom tokom spavanja postoje jasne indikacije za kontinuirani pozitivni pritisak disajnih puteva (CPAP) (245).

### Interventna bronhoskopija i hiruški zahvati

- U odabranih bolesnika sa heterogenim ili homogenim emfizemom i značajnom hiperinflacijom mogu se uzeti u obzir bronhoskopske ili hiruške intervencije (npr. endobronhijalna jednosmjerna valvula, plućna zavojnica ili termička ablacija) (246). Neke od ovih terapija (ablacija i zavojnice pluća) nisu prisutne u mnogim zemljama.
- Kod odabranih bolesnika sa velikom bulom može se uzeti u obzir hirurška bulektomija.
- U bolesnika sa vrlo teškim oblikom HOBP i bez relevantnih kontraindikacija može se uzeti u obzir i transplantacija pluća.

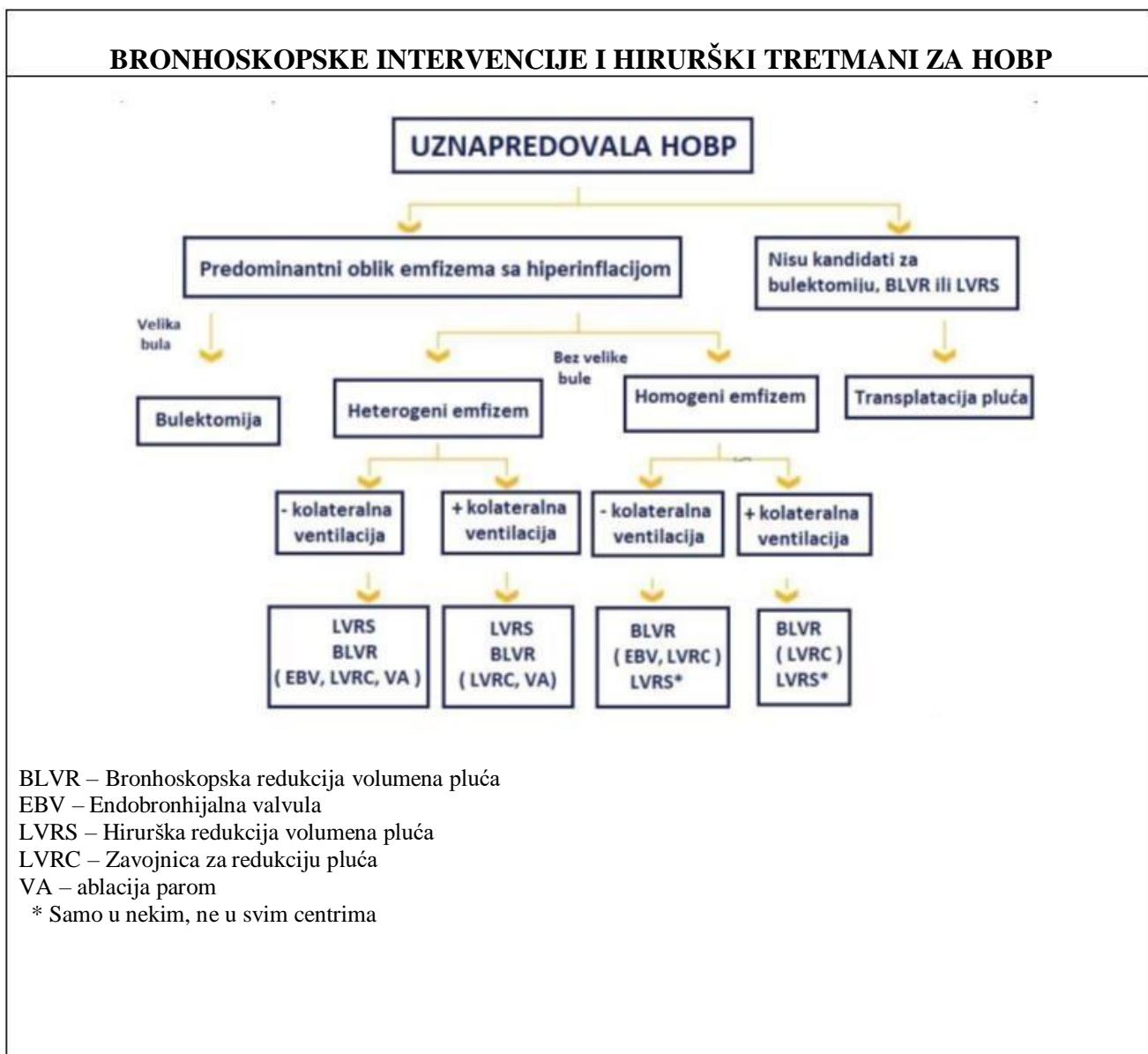
Koja će se bronhoskopska intervencija (endobronhijalne valvule, postavljanje zavojnice ili termička ablacija) ili hirurška resekcije (operacija smanjenja volumena pluća, LVRS) uzeti u obzir za liječenje hiperinflacije kod emfizematoznog pacijenta zavisi od brojnih faktora. To se prije svega odnosi na: opseg i obrazac emfizema utvrđenih na HRCT-u; prisustvo interlobarne kolateralne ventilacije, mjereno integritetom pukotine na HRCT ili fiziološkom procjenom (endoskopska okluzija balona i procjena protoka); regionalna dostupnost različitih terapija za kliničku njegu, lokalno znanje u obavljanju postupaka. Terapija ablacije parom je jedina terapija za smanjenje pluća za koju se navodi da se uspješno sprovodi na segmentalnom, a ne na lobarnom nivou (247).

U bolesnika sa prisustvom integrativne fisure ili nedostatkom interlobarne kolateralne ventilacije na osnovu fiziološke procjene – endobronhijalne valvule, liječenje zavojnicama pluća, terapija ablacijom pare ili LVRS mogu biti korisni.

U bolesnika sa nedostatkom integrativne pukotine ili prisustvom interlobarne kolateralne ventilacije, može se izvesti ablacija parom, terapija zavojnicama pluća ili LVRS, ali terapija endobronhijalnom valvulom nije korisna. Pacijenti sa heterogenim emfizemom gornjeg režnja mogu biti kandidati za pristup LVRS ili bronhoskopskoj redukciji pluća. Prisutnost interlobarne kolateralne ventilacije isključila bi primjenu terapije endobronhijalnom valvulom, ali terapija ablacije parom mogu se uzeti u obzir zajedno sa LVRS-om. Pacijenti sa homogenim emfizemom se ne smatraju rutinskim kandidatima za LVRS u većini centara, međutim, bronhoskopsko smanjenje pluća može biti uspješno primjenom endobronhijalne valvule, ablacije parom ili

zavojnicama. Opće je prisustvo interlobarne kolateralne ventilacije važno za odabir endobronhijalne valvule kao intervencije prvog izbora.

Faktori za transplantaciju pluća uključuju uznapredovalu HOBP, BODE indeks od 5 do 6, PCO<sub>2</sub>> 50 mmHg ili 6,6 kPa i / ili PaO<sub>2</sub> <60 mmHg ili 8,0 kPa, i FEV1 <25% od predviđene vrijednosti (248). Preporučeni kriterijumi za listu kandidata uključuju jedan od sljedećeg: BODE indeks> 7, FEV1 <15-20 %, tri ili više ozbiljnih pogoršanja tokom prethodne godine, jedno ozbiljno pogoršanje sa akutnom hiperkapničnom respiratornom insuficijencijom ili umjerene do teške plućne hipertenzije. Algoritam koji prikazuje pregled različitih intervencija:



## **4. PRAĆENJE PACIJENATA SA HOBP**

Rutinsko praćenje bolesnika sa HOBP je neophodno. Funkcija pluća se vremenom može pogoršati, čak i uz najbolju dostupnu njegu. Simptomi, egzacerbacije i ograničavanje protoka vazduha treba pratiti kako bi se utvrdilo kada treba modifikovati liječenje i identifikovati bilo kakve komplikacije i / ili prateće bolesti koje se mogu razviti.

### **4.1. Praćenje napredovanja bolesti i razvoja komplikacija i / ili komorbiditeta**

Pad FEV<sub>1</sub> može se pratiti spirometrijom koja se vrši najmanje jednom godišnje kako bi se identifikovali pacijenti sa pogoršanjem plućne funkcije, mada i drugi parametri funkcije pluća koji upućuju na hiperinflaciju i poremećenu razmjenu gasova mogu biti korisni.

Funkcionalni kapacitet mjeren testom hodanja (6-minutni test hodanja ili šatl test) pruža dodatne informacije o prognozi (249,250). Mjerenje oksigenacije u mirovanju može pomoći u identifikovanju pacijenata koji će imati koristi od terapije kiseonikom, sa ciljem poboljšanja simptoma i preživljavanja kod osoba sa teškom hipoksemijom u mirovanju.

Simptomi. Pri svakoj posjeti treba sakupljati podatke o simptomima, uključujući kašalj i sputum, otežano disanje, umor, ograničenje aktivnosti i poremećaje spavanja. Mogu se koristiti i upitnici kao što je test procjene HOBP (CAT) (251).

Egzacerbacije. Treba pratiti učestalost, ozbiljnost, vrstu i vjerovatne uzroke svih pogoršanja. Treba uzeti u obzir volumen sputuma i prisustvo ili odsustvo gnojnog sputuma. Važno je ispitivanje i odgovora na prethodno liječenje, telefonske pozive za pomoć i korištenje službe hitne pomoći. Hospitalizacije trebaju biti dokumentovane, uključujući ustanovu, trajanje boravka i upotrebu mehaničke ventilacije.

Ako se simptomi jasno pogoršaju, može se uraditi i snimak pluća. Kada je prisutan gnojni sputum, bolesnike treba ispitati i na prisustvo bronhiekstazije.

Status pušenja. Prilikom svake posjete treba utvrditi trenutni status pušenja i izloženost dimu, nakon čega slijede odgovarajuće mjere.

Komorbiditeti

Oni simptomi koji mogu ukazati na pogoršanje ili razvoj nekog drugog komorbidnog stanja, kao što su opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, kongestivno zatajenje srca, ishemiska bolest srca itd., treba započeti sa njihovim liječenjem. Zbog toga se preporučuje praćenje stanja uključujući srčani zastoj, ishemisku bolest srca, aritmije, osteoporozu, depresiju / anksioznost i rak pluća.

#### **4.2. Hirurške intervencije kod pacijenta sa HOBP-om**

Opšte. Postoperativne plućne komplikacije jednako su važne i česte kao i postoperativne srčane komplikacije i samim tim su ključna komponenta povećanog rizika koji predstavlja operacija kod pacijenata sa HOBP. Ključni faktori koji mogu doprinijeti riziku, uključuju pušenje, loše opšte zdravstveno stanje, starost i gojaznost. Sveobuhvatna definicija postoperativnih plućnih komplikacija trebala bi uključiti samo velike plućne respiratorne komplikacije, naime plućne infekcije, atelektazu i / ili povećano ograničenje protoka vazduha, što sve ukupno dovodi do akutne respiratorne insuficijencije i egzacerbacije HOBP.

Povećani rizik od postoperativnih plućnih komplikacija kod pacijenata sa HOBP može varirati u zavisnosti od težine HOBP, iako je mjesto hirurškog zahvata najvažniji faktor rizika, koji se povećava kako se incizija približava dijafragmi (252). Većina izvještaja zaključuje da epiduralna ili spinalna anestezija ima niži rizik od opšte anestezije, mada rezultati nisu u potpunosti jednaki. Neke studije sprovedene na pacijentima koji se podvrgavaju neadekvatnim bronhoskopskim postupcima zabilježile su stopu akutne egzacerbacije čak 8,4% (253). Ovi podaci ukazuju da intubacija i / ili jednostavna manipulacija disajnim putevima mogu povećati rizik od pogoršanja kod određenih pacijenata sa HOBP.

Da bi se spriječio nastanak plućnih komplikacija, bolesnici sa stabilnim oblikom HOBP, koji imaju kliničke simptome i / ili imaju ograničenu sposobnost vježbanja, trebali bi se intenzivno liječiti medicinski prije operacije.

Prisutnost komorbidnih stanja, posebno srčanih abnormalnosti, treba takođe liječiti prije bilo kakve velike hirurške intervencije.

Resekcija pluća. Za resekciju pluća trebalo bi pažljivo utvrditi faktore rizika pažljivom anamnezom, uključujući fizički pregled, radiografiju grudnog koša i testove plućne funkcije. Iako je vrijednost testova plućne funkcije i dalje sporna, postoji konsenzus da bi svi kandidati sa HOBP,

za resekciju pluća trebali proći kompletnu obradu, uključujući spirometriju sa bronhodilatatornim odgovorom, statički volumen pluća, difuzijski kapacitet i vrijednost gasova arterijske krvi u mirovanju. Bolesnike sa HOBP koji su pod visokim rizikom za hirurške komplikacije, zbog lošeg rada pluća, trebali bi testirati sa dodatnim testovima, na primjer, testove regionalne distribucije perfuzije i sposobnosti vježbanja (254,255).

Rizik od postoperativnih komplikacija od resekcije pluća povećava se u bolesnika sa smanjenom plućnom funkcijom (FEV1 ili DLCO <30-40% od predviđenih vrijednosti) ili kapacitetom vježbanja (maksimum VO<sub>2</sub> <10 ml / kg / min ili predviđeno 35%). Konačna odluka za započinjanje operacije trebala bi se donijeti nakon razgovora sa hirurgom, pilmologom, ljekarom primarne zdravstvene zaštite i pacijentom. Hirurški zahvat treba odgoditi ako dođe do pogoršanja.

## 5. LIJEČENJE EGZACERBACIJA

Egzacerbacija HOBP se definiše kao akutni događaj koji se manifestuje pogoršanjem pacijentovih respiratornih simptoma koji su izvan normalnih dnevnih varijacija i zahtjevaju promjenu korištenih lijekova. Najbolji pokazatelj povećanja učestalosti egzacerbacija (dvije ili više tokom godine) jeste anamneza ranije tretiranih egzacerbacija koje povećavaju ograničenje protoka vazduha kroz disajne puteve. Pogoršanje HOBP može biti uzrokovano zbog više faktora. Najčešći uzroci su infekcije disajnih puteva. Cilj liječenja egzacerbacija HOBP je minimiziranje negativnog uticaja pogoršanja, kako bi se spriječili naknadni događaji.

Inhalacijski beta 2-agonisti sa kratkim djelovanjem, sa ili bez antiholinergika kratkog djelovanja preporučuje se kao početna terapija za liječenje akutnog pogoršanja.

Terapiju održavanja bronhodilatatorima dugog djelovanja treba započeti prije otpusta iz bolnice.

Sistemski kortikosteroidi mogu poboljšati rad pluća (FEV1), oksigenaciju i skratiti vrijeme oporavka i trajanje hospitalizacije. Trajanje terapije ne smije biti duže od 5-7 dana.

Antibiotici, kada je naznačeno, mogu skratiti vrijeme oporavka, smanjiti rizik od ranog recidiva, i trajanje hospitalizacije. Trajanje terapije treba biti 5-7 dana.

Metilksantini se ne preporučuju zbog neželjenih efekata.

Neinvazivna mehanička ventilacija trebala bi biti prvi način ventilacije koja se koristi kod bolesnika sa HOBP, sa akutnom respiratornom insuficijencijom i da nemaju apsolutnu kontraindikaciju, jer poboljšava razmjenu gasova, smanjuje rad disanja i potrebu za intubacijom, smanjuje trajanje hospitalizacije i poboljšava preživljavanje.

Nakon pogoršanja treba pokrenuti odgovarajuće mjere za sprečavanje egzacerbacije.

Egzacerbacije HOBP su složeni događaji koji se obično povezuju sa povećanom inflamacijom disajnih puteva, povećanom produkcijom sluzi i izraženim zadržavanjem gasova. Te promjene doprinose povećanoj dispneji koja je ključni simptom pogoršanja. Ostali simptomi uključuju purulentan sputum i njegov volumen, zajedno sa pojačanim kašljem i kihanjem. Kako su druge prateće bolesti koje mogu pogoršati respiratorne simptome, uobičajene kod bolesnika sa HOBP, treba razmotriti kliničku procjenu da se isključe različite dijagnoze prije dijagnoze pogoršanja HOBP.

## **DIFERENCIJALANA DIJAGNOZA EGZACERBACIJE HOBP**

### **PNEUMONIJA**

Uraditi radiografiju grudnog koša

Provjeriti C-reaktivan protein i/ili prokalcitonin

### **PNEUMOTORAKS**

Uraditi radiografiju ili ultrazvuk

### **PLEURALNA EFUZIJA**

Uraditi radiografiju ili ultrazvuk

### **PLUĆNA EMBOLIJA**

Uraditi D dimere i/ili dopler sonografiju donjih ekstremiteta

Uraditi tomografiju – protokol za plućnu emboliju

### **PLUĆNI EDEM ZBOG BOLESTI SRCA**

Elektrokardiogram i ultrazvuk srca

Srčani enzimi

### **ARITMIJE – atrijalna fibrilacija/ flater**

Elektrokardiogram

Podjela egzacerbacije:

- Blaga (liječi se samo bronhodilatatorima kratkog djelovanja)
- Umjerena (liječena bronhodilatatorima kratkog djelovanja plus antibioticima i / ili oralnim kortikosteroidima) ili
- Teška (pacijentu je potrebna hospitalizacija ili posjeta hitnoj službi). Mogu biti i teška pogoršanja koja su povezana sa akutnim respiratornim zatajenjem.

Pacijenti sa HOBP moraju se edukovati o važnosti prepoznavanja simptoma egzacerbacije i kada trebaju potražiti profesionalnu zdravstvenu zaštitu.

Do egzacerbacija uglavnom dolazi zbog respiratorne virusne infekcije, iako bakterijske infekcije i faktori sredine, poput zagađenja i temperature mogu takođe pokrenuti i / ili pojačati pogoršanja.

Kratkoročno izlaganje sitnim česticama (PM2.5) povezano je sa povećanim hospitalizacijama i smrtnosti od HOBP (256-258). Najčešći izolovani virus je humani rinovirus (uzrok obične prehlade) i može se otkriti do nedelju dana nakon početka egzacerbacije. Kada su povezani sa virusnim infekcijama, egzacerbacije su često teže, traju duže i zahtjevaju veći broj hospitalizacija, kao što se vidi tokom zime.

Egzacerbacije mogu biti povezane sa povećanom produkcijom i purulentnim sputumom. Postoje i dokazi koji podržavaju koncept da se broj eozinofila povećava u disajnim putevima, plućima i krvi u značajnoj količini kod bolesnika sa HOBP. Nadalje, broj eozinofila raste zajedno sa neutrofilima i ostalim upalnim ćelijama tokom egzacerbacija kod dijela ispitanika sa pogoršanjem HOBP. Prisutnost eozinofila u sputumu povezana je sa osjetljivošću na virusnu infekciju. Prepostavlja se da upotreba sistemskih kortikosteroida može imati pozitivan efekat kod pogoršanja koja su povezana sa povećanjem sputuma ili povećanim brojem eozinofila u krvi, iako su potrebna veća prospективna ispitivanja za testiranje ove hipoteze. Tokom pogoršanja HOBP simptomi obično traju između 7 i 10 dana, ali nekad mogu trajati i duže. U 8 nedelji od početka pogoršanja 20% pacijenata se nije oporavilo.

Neki bolesnici sa HOBP su posebno osjetljivi na česte egzacerbacije (definisane kao dvije ili više tokom godine), a za ove bolesnike je dokazano da imaju lošije zdravstveno stanje u odnosu na

bolesnike sa rjeđim egzacerbacijama. Najbolji pokazatelj učestalosti egzacerbacija u budućnosti ostaje njihov broj u prethodnoj godini.

Ostali faktori koji su povezani sa povećanim rizikom od akutnih egzacerbacija i / ili težine pogoršanja uključuju povećanje odnosa dimenzije poprečnog presjeka između plućne arterije i aorte (tj. odnos > 1) (259), veći procenat emfizema ili debljine zida disajnih puteva, mjerenih CT snimkom grudnog koša i prisustvo hroničnog bronhitisa.

Vitamin D ima imunomodulirajuću ulogu i uključen je u patofiziologiju egzacerbacija. Kao i kod svih hroničnih bolesti, nivo vitamina D je niži kod oboljelih, nego kada su zdravi. Studije su pokazale da suplementacija kod osoba sa ozbiljnim nedostatkom rezultira smanjenjem broja epizoda za 50%, kao i brojem hospitalizacija (260). Zato se preporučuje da se svi pacijenti hospitalizovani zbog egzacerbacija uradi analiza vitamina D i ustanovi da li postoji ozbiljan nedostatak (<10 ng / ml ili <25 nM), nakon čega slijedi suplementacija, ako je to potrebno.

Više od 80% egzacerbacija liječi se ambulantno, farmakološkim terapijama, uključujući bronhodilatatore, kortikosteroide i antibiotike (261,262).

Potencijalne indikacije za procjenu potrebe za hospitalizacijom \*:

- Teški simptomi kao što su naglo pogoršanje dispneje u mirovanju, visoka brzina disanja, smanjena saturacija kiseonikom, konfuzija, pospanost.
- Akutna respiratorna insuficijencija
- Pojava novih znakova ( npr. cijanoza, periferni edemi )
- Neuspjeh početnog liječenja
- Prisustvo ozbiljnih komorbiditeta (srčana insuficijencija, novonastale aritmije..)
- Nedostatak kućne njege

\*Lokalni resursi se trebaju uzeti u obzir

Kad pacijenti sa pogoršanjem HOBP dođu u službu hitne pomoći, treba im se obezbjediti dodatni kiseonik, kao i adekvatna procjena, da li je stanje opasno po život i ako postoji povećan rad disanja ili poremećena razmjena gasova, potrebno je primjeniti neinvazivnu ventilaciju. U tom slučaju, dežurni ljekar bi trebao razmotriti prijem u bolnicu. U suprotnom, pacijent može biti smješten u

odjelu hitne pomoći. Pored farmakološke terapije, bolničko upravljanje egzacerbacijama uključuje i respiratornu podršku (terapija kiseonikom, ventilacija).

Upravljanje teškim, ali ne i po život opasnim pogoršanjima \*:

- Procijenite težinu simptoma, gasove u krvi, radiografiju grudnog koša.
- Davati dodatnu terapiju kiseonikom uz redovno dobijanje rezultata mjerena gasova arterijske krvi, gasova venske krvi i pulsne oksimetrije
- Bronhodilatatori:

Povećati dozu i/ili frekfencu kratkodjelujućih bronhodilatatora

Kombinovati kratkodjelujuće beta 2 agoniste i antiholinergike

Uzeti u obzir dugodjelujuće bronhodilatatore, kada pacijent postane stabilan

Koristiti nebulizator, kada je to potrebno

- Uzeti u obzir davanje oralnih kortikosteroida
- Uzeti u obzir davanje antibiotika ( oralno), kada postoje znaci bakterijske infekcije
- Uzeti u obzir korištenje neinvazivne mehaničke ventilacije
- U svakom trenutku:
  - Pratiti balans tečnosti
  - Uzeti u obzir davanje subkutano heparina ili visko molekularnog heparina, radi prevencije tromboembolija
  - Identifikovati i liječiti pridružena stanja ( npr. srčana insuficijencija, aritmije, plućna embolija )

\*Lokalni resursi se trebaju uzeti u obzir

Preporučuje se da u hospitalizvanih bolesnika, težina egzacerbacije bude zasnovana na kliničkim znacima pacijenta i preporučuje se sljedeća klasifikacija:

Bez respiratorne insuficijencije: frekvencija disanja: 20-30 udisaja u minuti; bez korištenja pomoćne respiratorne muskulature; nema promjena u mentalnom statusu; hipoksemija poboljšana dodatnim kiseonikom, putem Venturi maske od 28-35% inspirisanog kiseonika ( $\text{FiO}_2$ ); nema povećanja  $\text{PaCO}_2$ .

Akutna respiratorna insuficijencija – životno neugrožavajuće: frekvencija disanja: > 30 udisaja u minuti; korištenje pomoćne respiratorne muskulature; nema promjene u mentalnom statusu; hipoksemija poboljšana sa dodatnim kiseonikom preko Venturi maske od 24 - 35% FiO<sub>2</sub>; hiperkapnija tj. PaCO<sub>2</sub> je porastao u poređenju sa početnom vrijednostima ili je povišen 50-60 mmHg.

Akutna respiratorna insuficijencija - opasno po život: frekvencija disanja: > 30 udisaja u minuti; korištenje pomoćne respiratorne muskulature; prisutne akutne promjene mentalnog statusa; hipoksemija nije poboljšana dodatnim kiseonikom preko Venturi maske ili zahtijeva FiO<sub>2</sub>> 40%; hiperkarpnija, tj. PaCO<sub>2</sub> je porastao u poređenju sa početnom vrijednosti ili je povišen > 60 mmHg ili sa prisustvom acidoze (pH ≤ 7,25).

Dugoročna prognoza nakon hospitalizacije je loša, sa petogodišnjom stopom smrtnosti od oko 50% (263). Faktori koji su povezani sa lošim ishodom uključuju, starije životno doba, niži BMI, komorbiditete (npr. kardiovaskularne bolesti ili rak pluća), prethodne hospitalizacije zbog egzacerbacija i potreba za dugotrajnom terapijom kiseonikom. Pacijenti sa težim respiratornim simptoma, lošijim kvalitetom života, lošijom funkcijom pluća, manjom sposobnošću vježbanja i zadebljalim zidovima bronhija na CT-skeniranju su takođe izloženi povećanom riziku od smrtnosti nakon akutne egzacerbacije. Rizik od smrti može se povećati za vrijeme hladnog vremena.

## 5.1. Farmakološki tretman

Tri klase lijekova koji se najčešće koriste kod pogoršanja HOBP jesu bronhodilatatori, kortikosteroidi i antibiotici.

Bronhodilatatori. Iako ne postoje kvalitetni dokazi iz randomiziranih kliničkih studija, preporučuje se da inhalacioni beta<sub>2</sub>-agonisti sa kratkim djelovanjem, sa ili bez kratkodjelujućih antiholinergika predstavljaju početnu terapiju za akutno liječenje pogoršanja HOBP (264,265). Nema razlike u FEV<sub>1</sub> primjenom bronhodilatatora kratkog djelovanja, bilo pomoću metriranog doznog inhalera (MDI) (sa ili bez odstojnog uređaja) ili nebulizatora. Iako ne postoje kliničke studije koje bi procijenile upotrebu inhaliranih bronhodilatatora dugog djelovanja (bilo beta-agonista ili antiholinergika ili kombinacija) sa ili bez inhaliranih kortikosteroida tokom pogoršanja, preporučuje se da se nastavi sa tim liječenjem ili da se započne prije otpusta iz bolnice. Intravenski metilksantine (teofilin ili aminofilin) ne preporučuju se zbog neželjenih efekata. Ako je odabran

nebulizator kao način primjene bronhodilatatora, poželjna je nebulizacija sa vazduhom, a ne kiseonikom u akutnim egzacerbacijama HOBP, kako bi se izbjegao potencijalni rizik od povećanja PaCO<sub>2</sub>.

**Glukokortikoidi.** Podaci iz studija pokazuju da sistemski glukokortikoidi kod pogoršanja HOBP skraćuju vrijeme oporavka i poboljšavaju rad pluća (FEV1). Oni takođe poboljšavaju oksigenaciju, rizik od ranog recidiva, neuspjeha liječenja i dužine hospitalizacije. Preporučuje se da doza bude 40 mg prednizona dnevno tokom 5 dana. Jedno opservacijsko istraživanje je ukazalo da je primjena oralnih kortikosteroida povezana sa povećanim rizikom od upale pluća i smrtnosti. Terapija oralnim prednizolonom podjednako je efikasna kao i intravenska primjena. Monoterapija inhalacijskog budesonida može biti pogodna alternativa za liječenje egzacerbacija kod nekih bolesnika i daje slične prednosti kao intravenski metilprednizolon, iako izbor između ove dve opcije može da zavisi od problema lokalnih troškova. Kombinovana terapija sa ICS / LABA tokom 10 dana mogla bi biti povezana sa smanjenjem egzacerbacija, posebno u bolesnika sa teškim oblikom bolesti. Čak i kratkotrajne primjene kortikosteroida povezane su sa naknadnim povećanim rizikom od upale pluća, sepse i smrti, pa upotrebu treba ograničiti na pacijente sa značajnim pogoršanjima. Nedavna istraživanja ukazuju da su glukokortikoidi možda manje efikasni za liječenje akutnih pogoršanja HOBP kod pacijenata sa nižim nivoima eozinofila u krvi i to treba dodatno istražiti.

**Antibiotici.** Upotreba antibiotika u egzacerbacijama ostaje kontroverzna. Postoje dokazi koji podržavaju upotrebu antibiotika u egzacerbacijama kod pacijenta koji imaju kliničke znakove bakterijske infekcije, npr., pojačan purulentan sputum. Potrebno je analizirati boju sputuma (bijel, bistar, purulentan) koja sigurno može regulisati i uticati na terapiju antibioticima i tako izbjeći neželjene efekte. Sa druge strane, purulentan sputum ima 94,4% osjetljivosti i 52% specifičnosti za bakterijsku infekciju , što ukazuje na uzročno-posljedičnu vezu (266).

Pregled placebo kontrolisanih studija pokazao je da antibiotici smanjuju rizik od kratkotrajne smrtnosti za 77%, neuspjeha u liječenju za 53% i pojave purulentnog sputuma za 44% (267). U nedavnim studijama dodavanje doksiciklina oralnom kortikosteroidu u ambulantno liječenih bolesnika, nije imalo uticaja na produženje vremenskog perioda do sledeće egzacerbacije. U ambulantnim uslovima, kulture sputuma nisu izvodljive, jer traju najmanje dva dana i često ne daju pouzdane rezultate iz tehničkih razloga.

Nekoliko biomarkera infekcije disajnih puteva proučava se kod pogoršanja HOBP. Ranije studije C-reaktivnog proteina (CRP) pokazale su kontradiktorne rezultate. Međutim nedavni podaci pokazuju da se upotreba antibiotika može sigurno smanjiti sa 77,4% na 47,7% kada je CRP nizak.

Drugi biomarker koji je ispitan je prokalcitonin, marker koji je specifičniji za bakterijske infekcije i koji može biti koristan u odluci o korištenju antibiotika (268), ali ovaj test je skup i nedostupan. Nekoliko studija je ukazalo da tretman antibioticima vođen prokalcitoninom smanjuje izloženost antibioticima i pojavi neželjenih efekata sa istom kliničkom efikasnošću. Nedavna meta-analiza dostupnih kliničkih studija ukazala je da su protokoli zasnovani na prokalcitoninu povezani sa znatno smanjenim propisivanjem antibiotika i ukupnoj izloženosti antibioticima, bez uticaja na kliničke ishode (npr. stopa neuspjeha u liječenju, dužina boravka u bolnici, smrtnost). Međutim, kvaliteta ovog dokaza je niska do umerena, zbog metodoloških ograničenja i manjeg broja ukupne populacije u istraživanjima. Protokoli zasnovani na prokalcitoninu mogu biti klinički efikasni; međutim, potrebna su dodatna ispitivanja sa rigoroznom metodologijom. U nedavnim istraživanjima bolesnika sa egzacerbacijama, koji su liječeni, prema algoritmu zasnovanom na prokalcitoninu za pokretanje ili zaustavljanje antibiotika, imali su veću stopu smrtnosti u poređenju sa onima koji su primali standardni režim antibiotika. Ukratko, antibiotici se trebaju davati pacijentima sa egzacerbacijama HOBP koji imaju tri osnovna simptoma: povećanje dispneje, povećanje volumena sputuma i prisustvo purulentnog sputuma; imaju dva simptoma – i ako je prisustvo purulentnog sputuma jedan od ta dva simptoma; ili ako zahtijevaju mehaničku ventilaciju (invazivnu ili neinvazivnu). Preporučena dužina terapije antibioticima je 5-7 dana.

Obično je početni empirijski tretman sa aminopenicilinom sa klavulanskom kiselinom, makrolidom ili tetraciklinom. U bolesnika sa čestim egzacerbacijama, ozbiljnim ograničenjima protoka vazduha i / ili egzacerbacijama kojima je potrebna mehanička ventilacija, potrebno uraditi kulturu sputuma ili drugog materijala iz pluća za gram negativne bakterije (npr. vrste *Pseudomonas*) ili otporne patogene koji nisu osjetljivi na gore pomenute antibiotike.

Način primjene (oralno ili intravenski) zavisi od stanja pacijenta i farmakokinetike antibiotika, mada je poželjno da se antibiotici daju oralno. Poboljšanje dispneje i prestanak purulentnog sputuma ukazuju na klinički uspjeh.

Potrebno je istovremeno pratiti stanje pacijenta, potrebu za davanjem diuretika, antikoagulantne terapije i liječenje komorbiditeta.

U svakom trenutku trebalo bi uticati na pacijente da prestanu da puše. S obzirom da su hospitalizovani pacijenti u povećanom riziku od duboke venske tromboze i posledično plućne embolije, potrebno je uspostaviti profilaktičke mjere za tromboemboliju.

## 5.2. Respiratorna podrška

Terapija kiseonikom. To je ključna komponenta bolničkog liječenja. Potrebno ga je davati kako bi se poboljšala hipoksemija pacijenta sa ciljanom saturacijom od 88-92% (269). Gasovi u krvi trebaju se često provjeravati kako bi se osigurala zadovoljavajuća oksigenacija bez zadržavanja ugljen dioksida i / ili pogoršanja acidoze. Nedavno istraživanje je pokazalo da su gasovi venske krvi za procjenu nivoa bikarbonata i pH precizniji u poređenju sa gasovima arterijske krvi, ali za ovo su ipak potrebna dodatna istraživanja. Venturi maske (uređaji sa velikim protokom) nude tačniju isporuku kiseonika, za razliku od nazalne primjene.

Terapija sa visokim protokom kiseonika (HFO) uključuje nazalnu isporuku zagrijanog i vlažnog kiseonika putem posebnih uređaja (npr. Vapotherm®, Comfort Flo® ili Optiflow®) brzinom do 8 L / min kod dojenčadi i do 60 L / min u odraslih (270). U bolesnika sa akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom, HFO može biti alternativa standardnoj terapiji kiseonikom ili neinvazivnoj ventilaciji sa pozitivnim pritiskom. U opservacijskim studijama HFO je povezan sa smanjenom brzinom disanja, smanjenim radom disanja, poboljšanom razmjenom gasova, poboljšanim volumenom pluća, dinamičnom usklađenošću, transpulmonalnim pritiscima i homogenošću. Sve ove fiziološke prednosti mogu pozitivno poboljšati oksigenaciju i klinički ishod. Ipak su potrebna dobro osmišljena, randomizirana, višecentrična ispitivanja kako bi se proučili efekti HFO-a u oba stanja (akutna i hronična hipoksemička / hiperkapnična respiratorna insuficijencija) kod pacijenata sa HOBP-om.

Ventilacijska podrška. Ventilacija može biti pružena ili neinvazivnom (nazalna ili facijalna maska) ili invazivnom (oro-trachealna cijev ili traheostoma) ventilacijom.

Indikacije za prijem na odjel intenzivne njegе \*:

- Teška dispneja, koja ne reaguje na primjenu standardne terapije
- Promjena mentalnog statusa ( konfuzija, letargija, koma)

- Perzistentna ili pogoršavajuća hipoksemija (  $\text{PaO}_2 < 5.3 \text{ kPa}$  ili  $40 \text{ mmHg}$  ) i/ili teška / pogoršavajuća respiratorna acidozna (  $\text{pH} < 7.25$  ) uprkos primjeni kiseonika i neinvazivne ventilacije
- Potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom
- Hemodinamska nestabilnost – potreba za vazopresorima

\*Lokalni resursi se trebaju uzeti u obzir

Neinvazivna mehanička ventilacija. Upotreba neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) je poželjnija u odnosu na invazivnu ventilaciju (intubacija i ventilacija pod pozitivnim pritiskom) kao početni način ventilacije za liječenje akutne respiratorne insuficijencije u bolesnika hospitaliziranih zbog akutnih pogoršanja HOBP. NIV je proučavan u studijama koji pokazuju uspješnost od 80-85% (271-275). Pokazano je da NIV poboljšava oksigenaciju i akutnu respiratornu acidozu, tj. NIV povećava pH i smanjuje  $\text{PaCO}_2$ . NIV takođe smanjuje brzinu disanja, rad disanja i jačinu daha, ali smanjuje i komplikacije poput pneumonije, povezane sa ventilacijom i dužine hospitalizacije. Što je još važnije, smrtnost i intubacija se smanjuju ovom intervencijom. Nakon što se stanje pacijenta poboljša i kada mogu disati najmanje 4 sata bez pomoći, NIV se može direktno prekinuti bez potrebe za fazom „odvikavanja“. Indikacije za neinvazivnu ventilaciju:

- Respiratorna acidozna (  $\text{PaCO}_2 \geq 6 \text{ kPa}$  ili  $45 \text{ mmHg}$  i  $\text{pH} \leq 7.35$  )
- Teška dispneja sa kliničkim znakovima koji ukazuju na zamor respiratornih mišića, pojačan rad disanja ili oboje, kao i korištenje pomoćne respiratorne muskulature, paradoksalno pomjeranje abdomena i uvlačenje interkostalnih prostora.
- Perzistentna hipoksemija, koja ne reaguje na terapiju kiseonikom

Invazivna mehanička ventilacija. Kod pacijenata kod kojih ne djeluje neinvazivna mehanička ventilacija, potrebna je primjena invazivne ventilacije kod koje su morbiditet, dužina hospitalizacije i smrtnost veći. Glavne opasnosti uključuju rizik od pneumonije uzrokovane ventilacijom (posebno kada preovladavaju multirezistentni organizmi), barotrauma i volutrauma, te rizik od traheostomije i posljedično dugotrajne ventilacije.

Indikacije za invazivnu ventilaciju:

- Nemogućnost tolerancije neinvazivne mehaničke ventilacije ili njen neuspjeh
- Prisustvo infarkta miokarda
- Smanjena svijest, psihomotorna agitacija koja je neadekvatno kontrolisana sedativima
- Prisustvo aspiracije, perzistentnog povraćanja
- Nemogućnost uklanjanja respiratornog sekreta
- Teška hemodinamska nestabilnost, bez odgovora na tečnost i vazoaktivne lijekove
- Teške supraventrikularne i ventrikularne aritmije
- Po život opasna hipoksemija kod pacijenata koji ne mogu podnijeti NIV.

#### Otpust iz bolnice i praćenje pacijenata

Smrtnost se odnosi na starost pacijenta, prisustvo respiratorne insuficijencije praćeno acidozom, potrebu za ventilacijskom podrškom i prateće bolesti uključujući anksioznost i depresiju.

Uvođenje njege nakon izlaska iz bolnice uključuje obrazovanje, adekvatno korištenje lijekova, nadzor i korekcija inhalatorne tehnike, procjene i liječenje komorbiditeta, rane rehabilitacije, telemonitoring i stalni kontakt sa pacijentima (276). Iako se sve ove mjere čine razumnim, nema dovoljno podataka da utiču pozitivno i malo je dokaza o korisnosti. Jedno nedavno istraživanje pokazalo je da telemonitoring nije promijenio stopu hospitalizacije ili egzacerbacije u pacijenta sa HOBP. Kad je god moguće, potrebno je preuzeti rano praćenje (u roku od mjesec dana) nakon izlaska iz bolnice. Oni koji ne prisustvuju ranom praćenju povećali su smrtnost od 90 dana. Ipak, rano praćenje omogućava pažljiv pregled terapije (a posebno potreba za dugoročnim liječenjem kiseonikom, procjena saturacije kiseonikom i arterijskim gasovima u krvi) i priliku za potrebne promjene u terapiji (antibioticima i steroidima).

Preporučuje se dodatno praćenje nakon tri mjeseca kako bi se osigurao povratak u stabilno kliničko stanje i omogućio pregled pacijentovih simptoma, plućne funkcije (spirometrijom) i gdje je to moguće, procjena prognoze korištenjem više sistema za ocjenjivanje, kao što je BODE (277). CT procjena radi utvrđivanja prisutnosti bronhiktazije i emfizema treba obaviti u bolesnika sa ponavlajućim egzacerbacijama / ili ili hospitalizacijama.

### **5.3. Prevencija egzacerbacija**

Nakon akutnog pogoršanja potrebno je započeti odgovarajuće mjere za sprečavanje daljih egzacerbacija.

| INTERVENCIJE KOJE SMANJUJU UČESTALOST EGZACERBACIJA KOD OBOLJELIH OD HOBP |                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| KLASA                                                                     | INTERVENCIJA                                                                         |
| Bronhodilatatori                                                          | - LABAs<br>- LAMAs<br>- LAMA + LABA                                                  |
| Kortikosteroidi                                                           | - LABA + ICS<br>- LABA + LAMA + ICS                                                  |
| Antiinflamatorni ( nesteridni lijekovi )                                  | - Roflumilast                                                                        |
| Antiinfektivni tretman                                                    | - Vakcinacija<br>- Dugoročna terapija makrolidima                                    |
| Mukoregulatori                                                            | - N - acetilcistein<br>- Karbocistein                                                |
| Druge intervencije                                                        | - Prestanak pušenja<br>- Rehabilitacija<br>- Redukcija volumena pluća<br>- Vitamin D |

## **6. ZAKLJUČAK**

Hronična opstruktivna bolest pluća je bolest koja se može spriječiti i liječiti, a koja se manifestuje stalnim ograničenjem protoka vazduha kroz disajne puteve, koje nije potpuno reverzibilno. Iako je nepoznate etiologije, zna se da mnogi endogeni i egzogeni faktori doprinose nastanku ove bolesti. Smatra se da je pušenje cigareta, najvažniji faktor rizika. Prestanak pušenja je najvažnija intervencija koja može da smanji progresiju bolesti i poboljša prognozu. Naglasak treba da bude na primarnoj prevenciji, koja se sprovodi eliminacijom ili smanjenjem izlaganja različitim supstancama na radnom mjestu. Svim pacijentima se preporučuje dozirana fizička aktivnost, koja se određuje individualno za svakog pacijenta na osnovu procjene ukupnog zdravstvenog stanja. Farmakološko lijeчењe ima važnu ulogu u kontroli bolesti, prevenciji egzacerbacija i hospitalizacija. Kod teških oblika potrebna je primjena kiseonika, ventilacija ili hirurška terapija. Pošto je HOBP progresivna bolest, pogoršanje plućne funkcije očekuje se tokom vremena bez obzira na terapiju koju pacijent uzima. Zato je važno redovno pratiti simptome i objektivne pokazatelje ograničenja protoka vazduha u cilju eventualne promjene terapije i otkrivanja komplikacija.

## 7. LITERATURA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, 2020. Available from: <https://goldcopd.org/>
2. Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD. Eur Respir Rev 1997; 7: 206–10.
3. Rennard SI, Daughton DM. Cigarette smoking and disease. In: Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, et al, eds. Textbook of Pulmonary Diseases. New York, NY: McGraw Hill; 1997; 697–708.
4. Cosio Piqueras MG, Cosio MG. Disease of the airways in chronic obstructive pulmonary disease Eur Respir J 2001; 18: S41–S49.
5. Barnes PJ. New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. Annu Rev Med 2003.
6. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. Am J Crit Care Med 1997; 155:852–7.
7. Saetta M, Baraldo S, Corbino L. CD8+ positive cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160 :711–717.
8. Saetta M, Baraldo S, Turato G. Increased proportion of CD8+ T- lymphocytes in the paratraeal lymph nodes of smokers with mild COPD. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2003; 20: 28– 32.
9. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF. Comparison of induced sputum with bronchial wash, broncho– alveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. Eur Respir J 2000; 15: 109–15.
10. Louis RE, Cataldo D, Buckley MG. Evidence of mastcell activation in a subset of patients with eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 20:325–31.
11. Brightling CE, Monteiro W, Ward R. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 1480–5.
12. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2001; 18: S50–S59.

13. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. The Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.
14. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996; 6: 33–50
15. MacNee W. Oxidants/ antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: S303–S317.
16. Ito K, Hanazawa T, Tomita K. Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances IL- 8 gene expression: role of tyrosine nitration. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 315: 240–5.
17. Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin- 1beta- induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6891–903.
18. Ito K, Lim S, Caramori G. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15: 1100–2.
19. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha 1- antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988; 84: 13–27.
20. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha 1- antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818–900.
21. Ogushi F, Fells GA, Hubbard RC. Z- type alpha1- antitrypsin is less competent than M1- type alpha-1 antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1987; 80: 1366–74.
22. Imai K, Dalal SS, Chen ES. Human collagenase (matrix metalloproteinase-1) expression in the lungs of patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 786–91.
23. Ohnishi K, Takagi M, Kurokawa Y. Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. *Lab Invest* 1998; 78: 1077–87.
24. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987; 42: 843–8.

25. Wanner A. The role of mucus in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 11–5.
26. Davies JR, Hovenberg HW, Linden CJ. Mucins in airway secretions from healthy and chronic bronchitic subjects. *Biochem J* 1996; 313: 431-39.
27. Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2000; 117: 286–91.
28. Saetta M, Di Stefano A, Turato G. CD8 + T lymphocytes in the peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 822–6.
29. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S. The nature of smallairway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-53.
30. Matsuba K, Wright JL, Wiggs BR. The changes in airway structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834–9.
31. Kemeny DM, Vyas B, Vukmanovic-Stejic M. CD8+ T cell subsets and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S33–S37.
32. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airways obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–60.
33. Barnes PJ. Small Airways in COPD. *N Engl J Med* 2004; 350; 2635–7.
34. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Risk Factors. NHLBI/ WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:28–44.
35. Kottke TE, Battista RN, DeFriese GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259 : 2883-9.
36. Berger D, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable “ fixed” airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138 : 624-9.
37. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol--the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; 365 : 2247-9.
38. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8 : 479-501.

39. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64: 457-64.
40. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130: 1695-703.
41. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283 : 3244-54.
42. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
43. U.S. Public Health Service. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; 35: 158-76.
44. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; 91: 1565-94.44.
45. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html) [Accessed 15 October 2019].
46. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139: 591-9.
47. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571-5.
48. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD009329.
49. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.

50. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5 : CD000165.
51. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanon U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125: 2011-20.
52. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
53. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63 : 822-5.
54. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61 : 189-95.
55. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; 55 : e35-44.
56. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372 : 1114-25.
57. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23 : 832-40.
58. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130 : 647-56.
59. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4 : 415-20.
60. Vathenens AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138 : 850-5.
61. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107 : 848-53.

62. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10 : CD010177.
63. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta<sub>2</sub>-agonist, versus twice-daily beta (2)-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010139.
64. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697-714.
65. Kempsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenatate, a novel inhaled long-acting beta<sub>2</sub> adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26 : 256-64.
66. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; 98 : 811-5.
67. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; 12 : 484-93.
68. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta<sub>2</sub>-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65 : 473-9.
69. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 479-501.
70. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
71. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
72. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377 : 923-35.

73. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16 : 97-105.
74. Anthonisen NR, Connell JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 : 333-9.
75. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1097-9.
76. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369 : 1491-501.
77. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; 2 : 691.
78. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; 68 : 132-3.
79. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 884-7.
80. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9 : 311-24.
81. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48 : 227-32.
82. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9 : 325-36.
83. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119 : 1661-70.
84. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta<sub>2</sub>-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; 33 : 152-60.
85. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320 : 1548-59.

86. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta<sub>2</sub>-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 257-67.
87. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 57: 101802.
88. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6 : 17-25.
89. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta<sub>2</sub>-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10 : CD008989.
90. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21 : 101-8.
91. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43 : 1599-609.
92. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109 : 1312-9.
93. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16: 92.
94. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3329-39.
95. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6 : 337-44.
96. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374 : 2222-34.

97. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378 : 1671-80.
98. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; 155:1158-65.
99. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12 :543-59.
100. Boardman C, Chachi L, Gavrila A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29 : 129-43.
101. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7 : CD002991.
102. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197: 47-55.
103. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9 : CD006829.
104. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8 : CD006826.
105. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375 : 1253-60.
106. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6 :117-26.
107. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391 : 1076-84.
108. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50.

109. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 965-74.
110. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 : 2037-47.e10.
111. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1 : 210-23.
112. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12 : 27-34.
113. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; 131: 27-34.
114. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19 : 1058-63.
115. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOwards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136 : 1456-65.
116. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66 : 699-708.
117. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD--a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107.
118. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 : 1358-63.

119. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax 2005; 60: 480-7.
120. Kunz LI, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV<sub>1</sub> Decline After Steroid Withdrawal in COPD. Chest 2015; 148 :389-96.
121. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med 2014; 371 : 1285-94.
122. PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. Thorax 2015; 70: 519-27.
123. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. COPD 2016; 13 : 1- 10.
124. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta<sub>2</sub>-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. Lancet 2016; 388 : 963-73.
125. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196 : 438-46.
126. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. Eur Respir J 2018; 52.
127. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6 : 747-58.
128. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respir Med 2009; 103 : 975-94.

129. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109 : 1156-62.
130. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 : 174-8.
131. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385 : 857-66.
132. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11 : CD002309.
133. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2 : 979-85.
134. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1 : 297-303.
135. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4 : 265-9.
136. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 : 1139-47.
137. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 361-8.
138. Albert RK, Connell J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365 : 689-98.
139. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.

140. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2019; 5: CD001287.
141. Collet JP, Shapiro P, Ernst P, Renzi T, Ducruet T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156 : 1719-24.
142. Li J, Zheng JP, Yuan JP, Zeng GQ, Zhong NS, Lin CY. Protective effect of a bacterial extract against acute exacerbation in patients with chronic bronchitis accompanied by chronic obstructive pulmonary disease. Chin Med J (Engl) 2004; 117 : 828-34.
143. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2017; 377 : 1613-29.
144. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. N Engl J Med 2019; 381 : 1023-34.
145. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22 : 829-34.
146. Criner GJ, Connell JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. N Engl J Med 2014; 370 : 2201-10.
147. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011; 105 : 930-8.
148. Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23 : 323-8.
149. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. J Asthma 1998; 35 : 147-52.
150. van der Palen J, van der Valk P, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of

- two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opin Drug Deliv 2013; 10 : 1171-8.
151. van der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. J Aerosol Med 2007; 20 : 38-44.
152. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1995; 50 : 1183-7.
153. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. Expert Opin Drug Deliv 2013; 10 : 1023-31.
154. Pascual S, Feimer J, De Soyza A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. NPJ Prim Care Respir Med 2015; 25: 15018.
155. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 495-502.
156. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158 : 49-59.
157. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 1745-56.
158. Sandhaus R, Turino G, Brantly M. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. J COPD F 2016; 3 : 668-82.
159. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. J Pain Palliat Care Pharmacother 2011; 25 : 209-18.
160. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2014; 2 : 293-300.

161. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 : e13-64.
162. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22 : 800-19.
163. Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung* 2019; 197 : 315-9.
164. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47 : 1336-41.
165. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48 : 46-54.
166. American Academy of Hospice and Palliative Medicine Center to Advance Palliative Care Hospice and Palliative Nurses Association Last Acts Partnership National Hospice and Palliative Care Organization. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004; 7 : 611-27.
167. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015; 70 : 492-4.
168. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
169. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.

170. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 : e4225.
171. Gouzi F, Maury J, Heraud N, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019:5496346.
172. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23 : 345-9.
173. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; 84 : 37-50.
174. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008427.
175. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330 : 1007-11.
176. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124 : 459-67.
177. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 571-6.
178. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. 2019. <http://www.nhpco.org> (accessed 14 October 2019).
179. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166 : 326- 31.
180. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10 : 1284-309.
181. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.

182. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. NEJM 2016; 375 : 1617.
183. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. Thorax 2011; 66 Suppl 1: i1-30.
184. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. Chest 1992; 101 : 638-41.
185. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". Am J Respir Crit Care Med 2012; 185 : 121-3.
186. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185 : 152-9.
187. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern Med 2014; 174 : 1982-93.
188. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. Jama 2017; 317 : 2177-86.
189. Galli JA, Krahne JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. Respir Med 2014; 108 : 722-8.
190. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Clin Sleep Med 2015; 11 : 663-70.
191. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 2002; 20 : 529-38.
192. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a

- prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2 : 698-705.
193. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69: 826-34.
194. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118 : 1582-90.
195. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD. *Chest* 2015; 147 :1704-5.
196. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109 : 106-16.
197. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1578-85.
198. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 : 1984-90.
199. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348 : 2059-73.
200. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1075-83.
201. JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31 : 1073-86.
202. Stavem K, Bjortuft O, Borga O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25 : 75-84.

203. Stavem K, Bjortuft O, Borga O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25 : 75-84.
204. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; 371 : 744-51.
205. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 : 881-93.
206. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378 : 997-1005.
207. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1233-44.
208. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373 : 2325-35.
209. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194 : 1073-82.
210. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198 : 1151-64.
211. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 : 1535-43.
212. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration(R) Valve System (EMPROVE): A Multicenter, Open-Label, Randomized, Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; Epub Aug 01 2019.

213. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315 : 175-84.
214. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315 : 2178-89.
215. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6 : 855-62.
216. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006; 3 : CD001104.
217. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
218. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; 152: 1169-78.
219. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 : 975-81.
220. Agusti A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42 : 636-46.
221. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364 : 1093-103.
222. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1 : 524-33.
223. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)- agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.

224. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378 : 1671-80.
225. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385 : 857-66.
226. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194 : 559-67.
227. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50.
228. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198 : 329-39.
229. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196 : 1219-21.
230. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171 : 972-7.
231. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 : e13-64.
232. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47 : 1336-41.
233. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines:

An official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation J Cardiopulm Rehabil Prev 2016; 36 : 75-83.

234. Gimigliano F, Negrini S. The World Health Organization "Rehabilitation 2030: a call for action". Eur J Phys Rehabil Med 2017; 53 : 155-68.
235. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc 2011; 43 : 1334-59.
236. Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. Chest 1996; 109 : 1169-75.
237. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127 : 809-17.
238. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyhler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. Clin Respir J 2018; 12 : 2178-88.
239. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax 1992; 47: 1019-24.
240. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. N Z Med J 2001; 114 : 447-9.
241. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. Psychol Med 2008; 38 : 385-96.
242. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. Chest 2012; 141: 726-35.
243. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. BMC Pulm Med 2017; 17 : 79.

244. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
245. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 : 325-31.
246. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
247. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4 : 185-93.
248. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34 : 1-15.
249. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015; 90 : 206-10.
250. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192 : 1373-86.
251. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34 : 648-54.
252. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340 : 937-44.
253. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378 : 997-1005.

254. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34 : 17-41.
255. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 : 161S-77S.
256. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016; 149 : 447-58.
257. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; 72 : 788-95.
258. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019; 3 : e270-e9.
259. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367 : 913-21.
260. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74 : 337-45.
261. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367 : 913-21.
262. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261 : 274-82.
263. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37 : 508-15.

264. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115> (accessed 14 October 2019).
265. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23 : 932-46.
266. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD Chest 2000; 117 : 1638-45.
267. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2006.
268. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004; 363 : 600-7.
269. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ 2010; 341: c5462.
270. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, Carratala JM, Gutierrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. Crit Care 2016; 20 : 109.
271. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2017.
272. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1995; 333 : 817-22.
273. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185 : 152-9.

274. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. Ann Intern Med 1994; 120 :760-70.
275. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. Chest 1999; 116 : 521-34.
276. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 1801-8.
277. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 521-6.

Izvori slika:

1. Slika 1

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.britannica.com%2Fscience%2Femphysema&psig=AOvVaw2Sj6594GtaT4v7\\_xEMxqgM&ust=1594414095945000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCKCG48SFweoCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.britannica.com%2Fscience%2Femphysema&psig=AOvVaw2Sj6594GtaT4v7_xEMxqgM&ust=1594414095945000&source=images&cd=vfe&ved=0CA0QjhxqFwoTCKCG48SFweoCFQAAAAAdAAAAABAD)

2. Slika 2

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.physio-pedia.com%2FEmphysema&psig=AOvVaw22bq\\_oWaIf2ho\\_b9aLhf8&ust=1593117655569000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCOibt5Gqm-oCFQAAAAAdAAAAABAD](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.physio-pedia.com%2FEmphysema&psig=AOvVaw22bq_oWaIf2ho_b9aLhf8&ust=1593117655569000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCOibt5Gqm-oCFQAAAAAdAAAAABAD)

3. Slika 3

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs12967-018-1635-z&psig=AOvVaw06lSdIBSy8Lp9P7uvV7skm&ust=1593117988280000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCJD8w5upm-oCFQAAAAAdAAAAABAK>