

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ
КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА**

**ДИЈАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕЊЕ
ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ
БОЛЕСТИ ПЛУЋА (ХОБП)**

Радна група за израду Водича добре клиничке праксе за Хроничу опструктивну болест плућа –Председник радне групе

Митић – Миликић Марија, редовни професор Медицинског факултета универзитета у Београду, Клиника за пулмологију Клинички центар Србије, Београд

Чланови радне групе(Аутори)

1. Вукчевић Миодраг, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, КБЦ «Бежанијска Коса», **секретар**
2. Звездин Биљана, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, Институт за плућне болести Војводине
3. Лазић Зорица, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, Клиника за пулмологију, Клинички центар Крагујевац
4. Мандић Драгана, лекар специјалиста пнеумофтизиологије, Градски завод за плућне болести и туберкулозу Београд
5. Миљуш Драган, специјалиста епидемиолог, Институт за јавно здравље Србије Батут, Београд
6. Митић -Миликић Марија, редовни професор Медицинског факултета у Београду, Клиника за пулмологију Клинички центар Србије
7. Ребић Предраг, редовни професор Медицинског факултета у Београду, Клиника за пулмологију Клинички центар Србије
8. Станковић Ивана, редовни професор Медицинског факултета у Нишу, Клиника за пулмологију Клинички центар Ниш

ХРОНИЧНА ОПСТРУКТИВНА БОЛЕСТ ПЛУЋА

САДРЖАЈ

- 1. Увод**
 - Дефиниција
 - Епидемиолошки подаци
 - Фактори ризика

- 2. Дијагностика хроничне опструктивне болести плућа**

- 3. Терапијске опције**
 - Престанак пушења
 - Фармаколошка терапија
 - Нефармаколошка терапија
 - Имунизација
 - Рехабилитација
 - Третман анксиозности и депресије
 - Оксигенотерапија
 - Вентилаторна потпора
 - Хируршко лечење

- 4. Лечење стабилне хроничне опструктивне болести плућа**
- 5. Лечење егзацербације**
- 6. Хронична опструктивна болест плућа и коморбидитети**

НИВОИ ДОКАЗА

Нивои доказа се односе на примену метода и медицинских средстава за лечење ХОБП

Категорија доказа	Извори доказа	Дефиниција
А	Рандомизоване контролисане студије. Велики број података	Подаци засновани на конзистентним сазнањима, доказима на значајном броју студија и учесника.
Б	Рандомизоване контролисане студије. Ограничени број података	Студије на ограниченом броју пацијената, постхок или анализа подгрупа или мета анализе. Мањи број рандомизованих студија, мањи број пацијената, резултати су повремено неконзистентни
Ц	Не рандомизоване студије Опсервационе студије	Подаци из нерандомизованих студија или неконтролисаних или опсервационих
Д	Консензусни ставови	Засновано на клиничкој процени, знању и искуству. Клиничка литература је инсуфицијентна да потврди став који би имао степен доказа за неку од других категорија

1. УВОД

ДЕФИНИЦИЈА

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) према савременој дефиницији Глобалне иницијативе за хроничну опструктивну болест плућа (ГОЛД), дефиницији Европског респираторног удружења (ЕРС) и Америчког торакалног удружења (АТС) предстаља хроничну болест дисајних путева која се може спречити и која се може лечити. Опструкција протоку ваздуха у дисајним путевима је делимично реверзибилна или потпуно иреверзибилна, али прогресивна. У основи оштећења налази се инфламација као одговор на штетне честице и гасове. Екстрапулмоналне манифестације су део клиничке слике ове болести и део системског инфламацијског одговора. Егзацербације и коморбидитети доприносе укупној тежини код сваког појединачног пацијента. (1,2,3,4)

ЕПИДЕМИОЛОШКИ ПОДАЦИ

Наведене карактеристике ХОБП, као део њене дефиниције у потпуности приказују ову, данас најчешћу плућну болест. ХОБП је обољење које се карактерише порастом преваленције, морбидитета и морталитета

Преваленција ХОБП према лекарским извештајима, најмање је поуздана и креће се око 6%. (1) Према спроведеним епидемиолошким испитивањима нпр. у Јужној Америци преваленција је од 7,8 до чак 19,7%. Испитивања треба спроводити код одраслих особа, и то старијих од 40 година. На првом месту пушача, ређе не пушача (око 90% оболелих су пушачи). Процена је да у свету има око 210 милиона оболелих од ХОБП.

У нашој земљи је процена да има 400 000 до 600 000 болесника. Према резултатима рандомизоване студије о симптомима астме и хроничног бронхитиса на територији три региона града Београда (више од 5000 испитаника) утврђено је да симптоме хроничног бронхитиса има 21,6% испитаника (5.) Слични резултати добијени су у претходним испитивањима у Србији. Најновији објављени подаци једне мултицентричне студије на више од 2000 испитаника из примарне здравствене заштите у Србији, клиничка сумња на ХОБП потврђена је код 21,9% испитаника (6). Према извештајима епидемиолошких служби и здравствених власти обично се наводи мањи број оболелих, што проистиче из тога да се подаци добијају из пријава болести. Међутим, ове пријаве често нису потпуне а што је најважније велики број пацијената није откривен, односно никада се није јавио лекару због својих тегоба

Три милиона људи у свету умире годишње од ХОБП. Ова болест је 1990 године била на шестом месту међу водећим узроцима смрти, 2010 године на четвртном месту, а до 2020 године очекује се да ће бити на трећем месту (1,2).

У погледу трошкова лечења болести респираторног система у Европској унији учествују са 6% у укупним трошковима, од чега су трошкови за ХОБП 56%. То износи 38,6 милијарди еура. У САД то износи 29,5 милијарди долара (2).

Што је болест тежа, то су и трошкови како директни тако и индиректни већи. (болничко лечење, хитни прегледи, кућно лечење, кисеоник у кућним условима, нега оболелог и др)

ФАКТОРИ РИЗИКА

Узрочни фактори одговорни за настанак ХОБП су бројни. Деле се на факторе домаћина и факторе околине, односно спољне средине. Фактори који потичу од домаћина су данас познати или непознати наследни чиниоци (1,3).

.Генски дефицит недостатка алфа1 – антитрипсина је доказани узрок настанка малог броја оболелих од ХОБП. Бронхијална хиперрекативност је такође генетски детерминисана (7). Међутим, оно што зовемо предиспозицијом за настанак ХОБП, или склоност сигурно да има генетску подлогу и да ће у будућности бити дефинисани бројни генотипови, односно гени одговорни за настанак болести. Фактори околине се много лакше откривају и дефинишу. Први и најважнији је пушење, пре свега активно али и пасивно пушење (8,9). У значајном проценту особа са наследном склоношћу за развој ХОБП, пушење ће довести до испољавања болести. Ово објашњава чињеницу да су 80 до 90% болесника с ХОБП пушачи. Развој опструкције протоку ваздуха у дисајним путевима код особа које нису активни садашњи или бивши пушачи треба увек проверити у смислу друге етиологије, на првом месту астме али и других узрока бронхоопструкције. Пушење мајке у трудноћи такође повећава склоност код деце да оболе од респираторних болести(10,11,12). Загађење ваздуха у затвореном и отвореном простору јесте битан фактор за развој или погоршање ХОБП(13). Честица и гасови које се удишу у радној средини у неким професијама одговорне су такође за настанак или погоршање ХОБП (14). Када се разматрају фактори настанка ХОБП неопходно је истаћи социо-економски статус, у одређеној мери начин исхране, понављане респираторне инфекције у детињству и др (15).

Инхалиција честица и других штетних нокси изазива инфламацију у плућима. Ова хронична инфламација може довести до редукције плућног паренхима и премећаја нормалне репарације плућа што доводи до емфизема и развоја фиброзе у малим дисајним путевима. Патолошке промене доводе до заробљавања ваздуха у дисајним путевима и прогресивне опструкције протоку ваздуха кроз дисајне путеве. Промене се дешавају у свим структурама плућног ткива (дисајним путевима, плућном паренхиму и васкуларној мрежи плућа). Развија се хронична инфламација са бројним ћелијама и осталим медијаторима инфламације што доводи до структурних промена у плућима. Патолошко поремећаји и клиничке манифестације хроничне опструктивне болести плућа последица су деловања наведених узрочних фактора и патолошких поремећаја у плућима (1,2,3,16).

2. ДИЈАГНОСТИКА ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА

Дијагноза хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) поставља се на основу податка о изожености агресивним респирацијским ноксама и испољеним симптомима болести с тим што бронхоопструкција треба да се докаже спирометријским испитивањем. Респирацијске ноксе које доводе до ХОБП су пушење дувана, дим из отворених кућних ложишта и професионална изложеност штетној прабини и гасовима. Основе тегобе су кашаљ, искашљавање и прогресивна диспноја, пре свега при физичком напрезању.

Симптоми

Тегобе почињу да се испољавају годинама после првих знакова инфламације, патофизиолошких промена и следствених поремећаја дисајне функције. Најчешће се ради о особама старијим од 40 година. Раније испољавање је карактеристика оних код којих у основи болести леже урођени поремећаји као што је то инсуфицијенција алфа1-антитрипсина. Обично се прво појављују кашаљање и искашљавање, често и годинама пре него што дође до бронхоопструкције. Тегобе варирају из дана у дан и обично су најиспољеније у јутарњим сатима(17). Болесници се обично јављају лекару тек када им тегобе, пре свега диспноја, почну да угрожавају свакодневне активности или када дође до егзацербације болести.

Кашаљ

Кашаљање је повремено или свакодневно. Често је први знак болести, али може да изостане и када се испољи тешка бронхоопструкција. Може да буде непродуктиван, понекад и у одмаклим стадијумима болести. Траје током целог дана, а ретко само ноћу. Обично само смета болеснику, али може да буде и веома јак и да доведе до синкопа и прелома ребара, који могу да остану и асимптоматски. Преломима ребара доприносе остеопоротичне промене, које су чест коморбидитет ХОБП.

Унутрагрудни	Вангрудни
ХОБП	Алергијски ринитис
Астма	Синдром кашља горњих дисајних путева
Централни карцином плућа	Гастрозофагусни рефлукс
Ендобронхна туберкулоза	АСЕ инхибитори
Бронхиектазије	
Слабост левог срца	
Интерстицијумске болести плућа	
Цистична фиброза	
Идиоптаски кашаљ	

Табела 1. Узроци кашља с нормалним рендгенограмом плућа.

Увек треба имати у виду да кашаљање може да буде последица неког другог обољења (табела 1), а не ХОБП, пре свега карцинома плућа с којим ХОБП дели заједнички фактор ризика- пушење. На ово треба мислити и када се постојеће тегобе болесника знатније промене или се појаве неке нове. Правило је да сваки новонастали кашаљ, или промена кашљања код хроничара, који траје дуже од 3 недеље захтевају додатне дијагностичке поступке, почевши од стандардног снимка плућа.

Искашљавање

Било која количина искашљаног секрета сматра се патолошким. Арбитарно је договорено да искашљавање током укупно по 3 месеца у две узастопне године указује на хронични бронхитис, али ово нема велики практични значај. Болесници у почетку не обраћају пажњу на искашљавање, најчешће сматрајући да се ради о очекиваној последици пушења цигарета. Обично се ради о малој количини искашљаног секрета ујутру после буђења. Спутум је мукоидан с тим да постаје гушћи и замућен током прогресије инфламације у дисајним путевима с повећањем броја ћелија запаљења. Екссесно пушење цигарета даје црнкасту боју искашљаном садржају. Пурулентан изглед добија у егзацербацијама болести. У акутизацијама болести често долази до повећања количине спутума, али многи болесници управо тада отежано искашљавају због погоршања бронхоопструкције. Стално искашљавање великих количина секрета у ХОБП најчешће је одраз придружених бронхиектазија.

Диспноја

Перзистентна и прогредирајућа диспноја је основна тегоба у ХОБП. Болесници обично кажу да тешко дишу, да немају даха или да не могу да удахну довољно ваздуха(18). Када се ради о лакшој болести најчешће се жале на плитко дисање(19). Диспноја води ка смањењу животних могућности болесника и депресивности. У почетку је везана само за теже физичко напрезање, а касније се испољава при све мањим и мањим напорима, да би на крају ометала и основне активности болесника, одржавање личне хигијене и слично. Потенцира је боравак у загађеној и магловитој атмосфери и мењање атмосферских прилика. Болесници је често и не примећују док је блажа јер настаје лагано и болесници несвесно смањују своје физички активности, прилагођавајући их тежем подношењу напора. Чак и када је приметите обично и то сматрају пролазном последицом пушења цигарета и не јављају се лекару, коме се обрете тек када почне да им омета свакодневне активности. Адаптација на сталну ометеност протока ваздуха кроз дисајне путеве умањује перцепцију диспноје тако се неретко на тешко дисање не жале ни болесници код којих се види напоран рад и помоћних дисајних мишића док мирују, али ови болесници осете изразито тешко дисање чим направе и неколико корака по равном. Диспноја се битно погоршава током егзацербација болести.

Додатне тегобе

Болесници понекад осете *звиждање* и *стезање у грудима*. Звиждуци могу да буду пореклом из ларинкса и не морају да буду праћени позитивним аускултацијским налазом. Наводи се да због изометријске контракције интеркосталних мишића, оболели могу да осете болове и стезање у грудном кошу, обично при физичком напрезању. Има мишљења да је стезање у грудима искључива карактеристика астме, али у сваком случају ни свирање нити стезање у грудима нису симптоми чије непостојање искључује ХОБП или потврђује астму.

У одмаклој болести појављују се и додатни симптоми. *Анорексија* и *мршављење* до кахексије воде губитку мишићне масе и додатно отежавају овим болесницима да подносе физичка напрезања. Одроз су системског ширења инфламације у ХОБП и лош су прогностички знак(20).

Депресивност и *анксиозност* су честе одлике одмакле болести(21). Доприносе препуштању току болести укључујући и негативистички приступ терапијским поступцима. Повезане су са лошим квалитетом живота оболелих и повећаним ризиком од егзацербација.

Анамнеза

Имајући у виду раздлоге за настанак ХОБП, њено испољавање и могућности лечења, у циљу правилног дијагностиковања и збрињавања ХОБП, при узимању анамнезе треба водити рачуна да се прикупе подаци о:

- Факторима ризика - пушењу и излагању штетним агенсима из околине;
- О постојању астме, алергија, синуситиса, назалних полипа, респираторних инфекција у детињству, другим респираторним болестима;
- Постојању ХОБП и/или другх респираторних болести у породици;
- Начину развоја симптома имајући у виду да се ХОБП обично развија код старијих особа које су имале отежано дисање, чешће прехладе зими и ограничење социјалних активности годинама пре него што су се обратиле лекару;
- Претходним егзацербацијама и хоспитализацијама због респираторних болести;
- Коморбидитетима као што су обољење срца, остеопороза, мускулоскелетне болести, малигнитети;
- Квалитету живота који може да буде лошији због смањене активности, губитка радне способности с пратећим лошим економским последицама, смањења породичних рутина, сексуалних активности, депресије и анксиозности;
- Распоживости социјалне и породичне потпоре;
- Могућности смањења фактора ризика, пре свега прекидања пушења цигарета.

Објективни преглед

Објективни преглед је незаобилазни део сагледавања стања болесника, али нема значаја у постављању дијагнозе ХОБП. Основно му је да допринесе процени тежине болести и откривању коморбидитета. Већим делом тока болести налази објективног прегледа одговарају оном који се налази код здравих особа. До испољавања знакова болести долази тек у одмаклим стадијумима болести када постоји значајно смањење дисајне функције(22). Код тежих болесника могу да се нађу цијаноза, видљив напор дисајних мишића, бачваст грудни кош, спуштене и слабо покретне базе плућа, хиперсонорност, ослабљен основни дисајни шум, продужен експиријум, полифоно експиријумско звиждање, крајње инспиријумски пукоти и знаци коморбидитета, почевши од знакова попуштања срца до промена у психичкој сфери. Непостојање ових знакова не искључује ХОБП.

Спирометрија

Спирометрија је најједноставнији, најрепродуктивнији и најобјективнији начин за откривање смањења протока ваздуха кроз дисајне путеве. Мора да буде лако доступна свим лекарима који збрињавају ХОБП јер се помоћу ње потврђује дијагноза ХОБП. Ово се односи и на лекаре примарне здравствене заштите који би требало да самостално збрињавају велику већину оболелих од ХОБП. Показано је да је у условима примарне здравствене заштите могуће обављање спирометрија које се не разликују од урађених у лабораторијама за испитивање дисајне функције(23,24). Неопходни предуслови за примену спирометрије су квалитетан спирометар, адекватно техничко извођење и тумачење теста у складу са важећим смерницама(25) и уз примену адекватних предвиђених вредности. Код нас су прихваћене предвиђене вредности Европског респирацијског друштва из 1993 године (26). Спирометријска мерења су безбедна. Мада није доказано преношење инфекције преко спирометара, стандардно се предузимају мере контроле инфекције (27). Највећи проблем при извођењу спирометрије је неадекватна обука особља (28), тако да је битна адекватна едукација. Пошто се често ради о старијим болесницима који лошије сарађују из субјективних и

објективних разлога, потребна је допунска обука техничара за рад са овом популацијом болесника(29).

У циљу постављања дијагнозе ХОБП спирометрија је сведена само на мерење форсираног ексиријума. На бронхоопструкцију указују вредности односа форсираног ексиријумског протока у првој секунди (FEV_1) и форсираног виталног капацитета (FVC). У ХОБП се под бронходилататором FVC може да се побољша и ако FEV_1 остане непромењен(30), а може и више да се повећа него FEV_1 , тако да се саветује да се за дијагностику бронхоопструкције користи послебронходилататорски однос FEV_1/FVC . Даје се 400 μ g β_2 -агониста или до 160 μ g антихолинергика, или се ова два лека комбинују (31). Мерење се обавља после времена потребног да лек делује, 10-15 минута после β_2 -агониста и 30-45 минута ако се даје антихолинергик. Вредности овог индекса под бронходилатацијским средством мање од 0,7 потврђују постојање бронхоопструкције према стратегији ГОЛД(1). Показано је су код младих особа нормалне вредности овог индекса између 0,75 и 0,8, а да чак једна трећина здравих особа старијих од 70 година има вредности овог индекса $< 0,7$ (32,33), што води недиагностикованој ХОБП код неких младих и чешћем постављању дијагнозе непостојеће болести. Следи да је код несигурних спирометријских налаза потребно даље праћење болесника или постављање дијагнозе ХОБП уз помоћ додатних дијагностичких поступака, посебно ако су јасни клинички знаци или фактори ризика.

Бронходилатацијски тест (поређене вредности FEV_1 и FVC под леком у односу на базалне вредности) више није предвиђен за примену у ХОБП. Позитивне вредности овог теста потврђују клинички постављену дијагнозу астме (34) и према мишљењу многих могу да допринесу дијагностици астме удружене с ХОБП, посебно ако се понављаним позитивним тестовима или значајнијим побољшањем FEV_1 за $\geq 15\%$ и $\geq 0,4$ L(35). Под позитивним тестом сматра се побољшање вредности FEV_1 за најмање 200 мл и за најмање 12% у односу на базалну вредност.

Допунска испитивања

Стандардна прегледна радиографија грудног коша не потврђује дијагнозу ХОБП, али је незаобилазни део дијагностике ХОБП у циљу откривања други болести у плућима - фиброзе, бронхиектазија, кардиомиопатија, туберкулозе, карцинома плућа... У одмаклој ХОБП на снимку плућа се виде знаци хиперинфлације плућа, повећање транспарентности плућног паренхима и губитак васкуларне шаре. Компјутеризована томографија се не саветује у рутинској дијагностици, мада може да укаже на ХОБП и пре промене спирометријских налаза. Незаобилазна је у дијагностици ХОБП када се предвиђа хируршко смањење волумена плућа.

Мерење укупних статичких волумена плућа телесним плетизмографом или мање погодним дилуционим тестом може да помогне у процени степена тежине болести, али то нема утицаја на збрињавање болести.

Дифузија у плућима може да буде смањена и када је спирометрија нормална. Редукована дифузија у плућима указује на постојање емфиземске компоненте ХОБП и може да објасни тешко дисање код особа с релативно добрим налазима спирометрије.

Пулсна оксиметрија је обавезна код свих оболелих од ХОБП са $FEV_1 < 35\%$ и код оних који имају клиничке знаке респирацијске инсуфицијенције или знакове попуштања десног срца. Када пулсна оксиметрија укаже на сатурацију $< 92\%$ неопходно је мерење респирацијских гасова артеријске крви.

Алфа-1 антитрипсин се мери у серуму оболелих од ХОБП у подручјима где се зна да постоји учестало наслеђивање мањка овог ензима(36) и код млађих од 45 година који имају знаке емфизема у доњим деловима плућа. Вредности < 15 - 20% од нормe указују на хомозиготну дефицијенцију алфа-1- антитрипсина.

Испитивања под физичким оптерећењем су корисна у процени оштећења болесника, прогнози болести и процени учинка поступака физикалне медицине. Најједноставнији и довољно поуздани са тестови ходом током 6 минута (обичан и са заданим ритмом). Слично се постиже и коришћењем инструмената за континуирано праћење физичких активности болесника. Сложена лабораторијска испитивања на бициклу или покретној траци. подношења физичког оптерећења се обично користе за процену постојећих коморбидитета.

Процена тежине болести

У ХОБП се процењују тежина болести, њен утицај на здравствено стање оболелог и ризик од будућих лоших догађаја – егзацербација, хоспитализација и умирања. Процена се базира на симптомима, тежини поремећаја спирометријског налаза, ризику од егзацербација и постојању коморбидитета.

Процена симптома

За процену симптома се користи више упитника. Најраспрострањенији је **модификовани упитник Medical Research Councila** (mMRC, табела 2) који процењује само диспноју, али због значаја који овај симптом има и чињенице да mMRC добро корелише са тестовима подношења напора, испитивања квалитета живота и депресије, добро указује на опште стање болесника(37). Оболели треба означе која тврдња највише одговара њиховом стању.

Степен	Означите оно што се најбоље односи на Вас (само једно)
0	Губим дах само при великом физичком напрезању <input type="checkbox"/>
1	Губим дах само када пожурим по равном или када идем уз благо брдо <input type="checkbox"/>
2	Због губљења даха ходам спорије од вршњака и по равном или морам да застајкујем када ходам сопственом брзином <input type="checkbox"/>
3	Морам да застанем да бих удахнуо после стотинак метара или неколико минута хода по равном <input type="checkbox"/>
4	Сувише тешко дишем да бих изашао из куће или губим дах када се облачим <input type="checkbox"/>

Табела 2. Модификована скала **Medical Research Councila**

Нови **Упитник за процену ХОБП** (COPD Assessment Test – CAT) оцену здравственог статуса базира на 8 питања о кашљу, секрету у грудима, стезању у грудима, ходу уз брдо, обављању кућних послова, сигурности изласка из куће, квалитету спавања и осећају снаге. Упитник добро корелише са већ одавно коришћеним, веома обимним упитником болнице Светог Ђорђа(38). И овај упитник болесници сами попуњавају. Нулом се означава изостанак тегобе, а са 5 њена максимална испољеност, тако да је распон могућих поена од 0-40.

Спирометријска процена

Према ранијим смерницама степен тежине се одређивао само на основу величине FEV₁, а сада је то само један од чинилаца у овом процењивању. Разлог за ову промену је што FEV₁ слабо корелише са симптомима и квалитетом живота оболелих. На табели 3 је дата договорена подела на стадијуме оштећења протока ваздуха кроз дисајне путеве.

ГОЛД 1	Блага	FEV ₁ ≥ 80%
ГОЛД 2	Умерена	50 ≤ FEV ₁ < 80%
ГОЛД 3	Тешка	30 ≤ FEV ₁ < 50%
ГОЛД 4	Врло тешка	FEV ₁ < 50%

Табела 3. Спирометријска класификација бронхоопструкције на основу постлеброходилаторског FEV₁

Процена ризика од настајања егзацербација

Егзацербација је акутни догађај који карактерише погоршање болесникових респираторних симптома у односу на уобичајено варирање из дана у дан које води промени терапије(39). Ради се о појави која не само да актуелно угрожава болесника, већ и битно утиче на погоршање прогнозе даљег тока болести и опасност од леталног исхода. Постоји посебни фенотип болесника који су склони егзацербацијама тако да је најбољи предиктор појаве егзацербација анамнестички податак о постојању претходних егзацербација (40). Са сваком следећом егзацербацијом скраћује се време између погоршања (41). Егзацербације су чешће у тежих болесника, али могу настати у свим стадијумима ХОБП.

Процена коморбидитета

Чињеница да ХОБП испољава знатне системске ефекте и да има пушење као заједнички фактор ризика, уз ХОБП се налазе бројне придружене болести: кардиоваскулне промене, дисфункција скелетних мишића, метаболички синдром, остеопороза, депресија и карцином плућа. Коморбидитети се појављују у свим стадијумима ХОБП и независни су предиктор хоспитализација и умирања(42). Такође, знатно доприносе укупном квалитета живота везаног за здравље оболелих. Због учесталости и значаја коморбидитета при дијагностиковању ХОБП треба трагати за њима. С друге стране, када се постави дијагноза неког од могућих коморбидитета, треба трагати за ХОБП ако постоје фактори ризика, пре свега пушење.

Процена тежине ХОБП

Процена се започиње сагледавања степена тежине испољених симптома (Графикон 1). Укупни скор mMRC < 2 или CAT < 10 указује на лакше, а mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10 на симптоме тежег степена. Два наведена упитника се у једној четвртини случајева не поклапају у процени тежине испољених симптома(43). Посматрано на основу једноставнијег и добро провереног mMRC, међу оне са мање тегоба долазе они који тешко дишу само при ходу уз брдо или када пожуре по равном, док диспноја већ при обичном ходу по равном указује на тежи степен тегоба.

Ризик ГОЛД стадијум	4	C	D	≥ 2
	3			
	2	A	B	1
	1			0
		mMRC < 2 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	Ризик Егзацербација у анамнези

Графикон 1 . Повезаност симптома, спирометрије и ризика од егзацербација

Следећи корак је процена ризика. За то се користи спирометријска класификација и учесталост егзацербација. Спирометријски ГОЛД стадијуми 1 и 2 означавају мањи, а ГОЛД 3 и 4 већи. Непостојање или само једна егзацербација годишње у анамнези болесника указују на мањи, а ≥ 2 егзацербације претходних годину дана на већи ризик. Имајући у виду спирометрију и егзацербације, болесници се разврставају на основу оног што указује на већи ризик. Примера ради, оболели с ГОЛД стадијумом 1 и 2 егзацербације сврставају се међу оне с великим ризиком.

Сумирано гледано:

- Група А – мали ризик, мало симптома
ГОЛД 1 или ГОЛД 2 (блага или умерена бронхоопструкција) и/или егзацербација ≤ 1 и mMRC < 2 или CAT < 10
- Група Б – мали ризик, више симптома
ГОЛД 1 или ГОЛД 2 (блага или умерена бронхоопструкција) и/или егзацербација ≤ 1 и mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10
- Група Ц – велики ризик, мање симптома
ГОЛД 3 или ГОЛД 4 (тешка или врло тешка бронхоопструкција) и/или егзацербација ≥ 2 и mMRC < 2 или CAT < 10
- Група Д – велики ризик, више симптома
ГОЛД 3 или ГОЛД 4 (тешка или врло тешка бронхоопструкција) и/или егзацербација ≥ 2 и mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10

3. ТЕРАПИЈСКЕ ОПЦИЈЕ

ПРЕСТАНАК ПУШЕЊА

Престанак пушења је појединачно најефикаснија и најекономичнија мера за смањење ризика од развоја хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) и заустављања њене прогресије (Доказ А).

Зависност од дувана, односно никотина, је једна од најјачих зависности, и као таква, представља хронично стање које често захтева понављано лечење док се не постигне стална апстиненција.

Свега 3% пушача успева да самостално остави дуван. Постоје ефикасни терапијски поступци за лечење од никотинске зависности и потребно их је понудити пацијенту.

Резултати једне вишегодишње мултицентричне студије су показали, да, уколико су обезбеђена ефикасна средства и одвојено адекватно време за престанак пушења, може се постићи дугорочни престанак пушења код 25% пацијената(8).

Преко две трећине пушача посети лекара барем једанпут годишње. Лекари и остали здравствени радници на свим нивоима здравствене заштите би при свакој посети требало да региструју пушачки статус пацијента. Доказано је да евиденција пушачког статуса значајно повећава број интервенција лекара у циљу одвикавања од пушења (Доказ А).

Кратко саветовање пацијенту може пружити лекар било које специјалности, али је изабрани лекар у примарној здравственој заштити у прилици да контактира са највише различитих пацијената(44). Кратак, троминутни разговор едукованог лекара на тему престанка пушења при свакој посети може значајно да допринесе престанку пушења³ (Доказ А). Кратко предавање о штетности пушења дувана треба да буде намењено свим категоријама пушача, укључујући адолесценте, труднице и дојиље, старије пушаче, пушаче који желе да прекину са пушењем, оне који за то немају вољу у датом тренутку, а такође и оне који су недавно престали да пуше.

Уколико је пушач мотивисан да престане да пуши потребно му је понудити помоћ. Три начина саветовања су посебно ефикасна: практичан савет, друштвена подршка као део третмана, и дрштвена подршка изван третмана (45)(Доказ А).

Потребно је да пацијент уз помоћ здравственог радника направи план за прекид пушења: одреди дан када ће престати да пуши (било би добро да то буде унутар две недеље од посете), обавести о томе чланове своје породице, пријатеље и колеге на послу како би обезбедио њихову подршку и разумевање. Потребно је пушачу ставити до знања да ће у здравственој установи увек добити помоћ и подршку лекара и другог медицинског особља. Важно је припремити пацијента за могуће кризне ситуације и дати му практичне савете како да их превазиђе нпр. да престане са конзумирањем кафе и алкохола; да након оброка, уместо да запали цигарету, пође у кратку шетњу; у тренуцима јаке жеље за цигаретом посаветовати га да попије чашу воде; да конзумира што више свежег воћа и поврћа итд.

Уколико пацијент жели интензивнији третман треба га упутити у саветовалиште за одвикавање од пушења где се може применити индивидуални или групни третман одвикавања.

Интервенција у пет корака (Табела 4) представља стратешки оквир за помоћ здравственим радницима који помажу пацијентима у одвикавању од пушења(45,47).

Код пушача који није мотивисан да прекине пушење, треба применити методе за јачање мотивације. Пушачи обично немају жељу да прекину са пушењем због : недостатка информација о штетности дувана, страха од апстиненцијалних симптома, страха од неуспеха у одвикавању или обесхрабрености претходним неуспелим покушајима.

Потребно је при свакој посети указати пацијенту на значај престанка пушења за његово здравље и здравље његове породице. Нагласити му да употреба других дуванских произода или цигарета са нижим концентрацијама никотина не умањује ризик од болести које су везане за пушење. Лекар треба да наведе пушача да сам наведе користи од престанка пушења, и да му нагласи најбитније од њих: заштита здравља чланова породице, дужи и квалитетнији живот, превенција болести, уштеда новца итд. Битно је питати пацијента да наброји разлоге због којих не може да се одлучи да престане да пуши. Неки од најчешће наведених су: страх од апстиненције, повећања телесне тежине, депресије, недостатак подршке или уживање у дувану. Лекар треба да објасни пацијенту на који начин се ове препреке могу превазићи, а кључно је понављати методе мотивације при свакој посети (48).

Зависност од дувана је хронично стање које често захтева понављано лечење до остварења трајне апстиненције. Рецидиви су могући и последица су природе зависности, а не неуспеха пацијента или лекара (45).

Фармакотерапија код престанка пушења

Данас постоје бројне фармакотерапијске могућности у одвикавању од пушења. Фармакотерапија се препоручује свим пацијентима код којих саветовање није довољно да помогне болеснику да престане да пуши. Бројне студије су показале да никотинска супституциона терапија, као и други облици фармакотерапије значајно повећавају дужину апстиненције од пушења и смањују број релапса (48,49).

Комбинација саветовања и фармакотерапије у одвикавању од пушења је делотворнија у односу на појединачну примену саветовања или фармакотерапије (Доказ А).

Фармакотерапија се не препоручује код трудница и дојиља, адолесцената, пушача који пуше мање од 10 цигарета дневно и у случајевима када постоје медицинске контраиндикације за њену примену.

Медикаментна терапија се сме користити само под контролом стручне особе. Врста терапије која ће се применити зависи од здравственог стања пацијента, његовог претходног искуства са овом врстом терапије, као и искуства самог лекара.

Супституциона терапија са препаратима који садрже никотин

Постоје различити облици препарата са фиксним дозама никотина (никотинске жвакаће гуме, инхалери, назални спреј, кожни фластери, сублингвалне таблете). Они утичу на смањење апстиненцијалних симптома и поуздано продужавају време престанка пушења. Медицински је контраиндиковано користити никотинску замену код нестабилне болести коронарних артерија, нелеченог чира желуца, недавног инфаркта миокарда и možданог удара.

Употреба ових препарата има и различите нежељене ефекте. Стално жвакање никотинске жвакаће гуме ствара секрецију коју болесник гута, што може да буде узрок повраћања.

Примена инхалера и назалног спреја може изазвати сувоћу слузница и локалну иритацију, а примена фластера иритацију коже и несаницу.

Дужина примене сваког од ових средстава се индивидуално одређује, а она се могу користити и дужи период времена под контролом лекара (Табела 5).

Лекови за одвикавање од пушења који не садрже никотин

Бупропионат хидрохлорид таблете са продуженим ослобађањем лека(50) (Zyban) је први лек из ове групе који је регистрован на нашем тржишту. Примењује се код особа које су зависне од никотина у циљу превазилажења апстиненцијалних симптома. Веома је важно да особа која примењује овај лек има жељу да остави пушење. Лек испољава максимално дејства након 3-4 дана од почетка примене. Пушач који је на одвикавању може почети са применом лека 7-14 дана пре престанка пушења. Доза лека се постепено повећава. Првих 3-6 дана примењује се једна таблета од 150mg, затим се

доза повећава на два пута по једну таблету дневно. Препоручена дужина примене лека је 7-12 недеља, максимално до 6 месеци (Табела 2).

Варениклин тартара (Champix tbl) је лек који није регистрован у нашој земљи. Ради се о леку који има специфични и селективни афинитет за $\alpha 4\beta 2$ никотинске ацетилхолинске рецепторе. Због тога што има сличан фармаколошки ефекат као никотин, смањује апстиненцијалне симптоме, а не изазива зависност(51). Уводи се у терапију постепеним повећавањем дозе. Са применом лека се може почети 7-14 дана пре престанка пушења. Терапија се примењује 12 недеља, у случају потребе до 6 месеци (Табела 2).

Цитизин (Tabex tbl) је лек који има сличан механизам дејства као *варениклин* и који је регистрован код нас. Ради се о алкалоиду добијеном из биљке *Cytisus laborinum*. Има дејство слично дејству никотина, али се не ствара зависност. Пушење је дозвољено само током првих пет дана терапије. Потребно је упозорити пацијента да уколико настави да пуши током примене лека може се потенцирати деловање никотина, па може доћи до интоксикације никотином. Лек се добро подноси. Нежељене реакције у виду сувоће уста, промене укуса, главобоље, вртоглавице, тахикардије, несанице или поспаности јављају се углавном само на почетку терапије. Дневне дозе лека постепено се смањују (Табела 2).

Клонидин и **Нортриптилин** су лекови друге линије, и ређе се препоручују због нежељених ефеката као што су пад крвног притиска и појава аритмија.

Успех одвикавања од пушења је у директној вези са интензитетом саветовања. Повећање интензитета саветовања се може постићи повећањем дужине сеанси и њиховог броја (Доказ А)

Примена медикамената, било да се ради о примени једног или више, доприноси успеху одвикавања и смањењу релапса.(8)

У једној мултицентричној контролисаној студији, комбинација савета лекара, групне подршке, добре обуке и терапије никотинском заменом, достигла је стопу престанка пушења од 35% током прве године, која се одржавала на 22% током наредних 5 година¹.

Табела 4. Стратегија за помоћ пацијенту који жели да остави пушење

Поставите питања о коришћењу дувана	Идентификујте и документујте статус пушача, за сваког пацијента, и при свакој посети. Установите систем који то обезбеђује.
Посаветујте прекид пушења	Подстакните јасним, наглашеним и личним начином пацијента да прекине са пушењем дувана.
Процените колико је пацијент спреман да остави пушење	Да ли је у овом тренутку (у току наредних 30 дана) пацијент вољан да остави пушење?
Пружите помоћ у покушају прекида пушења	Помозите болеснику у престанку пушења: направите план за престанак пушења заједно са пацијентом; обезбедите практичне савете; обезбедите друштвену подршку у току трајања третмана; помозите пацијенту да добије друштвену подршку изван третмана; препоручите примену одобрене фармакотерапије (осим у посебним околностима); обезбедите додатни едукативни материјал.
Договорите праћење	Направите распоред контаката за контролу. Закажите прву контролну посету у првој недељи од датума престанка пушења. Бележите све контакте са сваким пушачем, било да су путем директне комуникације или телефоном

Табела 5.

Лекови који се користе у лечењу зависности од дувана*

Лек	Мере опреза/контраиндикације	Нежељени ефекти	Дозирање	Трајање лечења
Никотински кожни фластер		Локална кожна реакција Несаница	10мг/16сати 15мг/16 сати 25мг/16сати	8 недеља
Никотинска гума за жвакање		Горчина у устима Диспепсија	до 20 цигарета дневно - 2мг жвакаћа гума (не више од 24 комада /дан) 20 и више цигарета дневно - 4мг жвакаћа гума (не више од 24 комада/дан, обично је довољно 8-12 лековитих гума одређене јачин на дан)	До 12 недеља
Никотински назални спреј		Назална иритација	8-40 доза/дан	3-6 месеци
Никотински инхалер		Локална иритација уста и грла	6-16 доза/дан	до 6 месеци
Сублингвалне таблете		Локална иритација грла Штуцање Горушица/проблеми са пробавом Мучнина	мање од 20 цигарета дневно - таб. од 2мг/насат више од 20 цигарета дневно - таб. од 4мг/на сат (Не треба узимати више од 30 тбл. од 2мг, нити више од 15 тбл од 4мг дневно)	До 12 недеља
бупропион хидрохлорид са продуженим ослобађањем лека	Историја епи напада Историја поремећаја исхране Употреба МАО инхибитора у последњих 14 дана	Несаница Сува уста Епи напади	150 мг свако јутро током 6 дана, потом 150 мг два пута дневно (терапију почети 1-2 недеље пре престанка пушења)	7-12 недеља Доза одржавања до 6 месеци
Варениклин	Пратити промене у расположењу, понашању, психијатријске симптоме и суицидне мисли Тешка бубрежна инсуфицијенција Болесници на дијализи	Мучнина Проблеми са спавањем Измењени/живи снови Депресивно расположење или други психијатријски симптоми	0,5мг/дан, током 3 дана 0,5мг/два пута на дан, током 4 дана Потом 1 мг/ два пута дневно, током 1 недеље (почети терапију 1 недељу пре престанка пушења)	3-6 месеци
Цитизин	Акутни инфаркт миокарда Ангина пекторис Скорашња кардиоваскуларна болест Ренална инсуфицијенција	Сува уста Главобоља Мучнина Тахикардије Несаница Поспаност	1 таблета на 2 сата (6 тбл/дан) 1 таблета на 2,5 сата (5 тбл/дан) 1 таблета на 3 сата (4 тбл/дан) 1 таблета на 5 сати (3 тбл/дан) 1-2 таблете дневно (1-20 тбл)	1-3 дана 4-12 дана 13-16 дана 17-20 дана 21-25 дана

*Информације садржане у овој табели нису детаљне. За додатне информације, погледајте упутства у паковањима лекова.

ФАРМАКОЛОШКА ТЕРАПИЈА

Фармаколошка терапија се користи за превенцију и контролу симптома болести, смањивање учесталости и тежине егзацербација, побољшање здравственог стања и побољшање подношења напора. Како је ХОБП прогресивна болест, препоруке за фармаколошко лечење одражавају следеће принципе (1,52):

- Терапију треба степенасто повећавати у зависности од тежине болести. Корак на доле који се користи у лечењу астме није прихватљив код болесника са ХОБП.
- Редовну терапију треба одржавати на истом нивоу дуже време, осим ако настану значајни споредни ефекти или погоршање болести.
- Одговор појединачног болесника на терапију је варијабилан и треба га брижљиво пратити и често подешавати.

Лекови су приказани редоследом којим се обично уводе у лечење болесника, зависно од степена тежине болести, али је за сваког болесника потребан посебан режим лечења у зависности од тежине симптома, ограничења протока ваздуха, присуства респираторне инсуфицијенције, придружених болести и општег здравственог стања (53).

Бронходилататори

Бронходилататори су основни лекови за симптоматско лечење ХОБП (табела 1). Дају се по потреби за отклањање сталних симптома или симптома који се погоршавају или редовно за спречавање или смањивање симптома. Споредни ефекти су фармаколошки предвидљиви и зависе од дозе. Нежељени ефекти су редји када се бронходилататори дају инхалационим, него оралним путем. Када се лечење спроводи инхалационим путем, веома је важно ефикасно доспевање лека у дисајне путеве, што се постиже исправном техником инхалације.

Табела 6. Бронходилататори и ХОБП

Tabela 6 Бронходилататори у стабилној ХОБП
Бронходилататори су основ лечења симптома ХОБП
Предност има инхалациони пут примене.
Избор између β_2 -агониста, антихолинергика, теофилина или комбиноване терапије зависи од расположивости и индивидуалног одговора у погледу ублажавања симптома и нежељених ефеката.
Бронходилататори се прописију по потреби, или редовно за превенцију и смањивање симптома.
Погоднији су дугоделујући инхалациони бронходилататори.
Комбиновање бронходилататора може да побољша њихову ефикасност и смањи ризик од нежељених ефеката у поредјењу са повећањем дозе појединачних бронходилататора.

Бронходилататори своје ефекте остварују релаксацијом глатких мишића дисајних путева и побољшањем пражњења плућа у мировању и при напору. Њихов утицај на побољшање FEV1 може бити релативно мали, али је запажено значајано смањење резидуалног волумена и повећање инспиријумског капацитета што доприноси бољем

толерисању физичког напора(54). Најчешће коришћени бронходилататори у лечењу ХОБП су :бета 2- агонисти, антихолинергици и метилксантини

Бета 2 агонисти

Бета 2- агонисти су моћни бронходилататори, сматрају се још увек најпотентнијим, и користе се као примарни агенси у лечењу бронхоопструкције у астми и ХОБП.

Дејство бета адренергичких лекова остварује се преко β адренорецептора који су подељени у најмање 3 различите групе. Бета1 рецептори преобладају у кардиоваскуларним структурама на којима претежно остварују своје ефекте, бета 2 у глатким мишићима дисајних путева и бета 3 у масном ткиву. Поред глатких мишића дисајних путева, β_2 рецептори се налазе на субмукозним жлездама, епителним ћелијама, ендотелу капилара, макрофагима и различитим инфламаторним ћелијама мобилисаним током инфламацијског процеса. Густина бета рецептора расте идући од трахеје према периферним дисајним путевима, тако да је 96% бета рецептора локализовано у зидовима алвеола.

Основни молекуларни механизам помоћу кога бета агонисти остварују дејство је стимулација аденилатне циклазе, до које долази везивањем лека за бета рецептор. Овај ензим конвертује аденозин трифосфат у циклични аденозин-монофосфат (сАМФ) који затим активира протеин киназу, што у даљем току биохемијских реакција изазива релаксацију глатке мускулатуре. Ефекти дејства β агониста на респираторни систем огледају се у низу реакција значајних за смањење бронхоопструкције. Неки од њих, мање или више делују на β_1 рецепторе који се налазе у срцу, скелетним мишићима и крвним судовима из чега проистичу њихова нежељена дејства. Чак и код лекова који су селективни β_2 - агонисти (салбутамол), могуће је добити β_1 ефекте уколико се прекораче уобичајене дозе. Стимулација бета 2 рецептора у бронхијама проузрокују следеће ефекте: релаксацију бронхијалне мускулатуре, инхибицију ослобађања медијатора запаљенске реакције (антиинфламацијски ефекат) и стимулацију мукоцилијарног клиренса, што значи да осим директног бронходилататорног деловања ови лекови имају и друге корисне ефекте, попут редукције васкуларне пермеабилности и едема, повећања покретљивости циљних органа што доводи до убрзања мукоцилијарног клиренса, заштите од неких неспецифичних бронхоконстрикторних стимулуса (хистамин, метахолин, аденозин), и стабилизације мембране маст ћелија на чему се базира њихов антиинфламацијски ефекат.

Врсте бета2-агониста

Према дужини деловања бета 2- агонисти се деле на краткоделујуће и дугоделујуће бета 2- агонисте.

Краткоделујући бета 2 агонисти су лекови за брзо отклањање симптома у случају акутно настале бронхоопструкције, погоршања болести и у томе имају предности над осталим бронходилататорима. Инхалациони краткоделујући бета 2 агонисти имају релативно брз почетак деловања (изазивају >80% максималног бронходилататорног ефекта након 15 минута примене), а ефекат траје 4-6 сати. Максимални бронходилататорни ефекат код болесника са ХОБП је значајно мањи него код болесника са бронхијалном астмом. Повећањем дозе се може постићи бољи бронходилататорни ефекат али је запажена повећана учесталости нежељених ефеката (тремор, тахикардија). Корист од примене краткоделујућих бета 2 агониста се не може проценити само мерењем FEV1. Неки болесници имају побољшање симптома иако није дошло до повећања вредности форсираног експиријумског волумена у првој секунди. Ови лекови поправљају пражњење плућа, теже да сниже динамску хиперинфлацију у мировању и у напору и побољшавају способност подношења напора. Смањење осећаја недостатка ваздуха за време физичког напора је последица смањења динамске хиперинфлације плућа а не утицаја на VC и FEV1. Због њиховог релативно брзог

почетка деловања, инхалациони бета 2 агонисти се препоручују за отклањање симптома болести. Њихова примена „по потреби“ је први терапијски избор код пацијената са благом ХОБП. Примењују се у дози од 100-200 µg инхалације салбутамола путем дозирањег аеросола, или путем небулизатора 2,5-5,0 mg, или неког другог краткоделујућег бета-2 агонисте на сваких 6 сати, мада се данас за одржавање стабилног стадијума препоручује примена дугоделујућих бета 2 агониста. Ови лекови постоје и у облицима за пероралну примену (таблете, сируп), али се овај пут примене се не препоручује због споријег дејства и бројних нежељених ефеката. Велику помоћ при примени дозирањег аеросола представљају наставци (спејсери, коморе) код особа које отежано користе инхалаторе. Најчешће примењивани β2-агонисти и њихово дозирање приказани су на табели 7

Табела 7. Краткоделујући бета 2 агонисти

Beta 2 agonisti	Inhalator (µg)	Nebulizator(mg/ml)	Oralni	Trajanje dejstva (sati)
Salbutamol (albuterol)	100-200 (MDI , DPI)	5	5mg tabl. 0,24% sirup	4-6
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	0,5% sirup	4-6
Terbutalin	400-500 (DPI)			4-6

МДИ-дозирани инхалатор, ДПИ- инхалација у виду сувог праха

Бројне студије су показале да комбинована примена краткоделујућих бронходилататора са различитим механизмом дејства је ефикаснија него примена сваког појединачног лека. Фиксна комбинација краткоделујућег бета 2 агонисте (фенотерол 50mcg) и краткоделујућег антихолинергика (20mcg ипратропиум бромид) се налази у препарату Беродуал. Користи се у облику дозирањег аеросола (2 удаха на 6 сати) или путем небулизатора (20 капи на 4-6 сати)

Дугоделујући бета2- агонисти

Крајем осамдесетих и почетком деведесетих година, синтетисана су два молекула са јасним терапијским ефектом, уз продужено агонистичко дејство на нивоу β 2 рецептора, а то су формотерол и салметерол. Дугоделујући молекули делују путем два механизма. Код формотерола, то је стварање депоа у липидном делу ћелијске мембране, одакле молекули процесом дифузије доспевају до активног места на бета 2 рецептору. Молекул Салметерола има други механизам, који се карактерише везивањем бочног ланца молекула (репа) за егзо место на бета 2 рецептору, представљено хидрофобним аминокиселинама, док се салигенинска глава наизменично везује и одваја од активног места на рецептору. Основне карактеристике које одредјују профил дејства дугоделујућих агониста јесу липофилност, афинитет, ефикасност, селективност, брзина почетка дејства, и дужина трајања дејства. За разлику од краткоделујућих агониста, који су хидрофилни, дугоделујући агонисти су синтетисани као липофилни што омогућава дубоко продирање у липопротеински слој ћелијске мембране глатког мишића и добар контакт са рецептором.

Почетак бронходилатацијског дејства је условљен механизмом деловања, и код формотерола је брз, с тим да је тај ефекат директно пропорционалан његовој концентрацији. Код салметерола почетак дејства је нешто спорији, али је независан од концентрације супстанце.

Дугоделујући инхалациони бета-2 агонисти као што су салметерол и формотерол, делују 12 сати или дуже без губитка ефикасности ноћу или при редовној примени у болесника са ХОБП. У савременим смерницама за лечење ХОБП дугоделујући бета- 2 агонисти се примењују код симптоматских болесника упркос примене краткоделујућих

бронходилататора а избор лека зависи од њихове доступности на тржишту и прихватања од стране болесника. Примена дугоделујућих бета 2 агониста се препоручује као комфорнији начин лечења, и то салметерол 50 μ g (Serevent) , формотерол 12 μ g (Foradil, Oxis) два пута дневно, путем инхалације, дуготрајно. Редовна примена дугоделујућих бета2-агониста доводи до побољшања плућне функције, редуковања симптома болести, побољшања квалитета живота и смањења учесталости и тежине егзацербације ХОБП.

Нови дугоделујући бета2- агонисти (Ултра ЛАБА)

Индакатерол је нови инхалациони дугоделујући бета 2 агонист. Афинитет везивања за бета 2 рецепторе је сличан формотеролу. Примењен једном дневно у дози од 150 и 300 μ g доводи до клинички значајне бронходилатације која се одржава више од 24х. Након инхалационе примене Индакатерол постиже мерљив учинак већ након 5 минута. Активна супстанца је у облику сувог праха садржаног у капсули која се примењује преко уређаја за инхалацију. Клиничка ефикасност индакатерола је потврђена у бројним клиничким студијама (55).

Нежељена дејства бета-2 агониста потичу од њиховог деловања на бета рецепторе других органа и система, и израженија су код лекова мање селективности. Најзначајнија су : тремор мишића, поремећај срчаног рада (тахикардија, поремећај ритма), главобоља, нервоза, раздражљивост, несаница, пораст шећера у крви код особа са латентним или манифестним дијабетес мелитусом, хипокалиемија и снижење парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви. Сви ови нежељени ефекти су далеко мање испољени при инхалационој примени лекова, и обично без већег значаја када се терапија правилно спроводи у прописаним дозама. Посебан феномен потенцијалног ризика од редовног коришћења бета 2 агониста је појава толеранције која се дефинише као опадање осетљивости рецептора у случају често понављаног излагања његовом агонисти (56).

Антихолинергици

Тонус глатке мускулатуре бронха и секреција у дисајним путевима су под контролом вегетативног нервног система: симпатичког, парасимпатичког и неадренергичког инхибиторног система. За тонус је најодговорнији парасимпатикус, кога у 80% чине влакна н. вагуса. Стимулацијом парасимпатикуса лучи се хемијски трансмитер ацетилхолин, који стимулише мускаринске рецепторе на мишићима и жлезданим ћелијама, што доводи до контракције глатке мускулатуре и секреције слузи у бронхијама. Трансмисија у ганглијама дисајних путева се одиграва посредством никотинских рецептора, а трансмитер је ацетилхолин. Међутим, у ганглијама постоје мускарински М1 рецептори, чија активација убрзава спровођење у синапси. Мускарински М2 рецептори се налазе на пресинаптичким завршецима постганглијских влакана у дисајним путевима. Активација ових рецептора проузрокује инхибицију ослобађања ацетилхолина, чиме се ограничава контракција глатког мишића, а вероватно и секреција жлезда. Инхибитори М2 рецептора потенцирају бронхоконстрикцијске ефекте вагусне стимулације, што може имати велики значај у хуманој патологији. Неселективни ацетилхолински анатагонисти (атропин, ипратропиум бромид) могу појачати бронхоконстрикцију, вероватно због дејства на М2 рецепторе. Мускарински М3 рецептори се налазе на глатким мишићима дисајних путева, субмукозним жлездама и крвним судовима. Активација ових рецептора узрокује спазам глатке мускулатуре, секрецију жлезда и вазоконстрикцију. Последица интрацелуларних збивања је пораст цикличног гуанозин монофосфата (GMP) који доводи до дегранулације мастоцита и контракције бронхијалне мускулатуре. Новија истраживања показују да стимулација холинергичких рецептора првенствено доводи до повећања транспорта јона калцијума у ћелије миофибрила (кочи калцијумску пумпу), а да је пораст cGMP секундарна

појава. Циљ деловања антихолинергика је снижавање cGMP, тј. омогућавање рада калцијумске пумпе.

Антихолинергички лекови су специфични антагонисти мускаринских рецептора и њиховом применом се уклања дејство вагусног, односно холинергичког система на бронхомоторни тонус. У зависности од трајања остварене бронходилатације разликујемо две групе антихолинергика: антихолинергике кратког деловања и антихолинергике дугог деловања.

Антихолинергици кратког деловања

Ова група лекова се примењује у циљу брзог отклањања бронхоопструкције и свих придружених симптома погоршања болести. Представници су ипратропиум бромид и окситропиум бромид.

Почетак деловања ипратропиума (Atrovent) је спорији него код бета- 2 агониста, максимум дејства достиже за 30-60 минута и делује 4-6 сати. Комбинована примена ипратропиума са бета 2 агонистима (Беродул) проузрокује јачу и дуготрајнију бронходилатацију него што то чини сваки од ових лекова појединачно. Од нежељених ефеката се наводи осећај сувих уста и грехања у грлу у око 15%, а 30% има горак укус у устима.

Окситропиум бромид (Oxivent) има фармакокинетске особине сличне ипратропиуму. Примењен инхалационим путем, окситропиум је два пута снажнији бронходилататор од ипратропиума са нешто дужим бронходилатацијским ефектом који траје 6-8 сати. Редовна примена Окситропиума код болесника старије животне доби, са стално присутним симптомима болести, доводи до редуковања симптома и смањење потребе за бета- 2 агонистима, уз побољшање толеранције на физички напор.

Дугоделујући антихолинергици

Тиотропиум Бромид (Spiriva) је нови снажни мускарински антагонист са дуготрајним дејством. Као што је већ истакнуто, неселективни антихолинергици (ипратропиум, окситропиум) блокирају истовремено M1, M2 и M3 мускаринске рецепторе доводећи до бронходилатације. Медјутим истовременим блокирањем M2 пресинаптичких рецептора, могу потенцирати бронхоконстрикцијске ефекте вагусне стимулације. Тиотропиум поседује неке специфичности што га чини селективним антихолинергиком. Брза дисоцијација од M2, а јако успорена од M1 и M3 мускаринских рецептора чини га селективним антихолинергиком продуженог деловања. Експерименталним истраживањем је доказано да тиотропиум испољава 10 пута снажније бронходилатацијско дејство од ипратропиума код холинергичке бронхоконстрикције. Максимални ефекат се испољава након 3 сата а његово заштитно дејство траје дуже од 24 сата. Ефекти тиотропиума су испитивани код болесника са хроничном опструкцијском болешћу плућа и бронхијалном астмом. Почетак деловања тиотропиума је спорији у односу на ипратропиум бромид али је бронходилатацијски ефекат знатно дужи. Поједине студије показују да је код болесника са астмом, бронходилатацијски ефекат након једне инхалације тиотропиума трајао и до 36 сати. Такође забележен је протективни ефекат тиотропиума након метахолином изазване бронхоопструкције. Тиотропиум не испољава нежељене ефекте на кардиоваскуларни и респираторни систем. У високим дозама се може испољити осећај сувих уста. Сва досадашња истраживања су показала да тиотропиум има значајно место у лечењу ХОБП. Како је код ХОБП холинергичка констрикција доминантан механизам опструкције дисајних путева и главна реверзибилна компонента болести, примена антихолинергика се намеће као логичан терапијски приступ. Недавно објављена једногодишња испитивања тиотропиума у дози од 18µg једном дневно код болесника са ХОБП показала су да тиотропиум обезбедјује 24-часовну бронходилатацију, смањује диспноју, учесталост егзацербација и побољшава квалитет живота. Побољшање

толеранције физичког напора је последица смањења динамске хиперинфлације и повећања инспиријумског капацитета. Динамска хиперинфлација плућа је последица заробљавања ваздуха (аир траппинг) и основни је узрок диспноје и погоршања квалитета живота код болесника са ХОБП. Као последица заробљавања ваздуха смање се инспираторни капацитет (IC) који је мера могућности болесника да дише и предиктор исцрпљујуће диспноје и издржавања физичког напора.

Тиотропиум је индикован као бронходилататор у терапији одржавања код болесника са ХОБП, било самостално или у комбинацији са другим бронходилататорима (57).

Теофилин у лечењу ХОБП

Према савременим смерницама за лечење ХОБП, основу лечења чине препарати за инхалацијску примену. Ипак, метилксантин теофилин, који је уведен још 1930 године и даље је најпрописиванији лек за ову болест. Велика употреба теофилина се приписује ниској цени лека и жељи болесника да користе таблете, а не “ пумпице”. Тачно деловање деривата ксантина остаје контроверзно. Наводи се више могућих механизма деловања овог лека. Најпознатији је неселективна инхибиција фосфодиестеразних изоензима (ПДЕ) тип ИИИ и тип ИВ која доводи до пораста сАМР-а , и изоензима тип В који повишава ниво сGMP. Без обзира колико привлачан, овај механизам деловања теофилина се озбиљно доводи у питање. Показано је да концентрације теофилина у плазми које проузрокују повољне терапијске ефекте, не мењају истовремено активност фосфодиестеразе. Да би се добила инхибиција овог ензима, потребне су око пет пута веће концентрације теофилина у плазми.

Антагонизам аденозинских рецептора је други потенцијални механизам деловања теофилина. Он делује подједнако на А1 и А2 аденозинске рецепторе и на тај начин антагонизује више аденозинских ефеката, укључујући и његово бронхоконстриктивно деловање. Све се више говори о антиинфламацијској улози теофилина. Међутим, за испољавање антиинфламацијског својства, потребна је много већа концентрација теофилина, која се реално не може постићи, због бројних нежељених ефеката., тако да антиинфламацијско својство теофилина у клиничкој пракси још увек није потврђено. Недавно је доказано да теофилин активира хистон деацетилазу (ХДАЦ) и потенцира одговор на кортикостероиде чиме се објашњава његово антиинфламацијско деловање. Теофилин појачава контракцију скелетних мишића, пре свега дијафрагме и отклања замор респираторних мишића. Постоје мишљења да је ефекат на дисајне мишиће одраз побољшања динамских плућних волумена, а не деловање на сам мишић. Значајно побољшава мукоцилијарни клиренс и на тај наћин смањује диспноју, респираторне симптоме и побољшава толеранцију на физички напор код болесника са ХОБП. Релаксација глатких мишића крвних судова доводи до вазодилатације у срцу, а повећањем гломеруларне филтрације изазива појачану диурезу. Теофилин појачава снагу срчане контракције, убрзава срчани рад и олакшава стварање ектопичних импулса. Моћан је стимулатор ЦНС и спречава смањење вентилације у дуготрајној хипоксији.

Због своје неселективности , при примени теофилина се испољавају бројна нежељена дејства, која се углавном јављају када је концентрација лека у крви већа од 20µg/мл. Повољан терапијски одговор се постиже када је концентрација теофилина у 5-10µg/мл, што је дупло мање од раније препоручених доза.

Нежељена деловања обухватају преткоморске и коморске аритмије (могу бити фаталне) и конвулзије типа гранд мал. Чешћи и мање драматични нежељени ефекти су главобоља, несаница, мучнина и горушица и могу настати унутар терапијског опсега теофилина у серуму. Многе друге физиолошке особености и лекови утичу на метаболизам теофилина. Концентрацију теофилина у плазми повећавају дувански дим, антиконвулзивни лекови, рифампицин и алкохол, а снижавају је артеријска

хипоксемија, респираторна ацидоза, конгестивна срчана инсуфицијенција, цироза јетре, еритромицин, хинолонски антибиотици, циметидин и вирусне инфекције

Према важећим препорукама теофилин се препоручује се као додатна терапија код болесника који имају симптоме упркос редовне примене дугodelујућих, инхалационих бронходилататора. За дуготрајну терапију примењују се спороослобађајући препарати попут таб. Аминофилин Р (350mg) или цапс. Дурофилин (250mg). Препоручује се давање истих доза ретардних облика 2 пута на дан када се жели равномерна концентрација лека у крви током 24 сата. За болеснике где су посебно испољене ноћне сметње предвидјена је једнократна апликација лека у вечерњим сатима. Код особа са појачаним метаболизмом теофилина исти ефекат се постиже асиметричним давањем лека, две трећине увече и једна трећина ујутру.

Рофлумиласт (Daxas 500mg) је први орални, нестероидни антиинфламацијски лек за лечење ХОБП. Након бројних клиничких истраживања, у јулу 2010 године је одобрен од стране Европске агенције за лекове у лечењу болесника са тешком ХОБП (посбронходилаторни FEV1 < 50%,) и честим егзацербацијама, као додатна терапија дугodelујућим бронходилаторима. Рофлумиласт је 100 пута потентнији инхибитор фосфодиестерзе 4 од циломиласта. Апсолутна биорасположивост лека је 80% ,брзо се метаболише јетри уз помоћ цитохрома П-450, стварајући активни метаболит Н-охида који додатно доприноси инхибицији PDE4. Максимална концентрација рофлумиласта у серуму се постиже након једног сата (0,5-2х.) а његовог метаболита Н-охида након 8х (4-13х). По доласку у крв, 99% рофлумиласта и 97% Н-охида се везује за протеине. Рофлумиласт и његов активни метаболитски производ се елимишу путем бубега у неактивном облику. Може се безбедно користити у комбинацији са салбутамолом, формотеролом, будесонидом, монтелукастом, дигохином, варфарином и силденафилом. Због недовољно клиничких података, не препоручује се истовремена примена теофилина. Показано је да Рофлумиласт обезбедјује додатно побољшање плућне функције код болесника са умереном и тешком ХОБП, који редовно користе дугodelујуће бронходилаторе. Додатни бронходилаторни ефекат рофлумиласта се не може објаснити релаксацијом глатке мускулатуре, већ супресијом инфламације (смањен број еозинофила и неутрофила у спутуму). Такође, показана је смањена учесталост егзацербација код болесника са тешком ХОБП који често користе оралне кортикостероиде. Најчешћи нежељени ефекти су: губитак у телесној тежини, дијареа, назофарингитис, мучнина, главобоља, губитак апетита, инсомниа. Корист и ризик додатка рофлумиласта би требало поредити са комбинацијом бронходилататора и ИКС, или оба у великим добро дизајнираним студијама (58) .

Гликокортикостероиди

Ефекти оралне и инхалационе гликокортикостероидне терапије су мање драматични него у астми , тако да је њихова улога у лечењу стабилне ХОБП ограничена на врло специфичне индикације. Патофизиолошка основа ХОБП је такође, хронична инфламација дисајних путева. Међутим, често се ова инфламација у ХОБП назива “неутрофилном инфламацијом” због доминације неутрофилних леукоцита. Теоријски посматрано, кортикостероиди би били основни антиинфламацијски лекови у превенцији и терапији ХОБП. Механизми њиховог деловања су следећи: 1) инхибиција синтезе цитокина (TNF-алфа, IL-8), 2) инхибиција активације макрофага, 3) повећана синтеза SLPI (секреторни леукопротеаза инхибитор), 4) смањење секреције мукуса. Међутим, ова теоријска поставка није практично потврђена и поред бројних експерименталних радова и клиничких испитивања. Није потврђено да ли у ХОБП постоји резистенција на кортикостероиде, или је оксидативни стрес доминантна реакција у дисајним путевима на коју ови лекови немају значајан утицај. Недавна

испитивања су показала повезаност између оксидативног стреса и смањеног ефекта кортикостероида у ХОБП. Оксидативни стрес спречава везивање гликокортикоидног рецептора за DNA и његову транслокацију из цитоплазме у нуклеус ћелије. Познато је да кортикостероиди заустављају инфламацијски процес активацијом хистон деацетилазе 2 (HDAC2) чија је активност смањена код болесника са ХОБП. У нормалним условима DNA је чврсто омотана око језгра које сачињавају хистонски остаци. Хистон ацетил трансфераза (HATc) ацетилацијом хистонских остатака омогућава приступ транскрипционим факторима, појачавајући експресију инфламаторних гена. Овом процесу се супротставља хистон деацетилаза 2. Прецизна улога оксидативног стреса у модификацији активности ових ензима је непозната, али је показано да оксидативни стрес повећава активност HAT и смањује активност HDAC у епителним ћелијама и алвеоларним макрофагима. Смањена активност HDAC2 у макрофагима доприноси резистенцији на кортикостероиде у сузбијању инфламацијских процеса.

У многим испитивањима анализирани су краткотрајни ефекти инхалационих гликокортикостероида на параметре плућне функције у ХОБП. Док су у неким испитивањима показана знаћајна побољшања, у другим нису. Основни недостатак већине испитивања је мали број болесника и кратко трајање лечења. Медјутим подаци из четири велике студије дуготрајних ефеката инхалационих гликокортикостероида у ХОБП (Copenhagen City , EUROSCOP, ISOLDE, Lung Health Study II) показују да је редовна употреба инхалационих препарата одговарајућа само за болеснике са симптоматском ХОБП и документованим спирометријским одговором на инхалационе гликокортикостероиде или код болесника са FEV1 < 50% предвиђеног и понављаним егзацербацијама (три у последње 3 године) (ГОЛД 2010). Резултати TORCH студије код болесника чији је FEV1 < 60% су показали да редовна терапија са инхалационим гликокортикостероидима смањује стопу опадања плућне функције. Код болесника где је сасвим оправдано применити ИКС, у складу са до сада објављеним резултатима и препорукама, препоручује се њихова примена у комбинацији са дугоделујућим бета2-агонистима. Комбинована примена ИКС са дугоделујућим бета 2 агонистима је ефикаснија него примена појединачних компоненти лека у смањењу егзацербације, побољшању плућне функције и здравственог стања. Кортикостероиди повећавају експресију бета2-рецептора већом транскрипцијом гена и тако спречавају губитак функције бета2-агониста при хроничној употреби. Бета 2-агонисти са своје стране, потенцирају молекуларне механизме деловања кортикостероида и њихово антиинфламацијско деловање.

Још увек није познато да ли додавања дугоделујућег β_2 –агониста инхалационом кортикостероиду има адитивни ефекат због тога што обе класе лекова делују на сличне механизме, или се дешава прави синергијски резултат. На нашем тржишту постоје бројни препарати ИКС као и њихове комбинације, а најчешће коришћени су приказани на табели 8.

Табела 8. Инхалациони кортикостероиди и комбинације ИКС са бета 2-агонистима

IKS	inhaler μg
Beclometasone	50-400 (MDI,DPI)
Budesonide	100,200,400 (DPI)
Fluticasone	50-500 (MDI,DPI)
Triamcinolon	100(MDI)
Ciclesonide	80,160 (MDI)
Formoterol/Budesonide	4,5/160, 9/320 (DPI)

Salmeterol/Fluticasone	50/100,250,500, (DPI) 25/50,125,250 (MDI)
------------------------	--

MDI-дозирани инхалатор, DPI- инхалација у виду сувог праха

У складу са препорукама ГОЛД-а, код болесника где је индикована примена ИКС, они се најчешће примењују у фиксној комбинацији са дугоделујућим инхалационим бета2-агонистом, јер се на тај начин смањује број лекова који болесник редовно узима и повећава комплијанса болесника. Расположиве комбинације лекова (Серетиде диск, Symbicort турбохалер) се препоручују два пута дневно уз осталу бронходилататорну терапију. Избор фиксне комбинације је индивидуалан и углавном га опредељује доступност на нашем тржишту и цена лека.

Дуготрајно лечење са оралним гликокортикоидима се не препоручује у ХОБП. Нема доказа о дуготрајном корисном ефекту лечења. Осим тога, споредни ефекат дуготрајног лечења системским гликокортикоидима је стероидна миопатија, која доприноси мишићној слабости, смањивању функционалности и респираторној инсуфицијенцији код болесника са одмаклом ХОБП.

Нефармаколошки третман хроничне орструктивне болести плућа

Хронична орструктивна болест плућа (ХОБП) је споро прогресивна и иреверзибилна болест, која има бројне физичке, социјалне и психосоцијалне последице. Оптимална медицинска нега оболелог од ХОБП подразумева комбиновану фармаколошку и нефармаколошку терапију, уз ангажовање мултидисциплинарног тима. Нефармаколошка терапија подразумева следеће мере: одвикавање од пушења, спровођење рехабилитације, примену инфлуенца и пнеумококне вакцинације, оксигенотерапије, хируршки третман. Предложене мере, уз едукацију, би оболели требали да добију на свим нивоима здравствене заштите, од здравствених радника различитих профила укључених у њихов третман и негу. Сви наведени поступци су део добре медицинске праксе, а концепт је већ више од десет година промовисан и подржан од стране европских и америчких респираторних удружења и бројних интер-и националних светских стратегија и водича (1,59,60,61).

Рехабилитација

Плућна рехабилитација се може дефинисати као мултидисциплинарни програм бриге за пацијента са хроничним оштећењем, које је индивидуално осмишљено, за оптимизирање физичког и социјалног стања и независности од помоћи других. Примарни циљ плућне рехабилитације је смањење симптома, побољшање квалитета живота и повећање могућности физичких и емоционалних свакодневних активности. Према ГОЛД стратегији (Глобална иницијатива за хроничну обструктивну болест плућа), рехабилитација је индикована код пацијената са другим, трећим и четвртим стадујумом болести (умерен, тежак и врло тежак). Иммобилност, хипоксија, малнутриција, повећан оксидативни стрес и системска инфламација изазивају атрофију скелетних мишића и смањују толеранцију на физички напор. Код ових пацијената постоји релативна социјална изолација, смањење физичке кондиције, промена понашања, посебно депресија, слабост мишића и губитак телесне тежине. Наведени проблеми су комплексно повезани међу собом, а и узрочно-последично са основном болешћу, те њихово побољшање има позитиван утицај на ток и прогнозу болести. Користи плућне рехабилитације у ХОБП су наведене у Табели 9.

Табела 9. Користи плућне рехабилитације у ХОБП

- Побољшава капацитет вежби (ниво препоруке А)
- Смањује осећај отежаног дисања (ниво препоруке А)
- Побољшава здрављем повезан квалитет живота (ниво препоруке А)
- Смањује број хоспитализација и број хоспиталних дана (ниво препоруке А)
- Смањује анксиозност и депресију повезану са ХОБП (ниво препоруке А)
- Тренинг снаге и издржљивости повећава функцију горњих екстремитета (ниво препоруке Б)
- Корист је током времена већа, него у непосредном периоду тренинга (ниво препоруке Б)
- Побољшава преживљавање (ниво препоруке Б)
- Тренинг респираторних мишића је користан, нарочито када се комбинује са генералним тренингом (ниво препоруке Ц)
- Корисна психосоцијална интервенција (ниво препоруке Ц)

Критеријуми за селекцију пацијената за програм рехабилитације су бројни, али оболели у сваком стадијуму има користи од ње, јер побољшава толеранцију на напор и симптоме диспнеје и умора, чак и после појединачног програма. У зависности од локалних могућности свим ХОБП пацијентима, независно од доби и пушачког статуса, мора се понудити рехабилитациони програм. Абсолютна контраиндикација за примену програма су пацијенти са нестабилном ангином, свежим инфарктом миокарда, тешком аортном стенозом, неконтролисаним хипертензијом, тешким периферним васкуларним болестима и тешким проблемима мобилности.

Програми се могу спроводити код болничких, ванболничких пацијената и у кућним условима, а на избор може да утиче коштање. Едукација и тренинг вежбе се најчешће спроводе у групама (6 до 8 особа). У селекцији пацијената је важна њихова мотивација, функционални статус (они који имају тежак степен диспнеје (оцена 5 према скали диспнеје) и имобилност нису погодни), пушачи ређе заврше рехабилитациони програм, иако ова група пацијената у оквиру рехабилитације добија и програм одвикавања од пушења.

Компоненте рехабилитационог програма су различите. Шири програм подразумева тренинг вежбе, нутриционо саветовање и едукацију.

Тренинг вежбе се спроводе бицикл ергометрима или траком, уз праћење бројних физиолошких параметара (максимална потрошња кисеоника, фреквенца срца, извршени рад). Мање компликован начин је самопраћење теста хода (6-о минутни или „shuttle“ тест хода). Обухватају мишиће доњих и горњих екстремитета. Вежбе трају 10 до 45 минута по сеанси, дневно до недељно. Најбољи се резултати постижу након најмање 28 сеанси, који трају током 4 до 10 недеља (дужим програмом се постижу бољи резултати). Код тешких пацијената, са коморбидитетима, примењује се ход коридором до појаве симптома, одмор, те наставак до 20 минута трајања вежби, чак и уз примену оксигенотерапије приликом вежби. И код њих је могуће побољшање пређене дистанце и смањење диспнеје (ниво препоруке Ц). Код оних који не могу да учествују у програму саветује се индивидуална вежба, најмање 20-о минутна шетња.

Минимално трајање програма рехабилитације је 6 недеља, што је дуже ефекти су бољи (ниво препоруке Б).

Саветовање о исхрани . Нутрициони статус је важна компонента симптома инвалидитета и прогнозе ХОБП. Његовим побољшањем се може побољшати снага

респираторних мишића. Обе поремећаја, и повишена и снижена телесна тежина, могу бити проблем. Повећана калоријска потрошња због повећаног дисајног рада, смањена нутриција због тешке диспнеје и хронична инфламација су узроци смањења индекса телесне масе (ВМІ-, „Body mass index“), који је независан ризични фактор морталитета ХОБП (ниво препоруке А). Супротно, неки пацијенти због смањене активности, социјалне изолације и претеривања у конзумацији хране постају гојазни (преваленца гојазности је већа међу ХОБП пацијентима у односу на генералну популацију). И једна и друга последица су фактори лоше прогнозе оболелих. ВМІ се калкулише за све пацијенте и део је индекса параметара којим се процењује стање и могући исход оболелог. Дијетарни савети се дају потхрањенима (ВМІ мањи од 18,5) или гојазним (ВМІ виши од 30). Препоручује се повећан калоријски унос, уз режим адекватних вежби. Анаболички стероиди могу повећати телесну тежину, али немају ефекат на капацитет вежби. Дају се савети о адекватном калоријском уносу, начину расподеле obroка (чешћи, мањи), хигијени усне шупљине и зубала, третману придружених болести.

Едукација. Већина рехабилитационих програма је обухвата. Подразумева савете и обуку који повећавају адхеренцу за терапију (начин и разлог примене лекова, обука и провера примене инхалера и инхалатора), стратегије за само-третман (план за третман погоршања, одласке на одмор и путовања, повећања физичког напора у неким животним ситуацијама и слично), програм за пацијенте који су отпуштени из болнице, промовисање здравог начина живота, савети у вези исхране, престанка пушења, технике контроле дисања, релаксације. Може бити индивидуална, али се групна сматра ефикаснијом. Оболели треба да се подстичу да постану одговорни за своје здравље и стање.

Истраживања су показала да је цена мултидисциплинарних рехабилитационих програма исплатива, јер смањује коришћење других здравствених ресурса (ниво препоруке Б).

Имунизација

Већина егзацербација ХОБП је узрокована вирусном или бактеријском инфекцијом, те њихова превенција вакцинацијом може имати важну улогу. Актуелни водичи препоручују да се оболелима саветује, уколико нема контраиндикација, годишња инфлуенца и појединачна пнеумококна имунизација. Инфлуенца вакцинација може за око 50% редуковати смртност (ниво препоруке А)(62). Примењује се као мртва или жива инактивисана вирусна вакцина, нарочито код старијих пацијената, једном годишње. Мета анализе су показале да ова вакцинација редукује егзацербације, превенира пријеме у болницу, појаву пнеумонија и смртност. Полисахаридна пнеумококна вакцина садржи пречишћене капсуларне полисахариде више субтипова стрептококног пнеумокока. Препоручује се код оболелих старијих од 65 година, са учесталим погоршањима, а доказано је да смањује инциденцу ванболнички стечене пнеумоније код ХОБП пацијената млађих од 65 година, са вредностима форсираног експиријума волумена у првој секунди мањим од 40% од предвиђених. Реимунизација се не препоручује и контраиндикована је унутар 3 године.

Третман анксиозности и депресије

Анксиозност и депресија најчешће постоје заједно код пацијената са ХОБП и углавном су недијагностиковани и непрепознати. Ова конкомитантна стања доприносе лошијем квалитету живота, смањењу преживљавања, наставку пушења, чешћим хоспитализацијама, тежој бронхоопструкцији и симптомима. Ова стања су мултифакторијална, удружена са социјалном изолацијом, перзистирањем симптома и немогућношћу обављања свакодневних активности. Поремећај се верификује одговарајућим скалама (болничка скала анксиозности и депресије) и прегледом

специјалисте, третира бихејвиоралном терапијом и применом лекова (при примени неких препорука се опрез, због могуће респираторне депресије и седације)(63).

Оксигенотерапија

Оксигенотерапија је основна нефармаколошка терапија код пацијената у IV стадијуму, врло тешкој ХОБП. Може се примењивати на три начина: дуготрајна континуирана оксигенотерапија, за време вежбања и за смањење акутне диспнеје. Примарни циљ је повећање базалних вредности PaO_2 на најмање 8.0 кРа у мировању, на нивоу мора, и постизање SaO_2 најмање 90%, која омогућује виталним органима адекватну количину кисеоника. Дуготрајна оксигенотерапија, више од 15 часова током дана, повећава преживљавање (ниво препоруке А), користи хемодинамским карактеристикама, плућној механици, менталном статусу, смањује прогресију плућне хипертензије. Дуготрајна оксигенотерапија је индикована у врло тешком стадијуму болести, када је PaO_2 испод 7,3 кРа или SaO_2 испод 88%, са или без хиперкапније (ниво препоруке Б) или PaO_2 између 7,3 и 8,0 кРа или SaO_2 изнад 88%, ако постоји плућна хипертензија, периферни едеми или полицитемија (хематокрит виши од 55%) (ниво препоруке Д). Одлука о индикованости оксигенотерапије се заснива на вредностима PaO_2 у стабилној фази болести, уз примену адекватне фармакотерапије. Обавезна је обука оболелог и чланова породице о начину и трајању примене (најмање 15 часова, пожељно и дуже), протоку у миру, при напору или спавању (између 24 до 35%), одржавању кисеоничких концентратора. Примена кисеоника током ходања и вежбања побољшава физичку кондицију и повољно утиче на психолошко стање оболелог, повећава трајање вежбања и смањује интензитет отежаног дисања током вежби (ниво препоруке А). Пацијенте треба охрабрити и едуковати за овакав начин примене кисеоника. Кисеонична терапија смањује потрошњу кисеоника током дисања и минутну вентилацију, те краткотрајна примена може смањити осећај тешке диспнеје, на пример након пењања степеништем. Оваква примена нема користи као симптоматска мера пре или после напора (ниво препоруке Б). Примена кућне оксигенотерапије је најскупља компонента терапије ванболничких пацијената, али је њена корист за оболеле и заједницу велика.

Вентилаторна подршка

Неинвазивна вентилација (негативним или позитивним притиском) је широко примењивана у третману егзацербације ХОБП. Вентилација са негативним притиском није индикована за хронични третман врло тешких пацијената, нема ефекта на симптоме, толеранцију на напор, вредности респирацијских гасова, снагу респираторних мишића, квалитет живота. Постоје прелиминарни резултати да комбиновање неинвазивне вентилације са интермитентним позитивним притиском и дуготрајне оксигенотерапије може утицати повољно на исход, али тренутно се оваква мера не подржава, сем код селектованих пацијената са израженом дневном хиперкапнијом.

Хируршки третман

Код неких пацијената се може урадити елективна хируршка процедура, након претходне провере индикација и ризика, јер су постоперативне компликације честе. Неопходан је прекид пушења, минимално три месеца пре интервенције. Спроводи се код мотивисаних пацијената, који имају сигнификантне симптоме поред максималног третмана. Хируршке процедуре имају за циљ побољшање плућне функције и квалитета живота. Најчешће хируршке процедуре су булектомија, редукција плућних волумена и трансплантација плућа. **Булектомија** је процедура за булозни емфизем, којом се отклањају велике буле, ефективна је у смањењу диспнеје и побољшању плућне функције (ниво препоруке Ц). Пацијенти који могу имати бенефит су они са

нормалним или минимално смањеним капацитетом дифузије, одсуством хипоксемије, присуством регионалне перфузије у другим деловима плућа. **Редукција плућних волумена** је процедура којом се делови плућа ресецирају ради редукције хиперинфлације. Оперисани пацијенти имају веће преживљавање, побољшање максималног радног капацитета и квалитета живота, смањење егзацербација и продужено време до прве егзацербације. Спроводи се код строго селектованих оболелих. **Трансплантација плућа** код адекватно одабраних и припремљених пацијената може омогућити побољшање квалитета живота и функционалног капацитета (ниво препоруке Ц), иако није показано веће преживљавање. Критеријуми су FEV1 мањи од 35% предвиђене норме, PaO₂ мањи од 7,38 kPa, PaCO₂ већи од 6,7 kPa и секундарна плућна хипертензија. Лимитираност ове процедуре је кратак век донор органа и коштање (1).

4. ЛЕЧЕЊЕ СТАБИЛНЕ ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА

Савремено лечење хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) се заснива на смерницима ГОЛД-а (Глобална иницијатива за хроничну опструктивну болест плућа) које су ревидиране 2013 године ¹.

Збрињавање хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) укључује четири компоненте: (1) прецизну дијагнозу, процену тежине и праћење болести, (64) смањење фактора ризика, (65) збрињавање стабилне ХОБП, (66) збрињавање егзацербација. Иако је превенција болести примарна, када се болест дијагностикује треба предузети ефикасно лечење које захтева индивидуални приступ, како би се редуковали симптоми и смањили будући ризици (Табела 10).

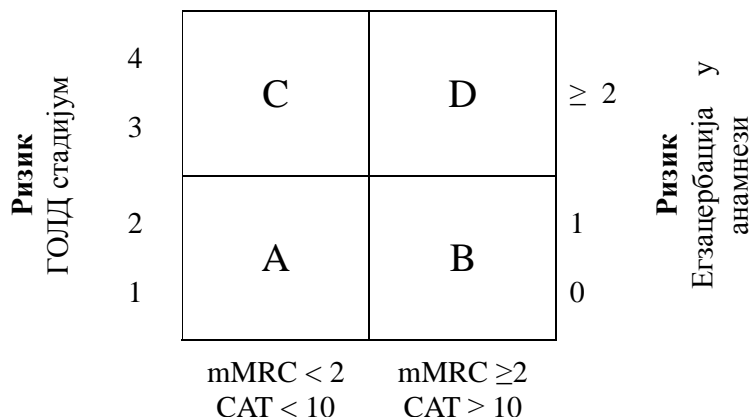
Смањење симптома Побољшање толеранције на напор Побољшање здравственог стања	} и Превенција прогресије болести Превенција и лечење егзацербација Смањење смртности	Смањење симптома Смањење ризика
--	---	--

Ове циљеве треба остварити уз минималне нежељене ефекте лечења, узимајући у обзир да ови болесници често имају придружене болести, које треба препознати и лечити.

Значајне компоненте у лечењу ове болести подразумевају престанак пушења у свим стадијумима болести, рану дијагнозу и адекватну процену тежине болести, едукацију болесника, спровођење мера респираторне рехабилитације и рано препознавање егзацербација болести.

У предходним верзијама ГОЛД-а, препоручен је степенести приступ у лечењу ХОБП, на основу вредности форсираног експиријумског волумена у првој секунди (FEV1), који је био једини индикатор за процену тежине болести. Међутим, бројне клиничке студије су показале да је FEV1 сам за себе недовољан за процену тежине болести, што је и био разлог за промену стратегије лечења стабилне ХОБП. Нов приступ у лечењу ХОБП подразумева анализу симптома болести, спирометријску класификацију опструкције и процену егзацербација. Анализом ових параметара извршена је категоризација болесника у 4 групе: А,Б,Ц,Д (Графикон 2).

Графикон 2. Процена симптома и ризика за евалуацију ХОБП



Пацијент	Карактеристика	Спирометријска класификација	Егзацербације у године	mMRC	CAT
А	Низак ризик Мање симптома	ГОЛД 1-2	≤ 1	0-1	< 10
Б	Низак ризик Више симптома	ГОЛД 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
Ц	Висок ризик Мање симптома	ГОЛД 3-4	≥ 2	0-1	< 10
Д	Висок ризик Више симптома	ГОЛД 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

НЕФАРМАКОЛОШКО ЛЕЧЕЊЕ ХОБП

Нефармаколошко лечење болесника са ХОБП зависи од индивидуалне процене симптома болести и ризика од будућих егзацербација. Нефармаколошки приступ лечења у свакој групи је приказан је на табели 11

Табела 11. Нефармаколошко лечење ХОБП

Група	Неопходно	Препорука	Препорука
А	Престанак пушења(укључује фармаколошко лечење)	и Физичка активност	Вакцина против грипа Пнеумококна вакцина
Б, Ц, Д	Престанак пушења(укључује фармаколошко лечење) Респираторна рехабилитација	и Физичка активност	Вакцина против грипа Пнеумококна вакцина

Престанак пушења је најзначајнија мера у лечењу код свих болесника који пуше независно од тежине болести.

Физичка активност се препоручује код свих болесника са ХОБП. Иако је мало доказа који подржавају ову препоруку јер је у већини студија анализиран значај плућне рехабилитације, опште позната корист физичке активности у примарној и секундарној превенцији кардиоваскуларних болести, у потпуности оправдава ову меру као вид нефармаколошког лечења ХОБП.

Респираторна рехабилитација је брижљиво процењивана кроз велики број клиничких студија. Иако је потребно више података о неопходним критеријумима за селекцију болесника за респираторне рехабилитационе програме, болесницима са ХОБП у свим стадијумима болести користе програми физичког вежбања, побољшањем подношења напора, смањењем симптома диспнеје и замора (64) (Доказ А).

Вакцина против грипа може да смањи тешко погоршање болести и смртни исход у око 50% болесника са ХОБП и препоручује се њена примена сваке године. (Доказ А). Пнеумококна полисахаридна вакцина се препоручује код болесника старијих од 65 година, а такође и код млађих болесника са значајним коморбидитетима, посебно кардиоваскуларним болестима. Пнеумококна вакцина смањује учесталост ванболничких пнеумонија код болесника са ХОБП, млађих од 65 година, чији је FEV₁ ≤ 40% предвиђене вредности.(65)

ФАРМАКОЛОШКО ЛЕЧЕЊЕ ХОБП

Фармаколошка терапија се користи за смањење симптома, смањење учесталости и тежине егзацербација, побољшање здравственог стања и побољшање подношења напора. Бројна истраживања су показала да ниједан од постојећих лекова за ХОБП не може дугорочно да измени опадање плућне функције, што је основно обележје ове болести.(66,67) Предложени модел за иницијално лечење ХОБП је приказан у табели 12. Избог групе лекова зависи њихове расположивости на тржишту и појединачног одговора сваког болесника.

ГРУПА А: Овој групи припадају болесници који имају мало симптома болести (САТ ≤ 10 и mMRC ≤ 2) и мали ризик (блага или умерена опструкција; ГОЛД 1 или ГОЛД 2, и ретке егзацербације; 0-1 егзацербација годишње). За сада не постоје докази о ефикасности фармаколошког лечења код болесника чији је ФЕВ₁ > 80% предвиђене вредности (ГОЛД 1). Код свих болесника у групи А, краткоделујући бронходилататори по потреби, су први терапијски избор (краткоделујући антихолинергик- САМА или краткоделујући бета₂-агонист -САБА). Алтернативни избор је комбинација краткоделујућих бронходилататора (САБА и САМА) или увођење дугоделујућег бронходилататора (дугоделујући антихолинергик- ЛАМА или дугоделујући бета₂ агонист –ЛАБА). Када инхалациони бронходилататори нису расположиви препоручује се примена теофилина(68).

ГРУПА Б: Овој групи припадају болесници са испољеним симптомима болести (САТ ≥ 10, mMRC ≥ 2) али малим ризиком (блага или умерена опструкција; ГОЛД 1 или ГОЛД 2, и ретке егзацербације; 0-1 егзацербација годишње). Редовна примена дугоделујућих бронходилататора (ЛАМА или ЛАБА) је ефикаснија и погоднија од краткоделујућих бронходилататора који се користе по потреби.(69) Избор бронходилататора зависи од расположивости и индивидуалног одговора у погледу ублажавања симптома и нежељених ефеката. Код болесника са тешком диспнејом, препоручује се комбинација дугоделујућих бронходилататора (ЛАМА и ЛАБА)(70) Када дугоделујући инхалациони бронходилататори нису расположиви препоручује се примена теофилина у комбинацији са краткоделујућим бронходилататорима (САБА и/или САМА).

ГРУПА Ц: Овој групи припадају болесници који имају мало симптома болести (САТ ≤ 10 и mMRC ≤ 2) али висок ризик (тешка и врло тешка опструкција; ГОЛД 3 и ГОЛД 4 и ≥ 2 егзацербације годишње). Први терапијски избор је примена фиксне комбинације инхалационих кортикостероида и дугоделујућих бета₂-агониста (ИКС+ЛАБА) или дугоделујући антихолинергик (ЛАМА)(71). Алтернативни избор је комбинација дугоделујућих бронходилататора (ЛАМА и ЛАБА) или један дугоделујући бронходилататор (ЛАМА или ЛАБА) у комбинацији са инхибитором фосфодиестеразе4. (рофлумиласт), посебно код болесника са хроничним

бронхитисом.(72,73) Када инхалациони дугоделујући бронходилататори нису расположиви препоручује се примена теофилина у комбинацији са краткоделујућим бронходилататорима (САБА и/или САМА).

ГРУПА Д: Овој групи припадају болесници који имају изражене симптоме болести ($SAT \geq 10$, $mMRC \geq 2$) и висок ризик (тешка и врло тешка опструкција; ГОЛД3 и ГОЛД 4 и ≥ 2 егзацербације годишње). Први терапијски избор је примена фиксне комбинације инхалационих кортикостероида и дугоделујућих бета₂-агониста (ИКС+ЛАБА) или дугоделујући антихолинергик (ЛАМА). Резултати бројних студија потврђују корист од тројне терапије, код најтежих болесника са ХОБП (ИКС+ЛАБА и ЛАМА)(74) која представља алтернативни избор (Доказ Б). Додатна примена инхибитора фосфодиестеразе 4 иницијално ординираној терапији (ИКС+ЛАБА или ЛАМА) пружа додатне корисне ефекте. Када инхалациони дугоделујући бронходилататори нису расположиви препоручује се примена теофилина или карбоцистеина у комбинацији са краткоделујућим бронходилататорима (САБА и/или САМА).

Табела 12. Иницијално фармаколошко лечење ХОБП

Пацијент	Препорука Први избор	Алтернативни избор	Друга могућа терапија
А	САМА прн или САБА прн	ЛАМА или ЛАБА или САБА и САМА	Теофилин
Б	ЛАМА или ЛАБА	ЛАМА и ЛАБА	САБА и/или САМА Теофилин
Ц	ИКС + ЛАБА или ЛАМА	ЛАМА и ЛАБА или ЛАМА и ПДФ-4 инх или ЛАБА и ПДФ-4 инх	САБА и/или САМА Теофилин
Д	ИКС + ЛАБА и/или ЛАМА	ИКС + ЛАБА и ЛАМА или ИКС + ЛАБА и ПДФ-4инх или ЛАМА и ЛАБА или ЛАМА и ПДФ4-инх	карбоцистеин САБА и/или САМА Теофилин

Препоруке за примену бронходилататора

- Дугоделујући бета₂ агонисти и антихолинергици су погоднији од краткоделујућих инхалационих бронходилататора (Доказ А)
- Комбиновање бронходилататора може да побољша њихову ефикасност и смањи ризик од нежељених ефеката у поређењу са повећањем дозе појединачних бронходилататора (Доказ Б).
- Инхалациони бронходилататори су ефикаснији и имају мање нежељених ефеката у односу на оралне бронходилататоре (Доказ А).
- Због мање ефикасности и бројних нежељених ефеката теофилин се препоручује само када инхалациони бронходилататори нису расположиви (Доказ Б).

Препоруке за примену кортикостероида и инхибитора фосфодиестеразе 4

- Због недовољно података, не препоручује се краткотрајна примена оралних кортикостероида како би се идентификовали болесници са ХОБП, којима би користило лечење инхалационим или оралним кортикостероидима.
- Дуготрајна примена инхалационих кортикостероида се препоручује болесницима са тешком и веома тешком ХОБП и честим егзацербацијама, који нису адекватно контролисани применом дугodelујућих бронходилататора (Доказ А).
- Дуготрајна монотерапија са оралним кортикостероидима се не препоручује (Доказ А).
- Дуготрајна монотерапија са инхалационим кортикостероидима се не препоручује, јер је мање ефикасна него комбинација инхалационих кортикостероида са дугodelујућим бета₂ агонистима (Доказ Б).
- Дуготрајна примена инхалационих кортикостероида, ван њихове индикације, се не препоручује због ризика од пнеумоније и повећаног ризика од фрактура.
- Инхибитори фосфодиестеразе (рофлумиласт) редукују егзацербације код болесника са хроничним бронхитисом, тешком и веома тешком ХОБП и честим егзацербацијама који нису адекватно контролисани применом бронходилататора (Доказ Б).

Праћење прогресије болести и развоја компликација

ХОБП је прогресивна болест. Погоршање плућне функције очекује се током времена, и поред најбоље могуће терапије. Учесталост контролних прегледа зависи од тежине болести. Са прогресијом болести потребни су чешћи прегледи.

Даље праћење и процена ХОБП треба да потврде да ли су испуњени жељени циљеви лечења и треба да обухвати евалуацију : (1) изложености факторима ризика, посебно дуванском диму; (64) прогресију болести и развој компликација; (65) фармакотерапију и друге медицинске третмане ; (66) податке о егзацербацијама; (67) придружене болести.

Мерења: Опадање плућне функције болесника прати се повременим спирометријским мерењима. Не очекују се корисне информације о опадању плућне функције ако се спирометријско мерење обавља чешће од једном годишње. Спирометрију треба урадити ако дође до погоршања симптома или појаве компликација. За процену утицаја ХОБП на здравље болесника препоручује се попуњавање САТ упитника свака 2 или три месеца. Значајнији је тренд и промена вредности од сваког појединачног мерења.

Процена симптома: Приликом сваке визите је неопходно анализирати симптоме (кашаљ, искашљавање, недостатак ваздуха, малаксалост, ограничење физичке активности, поремећај спавања). Најбољи начин да се уочи промена симптома и укупног здравственог стања јесте да се приликом свих прегледа постављају иста питања.

Пушачки статус: При сваком прегледу треба анализирати актуелни пушачки статус и изложеност дуванском диму.

Праћење фармакотерапије и других медицинских третмана: У циљу одговарајућег прилагођавања терапије прогресији болести, сваки контролни преглед треба да укључи разговор о актуелним терапијским режимима. Треба пратити дозирање лекова, прихватање режима лечења, начин инхалације, успешност примењеног режима у контролисању симптома и појаву нежељених дејстава лекова.

Праћење егзацербације: Процењују се учесталост, тежина и вероватни узроци егзацербација. Посебно се обраћа пажња на повећање количине спутума, акутно погоршање диспноје и искашљавање пурулентног спутума.

Праћење придружених болести: Током лечења болесника са ХОБП, стално треба имати на уму могућност придружених болести, пре свега карцинома плућа, туберкулозе, синдрома апноје у сну и слабости левог срца. Допунске методе (рендгенографија, ЕКГ и сл.) треба користити када симптоми (нпр. хемоптизије) указују на неку од придружених болести.

5. ЛЕЧЕЊЕ ЕГЗАЦЕРБАЦИЈЕ

Егзацербације хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) представљају акутна погоршања болести дијагностикована на основу симптома као што су погоршање диспноје, промене у волумену спутума и кашљу и појава пурулетног спутума. Болесник често има и друге симптоме као што су слабост, малаксалост, знаци респираторне инфекције горњих дисајних путева, појава декомпензације срца или пораст телесне температуре. Погоршање опструкције протоку ваздуха у дисајним путевима, хиперинфлације и погоршање гасне размене у тежим облицима могу да доведу до акутизације хроничне респираторне инсуфицијенције.

Према званичној оперативној дефиницији егзацербација ХОБП је акутна промена карактерисна погоршањем респираторних симптома које је ван нормалних свакодневних варијација и захтева промене у терапији(75).ⁱ

Егзацербације ХОБП имају значајне негативне ефекте за болесника доводећи до погоршања квалитета живота, погоршања плућне функције(76)ⁱⁱ и морталитета(77)ⁱⁱⁱ. Болничка смртност пацијената примљених због погоршања ХОБП износи око 10%, достижући смртност од 40% у једногодишњем периоду код болесника којима је била неопходна механичка вентилација. Укупна смртност је због погоршања ХОБП је чак и већа. Економско оптерећење и трошкови због егзацербација ХОБП су огромни и у значајној мери оптерећују ресурсе здравственог система(78)^{iv}. Ови болесници знатно чешће посећују лекаре из примарне здравствене заштите. Стога је рано препознавање погоршања и њихово адекватно лечење од великог значаја. Често је, у нашим условима, присутна и сезонска учесталост па су хоспитализације знатно чешће у периоду јесен, зима. Међутим, постепеност погоршања и њихово лоше препознавање, ограничене могућности лечења, као и непознавање јасних механизма настанка егзацербација, често је разлог неадекватног приступа у лечењу многих болесника.

Најчешћи разлог настанка егзацербација су респираторне инфекције (вирусне или бактеријске). Бронхоскопска испитивања су показала да су код 50% болесника са егзацербацијама присутне бактерије, али значајан број не представља новонасталу инфекцију већ присутну колонизацију. Постоје индиректни докази да се број бактерија у дисајним путевима значајно увећава током егзацербација(79)^v. Аерозагађење може допринети појави егзацербација. Особе које имају две или више егзацербација годишње представљају посебан фенотип ХОБП.(фенотип са честим егзацербацијама)(80)^{vi}.

Особе са ХОБП имају често већи број коморбидитета, па о њима такође треба мислити приликом збрињавања, посебно због чињенице да многа стања могу да личе на егзацербације и имају сличне симптоме као што су на пример диспноја, тахикардија или цијаноза. Ова стања могу и да погоршавају саму егзацербацију. Посебно треба мислити на кардиоваскуларне коморбидитете, плућне емболије или пнеумоније.

Дијагноза егзацербација је заснована искључиво на клиничким симптомима и знацима (погоршање диспноје, кашља, пурулентност спутума), али новија истраживања су усмерена на дефинисање појединих или група биомаркера који би требали да омогуће рано препознавање и лечење егзацербација.

Данас се потврда и процена степена тежине егзацербација заснива на анамнестичким подацима и клиничким знацима и симптомима, уз ограничен сет лабораторијских анализа и других дијагностичких процедура.

Од анамнестичких података најбитније је трајање погоршања или појава нових симптома и знакова као што су појава едема на екстремитетима, тахикардија, цијаноза, повишена температура или отежано дисање. Битан је податак о броју ранијих

егзацербација или примени механичке вентилације. Придужени коморбидитети су битни за процену тежине егзацербације као и параметри плућне функције који нам говоре о степену тежине опструкције у дисајним путевима посебно ако је могуће поређење са резултатима у стабилном стању болести. Претходна редовна терапија и њене измене су један од битних анамнестичких података.

Коришћење помоћне дисајне мускулатуре, парадоксни покрети гудног коша, погоршање цијанозе, хемодинамска нестабилност и поремећај стања свести говоре нам у прилог тежем погоршању.

Пулсна оксиметрија је важна како за процену тежине стања посебно у амбулантним условима, али и за адекватну примену кисеоника током транспорта болесника, а пружа нам могућност да пратимо и срчану фреквенцу. ЕКГ може да укаже на кардиолошке проблеме, а радиографија грудног коша може да искључи алтернативне дијагнозе. Гасне анализе су неопходне за процену ацидобазног стања, тежине респираторне инсуфицијенције и потребе за механичком вентилацијом. Лабораторијске анализе могу да дефинишу присутност полицитемије, хипергликемије или електролитних поремећаја који су чести код ових болесника. Пурулентни спутум указује на присуство бактерија (најчешћи узрочници су *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catharralis*, а код особа са врло тешком опструкцијом или бронхиектазијама и *Pseudomonas aeruginosa*) је довољно за примену емпиријске антибиотске терапије.

Савремено лечење егзацербација је данас засновано на принципима добре клиничке праксе и оно обухвата најпре процену о неопходности лечења у кућним или у хоспиталним условима. Лечење има за циљ да умањи негативне ефекте егзацербација и омогући што дужи период стабилне болести, до наредне егзацербације. Око 80% болесника са егзацербацијом ХОБП се може лечити у кућним условима интензивирањем фармаколошког терапије (81)^{vii}.

Потенцијални разлози за упућивање на болничко лечење и опсервацију су: значајно погоршање симптома као што је на пример нагло настала диспноја у миру, тежак облик ХОБП са погоршање, нови физикални знаци који раније нису били присутни као што су цијанозе или изражени едеми, присуство значајних коморбидитета (срчана инсуфицијенција, аритмија, хемодинамска нестабилност), старије животно доба, социјални статус.

Савремено лечење подразумева(82)^{viii}:

1. Најчешћи узрок егзацербација су респираторне инфекције горњих и доњих дисајних путева уз аерозагађења (ниво доказа Б).
2. ХОБП болесници са знацима и симптомима инфекције (пурулентни спутум, диспноја, обилније искашљавање) требају да добијају антибиотике (ниво доказа Б). Уколико су присутна два од три главна симптома од којих је један пурулентан спутум такође треба дати антибиотике (ниво доказа Ц). Када је примењена механичка вентилација ниво доказа за примену антибиотика је Б. Антибиотици се примењују у складу са локалном бактеријском резистенцијом, а иницијална терапија је најчешће емпиријска примена аминопеницилина са или без клавулонске киселине, макролидних антибиотика или тетрациклина. Препоручена дужина примене је 10 до 15 дана, а пожељан је орални пут примене. (ниво доказа Б). Код болесника са честим егзацербацијама, при примени механичке вентилације или са тешким степеном опструкције треба радити културе спутума обзиром на могуће присуство грам-негативних бактерија (често, *Pseudomonas aeruginosa*).
3. Основ лечења егзацербације ХОБП подразумева примену краткodelујућих бета-2-агониста уз или без примене антихолинергичких лекова (ниво доказа Ц).

4. Метилксанитини (теофилин или аминофилин) су лекови друге линије и примењују се само када су краткотрајнујући бета-2 агонисти недовољно ефикасни (ниво доказа Б)
5. Орални кортикостероиди скраћују време опоравка, поправљају параметре плућне функције и оксигенацију (ниво доказа А). Они такође умањују могућност неуспеха у лечењу, рани релапс и трајање хоспитализације (ниво доказа Д). Препоручена доза је 30 до 40 мг 10 до 15 дана.
6. Примена неинвазивне механичке вентилације коригује респираторну ацидозу, омогућава избегавање ендотрахеалне интубације, снижава вредности парцијалног притиска угљендиоксида у артеријској крви, смањује дисајни рад и респираторну фреквенцу, степен диспноје, дужину болничког лечења и смртност. (ниво доказа А). Уколико је примена неинвазивне механичке вентилације неуспешна, примењује се инвазивна механичка вентилација, али се покушајем примене неинвазивне механичке вентилације мало тога може изгубити.
7. Остала терапија зависи од клиничких параметара и стања болесника и подразумева примену диуретика, антикоагулатне терапије, лечење коморбидитета и баланс течност.
8. Примена кисеоника подразумева титрацију протока тако да се сатурација артеријске крви кисеоником креће од 88 до 92%.

Лечење тешке егзацербације ХОБП у хоспиталним условима која није опасна по живот подразумева редовну процену тежине симптома код болесника, гасне анализе и радиографију грудног коша. Након примене кисеоника треба поновити гасне анализе за 30 до 60 минута. Доза и учесталост примене бронходилататора се може повећавати у складу са стањем болесника а по потреби се могу кобиновати краткотрајнујући бета-2 агонисти и антихолинергици. Ради лакше примене могу се користити одговарајуће коморе за инхалирање и небулизатори. Ни један од ова два начина примене бронходилататора нема предности. Кортикостероиди се могу давати оралним или интравенским путем. Антибиотик треба применити када су присутни знаци инфекције. Мониторинг болесника подразумева праћење срчане и респираторне фреквенце, артеријског притиска и стања свести. Неопходно је кориговати електролитне поремећаје и баланс течности уз одговарајућу нутрицију. Треба размотрити примену хепарина или нискомолекуларног хепарина код слабије покретних особа. Код неких болесника потребан је хитан пријем директно у јединицу интензивне неге. Индикације за пријем у јединицу интензивне неге су изражена диспноја рефакторна на примењену иницијалну терапију, измењено стање свести (кома, конфузија), перзистентна хипоксемија или пад парцијалног притиска кисеоника у артеријској крви испод 5,3 kPa или 40 mmHg, респираторна ацидоза (pH мања од 7,25) упркос примени кисеоничке терапије и неинвазивне вентилације, хемодинамска нестабилност и потреба за применом вазопресорних лекова.

Примена неинвазивне механичке вентилације је индикована код болесника код којих је гасним анализама артеријске крви потврђена респираторна ацидоза (pH вредност мања од 7,35 и/или вредност PaCO₂ већа од 6 kPa или 40 mmHg, уочљив дисајни напор са коришћењем помоћне дисајне мускултуре, торакоабдоминалим парадоксним покретима и увлачењем интеркосталних простора.

Инвазивна механичка вентилација је неопходна болесницима код којих је примена неинвазивне механичке вентилације била неуспешна, праћена погоршањем гасне размене након једног сата примене или је болесник не толерише. Респираторни или срчани застој представљају апсолутну индикацију за примену инвазивне механичке вентилације. Код болесника са поремећајима стања свести или психомоторном

агитацијом, код немогућности протекције дисајних путева или уклањања респираторне секреције или аспирације такође је потребна примена инвазивне вентилације. Пад срчане фреквенце испод 50/мин., хемодинамска нестабилност коју није могуће кориговати течностима и вазоактивним супстанцама, поремећаји ритма су даљи разлози за примену инвазивне механичке вентилације. Код појединих болесника са ХОБП престанак примене инвазивне механичке вентилације може бити изузетно тежак. Који је метод најбољи за процену да ли је болесника могуће скинути са респиратора и даље је дискутабилан (притиском подржана вентилација или Т-наставак). Неинвазивна вентилација може олакшати детубацију, превенирати реинтубацију и смањити смртност. Рана екстубација и примена неинвазивне вентилације је од посебне користи за смањење морталитета.

У савременој литератури нема довољно података који би упућивали на идеалну дужину хоспитализације код болесника са егзацербацијом ХОБП. Услови који треба да буду испуњени за отпуст болесника је постигнуто стабилног стања болести. Болесник је у могућности да настави лечење применом дугоделујућих бета2 агониста и/или антихолинергика, уз прекид оралних и примену инхалационих кортикостероида уколико то захтева степен тежине болести. Примена краткоделујућих бета 2 агониста није неопходна у периодима краћим од 4 сата. Болесник, уколико је раније био покретан, може сам да се креће у соби и задовољи своје основне потребе. Сан је довољно квалитета без честих буђења а стабилно стање болести се одржава током наредних 24 сата. Када се болесник опорави, неопходно је да он сам и чланови породице, или особе које су задужене за збрињавање болесника, у потпуности схвате начин и редовност примене терапије у кућним условима

6. ХРОНИЧНА ОПСТРУКТИВНА БОЛЕСТ ПЛУЋА И КОМОРБИДИТЕТИ

Значајан утицај на природни ток и прогнозу ХОБП имају придружене болести (коморбидитети). Неке од њих су повезане са ХОБП заједничким факторима ризика, неке повећавају склоност развоја болести, или се ове болести развијају независно од ХОБП. Системска инфламација која је у основи патогенезе ХОБП сигурно је од утицаја на развој или испољавање коморбидитета (83). Дијагностика, процена тежине болести и лечење ХОБП подразумева и дијагностику и лечење коморбидитета. Због комплексне клиничке слике ХОБП и придружених болести некада је тешко одвојити симптоме и клиничке знаке придружених болести.

Коморбидитет може бити присутан у сваком стадијуму, односно тежини ХОБП и некада је тешко поставити диференцијалну дијагнозу, посебно код болесника кардиоваскуларним болестима.

Кардиоваскуларне болести

Најчешћи и најзначајнији коморбидитет у ХОБП. Најчешће су то: исхемијска болест срца, срчана инсуфицијенција, атријална фибрилација и хипертензија (84,85,86,87,88).

Исхемијска болест срца је чест коморбидитет у ХОБП, али се дијагноза болести може превидети. Лечи се према препорукама за лечење исхемијске болести срца, без разлике у односу на пацијенте без ХОБП. Примена селективних бета1 блокатора се сматра безбедном, односно користи од примене су веће него штета од потенцијалног нежељеног ефеката. ефеката (87).

Срчану инсуфицијенцију има око 30% пацијената с ХОБП, у стабилном стадијуму болести (89). Некада се симптоми срчане инсуфицијенције удружени са симптомима ХОБП теже препознају. Лечење се спроводи према водичима за лечење срчане инсуфицијенције као код болесника без ХОБП. Има података да је примена бета1 блокатора ефикасна у лечењу срчане инсуфицијенције без значајног погоршања ХОБП. То се односи на селективне бета 1 блокаторе, пре свега на бисопролол и карведиол. (90)

Атријална фибрилација је чест поремећај срчаног ритма код пацијената са ХОБП. Лечи се по препорукама за лечење овог поремећаја без разлике у односу на друге болеснике.

Хипертензија је најчешћи коморбидитет у ХОБП и утиче на прогнозу болести. Лечење је према препорукама за лечење артеријске хипертензије.

Остеопороза

Веома чест коморбидитет, често се не дијагностикује, често удружена са губитком у телесној тежини и лошом прогнозом ХОБП. Терапија се спроводи према препорукама. Примена системских кортикостероида доказано утиче на њен развој док је примена иналационих кортикостероида и поред неких резултата још увек не потврђени узрок настанка (83,91)

Анксиозност и депресија

Анксиозност и депресија су значајни коморбидитети и оба поремећаја повезана су са лошом прогнозом ХОБП (83). Чешће се јављају код тежих облика болести, жена, млађих особа и болесника с кардиоваскуларним болестима (92). Оба поремећаја се лече према препорукама за лечење ових болести.

Карцином плућа

Често удружћен са ХОБП и често узрок смрти ових пацијената. Лечи се према препорукама за лечење карцинома уз напомену да се тежина ХОБП увек разматра када се одлучује о могућем хируршком лечењу (83).

Инфекције, посебно тешке се често виђају код пацијената с ХОБП. Лече се према препорукама за лечење инфекција, при чему треба узети у обзир да је а је честа појава резистенције узročника на антибиотике јер се они обично примењују у фази егзацербације ХОБП.

Метаболички синдром и дијабетес су чешћи код пацијената с ХОБП него код других особа и утиче на прогнозу болести (83) Дијабетес се лечи према препорукама за лечење дијабетеса. У погледу калоријског уноса једино ограничење је савет да, код тешког облика ХОБП, индекс телесне масе не буде мањи од 21 кг/м² (83)

Литература

1. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Report 2013. <http://www.goldcopd.org>
2. ACP Clinical Practice Guidelines: Diagnosis and management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-191
3. Hronična opstruktivna bolest pluća. Bošnjak-Perović V ed. Beograd 2011. Librimedicorum
4. Bošnjak-Petrović V, Sekulić S, Mitić-Milikić M, Rebić P, Petrović M, Mrdja V, Popovac D, Djordjević D, Lazić Z, Stankov J, Jovanović M. Smernice za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća. Beograd 1996, Medicina Moderna, Beograd
5. Milenković B, Mitić-Milikić M, Rebić P, Vukčević M, Dudvarski-Ilić A, Nagorni-Obradović Lj, Lazić Z, Bošnjak-Petrović V. Asthma and Chronic Bronchitis Symptoms among Adult Population of Belgrade. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(3-4):149-154
6. Vukoja M, Rebić P, Lazić Z, Mitić-Milikić M, Milenković B, Zvezdin B, Čekerevac I, Jovančević-Drvenica M, Hroniš S, Kopitović I. Early detection of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care patients. *Med Pregl* 2013;LXVI (1-2):46-52
7. Castaldi PJ, Cho MN, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet* 2010;19:526-534.
8. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-679.
9. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvic A, Bakker PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-485.
10. Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
11. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977-988.
12. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of Surgeon General, Department of Health and Human Services, Washington DC, US; 2006
13. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
14. Balmes J, Becklake M, Blanc P et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787-797.
15. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-1114.
16. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:418-424
17. Kessler R, Patridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011(2);264-271.
18. Mahler DA, Harver A, Lentine T, et al. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:1357-63.
19. Von Leupoldt A, Balewski S, Petersen S, et al. Verbal descriptors of dyspnea in patients with COPD at different intensity levels of dyspnea. *Chest* 2007; 132:141-147
20. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(6 Pt 1):1791-7.

21. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, Rennard SI, Sharafkhaneh A; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183(5):604-11.
22. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104(1):254-8.
23. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, van Weel C. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58:861-866
24. Leuppi JD. et al. Quality of Spirometry in Primary Care for Case Finding of Airway Obstruction in Smokers *Respiration* 2010;79:469-474
25. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.
26. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16: Suppl. 16, 5-40.
27. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.
28. Piirila P, Pietinalho A, Loponen M, Naumanen H, Nurminen M, Siukola A, Korhonen O, Koskela K, Sovijarvi A. The quality of spirometric examinations in Finland: results from a national questionnaire survey. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 233-9.
29. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, Antonelli-Incalzi R, Grassi V, Melillo G, Olivieri D, Rengo F. Quality Control of Spirometry in the Elderly. The SA.R.A. Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1094-1100.
30. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1989-1995.
31. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-68.
32. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J* 2007; 30 :232-9
33. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20(5):1117-22.
34. Global initiative for asthma. Updated 2012. <http://www.ginasthma.org>
35. Soler-Cataluña J.J. et al. Consensus Document on the Overlap Phenotype COPD-Asthma in COPD. *Arch Bronconeumol*. 2012;48: 331
36. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ*. 1997;75(5):397-415.
37. [Bestall JC](#), [Paul EA](#), [Garrod R](#), [Garnham R](#), [Jones PW](#), [Wedzicha JA](#). Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999 Jul;54(7):581-6.
38. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*.2009 Sep;34(3):648-54
39. ATS/ERS task force. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008; 31: 416-468
40. Hurst JR, Vestbo J, M.D., Anzueto A et al, Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *N Engl J Med* 2010; 363:1128-1138

41. Suissa S, Sophie Dell'Aniello SD, and Pierre Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012 November; 67(11): 957–963.
42. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008 Oct;32(4):962-9.
43. Han MK et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Resp Med*. Published online August 18, 2012 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70044-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70044-9)
44. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM. "Sick of Smoking": Evaluation of a targeted minimal smoking cessation interventions in general practice. *Med J Aust* 1990;152:518-21.
45. Baillie AJ, Mattick RP, Hall W, Webster P. Meta-analytic review of efficacy of smoking cessation interventions. *Drug and Alcohol Review* 1994;13:157-70.
46. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, US Dept of Health and Human Services, 2008.
47. J. Cornuz and C. Willi. Nonpharmacological smoking cessation interventions in clinical practice. *Eur Respir Rev* 2008;17:110,187-191
48. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000;28:3244-54.
49. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8.
50. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
51. Tashkin DR, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011;139:591-9
52. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Centre (2010). <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>. Accessed June 28, 2010.
53. Niewoehner DE. Clinical practice. Outpatient management of severe COPD. *N Engl J Med* 2010;362:1407–16.
54. Cazzola M, Spina D, Matera MG. The use of bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol Ther* 1997;10:129-144)
55. Bauwens O, Ninane V, Maele Van de B, Firth R, Dong F, Owen R, Higgins M: 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in subject with COPD: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009, 25 (2):463-470
56. Rennard SI, Calverley PMA. Bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006 ;38:266-280
57. Celli BR, MacNee W and committee members: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932–46.
58. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S et al. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(948):563-571
59. Price D, Preeman D, Cleland J, Kaplan A, et al. Earlier diagnosis and earlier treatment of COPD in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2011; 20(1): 15-22.

60. An Official American Thoracic Society Workshop Report: The Integrated Care of the COPD Patient 2012.
61. Bott J, Blumenthal S, Buxton M et al. Joint BTS/ACPRC guideline: guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009; 64(suppl 1):i1-i52.
62. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, et al. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
63. Wilson I. Depression in the patient with COPD. *International Journal of COPD* 2008; 1: 61-64.
64. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:861-4
65. Alfageme I, Vayquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95
66. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Centre (2010).
67. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and used inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The lung health study. *JAMA* 2000;28:3244-54.
68. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Rau FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005;3:127-36.
69. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long acting β_2 agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD001104.
70. Tashkin DP, Pearle J, Lezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6:17-25.
71. Calverley P, Pauwel SR, Vestibo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease; a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:449-56.
72. Fabbri LM et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703
73. Calverley PM et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(2):154-161.
74. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O' Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012 Jan;106;1:91-101
75. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-55
76. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmika, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-52
77. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31
78. Wouters EF. The burden of COPD in The Netherlands: results from Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97 Sppl. C: S51-9
79. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-20.

- 80.¹ Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-38.
- 81.¹ Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: result from THORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-8.
- 82.¹ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
83. Fabbri KM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-2012.
84. Johnson AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis K, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax* 2008;63:599-605
85. Lange P, Mogelvang R, Marott JL, Vestbo J, Jensen JS. Cardiovascular morbidity in COPD: A study of the general population. *COPD* 2010;7:5-10
86. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD – Cardiac infarction Injury Score (CIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Respir Med* 2008;102:1243-1247.
87. Salpeter S, Omission T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systemic reviews* 2005;CD003566.
88. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-725.
89. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-1894.
90. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780-1787.
91. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:20099-2017.
92. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S

