

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET
BANJA LUKA
STUDIJSKI PROGRAM MEDICINA
KATEDRA PORODIČNE MEDICINE**



DRAGANA MILIČEVIĆ

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

DIPLOMSKI RAD

BANJA LUKA, FEBRUAR 2023.

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET
BANJA LUKA
STUDIJSKI PROGRAM MEDICINA
KATEDRA PORODIČNE MEDICINE**

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

Diplomski rad

Student: Dragana Miličević

Mentor: Prof.dr Kosana Stanetić

Banja Luka, februar 2023.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija HOBP	1
1.2. Epidemiologija HOBP	2
1.3. Etiologija HOBP	3
1.4. Patogeneza HOBP.....	3
1.5. Patofiziologija HOBP-a	5
2. KLINIČKA SLIKA	5
3. DIJAGNOZA	7
3.1. Spirometrija.....	8
3.2. Biohemijske i mikrobiološke pretrage	12
3.3. Diferencijalna dijagnoza	13
3.4. Kriterijumi za procjenu težine bolesti.....	15
4. LIJEČENJE	19
4.1. Prevencija i odžavanje HOBP-a.....	19
4.2. Farmakološko liječenje stabilne HOBP-a.....	22
Ostali tretmani.....	40
5. CILJEVI TRETMANA I KONTROLA STABILNE HOBP-a	45
5.1. Identifikacija i redukcija faktora rizika.....	45
5.2. Algoritmi za procjenu, započinjanje i praćenje farmakoloških tretmana	46
5.3. Farmakološko liječenje	47
5.4. Praćenje farmakološkog liječenja	48
5.5. Nefarmakološko liječenje stabilne HOBP-a	51
6. PRAĆENJE PACIJENATA SA HOBP	60
7. LIJEČENJE EGZACERBACIJA	62
8. HOBP-A I KOMORBIDITETI	71
9. COVID-19 I HOBP-A	80
10. ZAKLJUČAK	100
11. LITERATURA	102

SAŽETAK

Hronična opstruktivna bolest pluća ili HOBP je heterogeno plućno oboljenje koje se karakteriše hroničnim respiratornim simptomima (dispneja, kašalj, produktivni sputum) a nastaje zbog abnormalnosti disajnih puteva (bronhitisa, bronhiolitisa) i alveola (emfizema) koji uzrokuju perzistentno, progresivno ograničen protok vazduha. To je jedna od najčešćih bolesti disajnog sistema. Pogađa 6% svjetske populacije, gotovo podjednako muškarce i žene, a prevalencija raste sa godinama. Ova bolest zauzima treće mjesto kao vodeći uzrok smrti u svijetu.

Glavni uzrok HOBP-a je dugotrajno izlaganje iritirajućim gasovima, najčešće prisutnim u duvanskom dimu. U druge faktore spadaju zagađen vazduh, genetika, prašina, hemikalije i pare na radnom mjestu kao i nizak socioekonomski status.

To je bolest koja se postepeno razvija. Simptomi se obično javljaju kod osoba starijih od 40 godina, iako se u većine ljudi ne dijagnostifikuje sve dok ne dođu u 50-e godine života.

U simptome ove bolesti spadaju kratkoća daha, uporni kašalj sa stvaranjem ispljuvka, otežano disanje, i česte respiratorne infekcije, prvenstveno zbog opstrukcije disajnih puteva što je posljedica upale i ožiljavanja u njima. Naglo pogoršanje simptoma ili akutna egzacerbacija, obično pokrenuta infekcijom ili zagađivačima iz okoline, jeste stanje koje je povezano sa pogoršanjem otežanog disanja, povećanim stvaranjem ispljuvka odnosno pogoršanjem kašlja. Posljedično, to može dovesti do insuficijentne ventilacije i uzrokovati promjene koje mogu dovesti do pojave plućnog srca.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničkog pregleda i brojnih dijagnostičkih procedura među kojima spirometrija predstavlja zlatni standard.

Terapija uključuje odvikavanje od pušenja, vakcinaciju, respiratornu rehabilitaciju i lijekove, najčešće inhalacijske bronhodilatatore i kortikosteroide. Neki bolesnici zahtijevaju dugotrajno liječenje kiseonikom i transplantaciju pluća. Iako ova terapija neće izliječiti pacijenta, može odgoditi napredovanje HOBP-a.

Ključne riječi: HOBP, opstrukcija disajnih puteva, pušenje, spirometrija, bronhodilatatori

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease or COPD is a heterogeneous lung disease characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, productive sputum) due to abnormalities of the airways (bronchitis, bronchiolitis) and alveoli (emphysema) that cause persistent, progressively restricted airflow of the most common diseases of the respiratory system.

It affects 6% of the world's population, almost equally in men and women, and the prevalence increases with age. This disease ranks third as the leading cause of death in the world.

The main cause of COPD is long-term exposure to irritating gases, most often present in tobacco smoke. Other factors include air pollution, genetics, dust, chemicals and vapors in the workplace, as well as low socioeconomic status.

It is a disease that develops gradually. Symptoms usually appear in people over the age of 40, although most people are not diagnosed until they are in their 50s.

The symptoms of this disease include shortness of breath, persistent cough with production of sputum, difficulty breathing, and frequent respiratory infections, primarily due to obstruction of the airways as a result of inflammation and scarring in them, is a condition that is associated with worsening difficulty breathing, increased production of sputum, i.e. worsening cough. As a result, it can lead to insufficient ventilation and cause changes that can lead to the appearance of pulmonary heart disease.

The diagnosis is made on the basis of history, clinical examination and numerous diagnostic procedures, among which spirometry is the gold standard.

Therapy includes smoking cessation, vaccination, respiratory rehabilitation and medications, most often inhaled bronchodilators and corticosteroids. Some patients require long-term oxygen treatment and lung transplantation. Although this therapy will not cure the patient, it can delay the progression of COPD.

Key words: COPD, airway obstruction, smoking, spirometry, bronchodilator

1. UVOD

1.1. Definicija HOBP

Hronična opstruktivna bolest pluća ili HOBP je heterogeno plućno oboljenje koje se karakteriše hroničnim respiratornim simptomima (dispneja, kašalj, produktivni sputum) zbog abnormalnosti disajnih puteva (bronhitisa, bronhiolitisa) i alveola (emfizema) koji uzrokuje perzistentno, progresivno ograničen protok vazduh. Najčešće je uzrokovano inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice i gasove, najčešće duvanski dim.

Hronični bronhitis se definiše kao stanje koje je praćeno hroničnim produktivnim kašljem i iskašljavanjem, najmanje 3 mjeseca godišnje u toku dvije uzastopne godine a pritom su isključene druge plućne ili srčane bolesti. Najčešće se javlja kod osoba koji su pušači i koji žive u zagađenim sredinama. Ovo oboljenje se najčešće javlja kod osoba muškog pola starosti između 40 i 65 godina starosti. Takođe se javlja u nekoliko oblika:

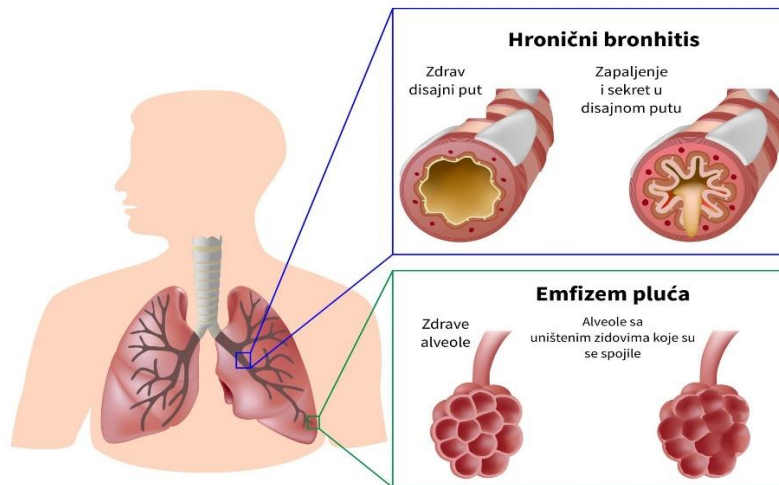
Jednostavni hronični bronhitis, kod kojeg pacijenti iskašljavaju mukozni sputum, dok vazdušni putevi nisu začepljeni.

Kod nekih pacijenata se može javiti suženje disajnih puteva zbog djelovanja bronhokonstriktivnih stimulusa in vivo, sa povremenim bronhospazmima i zviždanjem (wheezing), i kao takav se naziva hronični asmatični bronhitis.

Oni pacijenti koji već imaju bronhitis i koji dugo puše, postoji dugotrajno otežano disanje, zbog postojanja emfizema, i za takve osobe se kaže da imaju hronični opstruktivni bronhitis.

Emfizem pluća označava trajno proširenje alveolarnih prostora distalno od terminalnih bronhiola uz destrukciju alveolarnih septi i stvaranjem većih ili manjih emfizematoznih proširenja (bula).

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)



Slika 1. Prikaz disajnih puteva i alveola kod hroničnog bronhitisa i emfizema pluća

Izvor slike: <https://eklinika.telegraf.rs/wp-content/uploads/2021/08/25/HOBP.jpg>

1.2. Epidemiologija HOBP

Hronična opstruktivna bolest pluća ima visoku prevalenciju koja se kreće 10-15% u osoba starijih od 40 godina, naročito kod pušača i češće je zastupljena kod osoba muškog pola.

Ovo oboljenje je široko rasprostranjeno u razvijenim zemljama poput SAD gdje se nalazi na četvrtom mjestu vodećeg uzroka smrti, sa porastom prevalencije, morbiditeta i mortaliteta.

Prevalencija HOBP je najviše zastupljena u zemljama u kojima je pušenje bilo ili je i dalje široko rasprostranjeno, a najmanje u zemljama gdje je pušenje rjeđe.

1.3. Etiologija HOBP

HOBP je bolest nepoznate etiologije, ali se smatra da u njenom nastanku značajnu ulogu ima genetski faktori i faktori okoline.

Od genetskih faktora spadaju: genetska predispozicija (nedostatak alfa-1 antitripsina), hiperreaktivnost disajnih puteva, dob, pol, te sam razvoj pluća (smanjena porođajna masa i smanjena maksimalna dosegnuta plućna funkcija).

Od faktora okoline se najčešće ubrajaju: pušenje (najvažniji faktor rizika za razvoj HOBP), profesionalna izloženost prašini i hemikalijama (pare, iritansi, dimovi), zagađen vazduh u kući i okolini, teške respiratorne infekcije (utiču na smanjenu plućnu funkciju i povećanu sklonost ka respiratornim infekcijama u odraslom dobu), kao i nizak socioekonomski status (gusta naseljenost, loša ishrana, izloženost aerozagađenju).

Osobe koje puše cigarete imaju veći morbiditet i mortalitet nego nepušači. Neće svi pušači oboljeti od HOBP, što znači da genetski faktori imaju uticaj u nastanku ove bolesti.

Ako je osoba svakodnevno izložena brojnim iritansima na radnom mjestu poput prašine, para, dima, hemikalija, duži vremenski period, onda joj se povećava rizik od obolijevanja HOBP iako ne puši, a ako puši, rizik se povećava još više.

Aerozagađenja na otvorenom prostoru povećavaju rizik za HOBP, ali je njegov značaj mnogo manji za razliku od pušenja cigareta. Dok u otvorenom prostoru, aerozagađenje potiče od sagorijavanja organskih goriva ili se javlja ako se prostorije nedovoljno provjetravaju, također se smatra rizičnim faktorom za razvoj HOBP.

1.4. Patogeneza HOBP

Postoje četiri glavna mehanizma koji dovode do HOBP, a to su:

- hronična upala koja zahvata disajne puteve, parenhim i krvne žile. Samu upalu potiče i održava pušenje. U hroničnoj upali dolazi do aktivacije komplementa, aktivacije makrofaga i epitelnih ćelija disajnih puteva koji počinju lučiti medijatore inflamacije, leukotrien B4-LTB4, slobodne kiseonične radikale, IL-8, TNF-alfa, monocitni hemotaktički peptid-1 (MCP-1). Leukotrien B4 uzrokuje hemotaksiju prema neutrofilima i nalazi se u povećanim

koncentracijama u sputumu osoba sa HOBP-a. Neutrofili proizvode 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. Broj ovih ćelija zavisi od obima oštećenja alveola i težine bronhoopstrukcije.

Kod bolesnika sa HOBP-a, duvanski dim podstiče oslobađanje TNF- α i IL6 od strane alveolarnih makrofaga i IL8 od strane epitelnih ćelija disajnih puteva. TNF- α je prisutan u velikim koncentracijama u sputumu oboljelih od HOBP-a, naročito tokom egzacerbacija bolesti. TNF- α vrši aktivaciju transkriptivnog faktora NF-kB (nuklearni faktor kB) koji aktivira gen za IL8 i dovodi do pojačanog oslobađanja ovog citokina od strane epitelnih ćelija disajnih puteva i neutrofila. Smatra se da TNF- α ima ulogu u nastanku kaheksije kod teških oblika HOBP-a. Što se tiče hemokina, u sputumu su prisutne visoke koncentracije CXC hemokina, IL8 koga proizvode makrofazi, neutrofili i epitelne ćelije disajnih puteva. U bronho-alveolarnom lavatu bolesnika sa HOBP-a nalaze se povišene koncentracije CC-hemokina, koji je snažan hemotaktički faktor monocita.

- oksidativni stres predstavlja oštećenje pluća slobodnim radikalima, koji nastaju direktno iz dima cigareta. Markeri oksidativnog stresa su prisutni u tečnosti koja oblaže disajne puteve, izdahnutom vazduhu i urinu pušača i bolesnika sa HOBP-a. NO (azot oksid) se koristi kao marker inflamacije u disajnim putevima. Duvanski dim sadrži preko 600 hemikalija, s tim da katran i gasna faza sadrže brojne slobodne radikale i druge oksidanse u visokim koncentracijama. 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. Polinezasićene masti i masne kiseline u ćelijskoj membrani predstavljaju glavne mete napada slobodnih radikala, pri čemu dolazi do peroksidacije lipida.

- neravnoteža proteaza/antiproteaza nastaje kao genetski defekt manjka alfa-1-antitripsina, dovodi do povećanja proizvodnje proteaza i razgradnje proteina alveolarnih septi što pogoduje nastanku emfizema.

- promjene na krvnim sudovima pluća nastaju kroz duži vremenski period. Javlja se infiltracija upalnim ćelijama u krvnim sudovima, zadebljanje intime te proliferacija medije. Te promjene dovode do oštećenja alveolarnih zidova, hipersekrecije, opstrukcije disajnih puteva, plućne

hipertenzije a kasnije, i do pojave hroničnog plućnog srca. Oštećenje većih krvnih sudova izaziva kašalj, a oštećenje manjih krvnih sudova izaziva njihovu opstrukciju.

1.5. Patofiziologija HOBP-a

Hronična upala dovodi do pojačane sekrecije sluzi, disfunkcije mukocilijarnog aparata, ograničenim protokom vazduha, hiperinflaciji pluća, plućne hipertenzije, poremećaja razmjene gasova te hroničnog plućnog srca. Ove promjene dovode do hroničnog kašlja i iskašljavanja, te opstruktivnih smetnji ventilacije. Gubitkom alveola u emfizemu dolazi i do poremećaja difuzije i perfuzije. Zbog zadebljanja krvnih sudova, povećava se pritisak u plućnoj arteriji i razvija se sekundarna plućna hipertenzija. To dovodi do opterećenja desnog srca koji se mora kompenzovati (dilatacija, hipertrofija) da bi kasnije ušao u dekompenzacijsku fazu i razvio kliničku sliku zatajenja desnog srca (hronično plućno srce).

2. KLINIČKA SLIKA

Hronična opstruktivna bolest pluća je oboljenje koje napreduje godinama kod osoba koje puše, najčešće u srednjoj i starijoj životnoj dobi. Mnogi pacijenti i ne znaju da imaju ovu bolest dok ne dođe do pogoršanja simptoma. Kod HOBP-a se preklapaju hronični bronhitis i emfizem pluća. U zavisnosti koji simptomi preovladavaju kod pacijenta, bolest se nekada dijelila u ta dva tipa.

Od simptoma se kod hroničnog bronhitisa u početku najčešće javlja dispneja, kašalj, najčešće ujutru, taj kašalj je praćen obilnim iskašljavanjem, tzv „pušački kašalj“, umorom. S vremenom simptomi bivaju sve izraženiji, kašalj se javlja tokom cijelog dana, a zatim i noći. Iskašljaj je sluzav, a postaje gnojan tokom pogoršanja ili egzacerbacije bolesti. Dispneja je u početku prisutna tek pri većem naporu, a takođe se pojačava pri egzacerbaciji. S vremenom biva sve izraženija, a konačno se pojavljuje kod bolesnik dođe u kasne 50e godine. Simptomi brzo napreduju kod osoba koje nastave sa pušenjem. Kod fizikanog nalaza pacijenta uočavamo da su takvi pacijenti pretili, cijanotični i edematozni (*blue bloater* – plavi napuhanko), auskultatorno se čuju hropci, polifoni bronhalni zvižduci u inspirijumu i ekspirijumu te se mogu naći znaci popuštanja desnog srca.

Kod emfizema, simptomi se javljaju prije 50e godine života. To je oboljenje gdje dolazi do povećanja alveola uz propadanje njihovih zidova. Bronhiole gube svoju strukturnu potporu i pri izdisaju vazduha splasnu i dolazi do suženja vazdušnog protoka. Kod oboljelih je prisutna dispneja odnosno otežano disanje, slabiji kašalj i takvi pacijenti gotovo ništa ne iskašljavaju. Kod fizikalnog nalaza pacijenta uočava se sljedeće: pacijenti su obično mršavi, a da bi olakšali disanje sjede nagnuti prema naprijed i spontano dišu stisnutih usana što uzrokuje usporavanje i produžavanje ekspirijuma te sprječavanje preranog zatvaranja disajnih puteva (*pink puffer* – ružičasti napuhanko). Kod takvih pacijenata je proširen anteriorno posteriorni promjer grudnog koša, perkutano se dobija hipersonoran zvuk, a auskultacija pokazuje oslabljeno disanje bez zvučnih fenomena.

Pacijenti se takođe žale na umor, koji opisuju kao opšti umor i iscrpljenost. On onemogućava pacijentu da normalno obavlja svakodnevne aktivnosti i značajno utiče na kvalitet njegovog života.

Gubitak tjelesne težine, mišićne mase, anoreksija predstavljaju čest problem kod osoba sa HOBP-a. Imaju prognostički značaj, jer mogu biti uzrok neke druge bolesti poput tuberkuloze, karcinoma pluća i kao takve se trebaju detaljno istražiti. Depresija i anksioznost su takođe često zastupljene kod pacijenta sa HOBP-a, naročito kod onih sa niskim socioekonomskim statusom, povećanim rizikom od egzacerbacija, hitnih hospitalizacija.

3. DIJAGNOZA

Na HOBP-a treba posumnjati kod osoba koje kašlju, iskašljavaju i otežano dišu pri nekoj fizičkoj aktivnosti ili u mirovanju, duži vremenski period.

Dijagnoza HOBP se postavlja na osnovu anamneze, fizikalnog nalaza i nalaza testova plućne funkcije, od kojih je najznačajnija spirometrija, te biohemijskih i mikrobioloških pretraga.

U anamnezi je bitno da se obrati pažnja na dob pacijenta, da li je pacijent pušač, bivši pušač, pasivni pušač, koliko cigareta dnevno popuši. Ako pacijent navede da je prestao da puši, bitno je da navede koliko vremena je od tada prošlo. Pacijenta se pita i gdje radi, da li je na radnom mjestu izložen nekim hemikalijama, parama, gasovima, zagađenom vazduhu u okolini. Pažnja se obraća i na porodičnu anamnezu HOBP, podatke o prethodnim plućnim infekcijama, tegobama, pojavu kašlja i iskašljavanja, otežano disanje u mirovanju ili prilikom napora, broj prethodnih hospitalizacija, te postojanje egzacerbacija i komorbiditeta.

U ranoj fazi bolesti, znakovi opstrukcije disajnih puteva su slabije izraženi. U fizikalnom pregledu kod pacijenta doktor već može da osjeti zadah cigareta iz njegovih usta kao i žute prste. Takođe se može uočiti bačvast grudni koš, a nad njim čujno piskanje, naročito u ekspirijumu, a kod razvijene hiperinflacije i slabiji šum disanja te hipersonornost, odnosno difuzno nad cijelim plućima. Može se čuti više zvučnih fenomena, kao što su brojni bronhalni šumovi koji nastaju zbog obilnog sekreta u disajnim putevima. Prisutna je i smanjena pokretljivost grudnog koša, kao i gubitak tjelesne težine.

U kasnijoj fazi bolesti, pacijenti mogu imati cijanotične okrajine zbog niskog nivoa kiseonika u arterijskoj krvi i nakupljanja ugljen dioksida. Može se javiti i edem nogu ili trbušna bol kao posljedica plućnog srca i desnostranog zatajenja srca. Ovi znakovi se najčešće javljaju kod pacijenata kod kojih preovladava bronhitis. Ako preovladava emfizem, bolesnici nisu cijanotični, ne kašlju i ne iskašljavaju. Kada se spoje ove dvije kliničke slike i kako bolest odmiče, povećavaju se vrijednosti upalnih citokina zbog gubitka potkožnog masnog tkiva, te cijanoza postaje sve izraženija. Kod pacijenata se uočava i Hooverov znak (paradoksalno uvlačenje donjih interkostalnih prostora). U jugularnim venama pritisak raste, uočava se

oticanje gležnjeva, ascites i hepatomegalija. Kod pacijenata sa BMI manjim od 21kg/m³, prognoze su loše.

3.1. Spirometrija

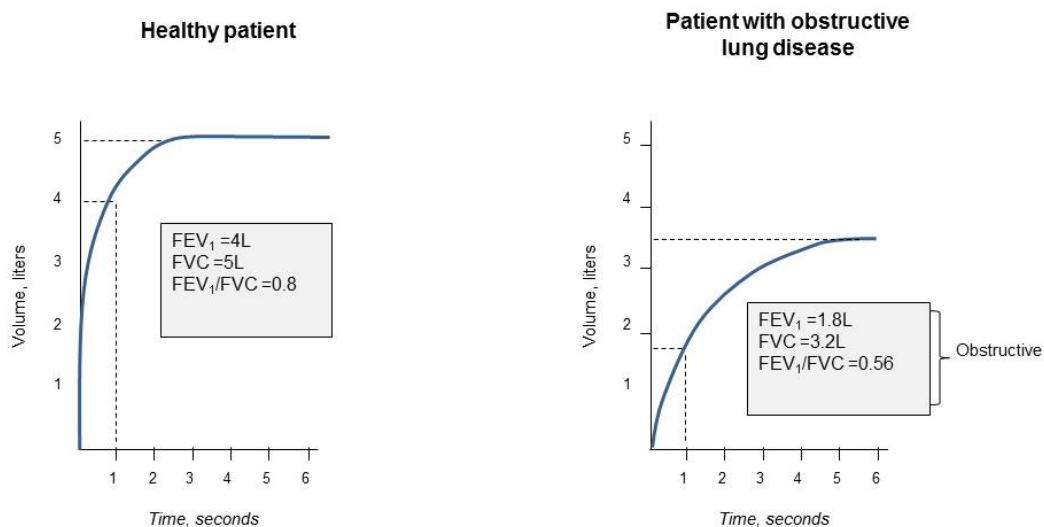
Zlatni standard za postavljanje dijagnoze, praćenje HOBP, procjenu težine bolesti i prognozu je spirometrija. Ona predstavlja jednu neinvazivnu, jednostavno izvodljivu, jeftinu i raspoloživu pretragu u kojoj se mjeri plućni volumen i protok vazduha kroz disajne puteve i registruju se promjene plućnih kapaciteta i volumena tokom normalnog i forsiranog disanja. Nju treba uraditi kod svih pacijenata sa hroničnim kašljem i iskašljavanjem, podacima da osoba puši, čak i ako nemaju tegoba.

Najčešće korišteni dijagnostički parametri koji se prate su:

- VC - vitalni kapacitet (maksimalna količina vazduha koju čovjek može izdahnuti nakon prethodnog maksimalnog inspirijuma)
- FVC –forsirani vitalni kapacitet (ukupni volumen izdahnutog vazduha maksimalnom snagom i normalno treba biti veći od 80%)
- FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi izvođenja forsiranog vitalnog kapaciteta (opstruktivne smetnje postoje ako je FEV1 ispod postotka koji se očekuje, tj. manji od 80%)
- FEV1/FVC – Tiffenauov indeks (pokazuje odnos opstrukcije i restrikcije). Kod smetnji ventilacije, vitalni kapacitet je normalan, a Tiffenau indeks je manji za 12% od normale (<70%). Ukoliko je smanjen i Tiffenauov indeks i vitalni kapacitet, to ukazuje na smetnje ventilacije mješovitog opstruktivno – restriktivnog tipa.
- FEV6 – forsirani izdisajni volumen koji se izdahne u 6 sekundi
- PEF – vršni izdisajni protok – maksimalna brzina izdisaja (opstruktivne smetnje postoje ako je manji od 40%)
- PIF – vršni udisajni protok – najveći protok prilikom udisaja
- FEF – forsirani izdisajni protok – volumen vazduha koji se izdahne u 1 sekundi pri 25% FVC, 50% FVC i 75% FVC
- MEF – maksimalni izdisajni protok (pri izdisaju 25, 50 i 75% FVC).MEF ukazuje na stanje malih disajnih puteva.

Plućni volumeni i kapaciteti su:

- ERV – ekspiratorni rezervni volumen (količina izdahnutog vazduha koja se nakon mirnog disanja može izdahnuti)
- VT – volumen vazduha kod mirnog disanja
- IRV – inspiratorni rezervni volumen (količina udahnutog vazduha na kraju VT-a)
- RV – rezidualni volumen (količina vazduha u plućima nakon izdisaja)
- FRC (EELV) – funkcionalni rezidualni kapacitet – zbir ERV + RV
- TLC – totalni plućni kapacitet – zbir IC (inspiratorni kapacitet) + FRC (funkcionalni rezidualni kapacitet)
- IC – inspiratorni kapacitet – zbir VT + IRV



Slika 2. Zdrav pacijent i pacijent sa HOBP-a

Izvor slike: <https://www.nationaljewish.org/getattachment/Treatment-Programs/tests/pulmonary-physiology/pulmonary-function/Spirometry-Testing/Spirometry-Reading.jpg.aspx>

FEV₁ se smanjuje sa starenjem, ali je taj pad strmiji kod pušača koji su osjetljivi na dejstva duvanskog dima i zato je kod njih veća vjerovatnoća razvoja HOBP. Prestanak pušenja usporava brzinu kojom FEV₁ pada, odgađajući tako invalidnost i smrt.

Nalaz spirometrije pokazuje koliki je stepen opstrukcije, a pokazatelj opstrukcije su $VC > FVC$, $FEV1 < 80\%$, $FEV1/FVC < 0.70$. $FEV1/FVC < 0.70$ i nakon tri uzastopna mjerenja, koji se ne mijenja ni nakon korištenja bronhodilatatora, potvrđuje dijagnozu HOBP.

Na temelju rezultata spirometrije i stepena brohoopstrukcije (FEV1), prema smjernicama Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća, bolesnike možemo svrstati u jednu od četiri grupe: GOLD1, GOLD2, GOLD3 i GOLD4.

Stepen HOBP	Karakteristike
GOLD 1 – blaga	$FEV1/FVC < 70\%$ $FEV1 > 80\%$ od očekivanog
GOLD 2 – umjerena	$FEV1/FVC < 70\%$ $50\% < FEV1 < 80\%$ očekivanog
GOLD 3 – teška	$FEV1/FVC < 70\%$ $30\% < FEV1 < 50\%$ od očekivanog
GOLD 4 – vrlo teška	$FEV1/FVC < 70\%$ $FEV1 < 30\%$ od očekivanog

Tabela 1. Klasifikacija HOBP prema stepenu bronhoopstrukcije

Na osnovu ovih spirometrijskih parametara (tabela 1.) FEV1, FVC i VC možemo zaključiti da je u sva četiri stepena odnos FEV1/FVC manja od 70% u odnosu na očekivane vrijednosti, a stepen bolesti se utvrđuje na osnovu vrijednosti FEV1. Kod pacijenata koji imaju $FEV1 < 80\%$ od očekivanog imaju blagu HOBP, kod onih sa FEV1 između 50% i 80% u odnosu na očekivane imaju umjerenu HOBP, ako su vrijednosti FEV1 između 30% i 50%, pacijent ima tešku HOBP, a oni pacijenti kod kojih je vrijednost FEV1 ispod 30% ili sa vrijednostima FEV imaju vrlo tešku HOBP. Dodatno se mogu uraditi slikovne ispod 50% i koji imaju hroničnu plućnu insuficijenciju spadaju u grupu pacijenata sa vrlo teškom HOBP.

Kod pacijenata sa težim oblikom HOBP-a, potrebno je napraviti i dodatne testove funkcije pluća. Za diferencijalnu dijagnozu HOBP-a i astme, potrebno je učiniti tzv „Ventolinski test“ – test reverzibilnosti na bronhodilatatore. To je mjerenje spirometrijskih parametara i više se upotrebljava u dijagnozi astme. Ovaj test može pokazati bronhoopstrukciju disajnih puteva što je karakteristično za HOBP-a. Mjerenje se vrši ponovo nakon 15-45 minuta. Povećanje FEV1 za > 12% dokazuje reverzibilnost bronhoopstrukcije tipične za astmu.

Test postepenog opterećenja hodom (SWT – *Shuttle Walking Test*) mjeri se vrijeme i udaljenost koju je pacijent prešao u metrima, te da li je došlo do pada SaO₂ preko 2% ili je PaO₂ < 55 mmHg.

Test opterećenja hoda, koji traje 6 minuta (6 MWT - *Six Minutes Walking Test*) sprovodi se zbog uvida u plućni i kardiovaskularni sistem pacijenta te procjenu tjelesnih sposobnosti. Prije izvođenja testa, pacijent se ne smije baviti fizičkom aktivnošću te mora mirovati bar 10 minuta. Potrebno mu je izmjeriti stepen opstrukcije prema mMRC klasifikaciji, saturacija kiseonika pulsним oksimetrom i arterijski pritisak. Tokom hodanja, potrebno mu je izmjeriti dva puta SaO₂. Nakon 6 minuta, treba utvrditi broj pređenih metara te ponovo izmjeriti početne parametre. Normalan nalaz je 570m za muškarce i 520m za žene. Test treba prekinuti ako se pacijent osjeća loše i ako ima visok pritisak.

Dodatno se mogu uraditi pretrage (RTG, CT), a za procjenu težine HOBP -a i dijagnozu respiratorne insuficijencije korisno je učiniti i plinski analizu krvi. RTG srca i pluća je u 50% slučajeva uredan. Kod oboljelih od hroničnog bronhitisa može se naći pojačan bronhovaskularni crtež ili kardiomegalija, a kod oboljelih od plućnog emfizema hiperinflacija pluća, ravna, slabo pokretna dijafragma i bulozne promjene.

CT – kompjuterizovana tomografija poslednjih godina biva sve dostupnija kao istraživački alat ali i u kliničkoj praksi pružajući dodatni uvid u strukturu i patofiziologiju abnormalnosti kod pacijenata sa HOBP-a. To je dovelo do začaranog kruga razumijevanja fenotipa, težine i ishoda bolesti. Sa kliničke perspektive, distribucija i težina emfizema se mogu lako uočiti i pomoći u donošenju odluke za operaciju smanjenja volumena pluća (LVRS-lung volume reduction surgery) ili postavljanja edotrahealne valvule. Tokom vremena, ovo je obavljeno na osnovu analize stručnjaka radiologa, posebno za LVRS, sve više kvantitativnih analiza za opseg emfizema, lokaciju, kako bi se pomoglo u odluci endotrahealne valvularne terapije. Prisustvo

emfizema je takođe povezano sa bržim padom FEV1 i većim mortalitetom a samim tim i povećanom vjerovatnoćom razvoja raka pluća. Oko 30% pacijenata ima bronhiektazije koje su vidljive na CT-u, i on predstavlja jedan od glavnih radioloških pretraga kada se sumnja na bronhiektazije. Bronhiektazije su povezane sa povećanim egzacerbacijama i mortalitetom, iako još nije poznato da li liječenje prema smjernicama utiče na klinički tok bolesti. Istorijski gledano, CT nije bio zabrinjavajući kod postavljanja dijagnoze HOBP-a, ali kod sve većeg broja pacijenata se radi CT kao dio procjene plućnih čvorova otkrivenih na rengenogramu grudnog koša ili procjene trenutne plućne bolesti. Poširio se broj pacijenata koji bi imali korist od CT-a. Kao prvo, zbog sniženja dobi za skrining raka pluća na 50 godina. Kao drugo, pojavljivanjem endobronhijalne valvularna terapije za emfizem, takođe je povećao broj pacijenata gdje procjena CT -a može biti korisna posebno kod onih sa postdilatatorskim FEV1 između 15% i 45% i dokaz o označenom hiperinflacijom i plezmitografijom. Takođe se na osnovu CT-a omogućava prikaz abnormalnosti disajnih puteva. Segmentne i subsegmentne mjere debljine malih disajnih puteva (<2mm u dijametru) se mogu izvršiti direktno upoređujući inspiraciju i ekspiraciju kako bi se identifikovala područja neemfizemskog vazdušnog prostora. Na ovaj način se mogu uočiti i komorbiditeti HOBP-a.

A od laboratorijskih pretraga, važan je uvid u broj leukocita i CRP jer povećane vrijednosti govore o akutnoj infekciji.

3.2. Biohemijske i mikrobiološke pretrage

Kod pacijenata kod kojih se sumnja na HOBP-a, potrebno je uraditi KKS (kompletnu krvnu sliku) jer je jako važna u dijagnostici same bolesti kao i u egzacerbacijama. Kod egzacerbacija tj. pogoršanja bolesti, treba uraditi i diferencijalnu krvnu sliku, CRP, sedimentaciju, LDH, kreatinin i hepatogram.

Pregled iskašljaja je metoda koja nije pouzdana zbog mogućih bakterija (*Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*) u usnoj ili nosnoj šupljini i ne mora nužno biti uzročnik egzacerbacije HOBP-a, pa se u novije vrijeme i ne koristi kao dijagnostička metoda.

Jedna od najvažnijih pretraga za određivanje težine HOBP-a je analiza plina u arterijskoj krvi i potrebno je učiniti ako je FEV1 < 40% ili ako pacijent ima otok potkoljenica (što predstavlja

znak respiratorne insuficijencije ili popuštanja desnog srca) i cijanozu. Respiratornu insuficijenciju karakteriše $pO_2 < 8$ kPa (hipoksija) uz moguće povećanje $pCO_2 > 6,0$ kPa (hiperkapnija).

Kod pacijenata mlađih od 45 godina, sa pozitivnom porodičnom anamnezom HOBP-a, određuje se nivo alfa 1 antitripsina (AAT) kako bi se utvrdio genetski činioc kod razvoja bolesti. Niske vrijednosti alfa 1 – antitripsina treba povrditi fenotipizacijom.

3.3. Diferencijalna dijagnoza

Na osnovu anamnestičkih, laboratorijskih, radioloških, spirometrijskih analiza, HOBP se nekada diferencira teško od nekih drugih oboljenja jer mogu imati slične simptome i rezultate spirometrije. Neke bolesti se mogu javiti u isto vrijeme.

Astmu je najteže razlikovati od ranih simptoma HOBP-a, ali tu pomaže bronhodilatatorni test reverzibilnosti koji će biti pozitivan kod pacijenata sa astmom, a negativan kod pacijenata sa HOBP-a (tabela 2.). Takođe, astma se javlja u djetinjstvu, a HOBP-a u srednjoj životnoj dobi. Uz astmu se često javljaju i alergije, rinitis ili ekcemi.

U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je razlikovati dekompenzacije srca koje se na RTG-u pluća očitavaju proširenim srcem i edemom pluća i bronhiektazije kod kojih se vidi dilatacija bronha i zadebljanje plućnih zidova (tabela 2.).

Takođe treba razlikovati tuberkulozu koja se na RTG-u pokazuje infiltrativnim ili nodoznim lezijama (tabela 2.).

Dijagnoza	Znaci koji upućuju na bolest
HOBP	Oboljenje se javlja u srednjoj životnoj dobi, sporo napreduje, pacijenti u anamnezi navode da su dugogodišnji pušači, žale se na tegobe poput dispneje pri fizičkom naporu, ograničen protok vazduha.
Astma	Oboljenje se javlja u mladosti (češće u djetinjstvu), simptomi se mijenjaju iz dana u dan, najčešće se javljaju noću ili rano ujutru, česte pridružene alergije, rinitisi, pozitivna porodična anamneza astme, uglavnom reverzibilno ograničenje protoka vazduha.
Kongestivna srčana insuficijencija	Javljaju se fini pukoti pri auskultaciji baza, na rtg snimku grudnog koša uvećana srčana sijenka, znaci edema pluća, ispitivanja plućne funkcije ukazuju na smanjenje plućnih volumena, a ne na ograničenje protoka vazduha.
Bronhiektazije	Iskašljavaju se velike količine purulentnog sputuma, česta udruženost sa bakterijskim infekcijama, grubi pukoti pri auskultaciji, maljičasti prsti, na rtg snimku ili ct grudnog koša vide se proširenja bronha i zadebljanja zidova bronha.
Tuberkuloza	Javlja se u svakom životnom dobu, na snimku grudnog koša vide se infiltracije na plućima, mikrobiološka potvrda dijagnoze, visoka prevalencija tuberkuloze na lokalnom području.

Obliterativni bronhiolitis	Počinje u mlađim godinama, obolijevaju nepušači , CT u ekspirijumu pokazuje područja smanjene gustine.
Difuzni panbronhiolitis	Većina bolesnika su muškarci i nepušači. Skoro svi imaju hronični sinuzitis. Snimak grudnog koša i CT visoke rezolucije pokazuju difuzna centrilobularna zasjenčenja i hiperinflaciju.

Tabela 2. Diferencijalna dijagnoza HOBP

3.4. Kriterijumi za procjenu težine bolesti

Ogromni napori se ulažu u postizanje ujednačenih kriterijuma za procjenu težine HOBP -a i prognozu same bolesti što ima uticaj na izbor odgovarajućeg lijeka. Pod SZO nastale su takozvane GOLD smjernice za klafifikaciju težine HOBP-a (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*).

Prema tim smjernicama, težina bolesti se procjenjuje na osnovu težine simptoma, stepena bronhoopstrukcije određenog spirometrijom, broja egzacerbacija u godini dana te postojanja komorbiditeta.

Težinu simptoma najlakše je odrediti korištenjem nekih od preporučenih upitnika. Radi se o CCQ upitniku (*Clinical COPD Questionnaire*), CAT upitniku (*COPD Assessment Test*) te mMRC upitniku (*modified Medical Research Council Dyspnea scale*).

Često korišten CAT upitnik sadrži osam jednostavnih pitanja koja se odnose na učestalost kašlja, iskašljavanje, stezanje u grudnom košu, nedostatak zraka, toleranciju fizičkog opterećenja, ograničenost u obavljanju kućanskih aktivnosti, izlazak iz kuće, kvalitet sna. Prema dobijenim rezultatima, bolesnik se svrstava u jednu od dvije grupe, sa manje ili više izraženim simptomima. Pacijent procjenjuje težinu simptoma na skali procjene od 0-5.

Nikada ne kašljem	0	1	2	3	4	5	Stalno kašljem
Nemam sekreta u plućima	0	1	2	3	4	5	Moja pluća su puna sekreta
Nemam stezanja u grudnom košu	0	1	2	3	4	5	Osjećam jako stezanje u grudnom košu
Kada se penjem stepenicama ili uzbrdo, ne nedostaje mi vazduha	0	1	2	3	4	5	Kada se penjem stepenicama ili uzbrdo, jako mi nedostaje vazduha
Nisam ograničen/a u obavljanju svakodnevnih aktivnosti	0	1	2	3	4	5	Vrlo sam ograničen/a u obavljanju svih vrsta kućnih aktivnosti
Osjećam se sigurno kad izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	0	1	2	3	4	5	Ne osjećam se sigurno kada izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti
Čvrsto spavam	0	1	2	3	4	5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti
Imam mnogo energije	0	1	2	3	4	5	Uopšte nemam energije
Ukupan rezultat							

Tabela 3. CAT upitnik (*COPD Assessment Test*)

CCQ upitnik nalikuje CAT upitniku izborom pitanja, dok se mMRC skala (tabela 4.) koristi kod bolesnika sa netolerancijom tjelesnog napora te kategoriše bolesnike u jedan od četiri moguća stadijuma.

mMRC stepen	Pitanje	Rezultat
0	Imam gušenje pri većem naporu	
1	Imam gušenje kada žurim po ravnom ili kada se penjem uz blagu uzbrdicu	
2	Imam usporeniji hod od vršnjaka	
3	Ne mogu prehodati više od 100m	
4	Nesposobnost izlaska iz kuće zbog nedostatka vazduha već pri oblačenju	

Tabela 4. mMRC upitnik (*modified Medical Research Council Dyspnea scale*)

S obzirom na stepen bronhoopstrukcije, pacijent se svrstava u jednu od četiri kategorije (Tabela 1.).

Rizik pojave egzacerbacija procjenjuje se na temelju dosadašnjih egzacerbacija i hospitalizacija zbog egzacerbacija. Pacijenti sa niskim rizikom su oni sa najviše jednom egzacerbacijom godišnje, ali bez hospitalizacije, a oni sa visokim rizikom imali su dvije ili više egzacerbacija godišnje ili hospitalizacije bez egzacerbacija.

Bolesnik	Karakteristike	Prema nalazu spirometrije	Broj egzacerbacija u godini dana	CAT upitnik	mMRC upitnik
A	niskorizičan, s manje simptoma	GOLD 1-2	<1	<10	0-1
B	niskorizičan, s više simptoma	GOLD 1-2	<1	>10	>2
E	visokorizičan, s manje simptoma	GOLD 3-4	>2	>10	>2

Tabela 5. Podjela pacijenata oboljelih od HOBP prema težini bolesti, GOLD 2023

Prema novim GOLD (*Global Initiative Lung Disease*) smjernicama 2023 godine, pacijenti se ne dijele više u 4 (A, B, C i D) grupe već u 3 (A, B i E) grupe prema težini bolesti. A i B grupa nisu mijenjane dok su C i D grupe stavljene u posebnu „E“ grupu, kako bi se istakla klinička relevantnost i egzacerbacije. Smatra se da bi ovaj prijedlog trebao biti potvrđen kliničkim istraživanjima.

4. LIJEČENJE

Svjetska zdravstvena organizacija u saradnji sa *National heart, lung and blood institute (NHLBI)* pokreće 2001. Globalnu inicijativu za HOBP-a. Samim tim je određena nova klasifikacija težine bolesti, smjernice za liječenje, a takođe i ranu identifikaciju i liječenje HOBP-a. Svake godine, GOLD dopunjava svoja izdanja.

Hronična opstruktivna bolest pluća je progresivna i neizlječiva bolest, ali može da se drži pod kontrolom. Prema tome, glavni cilj liječenja HOBP jeste da se spriječi napredovanje same bolesti i egzacerbacija, poboljšanje kvaliteta života, smanjiti broj hospitalizacija i dugotrajno održavanje respiratorne funkcije i fizičke kondicije.

Adekvatno liječenje, prema GOLD smjernicama, podrazumijeva farmakološke i nefarmakološke mjere koje zavise od težine bolesti s ciljem kontrole simptoma, smanjenja egzacerbacija i poboljšanje kvaliteta života pacijenata oboljelih od HOBP. Samo liječenje treba biti prilagođeno svakom pojedincu, obraćajući pažnju na komorbiditete koje ovi pacijenti često imaju. Takođe je bitno da pacijenti budu edukovani o detaljima njihove bolesti, te da se na taj način omogući bolja saradnja između pacijenta i ljekara, a sve s ciljem da bi se poboljšalo zdravlje pacijenta i osiguralo pravilno uzimanje lijekova. Sama edukacija bi trebala individualno prilagođena tako da je svaki pojedinac nezavisno o nivou obrazovanja, može razumjeti.

4.1. Prevencija i održavanje HOBP-a

Prestanak pušenja

40% pacijenata sa HOBP-a su pušači i ovaj podatak utiče na značajno pogoršanje i progresiju ove bolesti. Prema tome, prestanak pušenja je jedan od najvažnijih ciljeva koji ima uticaj na sam tok bolesti. Prestankom pušenja smanjuje se FEV1 i tokom vremena ga dovodi na nivo kao kod nepušača. Osim toga, smanjuje se rizik za nastanak srčanog i moždanog udara. Bitno je da osoba čvrsto odluči da prestane da puši, da se primjene tehnike za promjenu ponašanja, organizovati grupne sastanke, a uspješnom se pokazala i farmakološka zamjena za nikotin kao što su nikotinska žvakaća guma, transdermalni flasteri, inhalator, pastile ili nazalni sprej, koji

značajno povećavaju mogućnost apstinencije i značajno su efikasniji od placeba. Ukoliko se nikotinske žvake žvaću neprekidno, dolazi do stvaranja sekreta koji se guta, umjesto da se apsorbuje kroz sluznicu, dovode do smanjene resorpcije i može izazvati mučninu. Kafa, sokovi, bezalkoholna pića, ometaju apsorpciju nikotina.

U zamjenu za nikotinsku terapiju, koriste se e - cigarete. Njihova upotreba se još uvijek dovodi u pitanje s obzirom da one sadrže tetrahidrokanabinol (THC), kanabinoidna ulja, vitamin E i druge aromatične supstance i aditive koji su dodani nikotinu i kao takve su promovisane kod mlađih odraslih osoba. Uočeno je da je upotreba e cigareta povezana sa teškim akutnim povredama pluća, eozinofilnom pneumonijom, alveolarnim krvarenjem, respiratornim bronhiolitisom itd.

Postoji i program koji se sastoji od 5 koraka ima značajnu ulogu u prestanku pušenja. U pitanju je motivacioni razgovor između kliničara i pacijenta. Taj program se naziva 5P ili 5A (eng.):

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*)

Davajući savjete, ljekari i ostali zdravstveni radnici mogu imati značajnu ulogu u prestanku pušenja. Dovoljan je razgovor od 3 minute, koji može da utiče na osobu da čvrsto odluči o prestanku uzimanja cigareta. Naravno, potreban je veći broj tretmana, duži period liječenja i konstanta podrška i motivacija od strane kliničara, da pacijent istraje u svojoj namjeri prestanka pušenja.

Vakcinacija

Vakcinacija protiv gripe

Sve oboljele od HOBP-a treba na godišnjem nivou vakcinisati protiv gripe. Ako pacijent nije u stanju da se vakciniše protiv gripe ili ako vakcina ne sadrži određen soj virusa sezonske gripe, preporučuje se profilaktički tretman (amantadin, rimantadin, oseltavimir ili zanamivir) za

trajanje epidemije gripe. Vakcinacija je jako bitna jer se na taj način mogu smanjiti komplikacije HOBP-a kao i smrtnost oboljelih od ove bolesti. Starijima od 65 godina, preporučuju se vakcine koje sadrže mrtve ili žive inaktivirane viruse, jer su mnogo efikasnije kod oboljelih od HOBP-a. Takođe su brojne studije došle do zaključka da je kod oboljelih od HOBP-a, naročito kod starijih, smanjen rizik od nastanka ishemijske bolesti srca, ukoliko su oni vakcinisani protiv gripe. Neželjena reakcije su prolaznog i blažeg karaktera.

Vakcinacija protiv pneumokoka

Vakcine protiv pneumokoka, PCV20 ili PCV 15 i PPSV23, preporučuju se pacijentima iznad 65 godina starosti. Kod mlađih se preporučuje PPSV23 vakcina, naročito ako postoje komorbiditeti poput hronične bolesti pluća ili srca. Randomizovane studije su pokazale da se primjenom ove vakcine, pruža zaštita protiv upale pluća, iako još nema dokaza da ona smanjuje rizik od nastanka pneumokokne pneumonije. Vakcinisanjem pacijenata sa HOBP-a, smanjuje se pogoršanje odnosno egzacerbacija same bolesti, što se može potvrditi i kod prethodno vakcinisanih pacijenata.

PCV20 ili PCV 15 vakcina pokazuje skoro istu ili čak veću imunogenost od PPSV23, do dvije godine nakon vakcinacije kod oboljelih od HOBP-a. Efikasnost ove vakcine (najamane 4 godine) ima veći efekat kod pacijenata starije životne dobi, tj. > 65 godina.

Specifični podaci o efektima ovih vakcina na pacijente sa HOBP-a su limitirani. Studije iz 2021 godine upoređivala je efikasnost vakcina PPSV23 i PCV13 kod pacijenata sa HOBP-a tokom 5 godina, prateći kohortne studije. Obe vakcine su imale slične kliničke efekte tokom prve godine nakon vakcinacije. PCV13 je pokazala dugu kliničku efikasnost tokom 5 godina praćenja kohortne studije. Pet godina nakon vakcinacije, registrovana je pneumonija u 47% pacijenata koji su primili PPSV23 vakcinu, a 3,3% u pacijenata koji su primili PCV13 vakcinu.

Ostale vakcine

Kod pacijenata sa HOBP-a, Centar za kontrolu bolesti (*Center for Disease Control*) preporučuje DTP-a vakcinu (protiv difterije, tetanus i pertusisa) kod onih pacijenata koji nisu vakcinisani dok su bili mlađe životne dobi.

Vakcinacija protiv COVID – 19

Vakcina protiv SARS–CoV-2 je visoko efektivna i pacijenti sa HOBP-a bi trebalo da se vakcinišu u skladu sa preporukama SZO (svjetska zdravstvena organizacija).

4.2. Farmakološko liječenje stabilne HOBP-a

Hronična opstruktivna bolest pluća je kao što joj i sam naziv kaže hronična, dugoročna i neizlječiva bolest, ali uz današnju modernu medicinu, ta bolest može da se dugoročno kontroliše. Farmakoterapija upješno ublažava težinu simptoma, smanjuje broj egzacerbacija i poboljšava kvalitet života pacijenta obooljelog od HOBP.

Lijekovi koji se upotrebljavaju su usmjereni na potencijalne reverzibilne promjene (kontrakcija glatkih mišića, edem sluznice, upala disajnih puteva, pojačano stvaranje sluzi) koje uzrokuju ograničen protok vazduha i dovode do opstrukcije. U osnovne lijekove spadaju bronhodilatatori, inhalacijski ili sistemski kortikosteroidi. Sam izbor lijeka zavisi od toga u kojoj grupi se pacijent nalazi s obzirom na težinu bolesti (tabela 3), što je određeno GOLD smjernicama koje donose preporučene protokole liječenja za svaku kategoriju bolesti, dopuštajući individualni pristup svakom pacijentu zavisno od faktorima rizika za razvoj komplikacija. Ako su u pitanju pacijenti grupe A, njih treba, samo po potrebi, liječiti antiholinergikom kratkog djelovanja (SAMA) ili β_2 – agonistom kratkog djelovanja (SABA). Dok one iz grupe B, treba liječiti dugodjelujućim antiholinergikom (LAMA) ili β_2 – agonistom (LABA), a pacijentima iz grupe E koja predstavlja i najteže slučajeve, kombinuje se ICS sa LAMA-om i LABA-om (tabela 4).

Bolesnik	Terapija prvog izbora	Terapija drugog izbora	Ostale mogućnosti
A	SAMA pp. ili SABA PP.	LAMA ili LABA Ili SAMA i SABA	Teofilin
B	LAMA Ili LABA	LAMA i LABA	SAMA i/ili SABA Teofilin
E	ICS +LABA ili LAMA	LAMA i LABA Ili LAMA i PDE4-inh Ili LABA i PDE4-inh	SAMA i/ili SABA Teofilin

Tabela 6. Preporučena terapija HOBP-a ovisno o težini bolesti prema GOLD 2023.

SAMA -antiholinergik kratkog djelovanja (ipratropium), SABA – β 2 agonist kratkog djelovanja (salbutamol), LAMA – antiholinergik dugog djelovanja (tiotropium), LABA – β 2 agonist dugog djelovanja (salmeterol), ICS – inhalacijski kortikosteroid (flutikazon, budezonid, ciklezonid), PDE4 – inh fosfodiesteraza -4 -inhibitor (folumistat), pp.-prema potrebi.

Ipak, novija istraživanja pokazuju bolju učinkovitost kombinacije LAMA-e i LABA-e u smanjenju broja egzacerbacija i poboljšanja plućne funkcije u odnosu na kombinaciju LABA-e i ICS-a ili LAMA-e u visokorizičnih pacijenata za pojavu novih egzacerbacija.

Doktori porodične medicine trebaju edukovati pacijenta o pravilnoj inhalatornoj tehnici i ispravnom korištenju inhalatora te pri svakoj posjeti provjeravati tehniku njegove primjene. Prema GOLD, inhalatori se dijele u dvije grupe:

- MDI (*Metered Dose Inhaler*) – raspršivač fiksnih doza
- DPI (*Dry Powder Inhaler*) – inhalator suhog praha, diskus ili kolutić

U MDI raspršivaču lijek je pomiješan sa pritiskim gasom. U DPI nema pritiskog gasa i nije potrebna koordinacija pritiska i udisanja lijeka. DPI uređaj je jednostavniji za korištenje ukoliko

bolesnik ima dobru sposobnost disanja. Izbor uređaja za inhaliranje mora biti prilagođen bolesnikovim sposobnostima i sklonostima, cijeni i propisanom lijeku. Ne mogu se svi lijekovi za inhalaciju koristiti u svim uređajima.

Najčešći problemi koji se događaju u korištenju inhalatora kod pacijenta su kada on ne izdahne vazduh prije inhalacije, istovremeno ne oslobodi dozu lijeka pritiskom uz maksimalno udisanje i zadržavanje zraka, ne zadrži dah nakon inhalacijske doze, oslobodi više doza lijeka. Ove greške najčešće čine pacijenti starije životne dobi, jer nisu pravilno edukovani. Doktori porodične medicine često zbog preopterećenosti nemaju dovoljno vremena za edukaciju pacijenta ali objašnjavanje, demonstracija i redovna kontrola inhalacijske tehnike, dužnost su i odgovornost doktora porodične medicine.

Bronhodilatatori

Bronhodilatatori predstavljaju osnovne lijekove za simptomatsko liječenje HOBP-a, te zlatni standart u terapiji HOBP-a i dugotrajnoj kontroli simptoma i egzacerbacija. Bronhodilatatori se dijele na dugodjelujuće i kratkodjelujuće prema načinu djelovanja, a uzimaju se samostalno ili u kombinaciji. Najčešće se koriste se β 2 agonisti, antiholinergici i metilksantini. Oni djeluju preko različitih receptora i različitih mehanizama, zajedničko im je to da proširuju disajne puteve, smanjuju napetost u malim i velikim disajnim putevima i omogućavaju bolji protok vazduha. Lijekovi se najčešće primjenjuju kao inhalatorna terapija. Takav oblik liječenja je najdjelotvorniji jer dovodi lijek direktno u pluća, izbjegavajući sistemske nuspojave. Početna terapija, tj. izbor između SABA, LABA i antiholinergika (koji imaju izraženiji bronhodilatacijski efekat) ili kombinacije β 2-agonista i antiholinergika, zavisi od cijene lijekova, simptoma bolesti i prihvatljivosti za pacijenta.

β 2 – agonisti (salbutamol, fenoterol, terbutalin, salmeterol)

To su selektivni lijekovi koji aktiviraju β 2-adrenergičke receptore, kojih ima u velikom broju na površini ćelija glatkih mišića bronha. Aktivacijom β 2-adrenergičkih receptora aktivira se stimulatorni G -protein koji je povezan sa adenilnom ciklazom, koja cijepa adenozin trifosfat (ATP) do cikličnog adenozin monofosfata (cAMP), a ovaj relaksira glatku muskulaturu. Takođe

imaju i blagi antiinflamatorni efekat. Inflamatorne ćelije (mastociti, eozinofili, limfociti, makrofagi) imaju mali broj β_2 receptora, čijom aktivacijom dolazi do njihove stabilizacije, ali se brzo javlja desenzitizacija (nishodna regulacija β_2 -receptora), tako da β_2 -agonisti mogu modifikovati samo akutnu inflamaciju, ali ne i hroničnu inflamaciju, koju značajno suprimiraju kortikosteroidi. Na taj način ostvaruju ne samo bronhodilatacioni efekat, nego i neke neželjene efekte poput tahikardije i tremora, glavobolje, grčeva u mišićima, a mogu izazvati i srčanu aritmiju te prolaznu hipoksiju zbog vazodilatacijskog efekta na krvne sudove u slabo ventiliranim dijelovima pluća. Mogu se kombinovati sa antiholinergicima, postoje glavne kombinacije (fenoterol i ipratorijum). β -agonisti postoje u obliku dugodjelujućih i kratkodjelujućih pripravaka. Daju se inhalatorno, mada se mogu davati i oralno ili parenteralno.

Salbutamol (SABA) u obliku aerosola (spreja) je lijek izbora zbog niske cijene i jednostavnog načina doziranja, a i izaziva male nuspojave. On spada u β_2 -agoniste kratkog djelovanja, čiji efekat počinje jako brzo nakon primjene (u roku od 5 minuta), a njegov efekat traje 3-6h. Zbog poznatog efekta na krvne sudove u plućima, ovi lijekovi mogu da izazovu izvjesno smanjenje PaO₂, što nije slučaj sa antiholinergicima.

U većim dozama izaziva tahikardiju pa se ne preporučuje pacijentima koji u anamnezi imaju podatak o tahiaritmijama. LABA se preporučuje pacijentima sa noćnim simptomima te onima kojima često uzimanje lijeka ne odgovara.

Salmeterol (LABA) je β_2 -agonist dugog djelovanja koji dovodi do bronhodilatacije u trajanju od 10-12h zbog visoke topljivosti u mastima. To mu omogućava da se otopi u ćelijskoj membrani glatkog mišića ili zakači za molekule u blizini adrenergičkog receptora.

Neželjeni efekti vezani za kardiovaskularne bolesti izostaju, jer je salmeterol manje potentan prema β_2 receptorima. Nema protuupalno djelovanje, te se ne preporučuje kao monoterapija. Ovaj lijek je pogodniji za pacijente kod kojih se simptomi javljaju pretežno u toku noći ili rano ujutru.

Antiholinergici (ipratropium bromid)

Antiholinergici se danas smatraju jednim od lijekova prve linije u liječenju HOBP-a, koji se uzimaju inhalatorno. To su lijekovi koji inhibiraju učinak acetilholina na M3 muskarinskim receptorima, a koji su prisutni na glatkim mišićima disajnih puteva. Na taj način blokiraju kontrakciju glatke muskulature bronha i povećanje sekrecije sluzi koju izaziva acetilholin oslobođen iz eferentnih završetaka vagusa. SAMA koji se najčešće koristi u terapiji HOBP-a, je ipratropijum bromid, jer je jeftin i dostupan. Svoj efekat ispoljava nakon 5-10minuta primjene i traje duže od 6h.

Njegovi efekti su: povećanje FEV1, smanjenje simptoma, poboljšanje podnošenja napora, smanjena učestalost egzacerbacija, poboljšanje zdravstvenog stanja, poboljšanje kvaliteta spavanja. Primjenjuje se inhalatorno, te se tako slabo apsorbira u sistemsku cirkulaciju zbog čega se dobro podnosi i rijetko izaziva kardiovaskularne nuspojave za razliku od β 2-agonista. To je još dobar razlog da se on upotrebljava upravo kod kardiovaskularnih bolesnika. Kod propisivanja ovog lijeka, treba biti oprezan kod pacijenata sa glaukomom uskog ugla i opstruktivnim uropatijama.

Tiotropij bromid je LAMA. On je dugodjelujući muskarinski antagonist te njegovo djelovanje traje 24h što omogućava jednostavniju upotrebu i bolju saradnju pacijenta. To je lijek nove generacije inhalacijske terapije jer ni jedan inhalacijski lijek nije pokazao takvo djelovanje pri uzimanju samo 1x na dan.

Jedan od glavnih neželjenih efekata je suvoća usta, a potreban je oprez kod benigne hipertrofije prostate ili glaukoma (pri inhalaciji antiholinergičkog lijeka iz raspršivača kroz masku, treba obratiti pažnju da maska stoji čvrsto priljubljena da ne bi lijek dospio direktno u oči zbog mogućeg djelovanja na zjenice). Pacijenti koji koriste ipratropij, navode metalni ukus u ustima. Prema kliničkim ispitivanjima, smatra se da ovaj lijek nije imao negativnog uticaja na kardiovaskularni sistem.

Metilksantini (teofilin)

Metilksantini su lijekovi koji se upotrebljavaju sve rjeđe zbog nešto slabijeg djelovanja i većeg broja neželjenih efekata za razliku od inhalacionih bronhodilatatora. Koriste se kao treća linija kad nema odgovora na inhalaciju β_2 agonista i antiholinergika. Djeluju tako što izazivaju bronhodilataciju, inhibirajući fosfodiesterazu. Samom inhibicijom fosfodiesteraza (FDE3, FDE4 i FDE5) povećava se koncentracija cAMP-a i cGMP-a intracelularno, što dovodi do bronhodilatacije i apoptoze T limfocita. Teofilin antagonizuje adenozijske A1 i A2 receptore i izaziva bronhodilataciju, smanjuje oslobađanje histamina i mastocita i stimulaciju apoptoze neutrofila. Neki autori navode i treći pretpostavljeni (antiinflamatorni) mehanizam dejstva teofilina koji se svodi na aktivaciju nuklearnog enzima, histon deacitaze – 2, koji je važan za inhibiciju inflamatornih gena. U ovu grupu lijekova se ubraja teofilin koji uz bronhodilataciju, povećava i srčanu frekvenciju te udarni volumen. Teofilin se metaboliše preko mikrozomalnih enzima jetre (citohrom P450), tako da se koncentraciju teofilina u krvi mogu povećati inhibitori ovih enzima kao što su eritromicin, flukonazol, ketokonazol, alopurinol i dr. Dozu treba prilagoditi prema propratnim pojavama zbog svoje potencijalne toksičnosti. Lijek se uzima peroralno, u obliku kapsula sa postepenim opuštanjem, a najviša koncentracija u plazmi postiže se od pola do dva sata nakon uzimanja. Može se propisati pacijentima koji nemaju adekvatan odgovor na inhalacijske lijekove ili u kojih teofilin dovodi do simptomatskog olakšanja nakon probne primjene. Ako se promijeni vrsta metilksantinskog preparata, može se promijeniti koncentracija teofilina u serumu i bez promjene doze. Pušenje, alkohol, antikonvulzivni lijekovi i rifampicin pojačavaju aktivnost jetrinih enzima koji razlažu ove lijekove i skraćuju trajanje djelovanja metilksantina. Suprotno tome, starije životno doba, dugotrajna povišena temperatura, insuficijencija srca i jetre i neki lijekovi, kao cimetidin, ciprofloksacin i oralna kontraceptivna sredstva, povećavaju nivo ovih lijekova u krvi. Preporuka je da se vrši kontrola koncentracije lijeka u serumu na početku terapije, a zatim svakih 6-12 mjeseci u toku dugotrajne terapije, kao i kada dođe do promjene doze lijeka ili neke od prethodno navedenih aktivnosti.

Od neželjenih efekata izaziva mučninu, povraćanje, glavobolju, nesanica i tahikardiju. Može se javiti i nemir, bol u stomaku sa gorušicom. Pri visokim koncentracijama u krvi mogu nastati srčane aritmije (usljed inhibicije fosfodiesteraze i antagonizacije adenozijskih receptora) i epileptički napadi (usljed antagonizacije centralnih adenozijskih receptora). Ovi lijekovi imaju

značajnu interakciju sa lijekovima poput digitalisa i kumadina. Derivati ksantina za razliku od drugih bronhodilatatora, mogu povećati rizik od predoziranja (namjerno ili slučajno).

Kombinacija bronhodilatatora

Ukoliko se kombinuje više bronhodilatatora može se povećati stepen bronhodilatacije sa nižim rizikom od neželjenih efekata za razliku od povećanja doze samo jednog bronhodilatatora. Kombinacija SABA-e i SAMA-e su efikasnije u poređenju sa drugim lijekovima koji poboljšavaju FEV1 i simptome. Liječenje formoterolom i tiotropijom ima veći uticaj na FEV1 nego neke druge komponente samostalno. Postoje brojne kombinacije LABA i LAMA u jednom inhalatoru. Na ovaj način se poboljšava rad pluća, ima veći efekat od monoterapije sa dugodjelujućim bronhodilatatorom, iako je jačina poboljšanja manja od potpuno aditivnog efekta predviđenog odgovorima pojedinačnih komponenti. U jednom od kliničkih ispitivanja, kombinacija LABA i LAMA imala je pozitivan uticaj na poboljšanje i kvalitet života u poređenju sa placebo. Ova kombinacija se najbolje procjenjuje na osnovu individualnog odgovora svakog pacijenta. Dokazano je i da niža doza, dva puta dnevno, sa LABA/LAMA poboljšava zdravstveno stanje i simptome kod bolesnika sa HOBP-a. Neke studije su pokazale da su se ovom kombinacijom lijekova smanjile egzacerbacije, dok neke druge studije kažu da se nisu smanjile, kao što se očekivalo u poređenju sa LAMA-om. Druga studija kod pacijenata sa istorijom egzacerbacija povrdila je da kombinacija LABA/LAMA smanjuje učestalost egzacerbacija u većoj mjeri u odnosu na kombinaciju ICS/LABA. Ali, neka druga studija u populaciji sa visokim rizikom pogoršanja (više od 2 egzacerbacije i/ili 1 hospitalizacija u prethodnoj godini) pokazali su da kombinacija ICS/LABA smanjuje broj egzacerbacija u većoj mjeri od kombinacije LABA/LAMA, pri višim koncentracijama eozinofila u krvi. Velika opservacijska farmakoepidemiološka studija okрила je sličnost LABA/LAMA i ICS/LABA, ali veći rizik od upale pluća kod osoba koje su liječene ICS/LABA.

Kortikosteroidi (beklometazon, flutikazon, budezonid i ciklezonid)

Kortikosteroidi su lijekovi koji se mogu dati inhalatorno, oralno i intravenski.

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) se koriste samo kod najtežih slučajeva HOBP-a, kod onih koji imaju česte egzacerbacije i kod kojih je FEV1 < 60% očekivanih vrijednosti. Njihov efekat se zasniva na antiinflamatornom djelovanju, koji smanjuje aktivaciju i infiltraciju limfocita, eozinofila i mastocita u mukozi bronhija. Molekularni mehanizam ovog dejstva svodi se na inhibiciju transkripcije gena koji kodiraju inflamatorne proteine kao što su citokini, hemokini, adhezioni molekuli i inflamatorni enzimi. Na ovaj način, kortikosteroidi djeluju inhibitorno i na vazodilataciju i vaskularnu permeabilnost. Takođe, smanjuju sekreciju mukusa u submukoznim žlijezdama kako direktno, tako i indirektno putem inhibicije inflamatornih stimulusa sekrecije. Kortikosteroidi vrše i ushodnu regulaciju β 2 receptora. Ipak, oni se primjenju samo u dugoročnom liječenju (6-12 sedmica) bolesnika sa teškim oblikom HOBP-a i čestim egzacerbacijama koji je odgovaraju dobro na terapiju dugodjelujućim bronhodilatatorima (GOLD E). Pri tome se kombinuju sa dugodjelujućim bronhodilatatorima, najčešće LABA-om (npr.kombinacija flutikazona sa salmeterolom i kombinacija budezonida sa formoterolom), a monoterapija kortikosteroidima se ne preporučuje. Kod ovakve kombinovane terapije potreban je dodatni oprez zbog moguće veće učestalosti pneumonija, pogotovo nakon liječenja flutikazonom. Još bolji učinak kod bolesnika sa teškim oblikom HOBP-a postiže se kombinacijom LABA-e, LAMA-e i ICS-a (npr.kombinacija tiotropija, salmeterola i flutikazona). Budući da je glavni učinak ICS-a smanjenje egzacerbacija, ovu terapiju preporučuje se primjenjivati kod čestih egzacerbacija. Kombinovani pripravci β 2-agonista dugog djelovanja sa inhalacijskim kortikosteroidom su efikasniji od bilo kojeg pojedinačnog lijeka kod stabilne HOBP-a.

Najčešće nuspojave koji uzrokuju ICS je orofaringealna kandidijaza. Međutim, ovaj problem se može smanjiti ispiranjem grla vodom nakon svake inhalacije. Disfonija (promuklost) do koje dolazi zbog izravnog lokalnog efekta ICS na glasnice, obično je prolaznog karaktera. Neki autori navode i povećan rizik od nastanka fraktura nakon dugotrajne inhalacijske izloženosti flutikazonu i budezonidu, a dugotrajna upotreba ICS-a kod starijih bolesnika vjerovatno dovode do osteoporoze i katarakte zbog čega preventivno moraju uzimati Ca, vitamin D i bifosfonate.

Kod bolesnika sa čestim egzacerbacijama i teškim oblikom bolesti primjenjuje se i terapija oralnim kortikosteroidima (OCS) koja dovodi do objektivnog poboljšanja, ali može uzrokovati brojne neželjene efekte, uključujući steroidnu miopatiju, mišićnu slabost, smanjena funkcija pluća kod osoba sa teškim oblicima HOBP-a. Klinička učinkovitost OCS-a je zapažena u svega 10-20 % pacijenata, zbog čega se preporučuje sprovesti kratkotrajna terapija kortikosteroidima kako bi se procijenila njihova učinkovitost.

Inhalatorni kortikosteroidi u kombinaciji sa bronhodilatatorima dugog djelovanja

U pacijenata sa teškim oblikom HOBP-a i egzacerbacijama, ICS u kombinaciji sa LABA efikasniji su od bilo koje komponente pojedinačno u poboljšanju funkcije pluća, zdravstvenog stanja i smanjenja broja egzacerbacija. Studija sprovedena u Velikoj Britaniji, sprovela je poređenje kombinacije LABA/ICS sa uobičajenim tretmanom. Rezultati su pokazali 8,4% umjerenih do teških pogoršanja i značajno pogoršanje vrijednosti CAT skora. Treba imati na umu da je ova studija ipak sprovedena u Velikoj Britaniji, pa prema tome teško se može bazirati na tim rezultatima.

Broj eozinofila u krvi

Istraživanja supokazala da broj eozinofila u krvi pokazuje veličinu efekta ICS-a u cilju sprječavanja budućih egzacerbacija. Efekti su mali kod nižeg broja eozinofila, a veći su kod većeg broja eozinofila, što znači da ICS imaju mali ili nikakav efekat na mali broj eozinofila <100 ćelija/ μ L, pa se ovo može koristiti za identifikaciju bolesnika sa malom vjerovatnoćom da će liječenje sa ICS-om imati koristi. Ukoliko je broj eozinofila u krvi veći od >300 ćelija/ μ L, može se koristiti za identifikaciju pacijenata koji imaju mnogo veću korist od liječenja ICS-om. Ovi brojevi eozinofila u krvi se koriste kao faktor procjene a ne kao precizne granične vrijednosti. Efekat liječenja lijekovima koji sadrže ICS je veći kod pacijenata sa visokim rizikom pogoršanja (> 2 egzacerbacije i/ili 1 hospitalizacija u prethodnoj godini). Znači, analiza broja eozofila u krvi sa ciljem predviđanja ICS efekata uvijek treba kombinovati sa kliničkom procjenom. Mehanizam pojačanog ICS efekta kod pacijenata sa HOBP-a 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. Razlike između studija vjerovatno su povezane sa različitim prethodnim historijama 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-a. Faktori koji se trebaju uzeti u obzir pri započinjanju liječenja ICS-om u kombinaciji sa jednim ili dva bronhodilatatora su prikazani u tabeli koja slijedi:

Faktori koji se trebaju uzeti u obzir pri započinjanju liječenja ICS		
Upotreba	Razmisliti o upotrebi	Ne koristiti
-istorija hospitalizacije zbog egzacerbacija HOBP ->2 umjerene egzacerbacije godišnje -broj eozinofila > 300ćelija/qL -istorija ili istovremeno prisustvo astme	1 umjerena egzacerbacija godišnje* Broj eozinofila u krvi 100-300ćel/qL	Prisustvo pneumonije Broj eos<100 ćelija/qL Istorija mikrobakterijskih infekcija
*bez obzira na odgovarajuću terapiju održavanja dugodjelujućim bronhodilatatorima		

Tabela 7. Faktori koji se trebaju uzeti u obzir pri započinjanju liječenja ICS

Povlačenje inhalacijskih kortikosteroida

Rezultati ispitivanja su dali dvosmislene rezultate u smislu posljedica povlačenja, prvenstveno na funkciju pluća, simptome i egzacerbacije. Neke studije su pokazale porast broja egzacerbacija nakon povlačenja ovih lijekova, dok druge studije nisu. Takođe, postoje dokazi o smanjenju FEV1 (oko 40 ml) tokom povlačenja ICS, 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 i da je gubitak FEV1 i porast učestalog pogoršanja, povezan sa povlačenjem ICS-a i to kod pacijenata sa početnim brojem eozinofila u krvi > 300 ćelija/qL.

Trojna inhalatorna terapija (LABA+LAMA+ICS)

Liječenje kombinacijom LABA+LAMA +ICS može poboljšati rad pluća i spriječiti učestalost egzacerbacija. Dodavanjem LAMA postojećim LABA/ICS poboljšava se rad pluća i pokazuju pozitivne efekte što se tiče egzacerbacija. Randomizovana studija sa dvostruko slijepom metodom, dala je rezultate da je liječenje trojnom terapijom u jednoj dozi imalo veće kliničke koristi u odnosu na primjenu titropijuma kod bolesnika sa simptomatskim HOBP, FEV₁<50% i istorijom egzacerbacija. U tom istom istraživanju dokazana je veća korist trojne terapije u jednoj dozi u odnosu na kombinovanu terapiju LABA/LAMA. Randomizovana ispitivanja o mortalitetu nisu pokazala statistički značajnu korist za preživljavanje primjenom salmeterola/flutikazon propionata ili vilanterolom/flutikazon furoatom u poređenju sa monokomponentama i placebo. Ispitivanja koja koriste trojnu terapiju LABA/LAMA/ICS u poređenju sa LAMA, LABA/LAMA ili LABA/ICS pokazali su efekat trojne terapije na smanjenje smrtnosti.

Nedavne studije imaju ciljnu populaciju pacijenata sa pojačanim respiratornim smetnjama i prethodnom anamnezom čestih i/ ili teških egzacerbacija, a koje su primale tretman sa trojnom terapijom ili kombinacijom LABA/ICS terapije prije ulaska u istraživanje. Ova ispitivanja su vršila uporedbu trojne sa dvojnou terapijom ICS/LABA ili LABA/LAMA i rezultati su pokazali da je došlo do smanjenja rizika od smrti za 42, 1 %.

Ovi efekti se najčešće primjećuju kod pacijenata sa HOBP-a koji imaju ozbiljne simptome, umjerenu do vrlo tešku opstrukciju protoka vazduha i učestale egzacerbacije.

Oralni glukokortikoidi

Ovi lijekovi ispoljavaju brojne neželjene efekte, uključujući steroidnu miopatiju, koja može dovesti do mišićne slabosti, smanjenoj funkcionalnosti i respiratornoj insuficijenciji kod osoba sa vrlo teškim HOBP-a. Sistemski glukokortikoidi za liječenje akutnih egzacerbacija kod hospitalizovanih pacijenata ili tokom posjeta hitnoj pomoći smanjuju učestalost neuspjeha liječenja, relapsa i poboljšavaju funkciju pluća i disanja. Dok oralni glukokortikoidi igraju ulogu u aktivnom obliku, oni nemaju nikakvu ulogu u hroničnom, svakodnevnom liječenju kod HOBP-a zbog nedostatka ravnoteže između koristi i sistemskih komplikacija.

Inhibitori fosfodiesteraze

Teofilin je neselektivni inhibitor fosfodiesteraza (PDE4), enzima koji hidroliziraju cikličke nukleotide. Inhibicijom dolazi do porasta cAMP-a koji je odgovoran za brojne srčane funkcije, uključujući relaksaciju glatkih mišića te smanjenje upalne aktivnosti specifičnih ćelija. Značajniji bronhodilatacijski efekat postiže se sa višom dozom teofilina, uza što su i vezane česte nuspojave (glavobolja, nesanicna, mučnina, srčane aritmije) pa se primjenjuje samo u slučaju perzistirajućih simptoma, unatoč optimalnoj bronhodilatacijskoj terapiji.

Selektivni lijek je roflumilast, inhibitor PDE-4. Daje se oralno, jednom dnevno. Djeluje protuupalno, iako nema bronhodilatacijski efekat, te dovodi do poboljšanja plućne funkcije, takođe ovaj lijek značajno poboljšava kvalitet života. Za sada je dostupan samo za bolničko liječenje, kao dodatak bronhodilatatorima u teškim oblicima HOBP-a, kod odraslih sa egzacerbacijama.

U prvim sedmicama liječenja, moguća je pojava neželjenih efekata lijeka, poput mučnine, proliva, gubitka tjelesne mase (oko 2kg), bol u trbuhu, poremećaj sna i glavobolja, a pažnju treba obratiti i na pacijente sa psihijatrijskim simptomima zbog veće učestalosti anksioznosti i depresije pri primjeni ovog lijeka. Ovi neželjeni efekti su doveli do povlačenja ovih lijekova iz kliničkih ispitivanja.

Antibiotici

Neki antibiotici, prema istraživanjima, mogu smanjiti učestalost egzacerbacija u osoba koje, prema GOLD smjernicama, imaju 2 od 3 glavna simptoma: pojačana dispneja, povećan volumen iskašljavanja i gnojni iskašljaj. Obično se počinje empirijskom terapijom koja se kasnije može promijeniti prema nalazu antibiograma.

U te antibiotike spada azitromicin (250 mg/dan ili 500 mg tri puta sedmično) ili eritromicin (500 mg dva puta dnevno) tokom jedne godine u pacijenata koji su skloniji egzacerbacijama, te se smanjio rizik od pogoršanja simptoma u poređenju sa uobičajenom terapijom. Primjenom azitromicina, povećala se učestalost bakterijske rezistencije, produženim QT intervalom i oštećenim slušnim testovima.

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 istih.

Mukolitici (mukokinetici, mukoregulatori) i antioksidansi (NAC, karbocistein, erdostein)

Bolesnici sa HOBP-a koji ne primaju inhalacijske kortikosteroide, redovno liječenje mukolitikom poput erdosteina, karbocisteina i N-acetilcisteina može smanjiti učestalost egzacerbacija i poboljšati zdravstveno stanje. Zbog heterogenosti pručavane populacije i doziranja, trenutno dostupni podaci ne omogućavaju preciznu identifikaciju potencijalnih antioksidanasa u HOBP-a.

Ostali lijekovi sa antiinflamatornim efektom

Četiri velike studije su istraživale efikasnost anti-IL5 monoklalnog antitijela-mepolizumab 200 i anti IL-5 receptor- α antitijela – benlalizumab u bolesnika sa teškim oblikom HOBP-a, čestim pogoršanjima i prisustvu eozinofila u perifernoj krvi i pored visoke doze inhalacijske terapije. Takođe je dokazana smanjena učestalost teških egzacerbacija za 15-20%, bez efekta na FEV ili na kvalitet života. Ispitivanja sa mepolizumabom pokazala je veću korist i jasnije dokaze u efektu liječenja protiv egzacerbacija, 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-a i čestim zahtjevima za primjenom oralnih kortikosteroida.

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

Simvastatin nije spriječio egzacerbacije kod pacijenata sa HOBP-a, koji nisu imali metaboličke ili kardiovaskularne indikacije za liječenje statinima. U opservacionim studijama pacijenata sa HOBP koji su ih primali zbog kardiovaskularnih i metaboličkih indikacija, primjećena je povezanost između upotrebe statina i poboljšanja ishoda.

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 inhaler koji se aktiviraju na dah (BAIs), i inhalatore sa jednom ili više doza suhog praha (DPIs.). U DPI sa više doza, prašak se nalazi u rezervoaru, čestice > 5 mikrona, najvjerovatnije će se taložiti u orofarinksu.

Za isporuku lijeka u donji respiratorni trakt i pluća, veličina čestica može biti od 2-5 mikrona ili < 2 mikrona, što utiče na ukupnu frakciju koja se može udisati (čestice < 5 mikrona), kao i količinu i mjesto taloženja lijeka. Randomizovana ispitivanja nisu utvrdila superiornost jednog uređaja/formulacije. Pacijenti uključeni u ova ispitivanja su oni koji uspješno vladaju tehnikom inhalacije i koji dobijaju odgovarajuću edukaciju. Smatra se da dvije trećine pacijenata pravi barem jednu grešku u korištenju inhalacijskog uređaja, zato je prospektivna opservacijska studija bolesnika sa HOBP-a, povrdila da postoji samo 23% pacijenata koji na pravilan način koriste DPI inhalator. Faktori koji utiču na ovo su: starija životna dob, upotreba više uređaja i nedostatak edukacije o tehnici inhaliranja. Oni koji se ne uspiju edukovati, mogu zahtijevati promjenu uređaja za inhalaciju.

Glavne greške prilikom upotrebe uređaja su: problemi sa inhalacijskim protokom, trajanjem disanja, koordinacijom, pripremom doze, zadržavanje daha nakon udisanja doze. Svaki uređaj ima uputstva kako se koristi. Ali se ipak prema opservacionim studijama preporučuje se da se objasni, demonstrira i redovno provjeri tehnika inhalacije. Nema dokaza o superiornosti nebulizovane terapije nad ručnim uređajima, kod pacijenata koji mogu koristiti te uređaje pravilno.

Ostali farmakološki tretmani

Liječenje alfa-1 antitripsinom

Da bi se spriječio razvoj i napredovanje HOBP-a, kod pacijenata sa nedostatkom alfa-1 antitripsina (AAT), potrebno je povećanje alfa-1 antitripsina. Ova terapija je dostupna u skoro svim zemljama, još od davnih 1980-ih godina. Pacijenti koji imaju FEV1 od 35% - 60% predstavljaju idealne kandidate za primjenu AAT-a.

Prema istraživanjima, indikacija za primjenu AAT-a predstavljaju i oni pacijenti sa progresivnom bolesti pluća uprkos drugoj optimalnoj terapiji. Osnovna svrha ove terapije jeste očuvanje funkcije pluća, te se ona s obzirom na skupu terapiju, preporučuje pacijentima kod kojih bolest napreduje i nakon prestanka pušenja cigareta.

Glavni razlog za povećanje AAT je emfizem, iako ne postoje definitivni dokazi za to. Kod pacijenata sa nedostatkom alfa-1 antitripsina i kod kojih je FEV1 < 65%, se preporučuje intravenska terapija. Međutim, nedostatak ove terapije je to što je ona jako skupa i nije dostupna u svim zemljama.

Antitusici

Antitusici kod pacijenata sa HOBP-a nisu pokazali značajnu ulogu.

Vazodilatatori

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

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

Rehabilitacija pluća, „self – management “ i integrativna njega

Rehabilitacija pluća predstavlja dodatak u farmakoterapiji u svrhu poboljšanja fizičke funkcije onda kada problemi ne mogu biti riješeni uz pomoć medikamenata. Ona uključuje edukaciju, promjenu ponašanja i poboljšanje tjelesne kondicije. Program rehabilitacije treba prilagoditi svakom pojedincu. Metode plućne rehabilitacije su edukacija o bolesti, prestanak pušenja, učenje tehnika disanja, vježbanje disajnih mišića, vježbanje donjih i gornjih ekstremiteta, psihosocijalna podrška i pravilna primjena propisane terapije.

Koristi koje donosi rehabilitacija su: veća neovisnost, poboljšanje kvaliteta života, veća radna sposobnost, umjereno poboljšanje snage donjih ekstremiteta, povećana izdržljivost i maksimalno iskorištavanje kiseonika. Nije utvrđeno da rehabilitacija smanjuje mortalitet, ali uočena je viša stopa preživljavanja u bolesnika kod kojih se, nakon provedene plućne rehabilitacije, povećao funkcionalni kapacitet i smanjio stepen dispneje.

Prvi korak u plućnoj rehabilitaciji je edukacija pacijenta i članova porodice o bolesti i načinima liječenja, a od bolesnika se traži da preuzme brigu o vlastitom liječenju te da promjeni štetne navike koje podstiču napredovanje bolesti, pri čemu se poseban naglasak stavlja na prestanak pušenja.

Vježbe disanja podrazumijevaju aktivno izdisanje kroz usnu prepreku, dijafragmalno disanje i posebne položaje koji olakšavaju disanje. Aktivnim izdisanjem kroz usnu prepreku, što se postiže namještanjem usana u položaj artikulacije slova S ili F, povećava se otpor prolasku zraka i sprječava prerani kolaps malih disajnih puteva te tako smanjuje respiracijska frekvencija, dispneja, parcijalni pritisak ugljen dioksida i poboljšava rezidualni volumen i saturacija kiseonikom.

Kod dijafragmalnog disanja pacijent prilikom udisaja izbočuje prednji trbušni zid, a pri izdisaju steže trbušne mišiće. Iako je ova metoda dio plućne rehabilitacije, značajna korist u oboljelih nije dokazana. Posebni položaji koji olakšavaju disanje su kočijaški i jahački položaj u kojima je bolesnik nagnut prema naprijed. Vježbe disajne muskulature ekstremiteta temelj su plućne rehabilitacije. Prije početka kondicionog treninga potrebno je odrediti limitirajuće i rizične činioce te provesti kardiopulmonalno testiranje da bi se odredio intenzitet treninga. Ukoliko su ti treninzi intenzivniji i duže traju, daju bolje rezultate. U kondicionom treningu temeljno mjesto

zauzimaju vježbe donjih ekstremiteta jer je hod potreban za obavljanje svakodnevnih aktivnosti, zbog čega je upravo hodanje osnovni oblik treninga u mnogim rehabilitacionim programima. Tipičan program vježbi započinje sporim hodom na pokretnoj traci ili vožnjom bicikla bez opterećenja kroz nekoliko minuta. Kroz idućih 4 do 6 sedmica postepeno se povećava intenzitet i trajanje vježbi, sve dok se bolesnik ne dovede u stanje da može izdržati vježbe u trajanju od 20-30minuta bez odmora, uz podnošljiv stepen dispneje. Vježbe bi trebalo da se izvode 3 do 4 puta sedmično, kako bi se održala kondicija. Vježba koja uključuje gornje ekstremitete je posebno važna, a vrši se prilikom kupanja, oblačenja i čišćenja kuće. Oboljele od HOBP-a treba naučiti i kako čuvati energiju za vrijeme dnevnih aktivnosti.

Zbog česte pojave depresije i anksioznosti u oboljelih, u rehabilitaciju je važno pružiti psihosocijalnu podršku i savjetovanje, grupnu terapiju, a ponekad i farmakoterapiju. Imunološki sistem potranjenih je slab i skloniji različitim infekcijama. Nedovoljan unos energije dovodi do oštećenja mišićnih funkcija što se odražava i na teškoće sa disanjem. Pacijenti gube mišićnu masu pa ih treba edukovati o većem unosu bjelancevina, voća, povrća i uopšteno zdravijoj ishrani. Unos ugljenih hidrata se treba smanjiti.

U bolničkim uslovima, tim za rehabilitaciju pluća čine pulmolog, fizioterapeut, medicinska sestra i psiholog. Doktor porodične medicine treba biti upoznat sa planom rehabilitacije jer će je pacijent povratkom kući i dalje sprovoditi i biće mu potrebna podrška.

Obrazovanje, „self - menagment“ i integrativna njega

Jako je bitno da pacijent bude edukovan, o prestanku pušenja, pravilnoj upotrebi uređaja za inhalaciju, ranog prepoznavanja egzacerbacija i svjesnost kada treba pružiti pomoć je veoma bitna za stabilnost HOBP-a.

„Self - menagment“. Delfi proces koji je rezultirao konceptualnom definicijom o intervenciji „self- menagment“ HOBP-a. „Intervencija HOBP-aje strukturna, ali i personalizovana i često višekomponentna, sa ciljem motivisanja, angažovanja i podrške pacijentima da pozitivno prilagode njihovo zdravstveno ponašanje i razviju vještine za bolje upravljanje sa svojom bolešću“. Proces zahtijeva interakciju između pacijenta i zdravstvenih radnika koji su kompetentni u pružanju ovakve intervencije. Tehnike promjene ponašanja koriste se za postizanje motivacije i samopouzdanja pacijenta.

Kontrola simptoma, palijativna njega , liječenje umirućeg pacijenta i hospicijska njega

Glavni cilj palijativne njege je prevencija i ublažavanje simptoma bolesti, poboljšanje kvaliteta života pacijenta i njihovih porodica, bez obzira na stepen bolesti ili potrebu za drugim terapijskim procedurama. Kod ove bolesti prisutan je umor, dispneja, depresija, nesаница te je neophodno palijativno liječenje.

Terapija relevantna za sve bolesnike sa HOBP-a

Pored medicinske terapije, pacijenti sa HOBP-a, i dalje mogu osjećati neugodno disanje, umor, anksioznost i depresiju. Neki od ovih simptoma se mogu poboljšati pomoću palijativne njege.

Kod palijativnog liječenja dispneje, mogu se koristiti opijati, neuromuskularna električna stimulacija (NMES), vibracija zida grudnog 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-a, 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 ($SpO_2 > 92\%$). Plućna rehabilitacija je efikasna, a u težim slučajevima neinvazivna ventilacija može umanjiti otežano disanje. Refraktarna dispneja se može efikasnije kontrolisati istovremenom primjenom palijativne i respiratorne njege.

Uticaj hrane

Osobe sa HOBP-a koje imaju nizak BMI, imaju lošiji ishod. Ukoliko se pacijent adekvatno hrani, dolazi do jačanja respiratornih mišića i poboljšanja kvaliteta života. Uzimanjem suplemenata antioksidanasa (vit C i E, cink i selen) poboljšavaju antioksidacijske deficite, snagu kvadricepsa i ukupni protein u serumu.

Anksioznost i depresija

Plućna rehabilitacija može pomoći u smanjenju simptoma anksioznosti. Efekat antidepresiva kod pacijenata sa HOBP-a nisu imali efekte, moguće zbog metodoloških problema u objavljenim istraživanjima. Kognitivna biheviorna terapija i intervencije um-tijelo mogu smanjiti anksioznost i depresiju, a takođe i poboljšati funkciju pluća, dispneju, sposobnost vježbanja, umor i psihološke probleme kod osoba sa HOBP-a.

Liječenje umirućeg pacijenta i hospicijska njega

S vremenom kod pacijenata sa HOBP-a dolazi do pogoršanja bolesti odnosno akutnih egzacerbacija i samim tim povećanim rizikom od umiranja. Stopa smrtnosti varira, od 23% do 80%.

Progresivna respiratorna insuficijencija, KVS, maligniteti i druge bolesti su glavni uzrok smrtnosti kod bolesnika sa HOBP-a, hospitalizovanih zbog egzacerbacija. Važnu ulogu u svemu tome ima palijativna njega, koja brine o završetku života takvih pacijenata kao i hospicijska njega, naročito kod onih kod kojih je bolest uznapredovala. Usluge hospicije često se fokusiraju na pacijente sa ozbiljnim invaliditetom ili simptomima i mogu ih pružati u kućnim uslovima ili u hospicijskim krevetima u namijenjenim hospicijskim jedinicama ili drugim ustanovama, poput bolnica ili staračkih domova.

Organizacije poput „Nacionalne organizacije za hospicij i palijativnu njegu“ daju smjernice za odabir pacijenata sa nekancerogenim bolestima poput HOBP, kako bi imali pristup uslugama hospicija.

4.3. Ostali tretmani

Oksigenoterapija

Oksigenoterapija (LTOT -*Long Term Oxygen Therapy*) predstavlja trajno liječenje kiseonikom.

Može se primjeniti na tri načina: dugotrajna kontinuirana terapija, tokom fizičkog napora i za ublažavanje akutne dispneje.

Dugotrajna terapija kiseonikom (više od 15h na dan) produžuje život oboljelima od HOBP-a, a uvodi se u bolesnika čiji je parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi hronično niži od 7,3kPa ili saturacija hemoglobina kiseonikom niža od 88% ako postoje dokazi plućne hipertenzije ili perifernih edema koji upućuju na kongestivno zatajenje srca. Pritom je kontinuirana 24h oksigenoterapija znatno djelotvornija od 12h primjene kiseonika. Kiseonik djeluje povoljno na hemodinamske pokazatelje, hematološke nalaze, poboljšava podnošenje fizičkog napora u većine bolesnika, ima povoljan efekat na plućnu mehaniku i mentalno stanje bolesnika te

produžava preživljavanje. Cilj dugoročnog liječenja kiseonikom je postizanje PaO₂ višeg od 8,0 kPa u mirovanju i saturacije iznad 90% i PaO₂ iznad 8 kPa, obično < 3 L/min u mirovanju.

Ventilacija

Kod pogoršanja HOBP-a, neinvazivna ventilacija sa pozitivnim pritiskom standard je njege za smanjenje morbiditeta i smrtnosti kod pacijenata hospitaliziranih zbog pogoršanja HOBP-a i akutnom respiratornom insuficijencijom. U bolesnika koji imaju i HOBP i opstruktivnu apneju u snu postoji potreba za primjenom kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima za poboljšanje preživljavanja i rizika hospitalizacija.

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

Nedavnom multicentričnom (13 mjesta) prospektivnom randomiziranom kliničkom studijom bolesnika sa HOBP-a i sa perzistentnom hiperkapnijom (PaCO₂ > 53 mmHg), nakon 2-4 nedjelje bolničkog otpusta zbog liječenja akutne epizode egzacerbacije, upoređeni su efekti kućne neinvazivne ventilacije plus kiseonik u odnosu na samoterapiju kiseonikom u kućnim uslovima, do ponovnog prijema u bolnicu ili smrti. Pacijenti sa BMI > 35 kg/m², 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.

Dvije retrospektivne studije i dvije od tri randomizirane kohortne studije 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 kada je naznačeno, treba započeti i pratiti pod kontrolom osoblja koje je upoznato sa procesom i korištenjem uređaja. U bolesnika sa HOBP-a i opstruktivnom apnejom za vrijeme spavanja postoje jasne prednosti povezane sa primjenom kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima, kako bi se poboljšalo preživljavanje i rizik hospitalizacija.

Hirurško liječenje

Kod nekih pacijenata sa teškim oblikom bolesti, neophodno je učiniti hirurški zahvat jer druge metode liječenja ne daju povoljno dobre rezultate. U tom slučaju moguće je uraditi smanjenje volumena pluća i transplantaciju.

Volumen pluća (LVRS - *Lung volume reduction surgery* metodom) se smanjuje resekcijom emfizemskih područja. Kod jednog broja bolesnika sa teškim emfizemom to poboljšava fizičku aktivnost i smanjuje mortalitet, a kod drugih bolesnika, operacija može ublažiti simptome (egzacerbacije) i povećati sposobnost podnošenja fizičkog opterećenja, ali je stopa smrtnosti ista. Dugotrajni učinci hirurškog liječenja nisu poznati, a poboljšanje bolesti je manje uočljivo nego kod transplantacije pluća.

Operativnim zahvatom (bulektomijom) uklanja se nefunkcionalni dio pluća (velike bule koje ne doprinose razmjeni gasova i koja je odgovorna za komplikacije na drugim dijelovima plućnog parenhima, koji su nastali usljed njene kompresije, pokazuje da se njenim uklanjanjem omogućava dekompresija susjednog parenhima i smanjenje komplikacija), a ostalo zdravo tkivo se reekspandira. Poboljšanje plućne funkcije zavisi od količine preostalog zdravog parenhima. Najbolji kandidati za operativnu redukciju plućnog volumena su oni čiji je FEV1 20-40% od očekivanog, oni sa značajno smanjenom sposobnošću za fizičku aktivnost te bolesnici bez teške plućne hipertenzije i koronarne bolesti.

U oboljelih od HOBP-a, moguća je i transplantacija. Preko 70% su transplantacije oba plućna krila, ostatak predstavlja transplantaciju jednog plućnog krila. Dokazano je i da bilateralna transplantacija pluća omogućava duže preživljavanje od pojedinačne transplantacije u pacijenata sa HOBP-a, naročito kod onih iznad 60 godina. Kandidati za transplantaciju su bolesnici stariji od 60 godina sa FEV1 ispod 35% od predviđene vrijednosti PaO₂ 7,3 do 8,0 kPa, PaCO₂ veći od 6,7 kPa ili oni sa teškom sekundarnom plućnom hipertenzijom. Osnovni cilj transplantacije pluća je poboljšanje kvaliteta života jer je vrijeme preživljavanja rijetko produženo. Stopa preživljavanja kod svih pacijenata sa HOBP-a se povećala na 5,5 godina. To predstavlja 7 godina kod onih kod kojih je urađena bilateralna transplantacija pluća i 5 godina kod onih kod kojih je urađena transplantacija jednog plućnog krila. Ova metoda je ograničena nedostatkom organa donora i skupim troškovima.

Komplikacije nakon transplantacije pluća su često akutno odbacivanje, obliterisani bronhiolitis, oportunističke infekcije i limfoproliferativne bolesti. Nakon transplantacije bolesnik mora doživotno uzimati imunosupresive.

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. Ove tehnike se razlikuju ali su slične u smanjenju volumena toraksa, poboljšanja mehanike pluća, funkcije grudnog i respiratornih mišića.

Prospektivna istraživanja su pokazala da upotreba brinhijalnog stenta nije efikasna. 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. Međutim, veličina uočenih poboljšanja nije bila klinički značajna. Nakon toga, efekat istog endobrohijalnog 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 je pokazalo značajna povećanja FEV1 i 6-minutnog hoda, nakon 6 mjeseci, u ispitanika kod kojih nije postojala interlobarna kolateralna ventilacija u donosu na kontrolnu grupu. Neželjeni efekti 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 endobrohijalne valvule u poređenju sa standardnom 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).

Pneumotoraks je primjećen kod 26,6% ispitanika koji su tretirani endobrohijalnom valvulom i to obično u toku prvih 72h od postupka (76%). Grupa koja je liječena endobrohijalnom

valvulom, takođe je imala značajna smanjenja hiperinflacije i dispneje. Primjećeno je i poboljšanje zdravstvenog stanja i kvaliteta života.

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

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

Dvije 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 su izvjestile o povećanom efektu u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i manjim poboljšanjima FEV1, te kvalitetom života mjerenim St Georges respiratornim upitnikom. Glavne komplikacije uključuju upalu pluća, pneumotoraks, hemoptizu i pogoršanja HOBP-a. 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 bitna je i edukacija o zdravom stilu života, koja pozdrumijeva zdravu ishranu i adekvatnu fizičku aktivnost. Početna terapija treba biti zasnovana na GOLD smjernicama. Pacijentima treba ponuditi smjernice o „self - management“, izbjegavanju stresa, a sve to treba dati pacijentu i u pisanoj formi. Komorbiditeti se takođe trebaju kontrolisati. Potrebno je procijeniti težinu simptoma (primjenom bodova CAT ili mMRC) i učestalost egzacerbacija. Efekat liječenja i mogući neželjeni efekti trebaju se procijeniti. Takođe treba provjeriti tehniku inhalacije, pridržavanje propisane terapije, status pušenja i kontinuirano izlaganje faktorima rizika. Treba ukazati na pozitivan efekat fizičke aktivnosti i razmotriti potrebu za plućnom rehabilitacijom, terapijom kiseonikom, ventilacijom, hirurškim 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 pacijenata 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-a.

5. CILJEVI TRETMANA I KONTROLA STABILNE HOBP-a



CILJEVI TRETMANA STABILNE HOBP	
Ublažavanje simptoma	
Poboljšati fizičku izdržljivost	
Poboljšati zdravstveno stanje	
	i
Prevenција progresije bolesti	
Prevenција i liječenje egzacerbacija	
Smanjiti smrtnost	
	SMANJITI RIZIK KOMPLIKACIJA

Tabela 8. Ciljevi tretmana stabilne HOBP

5.1. Identifikacija i redukcija faktora rizika

Identifikacija i redukcija faktora rizika je jako važna u liječenju i prevenciji HOBP-a.

Najčešći faktor rizika za ovu bolest je pušenje. Samim tim je neophodno da zdravstveni radnici svakodnevno motivišu pušače da prestanu sa pušenjem. Izloženost iritansima na radnom mjestu (prašina, hemikalije, para, dim) povećavaju rizik od obolijevanja HOBP-a nezavisno od pušenja, ukoliko je izloženost dovoljno intenzivna i dugotrajna. Rizik je veći ako je osoba pušač.

Aerozagađenje na otvorenom prostoru ima uticaj na razvoj HOBP-a, ali se smatra da je njegov značaj manji u odnosu na pušenje cigareta. Aerozagađenje u unutrašnjim prostorima, koje potiče od sagorijevanja organskih goriva ili se javlja u nedovoljno provjetranim prostorijama, također

predstavlja faktor rizika za razvoj HOBP-a. U koliko su osobe u djetinjstvu imale teže respiratorne infekcije, u kasnijoj životnoj dobi postoji rizik za obolijevanje HOBP-a.

Smatra se i da su osobe nižeg socioekonomskog statusa češće oboljele od HOBP-a. Razlog tome se pripisuje izloženošću aerozagađenju u zatvorenom prostoru, lošijom ishranom, gušćom naseljenošću ili nekim drugim faktorima.

Farmakološkom terapijom se uspijevaju ublažiti simptomi bolesti kao i težina egzacerbacija, poboljšanje zdravstvenog stanja i kvaliteta života pacijenata sa HOBP-a. Lijekovi se uglavnom inhaliraju, te je jako bitno da se na pravilan način inhaliraju.

5.2. Algoritmi za procjenu, započinjanje i praćenje farmakoloških tretmana

Farmakološko liječenje se vrši na osnovu simptoma i egzacerbacija prema šemi procjene ABE. Ne postoje dokazi, poput randomizovanih studija koja bi podržavala početne strategije farmakološkog liječenja kod novodijagnostifikovanih bolesnika sa HOBP-a. Međutim, opservacione studije su pokazale da kod pacijenata sa prethodnim pogoršanjima i visokim eozinofilima u krvi > 300 ćelija/ μ L, početni tretman HOBP-a sa ICS/LABA je efikasniji od liječenja LAMA-om.

INICIJALNA FARMAKOLOŠKA TERAPIJA	
GRUPA A	➔ BRONHODILATATOR
GRUPA B	➔ LABA + LAMA
GRUPA E	➔ LABA + LAMA(uzeti u obzir LABA+LAMA+ICS) uzeti u obzir broj eozinofila ≥ 300
≥ 2 umjerene egzacerbacije ili ≥ 1 hospitalizacije	
0 ili 1 umjerena egzacerbacija (bez hospitalizacija)	
mMRC 0-1, CAT <10 Mmrc ≥ 2 , CAT ≥ 10	

Tabela 9. Inicijalna farmakološka terapija.

5.3. Farmakološko liječenje

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

Grupa A

- Pacijentima grupe A treba davati kratkodjelujuće bronhodilatatore sa ciljem ublažavanja simptoma.
- Ako postoje pozitivni efekti, sa terapijom se onda treba nastaviti.

Grupa B

- Početna terapija treba da se sastoji od bronhodilatatora dugog djelovanja. Inhalatorni bronhodilatatori dugog djelovanja superiorniji su od bronhodilatatora kratkog djelovanja koji se uzimaju prema potrebi.

- Ne postoje dokazi koji bi preporučili jednu klasu bronhodilatatora dugog djelovanja u odnosu na drugu, za početno ublažavanje simptoma u ovoj grupi bolesnika. Izbor zavisi od pacijentovog subjektivnog osjećaja.
- Kod pacijenata sa težim disanjem, razmotriti treba terapiju sa dva bronhodilatatora.
- Pacijenti ove grupe mogu imati komorbiditete, koji mogu da utiču na simptomatologiju i prognozu.

Grupa E

- Kod pacijenata E grupe, najefikasniji su se pokazali kombinacija dugodjelujućih bronhodilatatora LABA+LAMA za smanjenje egzacerbacija HOBP-a.
- Upotreba LABA + ICS kod HOBP-a nije ohrabrujuća, sem ako postoji indikacija za to, tada se kombinacija LABA+LAMA+ICS se pokazala superiornijim od LABA+ICS.
- Treba razmotriti upotrebu LABA+LAMA+ICS kod pacijenata grupe E, kod kojih je broj eozinofila u krvi ≥ 300 ćelija/ μ L.
- Ukoliko pacijenti sa HOBP-a imaju istovremeno i astmu, onda bi se trebali liječiti kao pacijenti sa astmom. Unutar ovih okolnosti, upotreba ICS je obavezna.

5.4. Praćenje farmakološkog liječenja

Algoritam sljedećeg farmakološkog liječenja, može se primjeniti na bilo kojeg pacijenta koji već uzima tretman održavanja. Treba procijeniti potrebu za liječenjem, a tu spada dispneja, ograničena fizička aktivnost ili sprječavanje egzacerbacija. Ako se promjena liječenja smatra opravdanom, potrebno je izabrati odgovarajući algoritam za dispneju ili egzacerbacije.

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

- Pregled

Pregledati simptome i rizik za egzacerbacije.

- Procjena

Procijeniti tehniku inhalacije, te ulogu nefarmakoloških pristupa.

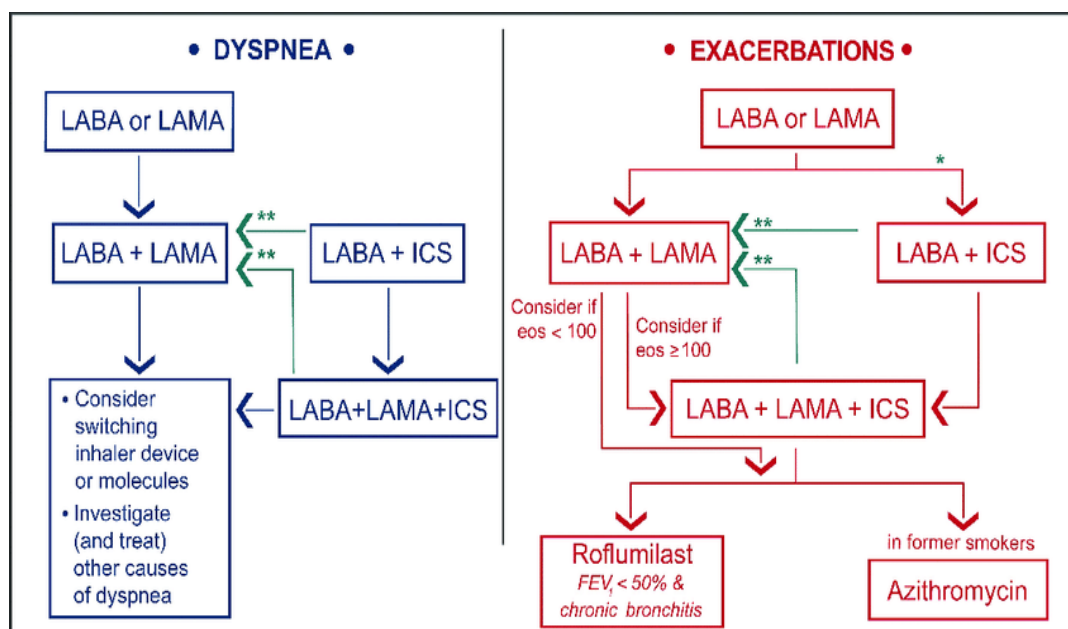
- Modifikacija

Prilagoditi farmakološko liječenje, uključujući eskalaciju ili deeskalaciju. Promjenu inhalatornog uređaja ili lijeka unutar iste klase može se smatrati prikladnim. Svaka promjena liječenja zahtijeva dodatni pregled kliničkog odgovora, uključujući i neželjene efekte.

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.

Ako je odgovor na početno liječenje pozitivan, održavati ga. Ako nije, onda treba razmotriti osobinu koju treba liječiti (dispneja ili egzacerbacija). Pacijenta treba staviti u odgovarajuću podjelu koja odgovara adekvatnom tretmanu i pratiti indikacije. Treba procijeniti odgovor, pregled i prilagođavanje.

Ove preporuke ne zavise od ABCD procjene prilikom postavljanja dijagnoze.



Slika 4. Farmakološki tretman praćenja. *Uzeti u obzir broj eozinofila > 300 ili > 100 i ≥ 2 umjerene egzacerbacije/1 hospitalizacija. **Uzeti u obzir deeskalaciju ICS, prisustvo pneumonije, neadekvatnu indikaciju ili nedostatak odgovora na ICS.

Izvor:

<https://www.researchgate.net/profile/Anke-Kondla/publication/344807656/figure/fig2/AS:949381859667972@1603361682918/GOLD-2020-follow-up-pharmacologic-treatment-recommendationsConsider-if-eos-300-or-eos.png>

Dispneja

- Za pacijente sa otežanim disanjem, u terapiji se sa dugodjelujućim bronhodilatatorima preporučuje upotreba dodavanja drugog bronhodilatatora. Ako ne dođe do poboljšanja, onda se preporučuje vraćanje na monoterapiju.
- Pacijenti sa otežanim disanjem ili ograničenom fizičkom aktivnošću, na liječenju LABA/ICS, LAMA se može dodati. Prelazak sa LABA/ICS na LABA/LAMA treba uzeti u obzir ako početna indikacija za ICS nije bila adekvatna (npr. ako se ICS koristio za liječenje simptoma u nedostatku egzacerbacija), ili je došlo do nedostatka odgovora na liječenje ICS-om ili ako neželjeni efekti zahtijevaju prekid terapije.
- U svim fazama, dispneju zbog drugih uzroka treba istražiti i na odgovarajući način liječiti.

Egzacerbacije

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

Za bolesnike sa jednim pogoršanjem godišnje, broj eozinofila u krvi ≥ 300 / μ L identifikuje pacijente koji će vjerovatno reagovati na liječenje LABA/ICS. Za bolesnike sa ≥ 2 umjerene egzacerbacije godišnje ili sa jednom ozbiljnom hospitalizacijom, LABA/ICS tretman se može razmotriti sa vrijednostima eozinofila ≥ 100 ćelija/ μ L, jer su ICS efekti izraženiji u bolesnika sa većim brojem i učestalošću pogoršanja.

- Kod bolesnika kod kojih se razviju egzacerbacije sa terapijom LABA/LAMA predložena su dva alternativna puta. Broj eozinofila <100 ćelija/ μL 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 ≥ 100 ćelija/ μL , sa većim efektom, ako postoji veći broj eozinofila.
 - Dodavanje roflumilasta ili azitromicina ako je broj eozinofila u krvi <100 ćelija/ μL .
- Kod pacijenata koji razviju dodatna pogoršanja na terapiji LABA/ICS, preporučujemo eskalaciju na trojnu terapiju dodavanjem LAMA. Liječenje se može prebaciti na LABA/LAMA ako postoji nedostatak odgovora na liječenje ICS-om ili ako neželjeni efekti na ICS zahtijevaju prekid terapije.
- Ako pacijenti liječeni LABA/LAMA/ICS još uvijek imaju pogoršanja, mogu uzeti u obzir sljedeće mogućnosti:
 - Dodavanje roflumilasta. To važi kod pacijenata sa FEV1 $< 50\%$ od predviđenih vrijednosti i hroničnog bronhitisa, pogotovo ako su imali bar jednu hospitalizaciju zbog egzacerbacija u prethodnoj godini.
 - 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 ≥ 300 ćelija/ μL identifikuje pacijente za koje postoji mogućnost nastanka egzacerbacija nakon povlačenja ICS-a i zbog toga ih treba pažljivo pratiti.

5.5. Nefarmakološko liječenje stabilne HOBP-a

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

NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE HOBP			
Grupa pacijenata	Obavezno	Preporučeno	U zavisnosti od lokalnog vodiča
A	-prestanak pušenja*	-fizička aktivnost	- vakcinacija protiv gripa - pneumokokna vakcina - pertusis vakcina - COVID-19 vakcina - herpes zoster (Shingles) vakcina
B i E	- prestanak pušenja*	-fizička aktivnost	- vakcinacija protiv gripa - pneumokokna vakcina - pertusis vakcina - COVID-19 vakcina - herpes zoster (Shingles) vakcina
*može uključivati farmakološki tretman			

Tabela 10. Nefarmakološko liječenje HOBP-a.

PRAĆENJE NEFARMAKOLOŠKE TERAPIJE
<p>1. Ako je odgovor na početnu terapiju pozitivan, potrebno ga je održavati i dodati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vakcinaciju protiv gripa i druge preporučene vakcinacije prema smjernicama - edukacija „self-managment“ - procjena faktora rizika ponašanja, poput prestanka pušenja i izloženosti faktorima spoljašnje sredine <p>Osigurati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - održavanje programa za fizičku aktivnost

- adekvatan san i dijeta

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

DISPNEJA:

- edukacija „self-managment“
- 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-managment“
- izbjegavanje faktora rizika
- kako pratiti/upravljati pogoršanjem simptoma
- kontakt informacije u slučaju pogoršanja

Tabela 11. Praćenje nefarmakološke terapije

Edukacija i „self-managment“

Edukacija i tehnike o „self-managment“ od strane zdravstvenih radnika trebali bi biti glavna komponenta „modela hronične njege“. Cilj je motivisati, angažovati i obučiti pacijente da pozitivno prilagode svoje ponašanje i razviju vještine za bolje kontrolisanje svoje bolesti. Ovo neće uticati na ponašanje funkcije pluća, ali će omogućiti bolje suočavanje sa bolešću i zdravstvenim stanjem. Pacijenti mogu imati pojedinačne ili grupne edukacije. Tokom grupnih

seansi, pacijenti su aktivno uključeni. Tokom razgovora treba pričati motivaciono, jer se na taj način djeluje bolje na pacijente, da svoje zdravlje shvate ozbiljno. Tema tog razgovora treba da bude: prestanak pušenja, osnovne informacije o HOBP-a, opšti pristup terapiji i specifične aspekte medicinskog tretmana (respiratorni lijekovi i uređaji za inhalaciju), strategije za pomoć u smanjenju dispneje, savjet o tome kako potražiti pomoć. 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-a. Međutim, promovisanje fizičke aktivnosti predstavlja izazov. Dokazi kažu da se fizička aktivnost kod pacijenata sa ovom bolešću smanjuje. Na taj način je smanjen kvalitet života, povećan broj hospitalizacija i smrtnosti. Zbog toga se fokus stavlja na poboljšanje fizičke aktivnosti. Pacijent treba da se edukuje, motiviše, i da uvode zdrave navike u svoj život. Nažalost, većina objavljenih studija daje jako malo smjernica, postoje nedostaci u tehnikama i nedostaju joj neophodni detalji (npr. vrsta, količina, vrijeme i način isporuke, metode) da bi se studija mogla ponoviti.

Programi plućne rehabilitacije

Bolesnike sa simptomima i rizikom od egzacerbacija (B i E grupa) treba motivisati i podsticati da učestvuju u programu za rehabilitaciju. Takve stvari se mogu raditi prilikom dijagnoze, nakon hospitalizacije, usljed egzacerbacija.

Pacijentima treba ponuditi program održavanja, s obzirom da se efekti smanjuju ako se aktivnost ne nastavi. Ako se primjeti pogoršanje fizičkog ili funkcionalnog zdravstvenog stanja, godinu ili više nakon poboljšanja u odnosu na početni program rehabilitacije, moguće je uputiti pacijenta na dodatnu rehabilitaciju. Ovo uključuje pacijente starije životne dobi, žene, koje imaju komorbiditete poput dijabetesa, astme i bola.

Vježbe treninga

Onde, gdje je to moguće, preferira se vježbanje izdržljivosti do 60-80% maksimalnog rada ili brzine otkucaja srca ili prema Borgovoj skali za dispneju ili umor, bodovana od 4-6 (umjereno do ozbiljno).

Fizički trening se može poboljšati terapijom bronhodilatatora, jer ima i LAMA i LABA imaju pozitivne efekte na dinamičnu hiperinflaciju i bolje podnošenje fizičke aktivnosti. Vježbanjem gornjih ekstremiteta poboljšava se snaga i izdržljivost ruku, a i boljim kapacitetima za aktivnost gornjih ekstremiteta.

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

Procjena i praćenje

Procjena obuhvata:

- anamnezu i fizikalni pregled
- mjerenje 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 su važne 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 mjerenje niza fizioloških karakteristika, uključujući maksimalnu potrošnju kiseonika, maksimalan broj otkucaja srca i maksimalno izvedeni rad. Standardizovani testovi hodanja (npr.6-minutnog hoda) pokazuju korist u kliničkoj praksi. Šatl test pružaju potpunije informacije i jednostavniji

su za izvođenje od testa na traci. Testovi hodanja zahtijevaju najmanje jedno vježbanje prije nego što se podaci mogu protumačiti. Važno je prikupiti informacije o krajnjem cilju svakog pacijenta, kao što su postignuća u poslu, kući i slobodnom vremenu. Za procjenu zdravstvenog stanja, na raspolaganju stoji nekoliko upitnika a to su CAT -COPD Assessment Test i SGRQ - Sent Georges Respiratory Questionnaire. Postoje još i upitnici koji se koriste kod anksioznih i depresivnih pacijenata a to su HADS – bolnička skala anksioznosti i depresije i PRIME-MD - procjena primarne njege mentalnog poremećaja.

Umirući pacijenti i palijativna njega

Cilj palijativne njege je da se olakša patnja pacijenta i njihovih porodica, sveobuhvatnom procjenom i liječenjem fizičkih, psihosocijalnih i duševnih simptoma koje pacijent doživljava.

Kliničari bi trebali razviti i primjeniti metode kako bi pomogli pacijentima i njihovim porodicama da donesu 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.

Ishrana

Za neuhranjene bolesnike sa HOBP-a preporučuje se dodatak ishrani.

Vakcinacija

Vakcinacija protiv gripe se preporučuje svim bolesnicima sa HOBP-a.

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

Vakcinacija protiv COVID-19 se preporučuje pacijentima sa HOBP-a.

Tdap (dTAP/dTPa) vakcina protiv tetanusa, difterije i pertusisa se preporučuje pacijentima koji nisu vakcinisani.

Vakcina protiv Herpes Zostera se isto preporučuje pacijentima iznad 50 godina, oboljelim od HOBP-a.

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 nedjelje, ili
- PaO_2 između 7,3 kPa (55 mmHg) i 8,0 kPa (60 mmHg), ili SaO_2 od 88%, ako postoje dokazi p 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 ponovo pregledati 60-90 dana nakon terapije, ponovnim mjerenjem gasova arterijske krvi (ABG) ili saturacije kiseonikom.

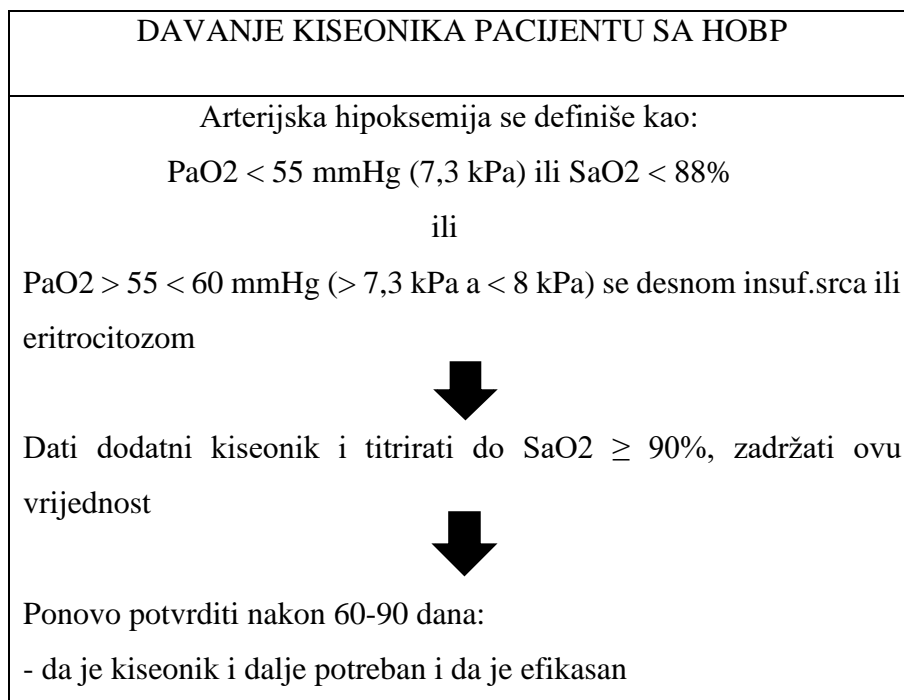


Tabela 12. Algoritam za propisivanje kiseonika bolesnicima sa HOBP-a

Ventilacija

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

Interventna bronhoskopija i hiruški zahvati

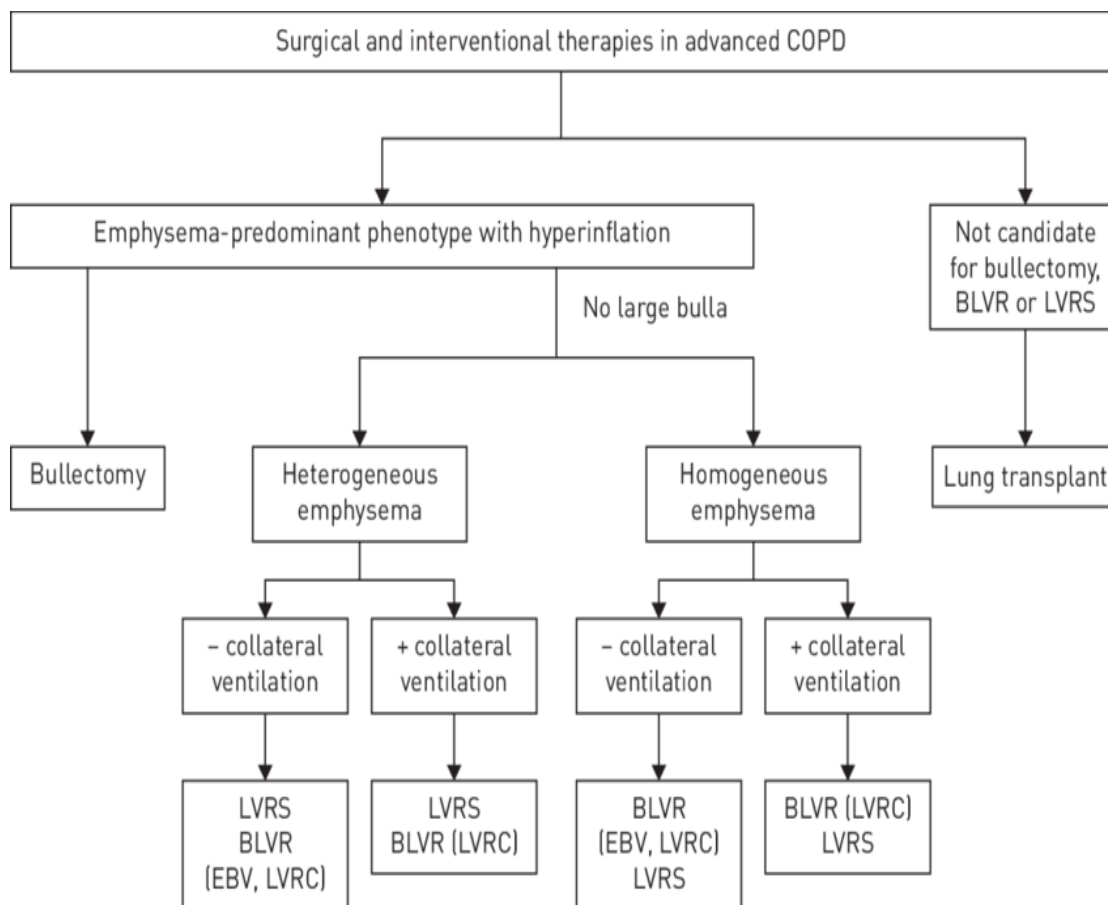
- U odabranih bolesnika sa heterogenim ili homogenim emfizemom i značajnom hiperinflacijom mogu se uzeti u obzir bronhoskopske ili hiruške intervencije (npr. endobronhijalna jednosmjerna valvula, plućna zavojnica ili termička ablacija).
- Kod odabranih bolesnika sa velikom bulom može se uzeti u obzir hiruška bulektomija.
- U bolesnika sa vrlo teškim oblikom HOBP-a i bez relevantnih kontraindikacija može se uzeti u obzir i transplantacija pluća.

Koja će se bronhoskopska intervencija ili hiruška resekcija uzeti u obzir za liječenje hiperinflacije kod emfizematoznog pacijenta zavisi od brojnih faktora. To se odnosi na: opseg i obrazac emfizma utvrđenih na HRCT – u, prisustvo interlobarne kolateralne ventilacije, mjereno integritetom pukotine na HRCT ili fiziološkom procjenom, regionalna dostupnost različitih terapija za smanjenje pluća za koju se navodi da se uspješno sprovodi na segmentalnom, a ne na lobarnom nivou.

U bolesnika sa prisustvom integrativne pukotine ili prisustvom 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 reznja 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. Opet je prisustvo interlobarne kolateralne ventilacije važno za odabir endobronhijalne valvule kao intervencija prvog izbora.



Slika 5. Bronhoskopske intervencije i hirurški tretmani za HOBP-a

Izvor:

<https://www.researchgate.net/publication/326750896/figure/fig1/AS:654874299604995@1533145608643/interventional-bronchoscopic-and-surgical-treatments-for-chronic-obstructive-pulmonary.png>

6. PRAĆENJE PACIJENATA SA HOBP

Praćenje pacijenata sa HOBP-a je neophodno jer se funkcija pluća može vremenom 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.

Praćenje napredovanja bolesti i razvoja komplikacija i/ili komorbiditeta

Pad FEV1 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. 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. Prilikom svake posjete treba sakupljati podatke o simptomima, kašlju, sputumu, dispneji, umoru, ograničenom aktivnošću i poremećajima spavanja. Može se koristiti i CAT upitnik radi procjene.

Egzacerbacije. Treba pratiti učestalost, ozbiljnost, vrstu i vjerovatne uzroke svih pogoršanja. Zatim volumen sputuma i prisustvo ili odsustvo gnojnog sputuma. Hospitalizacije trebaju biti dokumentovane, uključujući ustanovu, trajanje boravka i upotrebu mehaničke ventilacije. Ako se simptomi pogoršaju, može se uraditi snimak pluća. Kada je prisutan gnojni sputum, bolesnike treba ispitati i na prisustvo bronhiektazije.

Status pušenja. Tokom posjete, treba utvrditi 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, ishemijska bolest srca itd. treba započeti sa njihovim liječenjem. Zbog toga se preporučuje

praćenje stanja uključujući srčani zastoj, ishemijska bolest srca, aritmije, osteoporozu, depresiju, anksioznost i rak pluća.

Hirurške intervencije kod pacijenata sa HOBP-a

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-a. Ključni faktori koji mogu doprinijeti riziku, uključujući pušenje, loše opšte zdravstveno stanje, starost i gojaznost. U veće postoperativne plućne komplikacije spadaju: plućne infekcije, atelektaza i one dovode do akutne respiratorne insuficijencije i egzacerbacija HOBP-a.

Rizik od ovih komplikacija zavisi od težine HOBP-a, iako je mjesto hirurškog zahvata najvažniji faktor rizika, koji se povećava kako se incizija približava dijafragmi. 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%. 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-a, koji imaju kliničke simptome i/ili imaju ograničenu sposobnost vježbanja, trebalo bi intenzivno liječiti medicinski prije operacije.

Resekcija pluća

Za resekciju pluća treba utvrditi faktore rizika na osnovu anamneze, fizičkog pregleda, RTG grudnog koša i testove plućne funkcije. Vrijednost testova je i dalje sporna, tako da bi svi pacijenti trebali proći kroz kompletnu obradu, uključujući i spirometriju sa bronhodilatatornim odgovorom, statički volumen pluća, difuzijski kapacitet i vrijednost gasova arterijske krvi u mirovanju. Bolesnike sa HOBP-a koji su pod visokim rizikom za hirurške komplikacije, zbog lošeg rada pluća, trebali bi testirati sa dodatnim testovima, npr. testovi regionalne distribucije perfuzije i sposobnosti vježbanja.

Rizik od postoperativnih komplikacija od resekcije pluća se povećava kod bolesnika sa smanjenom plućnom funkcijom (FEV1 ili DLCO < 30-40% od predviđenih vrijednosti) ili kapacitetom vježbanja (maksimum VO2 < 10ml/kg/min ili predviđeno 30%). Konačna odluka za započinjanje operacije trebala bi se donijeti nakon razgovora sa hirurgom, pulmologom, doktorom primarne zdravstvene zaštite i pacijentom. Hirurški zahvata treba odgoditi ako dođe do pogoršanja.

7. LIJEČENJE EGZACERBACIJA

Egzacerbacija HOBP-a predstavlja pogoršanje respiratornih simptoma i koji zahtijevaju primjenu određenih lijekova. Učestalost egzacerbacija (2 ili više godišnje) se dokazuje na osnovu anamnestičkih podataka o ranije tretiranim egzacerbacijama. HOBP-a mogu najčešće pogoršati respiratorne infekcije.

Kao početna terapija, preporučuju se β_2 -agonisti sa kratkim djelovanjem. A terapiju održavanja bronhodilatatorima dugog djelovanja treba započeti prije otpusta iz bolnice.

Sistemske kortikosteroidi mogu povoljno uticati na plućnu funkciju (FEV1), oksigenaciju i skratiti vrijeme oporavka i trajanja hospitalizacije. Terapija ne smije trajati duže od 5-7 dana.

Antibiotici mogu skratiti vrijeme oporavka, smanjiti rizik od ranog recidiva i trajanja hospitalizacije. Terapija treba trajati 5-7 dana.

Metilksantini se ne preporučuju zbog neželjenih efekata.

Ventilacija koja se koristi kod bolesnika sa HOBP-a je neinvazivna mehanička ventilacija 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.

Egzacerbacije HOBP-a se karakterišu zapljenjem disajnih puteva, povećanom produkcijom sluzi, zadržavanjem gasova, purulentnim sputumom, pojačan kašaljanjem i kihanjem. Takođe, neke druge prateće bolesti mogu pogoršati respiratorne simptome, prema tome treba isključiti različite dijagnoze prije dijagnoze pogoršanja HOBP-a.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA EGZACERBACIJE HOBP
PNEUMONIJA – uraditi RTG grudnog koša, provjeriti C-reaktivni protein
PNEUMOTORAKS – uraditi RTG ili ultrazvuk
PLEURALNA EFUZIJA – uraditi RTG ili ultrazvuk
PLUĆNA EMBOLIJA – uraditi D dimere i/ili dopler sonografiju donjih ekstremiteta, uraditi tomografiju-protokol za plućnu emboliju
PLUĆNI EDEM ZBOG BOLESTI SRCA – EKG i UZV srca, srčani enzimi
ARITMIJE – atrijalna fibrilacija/flater, EKG

Tabela 13. Diferencijalna dijagnoza egzacerbacije HOBP-a

Podjela egzacerbacija:

- Blaga (liječi se samo bronhodilatatorima kratkog djelovanja)
- Umjerena (liječena bronhodilatatorima kratkog djelovanja plus antibioticima i/ili oralnim kortikosteroidima)
- Teška (hospitalizacija ili posjeta hitnoj službi)

Pacijenti trebaju biti edukovani, tj. da prepoznaju simptome egzacerbacije i kada da potraže pomoć.

Egzacerbacije najčešće uzrokuju respiratorne virusne infekcije, mogu to biti i bakterijske infekcije i faktori sredine (zagađenje i temperatura) koji mogu da pojačaju egzacerbacije.

Ukoliko se pacijent izlaže sitnim česticama (PM2.5) povezano je sa povećanim hospitalizacijama i smrtnosti od HOBP-a. Najčešći izolovani virus je humani rinovirus i može se otkriti do nedjelju dana nakon početka egzacerbacije. Ako su u pitanju virusne infekcije, egzacerbacije su teže, duže traju i zahtijevaju veći broj hospitalizacija, naročito tokom zimskog perioda.

Egzacerbacije mogu biti povezane sa povećanom produkcijom i purulentnim sputumom. Smatra se i da raste broj eozinofila zajedno sa neutrofilima i ostalim zapaljenskim ćelijama kod jednog broja ispitanika sa pogoršanjem HOBP-a. To prisustvo eozinofila je povezano sa osjetljivošću na

virusnu infekciju. Smatra se i da upotreba sistemskih kortikosteroida može imati pozitivan efekat kod egzacerbacija koja su povezana sa povećanjem sputuma ili većim brojem eozinofila u krvi, mada su potrebna veća testiranja ove hipoteze. Egzacerbacije traju između 7 i 10 dana, ali nekada i duže. U 8 nedjelja od početka pogoršanja, 20% pacijenata se nije oporavilo.

Drugi faktori vezani za povećanim rizikom od egzacerbacija su povećanje odnosa dimenzija poprečnog presjeka između plućne arterije i aorte (tj. odnos > 1), veći procenat emfizema ili debljine zida disajnih puteva, mjerenih CT snimkom grudnog koša i prisustvo hroničnog bronhitisa.

Nivo vitamina D je nizak, te je neophodna suplementacija jer se na taj način smanjuje broj epizoda za 50%, kao i brojem hospitalizacija.

Više od 80% egzacerbacija se liječi ambulantno, farmakološkim terapijama, uključujući bronhodilatatore, kortikosteroide antibiotike.

Indikacije za procjenu potrebe za hospitalizacijom:

- Pogoršanje dispneje u miru, brzo disanje, konfuzija, pospanost
- Akutna respiratorna insuficijencija
- Pojava novih znakova (cijanoza, periferni edemi)
- Neuspjeh prethodnog liječenja
- Prisustvo ozbiljnih komorbiditeta
- Nedostatak kućne njege

Kad pacijenti sa HOBP-a dođu u službu hitne pomoći, treba im obezbjediti dodatni kiseonik i procijeniti da li je on u opasnom stanju, da li je povećan rad disanja, razmjena gasova, onda je neophodno primjeniti neinvazivnu ventilaciju. Nakon toga, treba ljekar da razmotri da li pacijenta treba poslati u bolnicu. U suprotnom, može biti smješten u odjelu hitne pomoći.

Upravljanje teškim, ali ne po život opasnim pogoršanjima:

- Procijeniti težinu simptoma, gasove u krvi, RTG grudnog koša
- Davati dodatnu terapiju kiseonikom uz redovno dobijanje rezultata mjerenja gasova arterijske krvi, gasova venske krvi i pulsne oksimetrije

- Bronhodilatatori:
 - povećati dozu kratkodjelujućih bronhodilatatora
 - kombinovati kratkodjelujuće β_2 agoniste i antiholinergike
 - uzeti u obzir dugodjelujuće bronhodilatatore, kada pacijent postane stabilan
 - koristiti nebulizator, kada je potrebno
- Uzeti u obzir davanje oralnih kortikosteroida
- Uzeti u obzir davanje antibiotika (oralno)
- Uzeti u obzir korištenje neinvazivne mehaničke ventilacije
- Pratiti:
 - balans tečnosti
 - uzeti u obzir davanje subkutano heparina ili visoko molekularnog heparina, radi prevencije tromboembolija
 - identifikovati i liječiti pridružena stanja (npr. srčana insuficijencija, aritmije, plućna embolija)

Preporučuje se da u hospitalizovanih bolesnika, težina egzacerbacija 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 Ventura maske od 28-35% inspirisanog kiseonika (FiO_2), nema povećanja PaO_2 .

Akutna respiratorna insuficijencija – životno neugrožavajuće; frekvencija disanja > 30 udisaja u minuti, korištenje pomoćne resp. muskulature, nema promjene u mentalnom statusu, hipoksemija poboljšana dodatnim kiseonikom preko Venturi maske od 24-35% FiO_2 , hiperkapnija tj. PaO_2 je porastao u poređenju sa početnim 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 $FiO_2 >$

40%, hiperkapnija, tj. PaO₂ 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%. Faktori koji su povezani sa lošim ishodom uključuju starije životno doba, niži BMI, komorbiditete, prethodne hospitalizacije zbog egzacerbacija i potreba za dugotrajnom terapijom kiseonikom.

Farmakološki tretman

Lijekovi koji se najviše koriste kod pogoršanja HOBP-a su bronhodilatatori, kortikosteroidi i antibiotici.

Bronhodilatatori. Smatra se da ovi β₂ inhalacioni kratkodjelujući lijekovi, sa ili bez kratkodjelujućih antiholinergika predstavljaju početnu terapiju za akutno liječenje pogoršanja HOBP-a. Što se tiče dugodjelujućih bronhodilatatora, preporuka je da se nastavi sa njihovim liječenjem ili da se započne prije otpusta iz bolnice. Intravenski metilksantini se ne preporučuju zbog neželjenih efekata.

Glukokortikoidi. Sistemski glukokortikoidi imaju pozitivne efekte kod bolesnika sa HOBP-a jer skraćuju vrijeme oporavka, poboljšavaju rad pluća, poboljšavaju oksigenaciju, rizik od ranih recidiva, neuspjeha liječenja i dužine hospitalizacije. Preporučena doza je 40 mg prednizona dnevno tokom 5 dana. Kod upotrebe oralnih glukokortikoida, studije su pokazale povećan rizik od upale pluća i smrtnosti. Monoterapija inhalacijskog budesonida može biti dobra alternativa za liječenje egzacerbacija kod nekih bolesnika i daje slične prednosti kao intravenski metilprednizolon, mada izbor ovih lijekova zavisi od lokalnih troškova. Kombinovana terapija ICS/LABA tokom 10 dana povezuje se sa smanjenjem egzacerbacija, naročito kod bolesnika sa težim oblikom HOBP-a. Ukoliko se kortikosteroidi koriste i kraći vremenski period, povećava se rizik od upale pluća, sepse i smrti pa se preporučuju takođe kod bolesnika sa težim oblikom HOBP-a.

Antibiotici. Postoje dokazi koji podržavaju upotrebu antibiotika u egzacerbacijama kod pacijenata 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. Purulentan sputum ima 94,4% osjetljivosti i 52% specifičnosti za bakterijsku infekciju.

Pregledom placebo kontrolisanih studija, pokazano je da antibiotici smanjuju rizik od kratkotrajne smrtnosti sa 77%, neuspjeha u liječenju za 53% i pojave purulentnog sputuma za 44%. U nekim studijama, dodavanjem doksiciklina oralnim kortikosteroidima u ambulatno liječenih bolesnika, nije uticalo na produženje vremenskog perioda do sljedeće egzacerbacije.

Kod pogoršanja HOBP-a povišeni su određeni biomarkeri. Tu spada C-reaktivni protein. Studije su pokazale da se upotreba antibiotika može smanjiti kada je CRP nizak.

Prokalcitonin je marker koji je karakterističan za bakterijske infekcije i koji može poslužiti u odluci o korištenju antibiotika, ali je taj test skup i nedostupan. Studije su pokazale da upotreba antibiotika uz kontrolu prokalcitoninom smanjuje izloženost antibioticima i pojavu neželjenih efekata sa istom kliničkom efikasnošću. U nekim drugim studijama, kod bolesnika koji su liječenu prema algoritmu sa prokalcitoninom za upotrebu ili ne antibiotika, imali su veću stopu smrtnosti u poređenju sa onima koji su primali standardni režim antibiotika.

Antibiotike treba davati kod bolesnika sa egzacerbacijama HOBP-a a koji imaju tri osnovna simptoma: povećana dispneja, povećan volumen sputuma i prisustvo purulentnog sputuma. Preporučena dužina terapije antibioticima je 5-7 dana.

Početni tretman predstavlja aminopenicilin sa klavulanskom kiselinom, makrolidom ili tetraciklinom. Način primjene (oralno ili intravenski) zavisi od stanja pacijenta i farmakokinetike antibiotika, mada je poželjno da se antibiotici daju oralno. Potrebno je da se prati stanje pacijenta, potrebu za davanjem diuretika, antikoagulantne terapije i liječenje komorbiditeta. Takođe treba obratiti pažnju na to da su hospitalizovani pacijenti u riziku od duboke venske tromboze i plućne embolije, potrebno je uspostaviti profilaktičke mjere za tromboemboliju.

Respiratorna podrška

Terapija kiseonikom. Kiseonik je potrebno davati kako bi se poboljšala hipoksemija pacijenata sa ciljnom saturacijom od 88-92%. U krvi treba provjeravati gasove češće, kako bi se osigurala

zadovoljavajuća oksigenacija bez zadržavanja ugljen-dioksida. Venturi maske nude tačnu isporuku kiseonika u odnosu na nazalnu primjenu.

Terapija sa visokim protokom kiseonika (HFO) uključuje nazalnu isporuku zagrijanog i vlažnog kiseonika putem posebnih uređaja (npr. Vpotherm, Comfort ili Optiflow) brzinom do 8 L/min kod dojenčadi i do 60 L/min u odraslih. U bolesnika sa akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom, HFO može biti alternativa standardnoj terapiji kiseonikom ili neinvazivnoj ventilaciji sa pozitivnim pritiskom. Studije su pokazale da HFO smanjuje brzinu disanja, poboljšava razmjenu gasova, poboljšanim volumenom pluća, dinamičkom usklađenošću, transpulmonalni pritisakom i homogenošću. Ipaak su neophodna dodatna ispitivanja kako bi se proučili efekti HFO u oba stanja (akutna i hronična hipoksemična/hiperkapnična respiratorna insuficijencija) kod pacijenata sa HOBP-a.

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

Glavne indikacije za prijem na odjel intenzivne njege su:

- 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 mmHg) i/ili teška / pogoršavajuća respiratorna acidoza ($\text{pH} < 7.25$) uprkos primjeni kiseonika i neinvazivne ventilacije.
- potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom
- hemodinamska nestabilnost - potreba za vazopresivima

Lokalni resursi se trebaju uzeti u obzir:

NIV (neinvazivna mehanička ventilacija) je poželjnija u odnosu na invazivnu ventilaciju (intubacija i ventilacija pod pozitivnim pritiskom) kao početni način ventilacije za liječenje akutne respiratorne insuficijencije u bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog pogoršanja HOBP-a. Studije su pokazale uspješnost NIV u 80-85%. NIV poboljšava oksigenaciju i akutnu respiratornu acidozu tj. povećava pH i smanjuje PaO_2 , smanjuje brzinu disanja, rad disanja i

jačinu daha, ali smanjuje i komplikacije poput pneumonije, povezane sa ventilacijom i dužinom hospitalizacije. Smrtnost i intubacija se smanjuju ovom intervencijom. Kada se stanje pacijenta poboljša i ako može 4h samostalno disati, NIV se može direktno prekinuti bez potrebe za fazom „odvikavanja“.

Indikacije za NIV su:

- respiratorna acidoza ($\text{PaO}_2 \geq 6\text{kPa}$ ili 45 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.
- prezistentna hipoksemija, koja ne reaguje na terapiju kiseonikom

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

Indikacije za invazivnu ventilaciju su:

- nemogućnost tolerancije NIV 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 ventilacije
- po život opasna hipoksemija kod pacijenata koji ne mogu podnijeti NIV

Otpust iz bolnice i praćenje pacijenta

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

Uvođenje njege nakon otpusta iz bolnice uključuje obrazovanje, adekvatno korištenje lijekova, nadzor i korekcija inhalatorne tehnike, procjene i lijećenja komorbiditeta, rane rehabilitacije, telemonitoring i stalni kontakt sa pacijentima. Neophodno je i rano praćenje (u roku od mjesec dana) nakon izaska iz bolnice. Oni koji ne prisustvuju ranom praćenju povećali su smrtnost od 90 dana. Rano praćenje omogućava pažljiv pregled terapije (a posebno potreba za dugoročnim lijećenjem 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. CT procjena radi utvrđivanja prisutnosti bronhiektazije i emfizema treba obaviti u bolesnika sa ponavljajućim egzacerbacijama i / ili hospitalizacijama.

Prevenција egzacerbacija

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

INTERVENCIJE KOJE SMANJUJU UČESTALOST EGZACERBACIJA KOD OBOLJELIH OD HOBP-a	
KLASA	INTERVENCIJA
Bronhodilatatori	LABAs LAMA LAMA+LABA
Kortikosteroidi	LABA+ICS LABA+LAMA+ICS
Antiinflamatorni (nesterodini lijekovi)	Roflumilast
Antiinfektivni tretman	Vakcinacija Dugoročna terapija makrolidima

Mukoregulatori	N – acetlcistein Karbocistein
Druge intervencije	Prestanak pušenja Rehabilitacija Redukcija volumena pluća Vitamin D

Tabela 14. Intervencije koje smanjuju učestalost egzacerbacija kod oboljelih od HOBP-a

8. HOBP-A I KOMORBIDITETI

HOBP-a često koegzistira sa drugim bolestima koje mogu imati značajan uticaj na prognozu bolesti. Neke od njih nastaju nezavisno od HOBP-a, dok druge mogu dijeliti zajedničke faktore rizika ili jedna bolest može povećati rizik same težine HOBP-a. Rizik od nastanka komorbiditeta može povećana usljed sekvela HOBP-a, smanjene fizičke aktivnosti ili pušenja. Bez obzira da li su HOBP-a i komorbiditeti povezani, takvi pacijenti treba da se prepoznaju i da se na vrijeme liječe njihovi komorbiditeti. Komorbiditeti koji ne smiju biti zanemareni su zatajenje srca, rak pluća i depresija. Komorbiditeti su uobičajeni kod bilo kojeg oblika HOBP-a, te diferencijalna dijagnoza može biti teža. Na primjer, kod pacijenata sa HOBP-a i srčanim zatajenjem ili oni koji su imali egzacerbacije HOBP-a mogu pogoršati zatajenje srca. Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom ili oni koji su podvrgnuti srčanim procedurama poput koronarnog arterijskog bajpasa mogu imati veći rizik od morbiditeta i mortaliteta kada je prisutna i HOBP-a.

Kardiovaskularne bolesti

Zatajenje srca

Prevalencija sistolnog i dijastolnog zatajenja srca kod pacijenata sa HOBP-a kreće se od 20-70%, a godišnje 3-4%. Zatajenje srca je značajan prediktor svih smrtnih uzroka. Ukoliko se ne prepozna na vrijeme, može značajno pogoršati HOBP-a. 40% pacijenata sa HOBP-a su

hiperventilirani zbog hiperkapnične respiratorne insuficijencije usljed disfunkcije lijeve srčane komore. Liječenje sa β -blokatorima poboljšava preživljavanje kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i preporučuju se i kod pacijenata sa HOBP-a. Selektivni beta blokatori treba da se koriste samo kod pacijenata sa HOBP-a kod kojih postoje kardiovaskularne indikacije za to.

Akutno zatajenje srca treba liječiti prema uobičajenim smjernicama, jer nema dokaza koji bi podržali alternativnu strategiju liječenja. Neivnazivna ventilacija dodana konvencionalnoj terapiji poboljšava ishod pacijenata sa hiperkapničnim respiratornim zatajenjem srca usljed pogoršanja HOBP-a, kao i zatajenja srca sa akutnim plućnim edemom.

Ishemijska bolest srca

Ishemijsku bolest srca treba uzeti u obzir kod svih pacijenata sa HOBP-a zavisno od njihovog profila faktora rizika. Kardiovaskularni rizik se može procijeniti pomoću globalnog kalkulatora rizika koji se može naći na veb stranici *Us National Heart Blood Lung Institute* i liječenje na osnovu trenutnih preporuka.

Tokom i najmanje 90 dana poslije akutnog pogoršanja HOBP-a, postoji povećan rizik od kardiovaskularnih događaja kao što su infarkt miokarda, moždani udar, tranzistorni ishemijski atak i nestabilna angina. Hospitalizacija pacijenata sa akutnim egzacerbacijama je povezana sa 90 dana smrtnosti od srčanog udara, ishemijskog moždanog udara i intrakranijalne hemoragije. Pacijenti koji imaju abnormalne srčane troponine su izloženi povećanom riziku od neželjenih ishoda, uključujući kratkoročnu (30 dana) i dugoročnu smrtnost.

Liječenje treba biti u skladu sa smjernicama, bez obzira na prisustvo HOBP-a ili obrnuto.

Aritmije

Srčane aritmije su zajedničke sa HOBP-a i obrnuto. Atrijalna fibrilacija je česta i povezana je sa niskim FEV1. Ona može biti okidač ili posljedica epizode akutne egzacerbacije.

Prisustvo atrijalne fibrilacije ne mijenja tretman HOBP-a. Bronhodilatatori su prethodno opisani kao potencijalni pro-aritmički agensi. Međutim, dostupni dokazi ukazuju na sveukupno prihvatljiv sigurnosni profil za dugodjelujuće beta agoniste, antiholinergičke lijekove. Ipak se savjetuje oprez prilikom korištenja kratkodjelujućih beta 2 agonista i teofilina, jer može precipitirati atrijalnu fibrilaciju i otežati kontrolu brzine odziva ventrikularne komore.

Periferna vaskularna bolest

Ova bolest je često povezana sa arterijskom bolesti srca i može imati značajne implikacije za funkcionalnu aktivnost, kao i kvalitet života kod ljudi sa HOBP-a. U velikoj kohortnoj studiji ljudi sa HOBP-a, 8.8% je imalo PVB koji je bio veći od pacijenata sa HOBP-a koji nisu imali PVB (1.8%). Pacijenti sa HOBP-a i PVB su prijavili lošiji funkcionalni kapacitet i lošije zdravstveno stanje nego oni bez PVB. Kliničari bi trebali razmotriti PVB kod osoba sa HOBP-a jer su izloženi riziku za vaskularni događaj i da u potpunosti razumiju njihova funkcionalna oštećenja.

Hipertenzija

Hipertenzija je vjerovatno najčešći komorbiditet kod pacijenata sa HOBP-a i ima implikaciju na prognozu. Dijastolna disfunkcija kao rezultat sub-optimalno tretirane hipertenzije može biti povezana sa netolerancijom na vježbe i oponašaju simptome povezane sa akutnim pogoršanjem i samim tim dovode do hospitalizacije. Ovi podaci naglašavaju da je neophodna optimalna kontrola krvnog pritiska kod pacijenata sa HOBP-a.

Hipertenziju treba liječiti prema uobičajenim smjernicama. Nema dokaza da se treba liječiti drugačije u prisustvu HOBP-a. Uloga liječenja selektivnim beta blokatorima manje je istaknuta u nedavnim ili hipertenzijskim smjernicama, ali nema dokaza da je kod osoba sa HOBP-a povećan kardiovaskularni rizik kardioselektivnih beta blokatora ili smanjenja prednosti liječenja LABA-om. HOBP-a se treba liječiti uobičajeno, jer nema direktnog dokaza da bi se trebala tretirati drugačije u prisustvu hipertenzije.

Karcinom pluća

Karcinom pluća je vodeći uzrok smrti od malignih bolesti širom svijeta, sa više smrtnih slučajeva od raka pluća nego od raka debelog crijeva, dojke i prostate zajedno, i uzrokuje oko 1.6 miliona smrtnih slučajeva širom svijeta svake godine. Nažalost, ova bolest se dijagnostifikuje u poodmakloj fazi, što rezultuje lošim ukupnim preživljavanjem. Prema tome su primarna i sekundarna prevencija i rano otkrivanje važni za preživljavanje. Postoje dokazi povezanosti između HOBP-a i karcinoma pluća koji su sistematski potvrđeni u nekoliko epidemioloških i posmatranih kohortnih studija. Čini se da ove dvije bolesti dijele nešto više od izloženosti duvanskom dimu. Smatra se da genetika, substitabilnost, promjene u DNK, hronična

plućna upala i abnormalni plućni mehanizam doprinose nastanku razvoja karcinoma pluća. Povezanost raka puća i emfizema je jača od one koja postoji između raka pluća i stepena opstrukcije protoka vazduha, a najveći rizik se uočava kod osoba sa kombinacijom emfizema CT dijagnozom i opstrukcijom protoka vazduha putem spirometrije. Najbolja preventivna mjera za rak pluća je prestanak pušenja.

Postoji nekoliko studija koje uključuju kompjuterizvanu tomografiju (CT) koja je pokazala poboljšano preživljavanje. *The United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* ažurirala je svoju preporuku za skrining raka pluća 2021. godine. Njihova preporuka je zasnovana na sistematskom pregledu koji je ispitivao tačnost skrininga za rak pluća uzimajući u obzir koristi i štetu povezanu sa rakom pluća. Nacionalni institut za karcinom je predložila da se obezbjedi optimalna dob za početak i kraj skrininga raka pluća, optimalno trajanje skrininga i procijenila relativnu štetu i korist od različitih strategija skrininga. Sada se preporučuje skrining kod pacijenata starosne dobi 50-80 godina koji imaju istoriju pušenja od 20 tak godina, koji trenutno puše ili su prestali pušiti u posljednjih 15 godina. Ne preporučuje se skrining osobama koje su prestale pušiti prije 15-ak godina. HOBP-a je prijavljena i kod pacijenata koji imaju rak pluća a nikada nisu pušili. Glavni faktori rizika predstavlja puna izloženost duvanskom dimu, zagađen vazduh radonom, pozitivna porodična anamneza i izloženost azbestu. Rutinski i godišnji skrining sa LDCT nije sproveden kod osoba sa HOBP-a koji nikada nisu pušili i nije preporuka da se sprovodi jer se smatra da moguće štete skrininga nadmašuje moguće koristi od ranog pronalaženja raka pluća.

Ovu preporuku podržava nekoliko glavnih medicinskih društava. Nekoliko studija je predložilo da bi se skrining poboljšao ako bi se dodatne varijable kao što su starost, istorija pušenja, BMI, trenutna opstrukcija protoka vazduha, emfizem, porodična anamneza raka pluća dodala trenutnim kriterijumima skrininga.

Implementacija programa skrininga, gdje je dostupna, mogla bi biti korisna, ali mora biti implementirana u odgovarajućem okruženju kako bi se izbjegla prekomjerna dijagnoza, veći morbiditet i mortalitet, bespotrebni dijagnostički postupci zbog abnormalnosti, anksioznosti i nepotpunog praćenja, kao što su predložene u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. S druge strane, jedna Danska studija je pokazala da učestvovanje u skriningu raka pluća, promoviše plućnu apstinenciju i pregledom različitih studija zaključile su prestanak pušenja tokom LDCT skrininga

i spirometrije, kao i smanjenje mikronodula vidljivih na CT-u do njegovog korisnog uticaja na rak pluća kod pacijenata sa HOBP-a. Prestanak pušenja kao dio CT programa mogao bi biti koristan.

RIZIČNI FAKTORI ZA RAZVOJ PLUĆA
Starost > 55
Istorija pušenja ≥ 30 godina
Prisustvo emfizema na CT-u
Prisustvo opstrukcije vazduha $FEV_1/FVC < 0.7$
BMI < 25 kg/m ²
Porodična istorija karcinoma pluća

Tabela 15. Rizični faktori za razvoj pluća

Inhalacioni kortikosterodi (ICS) i incidenca karcinoma pluća

ICS se preporučuju kod izabranih osoba sa HOBP-a, a njihov potencijalni uticaj na razvoj raka pluća bio je predmet konfliktnih izvještaja. Nekoliko retrospektivnih analiza velikih rasprava ili posmatranih kohorti predložilo je smanjenje rizika odraka pluća uz upotrebu ICS ali zbunjujući faktor nije bio konstantno kontrolisan u svim studijama. Izraženiji zaštitnički efekat ICS-a prijavljen je kod trenutnih pušača, sa dijagnozom astme ili onima kojima su propisane visoke doze ICS-a. Sistematski pregled koji uključuje dvije opservacione studije i četiri RCTs izvjestio je o zaštitnom efektu ICS-a na rizik raka pluća u opservacionim studijama gdje se koristila veća doza ICS-a, ali bez efekata u RCTs. U jednoj opservacionoj studiji (> 65 000 pacijenata) je pokazano da nema efekta ICS-a kod raka pluća. Konfliktni rezultati između opservacione i RCTs su vjerovatno povezani između populacije pacijenata, karakterizacija rizika raka pluća, uticaj besmrtno vremenske pristrasnosti i rigoroznosti koja se koristi za otkrivanje raka pluća. Na osnovu dostupnih podataka, čini se da ICS ne povećava ili smanjuje rizik od raka pluća, ali ipak treba čekati studije da razjasne ova važna pitanja.

Bronhiektazije

Sa povećanjem upotrebe CT-a u procjeni osoba sa HOBP-a, prisustvo prethodno neprepoznatih bronhiektazija se lako identifikuje. Prevalencija bronhiektazija kod osoba sa HOBP-a su analizirane u nekoliko studija sa konfliktnim rezultatima od 20-69%.

Da li ova dijagnoza zasnovana na radiološkim kriterijumima ima isti uticaj kao i klinička dijagnoza bronhiektazije, ostaje nepoznato. Trenutno dva systemska pregleda i meta analiza upoređivali su karakteristiku pacijenata sa HOBP-a sa i bez bronhiektazija. Rezultat je pokazao da su osobe sa HOBP-a i uobičajenim komorbidnim bronhiektazijama češće muškarci, sa dugom historijom pušenja, većom dnevnom proizvodnjom sputuma, češćim egzacerbacijama, lošijom funkcijom pluća, veći nivo zapaljenskih biomarkera, hronična kolonizacija potencijalno patogenim mikroorganizmima, veća stopa izolacije *Pseudomonas aeruginosa* i povećana smrtnost.

Bronhiektazije trebaju biti liječene prema uobičajenim smjernicama. U vezi tretmana HOBP-a, neki pacijenti trebaju možda mnogo agresivniju i prolongiranu antibiotsku terapiju.

Obstruktivni sleep apnea sindrom

HOBP-a ima procijenjenu prevalenciju u SAD-u odraslih osoba od 13,9% i opstruktivnog sleep apneja sindroma, te uzrokuju ponavljanje epizode poremećaja sna i zatvaranjem gornjih disajnih puteva od 9-26% odrasle populacije u SAD-u. Pacijent sa HOBP-a i OSA ima lošiju prognozu u odnosu na bilo koje drugo stanje samostalno. Tokom sna, pacijent sa oboje i HOBP i OSA imaju veće epizode desaturacije kiseonika i imaju više vremena spavanja sa hipoksemijom i hiperkapnijom nego pacijenti sa OSA bez HOBP-a.

Apneični događaji kod pacijenata sa HOBP i OSA imaju dublje hipoksemije i srčane aritmije. Dodatno, pacijenti sa HOBP-a i OSA imaju veću vjerovatnoću da će tokom dana razviti plućnu hipertenziju nego pacijenti sa samo HOBP-a ili sa samo OSA. Prijavljeno je da upotreba ventilacije sa pozitivnim pritiskom kod pacijenata sa HOBP i OSA smanjuje sve uzroke hospitalizacije, hitne posjete, umjerene i teške egzacerbacije i troškove zdravstvene zaštite.

Metabolički sindrom i dijabetes

Studije su pokazale da su metabolički sindrom i manifestni dijabetes više zastupljeni kod pacijenata sa HOBP-a i ovo često utiče na prognozu same bolesti.

Inzulinska rezistencija je povezana sa povećanim rizikom od HOBP-a i to češće kod žena nego kod muškaraca.

Prevalencija metaboličkog sindroma je procijenjena na više od 30%. Dijabetes treba liječiti prema uobičajenim smjernicama a HOBP treba liječiti kao i uobičajeno.

Gastroezofagealni refluks (GERB)

GERB je nezavisni faktor rizika za egzacerbacije i povezan je sa gorim zdravstvenim stanjem. Mehanizam odgovoran za povećan rizik od egzacerbacija još nije u potpunosti uspostavljen.

Inhibitori protnske pumpe se često koriste u liječenju GERB-a. Jedna mala, jednostruko slijepa studija je predložila da ovi agensi smanjuju rizik od egzacerbacija, ali njihova vrijednost u prevenciji ovih događaja ostaje kontraverzna bronjih efektivnih tretmana za ovo stanje kod HOBP tek treba da se ustanovi.

Osteoporoza

Osteoporoza je jedan bitan i čest komorbiditet, često je nedovoljno dijagnostifikovana i povezana sa lošim socijalnim statusom i prognozom. Često je povezana sa emfizemom, smanjenim BMI i smanjenom mišićnom masom. Smanjena gustina kostiju i frakture su česte kod pacijenata sa HOBP-a čak i nakon prilagođavanja za upotrebu steroida, godina pušenja, trenutnog pušenja i egzacerbacija.

Osteoporoza se treba liječiti prema uobičajenim smjernicama. Sistemski kortikosteroidi značajno povećavaju rizik od osteoporoze, a ponavljane pravce za egzacerbacije HOBP-a treba izbjegavati ako je to moguće.

Anemija

Anemija je česta kod pacijenata sa HOBP-a, sa prijavljenom prevalencijom od 7.5-34%. Ljudi sa anemijom i HOBP-a su obično stariji, sa čestim kardiometaboličkim komorbiditetima,

lošijim kvalitetom života i vazdušnom opstrukcijom, povećanim rizikom od egzacerbacija i većim mortalitetom.

Anemija zbog hronične bolesti je najčešći tip koji se vidi kod HOBP-a, prateći anemiju izazvanu nedostatkom željeza i uglavnom je povezana sa hroničnom sistemskom upalom i smanjenim iskorištavanjem gvožđa. Međutim, treba istražiti i druge moguće reverzibilne faktore, uključujući upotrebu dugotrajnog kiseonika, teofilin, inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima, inhibitore angiotenzin II receptora, renalna disfunkcija i androgeni.

Iako je anemija uspostavljena kao važan komorbiditet HOBP-a, optimalni nivo hemoglobina i hematokrita još nije definisan. Međutim, procjena hemoglobina je preporučljiva, naročito kod teže oboljelih pacijenata. Ako se anemija dijagnostifikuje, sistematsko pretraživanje uzroka koji se može liječiti, preporučuje se u skladu sa odgovarajućim kliničkim smjernicama.

Policitemija

Sekundarna policitemija je odavno prepoznata kao zajednički komorbiditet kod HOBP-a sa prijavljenom prevalencijom od 6-10.2% u HOBP-a ambulantno. Zanimljivo je da je HOBP-a u genskoj kohorti 9.2% muškaraca i 3.5% žena imalo sekundarnu policitemiju. Iako je prevalencija policitemije kod HOBP-a smanjena nakon uvođenja dugotrajne terapije kiseonikom, jedna studija je izvijestila o prevalenciji od 8.4% kod pacijenata sa teškim oblikom HOBP-a koji su primali LTOT.

Podaci iz velike kohortne studije osoba sa umjerenim do teškim oblikom HOBP-a, ukazuju na to da je muški pol, trenutno pušenje, teška hipoksemija, život na velikoj nadmorskoj visini, bili povezani sa povećanim rizikom za sekundarnu policitemiju, dok je upotreba LTOT bila povezana sa smanjenim rizikom od policitemije.

Suživot opstruktivne apneje u snu je takođe povezan sa povećanim rizikom od policitemije kod pacijenata sa HOBP-a. Pušenje uzrokuje povećanje karboksihemoglobina, čime se povećava masa crvenih krvnih zrnaca i rizik od sekundarne policitemije kod ljudi sa HOBP-a.

Sekundarna policitemija kod HOBP-a može biti povezana sa plućnom hipertenzijom, venskom tromboembolijom i smrtnošću. Međutim, ovi podaci bi se trebali tumačiti sa oprezom, budući da sekundarna policitemija može biti povezana sa prisustvom teške nekorigovane hipoksemije,

koja je prediktor smrti kod HOBP-a, kao i sa prisustvom istovremene intersticijalne bolesti pluća ili plućne vaskularne bolesti.

U HOBP-a, ko je prisutna sekundarna policitemija, treba izvršiti pažljivu procjenu, kako bi se utvrdila i ispravila hipoksemija ili isključilo prisustvo bilo kojeg komorbiditeta koji zahtijevaju određenu intervenciju.

Anksioznost i depresija

Anksioznost i depresija su jako bitni ali nedovoljno dijagnostifikovani komorbiditeti kod HOBP-a i obe su povezane sa lošom prognozom, mlađom životnom dobi, kod žena, pušenjem, niskim FEV1, kašljem i istorijom kardiovaskularnih bolesti.

Ne postoje dokazi koji ukazuju da se depresija i anksioznost trebaju liječiti drugačije kod HOBP-a. HOBP-a bi trebala biti tretirana kao i obično kod pacijenata sa psihijatrijskim bolestima. Potencijalni uticaj rehabilitacije treba naglasiti jer su studije našle da fizičko vježbanje ima blagotvoran efekat na depresiju uopšte. HOBP-a je veoma česta kod pacijenata sa drugim psihijatrijskim bolestima. Sistematski pregledi su pokazali da pacijent sa HOBP-a ima 1.9 puta veću vjerovatnoću da će počiniti samoubistvo nego pacijenti bez HOBP-a. Prateći dijagnozu, pacijenti sa HOBP-a imaju veću mogućnost da će razviti depresiju i rizik je veći kod pacijenata sa gorim nedostatkom daha.

Kognitivno oštećenje

Kognitivno oštećenje je uobičajeno kod osoba sa HOBP-a i predložena je prosječna prevalencija od 32%. Opsežno neuropsihološko testiranje pokazalo je da do 56% pacijenata može patiti od kognitivnih oštećenja. Longitudinalne studije ukazuju na veći rizik od razvoja HOBP-a u srednjem životnom dobu i povezanosti HOBP-a sa demencijom.

Kognitivno oštećenje je povezano sa povećanim rizikom od hospitalizacija i produženog vremena boravka tokom akutne egzacerbacijske hospitalizacije.

Slabost

Slabost se može definisati kao prisustvo pet komponenti: slabost, usporenost, iscrpljenost, slaba fizička aktivnost, mršavljenje. U kohortnoj studiji, problemi slabosti među pojedincima sa HOBP-a je veći od pojedinaca bez HOBP-a i može pomoći u identifikovanju osoba sa HOBP-a i opasnosti od loših ishoda.

HOBP-a kao dio multimorbiditeta

Sve veći broj ljudi u bil kojoj starosnoj populaciji će patiti od multi-morbiditeta definisanog kao prisustvo dva ili više hroničnih stanja, a HOBP-a je prisutna u većini multi-morbiditetnih pacijenata. Multi-morbidni pacijent ima više simptoma od višestrukih bolesti, dakle simptoma i znakova koji su složeni i najčešće se mogu pripisati nekoliko uzroka u hroničnom stanju kao i tokom akutnih događaja.

Nema dokaza kojima bi se HOBP-a trebala tretirati drugačije kada je dio multi-morbiditeta. Međutim, treba imati na umu da većina dokaza dolazi iz ispitivanja kod osoba sa HOBP-a kao jedinom značajnom bolešću. Liječenje treba biti jednostavno u svjetlu nepodnošljive polifarmacije kojoj su ovi bolesnici često izloženi.

Ostala razmatranja

Razmotriti provjeru nedostatka vitamina D kod pacijenata sa HOBP-a.

9. COVID-19 I HOBP-A

Za HOBP pacijente briga o razvoju COVID-19 kao i efekat pandemije na osnovnu funkciju društva ili socijalne službe koja se odnosi na njihovo zdravlje nameće dodatni stres njihovom stanju. Pandemija COVID-19 otežala je rutinsko upravljanje i dijagnozu HOBP-a, kao rezultat smanjenih konsultacija licem u lice, poteškoćama u izvođenju spirometrija i ograničenim programima plućne rehabilitacije i kućne njege. Pacijenti se takođe suočavaju sa nedostatkom lijekova. Neke zdravstvene službe još uvijek rade na njihovoj nadoknadi.

Dramatično širenje virusa SARS-CoV-2 praćeno je ogromnim brojem publikacija o virusu i njegovim posljedicama. S vremenom je znanje poraslo, ali pojava varijanti SARS-CoV-2 i uvođenje vakcina ogranićilo je tumaćenje studija sprovednih u ranoj fazi pandemije.

Rizik od infekcije SARS-CoV-2

Spike protein ovog virusa se vezuje za ACE2 (angiotenzin-konvertujući enzim) tokom viralnog vezivanja na ćelije domaćina, a taj ulazak virusa je olakšan transmembrana proteaza serinom (TMPRSS2). Razlike u ekspresiji ACE i TMPRSS2 mogu modulirati individualnu osjetljivost na okonćanje klinićkog toka SARS-CoV-2 infekcije. ACE2 mRNA ekspresija je povećana u HOBP-a a dodatno povećana kod pacijenata sa HOBP-a i većim BMI i mnogo češćim egzacerbacijama. Može se modulirati upotrebom ICS-a.

Još uvijek se ne zna definitivno da li HOBP-a utiće na rizik od zaraze SARS-CoV-2. Jako malo populacijskih studija koje koriste nasumićno uzorkovanje procijenilo je faktor rizika za testiranje pozitivnog SARS-CoV-2, većina je pregledala uzorke pacijenata poslatih na testiranje ili sa simptomima a jako malo njih sadrži informacije o komorbiditetima. Većina studija ljudi u zajednici testiranih na SARS-CoV-2 nije pokazalo hronićnu respiratornu bolest kao nezavisni faktor rizika za test pozitivne, iako je najmanje jedan imao.

Studije koje izvještavaju o uobićajenim komorbiditetima pacijenta primljenog u bolnicu sa COVID-19 sugerisale su manju prevalenciju od HOBP-a koja bi se oćekivala od populacijske prevalencije, ovi nalazi su ogranićeni malim velićinama uzoraka, a nepotpuni podaci o komorbiditetima su veliki. Studija sa sveobuhvatnim podacima komorbiditeta pokazala je visoku prevalenciju HOBP-a meću onima koji su primljeni (19%), pacijenata imala multiple komorbiditete, dalje istraživanje kohorte primarne zdravstvene zašтите od 8.28 miliona pacijenata takođe je pokazalo da je HOBP-a nezavisni faktor rizika za prijem u bolnicu. Sistematski pregled, ukljućujući visoko kvalitetne studije širom svijeta, pronašli su da nakon obraćunavanja zbunjujuće varijable, pacijenti su imali nešto veći rizik od hospitalizacija.

Takođe je prijavljeno da HOBP-a povećava rizik od teških bolesti ili smrti u nekim serijama, ali ne u svim. Globalno, gledajući visoko kvalitetne studije i nakon obraćunavanja zbunjujućih varijabli, utvrćeno je da pacijenti sa HOBP-a imaju veći rizik od mortaliteta, smanjenom funkcijom pluća, višim CAT rezultatima, depresijom, prekomjernom težinom.

Mnogi faktori trebaju biti uzeti u obzir povećan rizik od loših ishoda, uključujući prethodno loše pridržavanje terapije, teško samostalno upravljanje, ograničen pristup njezi tokom pandemije i smanjenu plućnu rezervu.

Postoje dokazi o padu stope hospitalizacije HOBP-a tokom pandemije. Razlog za to ostaje nejasan, ali pacijenti koji imaju simptome i egzacerbacije bi trebali biti hitno hospitalizovani.

U multivarijantnoj analizi prethodno postojeće HOBP-a, ne povećava rizik da pacijent razvije dugoročne simptome nakon akutnog COVID-a. Trenutno ne postoje studije koje su ocjenjivale uticaj pušenja na rizik ili infekciju SARS-CoV-2, ali studije predlažu da je pušenje povezano sa povećanom težinom bolesti i rizikom od smrti hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19. Ukratko, prema trenutnim dokazima, čini se da ljudi sa HOBP-a nisu značajno povećali rizik od SARS-CoV-2, ali se to može odraziti na učinak zaštitne strategije. Postoji povećan rizik od hospitalizacije zbog COVID-19 i može biti povećan rizik od razvoja teške bolesti i smrti.

Istrage

Testiranje na SARS-CoV-2 infekciju

Osobe sa HOBP-a koji imaju respiratorne simptome, temperaturu ili druge simptome koji upućuju na COVID-19 infekciju, čak i blagu, trebali bi se testirati. Lažno negativni PCR testovi su prijavljeni kod pacijenata kod kojih je CT pokazao prisustvo COVID-19 a koji su na kraju bili pozitivni. Ako su osobe sa HOBP-a bile izložene nekome ko je imao COVID infekciju, onda bi trebali da kontaktiraju zdravstveni centar, kako bi se definisala potreba za specifičnim testiranjem. Testiranje na antitijela može se koristiti za podršku kliničkoj procjeni pacijenata koji kasnije dolaze.

Otkrivanje SARS-CoV-2 ne isključuje potencijal za koinfekcije sa drugim respiratornim patogenima. Američki centar za kontrolu i prevenciju bolesti preporučuje testiranje na druge uzroke respiratornih bolesti pored testiranja na SARS-CoV-2, zavisno od dobi pacijenta, sezoni ili kliničkom okruženju. Ponovljena testiranja treba obaviti kod pacijenata sa sumnjom na ponavljanje ili recidive COVID-19.

Plućni mikrobiom je različit kod osoba sa HOBP-a u odnosu na one bez. Mikrobiom pluća može modifikovati imuni odgovor na virusnu infekciju, ali do danas nema direktnih dokaza na

ljudskima ili životinjama o ulozi plućnog mikrobioma u modifikovanoj bolesti COVID-19, niti o njegovom potencijalnom učinku kod osoba sa HOBP-a.

Spirometrija i funkcionalni plućni testovi

Izvođenje spirometrije i funkcionalnih plućnih testova može dovesti do prenosa SARS-CoV-2, kao rezultat kašljanja i stvaranja kapljica tokom testa. Tokom perioda velike prevalencije COVID-19 u zajednici, spirometrija bi trebala biti ograničena na pacijente koji zahtijevaju hitne ili bitne testove za dijagnozu HOBP-a i procijeniti status plućne funkcije za intervencijske postupke ili operacije. ATS i ERS su dali preporuke u vezi sa testiranjem i mjerama predostrožnosti koje treba preduzeti kad god je to moguće. Pacijent bi trebao uraditi PCR test za SARS-CoV-2 i rezultate dostupne prije izvođenja testa. Ukoliko je test pozitivan, test se otkazuje sve dok pacijent ne bude imao negativan PCR. Prevalencija COVID-19 mijenja tokom prekovremenskih operativnih postupaka pa ti trebalo procijeniti mogući nastavak rutinske spirometrije.

Kada rutinska spirometrija nije dostupna, mjerenje PEF-a u kombinaciji sa važećim potvrđenim upitnicima za pacijente moglo bi se koristiti za podršku ili opovrgavanje moguće dijagnoze HOBP-a. Međutim, PEF ne korelira dobro sa rezultatom spirometrije, ima nisku specifičnost i ne može razlikovati opstruktivne i restriktivne abnormalnosti funkcije pluća. Prilikom postavljanja dijagnoze HOBP-a, opstrukcija protoka vazduha takođe bi se mogla potvrditi davanjem pacijentu ličnih elektronskih prenosnih spirometara i upućivanjem u njihovu upotrebu i posmatranjem u njihovim domovima, koristeći video konferencijsku tehnologiju.

Bronhoskopija

Kod nekih ljudi sa HOBP-a, dijagnostička i terapijska bronhoskopija je neophodna tokom pandemije COVID-19. Izbor bronhoskopije treba odgoditi kad pacijent bude imao negativan PCR test. U hitnim slučajevima, kada je status infekcije COVID-19 nepoznat, svim slučajevima treba upravljati što je više moguće. Jednokratni bronhoskop treba koristiti ako je dostupan a osoblje treba nositi PPE.

Radiologija

Radiografija grudnog koša je neosjetljiva na blagu, ranu infekciju COVID-19 i nije rutinski naznačena kao skrining test za COVID-19 kod asimptomatskih osoba.

Radiografija grudnog koša je indikovana kod osoba sa umjerenim do teškim oblikom simptoma COVID-19, a za one sa dokazima pogoršanja respiratornog statusa, promjene upale pluća COVID-19 uglavnom su bilateralne. Radiografija grudnog koša može biti korisna za isključivanje ili potvrđivanje alternativne dijagnoze. Tačka njege plućnog ultrazvuka se takođe može koristiti za otkrivanje plućne manifestacije COVID-19.

Kompjuterizovana tomografija može dokazati upalu pluća kod asimptomatskih osoba zaraženih SARS-CoV-2 i lažno negativni PCR testovi kod pacijenata sa CT nalazom COVID-19 koji su na kraju bili pozitivni. Preporuka je da se CT koristi kao dio dijagnostičkog ispitivanja i procjene težine kod COVID-19, a nema posebnih razmatranja kod osoba sa HOBP-a. Početne karakteristike COVID-19 na CT-u i njihova progresija tokom vremena su zabilježene. HOBP pacijenti sa COVID-19 imaju povećanu prevalenciju zamućenja brušenog stakla, lokalna zasjenjenja, intersticijalne abnormalnosti na CT-u u poređenju sa pacijentima bez HOBP-a. Mali slučajevi pacijenata sa emfizemom i COVID-19 otkrili su da su mnogi imali bilateralna zamućenja brušenog stakla sa područjima konsolidacije. Međutim, uzorak je bio varijabilan i pacijent je imao izraženiju bolest u plućnim bazama.

Dostupnost CT-a može biti ograničena prema zahtjevima za kontrolu infekcije, te grudna radiografija može biti poželjna kod pacijenata sa HOBP-a, osim ako karakteristike respiratornog pogoršanja opravdavaju upotrebu CT-a. Povećana pojava duboke venske tromboze i plućne tromboembolije prijavljena je kod pacijenata sa COVID-19. Ako se sumnja na plućnu emboliju, treba uraditi CT angiografiju grudnog koša.

Zaštitne strategije za pacijente sa HOBP-a

Ljudi sa HOBP-a trebaju slijediti osnovne mjere kontrole infekcije, kako bi se sriječio SARS-CoV-2 uključujući socijalnu distancu i redovno pranje ruku koje su povezane sa smanjenjem incidence COVID-19. U vrijeme velike prevalencije COVID-19, nošenje maske je smanjilo rizik od širenja infekcije. Efikasnost maske i respiratora je nepoznata ali se smatra da su hirurška

maska i N95 respiratori bili efikasni u prevenciji bolesti poput gripe i laboratorijski potvrđene gripe među zdravstvenim radnicima.

Noseći uske N95 maske su donosile dodatni inspiratorni otpor. Respiratorna stopa, periferna zasićenost kiseonikom i nivo CO₂ negativno su uticali na pacijente sa HOBP-a koji su nosili N95 masku 10 minuta u mirovanju, nakon čega slijedi 6-ominutno hodanje, međutim čini se da nošenje hirurške maske ne utiče na ventilaciju čak i kod pacijenata sa teškom opstrukcijom protoka vazduha i sveukupni negativan efekat upotrebe uključuje nošenje hirurške maske tokom fizičke aktivnosti. U nekim zemljama gdje je obavezno nošenje maske, ali kod ljudi koji se bez daha, može se napraviti izuzetak. Međutim, kad god je to neophodno, ljudi sa HOBP-a bi trebali da nose maske. U većini slučajeva, mogu se tolerisati i nošenje vizira. Pravila vezana za nošenje maske trebaju da poštuju i oni koji putuju LTOT, mada se savjetuje da putuju ako je to zaista neophodno. U svrhu zaštite osobe sa HOBP-a, koje su osjetljive na koronavirus, predlaže se da bi trebalo da ostanu kod kuće i izbjegavaju bilo kakav kontakt sa ljudima, kako se ne bi zarazili. Takvim pacijentima bi trebala posebna prostorija gdje ne bi ulazio veliki broj ljudi i gdje bi mu bila pružana medicinska pomoć, hrana, kiseonik i ostale stvari. Ali treba imati na umu da ovakve stvari nisu moguće u siromašnijim zemljama i da većina porodica neće moći da ima posebnu prostoriju za osobe sa visokim rizikom od dobijanja infekcije, te da će se morati osloniti na svoje prihode kako bi pružili neopohodnu medicinsku pomoć takvim pojedincima.

Vakcinacija

Vakcine protiv COVID-19 su efikasne protiv SARS-CoV-2 zahtijevajući hospitalizaciju, prijem u hitnu pomoć, uključujući one sa hroničnim respiratornim bolestima. Osobe sa HOBP-a bi trebale biti vakcinisane protiv COVID-19 u skladu sa preporukama SZO.

Razlikovanje infekcije COVID-19 od svakodnevnih simptoma HOBP-a

Razlikovanje simptoma COVID-19 i HOBP-a predstavlja izazov. Kašalj i otežano disanje je nađeno kod 60% pacijenata sa COVID-19 ali su često u pratnji sa povišenom temperaturom (preko 60% pacijenata), umor, konfuzija, dijareja, muka, povraćanje, bol u mišićima, glavobolja. Kod COVID-19, simptomi u početku mogu biti blagi, ali ubrzo dolazi do pogoršanja plućne funkcije. Bitno je da se na vrijeme prepoznaju simptomi COVID -19, naročito kod pacijenata sa HOBP-a, ako su testovi pozitivni, ako su kod pacijenta učestalije egzacerbacije,

ako ima povišenu temperaturu, smanjen osjećaj ukusa i mirisa. Uporni simptomi kod osoba sa HOBP-a mogu učiniti dijagnozu komplikovanijom. Studije su pokazale da se 65% ljudi vratilo na prethodni nivo zdravlja 14-21 dan nakon pozitivnog testa na SARS-CoV-2. Neki pacijenti su i dalje imali kašalj, umor, otežano disanje sedmicama, a nekada i mjesecima. Oporavak je bio teži kod pacijenata sa multiplim hroničnim stanjima, koji nisu posebno povezani sa HOBP-a.

Održavanje farmakološkog tretmana HOBP-a tokom COVID-19 pandemije

Upotreba inalacijskih i sistemskih kortikostroida je bila kontraverzna u prevenciji i tretmanu HOBP-a tokom pandemije COVID-19. ICS imaju protektivni efekat protiv egzacerbacija kod HOBP pacijenata sa istorijom egzacerbacija. Ipak, postoji povećan rizik od pneumonije upotrebom ICS, što izaziva zabrinutost jer se povećava rizik od nastanka infekcija.

Laboratorijski eksperimenti su pokazali da kortikosteroidi smanjuju proizvodnju antivirusnih interferona, povećavaju replikaciju rinovirusa i virusa influence. Suprotno tome, drugi laboratorijski podaci pokazali su da kortikosteroidi i bronhodilatatori dugog djelovanja mogu smanjiti replikaciju koronavirusa, uključujući SARS-CoV-2. Ovi laboratorijski eksperimenti sugerišu na potencijalni zaštitni učinak ICS protiv COVID-19, ali nisu još potvrđene kliničkim studijama.

Sistematski pregled literature nije identifikovao kliničke studije u pacijenata sa HOBP-a i vezi sa upotrebom ICS i kliničkih ishoda sa infekcijom koronavirusom, uključujući COVID-19, SARS-CoV-2 i MERS. Novije studije su pokazale da ICS u HOBP ne pokazuje zaštitni efekat i povećavaju rizik od razvoja COVID-19. Takođe, nisu pronađeni dokazi sa lošijim ishodima upotrebom ICS-a. U ljudi koji nemaju HOBP-a, ICS se koriste da smanje rizik odlaska u bolnicu, smrti i simptome.

Ne postoje uvjerljivi podaci koji bi podržali izmjenu farmakološkog tretmana, bilo da se smanji rizik od razvoja COVID-19 ili obrnuto, zbog zabrinutosti da farmakološko liječenje može povećati rizik od razvoja COVID-19. Slično tome, nema podataka o upotrebi bronhodilatatora dugog djelovanja, LAMA ili LABA, roflumilast, makrolidi kod osoba sa HOBP-a i kliničkim rizikom od SARS-CoV-2. Dakle, ako se ne pojave dokazi, ovaj pacijent treba nastaviti sa upotrebom ovih lijekova neophodnim za HOBP-a.

Upotreba nebulizatora

Aerosolna terapija povećava rizik stvaranja kapljica od prenosa bolesti. Iako većina aerosola dolazi sa uređaja, postoji rizik da pacijent inhalira kontaminirani aerosol. Aerosol su kapljice proizvedene kašljanjem pri korištenju nebulizatora ili može biti šire raspršena pogonskim gasom. SARS-CoV-2 ostaje održiv u aerosolu do 3h i transmisija se prenosi na zdravstvene radnike i hospitalizovane pacijente sa COVID-19 koji primaju nebulizatore.

Ako je moguće, inhalatore pod pritiskom i inhalatore suvog praha trebaju se koristiti za isporuku lijekova umjesto nebulizatora za raspršivanje. Rizik od nebulizatorske terapije širenja infekcije na druge ljude u domovima pacijenata može se svesti na minimum izbjegavanjem upotrebe u prisustvu drugih ljudi i osiguravanjem da se nebulizator koristi u blizini otvorenog prozora ili u područjima veće vazdušne cirkulacije.

Nebulizatori mogu biti upotrebljivi kod kritičnih pacijenata sa COVID-19 koji su dobili ventilacijsku podršku. U ovom slučaju, od vitalnog je značaja zadržati krug netaknut i spriječiti prenos virusa. Korištenjem pomenutog nebulizatora kod ventiliranih pacijenata, dozvoljava se upotreba lijekova bez zatvaranja kruga za isporuku aerosolnih lijekova.

Nefarmakološki tretman HOBP-a tokom COVID-19 pandemije

Tokom COVID-19 pandemije, osobe sa HOBP-a trebaju da nastave sa njihovom nefarmakološkom terapijom. Pacijenti se trebaju godišnje vakcinisati protiv gripe. Zbog COVID-19, mnogi programi plućne rehabilitacije su obustavljeni tokom pandemije kako bi se smanjio rizik od širenja SARS-CoV-2. Kada su stope slučajeva visoke, rehabilitacija nije preporučljiva. Pacijenta treba ohrabriti da ostane aktivan kod kuće jer će ti programi rehabilitacije biti manje učinkovita nego tradicionalna rehabilitacija sa nadzorom, ali bolje takva nego nikakva. Rješenja zasnovana na rehabilitacijskoj tehnologiji kao što je web aplikacija za pametne telefone, može biti korisna za podršku rehabilitaciji ko kuće tokom pandemije. Kako se programi ponovo pokreću, treba primjeniti opšta načela kontrole infekcije i pratiti lokalne smjernice.

Pregled pacijenata sa HOBP-a tokom pandemije COVID – 19

Da bi se spriječilo širenje SARS-CoV-2 mnogi zdravstveni sistemi su smanjili kontak lice u lice i pružali konsultacije onlajn, preko video poziva i telefona. Rutinski pregled osoba sa HOBP-a može biti na daljinu i proizveden je alat za podršku ovoj interakciji koja uključuje instrukcije o tome kako se pripremiti za posjetu na daljinu, odrediti raspored posjeta i pružiti standardizovanu kontrolnu listu za praćenje.

Tretman COVID-19 kod pacijenata sa HOBP-a

Randomizovana klinička ispitivanja u tretmanu ciljanog COVID-19, fokusirali su se na antivirusno dejstvo i antiinflamatorne tretmane. Neki su dali pozitivne rezultate, uključujući sistemske kortikosteroide za hospitalizovane pacijente sa teškim COVID-19. SZO pomogla je u stvaranju smjernica za terapijske lijekove COVID-19, koja trenutno preporučuje antivirusna sredstva, kortikosteroide, IL-6 receptor blokatore i baricitinib u tretmanu HOBP-a.

U nedostatku podataka podgrupe, preporučeno je da pacijenti sa HOBP-a, budu tretirani na isti način kao i drugi pacijenti sa COVID-19. Nadalje, postoje zalaganja da bi pacijent mogao biti uključen u randomizirana kontrolna ispitivanja tretmana COVID-19 i da su predstavljene podgrupne analize njihovih ishoda.

Egzacerbacije u HOBP-a

Prevenција i tretman egzacerbacija su najbitniji cilj u HOBP-a. COVID-19 je uzrokovao brojne prepreke u prevenciji i liječenju HOBP-a. Ovo uključuje ograničen pristup terapiji COVID-19 kod pacijenata sa HOBP-a, poremećaja u globalnim lancima nabavke i nemogućnosti da pacijenta da priušti lijekove usljed ekonomskih poteškoća povezanih sa pandemijom. Suprotno tome, kako su zemlje ulazile u lock-down i kako su industrijska postrojenja bila zatvorena, emisija zagađivača se značajno smanjila. Na taj način je poboljšana kvaliteta okoline i vazduha. To bi moglo doprinijeti smanjenju prijema pacijenata u bolnice sa HOBP-a tokom pandemije COVID-19. Koronavirusi spadaju u respiratorne viruse koji su trigeri za egzacerbacije HOBP-a. Ukoliko se sumnja na COVID-19 infekciju, onda treba da se uradi PCR test. Ako se infekcija povrdi, onda liječenje COVID-19 infekcije treba biti sprovedeno bez obzira na prisustvo HOBP-a. SARS-CoV-2 infekcija uzrokuje poseban obrazac patofizioloških promjena uključujući vaskularne povrede, pneumonitis povezan sa hipoksemijom, koagulopatija, visok nivo

sistemskog zapaljenja (citokinska oluja) i multi-organska učešća. Ove karakteristike su različite od tipičnih egzacerbacija HOBP-a. Visoka temperatura, anoreksija, mialgia, gastrointestinalni simptomi su mnogo više zastupljeni kod COVID-19 nego u egzacerbacijama HOBP-a. Pacijenti sa HOBP-a kod kojih se razvija COVID-19 prijavljen je mnogo veći umor, dispneja, dijareja nego kod onih bez HOBP-a. U pacijenata sa COVID-19, limfopenija, trombocitopenija, povišen D-dimer, C-reaktivni protein, prokalcitonin, kreatin kinaza, transaminaza, kreatinin i laktatna dehidrogenaza su povezani sa visokim rizikom loših ishoda.

Sistemske kortikosteroidi

Oprez upotrebe kortikosteroida kod pacijenata sa COVID-19 je široko rasprostranjen. Opservacijske studije kod pacijenata sa SARS-om i MERS-om nisu prijavile povezanost između sistemskih kortikosteroida i poboljšanog preživljavanja, ali su sugerisale da kortikosteroidi izazivaju nuspojave poput osteonekroze i smanjenog virusnog klirensa. SZO je u početku nije preporučivala upotrebu kortikosteroida u infekciji COVID-19 na početku pandemije, osim u dva klinička stanja, respiratornog distresa kod odraslih i pogoršanje HOBP-a, koji su bili specifična indikacija za upotrebu sistemskih kortikosteroida.

Velika randomizovana ispitivanja kod hospitalizvanih pacijenata sa COVID-19, pokazala su da liječenje deksametazonom 6 mg/dan do 10 dana smanjuje smrtnost kod pacijenata koji primaju invazivnu mehaničku ventilaciju ili kiseonik. Mala opservaciona studija takođe je izvijestila da je upotreba metilprednizalona povezana sa poboljšanim preživljavanjem kod pacijenata sa COVID-19. Dalje studije su takođe izvijestile o koristima sistemskih kortikosteroida i smanjenom smrtnošću u 28 dana kod pacijenata sa COVID-19 pneumonijom, posebno onih koji nisu na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili na podršci pod pritiskom.

Sistemske kortikosteroide treba koristiti kod egzacerbacija HOBP-a prema uobičajenim indikacijama bez obzira da li postoje ili ne dokazi o infekciji SARS-CoV-2, jer ne postoje dokazi da je ovaj pristup modifikovao osjetljivost na SARS-CoV-2 infekciju ili pogoršanje ishoda.

Antibiotici

Liječenje antibioticima kod egzacerbacija HOBP-a je indikovano ako pacijenti imaju najmanje dva ili tri kardinalna simptoma, uključujući povećanu purulenciju sputuma ili ako pacijent zahtijeva mehaničku ventilaciju.

Bakterijske infekcije rijetko su bile prijavljene kod COVID-19. Međutim, rizik od infekcije se povećava ako je u pitanju teži oblik COVID-19. Bakterijske koinfekcije su otkrivene u mnogostrukim PCR testiranjima u do 46% uzoraka prikupljenih u malim kohortama COVID-19 pacijenata. Dijagnostifikovanje koinfekcija u COVID-19 pacijenata može biti komplikovano, naročito kod kritično bolesnih pacijenata sa kliničkom prezentacijom, biomarkerima, slikovnih podataka može biti bez pomoći.

U praksi, većini hospitalizovanih pacijenata, posebno onih teških, nekada se propisivala empirijska antibiotska terapija. Trenutne smjernice SZO preporučile su antibiotike širokog spektra kod nekoliko pacijenata sa COVID-19 vođenim lokalnim nacionalnim smjericama i blažom infekcijom COVID-19 gdje postoji klinička sumnja na bakterijsku infekciju. U nedostatku specifičnih studija, ova opšta razmatranja takođe bi se odnosila na osobe sa HOBP-a zaražene SARS-CoV-2.

Plućne i ekstraplućne komplikacije

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) može biti dio COVID-19 i mogao bi se smatrati glavnom plućnom komplikacijom COVID-19, sa virusnom infekcijom u područjima stalne aktivne povrede koja doprinosi perzistenciji i heterogenom oštećenju pluća. Neki rani izvještaji sugerišu da se u ovim postavkama ARDS može razlikovati od tipičnog ARDS. Naknadne studije, međutim, sugerišu da je klasična upala pluća takođe prisutna sa velikim varijacijama u ozbiljnosti pluća, a postoji značajno preklapanje između klasične upale pluća i pacijenata sa COVID-19. Da li se dugoročne posljedice ovog oblika upale pluća razlikuju od pretodno opisane fibrozne lezije, nije jasno.

Iako je respiratorni sistem glavna meta COVID-19, ekstra plućna uključenost je česta i doprinosi morbiditetu, invalidnosti i smrtnosti. Bubrežna, srčana, nervna, kožna, jetrena i gastrointestinalna manifestacija se mogu javljati. Ostaje nejasno, da li je ova manifestacija direktno uzrokovana infekcijom COVID-19 ili sekundarnim pojavama, uključujući neprikladan imuni odgovor, angipatiju, ishemijsko oštećenje usljed oštećenja respiratorne funkcije.

Prateći respiratorne komorbiditete, kao HOBP-a, mogu pogoršavati ovakve procese. U odnosu na duže virusno prisustvo, nizak nivo SARS-CoV-2 je zabilježen u bubrezima, jetri, srcu i mozgu.

Antikoagulansi

COVID-19 je povezan sa hiperkoagulabilnim stanjima i stopama venske tromboembolije i 2-4 puta je veće kod pacijenata na odjelu, nego što se očekivalo, uprkos trombopofilaksi sa niskim molekularnim heparinom ili nefrakcionog heparina. Pacijenti sa HOBP-a su već u visokom riziku od venske tromboembolije, a oni koji su hospitalizovani trebaju primiti farmakološku trombopofilaksu. Niskomolekularni heparin je uopšteno više favorizovan nego nefrakcioni heparin, kako bi se smanjila izloženost osoblja ali klinčari trebaju slijediti lokalne smernice u doziranju i lijekovima.

Ventilacijska podrška za pacijente sa HOBP-a i sa COVID-19 pneumonijom

Prevalencija hipoksičnog respiratornog zatajenje kod pacijenata sa COVID-19 je iznosila oko 19%. Ventilacijska podrška se koristila kod 20% pacijenata koji su razvili tešku hipoksemiju zbog COVID-19, a otprilike 5% pacijenata zahtijeva njegu i respiratornu podršku. Pacijenti koji zahtijevaju respiratornu podršku imaju visok rizik od mortaliteta.

Bilo je velikih varijacija (2.3-33%) u ranom izvještaju o stopama upotrebe invazivne mehaničke ventilacije (IMV) kod hospitalizovanih pacijenata sa umjerenim do teškim hipoksemičnim respiratornim zatajenjem zbog COVID-19. To bi djelimično moglo održavati razlike u upotrebi neinvazivne ventilacije i nazalne terapije visokim protokom, moguće kao rezultat zagovaranja rane intubacije tokom početnih faza pandemije, zbog zabrinutosti širenja virusa.

Iako su rani izvještaju pokazali mješovite ishode, nekoliko studija je sada pokazalo značajno smanjenje stope intubacije i invazivne mehaničke ventilacije, iako sa varijabilnim efektima na smrtnost.

Nazalna terapija visokim protokom trebala bi biti razmatrana prije nego NIV zbog akutnog hipoksemičnog respiratornog zatajenje uprkos konvencionalnoj terapiji kiseonikom jer može imati nižu stopu neuspjeha.

NIV je normalni standard liječenja osoba sa HOBP-a i akutnim respiratornim zatajenjem. Niv može biti od koristi za tretman hiperkapničke respiracije kod pacijenata sa HOBP-a i COVID-19 pneumonijom, ali takođe i da pogorša plućnu bolest kao rezultat visokog transpulmonalnog

pritiska i plućnog volumena. $PaO_2/FiO_2 < 150$ mm/Hg može biti koristan indikator NIV neuspjeha i povećati rizik od mortaliteta.

Na početku pandemije COVID-19, postojala je razumna i racionalna upotreba ekstrakorponarne mehaničke ventilacije (ECMO) kod pacijenata sa teškim oblikom COVID-19 povezanim sa ARDS, a rezultati velike kohortne studije sugerišu da su ishodi tokom prvog vala pandemije bili slični onima u kohortnim studijama koji nisu imali COVID-19. Kako se pandemija nastavila, smrtnost pacijenata podržanih sa ECMO se povećala zbog mogućih razlika među pacijentima upućenih na ECMO kao rezultat šire upotreba NIV i kortikosteroida prije intubacije, promjena u strategijama mehaničke ventilacije i mogućih patofizioloških promjena usljed novih virusnih varijanti.

Indikacije u COVID-19 ostaju slične indikacijama za druge uzroke ARDS i ECMO treba razmotriti tek nakon što druge strategije ne uspiju postići ciljeve oksigenacije ili ventilacije. Stvaranje aerosola se može pojaviti kada se bilo koji oblik dodatnog pritiska ili protoka primjeni na gornji ili donji respiratorni trakt. Podaci o disperziji aerosola sa upotrebom NIV su ograničeni i kontradiktorni. Međutim, osoblje bi trebalo koristiti odgovarajuću zaštitnu opremu i virusne filtere postavljene na ekskalcijkse otvore inavazivnih i neinvazivnih ventilacijskih uređaja.

Rehabilitacija

Pacijenti sa HOBP-a i COVID-19 su u povećanom riziku od nutritivnog deficita i gubitka mišićne mase. Bolnički tretman podrazumijeva dijetetsku podršku i ranu mobilizaciju. Mehanička ventilacija, sedacija i prolongirani odmor u krevetu može dovesti do postratumatskog stresnog događaja i respiratornog, kognitivnog i mentalnog oštećenja zdravlja kao i psihijatrijskih poremećaja.

Rehabilitacija treba biti sprovedena kod svih pacijenata sa HOBP-a i COVID-19. Multinacionalni zadatak preporučuje ranu rehabilitaciju tokom prijema u bolnicu i skrining za osobine koje se mogu liječiti rehabilitacijom kod svih pacijenata na otpustu i 6-8 sedmica nakon otpusta za pacijente sa teškim oblikom COVID-19.

Praćenje pacijenata sa HOBP-a koji su razvili COVID-19

Nekoliko organizacija razvilo je smjernice za rješavanje evaluacije i upravljanje pacijentima koji se oporavljaju od COVID-19, ali nijedna od njih nema konkretnu preporuku za pacijente sa HOBP-a. Protokoli procjene uopšteno uključuju sveobuhvatnu fizičku, kognitivnu i psihokošku procjenu i nema razloga zašto se to ne bi trebal odnositi i na pacijente sa HOBP-a. Međutim, još uvijek nedostaju visokokvalitetni podaci o ishodima ove evaluacije i strategije upravljanja. Praćenje monitoringa pacijenata sa HOBP-a koji imaju COVID-19, treba odrediti prema težini početne epizode.

Pacijenti koji imaju blagi oblik COVID-19, trebaju slijediti ove uobičajene protokole koji se koriste za pacijente sa HOBP-a. Kod pacijenta sa umjerenim oblikom COVID-19, uključena je hospitalizacija i upala pluća ali bez respiratornog zatajenja i takve pacijente treba pratiti češće i opreznije, a posebno pacijente sa HOBP-a, sa posebnom pažnjom na potrebu za terapiju kiseonikom.

Jednu godinu nakon COVID-19, jedna trećina pacijenata ima abnormalnosti na CT-u, zamućenja brušenog stakla i gibrozne promjene vidljive kod 20% pacijenata, ali bez specifičnih podataka dostupnih za pacijente sa HOBP-a. Učestalost abnormalnosti na CT-u bila je veća u nekoliko kritičnih slučajeva nego kod blagih i umjerenih slučajeva (38% vs. 21%). Postepeno poboljšanje je uočeno na CT-u sa fibrotičnim promjenama, gdje je pokazano malo poboljšanje između 4-7 mjeseci i godinu dana nakon COVID-19. Ako se abnormalnosti na X snimcima nisu riješile prilikom otpusta iz bolnice, X snimci, CT bi mogao zabrinjavajući nakon 6 mjeseci do godinu dana. Komplikacije koje se javе tokom/poslije epizoda COVID-19 takođe treba pratiti.

Pacijenti sa HOBP-a su u većem riziku od dobijanja COVID-19. Dok postoje dokazi od strane prospektivnih studija, ovakvi pacijenti se stavljaju u visoki rizik od „kritičkih bolesti“ i „hroničnih kritičkih bolesti“.

Postoje informativni modeli kandidata za sveobuhvatno upravljanje složenim pružanjem pomoći, koji su već objavljeni i prolaze studije u okruženjima primarne zdravstvene zaštite, a to se može prilagoditi za primjenu nakon COVID-19.

Praćenje pacijenata sa HOBP-a na daljinu tokom restrikcija COVID-19 pandemije

Tokom pandemije COVID-19, Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) je prepoznala da postoji potreba za novim pristupima u interakciji sa pacijentima koji imaju HOBP-a. U ovom kratkom dokumentu, GOLD daje smjernice za podršku daljinske interakcije sa HOBP pacijentima, koji se obično mogu vidjeti u primarnoj i sekundarnoj njezi. Ovaj alat uključuje uputstva o tome kako se pripremiti za daljinsku posjetu sa pacijentom, da se odredi dnevni red posjete pacijenta kao i standardizovana kontrolna lista za praćenje pacijenta sa HOBP-a bilo privatno, telefonom ili online. Principi dobrog vođenja evidencije i kliničke prakse uvijek bi se trebali primjenjivati:

- poštovati pacijenta dostojanstveno
- poštovati privatnost pacijenta
- slušati potrebe pacijenta
- postupati u njihovom najboljem interesu
- svoje preporuke bazirati na najboljim dostupnim dokazima

Trijaža i određivanje prioriteta

Proces trijaže treba da pomogne u odluci:

- da li obaviti lično umjesto daljinske konsultacije (telefon/online)
- ko je prioritet

Daljinsko praćenje može biti spovedeno u sljedećim situacijama:

- pacijent ili njegovatelj mogu razumjeti jasno informacije
- regularno HOBP-a praćenje ili pacijenti sa poznatim stanjem
- medicinska dokumentacija i laboratorijski rezultati testova dostupni zdravstvenim radnicima
- moguć pristup receptima i lijekovima

Ljudi koji su prioritet u ovim situacijama:

- pacijent ili njegovatelj ima poteškoće pružanju informacija

- pacijent treba hitnu pažnju zbog teških medicinskih simptoma
- promjene simptoma kod pacijenata zahtijevaju diferencijalnu dijagnozu i laboratorijska testiranja
- tretman liječenja pacijenta mora biti izveden lično a ne u kućnoj njezi

U obzir treba voditi računa o određivanju prioriteta kod pacijenata sa HOBP-a zbog povećanog rizika od egzacerbacija, nedavna hitna posjeta i/ili prijem u bolnicu, značajniji komorbiditeti i ukoliko žive sami kod kuće.

Razmatranje i instrukcije za praćenje pacijenata sa HOBP-a na daljinu

Obezbjediti dokumentaciju svih posjeta, kao što bi se inače uradilo kod ličnog praćenja pacijenata. Dokumentacija bi trebala uticati na to da li se radi o praćenju na daljinu (telefon/online) i treba biti specifična o tome kako su informacije dobijene.

1. Početi poziv sa:

- predstavljanjem sebe, ako je neophodno i ljude u blizini sebe (studenti, specijalizanti..)
- provjeriti sa kim pričamo (ime, prezime, datum rođenja) i pristanak pacijenta na praćenje na daljinu
- ako je moguće, informisati pacijenta da li je mikrofonski uključen

2. Tehnička ispravnost:

- provjeriti tehnička pitanja
- pitati pacijenta da li nas dobro čuje
- opisati šta da radi ako se veza prekine

3. Objasnite da je ovo posjeta na daljinu i navedite razlog zašto

4. Provjeriti da li još neko sluša razgovor i da li pacijent pristaje da ostali slušaju razgovor

5. Postaviti dnevni red (slaganje o elementima o kojima se raspravlja, dodijeljeno vrijeme)

6. Provesti posjetu na daljinu prateći instrukcije u HOBP-a pratećoj listi čekanja i držati fokus na glavnoj temi koju je postavio pacijent

7. Završiti i sumirati posjetu:

- pitati pacijenta kakva je bila diskusija, pojačati akcioni plan ili intervenciju koju ste složili
- podesiti datum za praćenje
- složiti se o završetku sastanka

Kontrolna lista za praćenje HOBP-a

Lično praćenje pacijenta	Praćenje preko telefona	Online praćenje
Datum:	Dijagnoza:	
1. OSNOVNI SIMPTOMI – otežano disanje u jednom danu: mMRC /4		
Dnevna proizvodnja sputuma: ne da, boja:		Regularni kašalj: ne da
Nedavne promjene simptoma: ne da		Lijekovi za održavanje:
Ako je da, onda:		
-boja sputuma	-volumen sputuma + -	- SABA LABA+LAMA
-dispneja + -	-umor + -	- LABA LABA+ICS
-kašalj + -	-ostalo	- LAMA LABA+LAMA+ICS
-znak hiperkapnije	-CAT: /40	-Ostalo
Nefarmakološki Rx:		
	O2:	CPAP: BIPAP:
2. COVID – 19- Ako se pacijent ne osjeća dobro, provjeriti ostale simptome:		
-temperatura		
-upala grla		
-ansomnija		
-ostalo		
Kontakt sa nekim ko je imao COVID-19: da ne		Testiranje na COVID-19: da ne
Ako je odgovor da: pozitivan negativan		
3. PISANI AKCIONI PLAN ne da		
Instrukcije ili neki dodatni tretman: _____		
Posljednji put kad je upotrijebljen (datum):		

4. NEDAVNI PRIJEMI I HITNE POSJETE					
Bolnica	Gdje	Datum	Dužina boravka	Razlog	Komentar
5. HOBP-SELF MANAGEMENT (zdravstvene navike) – Integrisano (da li koristi u svakodnevnom životu)?					
Okruženje bez dima: da ne ne mogu reći					
Pridržavanje lijekova: da ne ne mogu reći					
Prevenција/upravljanje egzacerbacijama: da ne ne mogu reći					
Kontrola disanja: da ne ne mogu reći					
Upravljanje stresom: da ne ne mogu reći					
Fizička aktivnost i vježbanje: da ne ne mogu reći					
Ostalo: _____ da ne					
<i><u>Komentar i na čemu pacijentu treba da bude prioritet:</u></i>					
6. Glavni problemi					
1.		2.		3.	
7. SAŽETAK, INTERVENCIJE I PLAN					

Tabela 16. Kontrolna lista za praćenje HOBP-a

Instrukcije za korišćenje kontrolne liste praćenja HOBP-a

1. Uvod

- napisati datum i provjeriti kako se pacijent prati, lično, putem telefona ili na daljinu

2. Osnovni simptomi

- preći preko simptoma koje je pacijent naveo i gdje ima promjena u dispneji, kašlju, boji sputuma, volumen sputuma, umoru

- identifikovati lijekove za održavanje i nefarmakološki tretman

3. COVID-19

- ukoliko pacijent ima siptome COVID-19 onda treba da uradi test

- ako je test pozitivan, onda treba da ptai akcioni plan

- pacijent treba da prati mjere predostrožnosti (ošenje maske, redovno pranje ruku, socijalna distanca)

4. Akcioni plan

-opišite da li pacijent već ima pisani akcioni plan. Pogledajte primjer akcionog plana iz „živjeti dobro“ sa HOBP-a. Opisati da li je edukacija za ovaj plan već urađena. Opisati da li pisani akcioni plan uključuje recept koji će se samostalno primjenjivati kod kuće ili pacijent treba pozvati svog doktora da bi dobio recept. Opisati kad je korišten posljednji put i ako se koristi na odgovarajući način.

5. Nedavni prijemi i hitne posjete

-napisati ispod kad, gdje je bio prijem, datum i razlog prijema

6. HOBP-a self-management navike

-preći preko svega što je pacijent označio, vidjeti da li je pacijent odgovorio na sva pitanja, i da li ove strategije sprovodi svakodnevno u svoj život

7. Glavni problemi

-razgovarati sa pacijenom o glavnim problemima preko poziva. U toku razgovora je dozvoljeno pričati o tri stavke koje se mogu pokriti tokom trajanja razgovora. Izbjegavati pokrivanje previše problema u jednoj posjeti.

8. Sažetak, intervencije i plan

Završiti opis intervencija urađenih tokom posjete na daljinu, one koje pacijent treba uspostaviti i dogovoriti, plan, koji uključuje da li treba pacijenta uputiti drugim službama, zdravstvenim radnicima i kada će se dogoditi sljedeće praćenje (opisati da li će biti lično ili na daljinu).

10. ZAKLJUČAK

Hronična opstruktivna bolest pluća predstavlja stalnu upalu plućnog tkiva i disajnih puteva. Trajna opstrukcija pluća uzrokovana je hroničnim bronhitisom ili emfizemom. Bolest zahvata oko 6% svjetske populacije i u skorije vrijeme se očekuje da će HOBP-a biti pri vrhu uzroka smrti u svijetu.

Bolest ostaje često neotkrivena jer se simptomi preklapaju sa drugim bolestima. Pušenje je najčešći uzrok za razvoj ove bolesti. U ostale faktore rizika spadaju: izloženost hemikalijama i zagađenju zraka, infekcije, preosjetljivost disajnih puteva i nasljedni nedostatak enzima alfa 1 -antitripsina. Upala, oksidativni stres, neravnoteža između proteaza i antiproteaza te promjene na krvnim sudovima su patološki mehanizmi koji dovode do HOBP-a. Najčešće ih podstiče duvanski dim. Zbog upale, suženja i uništenja alveolarnih zidova dolazi do opstrukcije u disajnim putevima.

Klasični simptomi HOBP-a su hronični kašalj, dispneja i produktivno iskašljavanje. Respiratorne infekcije dovode do pogošanja bolesti a kako bolest napreduje, sve su češće egzacerbacije.

Dijagnostički postupci uključuju anamnezu, fizikalni pregled, laboratorijske i radiološke pretrage i testove plućne funkcije. Najvažniju ulogu u postavljanju dijagnoze ima spirometrija. Sa spirometrijom se određuje stepen bronhoopstrukcije disajnih puteva, stepen težine i napredovanja bolesti, a u kasnijoj fazi bolesti i učinak liječenja. Korištenje spirometrije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti osiguralo bi rano prepoznavanje bolesti i pravovremeno liječenje što bi znatno usporilo progresiju bolesti. Neophodno je osigurati kvalitetnu opremu i edukaciju doktora porodične medicine za izvođenje i tumačenje rezultata spirometrije. Takva praksa postoji u zapadnoevropskim zemljama.

Diferencijalna dojava može biti teškajer bolesti poput astme, dekompenzacije srca, tuberkuloze i bronhiektazija imaju slične simptome kao HOBP-a.

U zbrinjavanju bolesnika sa HOBP-a, važnu ulogu ima doktor porodične medicine. On mora procijeniti težinu simptoma (pomoću CAT i mMRC upitnika), stepen bronhoopstrukcije i rizik egzacerbacija. Nakon toga donosi odluku o daljem liječenju. Bolesnici oboljeli od HOBP-a, svrstavaju se u različite podskupine, tzv. fenotipove, koji se razlikuju po karakteristikama bolesti, načinima liječenja, učestalost egzacerbacija i prognozi bolesti.

Preporuke za prepoznavanje, dijagnostifikovanje i liječenje HOBP-a, dala je Globalna inicijativa za opstruktivnu bolest pluća (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*). Cilj liječenja je poboljšanje disanja i podnošenja napora, usporavanja napretka bolesti, sprječavanja egzacerbacijai poboljšanje kvalitete života bolesnika. Liječenje može biti farmakološko i nefarmakološko. Farmakološko uključuje primjenu bronhodilatatora, kortikosteroida, antibiotika, inhibitora fosfodiesteraze i oksigenoterapiju. Rano medikamentozno liječenje usporava progresiju bolesti. Nefarmakološko liječenje obuhvata edukaciju pacijenta, plućnu rehabilitaciju i vakcinaciju protiv ingluence i pneumokoka.

Komorbiditeti su česti kod bolesnika sa HOBP-a i loše utiče na tok i ishod bolesti. Važno je prepoznati pridružene bolesti i pravovremeno ih liječiti.

Doktori porodične medicine imaju najvažniju ulogu i odgovornost u ranom prepoznavanju bolesti, iako je to često teško jer oboljeli dolaze kada je bolest već u poodmakloj fazi. Izradom plana zbrinjavanja, edukacijom bolesnika, sudjelovanjem u plućnog rehabilitaciji, prepoznavanjem egzacerbacija i praćenjem toka bolesti, doktori porodične medicine značajno doprinose smanjenju morbiditeta i mortaliteta u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća.

11. LITERATURA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention, 2023. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 447-58.
3. ADMIT - The Aerosol Drug Management Improvement Team. Inhalers 4U website. Available at www.inhalers4u.org [accessed Sept 2022].
4. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
5. Agusti A, Fabbri LM, Baraldi E, et al. Spirometry: A practical lifespan predictor of global health and chronic respiratory and non-respiratory diseases. *Eur J Intern Med* 2021; 89: 3-9.
6. Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; 5(12): 935-45.
7. Allinson JP, Afzal S, Colak Y, et al. Changes in lung function in European adults born between 1884 and 1996 and implications for the diagnosis of lung disease: a cross-sectional analysis of ten population-based studies. *Lancet Respir Med* 2022; 10(1): 83-94.
8. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16(8): e0255659.
9. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. *Pulmonology* 2019; 25(5): 289-98.

10. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(7): 752-7.
11. Annesi I, Kauffmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1,061 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(4): 688-93.
12. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J* 2022; 60(2).
13. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL, Fisher JW, Gaber AO, Winsett R. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323(2): 86-90.
14. Barbara S, Kritikos V, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. *Eur Respir Rev* 2017; 26(146).
15. Bardsen T, Roksund OD, Benestad MR, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* 2022; 77(8): 790-8.
16. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; 145(10): 1882-8.
17. Bertens LC, Reitsma JB, van Mourik Y, et al. COPD detected with screening: impact on patient management and prognosis. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1571-8.
18. Borg BM, Osadnik C, Adam K, et al. Pulmonary function testing during SARS-CoV-2: An ANZSRS/TSANZ position statement. *Respirology* 2022; 27(9): 688-719.
19. Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 59-71.
20. Bosse Y, Riesenfeld EP, Pare PD, Irvin CG. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 437-62.

21. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration* 2013; 85(2): 126-31.
22. British Thoracic Society. Guidance for the resumption and continuation of urgent and elective outpatient respiratory services. Available online at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-resumption-and-continuation-of-respiratory-services> [accessed Oct 2022].
23. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59(11): 992-6.
24. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(5): 507-10.
25. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2022; 31(164).
26. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016; 149(5): 1181-96.
27. Capstick T, Attack K, The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. The Leeds Inhaler Device Guide: Inhaler Technique Instructions for Healthcare Professionals and Patients. 1st Edition. Available at <https://www.cpwy.org/wpcontent/uploads/sites/128/2022/03/4.-Leeds-Inhaler-Device-Instruction-Guide-vs-11-Final.pdf> [accessed Sept 2022]. 2018.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> [accessed Oct 2022].
29. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, Group AO. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128(3): 1201-8.

30. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(3): 335-49 e1-5.
31. Chen R, Gao Y, Wang H, Shang H, Xuan J. Association Between Adherence to Maintenance Medication in Patients with COPD and Acute Exacerbation Occurrence and Cost in China: A Retrospective Cohort Database Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 963-71.
32. Clarke SW, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, Thomson ML. The effect of sodium 2-mercaptoethane sulphonate and hypertonic saline aerosols on bronchial clearance in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7(1): 39-44.
33. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1223-49.
34. Coppolo DP, Schloss J, Suggett JA, Mitchell JP. Non-Pharmaceutical Techniques for Obstructive Airway Clearance Focusing on the Role of Oscillating Positive Expiratory Pressure (OPEP): A Narrative Review. *Pulm Ther* 2022; 8(1): 1-41.
35. Deshmukh HS, Shaver C, Case LM, et al. Acrolein-activated matrix metalloproteinase 9 contributes to persistent mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38(4): 446-54.
36. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 2002; 122(4): 1247-55.
37. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest* 2007; 132(2): 609-16.
38. Eskander A, Waddell TK, Faughnan ME, Chowdhury N, Singer LG. BODE index and quality of life in advanced chronic obstructive pulmonary disease before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(12): 1334-41.
39. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 73-82.

40. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-56.
41. Galban CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012; 18(11): 1711-5.
42. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94(3): 279-87.
43. Garner J, Kemp SV, Toma TP, et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(4): 519-21.
44. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; 37(1): 67-74.
45. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
46. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 3(3): CD015125.
47. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med* 2022; 387(13): 1173-84.
48. Haroon S, Jordan R, Takwoingi Y, Adab P. Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5(10): e008133.
49. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138(3): 635- 40.
50. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest* 2004; 125(5): 1726-34.
51. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Obeidat M, et al. DNA methylation is associated with airflow obstruction in patients living with HIV. *Thorax* 2021; 76(5): 448-55.

52. Ho SF, MS OM, Steward JA, Breay P, Burr ML. Inhaler technique in older people in the community. *Age Ageing* 2004; 33(2): 185-8.