



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

# Дијагностиковање и лечење хроничне опструктивне болести плућа

---

Београд, 2025



Академија медицинских наука  
Српског лекарског друштва





Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

# Дијагностиковање и лечење хроничне опструктивне болести плућа

Београд, 2025



Академија медицинских наука  
Српског лекарског друштва



# НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ „Дијагностиковање и лечење хроничне опструктивне болести плућа“

Министарство здравља Републике Србије  
Академија медицинских наука Српског лекарског друштва  
Републичка стручна комисија за пулмологију

**Издавач:**

Министарство здравља Републике Србије, Београд

**Уредник:**

Проф. др Бранислава Миленковић  
председник Радне групе за израду водича „Дијагностиковање и лечење хроничне  
опструктивне болести плућа“

**Лектор:**

Урош Васиљевић

**Дизајн корице и припрема за штампу:**

Congress Connecting Media d.o.o, Београд

**Штампа:**

Intra.net, Београд

**Тираж:**

100 примерака

ISBN 978-86-82424-10-9

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

616.24-036.1

**ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ и лечење хроничне опструктивне болести  
плућа** : национални водич добре клиничке праксе / [уредник Бранислава  
Миленковић]. - Београд : Министарство здравља Републике Србије, 2025  
(Београд : Intra.net). - 88 стр. : граф. прикази, табеле ; 30 cm

Тираж 100. - Стр. 5: Предговор / Љубица Ђукановић. Библиографија уз  
свако поглавље.

ISBN 978-86-82424-10-9

а) Плућа -- Хроничне болести

COBISS.SR-ID 162664713



## ПРЕДГОВОР

Национални водичи добре клиничке праксе Министарства здравља Републике Србије су препоруке засноване на доказима које треба да помогну лекарима и осталим здравственим радницима, али и корисницима здравствених услуга, у доношењу најбољих могућих одлука од значаја за очување здравља и дијагностиковање и лечење болести.

Препоруке за клиничку праксу нису новина: оне постоје још од времена Хипократа, који је око 400. године п. н. е. написао Хипократов корпус, први водич у коме су наведене препоруке засноване на тадашњим сазнањима из медицине. Све до 1992. године водичи су се углавном заснивали на традицији или ставовима ауторитета. Те године је *Institute of Medicine (US)* образовао *Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines* који је припремио *Clinical Practice Guidelines – Directions for a New Program*. У том водичу су први пут дефинисане смернице за израду водича који треба да се заснивају на испитивању тренутних доказа, а у складу са принципима медицине засноване на доказима. Од тада је објављен велики број водича које су припремила удружења лекара и тела која су оснивале владе.

Министарство здравља Републике Србије започело је израду националних водича 2001. године, а до 2013. објавило је преко 50 водича добре клиничке праксе, од којих су неки били иновирани и по два пута. Са циљем да се континуирано израђују нови и ажурирају постојећи водичи, Министарство здравља је крајем 2019. године поверило Академији медицинских наука Српског лекарског друштва (СЛД) да у сарадњи са републичким стручним комисијама организује и руководи израдом водича. Приступајући овом задатку, Академија медицинских наука СЛД формирала је радну групу која је у сарадњи са Министарством здравља припремила осавремењену верзију Упутства за израду, развој и примену водича добре клиничке праксе. У њему су сажето приказана правила за израду водича и поступак за њихов развој и примену. Све кораке у изради водича прати председништво Академије медицинских наука СЛД и одговарајућа републичка стручна комисија. Упутство истиче одговорност радне групе за израду водича коју чине лекари различитих струка са искуством у области којој је водич намењен. Квалитет сваког водича гарантују чланови радне групе, али и сви они који нацрт водича оцењују: рецензенти, истакнути стручњаци из области за коју је водич написан, председништво Академије медицинских наука СЛД и чланови надлежне републичке стручне комисије. Сви они са много одговорности и пажње учествују у свим корацима током израде водича, свесни да ће се препоруке водича користити у пракси као препоруке струке, али и препоруке Министарства које националне водиче издаје.

Национални водичи добре клиничке праксе нису обавезујући за лекаре у Србији, али се од лекара очекује да се са њима пажљиво упознају и да настоје да их примењују у клиничкој пракси поштујући специфичност сваког болесника. Препоруке у водичима су засноване на доказима, а то значи – на резултатима истраживања и рада великог броја лекара и тимова из целог света. Управо због тога препоруке националних водича захтевају да их лекари упознају и примењују, а то ће допринети да приступ заштити здравља и лечењу болести буде уједначен и усаглашен са најсавременијим ставовима медицине који се поштују у целом свету.

Проф. др Љубица Ђукановић  
Комисија за водиче Академије медицинских наука СЛД

## РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

### Председник:

*Проф. др Бранислава Миленковић,*  
Клиника за пулмологију Универзитетског клиничког центра Србије  
Медицински факултет Универзитета у Београду

### Секретар:

*Клин. Асс. Др Јелена Јанковић, интерниста, пулмолог,*  
Клиника за пулмологију Универзитетског клиничког центра Србије  
Медицински факултет Универзитета у Београду

### Чланови:

*Др сци мед. Др Драган Миљуш, епидемиолог*  
Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“

*Проф. др Иван Чекеревац, интерниста, пулмолог*  
Клиника за пулмологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац  
Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

*Проф. др Иван Копитовић, интерниста, пулмолог*  
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица  
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

*Проф. др Ивана Станковић, пнеумофтизиолог, пулмолог*  
Клиника за пулмологију Универзитетског клиничког центра Ниш  
Медицински факултет Универзитета у Нишу

*др Милена Костић, специјалиста опште медицине*  
Дом здравља „Др Ђорђе Ковачевић“, Лазаревац

*Клин. Асс др Сања Димић Јањић, интерниста, пулмолог*  
Клиника за пулмологију Универзитетског клиничког центра Србије  
Медицински факултет Универзитета у Београду



## РЕЦЕНЗЕНТИ

*Проф. др Илија Андријевић, интерниста, пулмолог*  
Институт за плућне болести Војводине, Сремска Каменица  
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду

*Проф. др Татјана Пејчић, пнеумофтизиолог, пулмолог*  
Клиника за пулмологију Универзитетског клиничког центра Ниш  
Медицински факултет Универзитета у Нишу

*Проф. др Зорица Лазић, интерниста, пулмолог*  
Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

## НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

### Ниво доказа:

- A. Докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролисаних студија. Рандомизоване студије високе поузданости (мало лажно позитивних и/или лажно негативних грешака).
- Б. Докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије.
- Ц. Рандомизоване студије ниске поузданости (много лажно позитивних и/или лажно негативних грешака).

### Степен препоруке:

- I. Доказано је да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна (Неопходно је)
- IIa. Процена ставова/доказа је у корист употребљивости (Требало би).
- IIb. Применљивост је мање документована доказима (Може да се препоручи).
- III. Постоје докази и опште мишљење да дата препорука није примењива, а у неким случајевима може да буде и штетна (Не може да се препоручи).
- ✓ Препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич (Може да се препоручи).



## САДРЖАЈ

<b>УВОДНА РЕЧ</b> .....	<b>13</b>
<b>ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА</b> .....	<b>14</b>
<b>I. ДЕФИНИЦИЈА И УВОД</b> .....	<b>20</b>
1. Дефиниција	
2. Епидемиологија	
3. Фактори ризика	
Литература	
<b>II. ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ХОБП</b> .....	<b>26</b>
Литература	
<b>III. ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ХОБП</b> .....	<b>28</b>
1. Симптоми	
2. Објективни преглед	
3. Спирометрија	
4. Допунска испитивања	
5. Процена тежине болести и ризика за егзацербацију	
Литература	
<b>IV. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА ХОБП</b> .....	<b>34</b>
Литература	
<b>V. СТРАТЕГИЈЕ КОЈЕ ПОДРЖАВАЈУ ПРЕВЕНЦИЈУ И ЛЕЧЕЊЕ СТАБИЛНЕ ХОБП</b> .....	<b>38</b>
1. Смањење фактора ризика	
а. Борба против пушења и престанак пушења	
б. Смањење аерозагађења у затвореном и на отвореном простору, професијска експозиција	
2. Вакцинација	
3. Остале мере превенције	
4. Скрининг ХОБП	
5. Едукација и самолечење	
Литература	
<b>VI. НЕФАРМАКОЛОШКЕ МЕРЕ ЛЕЧЕЊА СТАБИЛНЕ ХОБП</b> .....	<b>48</b>
1. Престанак пушења	
2. Физичка активност и вежбање	
3. Имунизација	
4. Едукација и самолечење	
5. Респираторна рехабилитација	
6. Исхрана	

7.	Оксигенотерапија	
8.	Вентилаторна потпора	
9.	Хируршке и бронхоскопске методе	
10.	Палијативно збрињавање	
	Литература	
<b>VII.</b>	<b>ФАРМАКОЛОШКЕ МЕРЕ ЛЕЧЕЊА СТАБИЛНЕ ХОБП .....</b>	<b>58</b>
1.	Бронходилататори	
2.	Антиинфламацијска терапија	
3.	Антибиотици	
4.	Муколитици и антиоксиданси	
5.	Терапија за повећање нивоа алфа-1 антитрипсина	
	Литература	
<b>VIII.</b>	<b>ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП БОЛЕСНИКУ СА ХОБП КРОЗ ПРИЗМУ ПРЕПОРУКА СРПСКИХ ЕКСПЕРАТА .....</b>	<b>69</b>
	Литература	
<b>IX.</b>	<b>ЕГЗАЦЕРБАЦИЈЕ ХОБП .....</b>	<b>72</b>
1.	Дефиниција	
2.	Место лечења егзацербације	
3.	Фармаколошко лечење	
4.	Респираторна потпора	
	Литература	
<b>X.</b>	<b>ХОБП И КОМОРБИДИТЕТИ .....</b>	<b>84</b>
1.	Кардиоваскуларне болести	
2.	Остеопороза	
3.	Карцином плућа	
4.	Други коморбидитети	
	Литература	



## УВОДНА РЕЧ

Епидемиолошки подаци указују да хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) представља растући социјално-економски проблем друштва широм света јер се налази међу водећим узроцима оболевања и умирања људи. Преваленција ове болести креће се у распону од 7,8% до 19,7%, а одражава кумулативну изложеност различитим факторима ризика. Пре пет година је ХОБП постала трећи водећи узрок смрти широм света са уделом од 5,8% у свим узроцима смрти. Стога је за збрињавање болесника са ХОБП неопходна сарадња целокупне друштвене заједнице, али иницијативу за то треба да дају лекари који су непосредни сведоци величине проблема и његових последица.

Један од веома значајних видова борбе са ХОБП јесте и едукација лекара различитих специјалности који се сусрећу са оболелим особама на различитим нивоима здравствене заштите. Србија је свој први водич за ХОБП реализовала 2013. Једанаест година касније је Радна групе за израду ажурираног Националног водича добре клиничке праксе за ХОБП имала привилегију да са задовољством изради текст националног водича чији су циљеви да се уједињеним ставовима помогне лекару у расветљавању проблема везаних за ову болест, смање морталитет и морбидитет, побољша превенција и лечење болесника путем обједињеног напора здравствених радника широм наше земље у свим областима здравства, повећа свест овој болести и помогне хиљадама људи који пате због овог обољења.

Водич је конципиран тако да омогући збрињавање свих аспеката ХОБП јер дијагностиковање и лечење ове болести захтевају сарадњу лекара различитих специјалности који се сусрећу са особама које болују од ХОБП. Текст овог националног водича обухвата најважнија савремена сазнања о свим аспектима ове болести. Садржи десет поглавља, а свако од њих детаљно обрађује одређену област и олакшава сагледавање дијагностичких и терапијских протокола. Наведене су препоруке засноване на научним доказима, а свака је детаљно образложена и прилагођена читаоцу ради лакшег разумевања и унапређења доношења клиничких одлука.

Надамо се да ће читаоцима Водич бити лако читљив и користан у свакодневном раду, а да ће наведене препоруке постати део рутинске клиничке праксе и стога уједначити и унапредити приступ пацијенту. Уз поштовање искуства ординирајућих лекара и прилагођавање сваком болеснику понаособ, придржавање наведених препорука ће довести до смањења морбидитета и морталитета и утицаја ХОБП на појединца и његову породицу, али и до смањења трошкова лечења.

Проф. др Бранислава Миленковић  
Руководилац Радне групе за из израду Водича

## ЗБИРНИ ПРЕГЛЕД ПРЕПОРУКА

### *Препорука 1.1.*

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је обољење које настаје услед патолошких промена у дисајним путевима и/или алвеолама (емфизем), са последичном перзистентном, обично прогресивном бронхоопструкцијом (А, IIа). ХОБП настаје услед сложених, кумулативних и динамичних интеракција гена домаћина и срединског окружења, које могу оштетити плућа и/или променити њихов нормалан развој или процесе старења.

### *Препорука 1.2.*

Главни узроци из животне средине који доводе до ХОБП су пушење дувана и удисање токсичних честица и гасова из загађеног ваздуха из домаћинства и спољне средине, али и други фактори животне средине и домаћина (А). Најважнији генетски фактор ризика за ХОБП су мутације гена SERPINA1, које јесу ретке, али доводе до недостатка алфа-1 антитрипсина (алфа-1-АТ) (А, I).

### *Препорука 2.1.*

Патолошке промене у ХОБП обухватају хронични опструктивни бронхиолитис и емфизем. Услед ових патолошких промена настаје бронхоопструкција (Б, IIа).

### *Препорука 3.1.*

Дијагноза ХОБП се потврђује на основу непотпуно реверзибилне бронхоопструкције (опструкције протоку ваздуха) измерене постбронходилататорном спирометријом (тј.  $FEV1/FVC < 0,7$ ) (А, I).

### *Препорука 3.2.*

Неке особе имају респираторне симптоме и/или структурна оштећења плућа (нпр. емфизем) и/или физиолошке абнормалности (нпр. смањен FEV1, задржавање ваздуха у плућима, хиперинфлацију, смањен капацитет плућа за дифузију и/или брзо смањење FEV1) иако имају нормалне резултате спирометрије ( $FEV1/FVC \geq 0,7$  након бронходилататора). Оне су изложене ризику од развоја бронхоопструкције (А, I).

### *Препорука 3.3.*

Процена ризика од настанка егзацербације се заснива на познавању броја егзацербација ХОБП у последњих годину дана (две или више егзацербација за годину дана указује на ризик од новог погоршања болести) и интензитета симптома. Група експерата је предложила поделу болесника на групе (А, Б и Е) у односу на интензитет симптома и учесталост егзацербација (Б, IIа).

### *Препорука 4.1.*

По својим симптомима ХОБП може подсећати на неколико различитих стања и болести (астму, срчану инсуфицијенцију, карцином плућа, бронхиектазије, итд.) (Б, IIа).



### **Препорука 5.1.**

Превенција ХОБП је усмерена ка факторима ризика за њен настанак, првенствено на престанак пушења. Пушаче који болују од ХОБП потребно је укључити у свеобухватне интензивне програме одвикавања од пушења који укључују мотивисање и едуковање пацијената, као и нефармаколошке и фармаколошке интервенције. Такође, веома је важно деловати и на аерозагађење у затвореном и на отвореном простору, смањење ризика од настанка инфекција доњих дисајних путева и њихово правилно лечење и спровођење вакцинације против грипа и пнеумококне инфекције. Важна мера превенције компликација и егзацербација ХОБП је и обученост едукованог пацијента за самопомоћ и самолечење (А, I).

### **Препорука 5.2.**

Превенција ХОБП је усмерена и ка аерозагађењу у затвореном и на отвореном простору, смањењу ризика од настанка инфекција доњих дисајних путева и њиховом правилном лечењу, као и спровођењу вакцинације против грипа и пнеумококне инфекције (Б, IIa).

### **Препорука 5.3.**

Обученост пацијента за самопомоћ и самолечење је веома важна мера превенције егзацербација ХОБП (Б, IIb).

### **Препорука 6.1.**

Постоје бројни докази и препоруке за лечење зависности од дувана које је хронично стање и захтева лечење све док се не постигне дуготрајна или трајна апстиненција. Потребно је пушаче који болују од ХОБП укључити у свеобухватне интензивне програме одвикавања од пушења, који укључују мотивацију и едукацију пацијената, нефармаколошке и фармаколошке интервенције. Фармакотерапија првог реда за лечење зависности од дувана су: варениклин, бупропион са продуженим ослобађањем, никотинска жвакаћа гума, никотински инхалатор, никотински спреј за нос и никотински фластер (Б, Ia).

### **Препорука 6.2.**

Треба подстицати спровођење интервенција са циљем побољшања физичке активности, с обзиром да смањење физичке активности код пацијената са ХОБП води ка силазној спирали неактивности и предиспонира пацијенте за смањен квалитет живота, повећан број хоспитализација и морталитет (А, I).

### **Препорука 6.3.**

Потребно је спроводити имунизацију код оболелих од ХОБП. Имунизација против грипа може да смањи ризик од инфекција доњих респираторних путева које захтевају болничко лечење и повећавају број смртних исхода. Постоје докази да вакцинација против пнеумокока код ових особа смањује инфекције доњих дисајних путева. Особе са ХОБП треба да приме вакцине против COVID-19 јер је доказано да су оне веома ефикасне против инфекције вирусом SARS CoV-2 (Б, Ia).

### **Препорука 6.4.**

Лекари и други здравствени радници треба да примењују едукацију/давање савета и друге дидактичке приступе како би помогли пацијентима са ХОБП да уче и усвоје одрживе вештине управљања болешћу. Едукативне сесије могу бити индивидуалне и/или групне (Б, IIb).

#### **Препорука 6.5.**

Потребна је индивидуална процена пацијента са ХОБП пре започињања програма респираторне рехабилитације која се показала као најефикаснија терапијска стратегија за побољшање диспнеје, укупног квалитета живота и подношења напора. Рехабилитација се спроводи кроз мултикомпонентни програм који подразумева респираторну физиотерапију, физичко вежбање, едукацију, савете о исхрани и самосталне интервенције са циљем промене навика, физичке кондиције и психичког стања (Доказ А, I).

#### **Препорука 6.6.**

Оксигенотерапија је главни терапијски модалитет у IV стадијуму болести. Дуготрајна примена кисеоника (> 15 сати дневно) у кућним условима повећава преживљавање код пацијената са хроничном респираторном инсуфицијенцијом. Спроводи се помоћу кисеоничног концентратора, протоком кисеоника од 1-2 L/min, преко биназалне сонде (А, I).

#### **Препорука 6.7.**

Неинвазивна вентилација (НИВ) представља стандардну терапијску опцију за пацијенте са акутном егзацербацијом ХОБП и акутном хиперкапнијском респираторном инсуфицијенцијом. Такође, НИВ може да се користи и у стабилној фази тешке ХОБП (код пацијената са хиперкапнијом у будном стању ( $\text{PaCO}_2 > 7 \text{ kPa}$ , након 2-4 недеље од хоспитализације због АЕХОБП) и код пацијената са ХОБП и опструктивном апнејом у сну (тзв. *overlap syndrome*) (Б, IIa).

#### **Препорука 6.8.**

Код пацијената са хетерогеним или хомогеним емфиземом изначајном хиперинфлацијом која се не смањује упркос оптималној терапији и нези могу се разматрати хируршки или бронхоскопски начини смањења запремине плућа.

- Булектомија је хируршка ресекција велике буле која компримује суседно очувано плућно ткиво.
- Хируршка интервенција редукције волумена плућа (LVRS) побољшава преживљавање код пацијената са емфиземом горњих режњева.
- Трансплантација плућа се разматра код болесника са врло тешком ХОБП (IV стадијум) чији је BODE индекс већи од 5, имајући у виду и честе компликације ове интервенције.
- Ради смањења плућног волумена (ELVR) спроводе се различите интервентне бронхоскопске процедуре, и то стентови за премошћавање дисајних путева, ендобронхијалне једносмерне валвуле, заптивачи и технике термалне аблације (Б, IIa).

#### **Препорука 6.9.**

Палијативно збрињавање се спроводи у терминалној фази болесника са ХОБП са циљем редукције диспнеје и придружене анксиозности, као и оптимизованог ангажмана њихових породица (Б, IIb).

#### **Препорука 7.1.**

Главни циљ фармакотерапије је смањење учесталости и тежине акутне егзацербације ХОБП (АЕХОБП). Такође, фармаколошка терапија се користи са циљем да се ублаже симптоми и побољшају подношење физичког напора, квалитет живота и преживљавање (А, I).

**Препорука 7.2.**

Сваки терапијски режим за ХОБП треба да буде индивидуализован, усклађен са интензитетом симптома, учесталосту егзацербација, нежељеним ефектима, коморбидитетима, доступношћу и ценом лекова, као и одговором болесника на терапију и његовим жељама и могућностима примене различитих инхалатора (А, I).

**Препорука 7.3.**

Инхалациони пут примене бронходилататора има несумњиву предност. На сваком прегледу треба проверавати инхалациону технику примене лека (А, I).

**Препорука 7.4.**

Бронходилататори су главни медикаменти и користе се у сваком стадијуму ХОБП за отклањање или спречавање симптома у ХОБП јер смањују диспнеју, поправљају FEV1, смањују динамску хиперинфлацију, те побољшавају подношење физичког напора, поправљају квалитет живота, смањују употребу додатних лекова и смањују број егзацербација и морталитет (А, I).

**Препорука 7.5.**

Комбинација дугodelујућег антимукариника и дугodelујућег бета-2 агониста је пожељан избор за почетак лечења дугodelујућим бронходилататорима (А, I).

**Препорука 7.6.**

Код пацијената код којих је диспнеја упорна и поред примене једног дугodelујућег бронходилататора терапију треба повећати на два бронходилататора (А, I).

**Препорука 7.7.**

Комбинација бронходилататора се може применити у једном инхалатору или са више инхалатора, али је адхеренца знатно боља када се комбинација лекова даје у једном инхалатору (А, I).

**Препорука 7.8.**

Теофилин се препоручује само када дугodelујући инхалациони бронходилататори нису доступни (Б, IIb).

**Препорука 7.9.**

Не препоручује се дуготрајна антиинфламацијска монотерапија са ICS (А, I).

**Препорука 7.10.**

Комбинација LABA+ICS нема првенство у лечењу болесника са ХОБП. Комбинација LABA+LAMA+ICS се показала бољом од LABA+ICS када постоји индикација за примену ICS. Комбинација LABD и ICS са се може дати у једном или више инхалатора. У лечењу болесника са ХОБП који имају и карактеристике астме увек треба прописати ICS (А, I).

**Препорука 7.11.**

Додавање PDE4-инхибитора терапијском режиму са дугodelујућим бронходилататорима са/без ICS се може размотрити за пацијенте који имају тешку и веома тешку бронхоопструкцију, хронични бронхитис и честе егзацербације (Б, IIa).

**Препорука 7.12.**

Макролиди (посебно азитромицин) се могу разматрати за лечење бивших пушача са егзацербацијама ХОБП упркос одговарајућој терапији (Б, IIa).

### **Препорука 7.13.**

Примена статина и/или бета-блокатора се не препоручује за превенцију егзацербација ХОБП (А, III).

### **Препорука 7.14.**

У терапији болесника са ХОБП се примењују и друге фармаколошки активне супстанције, и то:

- Потребно је размотрити супституцију алфа-1 антитрипсина код болесника са емфиземом који имају тежак урођени дефицит алфа-1-АТ (Доказ Б, IIa).
- Не треба препоручивати антитусике (Ц, III).
- Болесницима са плућном хипертензијом узрокованом ХОБП не треба препоручивати лекове регистроване за примарну плућну хипертензију (Б, IIa).

### **Препорука 7.15.**

Приликом прописивања лекова за ХОБП предност се даје инхалационом путу примене лекова уз следеће препоруке:

- Веома су важни едукација и обука о техници примене уређаја за инхалацију лекова који се примењују инхалационим путем.
- Избор инхалатора зависи од његове доступности и цене, мишљења лекара, али и жеље пацијента и способности да га адекватно користи.
- Приликом прописивања инхалатора, потребно је да здравствени радник пружи усмена и писмена упутства за његову правилну примену, а пожељно је да тај здравствени радник демонстрира и правилну технику инхалације.
- Код болесника са ХОБП чији симптоми нису редуковани и поред прописивања оптималне инхалационе терапије потребно је проверити технику примене инхалатора и проценити адхеренцу (придржавање терапије).
- При свакој посети је потребно проверити да ли пацијент наставља да правилно користи инхалатор. Посебно је важно да се код болесника са ХОБП чији симптоми нису редуковани и поред прописивања оптималне инхалационе терапије провери техника примене инхалатора и процени адхеренца (придржавање терапије) (Б, IIa).

### **Препорука 8.1.**

Терапија током праћења пацијената лечених монотерапијом може да ескалира ка двојној бронходилатацији ако је пацијент симптоматичан и/или има егзацербације, као и уз додатак ICS ако је број еозинофила висок и/или ако постоје честе егзацербације (А, I).

### **Препорука 9.1.**

Егзацербација ХОБП се дефинише као догађај који карактерише погоршање диспнеје и/или кашаљ и експекторација спутума који траје < 14 дана (Б, IIa).

### **Препорука 9.2.**

Егзацербације ХОБП су углавном узроковане вирусним респираторним инфекцијама, иако бактеријске инфекције и фактори животне средине, као што је загађење амбијенталног ваздуха, такође могу поспешити и/или погоршати стање током ових догађаја (А, I).

### *Препорука 9.3.*

Кључне тачке у збрињавању егзацербације ХОБП су: (А)

- Краткоделујући бронходилататори се препоручују као иницијални бронходилататори.
- Системски кортикостероиди могу утицати на побољшање плућне функције, оксигенацију и скраћење времена опоравка и трајања хоспитализације. Уобичајено трајање терапије не би требало да буде дуже од пет дана.
- Антибиотици, када су индиковани, могу скратити време опоравка, умањити ризик од раног релапса, неуспеха лечења и трајања хоспитализације. Уобичајено трајање терапије је пет дана.
- Неинвазивна механичка вентилација би требало да буде први режим вентилације који се примењује код пацијената са ХОБП и акутном респираторном инсуфицијенцијом који немају апсолутне контраиндикације, јер поправља гасну размену, смањује дисајни замор и потребу за интубацијом, скраћује време хоспитализације и побољшава преживљавање (Б, IIа).

### *Препорука 10.1.*

Коморбидне болести су присутне у свим стадијумима болести, и то код 20% до 81% болесника са ХОБП. Коморбидитети значајно утичу на тежину клиничке слике и еволуцију ХОБП јер утичу на избор лекова који се могу употребити за лечење ХОБП, повећавају број хоспитализација и морталитет и имају битан утицај на квалитет живота оболелих (А, I). Стога је потребно што раније открити коморбидна стања и започети њихово лечење.

### *Препорука 10.2.*

Најчешћи коморбидитети код болесника са ХОБП су кардиоваскуларне болести (коронарна болест, срчана инсуфицијенција, артеријска хипертензија), остеопороза, карцином плућа, депресија, метаболички синдром и дијабетес, гојазност, неухрањеност, опструктивна апнеја у сну, скелетна дисфункција мишића, анемија, итд) (Б, Ia).

# I ДЕФИНИЦИЈА И УВОД

## Препорука 1.1.

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је обољење које настаје услед патолошких промена у дисајним путевима и/или алвеолама (емфизем), са последичном перзистентном, обично прогресивном бронхоопструкцијом (А, IIа). ХОБП настаје услед сложених, кумулативних и динамичних интеракција гена домаћина и срединског окружења, које могу оштетити плућа и/или променити њихов нормалан развој или процесе старења.

## 1. Дефиниција

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП) је обољење које настаје услед патолошких промена у дисајним путевима (бронхитис, бронхиолитис) и/или алвеолама (емфизем) са последичном перзистентном, обично прогресивном бронхоопструкцијом. Карактерише се хроничним респираторним симптомима (диспнеја, кашаљ, производња спутума и/или егзацербације). Хронична опструктивна болест плућа настаје услед абнормалности дисајних путева (бронхитис, бронхиолитис) и/или алвеола (емфизем), које узрокују перзистентну, често прогресивну, бронхоопструкцију. (1).

## 2. Епидемиологија

Хронична опструктивна болест плућа је међу водећим узроцима оболевања и умирања људи широм света, са економским и друштвеним оптерећењем које је у порасту (2, 3), а преваленција, морбидитет и морталитет од ХОБП варирају од земље до земље. (4, 5) Мерено годинама живота коригованим у односу на неспособност (*Disability-Adjusted Life Years, DALY*), ХОБП је 2019. са вредношћу DALY од 4,1% била девети по реду узрок оптерећења становника у свету, односно са вредношћу DALY од 3,1% представљала десети по реду узрок оптерећења становника Србије најчешћим болестима. (3)

Преваленција ХОБП је често резултат кумулативне вишедеценијске изложености различитим факторима ризика – пушењу дувана и загађењу ваздуха на отвореном, на радним местима и у домаћинствима. (6) Већина националних података показује да мање од 6% одрасле популације има евидентирану ХОБП (4-7), док је укупна преваленција ХОБП била у распону од 7,8% у Мексико Ситију (Мексико) до 19,7% у Монтевидеу (Уругвај). Здравствени системи широм света често наводе мањи број оболелих од ХОБП, што је узроковано непотпуним пријављивањем болести и великим бројем пацијената који се никада није јавио лекару због својих тегоба. Истраживање здравља становништва Србије из 2019. показало је да је 3,5% становништва Србије старо 15 и више година информисано од свог лекара да има дијагнозу ХОБП. (15) Резултати епидемиолошког истраживања су показали да 21,6% одраслих Београђана има симптоме хроничног бронхитиса. (16)

Бројне метаанализе (7-10) показале су да је преваленција ХОБП знатно већа код пушача и бивших пушача у односу на непушаче, код особа старијих 40 година у односу на млађе узрасте и код мушкараца у односу на жене. Због све веће учесталости пушења у економски неразвијеним земљама и старења становништва у земљама са високим дохотком, очекује се да ће преваленција ХОБП у наредном периоду порасти (15), а висока је и код особа које никад нису пушиле (3%-11%). (4-7) Обимним међународним епидемиолошким студијама (7, 11-13) укупна глобална преваленција ХОБП међу људима старијим од 40 година процењена је на 10,3%. Од 2001. до 2019. у појединим земљама Европске уније евидентирано је повећање преваленције ХОБП код жена и њено смањење код мушкараца.

Са 3,3 милиона смртних случајева у 2019. (нестандардизована стопа смртности од 42/100.000 становника), ХОБП је са уделом од 5,8% у свим узроцима смрти била трећи по реду узрок смрти широм света. (3, 5) Исти извор процењује се да ће 5,4 милиона људи у свету умрети од ХОБП до 2060. године. (17) Након болести срца и крвних судова, малигних тумора, повреда и дијабетеса, ХОБП је била узрок смрти код 2,2% умрлих, односно пети по реду узрок умирања у Србији. Просечна нестандардизована стопа морталитета од ХОБП у Србији у наведеној години износила је 34,2/100.000 становника (18) и била је виша међу мушкарцима (40,2/100.000) него женама (28,5/100.000). Као и у свету, стопе морталитета од ХОБП у Србији расле су са узрастом и њихове највише вредности евидентирани су код особа старијих од 65 година. (18)

Највише стопе морталитета од ХОБП (19) забележене су у Данској (34,5/100.000), Уједињеном Краљевству (31,6/100.000) и Кипру (29,6/100.000), а најниже у балтичким земљама – Летонији (10,1/100.000), Естонији (10,4/100.000) и Литванији (13,8/100.000). Са стандардизованом стопом морталитета од 18,7/100.000 становника у 2019, Србија се налазила у групи земаља Европе са просечним вредностима стопа умирања од ХОБП. (19)

Хронична опструктивна болест плућа је повезана са значајним економским оптерећењем. Што је болест тежа, то су и трошкови већи, како директни тако и индиректни.

### 3. Фактори ризика

#### *Препорука 1.2.*

Главни узроци из животне средине који доводе до ХОБП су пушење дувана и удисање токсичних честица и гасова из загађеног ваздуха из домаћинства и спољне средине, али и други фактори животне средине и домаћина (А). Најважнији генетски фактор ризика за ХОБП су мутације гена SERPINA1, које јесу ретке али доводе до недостатка алфа-1 антитрипсина (алфа-1-АТ) (А, I).

Узрочни фактори одговорни за настанак ХОБП су бројни. Ово обољење настаје као резултат сложених, кумулативних и динамичних интеракција гена домаћина и срединског окружења које се дешавају током живота појединца и које могу оштетити плућа и/или променити њихов нормалан развој или процесе старења. (20, 21) Главни узроци из животне средине који доводе до ХОБП су пушење дувана и удисање токсичних честица и гасова из загађеног ваздуха из животне средине. (20) Пушење других типова дувана (нпр. луле, цигаре, нарбиле, марихуана, електронске цигарете), као и пасивно излагање дуванском диму, могу да допринесу настанку дисајних тегоба.

Пушачи цигарета имају већу преваленцију респираторних симптома и абнормалности плућне функције и већу годишњу смртности од ХОБП од непушача. (20) Ипак, мање од половине тешких пушача развија ХОБП (21), јер се процењује да је половина свих случајева ХОБП у свету последица других фактора ризика који се не могу довести у везу са пушењем дувана. Генетика модификује ризик за настанак ХОБП код пушача, али могу бити укључени и други фактори ризика, као што су опште друштвено окружење, изложеност факторима радне и животне средине, социоекономски статус, дужи животни век и други. (22) Пасивно излагање диму цигарета такође може да допринесе развоју ХОБП. (23) Пушење током трудноће представља ризик за фетус, мењајући раст и развој плућа у материци. (24)

Коришћење биомасе и угља као главних извора енергије за кување, грејање и друге потребе домаћинства повећава ризик да особа оболи од ХОБП. (25)

Професионална изложеност органској и неорганској прашини, хемијским агенсима и испарењима такође представља фактор ризика за настанак ХОБП. Појединци који су изложени инхалацији високих доза прашине и пестицида (нпр. вајари, баштовани, радници у складиштима) имају већу учесталост респираторних симптома, бронхоопструкције и ХОБП. (26, 27,28)

Лош квалитет ваздуха у затвореном и отвореном простору карактерише се дуготрајним присуством честица ПМ<sub>2,5</sub>, озона, оксида азота или сумпора, тешких метала и других гасова стаклене баште. Он је одговоран за приближно 50% ризика који се може довести у везу са ХОБП широм света, нарочито у земљама ниског и средњег дохотка. (29)

Фактори домаћина, укључујући абнормални развој плућа и убрзано старење плућа, такође могу допринети развоју ХОБП. Једини генетски фактори ризика за ХОБП који су до сада идентификовани су мутације гена SERPINA1, које доводе до наследног недостатка алфа-1 антитрипсина (alpha-1-AT), главног циркулишућег инхибитора серинских протеаза. (30) До сада је описано више од 90 фенотипски различитих варијанти алфа-1-AT, а најчешће алелске варијанте су означене као: M, S и Z. Алели M1, M2 и M3 представљају нормалне варијанте, а алели S и Z узрокују снижену концентрацију алфа-1-AT у серуму и последични протеолитички стрес у плућима. Урођени дефицит алфа-1-AT се наслеђује аутозомно рецесивно, а испољава емфиземом и дисфункцијом јетре. Идентификоване су и стотине генетских варијанти повезаних са смањеном функцијом плућа и ризиком од ХОБП, укључујући гене (31,32) који кодирају матрикс металопротеиназу 12, глутатион S-трансферазу и алфа-никотински ацетилхолински рецептор, али величина њиховог појединачног ефекта је мала.

Узраст се често наводи као фактор ризика за ХОБП јер постоји физиолошки пад функције плућа са годинама живота. (33) По рођењу, плућа нису у потпуности развијена, а расту и сазревају до између 20. и 25. године, када функција плућа достиже свој врхунац. Код пацијената са ХОБП постоје докази за убрзано старење плућа. Бронхијална хиперреактивност је такође генетски детерминисана, а може бити фактор ризика за ХОБП. (34) Такође, обољења као што су астма и хронични бронхитис могу бити фактор ризика за развој хроничне бронхоопструкције и ХОБП. Тако, одрасли са дијагнозом астме имају 12 пута већи ризик да добију ХОБП у односу на одрасле особе које немају астму (35), а хронични бронхитис без ограничења протока ваздуха представља рани маркер за подложност дугорочном ризику од ХОБП и смртност од свих узрока код одраслих особа млађих од 50 година. (36)

Хронична бронхијална инфекција, туберкулоза и инфекција вирусом ХИВ фактори су ризика за настанак ХОБП. (37)

Нижи социоекономски статус повезан је са повећаним ризиком од развоја ХОБП. (38) Међутим, и даље је нејасно да ли овај образац одражава изложеност загађивачима из ваздуха у домаћинству и на отвореном, лошу исхрану и подложност инфекцијама и другим факторима повезаним са сиромаштвом.



## Литература:

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914087>)
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17132052>)
3. IHME, Global Burden of Disease, 2022 (доступно на: <https://ourworldindata.org/burden-of-disease#the-disease-burden-from-non-communicable-diseases>)
4. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2023, 2024, Report 2024. (доступно на: <https://goldcopd.org/2024-gold-report>)
5. World Health Organization. The Global Health Observatory, Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [приступљено у октобру 2022]. (доступно на: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.)
6. Adeloye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 447-58. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279265>)
7. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1507-14. (доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953270>)
8. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, et al. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; 25(1): 47-57. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919925>)
9. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310554>)
10. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London, Oct 2022. (доступно на: <http://www.boldstudy.org>)
11. Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(11): 1353-65. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171069>)
12. Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I, et al. COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151981. (доступно на: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371>)
13. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, et al. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med* 2022; 22(1): 289. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902833>)
14. Милић Н, Станисављевић Д, Крстић М. Истраживање здравља становништва Србије 2019. године, Републички завод за статистику, Београд, 2021. (доступно на: <https://publikacije.stat.gov.rs/G2021/pdf/G20216003.pdf>)
15. Milenković B, Mitić-Milikić M, Rebić P, Vukcević M, Dudvarski-Ilić A, Nagorni-Obradović L, Lazić Z, Bosnjak-Petrović V. Asthma and chronic bronchitis symptoms among adult population of Belgrade. *Srp Arh Celok Lek*. 2011 Mar-Apr;139(3-4):149-54.
16. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, (доступно на: <https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060>)

17. Miljus D. Non-communicable diseases. In: Jovanovic V, Ivanovic I, Krstic M, Medarevic A, editors. Health Statistical Yearbook of Republic of Serbia 2022. Beograd: Institute of Public Health of Serbia; 2022. p. 422–442. (доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2021a.pdf>)
18. Marshall DC, Omari OA, Goodall R, Shalhoub J, Adcock IA, Chung KF, Saliccioli JD. Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: an observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med.* 2022 Jul 28;22(1):289. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902833>)
19. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 512-24.(доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427533>)
20. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 497-511. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427530>)
21. Bardsen T, Roksund OD, Benestad MR, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* 2022; 77(8): 790-8. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410959>)
22. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751-7. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765524>)
23. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 977-83. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7663813>)
24. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(3): 408-21. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26024348>)
25. Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bultmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021; 76(8): 790- 7. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33653936>)
26. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J* 2019; 54(1): 1900186 (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31248951>)
27. 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(5): 787-97 (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12598220>)
28. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare—Viz Hub. 2022.(доступно на: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>)
29. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36 (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978931>)
30. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361(27): 2599-608. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20018959>)
31. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019; 95(1): 53-62. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29704242/>)
32. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; 135(1): 173-80 (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136405/>)

33. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 485-96. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35427534>)
34. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1): 59-65. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15249443>)
35. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64(10): 894-900. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19581277>)
36. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(11):1842-7. (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666811>)
37. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 49(6). (доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572124/>)

## II. ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА ХОБП

### Препорука 2.1.

Патолошке промене у ХОБП обухватају хронични опструктивни бронхиолитис и емфизем. Услед ових патолошких промена настаје бронхоопструкција (Б, IIa).

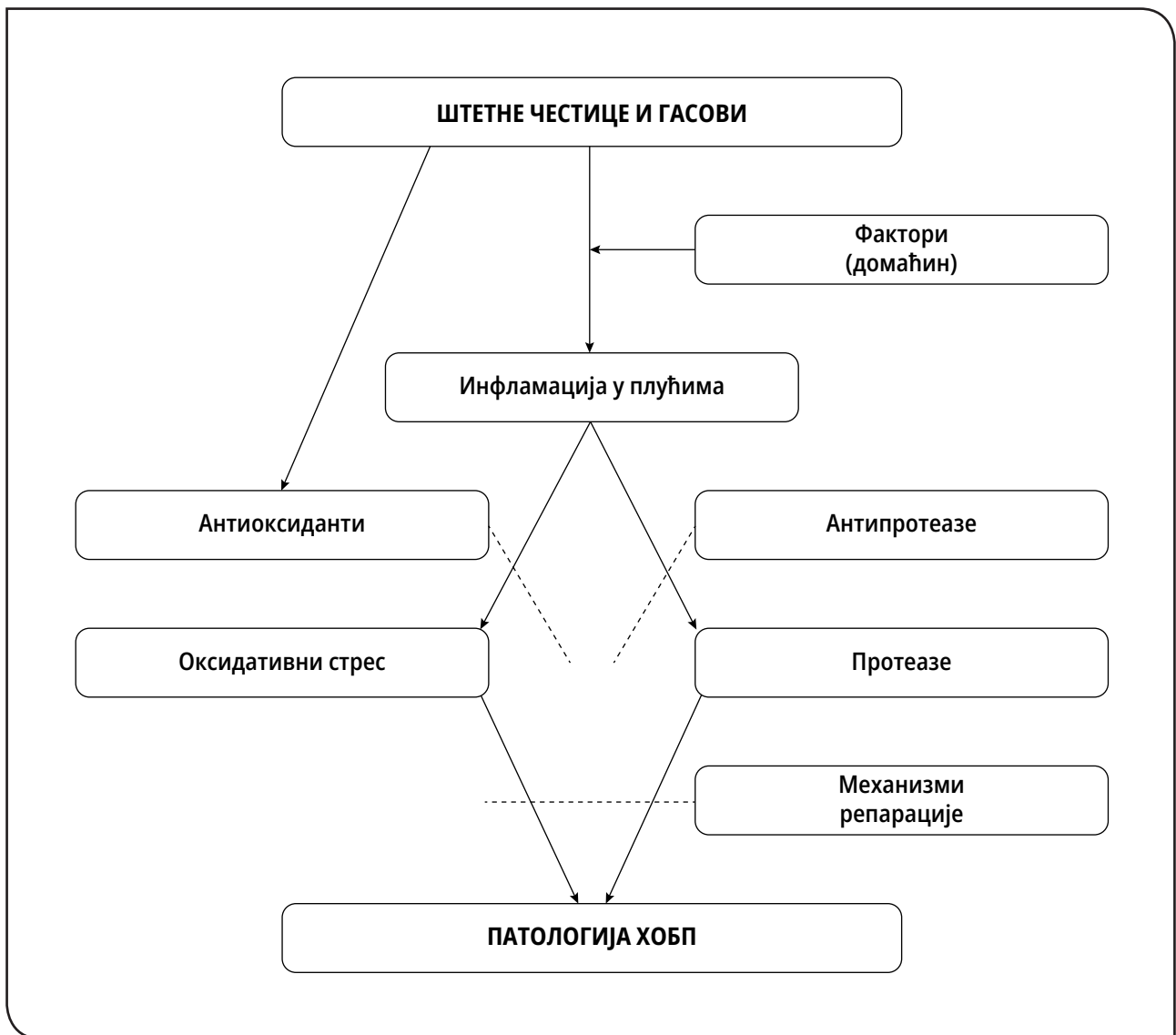
Хронична опструктивна болест плућа настаје услед сложених интеракција генетичких и фактора средине, а због дуготрајног деловања фактора ризика из спољне средине и организма (Табела 1). Пушење цигарета је главни фактор ризика за ХОБП јер је иницијални покретач оксидативног стреса и инфламаторног одговора.

Табела 1. Фактори ризика за развој хроничне опструктивне болести плућа

На страни домаћина	<ul style="list-style-type: none"><li>генетички фактори</li><li>астма / хронични бронхитис / бронхијална хиперреактивност</li><li>абнормални развој / брзо старење плућа</li><li>старија животна доб</li><li>хронична бронхијална инфекција</li></ul>
Из спољне средине	<ul style="list-style-type: none"><li>пушење (активно и пасивно)</li><li>прашина и хемикалије радног места</li><li>аерозагађење на отвореном и у затвореном простору</li><li>социоекономско стање</li></ul>

Патолошке промене код оболелих од ХОБП обухватају хронични опструктивни бронхиолитис са фиброзом и опструкцијом малих дисајних путева, као и емфизем са деструкцијом паренхима плућа и увећањем ваздушних простора, губитком еластичности и затварањем малих дисајних путева. (1) Услед ових патолошких промена настају: бронхоопструкција, тзв. *air trapping* и хиперинфлација (прво динамска, а са развојем болести и статичка). Хистопатолошка истраживања су указала на постојање патолошких промена у четири одељка респираторног тракта оболелих од ХОБП, и то у периферним и централним дисајним путевима, плућном паренхиму и крвним судовима плућа. (2) Абнормалан инфламацијски процес доминира у периферним дисајним путевима (бронхиолама) и плућном паренхиму, а доликује се повећаним бројем макрофага, CD8+ лимфоцита и неутрофилних леукоцита, некада и формирањем лимфоидних фоликула или фиброзом са опструкцијом. Отварање бронха може бити ограничено због повећаног таложења колагена на спољној страни малих дисајних путева. У слузници великих дисајних путева су присутни: хиперплазија слузних жлезда, сквамозна метаплазија епитела и хронична инфламација. Зидови плућних артериола су задебљани и ремоделовани.

Патогенеза ХОБП је веома комплексна и недовољно разјашњена (Табела 2), а подразумева инфламацију, неравнотежу између оксиданата и антиоксиданата, неравнотежу између протеаза и антипротеаза, као и поремећај мукоцилијарног клиренса. (2) Фактори ризика за ХОБП покрећу хроничну инфламацију која узрокује фиксирано сужење малих дисајних путева и деструкцију алвеола, а често су повезани са системском инфламацијом. Екссесивном инфламацијском одговору доприносе оксидативни стрес и превага антипротеаза над протеазама. (1)



Слика 1. Патогенеза ХОБП

### Литература:

1. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2023, 2024, Report 2024. (доступно на: <https://goldcopd.org/2024-gold-report>)
2. Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, Llic A, Ivanisevic J. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. Respir Med. 2011 Oct;105 Suppl 1:S31-7.

### III. ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ХОБП

#### Препорука 3.1.

Дијагноза ХОБП се поставља на основу непотпуно реверзибилне бронхоопструкције (опструкције протоку ваздуха) измерене постбронходилататорном спирометријом (тј.  $FEV_1/FVC < 0.7$ ) (А, I).

#### Препорука 3.2.

Неке особе имају респираторне симптоме и/или структурна оштећења плућа (нпр. емфизем) и/или физиолошке абнормалности (нпр. смањен  $FEV_1$ , задржавање ваздуха у плућима, хиперинфлацију, смањен капацитет плућа за дифузију и/или брзо смањење  $FEV_1$ ) иако имају нормалне резултате спирометрије ( $FEV_1/FVC \geq 0.7$  након бронходилататора). Оне су изложене ризику од развоја бронхоопструкције (А, I).

#### Препорука 3.3.

Процена ризика од настанка егзацербације се заснива на познавању броја егзацербација ХОБП у последњих годину дана (две или више егзацербација за годину дана указује на ризик од новог погоршања болести) и интензитета симптома. Група експерата је предложила поделу болесника на групе (А, Б, И Е) у односу на интензитет симптома и учесталост егзацербација (Б, IIа).

Дијагноза ХОБП се поставља на основу података из анамнезе о изложености факторима ризика, постојању симптома и спирометријској потврди бронхоопструкције.

#### 1. Симптоми

Симптоми ХОБП се постепено испољавају јер се патофизиолошке промене споро развијају. На жалост, болест се не дијагностикује у свим стадијумима јер се многи пацијенти јављају изабраном лекару тек када имају изражене тегобе и изгубе 50% плућне функције.

На постојање ХОБП код особа која је била изложена факторима ризика или има позитивну анамнезу указују диспнеја, хронични кашаљ и хронично стварање спутума. Диспнеја је главни симптомове болести: прогресивна је, перзистентна и погоршава се при физичком напрезању и респираторној инфекцији. (1) Хронични кашаљ је најчешће свакодневан и непродуктиван, али може бити интермитентан и продуктиван. Хронично стварање спутума, односно било која хиперпродукција спутума, може да укаже на ХОБП, али не морају да постоје код сваког болесника. (2) Додатни симптоми су: стезање у грудима, „свирање“ у грудима, хемоптизије, мршављење, депресивност и осећај умора.

Болесници у почетку не обраћају пажњу на симптоме болести који се постепено развијају јер их приписују нормалним последицама пушења цигарета или слабој физичкој кондицији. Обично се јављају лекару тек у случају егзацербације болести или када диспнеја и кашаљ поремете квалитет свакодневног живота, а тада је болест већ узела маха.

## 2. Објективни преглед

Прегледом болесника се најчешће не налазе знаци болести. Ипак, са напредовањем болести, следећи знаци бронхоопструкције, хиперинфлације, респирацијске инсуфицијенције и хроничног плућног срца се могу наћи:

- инспекцијом: централна цијаноза, бачваст торакс, тахипнеја, коришћење помоћних дисајних мишића, издисање кроз стиснуте усне, отоци потколеница;
- палпацијом: врх срца је померен ка ксифоидном наставку, спуштена јетра, тестасти едеми потколеница;
- аускултацијом: продужен експиријум, ослабљен дисајни шум, звиждуци и пукоти.

## 3. Спирометрија

Спирометрија је неинвазивна метода мерења плућне функције којом се могу мерити статички и динамички волумени и капацитети. Инспиријумски витални капацитет (IVC или VC) представља максималну количину ваздуха која може да се издува из плућа после пуног удаха. Форсирани витални капацитет (FVC) представља запремину ваздуха која се форсираним експиријумом издува из плућа до краја, после максималног инспиријума. Форсирани експиријумски волумен у првој секунди ( $FEV_1$ ) представља запремину ваздуха која се издува из плућа у првој секунди форсираног експиријума, а вршни експиријумски проток (PEF) максимални проток ваздуха током маневра форсираног експиријума.

Златни стандард за постављање дијагнозе ХОБП је потврда постојања спирометријски верификоване бронхоопструкције ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) која се након бронходилататора не мења или се минимално мења. (1) Спирометрија је потребна како за процену тежине болести, тако и за процену одговора на примењену терапију. Тежина болести се процењује на основу постбронходилатацијске вредности  $FEV_1$  (Табела 2).

Додатним испитивањем плућне функције се код болесника са ХОБП могу открити следеће појаве: колапсни облик кривуље проток-волумен,  $FEV_1$  мањи од 80%; повећан торакални гасни волумен (TGV или ITGV), резидуални волумен (RV), отпори дисајних путева (Raw); смањен трансфер фактор (DLCO) и коефицијент дифузије плућа за угљен-моноксид (КСО). (3)

Табела 2. Класификација тежине ХОБП на основу постбронходилатацијске вредности  $FEV_1$

Стадијум ХОБП	Постбронходилатацијски $FEV_1$
I – Лака ХОБП	$FEV_1 \geq 80\%$
II – Умерено тешка ХОБП	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
III – Тешка ХОБП	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
IV – Веома тешка ХОБП	$30\% < FEV_1$

Постбронходилатацијска спирометрија -  $FEV_1/FVC < 70\%$

Неке особе имају респираторне симптоме и/или структурна оштећења плућа (нпр. емфизем) и/или физиолошке абнормалности (нпр. смањен  $FEV_1$ , задржавање ваздуха у плућима, хиперинфлацију, смањен капацитет плућа за дифузију и /или брзо смањење  $FEV_1$ ) иако имају нормалне резултате спирометрије ( $FEV_1/FVC \geq 0.7$  након бронходилататора). За ово стање уведен је термин „Pre-COPD”. За особе које су изложене ризику од развоја бронхоопструкције уведен је термин „PRISm” (*Preserved Ratio Impaired Spirometry* односно „очуван однос код поремећене спирометрије”) јер имају нормалан однос  $FEV_1/FVC$  и абнормалну спирометрију.

Мерење респирацијских гасова у артеријској крви је предвиђено само за болеснике који имају  $FEV_1$  мањи од 50% предвиђене вредности, или објективне знаке респирацијске инсуфицијенције, или сатурацију мању од 94% при дисању атмосферског ваздуха.

#### 4. Допунска испитивања

Повећан број еозинофилних леукоцита у периферној крви указује на повољан ефекат инхалацијских кортикостероида, као и на повећан ризик од егзацербације ХОБП.

Радиографски налаз је најчешће нормалан код болесника са ХОБП. Стога стандардна РА радиографија грудног коша није неопходна за постављање дијагнозе ХОБП, али је неопходна уколико се разматра истовремено постојање других болести (бронхиектазије, карцином итд). Радиографски знаци који указују на ову болест су: паралелне линеарне сенке које ограничавају светлину бронха (тзв. *tram lines*), задебљали прстен орторендгенски погођеног сегментног или субсегментног бронха у парахилусном делу, редукција периферне васкулатуре плућа, редукована васкуларна шара, заравњене и спуштене дијафрагме, хоризонтално положена ребра, емфиземске буле, проширене гране плућне артерије и повећан ретростернални простор на профилној радиографији плућа.

Компјутеризована томографија (СТ) плућа се не изводи рутински већ само са циљем процене и потврде постојања друге болести. Овом методом се могу проценити тежина емфизема и диференцирати различите врсте емфизема, као и открити промене на коронарним артеријама, аорти, плућним артеријама, итд. Додатним програмима за СТ се може одредити густина ткива плућа јер на снижену густину плућа указује вредност мања од -950 HU. (4)

Ниво  $\alpha$ -1 АТ у серуму треба мерити код болесника са ХОБП млађих од 45 година који имају позитивну породичну анамнезу. Концентрација алфа-1-АТ у серуму испод 15–20% нормале указује на хомозиготну дефицијенцију.

#### 5. Процена тежине болести и ризика за егзацербацију

Индикације за прописивање фармаколошких мера лечења, као и процена њихове ефикасности, могу се проценити следећим објективним и субјективним показатељима:

- a) спирометријом, односно постбронходилатацијске вредности  $FEV_1$ ,
- b) пређеном дистанцом (шестоминутни тест ходањем – 6MWD), (5)
- c) интензитетом диспнеје процењене различитим скалама (индекси BDI/TDI, визуелан аналогна скала – VAS или Боргова скала), (6)
- d) збиром симптома (*COPD Assessment Test*, CAT), (7)
- e) учесталосту егзацербација.



Процена ризика од настанка егзацербације се заснива на познавању броја егзацербација ХОБП у последњих годину дана (две или више егзацербација за годину дана указују на ризик од новог погоршања болести) и интензитета симптома. Група експерата GOLD предлаже класификацију на три групе пацијената, као што је приказано на Слици 2:

- a) група А – пацијенти који имају мањи интензитет диспнеје/симптома, а имали су највише једну амбулантно лечену егзацербацију ХОБП,
- b) група Б – пацијенти који имају већи интензитет диспнеје/симптома, а имали су највише једну амбулантно лечену егзацербацију ХОБП,
- c) група Е – пацијенти који су имали две или више амбулантно лечене егзацербације или бар једну хоспитално лечену егзацербацију ХОБП, без обзира на интензитет диспнеје/симптома. (1)

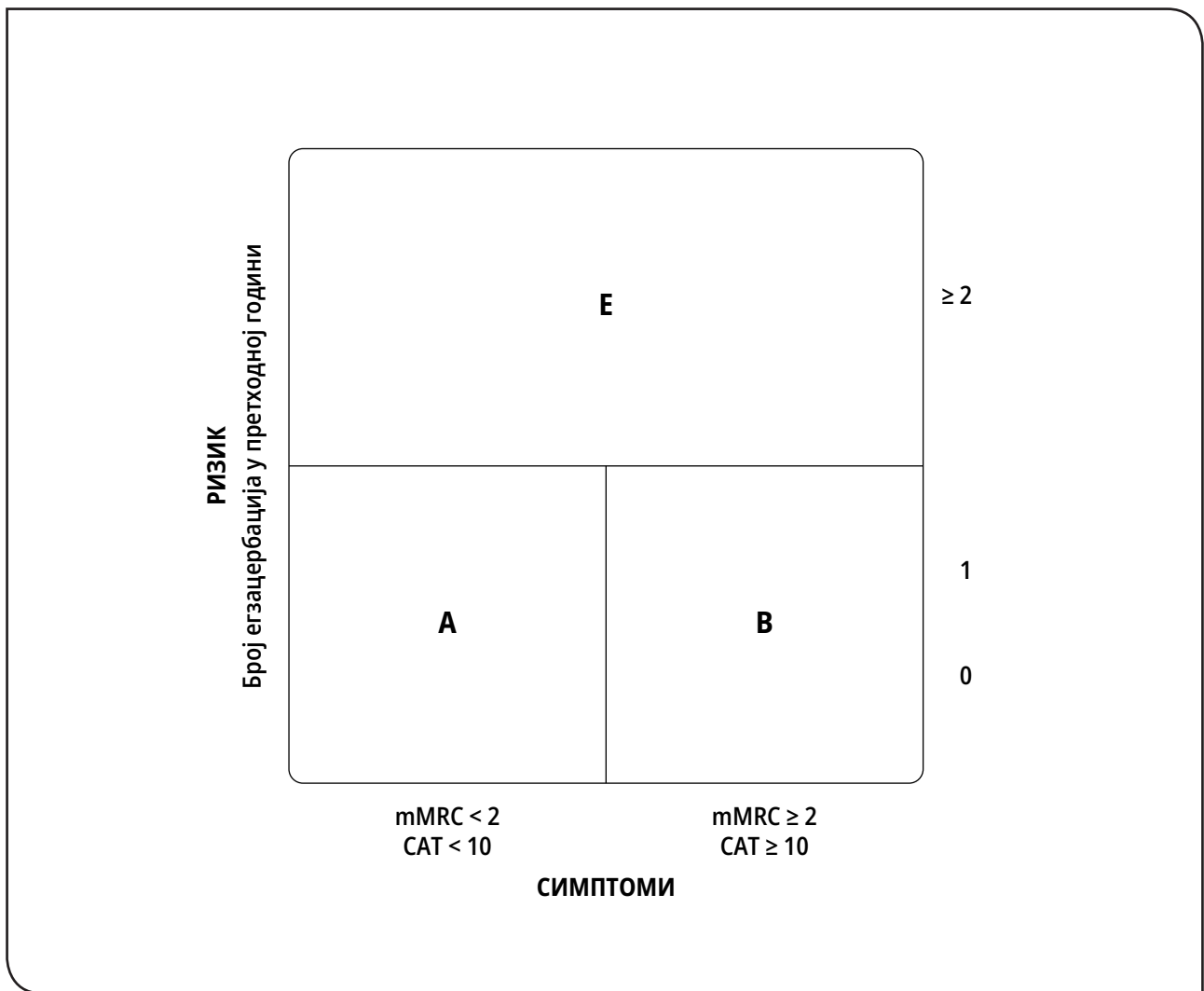
Приликом планирања терапије је пожељно проценити фенотип ХОБП. Од свих фенотипова ХОБП који се описују, следећа четири су повезана са прогнозом и терапијским одговором:

- a) фенотип са честим егзацербацијама ХОБП – има најмање 2 егзацербације за годину дана, а повољно реагује на додавање инхалационих кортикостероида на дугodelујуће брнходилататоре;
- b) фенотип са преклапањем ХОБП и астме– има повећану варијабилност протока ваздуха кроз дисајне путеве и делом реверзибилну бронхоопструкцију, а повољно реагује на инхалационе кортикостероиде уз бронходилататоре;
- c) фенотип емфизема – има хиперинфлацију а слаб терапијски одговор на инхалационе кортикостероиде; прописује се индивидуализована терапија заснована на дугodelујућим бронходилататорима и рехабилитацији;
- d) фенотип хроничног бронхитиса – има изражену продукцију секрета, честе су инфективне егзацербације чијим понављањем постоји могућност развоја бронхиектазија које погоршавају клиничку презентацију.

У истраживању које је обухватило болеснике са ХОБП из десет земаља централне и источне Европе утврђено је да је најчешћи фенотип без егзацербација. (8)

Већ приликом постављања дијагнозе ХОБП је веома важно испитати постојање других придружених болести које могу додатно угрозити целокупно здравље болесника. Коморбидитет код болесника са ХОБП је често повезан са системским последицама које повећавају тежину болести и морбидитет, а настају услед системске инфламације, ткивне хипоксије и оксидативног стреса. Коморбидне болести у великој мери утичу на тежину клиничке слике и на еволуцију ХОБП јер повећавају број хоспитализација и морталитет, утичу на избор лекова који се могу употребити за лечење ХОБП, значајно утичу на квалитет оболелих, пораст броја хоспитализација и морталитет.

Комбинација коморбидитета још више погоршава ризик од неповољног тока болести. Стога је код болесника оболелих од ХОБП потребно да се брижљиво евалуирају и адекватно лече коморбидне болести (Табела 3), које су најчешће обољења кардиоваскуларног система.



Слика 2. Класификација болесника са ХОБП у терапијске групе

Табела 3. Коморбидитети код болесника са ХОБП

Коморбидитети	
- Кахексија	- Бронхогени карцином
- Хронична срчана инсуфицијенција	- Плућна хипертензија
- Артеријска хипертензија	- Депресивност
- Коронарна болест	- Слабост скелетне мускулатуре
- Дијабетес	- Обструктивна слип апнеја
- Метаболички синдром	- Нормоцитна анемија
- Остеопороза	- Плућне инфекције

## Литература:

1. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, Godtfredsen NS, van der Molen T, Löfdahl CG, Padullés L, Ribera A. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014 Oct 21;15(1):122. doi: 10.1186/s12931-014-0122-1. PMID: 25331383; PMCID: PMC4220061.
2. Milenković B. Hronična opstruktivna bolest pluća. Keser D, Ljuca F, et al. Eds. *Plućne bolesti.* Univerzitet u Tuzli 2012, Tuzla. 83-100.
3. Farkhooy A, Janson C, Arnardóttir RH, Malinovschi A, Emtner M, Hedenström H. Impaired carbon monoxide diffusing capacity is the strongest predictor of exercise intolerance in COPD. *COPD.* 2013;10(2):180-5.
4. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N, Galbán CJ, Hatt C, Meldrum CA, Dass C, Tanabe N, Reddy RM, Lagstein A, Ross BD, Labaki WW, Murray S, Meng X, Curtis JL, Hackett TL, Kazerooni EA, Criner GJ, Hogg JC, Han MK. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Sep 1;200(5):575-581.
5. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest.* 2020 Mar;157(3):603-611.
6. Afroz N, Gutzwiller FS, Mackay AJ, Naujoks C, Patalano F, Kostikas K. Patient-Reported Outcomes (PROs) in COPD Clinical Trials: Trends and Gaps. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Jul 23;15:1789-1800.
7. Milenković B, Dimić Janjić S, Kotur-Stevuljević J, Kopitović I, Janković J, Stjepanović M, Vukoja M, Ristić S, Davičević-Elez Ž. Validation of Serbian version of chronic obstructive pulmonary disease assessment test. *Vojnosanit Pregl* 2020; 77(3): 294–299.
8. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, Tkacova R, Somfay A, Zykov K, Tudoric N, Kostov K, Zbozinkova Z, Svancara J, Sorli J, Krams A, Miravittles M, Valipour A. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J.* 2017 May 11;49(5):1601446. doi: 10.1183/13993003.01446-2016. PMID: 28495687; PMCID: PMC5460642.

## IV. ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА ХОБП

### Препорука 4.1.

По својим симптомима ХОБП може подсећати на неколико различитих стања и болести (астму, срчану инсуфицијенцију, карцином плућа, бронхиектазије, итд.) (Б, IIa).

Велики проблем у диференцијалној дијагностици ХОБП представља њена сличност у клиничкој слици са другим болестима, како плућним тако и ванплућним. По својим симптомима ХОБП може подсећати на неколико различитих стања и болести, а најчешћа од њих су приказана у Табели 4. У Табели 5 су наведени могући узроци кашља код болесника чији је рендгенограм грудног коша углавном нормалан. Детаљна анамнеза о изложености факторима ризика за ХОБП може помоћи у разликовању болести које личе на ХОБП. Такође су значајни подаци из личне анамнезе о честим инфекцијама у детињству, леченој астми, алергијама, синуситису, туберкулози, као и породична анамнеза позитивна за хроничне плућне болести. Чак и АКО поставимо дијагнозу ХОБП, то не искључује и постојање другог хроничног поремећаја, због честе удружености ХОБП у различитим стадијумима са другим коморбидитетима. (1)

Табела 4. ХОБП и диференцијално дијагностичке дилеме

Дијагноза	Главне типичне карактеристике
ХОБП	<ul style="list-style-type: none"><li>– симптоми споро напредују,</li><li>– оболели су најчешће пушачи или постоје други фактори ризика за ХОБП, симптоми постепено прогредирају, пушење и аерозагађење, професионално обољење.</li></ul>
Астма	<ul style="list-style-type: none"><li>– симптоми у нападима,</li><li>– симптоми варирају током дана,</li><li>– симптоми су чешћи у детињству и млађем животном добу,</li><li>– атопијска конституција,</li><li>– појава ноћних симптома,</li><li>– алергијски ринитис, синуситис, екцем,</li><li>– оболели су углавном непушачи.</li></ul>
Срчана инсуфицијенција	<ul style="list-style-type: none"><li>– на рендгенограму торакса могу постојати увећана срчано-судовна сенка, стазне промене,</li><li>– спиromетрија најчешће не указује на опструкцију дисајних путева,</li><li>– рестрикцијска инсуфицијенција вентилације на спиromетрији,</li><li>– аускултацијски налаз пукота,</li><li>– повишене вредности маркера (pro)BNP.</li></ul>
Карцином плућа	<ul style="list-style-type: none"><li>– погоршање ХОБП које не пролази и поред све примењене терапије,</li><li>– карактеристичан налаз на КТ грудног коша,</li><li>– било које животно доба,</li><li>– оболели су углавном пушачи,</li><li>– појава хемоптизија,</li><li>– бронхоскопија отклања дијагностичку дилему.</li></ul>

Бронхиектазије	<ul style="list-style-type: none"> <li>- обилно искашљавање пурулентног спутума,</li> <li>- проширења бронхија на рендгенограму грудног коша,</li> <li>- карактеристичан налаз на КТ грудног коша,</li> <li>- удруженост са другим болестима.</li> </ul>
Туберкулоза плућа	<ul style="list-style-type: none"> <li>- не морају постојати фактори ризика за ХОБП,</li> <li>- висока преваленција туберкулозе у локалној средини,</li> <li>- било које животно доба,</li> <li>- промене на рендгенограму су у врховима плућа (чести су инфилтрати и каверне),</li> <li>- склони су инфекцији етиличари, социјално угрожени, оболели од шећерне болести,</li> <li>- микробиолошка потврда инфекције (директна микроскопија или културе на Low подлози).</li> </ul>
Дисфункција гласница	<ul style="list-style-type: none"> <li>- спирометријом се на кривуљи проток-волумен види плато,</li> <li>- може се чути стридор или визинг,</li> <li>- након интубације или трауме, или урођено.</li> </ul>
Гатроезофагеална рефлуксна болест - ГЕРБ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- нема података о диспнеји,</li> <li>- тегобе су често повезане са узимањем хране.</li> </ul>
Примена АСЕ-инхибитора	<ul style="list-style-type: none"> <li>- упоран непродуктиван кашаљ,</li> <li>- искључивањем АСЕ-инхибитора из терапије нестају тегобе.</li> </ul>

**Табела 5.** Могући узроци хроничног кашља са најчешће нормалним налазом на рендгенограму грудног коша

Унутар грудног коша	Ван грудног коша
ХОБП	Хронични алергијски риносинуситис
Астма	Постназално сливање секрета
Централни карцином плућа	ГЕРБ
Бронхиектазије	Деловање лекова (АСЕ-инхибитори)
Ендобронхијална туберкулоза	
Слабост левог срца	
Интерстицијалне болести плућа	
Цистична фиброза	

Ипак, најтеже је понекад разликовати астму и ХОБП. Иако се ове две болести могу преклапати, веома их је важно разликовати због примене одговарајуће терапије. (2) У табели 6. су приказане најважније разлике између ове две болести.

Табела 6. Диференцијална дијагноза ХОБП и астме

ХОБП	Астма
Почиње у средњем и старијем животном добу	Јавља се у млађем животном добу али и свим узрастима
Пушачки стаж	Алергије, риносинуситис, екцеми; породична историја астме
Симптоми лагано напредују током времена	Симптоми варирају током дана
Симптоми су стални, изражена је диспнеја, ретки су ноћу, чешћи су при физичком напору	Симптоми се често јављају рано ујутру или током ноћи
Опструкција дисајних путева је углавном иреверзибилна	Опструкција дисајних путева је углавном реверзибилна

Посебан изазов у дијагностиковању може представљати разликовање ХОБП и инфекције вирусом. (3)

Из свега наведеног се може закључити да је веома важна диференцијално дијагностиковање ХОБП због разлика у лечењу, току, прогресији и крајњим исходима болести. Брза евалуација и дијагностиковање имају кључни значај за даљи адекватан терапијски поступак и смањење морталитета.

## Литература:

1. Matsunaga K, Harada M, Suizu J, Oishi K, Asami-Noyama M, Hirano T. Comorbid Conditions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Potential Therapeutic Targets for Unmet Needs. *J Clin Med*. 2020; 9(10):3078.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Доступно на: [www.ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org).
3. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(1):24-36.

## V. СТРАТЕГИЈЕ КОЈЕ ПОДРЖАВАЈУ ПРЕВЕНЦИЈУ И ЛЕЧЕЊЕ СТАБИЛНЕ ХОБП

### *Препорука 5.1.*

Превенција ХОБП је усмерена ка факторима ризика за њен настанак, првенствено на престанак пушења. Пушаче који болују од ХОБП потребно је укључити у свеобухватне интензивне програме одвикавања од пушења, који укључују мотивисање и едуковање пацијената, нефармаколошке и фармаколошке интервенције. Такође, веома је важно деловати и на аерозагађење у затвореном и на отвореном простору, смањење ризика од настанка инфекција доњих дисајних путева и њихово правилно лечење, спровођење вакцинације против грипа и пнеумококне инфекције. Важна мера превенције компликација и егзацербација ХОБП је и обученост едукованог пацијента за самопомоћ и самолечење (А, I).

### *Препорука 5.2.*

Превенција ХОБП је усмерена и ка аерозагађењу у затвореном и на отвореном простору као и смањењу ризика од настанка инфекција доњих дисајних путева и њиховом правилном лечењу, као и спровођењу вакцинације против грипа и пнеумококне инфекције (Б, IIa).

### *Препорука 5.3.*

Обученост пацијента за самопомоћ и самолечење је веома важна мера превенције егзацербација ХОБП (Б, IIb).

### **1. Смањење фактора ризика**

Превенција хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП) је усмерена пре свега ка факторима ризика за њен настанак. Темељ превенције ХОБП је и даље престанак пушења. (1) Поред тога, током последњих година указано је на значајан утицај других фактора из спољашње средине, као што су аерозагађење у затвореном и на отвореном простору, посебно у земљама са ниским и средњим дохотком по глави становника. (2)

Остале мере превенције односе се на смањење ризика од настанка инфекција доњих дисајних путева, што подразумева њихово правилно лечење, као и вакцинацију против одређених болести, као што су грип и пнеумококна инфекција. Редовна физичка активност и правилна исхрана представљају значајне мере у превенцији и контроли болести, посебно због удружености ХОБП са другим хроничним незаразним болестима. Добра контрола коморбидитета је важна за добру контролу ХОБП и превенцију егзацербација када превенцију посматрамо шире. Важна мера превенције компликација и егзацербација је и обученост пацијента за самопомоћ и самолечење. У примени свих ових мера превенције важна је едукација пацијената о важности и начину њихове примене.

У Табели 7 је приказан збирни преглед свих мера превенције ХОБП са наведеним основним карактеристикама, сагледан пре свега кроз активности здравствених радника.



Табела 7. Збирни преглед и основне карактеристике појединачних мера превенције ХОБП

Престанак пушења	Кључна мера превенције свих оболелих од ХОБП, саветовање у комбинацији са фармакотерапијом (Доказ А)
Вакцинација против сезонског грипа	Свих оболелих (Доказ Б)
Вакцинација против пнеумококних обољења	Свих оболелих (Доказ Б)
Вакцинација против COVID-19	Свих оболелих (Доказ Б)
Саветовање о ефикасним методима вентилације и начинима кувања и грејања који ће допринети мањем загађењу ваздуха	Посебно у земљама са ниским дохотком по глави становника (Доказ Б)
Избегавање сталне изложености потенцијалним штетним материјама на послу	Кад год је могуће (Доказ Д)
Оснаживање шире заједнице за активности усмерене на смањење аерозагађења на отвореном простору	Указати на вишеструко штетно дејство аерозагађења
Нутритивна суплементација код потхрањених пацијената и здрава исхрана уопште	Код потхрањених особа (Доказ Б) Здрава исхрана уопште и због коморбидитета
Саветовање респираторне рехабилитације	Превенција погоршања (Доказ А)
Саветовање физичке активности	Значајно, јер је снижен ниво физичке активности повезан са већим морталитетом (Доказ А)
Едукација пацијената	Сама по себи није довољна
Едукација о самолечењу	Ефикасна у превенцији егзацербација (најједноставнији пример: повремена провера правилне употребе инхалатора)
Превенција егзацербација	Постиже се низом других превентивних мера и добром контролом ХОБП
Откривање, лечење и контрола коморбидитета	Превенција погоршања ХОБП
Скрининг упитници и друге алатке које могле бити корисне	Откривање особа са повећаним ризиком да развију ХОБП
Спирометрија за откривање нових случајева	Код особа са симптомима и/или значајним факторима ризика за ХОБП
Нискодозни ЦТ грудног коша	Скрининг карцинома плућа међу оболелим од ХОБП
Мере усмерене на период раста и развоја плућа, почев од интраутерусног развоја, рођења, детињства и младости	Контрола изложености факторима ризика, пушење и малнутриција труднице, контрола инфекција у детињству, што све може бити повезано са одређеним социоекономским условима
Правовремено препознавање ретких генетски детерминисаних форми ХОБП	Најчешће дефицит алфа-1 антитрипсина, размотрити код млађих особа

У Табели 8 приказане су мере превенције ХОБП по нивоима превенције. Поједине мере се примењују на различитим нивоима превенције, као што су престанак пушења и смањење аерозагађења који су индиковани код свих. Појединачне мере су приказане на нивоу превенције коме доминантно припадају. На свим нивоима је повремено потребна евалуација придржавања предложеним мерама.

**Табела 8.** Мере превенције ХОБП по нивоима превенције

<b>Примордијална превенција</b>	Стварање средине без фактора ризика за ХОБП	Активност читаве заједнице и законска регулатива; Здравствени радници доприносе освешћивању и оснаживању других; Стратегија контроле дуванских производа; Смањење аерозагађења; Стратегија смањења сиромаштва
<b>Примарна превенција</b>	Борба против постојећих фактора ризика, за очување здравља и спречавање настанка ХОБП	Престанак пушења; Избегавање изложености другим факторима ризика колико је то могуће (радна средина, у домаћинству, на отвореном); Вакцинација; Правовремено и правилно лечење инфекција у детињству и одраслом добу; Корекција неправилне исхране и физичке неактивности, који могу утицајем на коморбидитете убрзати развој ХОБП
<b>Секундарна превенција</b>	Рано откривање ХОБП и њено благовремено и ефикасно лечење	Скрининг ХОБП према препорукама; Рано откривање генетски условљених и форми условљених раним поремећајем у развоју плућа; Све мере ефикасног лечења, уз њихову повремену евалуацију; Едукација пацијента и евалуација придржавања препорученим мерама и начину њихове примене; Повремена провера начина коришћења терапије; Превенција егзацербација; Контрола коморбидитета
<b>Терцијарна превенција</b>	Превенција компликација, ограничавање неспособности и рехабилитација	Коришћење свих доступних метода лечења (укључујући вентилаторну подршку и хируршки третман); Плућна рехабилитација; Даља контрола болести, као и контрола коморбидитета и егзацербација

#### а. Борба против пушења и престанак пушења

Престанак пушења представља најефикаснију и најисплативију појединачну меру превенције настанка ХОБП, али и значајну меру за заустављање њене прогресије. (3) Интервенције у циљу престанка пушења потребно је примењивати код свих оболелих од ХОБП (Доказ А), докле год пуше, као и код пушача који још нису развили ову болест. Интензивне интервенције у циљу престанка пушења код пушача који нису развили ХОБП, без обзира на то да ли имају симптоме ове болести, могу се најпре спроводити у установама примарне здравствене заштите. Пушаче оболеле од ХОБП потребно је, кад год је то могуће, укључити у свеобухватне интензивне програме одвикавања од пушења који укључују мотивацију и едукацију пацијента и нефармаколошке и фармаколошке интервенције. (4) Пошто су пушачи зависни од никотина, чак и када имају вољу за престанком пушења, они ретко успевају да се сами, без туђе помоћи, ослободе ове зависности и престану са пушењем. Зато је важна улога здравствених

радника, посебно изабраних лекара опште медицине као првог контакта пацијента са здравственом службом, а најчешће и здравствених радника у које они имају највише поверења. Приликом сваке посете здравствене службе овим пацијентима треба саветовати престанак пушења. Предавања о штетности пушења и краткотрајно саветовање за то обученог лекара треба да буде намењено и младима, трудницама, као и свим категоријама пушача. То је посебно важно због негативног дејства не само активног већ и пасивног пушења на здравље људи, а посебно деце. Поред овог индивидуалног приступа и приступа у сарадњи са локалном заједницом, веома важна је стратегија контроле дуванских производа кроз доношење и примену законске регулативе са циљем смањења учесталости пушења и изложености становништва дуванском диму. Република Србија се ратификацијом Оквирне конвенције о контроли дувана Светске здравствене организације из 2005. године обавезала на свеобухватну акцију у циљу контроле дувана. Донет је низ закона, а један од последњих из 2010. године је Закон о заштити становништва од изложености дуванском диму (*Службени гласник Републике Србије* бр. 30/2010). Овим Законом су уређене мере ограничења употребе дуванских производа, контрола забране пушења и надзор над спровођењем овог закона. Различитим прописима је забрањено пушење у свим јавним затвореним просторима, укључујући радне просторе и јавни превоз; забрањено је рекламирање дуванских производа, као и њихова продаја лицима млађим од 18 година; а обавезно је постојање упозорења о штетности по здравље на паковањима дуванских производа.

Према истраживању здравља становништва Србије, проценат свакодневних пушача цигарета, цигара или дувана за лулу био је 2019. нижи у односу на претходне године, односно 27,1% у поређењу са 29,2% у 2013. и 33% у 2000. години. Међутим, пошто је, према резултатима овог истраживања, 48,9% становништва старијег од 15 година свакодневно било изложено дуванском диму у затвореном простору, потребно је унапредити прописе и њихову примену. (5) Према резултатима Европског школског истраживања спроведеног у Србији 2019, 13% ученика првих разреда средњих школа пробало је цигарете у узрасту од 13 или мање година, а 1,7% ученика је свакодневно пушило. (6) Такође, све већа је употреба и електронских цигарета међу младима, јер је утврђено да је 17,7% ових ученика бар једном током живота пробало електронску цигарету.

### *Саветовање за престанак пушења*

Саветовање од стране лекара или другог здравственог радника за престанак пушења, макар у трајању од три до пет минута, и то нарочито пацијента који је већ мотивисан да то учини и покушава да креира сопствену стратегију, може бити од пресудног утицаја и значајно повећава шансу да пацијент престане да пуши. (7) Постоји позитивна повезаност између интензитета саветовања (дужина трајања појединачног третмана, број саветовања, укупна дужина трајања процеса саветовања) и успеха у престанку пушења. Један у свету широко прихваћен модел престанка пушења је програм интервенције у пет корака, означених са пет „П“ (пет „А“ на енглеском језику), приказан сажето у Табели 9. (3) Овим програмом интервенције се здравственом раднику предлаже план примене брзих стратегија за саветовање пацијента који жели да прекине са пушењем. (8) У контакту са пушачем који се мотивише за престанак пушења или бившим пушачем који се мотивише да истраје у апстиненцији важно је показати разумевање, избегавати расправе, разумети отпор и образложити предности престанка пушења, и то на начин прилагођен сваком појединачном пацијенту, и подржати добар избор. Такође је широко прихваћен „транстеоретски модел промене“ први пут изложен 1983. године (истраживачи Прохаска и Диклементе), у коме се описују пет основних стадијума у промени понашања и технике подстицања те промене управо путем мотивационог разговора. (9) Стадијуми су: преконтемплација, фаза у којој особа не размишља о промени, тј. престанку пушења; контемплација, фаза у којој особа размишља о престанку пушења, припрема за промену у наредних 30 дана; акција, престанак пушења; одржавање, особа не пуши дуже од шест месеци; и релапс, нежељени додатни шести стадијум и повратак на неки од ранијих основних стадијума у промени понашања односно престанку пушења.

Табела 9. Брза стратегија за помоћ пацијенту који жели да престане са пушењем – 5 „П” (енгл. 5 „А”) (3)

1. Питати (Ask)	Пажљиво открити све пушаче при свакој посети лекару. – Увести систем којим се у свакој здравственој установи обезбеђује провера и документовање пушачког статуса за сваког пацијента при свакој посети.
2. Посаветовати (Advise)	Одлучним ставом све кориснике дувана посаветовати да престану да пуше. – На јасан, одлучан и персонализован начин (прилагођен појединцу) подстаћи сваког корисника дувана да престане да пуши.
3. Проценити (Assess)	Проценити вољу и могућност пацијента који жели да престане да пуши. – Сваког корисника дувана питати да ли је спреман да одмах или у наредних 30 дана прекине с пушењем.
4. Помоћи (Assist)	Помоћи пацијенту да престане да пуши. – Помоћи пацијенту у прављењу плана за престанак пушења, помоћи му практичним саветима, обезбедити социјалну подршку унутар и ван третмана, препоручити одобрену фармакотерапију и обезбедити додатни едукативни материјал.
5. Пратати (Arrange)	Заказати следеће посете. – Заказати прву контролу и бележити све контакте, како лично тако и телефоном.

### Фармакотерапија код престанка пушења

Са циљем престанка пушења могу се ефикасно применити различити фармакотерапијски препарати, како они који садрже никотин, тако и они који га не садрже. (4) Посебно је значајна њихова примена код пацијената којима саветовање није довољно за престанак пушења. Примена како супституционе никотинске терапије, тако и других фармакотерапијских препарата значајно повећава дужину апстиненције од пушења. (10)

**Никотинска супституциона терапија** постоји у различитим облицима са фиксним дозама никотина: никотинске жвакаће гуме, инхалатор, назални спреј, трансдермални фластери, сублингвалне таблете и лозенге. Њихова примена може бити праћена одређеним нежељеним ефектима, и то: примена жвакаћих гума мучнином, примена спреја локалним наддражајем и сувоћом слузокоже усне дупље, а примена фластера иритацијом коже. Контраиндиковани су за болеснике са акутним васкуларним догађајима (нестабилни облик коронарне болести, мождани удар), као и нерегулисаном артеријском хипертензијом).

### Фармакотерапијски препарати који не садрже никотин

Први препарат из ове групе на нашем тржишту био је бупропионат хидрохлорид, лек регистрован само за лечење депресије. Његова доза се може прилагођавати, а терапија трајати и до 6 месеци. Други препарати су цитизин (биљни алкалоид, сличан никотину али не ствара зависност, регистрован на нашем тржишту за лечење зависности од никотина), као и варениклин, клонидин и нортриптилин (нису регистровани у нашој земљи). Приликом примене ових препарата потребно је такође водити рачуна о мерама опреза и контраиндикацијама.

**Електронске цигарете** (е-цигарете, системи за електронско допремање никотина - *Electronic Nicotin Delivery Systems, ENDS*, или *Electronic Non-Nicotin Delivery Systems, ENNDS*) су електронски уређаји који стварају аеросол из течности. Ова течност може садржати никотин, али поред њега и друге различите потенцијално токсичне материје. (11) Њихово коришћење и даље прате контроверзе иако су на тржишту већ више година, са првобитном идејом и циљем да помогну у престанку пушења иако не постоје докази који подржавају ефикасност и безбедност њихове примене у ту сврху.

Последњих година на тржишту постоје и загревани дувански производи (*Heated Tobacco Products, HTP*), који загревају а не сагоревају дуван и такође садрже никотин, али о дугорочним ефектима њихове примене нема довољно података.

#### b. Смањење изложености арозагађењу у затвореном и на отвореном простору, професијска експозиција

Важне мере у превенцији ХОБП се односе на смањење изложености диму и гасовима насталим грејањем и кувањем на отвореном огњишту или помоћу угља, дрва, нафте и органских горива, уз ефикасно проветравање, што је све потребно препоручити пацијентима. (2) Поред тога што аерозагађење на отвореном простору представља значајан фактор ризика за настанак ХОБП код непушача, оно повећава ризик за настанак егзацербација, болничког лечења и смртности због ХОБП. За смањење изложености овим факторима, поред активности пацијената и здравствених радника, неопходна је активност шире заједнице и примена прописа усмерених ка контроли емисија и присуства штетних гасова и честица у ваздуху (примера ради, измена састава горива за моторе аутомобила и авиона, постављање филтера на димњацима фабрика и постројења која могу бити извор загађења и праћење и извештавање о присуству штетних честица у ваздуху).

Корисно је пацијентима саветовати да излагање овим факторима смање колико је то могуће, иако не постоје студије које јасно указују на то да ли смањење изложености прабини, гасовима и испарењима присутним на послу смањује ризик за развој ХОБП.

## **2. Вакцинација**

Сви пацијенти оболели од ХОБП треба да буду вакцинисани у складу са одговарајућим националним препорукама. У нашој земљи спроводе се вакцинација против грипа и против обољења изазваних стрептококусом пнеумоније као обавезна активна имунизација лица у посебном ризику, као и вакцинација против COVID-19. (12)

**Вакцинација против грипа** примењује се једном годишње, пред почетак сезоне грипа, код свих особа оболелих од ХОБП у стабилној фази. Њена примена значајно смањује смртност, озбиљност болести и број егзацербација, и то посебно код старијих особа. (13) Примењује се мртва или инактивисана жива вирусна вакцина.

У нашој земљи, **вакцинација против обољења изазваних бактеријом *Streptococcus pneumoniae*** спроводи се код одраслих полисахаридном пнеумококном вакцином (PPV23). За вакцинацију свих оболелих од ХОБП у стабилној фази примењује се PPV23 у једној дози, без потребе за ревакцинацијом. Подаци о ефектима ових вакцина на оболеле од ХОБП нису обимни, али је њихова примена повезана са смањењем инциденце ванболничке пнеумоније, као и смањеним бројем егзацербација. (14) Недовољан је и број студија у којима су поређени ефекти различитих вакцина код оболелих од ХОБП. (15) Показано је да примена PPV23 код оболелих од ХОБП млађих од 65 година са вредношћу FEV1 < 40% или коморбидитетима смањује инциденцију ванболничке пнеумоније. (16) У студији из 2021. године је током пет година праћен ефекат вакцина PPV23 и PCV13 код оболелих од ХОБП, при чему је вакцина PCV13 показала постојанију клиничку ефикасност и у настанку ванболничке пнеумоније и у смањењу егзацербација. (17)

**Вакцинацију против COVID-19** свих оболелих од ХОБП у стабилној фази потребно је спровести у складу са одговарајућим националним препорукама, стручно-методолошким упутством и доступним вакцинама. (18,19)

### 3. Остале мере превенције

Значајне мере превенције и контроле болести су и **саветовање о исхрани** и примена дозиране прилагођене **физичке активности** као део рехабилитационих програма и ван њих, као и израду **стратегиија за самопомоћ и едукација** о различитим аспектима превенције и терапије. Иако сама по себи није нарочито ефикасна за добру контролу болести и превенцију егзацербација, едукација пацијента за израду стратегија за самопомоћ и самолечење оболелих од ХОБП, и поред опречних резултата различитих студија, могу бити од користи у смањењу потребе за болничким лечењем и није извесно да су повезани са већом штетом по здравље, као што се сумњало да се може десити ако се здравство буде ослањало на те методе лечења и превенције. (20)

Превенција егзацербација представља значајну меру секундарне и терцијарне превенције ХОБП. Она се постиже следећим мерама: добра контрола стабилне ХОБП; рано откривање и лечење егзацербације; престанак пушења, вакцинација, спровођење рехабилитације; и заштитне мере у смислу ношења маске, избегавања социјалног контакта и прања руку. Важно је повремено са пацијентом проверити да ли користи препоручену терапију и да ли то ради на исправан начин. Због континуитета здравствене заштите коју пружа, изабрани лекар опште медицине у Дому здравља може значајно допринети спровођењу и контроли спровођења већег броја ових мера.

**Дијагностиковање и лечење коморбидитета** може бити мера превенције погоршања стања оболелих од ХОБП. Тако се, примера ради, код оболелих од ХОБП са значајним погоршањем диспнеје често открива атријална фибрилација која може бити како последица акутног погоршања тако и окидач за погоршање. (21) Депресију је важно лечити јер је показано да су оболели од ХОБП 1,9 пута склонији суициду него они који нису оболели од ове болести. (22) С обзиром на то да физичка активност има позитиван ефекат на депресију уопште, то је разлог више да се физичка активност овим пацијентима интензивно препоручује. (23,24) С обзиром на удруженост ХОБП и рака плућа потврђену у бројним студијама, вредно је и овде поменути тренутне препоруке америчке групе *United States Preventive Services Task Force (USPSTF)* за скрининг рака плућа у 2021. години. (25) Код пушача оболелих од ХОБП препоручује се годишњи скрининг карцинома плућа применом нискодозне компјутеризоване томографије грудног коша, и то код особа старости од 50 до 80 година, са историјом пушења од 20 пакло-година, који тренутно пуше, или су прекинули да пуше пре мање од 15 година.

### 4. Скрининг ХОБП

Према досадашњим истраживањима примена скрининг спирометрије у општој популацији се не може сматрати индикованом, док је примена спирометрије код особа које имају симптоме и/или значајне факторе ризика који би могли указати на ХОБП оправдана и препоручљива према тренутним смерницама GOLD за проналажења случајева овог обољења. (26) Још увек је потребно истражити оправданост примене спирометрије код младих одраслих особа које су имале поремећај у развоју плућа као фактор ризика за ХОБП. Испитивање присуства симптома и извођење спирометрије код особа код којих се спроводи LDCT истовремено омогућава и скрининг ХОБП откривањем до тада непрепознатих симптома и опструкције дисајних путева. Снимање грудног коша може бити индиковано и код особа млађе животне доби са респираторним симптомима и другим факторима ризика за ХОБП, сем пушења цигарета. Према последњим смерницама GOLD за 2024. годину препоручена је примена спирометрије код обе циљне популације: код оних код којих се спроводи скрининг карцинома плућа, као и код симптоматских пацијената код којих

су приликом снимања откривене абнормалности које указују на опструкцију дисајних путева. Примена других врста метода, као што су различити упитници, у скринингу и проналажењу случајева ХОБП до сада је имала мали али значајан утицај на крајњи исход за пацијенте. (27, 28)

Такође, посебан опрез у смислу раног откривања ХОБП треба имати код пацијената који су имали честе инфекције у детињству, болују од астме или туберкулозе или су ХИВ позитивни. Не треба заборавити ни генетске факторе у развоју ХОБП, од којих је најчешћи дефицит алфа-1 антитрипсина, што треба имати на уму у случају сумње на ХОБП код млађих особа.

Као меру превенције не треба заборавити стратегију смањења сиромаштва, односно побољшања социоекономских услова живота, с обзиром на њихову повезаност са ризиком за настанак ХОБП.

## 5. Едукација и самолечење

Едукација пацијената има улогу у пружању информација и савета о самој болести и начину лечења и исходу, с обзиром да је ово болест хроничног тока са честим егзацербацијама које значајно утичу на квалитет живота пацијената са ХОБП.

Најважније теме едукације пацијената су: престанак пушења, правилна употреба и редовно коришћење инхалатора, рано препознавање погоршања болести и интензивирања симптома, доношење одлука и примена самопомоћи у складу са унапред добијеним упутствима. (2) Циљ је мотивисање, ангажовање и обучавање пацијената да позитивно прилагоде своје здравствено понашање и развијају вештине за боље управљање својом болести у свакодневном функционисању. (2) Пацијенти постају активни партнери са здравственим радницима у лечењу ХОБП и смањењу егзацербација. На овај начин се повећава способност да се носе са својом болешћу и исходом. (1, 29)

Дужност лекара је да пацијентима одговори на сва питања о болести и њеном исходу, објасни начин правилног коришћења инхалационе терапије као и да провери технику коришћења инхалатора на контролном прегледу. Оно што је забрињавајуће је веома ниска адхеренца, повезана са слабом контролом симптома, повећаним ризиком од погоршања, смањењем квалитета живота и већим ризиком од смртог исхода. (30, 31) Зато је веома важна едукација оболелих од ХОБП за коришћење инхалационе терапије јер се тако побољшава адхеренца и смањује број критичних грешака. (32, 33)

Са пацијентима се могу организовати индивидуалне и/или групне едукативне сесије. Током интеракције „један на један“ пацијентима се омогућава да преузму већу одговорност за своје здравље. Теме које се обрађују на овим сесијама су: престанак пушења, основне информације о ХОБП, начини лечења и респираторна рехабилитација; савет о томе када треба тражити хитну медицинску помоћ; доношење одлуке током погоршања и питања о терминалној фази болести. (34,35) Едукација треба да пацијентима пружи знање, самопоуздање и вештине потребне за ефикасну самоконтролу своје болести. (1, 34)

Едукација има улогу да спроведе стратегије, технике и вештине које користе здравствени радници да пруже пацијентима знање, самопоуздање и вештине потребне за ефикасну самоконтролу своје болести. (1,7)

Процесом „Делфи“ (*Delphi*) дефинисано је самолечење ХОБП са циљем мотивисања, ангажовања и пружања подршке пацијентима да позитивно прилагоде своје здравствено понашање и развију вештине за боље управљање својом болешћу. (29) Овај процес захтева интеракцију између пацијената и здравствених радника. Бројне рандомизоване контролисане студије су код пацијената са ХОБП примљених због егзацербације показале позитиван ефекат здравственог тренинга, скраћено време до отпуста из болнице и смањен ризик од поновне хоспитализације или посете хитној служби или Ургентном центру. (35)

## Литература:

1. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (8):CD010744.
2. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(5): 497-511.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2023 report. 2022. Доступно на: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>.
4. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA.* 2000; 283(24): 3244-54.
5. Министарство здравља Републике Србије. Републички завод за статистику. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. Истраживање здравља становништва Србије 2019.године. Београд, 2021. Доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/ZdravljeStanovnistva2019.pdf>.
6. Министарство здравља Републике Србије. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. Европско школско истраживање о употреби психоактивних супстанци међу ученицима у Србији 2019. ESPAD – The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Београд, 2020.
7. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5(5): CD000165.
8. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med.* 2008; 35(2):158-76.
9. Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1983). Stages and processes of self-change of smoking: Toward an integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51(3), 390–395.
10. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 5(5): CD009329.
11. Bals R, Boyd J, Esposito S, Foronjy R, Hiemstra PS, Jiménez-Ruiz CA, et al. Electronic cigarettes: a task force report from the European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 2019; 53(2):1801151.
12. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут“. Стручно-методолошко упутство за спровођење обавезне и препоручене имунизације становништва за 2021. годину. 2020.
13. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD002733.
14. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (11): CD001390.
15. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD001390.
16. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61(3):189-95.
17. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 15948.
18. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med.* 2021; 385(15):1355-1371.



19. Министарство здравља Републике Србије. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батућ”. Стручно-методолошко упутство за спровођење ванредне препоручене имунизације против COVID-19 у Републици Србији вакцинама: PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (Comirnaty), Гам-КОВИД-Вак, SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated, ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD/AstraZeneca SKBio AZD1222-COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S(recombinant))/COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria) и SPIKEVAX (раније COVID-19 Vaccine Moderna), 2022.
20. Schrijver J, Lenferink A, Brusse-Keizer M, Zwerink M, van der Valk PD, van der Palen J, Effing TW. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 1(1):CD002990.
21. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(19): 2908-17.
22. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM, Herval AM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2019; 151: 11-8.
23. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al; British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax*. 2013; 68 Suppl 2:ii1-30.
24. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, Kenning C, Knopp J, Garrett C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(4):e60532.
25. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; 325(10):962-970.
26. Choi N, Jang S, Yoo KH, Rhee CK, Kim Y. The Effectiveness and Harms of Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. 2022; 37(14):e117.
27. Ray E, Culliford D, Kruk H, Gillett K, North M, Astles CM, et al. Specialist respiratory outreach: a case-finding initiative for identifying undiagnosed COPD in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021; 31(1):7.
28. Jordan RE, Adab P, Jowett S, Marsh JL, Riley RD, Enocson A, et al. TargetCOPD: a pragmatic randomised controlled trial of targeted case finding for COPD versus routine practice in primary care: protocol. *BMC Pulm Med*. 2014; 14:157.
29. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54
30. Chen R, Gao Y, Wang H, Shang H, Xuan J. Association Between Adherence to Maintenance Medication in Patients with COPD and Acute Exacerbation Occurrence and Cost in China: A Retrospective Cohort Database Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 963-71
31. Moreira ATA, Pinto CR, Lemos ACM, Assuncao-Costa L, Souza GS, Martins Netto E. Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. *J Bras Pneumol* 2021; 48(1): e20210120
32. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, Anoopkumar-Dukie S, Khan S. Barriers and Strategies for Improving Medication Adherence Among People Living With COPD: A Systematic Review. *Respir Care* 2020; 65(11): 1738-50
33. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui YM. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45(5): 904-17
34. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of Referral to Pulmonary Rehabilitation from UK Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2941-52.
35. Benzo R, McEvoy C. Effect of Health Coaching Delivered by a Respiratory Therapist or Nurse on Self-Management Abilities in Severe COPD: Analysis of a Large Randomized Study. *Respir Care* 2019; 64(9): 1065-72.

## VI. НЕФАРМАКОЛОШКЕ МЕРЕ ЛЕЧЕЊА СТАБИЛНЕ ХОБП

### *Препорука 6.1.*

Постоје бројни докази и препоруке за лечење зависности од дувана које је хронично стање и захтева лечење све док се не постигне дуготрајна или трајна апстиненција. Потребно је пушаче који болују од ХОБП укључити у свеобухватне интензивне програме одвикавања од пушења, који укључују мотивацију и едукацију пацијената, нефармаколошке и фармаколошке интервенције. Фармакотерапија првог реда за лечење зависности од дувана су: варениклин, бупропион са продуженим ослобађањем, никотинска жвакаћа гума, никотински инхалатор, никотински спреј за нос и никотински фластер (Б, Ia).

### *Препорука 6.2.*

Треба подстицати спровођење интервенција са циљем побољшања физичке активности, с обзиром да смањење физичке активности код пацијената са ХОБП води ка силазној спирали неактивности и предиспонира пацијенте за смањен квалитет живота, повећан број хоспитализације и морталитет (А, I).

### *Препорука 6.3.*

Потребно је спроводити имунизацију код особе оболелих од ХОБП. Имунизација против грипа може да смањи ризик од инфекција доњих респираторних путева које захтевају болничко лечење и повећавају број смртних исхода. Постоје докази да вакцинација против пнеумокока код ових особа смањује инфекције доњих дисајних путева. Особе са ХОБП треба да приме вакцине против COVID-19 јер је доказано да су оне веома ефикасне против инфекције вирусом SARS CoV-2 (Б, Ia).

### *Препорука 6.4.*

Лекари и други здравствени радници треба да примењују едукацију/давање савета и друге дидактичке приступе како би помогли пацијентима са ХОБП да уче и усвоје одрживе вештине управљања болешћу. Едукативне сесије могу бити индивидуалне и/или групне (Б, IIb).

### *Препорука 6.5.*

Потребна је индивидуална процена пацијента са ХОБП пре започињања програма респираторне рехабилитације која се показала као најефикаснија терапијска стратегија за побољшање диспнеје, укупног квалитета живота и подношења напора. Рехабилитација се спроводи кроз мултикомпонентни програм који подразумева респираторну физиотерапију, физичко вежбање, едукацију, савете о исхрани и самосталне интервенције са циљем промене навика, физичке кондиције и психичког стања (А, I).

### *Препорука 6.6.*

Оксигенотерапија је главни терапијски модалитет у IV стадијуму болести. Дуготрајна примена кисеоника (> 15 сати дневно) у кућним условима повећава преживљавање код пацијената са хроничном респираторном инсуфицијенцијом. Спроводи се помоћу кисеоничног концентратора, протоком кисеоника од 1-2 L/min, преко биназалне сонде (А, I).

### Препорука 6.7.

Неинвазивна вентилација (НИВ) представља стандардну терапијску опцију за пацијенте са акутном егзацербацијом ХОБП и акутном хиперкапнијском респираторном инсуфицијенцијом. Такође, НИВ може да се користи и у стабилној фази тешке ХОБП (код пацијената са хиперкапнијом у будном стању ( $\text{PaCO}_2 > 7 \text{ kPa}$ , након 2-4 недеље од хоспитализације због АЕХОБП) и код пацијената са ХОБП и опструктивном апнејом у сну (тзв. *overlap syndrome*) (Б, IIa).

### Препорука 6.8.

Код пацијената са хетерогеним или хомогеним емфиземом и значајном хиперинфлацијом која се не смањује упркос оптималној терапији и нези могу се разматрати хируршки или бронхоскопски начини смањења запремине плућа (Б, IIb).

- Булектомија је хируршка ресекција велике буле која компримује суседно очувано плућно ткиво.
- Хируршка интервенција редукције волумена плућа (LVRS) побољшава преживљавање код пацијената са емфиземом горњих режњева.
- Трансплантација плућа се разматра код болесника са врло тешком ХОБП (IV стадијум) чији је BODE индекс већи од 5, имајући у виду и њене честе компликације.
- Ради смањења плућног волумена (ELVR) спроводе се различите интервентне бронхоскопске процедуре, и то стентови за премошћавање дисајних путева, ендобронхијалне једносмерне валвуле, заптивачи и технике термалне аблације.
- Ради смањења плућног волумена (ELVR) спроводе се различите интервентне бронхоскопске процедуре, и то стентови за премошћавање дисајних путева, ендобронхијалне једносмерне валвуле, заптивачи и технике термалне аблације. (Б, IIa)

### Препорука 6.9.

Палијативно збрињавање се спроводи у терминалној фази болесника са ХОБП са циљем редукције диспнеје и придружене анксиозности, као и оптимизованог ангажмана њихових породица. Мале дозе дугоделујућих оралних и парентералних опиоида се могу размотрити за лечење диспнеје код пацијената са веома тешком ХОБП. (Б, IIb) Палијативно збрињавање се спроводи у терминалној фази болесника са ХОБП са циљем редукције диспнеје и придружене анксиозности, као и оптимизованог ангажмана њихових породица. (Б, IIb)

## 1. Престанак пушења

Идентификовање и смањење изложености факторима ризика важно је не само за превенцију ХОБП-а већ и као важан део лечења пацијената са ХОБП. Престанак пушења има највећи капацитет да утиче на природне токове болести јер зауставља прогресију оштећења плућне функције. Иако је пушење цигарета чинилац који се најлакше идентификује као фактор ризика за ХОБП, значајан проценат пацијената наставља да пуши и након постављања дијагнозе (40% су актуелни пушачи). (1) Уколико се уложе ефективни ресурси и време, дугорочне стопе престанка пушења могу да износе до 25%. Здравствени радници су кључни за пружање порука о престанку пушења и требало би да подстичу пацијенте да престану да пуше у свакој доступној прилици. Када год је то могуће, пушача треба упутити на свеобухватан програм одвикавања од пушења који укључује технике промене понашања које повећавају мотивацију и самопоуздање, а укључују едукацију, фармаколошке и нефармаколошке мере (Табела 10).

У процесу одвикавања од пушења се препоручује психосоцијална подршка и медикаментна терапија (супституција никотином, бупропион и варениклин).

**Табела 10.** Препоруке за лечење зависности од дувана

Главне препоруке за лечење зависности од дувана:

- Зависност од дувана је хронично стање које захтева лечење све док се не постигне дуготрајна или трајна апстиненција.
- Постоје ефикасни третмани за лечење зависности од дувана и треба их понудити свим активним пушачима.
- Лекари клиничари и здравствени систем морају током сваке посете да откривају и документују стање и спроведу третман сваког корисника дувана.
- Кратко саветовање за одвикавање од пушења је делотворно и сваки пушач треба да га добије приликом сваког контакта са здравственим радником.
- Постоји снажна повезаност између интензитета саветовања о одвикавању од пушења и ефикасности тог саветовања.
- Установљено је да су три врсте саветовања посебно делотворне: практично саветовање, социјална подршка породице и пријатеља као део лечења, као и социјална подршка организована независно од лечења.
- Фармакотерапија првог реда за лечење зависности од дувана су: варениклин, бупропион са продуженим ослобађањем, никотинска жвакаћа гума, никотински инхалатор, никотински спреј за нос и никотински фластер. Треба прописати један од њих имајући у виду контраиндикације.

Програм у пет корака за лечење употребе дувана и зависности, приказан у Табели 3 (Поглавље V), пружа користан стратешки оквир носиоцима здравствене заштите заинтересованим да помогну својим пацијентима да престану да пуше.

## 2. Физичка активност и вежбање

Промовисање физичке активности и њено одржавање је велики изазов. Постоје докази да је физичка активност смањена код пацијената са ХОБП, што води ка силазној спирали неактивности која предиспонира пацијенте на смањен квалитет живота, повећану стопу хоспитализација и морталитета.

Постоји огроман интерес за спровођење интервенција са циљем побољшања физичке активности и њих треба подстицати. Интервенције засноване на савременој технологији имају потенцијал да обезбеде погодна и приступачна средства за побољшање ефикасности вежбања и да образују и мотивишу људе у њиховим напорима да живе здраво. Употреба елемената телемедицине може да користи пацијентима са ХОБП са ниском основном мишићном ангажованошћу да повећају физичку активност.

Међутим, већина до сада објављених студија пружа недовољно упутстава, недоследне су у техникама извођења и недостају им детаљи (на пример, врста, количину, време и начин спровођења; коришћени алати; методе обезбеђења квалитета) неопходни да би се поновили налази студија и/или интервенције прилагодили потребама практичне клиничке неге. Интервентне студије физичке активности засноване на педометру (педометар или педометар плус интернет страница са повратним информацијама) показале су повезаност између интервенција и смањеног ризика од акутних егзацербација током 12-15 месеци праћења.

### 3. Имунизација

Пацијенти са ХОБП треба да приме све препоручене вакцине у складу са релевантним локалним водичима, а у Србији је то Стручно-методолошко упутство за спровођење обавезне и препоручене имунизације становништва за 2022. годину. У Табели 11 су наведени ставови међународних здравствених експерата о имунизацији болесника са ХОБП.

Табела 11. Препоручене вакцине код пацијената са стабилном ХОБП

- 
- Зависност од дувана је хронично стање које захтева лечење све док се не постигне дуготрајна или трајна апстиненција.
  - Постоје ефикасни третмани за лечење зависности од дувана и треба их понудити свим активним пушачима.
  - Лекари клиничари и здравствени систем морају током сваке посете да откривају и документују стање и спроведу третман сваког корисника дувана.
  - Кратко саветовање за одвикавање од пушења је делотворно и сваки пушач треба да га добије приликом сваког контакта са здравственим радником.
  - Постоји снажна повезаност између интензитета саветовања о одвикавању од пушења и ефикасности тог саветовања.
  - Установљено је да су три врсте саветовања посебно делотворне: практично саветовање, социјална подршка породице и пријатеља као део лечења, као и социјална подршка организована независно од лечења.
  - Фармакотерапија првог реда за лечење зависности од дувана су: варениклин, бупропион са продуженим ослобађањем, никотинска жвакаћа гума, никотински инхалатор, никотински спреј за нос и никотински фластер. Треба прописати један од њих имајући у виду контраиндикације.
- 

Напомене: СЗО: Светска здравствена организација

CDC: Амерички центар за контролу и превенцију болести.

#### *Вакцина против грипа*

Имунизација против грипа може да смањи ризик од инфекција доњих респираторних путева које захтевају хоспитализацију и повећавају број смртних исхода оболелих од ХОБП. Резултати неколико студија показали су значајно смањење укупног броја егзацербација ХОБП по вакцинисаном пацијенту у поређењу са онима који су примили плацебо. (2) Стручно-методолошко упутство за спровођење обавезне и препоручене имунизације становништва за 2022. годину препоручује да особе које болују од ХОБП, добију активну имунизацију против грипа инактивисаном инфлуенца вакцином (тривалентна или четворовалентна, сплит или субјунит). (3)

#### *Вакцинација против пнеумокока*

Постоје докази умереног нивоа који сугеришу да постоје предности вакцинације против пнеумокока код пацијената са ХОБП, а односе се на смањење инфекција доњих дисајних путева. Коњугована вакцина против пнеумокока (PCV20 или PCV15) и пнеумококна полисахаридна вакцина (PPSV23), одобрене су за све пацијенте са ХОБП и особе старије од 65 година. Стручно-методолошко упутство за спровођење обавезне и препоручене имунизације становништва за 2022. годину препоручује особе које болују од ХОБП активну имунизацију једном дозом вакцине PPV23. (3) Она се може давати заједно са вакцином против грипа и против SARS-CoV-2 (КОВИД-19) у програму имунизације одраслих. (4, 5)

## *Друге вакцине*

Међу одраслим особама које имају највећи ризик од тешких болести изазваних респираторним синцицијалним вирусом (РСВ) су особе са хроничним болестима срца или плућа, имунокомпромитовним стањем и оне који живе у старачким домовима или установама за дугорочну негу. За одрасле са ХОБП, амерички центар CDC препоручује имунизацију вакцином Tdap (такође се назива и dTaP/dTPa) за заштиту од великог кашља, тетануса и дифтерије, код оних који нису вакцинисани у адолесценцији, као и рутинску употребу зостер вакцине против херпеса. Пацијенти са ХОБП треба да буду вакцинисани против КОВИД-19 у складу са националним препорукама. (5)

## **4. Едукација и самолечење**

Циљ интервенција едукације и самолечења је да мотивишу, ангажују и обуче пацијенте да позитивно прилагоде своје здравствено понашање и развију вештине за боље свакодневно управљање симптомима ХОБП. Лекари и здравствени радници треба да спроводе едукацију/давање савета и друге дидактичке приступе како би помогли пацијентима да уче и усвоје одрживе вештине управљања болешћу. Тако се омогућава пацијентима да постану активни партнери у лечењу. За пацијенте се могу организовати индивидуалне и/или групне едукативне сесије. У групним сесијама, пацијенти се укључују у активно учење програмског садржаја заснованог на личном учешћу. Током интеракције „један на један“ треба да се користи мотивациони стил комуникације, јер овај приступ освешћује пацијенте да преузму већу одговорност за своје здравље и квалитет живота, при чему лекари и други здравствени радници служе само као водичи у процесу промена понашања.

## **5. Респираторна рехабилитација**

Респираторна рехабилитација се спроводи са циљем смањења симптома болести, побољшања квалитета живота, повећања физичке активности и повећања емоционалног учешћа у свакодневном животу.

Респираторна рехабилитација подразумева мултикомпонентни програм, и то респираторну физиотерапију, физичко вежбање (најмање шестонедељни програм), едукацију, савете о исхрани, као и самосталне интервенције са циљем промене навика, физичке кондиције и психичког статуса код пацијената са хроничном респираторном болешћу. (6) Потребна је индивидуална процена пацијента пре почетка програма рехабилитације, што захтева идентификацију циљева, специфичних здравствених навика, пушачког статуса, навика у исхрани, психолошког стања, социјалног статуса, коморбидитета као и могућности и ограничења за физичку активност. Оптималне користи добијене овим програмима трају од шест до осам недеља. Вежбање под надзором у трајању од бар две недеље је препоручљиво и може да укључи тренинг издржљивости, вежбе снаге. Потребно је да буду укључене вежбе за горње и доње екстремитете, као и ходање. Тренинг инспиријумских мишића такође треба да буде укључен. Респираторна рехабилитација се показала као најефикаснија терапијска стратегија за побољшање диспнеја, укупног квалитета живота и подношења напора. (7) (Табела 12)

Табела 12. Значај респираторне рехабилитације за пацијенте са ХОБП

<b>Респираторна рехабилитација</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Побољшава диспнеју, квалитет живота и толеранцију на напор код пацијената са стабилном ХОБП. (ниво доказа А)</li><li>– Смањује број хоспитализација пацијената са ХОБП који су недавно имали егзацербацију (четири недеље претходне хоспитализације). (ниво доказа Б)</li><li>– Доводи до смањења симптома анксиозности и депресивности. (ниво доказа А)</li></ul>
<b>Едукација и спровођење респираторне рехабилитације од стране самог пацијента</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Едукација без контакта са здравственим радником се није показала ефикасном (доказ Ц)</li><li>– Спровођење рехабилитације уз комуникацију са здравственим радницима побољшава квалитет живота, смањује број хоспитализација и посета хитним службама. (доказ Б)</li></ul>

Телерехабилитација је алтернатива традиционалним приступима. Она је постала још релевантнија у ери пандемије КОВИД-19 и показало се да је безбедна и да даје сличне резултате као у центрима за рехабилитацију. (8)

Респираторну рехабилитацију треба спроводити у сваком стадијуму болести јер је праћена ниским ризиком од кардиоваскуларних или других нежељених догађаја, а има бројне повољне ефекте. Пацијенти са великим оптерећењем симптома и ризиком од егзацербација (групе Б и Е) треба да се охрабре да учествују у формалном програму рехабилитације који укључује постављање циљева лечења, водећи рачуна о индивидуалним карактеристикама болести и коморбидитетима. Међу њима су пацијенти који су старији, женског пола, депресивни, и са коморбидитетима дијабетеса, астме и остеопорозе.

Компоненте плућне рехабилитације могу варирати. Додавање тренинга снаге аеробном тренингу је ефикасно у побољшању снаге, али не побољшава здравствено стање или толеранцију на вежбање.

## 6. Исхрана

Неухрањеност код болесника са ХОБП повезана је са оштећеном функцијом плућа, повећаним бројем хоспитализација, лошим подношењем напора, погоршаним квалитетом живота и повећаном смртношћу. Јавља се код 30%-60% пацијената који су били хоспитализовани због ХОБП. Код ових болесника губитак тежине настаје када потрошња енергије премашује снабдевање енергијом, а смањење апетита и оралног уноса хране често се поклапају са повишеним системским нивоима проинфламаторних цитокина и лептина, хормона који изазива апетит.

Губитак телесне и мишићне масе и лоша исхрана се развијају како тежина болести напредује, а то указује на лошу прогнозу. Озбиљност опструкције протока ваздуха корелира са присуством потхрањености, док вентилаторна неефикасност повећава дневне енергетске потребе.

Допуна исхране код пацијената са ХОБП треба да буде у комбинацији са оптимизацијом функције плућа, редовним вежбањем и побољшањем оксигенације ткива. Савети о исхрани и орални суплементи побољшавају телесну тежину, квалитет живота, снагу респираторних мишића и раздаљину код 6MWD, али не мењају функцију плућа.

## 7. Оксигенотерапија

Оксигенотерапија је главни вид у лечењу у IV стадијуму болести (врло тешка ХОБП). Дуготрајна примена кисеоника (> 15 сати дневно) у кућним условима (ДОТ) код пацијената са хроничном респираторном инсуфицијенцијом повећава преживљавање пацијената са тешком хипоксемијом у мировању. (9) Спроводи се помоћу кисеоничног концентратора, протоком кисеоника од 1-2 Л/мин, преко биназалне сонде. Критеријуми за прописивање ДОТ су:

- $PaO_2 < 7,3$  kPa (55 mmHg), или
- $PaO_2$  између 7,3 kPa и 8 kPa (60 mmHg) уз једно од следећих патолошких стања: секундарна полицитемија, периферни едеми због срчане инсуфицијенције, плућна хипертензија.

Када се једном започне са ДОТ, пацијент треба поново да се процени након 60 до 90 дана са поновљеном анализом респираторних гасова артеријске крви како би се утврдило да ли је кисеоник делотворан и још увек индикован.

Код пацијената у стабилној фази ХОБП и умереном десатурацијом кисеоника у артеријској крви примена ДОТ није показала побољшање симптома у виду недостатка даха у свакодневном животу, квалитета живота и продужења времена до смртног исхода или прве хоспитализације. (10)

## 8. Вентилаторна потпора

Неинвазивна вентилација (НИВ) стандардна је терапијска опција за пацијенте са акутном егзацербацијом ХОБП (АЕХОБП) и акутном хиперкапнијском респираторном инсуфицијенцијом. Неинвазивна вентилација може да се користи и у стабилној фази тешке ХОБП, и то код пацијената са хиперкапнијом у будном стању ( $PaCO_2 > 7$  kPa након две до четири недеље од хоспитализације због АЕХОБП). Примена НИВ уз ДОТ код ових болесника значајно продужава време до поновног пријема у болницу или смртног исхода током 12 месеци. (11) Важно је да примену НИВ у кућним условима индикује и прати едуковано особље упознато са принципима рада и уређајима за НИВ који се користе. (12) Код пацијената са ХОБП и опструктивном апнејом у сну (*Overlap syndrome*) постоје јасне индикације за примену континуираног позитивног притиска у дисајним путевима (CPAP). (13)

Неинвазивна вентилација се прописује болесницима са ДОТ који током дана имају високу хиперкапнију, или осим ХОБП имају и опструктивну апнеју у сну. Понекад се користи код пацијената са стабилном веома тешком ХОБП. Може се разматрати и код одабраних група пацијената, посебно код оних са недавном хоспитализацијом и израженом дневном хиперкапнијом праћеном значајним симптомима, иако тренутно доступна литература није у стању да се подржи или оповргне. Међутим, код пацијената са ХОБП и опструктивном апнејом током спавања постоје јасне индикације за континуирани позитиван притисак у дисајним путевима (CPAP) током спавања.



## 9. Хируршке и бронхоскопске методе

Код одабраних пацијената са хетерогеним или хомогеним емфиземом и значајном хиперинфлацијом која се не смањује упркос оптимизованој терапији и нези могу се узети у обзир хируршки или бронхоскопски начини смањења запремине плућа у циљу смањења хиперинфлације.

### *Булектомија*

Булектомија је хируршка ресекција велике буле која заузима више од једне трећине хемиторакса и компримује суседно очувано плућно ткиво. Резултати успешне булектомије су смањење диспнеја и побољшање плућних функција, побољшање перформансе респираторних мишића и рада срца, као и толеранција на физички напор. (14)

### *Оперативно смањење запремине плућа*

Хиперинфлација плућа је главни узрок поремећене респираторне функције и повезана је са повећањем броја тешких АЕХОБП и морталитетом. Показано је да обострана интервенција редукције волумена плућа (операција смањења волумена плућа, односно LVRS) побољшава преживљавање пацијената са емфиземом горњих режњева и малим пострехабилитационим капацитетом вежбања, али и да повећава смртност у односу на конзервативно лечење код пацијената са тешким емфиземом са  $FEV1 \leq 20\%$  и хомогеним емфиземом на  $HRCT$  или  $DLco \leq 20\%$ . (15, 16)

### *Трансплатација плућа*

Трансплантација плућа се разматра код болесника са врло тешким ХОБП (IV стадијум) чији је BODE индекс већи од 5. Честе су компликације трансплантације: акутно одбацивање трансплантата, инфекције опортунистичким микроорганизмима и облитерирајући бронхиолитис.

### *Методе интервентне бронхоскопије*

Различите бронхоскопске процедуре се спроводе за обављање смањења плућног волумена (ендоскопско смањење запремине плућа, односно ELVR), и то: стентови за премошћавање дисајних путева, ендобронхијалне једносмерне валвуле, заптивачи и технике термалне аблације. (17) (Табела 13). Ипак, потребна су додатна испитивања да би се дефинисала оптимална техника бронхоскопске редукције волумена плућа код пацијената који имају колатералну вентилацију, као и редефинисана процедура за смањење компликација и побољшање дугорочних клиничких исхода. (18)

Табела 13. Хируршке и бронхоскопске методе лечења болесника са ХОБП

Операција смањења запремине плућа (LVRS)	Операција смањења запремине плућа побољшава преживљавање код тешког емфизема, код пацијената са емфиземом горњег режња и ниским капацитетом за вежбање после рехабилитације (ниво доказа А).
Булектомија	Операција смањења запремине плућа побољшава преживљавање код тешког емфизема, код пацијената са емфиземом горњег режња и ниским капацитетом за вежбање после рехабилитације (ниво доказа А).
Трансплантација плућа	Код адекватно одабраних пацијената са веома тешким ХОБП, показало се да трансплантација плућа побољшава квалитет живота и функционални капацитет.
Бронхоскопске интервенције – ендоскопско смањење запремине плућа (ELVR)	Код одабраних пацијената са узнатредовалим емфиземом, бронхоскопске интервенције смањују волумен плућа на крају експиријума и побољшавају толеранцију напора, квалитет живота и плућну функцију од шест до 12 месеци након лечења. Ендобронхијалне валвуле (ниво доказа А), (ниво доказа Б), аблација паром (ниво доказа Ц).

## 10. Палијативно збрињавање

Палијативно збрињавање се спроводи у терминалној фази ХОБП са циљем олакшања симптома пацијената (редукције диспнеје и придружене анксиозности) и оптимизованог ангажмана њихових породица кроз свеобухватну процену и лечење психофизичких и психосоцијалних тегоба које пацијенти доживљавају. Предлаже се примена малих доза седатива, као што су орални облик морфијума 10 мг по потреби или диазепам 2 мг два пута дневно, уз опрез због могућег развоја хиперкапније. Код веома тешке ХОБП треба покренути што раније разговоре са пацијентима и њиховим породицама о палијативном збрињавању терминалне фазе болести.

## Литература:

1. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; 41(3): 495-512.
2. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
3. Лончаревић Г, Каназир М, Вељковић М. Стручно методолошко упутство за спровођење обавезне и препоручене имунизације становништва за 2022. годину. Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут” 2022. (доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/SMUzaRedovnuImunizaciju2022.pdf>)
4. Министарство здравља Републике Србије, Стручни комитет за имунизацију, Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”. Стручно-методолошко упутство за спровођење ванредне препоручене имунизације против COVID-19 у републици србији вакцинама: PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE (Comirnaty), Гам-КОВИД-Вак, SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated, ChAdOx1 nCoV-19 Corona Virus Vaccine (Recombinant) COVISHIELD/AstraZeneca SKBioAZD1222-COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S (recombinant))/ COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria) и SPIKEVAX (раније COVID-19 Vaccine Moderna). 2022. (доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/smuZaVanrednuPreporucenuImunizacijuProtivCOVID19.pdf>)
5. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1355-71.
6. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
7. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
8. Cox NS, Khor YH. Telerehabilitation in pulmonary diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 Jul 1;29(4):313-321.
9. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(10): e121-e41.
10. Raveling T, Vonk J, Struik FM, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8(8): CD002878.
11. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(21): 2177-86.
12. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(2): 293-306.
13. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
14. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(4): 592-608.
15. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-73.
16. National Emphysema Treatment Trial Research Group, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-83.
17. Milenkovic B, Janjic SD, Popevic S. Review of lung sealant technologies for lung volume reduction in pulmonary disease. *Med Devices (Auckl)*. 2018;11:225-231.
18. Scirba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(20): 2178-89.

## VII. ФАРМАКОЛОШКЕ МЕРЕ ЛЕЧЕЊА СТАБИЛНЕ ХОБП

### *Препорука 7.1.*

Главни циљ фармакотерапије је смањење учесталости и тежине акутне егзацербације ХОБП (АЕХОБП). Такође, фармаколошка терапија се користи са циљем да се редукују симптоми, побољша подношење физичког напора, квалитет живота и преживљавање (А, I).

### *Препорука 7.2.*

Сваки терапијски режим за ХОБП треба да буде индивидуализован, усклађен са интензитетом симптома, учесталосту егзацербација, нежељеним ефектима, коморбидитетима, доступносту и ценом лекова, као и одговором болесника на терапију и његовим жељама и могућностима примене различитих инхалатора (А, I).

### *Препорука 7.3.*

Инхалациони пут примене бронходилататора има несумњиву предност. На сваком прегледу треба проверавати инхалациону технику примене лека (А, I).

### *Препорука 7.4.*

Бронходилататори су главни медикаменти и користе се у сваком стадијуму ХОБП за отклањање или спречавање симптома у ХОБП јер смањују диспнеју, поправљају FEV<sub>1</sub>, смањују динамску хиперинфлацију те побољшавају подношење физичког напора, поправљају квалитет живота, смањују употребу додатних лекова и смањују број егзацербација и морталитет (А, I).

### *Препорука 7.5.*

Комбинација дугodelујућег антимукариника и дугodelујућег бета-2 агониста је пожељан избор за почетак лечења дугodelујућим бронходилататорима (А, I).

### *Препорука 7.6.*

Код пацијената код којих је диспнеја упорна и поред примене једног дугodelујућег бронходилататора, терапију треба повећати на два бронходилататора (А, I).

### *Препорука 7.7.*

Комбинација бронходилататора се може применити у једном инхалатору или са више инхалатора, али је адхеренца знатно боља када се комбинација лекова даје у једном инхалатору (А, I).

### *Препорука 7.8.*

Теофилин се препоручује само када дугodelујући инхалациони бронходилататори нису доступни (Б, IIb).

### *Препорука 7.9.*

Не препоручује се дуготрајна антиинфламацијска монотерапија са ICS (А, I).

### **Препорука 7.10.**

Комбинација LABA+ICS нема првенство у лечењу болесника са ХОБП. Комбинација LABA+LAMA+ICS се показала бољом од LABA+ICS када постоји индикација за примену ICS. Комбинација LABD и ICS са се може дати у једном или више инхалатора. У лечењу болесника са ХОБП који имају и карактеристике астме увек треба прописати ICS (А, I).

### **Препорука 7.11.**

Додавање PDE4-инхибитора терапијском режиму са дугоделујућим бронходилататорима са/без ICS се може размотрити за пацијенте који имају тешку и веома тешку бронхоопструкцију, хронични бронхитис и честе егзацербације (Б, IIa).

### **Препорука 7.12.**

Макролиди (посебно азитромицин) се могу размотрити за лечење бивших пушача са егзацербацијама ХОБП упркос одговарајућој терапији (Б, IIa).

### **Препорука 7.13.**

Примена статина и/или бета-блокатора се не препоручује за превенцију егзацербација ХОБП (А, IIa).

### **Препорука 7.14.**

У терапији болесника са ХОБП се примењују и друге фармаколошки активне супстанције, и то:

- Потребно је размотрити супституцију алфа-1 антитрипсина код болесника са емфиземом који имају тежак урођени дефицит алфа-1-АТ (Б, IIa).
- Не треба препоручивати антитусике (Ц, III).
- Болесницима са плућном хипертензијом узрокованом ХОБП не треба препоручивати лекове регистроване за примарну плућну хипертензију (Б, IIa).

### **Препорука 7.15.**

Приликом прописивања лекова за ХОБП се предност даје инхалационом путу примене лекова уз следеће препоруке:

- Веома су важни едукација и обука о техници примене уређаја за инхалацију лекова који се примењују инхалационим путем.
- Избор инхалатора зависи од његове доступности и цене, мишљења лекара, али и жеље пацијента и способности да га адекватно користи.
- Приликом прописивања инхалатора, потребно је да здравствени радник пружи усмена и писмена упутства за његову правилну примену, а пожељно је да тај здравствени радник демонстрира и правилну технику инхалације.
- Код болесника са ХОБП чији симптоми нису редуковани и поред прописивања оптималне инхалационе терапије потребно је проверити технику примене инхалатора и проценити адхеренцу (придржавање терапије).
- При свакој посети је потребно проверити да ли пацијент наставља да правилно користи инхалатор. Посебно је важно да се код болесника са ХОБП чији симптоми нису редуковани и поред прописивања оптималне инхалационе терапије, провери техника примене инхалатора и процени адхеренца (придржавање терапије) (Б, IIa).

Фармаколошка терапија се користи са циљем да се смање симптоми, смањи учесталост и тежина акутне егзацербације ХОБП (АЕХОБП), побољша подношење физичког напора, квалитет живота и, у неким случајевима, преживљавање. Сваки терапијски режим треба да буде индивидуализован, као однос између тежине симптома, опструкције протока ваздуха и учесталости и тежине АЕХОБП. Препоручује се терапијски приступ скројен према карактеристикама пацијента (Група А, Б или Е). Принцип ескалације/деескалације се препоручује у складу са променом интензитета симптома, променом учесталости егзацербације и постојећим коморбидитетима. Болеснику треба дати савете како да савлада стрес повезан са природом болести, као и писмено упутство о понашању у различитим етапама болести.

Као иницијална терапија за ХОБП саветују се:

- 1) Група А – кратко- или дугodelујући бронходилататор, при чему предност има дугodelујући бронходилататор;
- 2) Група Б – комбинација дугodelујућих LABA и LAMA, а најбоље би било да се лекови примене у једном инхалатору;
- 3) Група Е -- комбинација дугodelујућих LABA и LAMA, а у случају да болесник има  $\geq 300$  еозинофилних леукоцита у микролитру крви саветује се примена ICS, осим LABA и LAMA.

На сваком прегледу треба проверавати технику инхалације у примени лека и адхеренцу, проценити интензитет симптома (према скалама САТ или mMRC), број погоршања ХОБП, нежељене ефекте терапије и постојеће коморбидитете.

Основни лекови који се користе у лечењу особа са ХОБП су бронходилататори. Ипак, ни за један од бројних доступних лекова за ХОБП није доказано да дугорочно модификује смањење плућних функција. Фармакотерапија је корисна за смањење симптома и/или компликација (смањује учесталост и број егзацербација), побољшање целокупног здравственог стања и подношења физичког напора. У Табели 14 приказани су лекови који се најчешће прописују болесницима са ХОБП, а на Слици 3. препоруке експерата међународне организације GOLD за иницијалну медикаментну терапију према групама болесника са ХОБП (групе А,Б,Е). (29)

## 1. Бронходилататори

Бронходилататори су главни лекови који се користе у сваком стадијуму ХОБП за отклањање или спречавање симптома ХОБП јер смањују диспнеју, поправљају FEV1, смањују динамску хиперинфлацију те побољшавају подношење физичког напора, поправљају квалитет живота, смањују употребу додатних лекова и смањују број егзацербација и морталитет. (1) Свој ефекат остварују смањењем тонууса глатких мишића дисајних путева и повећањем протока ваздуха током експиријума, што је пре свега последица повећања промера дисајних путева. Могу да смање хиперинфлацију у мировању и динамску хиперинфлацију током физичког напора и на тај начин побољшају подношење напора.

Инхалациони пут примене бронходилататора има несумњиву предност. Могу се прописивати по потреби или редовно, као монотерапија или комбинација два или три лека и као *краткодeлујући* или *дугodelујући* бронходилататори. Основни бронходилататори су антихолинергици,  $\beta 2$ -агонисти и теофилин. Избор између антихолинергика, бета-2 агониста, евентуалног теофилина или комбиноване терапије зависи од тренутне расположивости лекова и индивидуалног одговора у погледу отклањања симптома и појаве споредних ефеката. Комбиновање краткодeлујућег антихолинергика и  $\beta 2$ -агониста побољшава ефикасност лечења, смањује ризик од нежељених ефеката у поређењу са повећањем дозе једног бронходилататора. У Табели 15 наведени су бронходилататори који се најчешће прописују за лечење ХОБП.

Дугоделујући бронходилататори (тзв. *long-acting bronchodilators*, LABD) се код ХОБП најчешће примењују редовно да би се спречили или смањили симптоми. Редовна употреба бета-2 агониста кратког дејства (SABA) се генерално не препоручује. Предност имају лекови примењени у облику инхалације.

### Бета-2 агонисти

Постоје бета-2 агонисти кратког и дугог дејства (дугоделујући бета-2 агонисти, LABA). Максималан ефекат SABA обично се постиже након пет до 15 минута, а траје четири до шест сати. Дугоделујући бета-2 агонисти имају дужину дејства од  $\geq 12$  сати и не онемогућавају додатну корист од терапије SABA узете по потреби. Формотерол и салметерол су LABA који се дозирају два пута дневно и значајно побољшавају FEV1 и статички волумен плућа, диспнеју, квалитет живота и стопу АЕХОБП, а смањују број хоспитализација, али немају утицаја на морталитет или стопу опадања плућних функција. (2) Индакатерол је ултра-LABA, чији ефекат траје 24 сата и стога се користи једном дневно, смањује диспнеју, поправља квалитет живота и смањује стопу егзацербације. (3) Олодатерол и вилантерол су такође ултра-LABA и користе се једном дневно, а побољшавају плућну функцију и симптоме. (4, 5)

Нежељени ефекти ових лекова су ретки, а треба имати на уму да стимулација бета2-адренергичких рецептора може да изазове синусну тахикардију у мировању и изазове друге поремећаје срчаног ритма код предиспонираних особа. Може да се јави изражен соматски тремор, посебно код старијих пацијената лечених високим дозама бета-2 агониста. Није приказано да је хронична употреба бета-2 агониста повезана са губитком плућне функције или повећаним морталитетом у ХОБП, за разлику од пацијената са астмом. (6)

### Антимускариници

Антимускариници блокирају М3 мускаринске рецепторе у глатким мишићима дисајних путева и на тај начин смањују бронхоконстрикторни ефекат ацетилхолина. (7) Постоје антимускариници кратког дејства (антимускариници кратког дејства, SAMA), као што су ипратропијум и окситропијум, али и дугоделујући мускарински антагонисти (дугоделујући мускарински антагонисти, LAMA), као што су тиотропијум, гликопиронијум, умеклидинијум и аклидинијум. Дозирање LAMA се међусобно разликује због разлике у фармакодинамици. Користе се у инхалационом облику једном (тиотропијум и умеклидинијум) или два пута дневно (аклидинијум). (8) Примена LAMA побољшава симптоме (смањење кашља и стварање спутума) и квалитет живота пацијената са ХОБП. (9) Такође, смањује учесталост АЕХОБП и хоспитализацију. (9) Клиничка испитивања су показала да LAMA (тиотропијум) има већи ефекат на стопу АЕХОБП у односу на LABA. (10)

Најчешћи нежељени ефекат антимускаринских лекова је сувоћа уста. Иако су повремено пријављени симптоми отежаног мокрења, нема података који би доказали праву узрочну везу, али се саветује опрез код особа са хипертрофијом простате

### Метилксантини

Постоје контроверзна клиничка мишљења о значају метилксантина за болеснике са ХОБП, а постоје докази о њиховом умереном бронходилататорном ефекту у поређењу са плацебом код стабилног ХОБП. (11) Они могу деловати као неселективни инхибитори фосфодиестеразе, али је показано да имају и низ небронходилататорних ефеката без јасног клиничког значаја, као што је побољшана функција инспираторних мишића. (12) Дугоделујући облици теofilна имају предност приликом прописивања над краткодделујућим облицима лека.

Орални теофилин се може користити као редовна терапија јер може да смањи симптоме. Његов механизам деловања није довољно разјашњен, али се заснива на бронходилататорном и антиинфламаторном ефекту. Са његовом применом треба бити опрезан због уског терапијског опсега и могућих нежељених ефеката. Најозбиљније нежељене ефекте метилксантина представљају атријалне и вентрикуларне аритмије и велике конвулзије (које се могу јавити без обзира на претходну историју епилепсије). Токсичност метилксантина је повезана са дозом, што је посебан проблем код деривата ксантина јер имају „узак терапијски прозор“, а већина терапијских ефеката се постиже само када се дају скоро токсичне дозе. (13) Ограничење у њиховој примени представљају значајне интеракције са другим лековима, као што су еритромицин (али не азитромицин), одређени хинолонски антибиотици (ципрофлоксацин, али не офлоксацин), алопуринол, инхибитори преузимања серотонина (флувоксамин).

#### Комбинована бронходилататорна терапија

Комбиновање бронходилататора са различитим механизмима и трајањем деловања може повећати интензитет бронходилатације са мањим ризиком од нежељених ефеката у поређењу са повећањем дозе једног бронходилататора.

Постоје бројне комбинације LABA и LAMA које су доступне у једном инхалеру, а називамо их „двојна терапија“. Фиксна комбинација LABA+LAMA побољшава функцију плућа и симптоме у односу на монотерапију дугоделујућим бронходилататорима код симптоматских пацијената са малим ризиком од погоршања и који не користе инхалационе кортикостероиде. (14) Показано је да је комбинација дугоделујућих бронходилататора ефикаснија у превенцији егзацербације од монотерапије дугоделујућих бронходилататора код пацијената са историјом о честим АЕХОБП. (15)

Табела 14. Лекови који се најчешће прописују за лечење ХОБП

---

#### **а) Бронходилататори**

- Бета-2 агонисти
  - Краткоделујући
  - Дугоделујући
- Антимускариници
  - Краткоделујући
  - Дугоделујући
- Комбинација дугоделујућег бета-2 агониста и антимускариника у једном инхалатору
- Комбинација дугоделујућег бета -2 агониста и инхалационог кортикостероида у једном инхалатору
- Комбинација дугоделујућег бета-2 агониста, антимускариника и инхалационог кортикостероида у једном инхалатору
- Метилксантини (теофилин)

---

#### **б) Кортикостероиди**

- Инхалациони кортикостероиди
- Комбинација дугоделујућег бета-2 агониста и кортикостероида у једном инхалатору
- Системски кортикостероиди

---

#### **с) Муколитици**

---

#### **д) Инхибитори фосфодиестеразе**

---



## Анти-инфламацијска терапија

Превенција егзацербације ХОБП, како броја егзацербација, тако и времена до прве егзацербације, представљају главни терапијски циљ. У Табели 15 су наведени антиинфламацијски лекови који се могу прописати болеснику са ХОБП.

### *Инхалациони кортикостероиди*

Већина студија је открила да редовна примена монотерапије инхалационим кортикостероидима (ICS) не модификује дугорочно смањење FEV1 нити морталитет код особа са ХОБП. (16) Бројне студије показале су да број еозинофила у крви предвиђа интензитет ефекта ICS (као додатна терапија на претходну терапију дугоделујућим бронходилататорима) у превенцији будућих егзацербација. (17,18) Терапијски режими који садрже ICS имају мали или никакав ефекат ако је број еозинофила у крви < 100 ћелија/ $\mu$ L. (19) Праг од  $\geq 300$  ћелија/ $\mu$ L еозинофилних леукоцита у периферној крви идентификује врх континуираног односа између еозинофила и ICS па се може користити за откривање пацијената код којих ће се јавити највећа вероватноћа за корист лечења са ICS. (20) Ефекат лечења режимима који садрже ICS (LABA+LAMA+ICS) у односу на LABA+LAMA је већи број пацијената са високим ризиком од погоршања ( $\geq 2$  егзацербације и/или бар 1 хоспитализација у претходној години). (17) Због тога увек треба комбиновати коришћење броја еозинофила у крви да би се предвидели ефекти ICS са клиничком проценом ризика за егзацербацију (претходна историја егзацербације). Неке студије су показале повећање броја АЕХОБП и/или симптома болести након искључивања ICS, док друге нису. Смањење FEV1 и повећање учесталости АЕХОБП повезано са укидањем ICS је било највеће међу пацијентима који су имали  $\geq 300$  ћелија/ $\mu$ L еозинофила у крви. (21)

Нежељени ефекти ICS су већа преваленција оралне кандидијазе, промуклост, модрице на кожи и настанак пнеумоније.

Према клиничким студијама, додавање инхалационих гликокортикоида редовној бронходилататорној терапији одговарајуће је за болеснике са симптоматском ХОБП, када је FEV1<50% (III стадион: тешка ХОБП и IV стадион: врло тешка ХОБП) и са понављаним егзацербацијама (две и више у току једне године). Клиничке студије о инхалационим кортикостероидима су показале ефикасност у смањењу броја егзацербација код тешких и врло тешких ХОБП, али без утицаја на FEV1.

Хронично лечење системским кортикостероидима треба избегавати због бројних и тешких нежељених ефеката.

### *Инхибитори фосфодиестеразе-4*

Главна антиинфламаторно деловање инхибитора фосфодиестеразе-4 (PDE4) се заснива на смањењу количине унутарћелијског цикличног аденозин-монофосфата (сAMP). Рофлумиласт се убраја у PDE4-инхибиторе. Овај лек за ХОБП који нема директне бронходилататорне активности, смањује учесталост умерених и тешких АЕХОБП лечених системским кортикостероидима код пацијената са хроничним бронхитисом, FEV1 $\leq$ 50% и историјом претходних, посебно тешких, АЕХОБП. (25) Инхибитори PDE4 имају више нежељених ефеката од инхалационих лекова за ХОБП, а међу њима су најчешћи дијареја, мучнина, смањен апетит, губитак телесне масе, бол у стомаку, поремећај сна и главобоља. Код највећег броја пацијената нежељени ефекти се јављају рано током лечења, а временом су реверзибилни и смањују се уз наставак лечења.

## Тројна терапија

Ескалација у инхалационој терапији са дуалне терапије (LABA+ LAMA или LABA+ ICS) на LABA+LAMA+ICS (тројна терапија) може да се изврши кроз различите терапијске приступе. Тројна терапија може значајније да поправи плућну функцију и смањи број АЕХОБП у поређењу са монотерапијом LAMA или двојном терапијом (LABA+LAMA и LABA+ICS). (22) Две велике једногодишње рандомизоване контролисане студије (IMPACT и ETHOS) пружају доказе о смањењу mortalитета са фиксном тројном терапијом у поређењу са дуалном бронходилатацијом. (23, 24)

Табела 15. Антиинфламацијски лекови који се могу прописати болеснику са ХОБП

Антиинфламацијски лекови индиковани за болеснике са ХОБП	
Инхалацијски кортикостероиди	<p>Редовно лечење ICS-има повећава ризик од пнеумоније, посебно код особа са тешким обликом ХОБП (Доказ А).</p> <p>ICS у комбинацији са LABA је ефикаснији од појединачних компоненти за побољшање функције плућа и здравственог стања и смањење броја егзацербација ХОБП код пацијената са честим егзацербацијама и умереним до веома тешким обликом болести (Доказ А).</p> <p>Не подстиче се употреба комбинације LABA+LAMA+ICS код болесника са ХОБП. Показало се да је комбинација LABA+LAMA+ICS боља од LABA+ICS у случајевима код којих заиста постоји индикација за ICS, а тада јесте пожељан избор.</p> <p>Трострука (трипла) инхалациона терапија LABA+LAMA+ICS побољшава функцију плућа, симптоме и опште здравствено стање и смањује егзацербације, при поређењу са LABA+ ICS, LABA+LAMA или монотерапијом LAMA (Доказ А).</p> <p>Код болесника са ХОБП који имају карактеристике астме, лечење увек треба да садржи ICS.</p> <p>Постоје докази да број еозинофилних леукоцита у крви &lt; 2% повећава ризик од упале плућа независно од употребе ICS (Доказ Ц).</p> <p>Комбинације лекова се могу давати са једним или више инхалатора, а терапија са једним инхалатором може бити погоднија и ефикаснија од истовремене примене више инхалатора.</p>
Орални глукокортикоиди	<p>Дуготрајна употреба оралних глукокортикоида има бројне нежељене ефекте (Доказ А) без доказа о користи (Доказ Ц).</p>
PDE4 инхибитори	<p>Рофлумиласт побољшава функцију плућа и смањује број умерених и тешких егзацербација код пацијената са хроничним бронхитисом, тешком до веома тешком ХОБП и историјом честих егзацербација (Доказ А).</p>
Антибиотици	<p>Дуготрајна терапија азитромицином и еритромицином смањује број егзацербација у току једне године (Доказ А).</p> <p>Примена азитромицина се може узети у обзир, али не само код бивших пушача са егзацербацијама ХОБП упркос одговарајућој терапији (Доказ Б).</p> <p>Лечење азитромицином је повезано са повећаном инциденцијом резистенције бактерија на антибиотике (Доказ А) и оштећењем слуха (Доказ Б).</p>
Муколитици и антиоксиданси	<p>Редовно лечење муколитицима (ердостеин, карбоцистеин и НАС) смањује ризик од настанка егзацербација код одабраних болесника са ХОБП (Доказ Б).</p> <p>Антиоксидантни муколитици се препоручују само код одабраних пацијената (Доказ А).</p>

---

Други антиинфламацијски лекови	Терапија статинима се не препоручује за превенцију егзацербација ХОБП (Доказ А). Симвастатин не спречава настанак егзацербација код пацијената са ХОБП који имају повећан ризик од егзацербација и који немају индикације за терапију статинима (Доказ А). Међутим, опсервационе студије сугеришу да статини могу имати позитивне ефекте на неке исходе ХОБП код болесника који их примају због кардиоваскуларних и метаболичких болести (Доказ Ц). Модификатори леукотриена нису довољно тестирани код пацијената са ХОБП.
--------------------------------	--

---

## 2. Антибиотици

Једногодишња примена азитромицина према режиму или 250 мг дневно или 500 мг три пута недељно је код пацијената са ХОБП склоним егзацербацијама смањила ризик од АЕХОБП у поређењу са уобичајеном терапијом. (26) Ипак, опажени су и нежељени ефекти као што су повећана резистенција бактерија, продужење QTc интервала и оштећење слуха. (26) Нема актуелних података који указују на ефикасност или безбедност хроничног лечења азитромицином како би се спречиле АЕХОБП након лечења које траје дуже од једне године.

## 3. Муколитици и антиоксиданси

Редовно лечење муколитицима, као што су Н-ацетилцистеин (НАС) и карбоцистеин, може смањити број егзацербација и побољшати квалитет живота пацијената са ХОБП који не користе ICS. (27) Насупрот томе, показало се да ердостеин може имати значајан ефекат на (благе) егзацербације, без обзира на истовремени третман са ICS. Тренутно доступни подаци не дозвољавају прецизну идентификацију потенцијалне циљне популације за примену антиоксиданаса у ХОБП.

## 4. Терапија за повећање алфа-1 антитрипсина

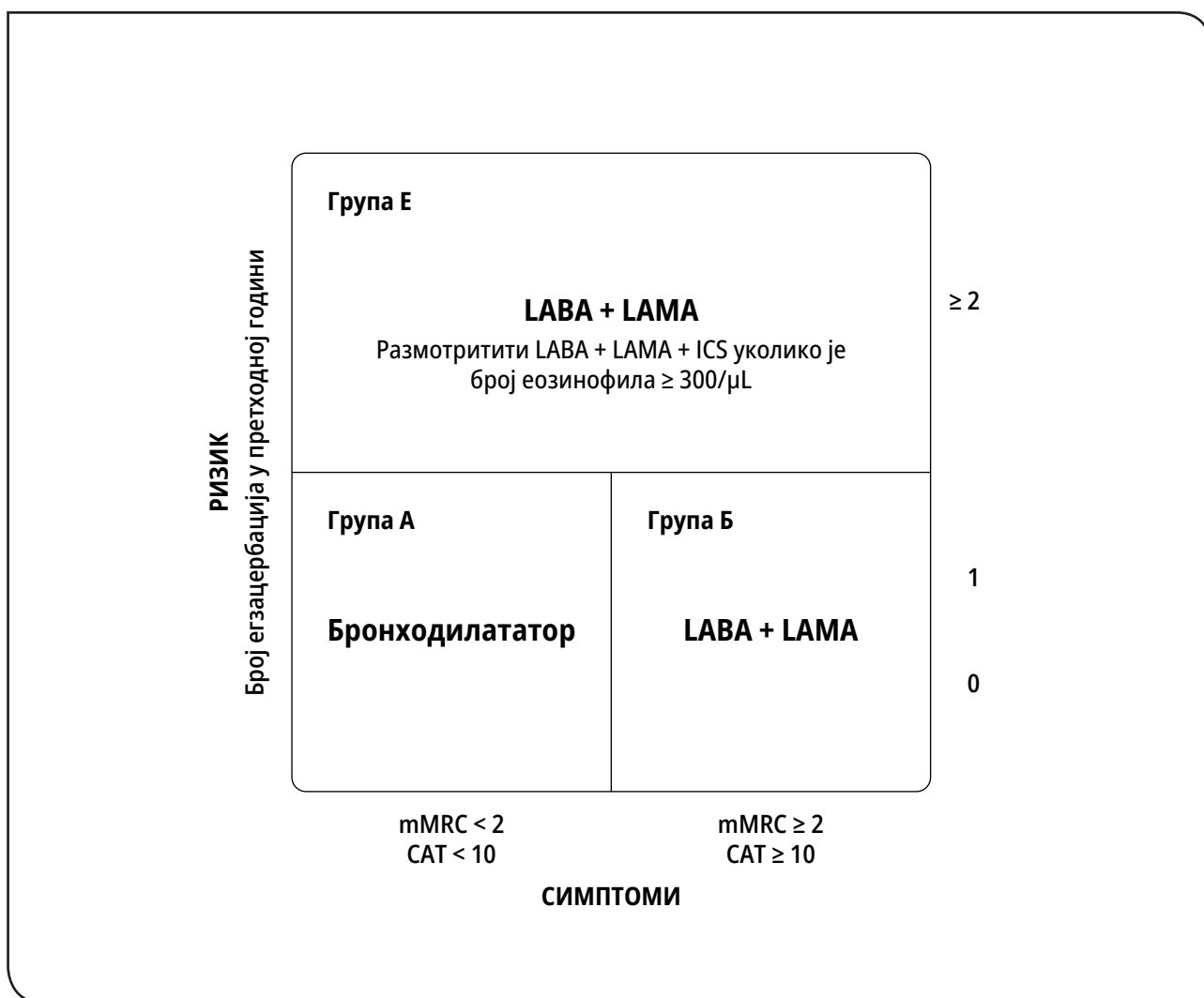
Успоравање губитка плућне функције је приказано код пацијената са дефицијенцијом алфа-1 антитрипсина (AATD) лечених аугментационом терапијом, као и да је ово смањење најефикасније за пацијенте са FEV1 од 35% до 49%. (28) Стога су кандидати за примену ове терапије непушачи или бивши пушачи са FEV1 од 35% до 60% са AATD.

## 5. Основне препоруке за лекове који се примењују инхалационом путем

Приликом прописивања лекова за ХОБП предност се даје инхалационом путу примене лекова уз следеће препоруке:

- Веома је важна едукација и обука о техници примене уређаја за инхалацију лекова који се примењују инхалационом путем.
- Избор инхалатора зависи од његове доступности и цене, мишљења лекара, али и жеље пацијента и способности да га адекватно користи.
- Приликом прописивања инхалатора је потребно пружити усмена и писмена упутства за његову правилну примену. Бољи резултати лечења се постижу када здравствени радник демонстрира правилну технику инхалације.

- Код болесника са ХОБП чији симптоми нису редуковани и поред прописивања оптималне инхалационе терапије потребно је проверити технику примене инхалатора и проценити адхеренцу (придржавање терапије).
- При свакој посети је потребно проверити да ли пацијент наставља да правилно користи инхалатор. Посебно је важно да се код болесника са ХОБП чији симптоми нису редуковани и поред прописивања оптималне инхалационе терапије провери техника примене инхалатора и процени адхеренца (придржавање терапије).



Слика 3. Иницијалне фармаколошке мере лечења различитих болесника са ХОБП (групе А, Б и Е) (29)

## Литература:

1. Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40.
2. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.
3. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 26.
4. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697-714.
5. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2): 256-64.
6. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; 12(5): 484-93.
7. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
8. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 830-6.
9. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7(7): CD009285.
10. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-103.
11. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
12. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 311-24.
13. Zhou Y, Wang X, Zeng X, Qiu R, Xie J, Liu S, Zheng J, Zhong N, Ran P. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*. 2006 Sep;11(5):603-10.
14. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; 20(1): 238.
15. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199-209.
16. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
17. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.

18. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6): 435-42.
19. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 117-26.
20. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3): 329-39.
21. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(1): 27-34.
22. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-46.
23. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1508-16.
24. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very- Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383(1): 35-48.
25. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
26. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 361-8.
27. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a metaanalysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451-61.
28. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1745-56.
29. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2023, 2024, Report 2024. (доступно на: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>)

## VIII. ТЕРАПИЈСКИ ПРИСТУП БОЛЕСНИКУ СА ХОБП КРОЗ ПРИЗМУ ПРЕПОРУКА СРПСКИХ ЕКСПЕРАТА

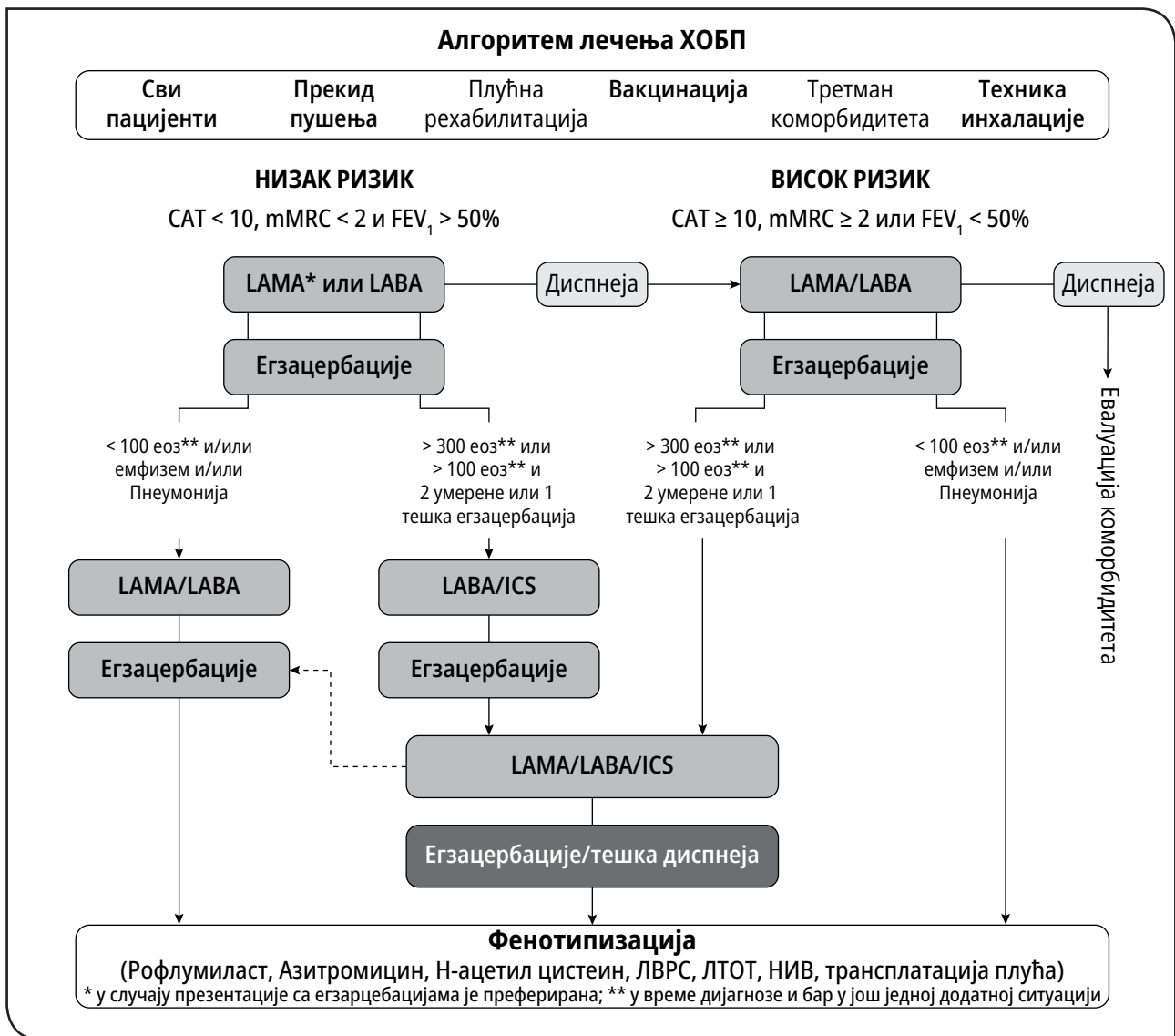
### *Препорука 8.1.*

Терапија током праћења пацијената лечених монотерапијом може да ескалира и то ка двојној бронходилатацији, ако је пацијент симптоматичан и/или има егзацербације, као и уз додатак ICS ако је висок број еозинофила и/или постоје честе егзацербације (А, I).

У новијим верзијама стратегије GOLD, укључујући и актуелну из 2023, дефинисана је иницијална фармаколошка терапија, где су у групи А на располагању бронходилататор (без обзира на дужину дејства), у групи Б дуална бронходилатација (LABA и LAMA), а група Е се такође ослања на дуалну бронходилатацију; код евентуалног постојања високог нивоа еозинофила у периферној крви (преко 300/мл) уводе се ICS. (1) Група Б су обично пацијенти са коморбидитетима који погоршавају клиничку презентацију ХОБП, а група Е су фреквентни егзацербатори и главни циљ лечења је редукција егзацербације. Терапија током праћења пацијената на монотерапији може да ескалира и то ка двојној бронходилатацији, ако је пацијент симптоматичан и/или има егзацербације, као и уз додатак ICS ако су високи нивои еозинофила и/или постоје честе егзацербације.

Српска група експерата је, у жељи да стратегију GOLD поједностави и прилагоди условима у нашој земљи, саставила српске смернице за третман ХОБП које су објављене 2019. у реномираном часопису из области ХОБП (Слика 4). (2)

Пацијенти су подељени у групе са ниским и високим ризиком, зависно од нивоа симптома (мерено упитником CAT и/или скалом mMRC) и степена редукције вентилације (преломна тачка је FEV1 50% норме). Група ниског ризика започиње третман са LABA или LAMA (монотерапија, преферира се LABA због доказано веће редукције егзацербације), а високог са дуалном бронходилатацијом (LABA+LAMA). У случају даљих егзацербација одређује се ниво еозинофила у периферној крви и, ако су вредности преко 300/мл, уводе се ICS. Такође се ICS уводе ако је ниво еозинофила између 100-300/мл уз фенотип егзацербатора (2 умерена или једно тешко погоршање за годину дана праћења) (Слика 4).



Слика 4. Препоруке за лечење болесника са ХОБП: иницијални приступ иницијалне терапије и третмана током праћења (прилагођено према Вукоја М. и сарадници) (2)

**Напомене:** CAT (*COPD Assessment Test*); mMRC (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale*); FEV<sub>1</sub> (*Forced expiratory volume in 1 second*); еоз – број еозинофила у мм<sup>3</sup>; LAMA (*long-acting muscarinic agonist*); LABA (*long acting beta2 agonist*); ICS (*inhaled corticosteroid*).

Корак напред (ескалација) у инхалационом третману на LABA + LAMA + ICS (трострука или тројна терапија) може се десити са различитим приступима, односно ситуацијама и показало се да овај корак код адекватно селекованих пацијената побољшава функцију плућа, смањује симптоме и смањује егзацербације у поређењу са LAMA, LABA/LAMA и LABA/ICS комбинацијама. Најчешћи критеријуми за ескалацију су присуство егзацербације и повишеног нивоа еозинофила у периферној крви. Анализа испитивања троструке терапије код пацијената са ХОБП са тешким ограничењем протока ваздуха и историјом егзацербација показала је тренд пада морталитета (процењеног као безбедносни исход) са тројном терапијом у поређењу са третманима који нису засновани на ICS.

Ако ни тројна терапија не доведе до смањења симптома и/или егзацербација, детаљнија фенотипизација омогућава увођење PDE-5 инхибитора (рофлумиласт) или макролида (азитромицин преферирано код бивших пушача), муколитика (N-ацетилцистенн) и нефармаколошких метода (ДОТ, LVRS; НИВ, евентуално трансплантација плућа).



## Литература:

1. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2023, 2024, Report 2024. (доступно на: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>)
2. Vukoja M, Kopitovic I, Lazic Z, Milenkovic B, Stankovic I, Zvezdin B, Dudvarski Ilic A, Cekerevac I, Vukcevic M, Zugic V, Hromis S. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 Sep 2;14:1993-2002.

## IX. ЕГЗАЦЕРБАЦИЈЕ ХОБП

### Препорука 9.1.

Егзацербација ХОБП се дефинише као догађај који карактерише погоршање диспнеје и/или кашља и експекторације спутума који траје < 14 дана (Б, IIa).

### Препорука 9.2.

Егзацербације ХОБП су углавном узроковане респираторним вирусним инфекцијама, иако бактеријске инфекције и фактори животне средине, као што је такође загађење амбијенталног ваздуха, могу поспешити и/или погоршати стање током ових догађаја (А, I).

### Препорука 9.3.

Кључне тачке у збрињавању егзацербације ХОБП су: (А)

- Краткоделујући бронходилататори се препоручују као иницијални бронходилататори.
- Системски кортикостероиди могу утицати на побољшање плућних функција, оксигенацију и скраћење времена опоравка и трајања хоспитализације. Уобичајено трајање терапије не би требало да буде дуже од 5 дана.
- Антибиотици, када су индиковани, могу скратити време опоравка, умањити ризик од раног релапса, неуспеха лечења и трајања хоспитализације. Уобичајено препоручено трајање терапије је 5 дана.
- Неинвазивна механичка вентилација би требало да буде први режим вентилације који се примењује код пацијената са ХОБП и акутном респираторном инсуфицијенцијом који немају апсолутне контраиндикације, јер поправља гасну размену, смањује дисајни замор и потребу за интубацијом, скраћује време хоспитализације и побољшава преживљавање (Б, IIa).

## 1. Дефиниција и класификација

Егзацербација ХОБП се дефинише као догађај који карактерише погоршање диспнеје и/или кашља и експекторације спутума који траје < 14 дана. (1,2) Егзацербација ХОБП је један од најважнијих догађаја у природном току болести с обзиром на неповољни утицај на свеопште здравствено стање, учесталост хоспитализације и поновне хоспитализације, као и прогресију болести, најчешће је удружено са повећаном локалном и системском инфламацијом. (3)

Одређивање тежине егзацербације темељи се на употреби здравствених ресурса, што уједно и представља главно ограничење тренутне дефиниције. Егзацербације се класификују као:

- а) Благе (лечене само инхалационим бронходилататорима кратког дејства).
- б) Умерене (лечене инхалационим бронходилататорима кратког дејства и орални кортикостероиди ± антибиотици)
- в) Тешке (пацијенту је потребна хоспитализација или интервенција службе хитне помоћи). Тешка егзацербација може бити удружена са акутном респираторном инсуфицијенцијом.

Због глобалних разлика у расположивости ресурса за лечење пацијената, као и локалних обичаја који утичу на критеријуме за болничко лечење, постоје значајна одступања у пријављивању егзацербације ХОБП. (4) Предложено је да се размотре и основне клиничке варијабле на првом контакту, које се могу користити у дефинисању тежине егзацербације (*ROME Proposal*). Поменуто такође подразумева поделу на благе, умерене и тешке егзацербације, и то на основу клинички мерљивих прагова различитих вредности разматраних варијанти. С обзиром да симптоми који се јављају током егзацербације ХОБП нису специфични, важно је претходно размотрити и диференцијалне дијагнозе, а нарочито пнеумонију, конгестивну срчану инсуфицијенцију и плућну емболију. Потребно је проценити симптоме и знаке (тахипнеја, тахикардија, боја и волумен спутума и употреба помоћне дисајне мускулатуре), њихову тежину (пулсна оксиметрија, гасне анализе у артеријској крви, лабораторијске анализе и CRP), као и потенцијални узрок погоршања (вирусни, бактеријски, фактори из околине итд).

Постоје јасни показатељи да се егзацербације недовољно пријављују. Па ипак, ови догађаји, иако често краћи по трајању, такође имају значајан утицај на здравствено стање. (5, 6) Стога је јако важно едуковати пацијенте оболеле од ХОБП о важности разумевања симптома егзацербације и када је потребно потражити здравствену заштиту.

Егзацербације ХОБП су углавном узроковане респираторним вирусним инфекцијама, иако бактеријске инфекције и фактори животне средине, као што је и загађење амбијенталног ваздуха, могу поспешити и/или погоршати стање током ових догађаја. (7, 8) Најчешћи изоловани узрочни вируси су хумани риновирус, вирус грипа, параинфлуенца и метапнеумовирус, а могу се открити и до недељу дана након појаве егзацербације. (9, 10) Егзацербације изазване вирусним инфекцијама, су често теже, трају дуже и узрокују већи број хоспитализација, нарочито у зимском периоду. Постоје јасни докази о повећаном броју еозинофилних леукоцита у дисајним путевима, плућима и крви код значајног процента пацијената са ХОБП, а присуство еозинифилије у спутуму повезано је осетљивошћу на вирусну инфекцију. (3, 11, 12) Егзацербације могу бити повезане са повећаном продукцијом спутума и, уколико је спутум пурулентан, највероватније су последица бактеријске инфекције. (13, 14, 15) Филаментозне гљиве, посебно врсте *Aspergillus*, могу се идентификовати у узорцима спутума током умерених или тешких егзацербација, иако њихов клинички значај остаје нејасан. (16-18) Краткотрајна изложеност финим, ситним (PM 2,5) и крупним (PM 10) честицама повезана је са порастом броја хоспитализација и посета службама хитне помоћи и амбулантима, (19) као и са повећаним морталитетом од егзацербације ХОБП. (20-22)

Током егзацербације ХОБП, изражени симптоми су обично присутни од седам до десет дана, али некада могу трајати и дуже. Чак до 20% пацијената се након осам недеља неће потпуно опоравити и вратити у функционално стање пре егзацербације. (23) Егзацербације ХОБП утичу на прогресију болести, могу се груписати у одређеном временском тренутку, а свака нова егзацербација повећава вероватноћу за следећи други догађај. (24, 25, 26)

Има болесника који су склони честим егзацербацијама ХОБП (дефинисаним као две или више егзацербација годишње) и имају лоше здравствено стање са мањим бројем егзацербација. (3) Најзначајнији предиктор за настанак будуће егзацербације је управо број егзацербација у претходној години. (25)

## 2. Место лечења егзацербације

Циљеви лечења ХОБП су и превенција егзацербација, умањење негативног ефекта актуелне егзацербације као и одлагање времена до следеће егзацербације. У зависности од тежине егзацербације и/или основне болести, погоршања се могу збрињавати у болничким или амбулантним условима. У Табели 16 су наведене индикације за пријем у болницу због погоршања ХОБП.

**Табела 16.** Потенцијалне индикације за хоспитално лечење

Међу потенцијалним индикацијама за хоспитално лечење су:

- изражени симптоми и знаци (погоршање диспнеја, тахипнеја, хипосатурација, конфузност, поспаност, цијаноза, периферни едеми);
- акутна респираторна инсуфицијенција;
- неуспех досадашњег лечења егзацербације;
- присуство тешких коморбидитета (нпр. срчана инсуфицијенција, новонастала срчана аритмија); и
- недовољна подршка у кућним условима.

Клиничка презентација егзацербације ХОБП је хетерогена, и препоруке је да се код хоспитализованих пацијената тежина егзацербације процењује на основу клиничких знакова и према следећој класификацији:

- а) Без респираторне инсуфицијенције: Фреквенција дисања  $\leq 24$  удаха/мин; срчана фреквенција  $< 95$  откуцаја /мин; пацијент не употребљава помоћну дисајну мускулатуру; нема промену менталног статуса; хипоксемија се поправља након примене оксигенотерапије преко Вентури маске 24-35% удахнутог кисеоника; без хиперкапније (пораст  $PaCO_2$ ).
- б) Акутна респираторна инсуфицијенција која није животно угрожавајућа: Фреквенца дисања  $> 24$  удаха/мин; пацијент употребљава помоћну дисајну мускулатуру; нема промену менталног статуса; хипоксемија се поправља након примене оксигенотерапије преко Вентури маске  $> 35\% FiO_2$ ; хиперкапнија (пораст  $PaCO_2$  у односу на базалну вредност или повишену  $PaCO_2$  6,67-8,00 kPa (50-60 mmHg))
- в) Акутна респираторна инсуфицијенција која је животно угрожавајућа: Фреквенца дисања  $> 24$  удаха/мин; пацијент употребљава помоћну дисајну мускулатуру; акутна промена менталног статуса; хипоксемија која се не поправља након примене оксигенотерапије преко Вентури маске или захтева  $FiO_2 > 40\%$ ; хиперкапније (пораст  $PaCO_2$  у односу на базални или повишена  $> 8,00$  kPa ( $> 60$  mmHg)) или присуство ацидозе ( $pH \leq 7,25$ ).

У Табели 17 су наведени кључни терапијски поступци код болесника са погоршањем ХОБП. (2)

**Табела 17.** Кључне тачке у збрињавању егзацербације ХОБП

- Краткоделујући бронходилататори, са или без краткоделујућих антихолинергика, препоручују се као иницијални бронходилататори (Доказ Ц).
- Системски кортикостероиди могу утицати на побољшање плућних функција ( $FEV_1$ ), оксигенацију и скраћење времена опоравка и трајања хоспитализације. Уобичајено трајање терапије не би требало да буде дуже од пет дана (Доказ А).
- Антибиотици, када су индиковани, могу скратити време опоравка и умањити ризик од раног релапса и неуспеха лечења, као и трајање хоспитализације. Уобичајено препоручено трајање терапије је пет дана (Доказ Б).
- Метилксантини се не препоручује због повећаног профила нежељених ефеката (Доказ Б).
- Неинвазивна механичка вентилација би требало да буде први режим вентилације који се примењује код пацијената са ХОБП и акутном респираторном инсуфицијенцијом који немају апсолутне контраиндикације, јер поправља гасну размену, смањује дисајни замор и потребу за интубацијом, скраћује време хоспитализације и побољшава преживљавање (Доказ А).

### 3. Фармаколошко лечење

Три класе лекова које се најчешће користе у лечењу егзацербације ХОБП су бронходилататори, кортикостероиди и антибиотици.

#### *Бронходилататори*

Иако не постоје докази високог квалитета из рандомизованих клиничких испитивања, препоручује се да први избор бронходилататора у лечењу акутне егзацербације ХОБП буду краткоделујући инхалациони бета-2 агонисти, са или без антихолинергика кратког дејства. (27, 28) Систематска анализа начина примене краткоделујућих бронходилататора није показала значајне разлике у FEV1 када се користе мерно дозни инхалатори (MDI) (са или без коморе) или небулизатори, иако небулизатори могу бити једноставнији за примену код пацијената са тежом клиничком сликом. (29,30) Препоручује се да пацијенти уместо континуиране небулизације користе MDI, и то по једну или две дозе за инхалацију на сваких сат времена, које се могу поновити свака 2-4 сата у зависности од терапијског учинка. Иако не постоје клиничке студије којима се процењује употреба инхалационих дугоделујућих бронходилататора (бета-2 агониста или антихолинергика или њихове комбинације) са или без инхалираног глукокортикоида током погоршања, током погоршања се препоручује наставак дотадашњег лечења овим лековима из редовне терапије или њихово увођење што је пре могуће. након отпуста из болнице. Интравенски метилксантини (теофинин или аминофинин) се не препоручују за примену код ових пацијената због значајних нежељених ефеката. (31, 32) Пожељније да се у случају одлуке да се за инхалацију бронходилататора изабере небулизација изабере небулизација која је вођена ваздухом јер небулизација вођена кисеоником носи потенцијални ризик од повећања PaCO<sub>2</sub> у акутном погоршању ХОБП. (33)

#### *Глукокортикоиди*

Подаци из студија у којима су анализирани углавном хоспитализовани пацијенти указују да системски кортикостероиди у погоршањима ХОБП скраћују време опоравка и побољшавају функцију плућа. Такође побољшавају оксигенацију, ризик од раног релапса, неуспеха лечења и дужину хоспитализације. (34-39) Препоручује се доза од 40 мг преднизона дневно током пет дана. (40) Резултати једне опсервационе студије су указали на то да су дужи периоди примене овог лека повезани са повећаним ризиком од пнеумоније и смртног исхода. (41) Терапија оралним преднизолоном је подједнако ефикасна као и његова интравенска примена. (42) Суспензија будезонида примењена небулизацијом може бити погодна алтернатива за лечење погоршања код неких пацијената, а има предности сличне интравенском метилпреднизолону (35, 43-46). С обзиром да су и краткотрајне, али интензивне куруе кортикостероида повезане са повећаним ризиком од пнеумоније, сепсе и смртног исхода, њихова примена треба да буде ограничена само на пацијенте са клинички значајним погоршањима. (47) Недавно обављене студије указују на то да кортикостероиди могу бити мање ефикасни у лечењу акутних погоршања ХОБП код пацијената са нижим бројем еозинофила у крви. (11, 25, 48, 49) Ипак, неопходно је спровести више испитивања са терапијским режимима који подразумевају поштедну примену стероида.

## *Антибиотици*

Примена антибиотика у егзацербацијама ХОБП остаје дискутабилна јер узрочници могу бити и вируси и бактерије, а у клиничким студијама бронхитис (акутни или хронични) није одвајан од погоршања ХОБП, неке студије нису биле контролисане плацебом, а у неким нису рађене рендгенографије грудног коша са циљем откривања пнеумоније. (10, 50-53) Постоје докази који подржавају примарно коришћење антибиотика када пацијенти имају клиничке знаке бактеријске инфекције, примера ради гнојни спутум. (52, 53) Боја спутума се може користити за доношење одлуке о примени антибиотске терапије нарочито ако је спутум бео или прозиран, а појава гнојног спутума има осетљивост од 94,4% и специфичност од 52% за постојање бактеријске инфекције. (53)

Укратко, саветује се примена антибиотика код пацијента са егзацербацијом ХОБП који:

- имају три основна симптома: погоршање диспнеја, повећање количине спутума и појаву гнојног спутума;
- имају два основна симптома само ако је појава гнојног спутума један од два основна симптома; и
- захтевају примену механичке вентилације (инвазивне или неинвазивне). (10, 13)

Метаанализа је показала да терапија антибиотцима која траје  $\leq$  пет дана има исту клиничку и антибактеријску ефикасност као и лечење амбулантних пацијената са погоршањима ХОБП које је дуже уобичајено у пракси. Краћа примена антибиотика чак може смањити ризик од антимицробне резистенције и нежељених ефеката и компликација. Препоручена дужина примене антибиотика је од пет до седам дана, а за амбулантно лечење препоручује се да ова терапија траје до пет дана. (2, 54-56) Уобичајен избор антибиотика за почетно емпиријско лечење је аминопеницилин са клавуланском киселином, макролид или тетрациклин. Код пацијената са честим погоршањима, тешком бронхоопструкцијом и/или погоршањима које захтевају механичку вентилацију потребно је учинити културу спутума или другог материјала из дисајних путева и плућа, с обзиром да могу бити присутне Грам-негативне бактерије или други микроорганизми резистентни на ове антибиотике. (57, 58, 59) Избор начина примене антимицробних лекова (орални или интравенски) зависи од могућности пацијента да гута као и фармакокинетику лека, а пожељно је да се антибиотици примењују орално. На повољан клинички одговор указује смањење диспнеја и побољшање боје спутума.

## *Допунске терапије*

У зависности од клиничког стања пацијената, потребно је размотрити примену течности, употребу диуретике, примену антикоагулантних лекова, лечење коморбидитета и болесникову исхрану. С обзиром да хоспитализовани пацијенти имају повећан ризик од дубоке венске тромбозе и плућне тромбоемболије, као и да до 5,9% пацијената хоспитализованих због егзацербације ХОБП има плућну емболију, саветују се мере превенције тромбоемболије. (60-64) Престанак пушења је једна од мера на којој је неопходно да здравствени радници инсистирају при сваком контакту са овим пацијентима.

## **4. Респираторна потпора**

### *а. Оксигенотерапија*

Оксигенотерапија је кључна терапијска мера у болничком лечењу погоршања ХОБП. Побољшање хипоксемије под поменутом терапијом подразумева постизање засићења крви кисеоником од 88% до 92%. (65) Када се започне оксигенотерапија, неопходне су честе провере гасова у артеријској крви

како би се утврдило да ли постоји задовољавајућа оксигенација без задржавања угљен-диоксида и/или погоршања ацидозе. Пулсна оксиметрија није прецизна као гасне анализе у артеријској крви (66) и може се некада преценити сатурација кисеоника у крви код особа са тамнијим нијансама коже. (67) Студије примене су показале да су анализе из венског узорка крви у циљу процене нивоа бикарбоната и рН крви тачне у поређењу са анализом узорка артеријске крви. (68) Потребна су додатна испитивања у смислу корисности поменуте методе анализирања гасова из венског узорка, с обзиром да је већина укључених пацијената имала је  $pH > 7,30$ , различите вредности  $PaCO_2$  у поређењу са узорцима артеријске крви и непознатој тежини бронхоопструкције (68). Вентури маска омогућава ефикаснију оксигенотерапију и допремање кисеоника него носне каниле (28).

#### *b. Оксигенотерапија са високим протоком путем назалне каниле*

Оксигенотерапија са високим протоком путем назалне каниле (high-flow nasal therapy, HFNT) испоручује загрејане и влажне мешавине ваздуха и кисеоника преко специјалних уређаја брзином до 8 Л/мин код одојчади и 60 Л/мин код одраслих. (69) Ова терапија је повезана са смањењем фреквенције дисања и респираторног напора и побољшањем размене гасова, промене волумена и комплијансе плућа и транспулмоналног притиска, те њеном применом код пацијената са акутном парцијалном респираторном инсуфицијенцијом наступа побољшање оксигенације и клиничког исхода. (70-73) У одређеним истраживањима дошло је до сазнања да HFNT побољшава оксигенацију и вентилацију, смањује хиперкапнију и побољшава квалитет живота пацијената са акутном хиперкапнијом током егзацербације ХОБП, као и код пацијената са стабилном хиперкапнијом. (70, 74-76). Ипак, закључци о значају примене HFNT у општој популацији пацијената са ХОБП нису коначни јер је у студијама била мала величина узорка, хетерогена популација и кратко трајање. (77) Ипак, примена HFNT није довела до превенције интубације у рандомизованом клиничком испитивању код пацијената са акутним погоршањем ХОБП. (78) Смернице Европског респираторног друштва за клиничку праксу препоручују примену НИВ пре примене HFNT код пацијената са ХОБП и акутном глобалном респираторном инсуфицијенцијом. (79)

#### *c. Вентилаторна потпора*

Лечење у јединицама интензивне неге је индиковано за поједине пацијенте са веома тешком егзацербацијом ХОБП, а индикације су наведене у Табели 18. Вентилаторна подршка може да се обезбеди или неинвазивном (назална маска или маска за лице) или инвазивном вентилацијом (оро-трахеални тубус) или трахеостомом.

##### 1. Неинвазивна механичка вентилација

Употреба неинвазивне механичке вентилације (НИВ) пожељнија је у односу на инвазивну вентилацију (интубација и позитивна вентилација под притиском) као почетни начин вентилације за лечење акутне респираторне инсуфицијенције код пацијената са акутном егзацербацијом ХОБП. НИВ је у рандомизованим клиничким студијама имао стопу успешности лечења од 80% до 85%. (80-84) Неинвазивна механичка вентилација побољшава оксигенацију и акутну респираторну ацидозу, тј. NIMV, повећава рН и смањује  $PaCO_2$ . Неинвазивна механичка вентилација такође смањује тахипнеју, диспнеју и компликације као што је пнеумонија повезана са респиратором, као и дужина боравка у болници. Што је још важније, применом НИВ смањују се стопе морталитета и интубације. (81, 85-87) Када се постигне побољшање да пацијент може толерисати најмање 4 сата самосталног дисања, примена НИВ се може обуставити без потребе за периодом „одвикавања”. (88)

## 2. Инвазивна механичка вентилација

Индикације за примену инвазивне механичке вентилације (ИМВ) током егзацербације ХОБП су приказане у Табели 19. и подразумевају претходни неуспех иницијалне примене НИВ. (89) Како је побољшано искуство са практично клиничком применом NIV у ХОБП, ИМВ је елиминисан као прва линија лечења акутне респираторне инсуфицијенције у току егзацербације ХОБП. (89) Код пацијената код којих није постигнут успех иницијалном терапијском применом, примена ИМВ као терапија спаса, повољно утиче на већи морбидитет, дужину боравка у болници и морталитет. (82)

**Табела 18.** Индикације за пријем у јединицу интензивне неге

---

**Индикације за пријем у јединицу интензивне неге:**

- тешка диспнеја рефрактарна на иницијалну хитну терапију;
  - промена менталног стања (конфузија, летаргија, кома);
  - хипоксемија која се одржава или погоршава ( $PO_2 < 5,3$  kPa или 40 mmHg) и/или тешко/ погоршање респираторне ацидозе ( $pH < 7,25$ ) упркос примени оксигенотерапије и НИВ,
  - потреба за HFNT;
  - хемодинамска нестабилност – потреба за вазопресорима.
- 

**Табела 19.** Индикације за примену вентилаторне потпоре и механичке вентилације у јединици интензивне неге

---

**Индикације за примену вентилаторне потпоре у јединици интензивне неге:**

- респираторна ацидоза ( $PaCO_2 \geq 6,0$  kPa или 45 mmHg и pH артеријске крви  $\leq 7,35$ );
  - тешка диспнеја са клиничким знацима који указују на замор респираторне мускулатуре, напор при дисању, или оба, као што је употреба помоћне респираторне мускулатуре, парадоксални покрети трбуха, или увлачење међуребарних простора;
  - перзистентна хипоксемија упркос оксигенотерапији.
- 

**Индикације за примену инвазивне механичке вентилације:**

- неуспех или неадекватно толерисање НИВ;
  - стање након респираторног или срчаног застоја;
  - поремећено стање свести, психомоторна агитација неадекватно контролисана седација;
  - масивна аспирација или перзистентно повраћање;
  - перзистентна немогућност евакуације респираторног секрета;
  - тешка хемодинамска нестабилност без адекватног одговора на надокнаду течности и вазоактивних лекова;
  - тешке вентрикуларне или суправентрикуларне аритмије;
  - животно угрожавајућа хипоксемија код пацијената који не толеришу НИВ;
  - неуспех или неадекватно толерисање НИВ.
-



## Литература:

1. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, Franssen FM, Humbert M, Hurst JR, O'Donnell D, Pantoni L. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: the Rome proposal. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021 Dec 1;204(11):1251-8
2. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2023, 2024, Report 2024. (доступно на: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>)
3. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
4. Calverley PMA, Martinez FJ, Vestbo J, et al. International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(1): 25-33.
5. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(12): 1298-303.
6. Vijayasaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; 133(1): 34-41
7. Konstantinou G, Minelli C, Vicedo-Cabrera AM, Ballester J, Gasparrini A, Blangiardo M. Ambient heat exposure and COPD hospitalisations in England: a nationwide case-crossover study during 2007-2018. *Thorax* 2022; 77(11): 1098-104.
8. Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM2.5 and PM10 with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2022; 19(1): 243-54.
9. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1): 73-80.
10. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1138-80.
11. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6): 662-71.
12. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-21.
13. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.
14. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1): 73-80.
15. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-21.
16. Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014; 43(1): 64-71.
17. Huerta A, Soler N, Esperatti M, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014; 15(1): 17.
18. Mir T, Uddin M, Khalil A, et al. Mortality outcomes associated with invasive aspergillosis among acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patient population. *Respir Med* 2022; 191: 106720.
19. Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM2.5 and PM10 with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2022; 19(1): 243-54.

20. Konstantinoudis G, Minelli C, Vicedo-Cabrera AM, Ballester J, Gasparrini A, Blangiardo M. Ambient heat exposure and COPD hospitalisations in England: a nationwide case-crossover study during 2007-2018. *Thorax* 2022; 77(11): 1098-104.
21. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; 72(9): 788-95.
22. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019; 3(6): e270- e9.
23. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608-13.
24. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res* 2018; 4(2): 00119-2017.
25. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
26. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 369-74.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115>.
28. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-46.
29. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD011826.
30. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
31. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta- analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327(7416): 643.
32. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(9): 713-7.
33. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 157.
34. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 456-60.
35. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 698-703.
36. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1941-7.
37. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1): 407-12.
38. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1939-46.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2618-25.

40. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21): 2223-31.
41. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6(1): e000407.
42. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132(6): 1741-7.
43. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(4): 660-7.
44. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11.
45. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; 121: 39-47.
46. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(9): 1136-46.
47. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
48. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48-55.
49. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(8): 699-709.
50. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1618-23.
51. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010257.
52. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1354-60.
53. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638-45.
54. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(6): 503-12.
55. Daubin C, Valette X, Thiollere F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; 44(4): 428-37.
56. Llor C, Moragas A, Miravittles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; 72: 102111.
57. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; 117: 1345-52.

58. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116(1): 40-6.
59. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1498-505.
60. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; 325(1): 59-68.
61. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 135(3): 786-93.
62. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1243-8.
63. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; 14: 75.
64. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141((2 Suppl)): e195S-226S.
65. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
66. Lacasse Y, Theriault S, St-Pierre B, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res* 2021; 7(4).
67. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. *N Engl J Med* 2020; 383(25): 2477-8.
68. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; 71(3): 210-5.
69. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; 20(1): 109.
70. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71(8): 759-61.
71. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017 May 1;195(9):1207-15.
72. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 297.
73. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; 131: 58-64.
74. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(4): 432-9.
75. Braunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1411-21.
76. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; 14(4): 247-60.

77. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2019; 16(5-6): 368-77.
78. Xia J, Gu S, Lei W, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* 2022; 26(1): 109.
79. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022; 59(4).
80. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD004104.
81. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 817-22.
82. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
83. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 760-70.
84. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest* 1999; 116(2): 521-34.
85. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341(8860): 1555-7.
86. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6): 1799-806.
87. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9219): 1931-5.
88. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
89. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(12): 1701-7.

## Х. ХОБП И КОМОРБИДИТЕТИ

### Препорука 10.1.

Коморбидне болести су присутне у свим стадијумима болести, и то код 20% до 81% болесника са ХОБП. Коморбидети значајно утичу на тежину клиничке слике и еволуцију ХОБП јер утичу на избор лекова који се могу употребити за лечење ХОБП, повећавају број хоспитализација и морталитет и имају битан утицај на квалитет живота оболелих, (А, I). Стога је потребно што раније открити коморбидна стања и започети њихово лечење.

### Препорука 10.2.

Најчешћи коморбидитети код болесника са ХОБП су кардиоваскуларне болести (коронарна болест, срчана инсуфицијенција, артеријска хипертензија), остеоопороза, карцином плућа, депресија, метаболички синдром и дијабетес, гојазност, неухрањеност, опструктивна апнеја у сну, скелетна дисфункција мишића, анемија, итд) (Б, Ia).

Коморбидитет код болесника са ХОБП често је повезан са системским последицама које повећавају тежину болести и морбидитет, а настају услед: системске инфламације, ткивне хипоксије и оксидативног стреса. (1, 2) Најчешће коморбидне болести код ових болесника приказане су у Табели 3. Коморбидне болести су присутне у свим стадијумима болести према категоризацији GOLD и често се јављају, и то код 20% до 81 % болесника са ХОБП, а у великој мери утичу на тежину клиничке слике и на еволуцију ХОБП јер:

- повећавају број хоспитализација и морталитет;
- утичу на избор лекова који се могу употребити за лечење ХОБП;
- значајно утичу на квалитет живота оболелих.

Комбинација коморбидитета још више погоршава ризик од неповољног тока болести. (3) Стога је код болесника оболелих од ХОБП потребно да се брижљиво евалуирају коморбидне болести и спроведе адекватно лечење, а приступ лечењу мора подразумевати не само лечење ХОБП већ и дијагностику и лечење коморбидних стања према уобичајеним стандардима. Пажњу при збрињавању ових болесника треба усмерити и на обезбеђивање једноставних терапијских протокола и смањење полифармације.

### 1. Кардиоваскуларне болести

Кардиоваскуларне болести су чест узрок смрти код пацијената са ХОБП (у 12% до 37% случајева). (4) Настају због ендотелне дисфункције, прокоагулантних и проинфламаторних стања, као и гојазности са високим индексом телесне масе (BMI), али и због уобичајених фактора ризика као што је пушење. (5)

#### *Коронарна болест срца*

Смањење FEV1 за 10 одсто повећава стопу нефаталних коронарних догађаја за 20%, а смртност за 28%. (6) Присуство болести са тросудовном болешћу и мањим FEV1 независно су повезани са стопом преживљавања од ХОБП. (7) Симптоми повезани са исхемијом миокарда (притисак и бол у грудима, диспнеја при напору) такође могу бити присутни код ХОБП пацијената. Код обе болести су исти и окидачи за појаву и погоршање симптома (физички напор, стрес, изложеност хладноћи).

Због тога је неопходно правовремено постављање дијагнозе коронарне болести код пацијената са ХОБП, као и постављање дијагнозе ХОБП код пацијената са коронарном болешћу. Међутим, код пацијената са ХОБП није лако неинвазивним методама проценити постојање коронарног обољења јер се стрес-тестови често не могу извести због лошег подношења напора узрокованог болешћу респираторног система, а фармаколошки стрес-тест може довести до израженог бронхоспазма. Ехокардиографија код болесника са ХОБП често не даје поуздане резултате због хиперинфлације. (8) Најпоузданија метода процене стабилне коронарне болести је СТ-коронарна ангиографија (МССТ). Лечење пацијената са ХОБП и кардиоваскуларним коморбидитетима је сложено. Стратегија лечења пацијената са ХОБП и кардиоваскуларним коморбидитетом заснована је на терапији за ХОБП, али и на кардиоселективним бета-блокаторима, инхибиторима ензима који конвертују ангиотензин, блокаторима рецептора ангиотензина или антитромбоцитним агенсима. Дугоделујући бета-2 агонисти имају прихватљив безбедносни профил за кардиоваскуларне болеснике.

### *Срчана инсуфицијенција*

Код 20 до 30 одсто пацијената са срчаном инсуфицијенцијом (HF) истовремено постоји и ХОБП. (3) Хронична опструктивна болест плућа је један од три главна коморбидитета који утичу на квалитет живота и исход код оболелих од срчане инсуфицијенције са смањеном ејекционом фракцијом. (9) Непрепозната HF постоји код 20,5% пацијената са ХОБП који су лечени у примарној пракси. (10) Учесталост HF код пацијената са умереном до тешком ХОБП је у студији ECLIPSE била 7%. (11)

Такође, ХОБП је значајан предиктор лоше прогнозе код пацијената са HF. Физичка неактивност и метаболички синдром су стања која изазивају ХФ у општој популацији, па самим тим доприносе HF код болесника са ХОБП. Спирометријски параметар FEV1 је независни предиктор смрти код пацијената који су хоспитализовани због HF. (12, 13) Маркери озледе миокарда се користе за дијагностику повреде срчаног мишића, али и указују на дисфункцију леве коморе. Маркер NT Pro-BNP је биомаркер повезан са повећаном смртношћу код стабилних и акутних срчаних обољења, али је и предиктор смртности која нестаје у току 30 дана након хоспитализације због погоршања ХОБП. (3)

### *Артеријска хипертензија*

Артеријска хипертензија и периферна васкуларна болест се често јављају код оболелих од ХОБП због ендотелне дисфункције узроковане запаљенским процесима и оксидативним стресом. Плућна функција је негативно повезана са крвним притиском у здравој популацији и код пацијената са ХОБП. Учесталост поремећаја срчаног ритма се креће од 12% до 14 % код пацијената са ХОБП, а међу њима је најчешћа атријална фибрилација. (1,10)

## **2. Остеопороза**

Остеопороза је чест пратилац ХОБП, а код особа са узрапредовалом болешћу постоји и висок ризик од фрактура. Патопфизиологија остеопорозе код пацијената са ХОБП није у потпуности расветљена, али се претпоставља да би повећана употреба дувана, малнутриција, дефицијенција витамина Д, хипогонадизам и неактивност могли играти значајне улоге. Компликације остеопорозе укључују преломе: пршљенског тела, горњег крајка бутне кости и радијуса на типичном месту.

Преваленција остеопорозе, као и ризик од настанка фрактура, повећава се са погоршањем бронхоопструкције. Резултати истраживања у којима је анализирана учесталост фрактуре код болесника са ХОБП се разликују, али су показали следеће: ризик за настанак прелома кука је пет пута већи код болесника са хроничном плућном болести, ризик од фрактура је 1,2 до 1,3 пута већи код болесника са ХОБП него код здравих контрола, ризик од фрактуре је већи код мушкараца са ХОБП него код жена са ХОБП, а фрактуре су биле потврђене код чак 29% болесника код којих је планирана трансплантација плућа због терминалне фазе ХОБП. (14)

Витамин Д настаје фотосинтезом у кожи или може бити унет и храном (масна риба, рибље уље, млечни производи). Ультраљубичасто (UV) зрачење катализује први степен у биосинтези витамина Д, конверзију де ново синтетизованог 7-дехидрохолестерола у провитамин Д који подлеже изомеризацији у витамин Д. Следећи ступањ је хидроксилација у 25-хидрокси витамин Д (25-ОНД) у јетри; овај облик има дугачак полуживот и циркулише у крви, па се одређивање његове концентрације користи за анализу статуса витамина Д код пацијената. 25-ОНД се затим у бубрезима хидроксилије у најактивнији облик 1,25-(ОН)<sub>2</sub>D.

Епидемиолошки подаци указују на везу између ниског нивоа витамина Д и обољења као што су рак, аутоимуне болести и хроничне инфекције. Неки аутори сматрају да је ХОБП болест код које би суплементација витамином Д дала добре резултате. Резултати епидемиолошких студија показали су да постоји дозно-зависна веза између нивоа 25-ОНД витамина у серуму и плућним функцијама, као и да витамин Д има и шире деловање које није ограничено само на превенцију остеопорозе. Форли и сар. указали су да постоји тежак недостатак овог витамина (концентрација је била нижа од 20 µg/L) код пацијената са терминалном стадијумом хроничне болести плућа који су чекали трансплантацију. (15) Белгијски аутори јасно су показали позитивну корелацију између концентрације витамина Д и FEV1.

Витамин Д позитивно утиче на друге пратеће болести ХОБП као што су: слабост скелетних мишића, кардиоваскуларне болести и рак. Конвенционална терапија ХОБП не може да заустави прогресију ове болести, па су због тога неопходна истраживања ширег потенцијала витамина Д, као и дефинисање оптималних концентрација 25-ОНД у крви са аспекта његових плеотропних ефеката.

### 3. Карцином плућа

ХОБП и карцином плућа су снажно повезани и коегзистирају код великог броја пацијената. Пушење и даље остаје главни фактор ризика и за ХОБП и за рак плућа. Van Den Eeden и Fridman су први аутори који су проучавали однос између FEV1 и рака плућа међу пушачима и непушачима. (16) Указали су на тренд смањења ризика од рака плућа са повећањем FEV1 код садашњих и бивших пушача. Овај негативан однос између FEV1 и рака плућа анализиран је у метаанализама. (17) De Torres et al. је објавио учешће од 8,5% пацијената са раком плућа код ХОБП. (18) Преко половине (51%) имало је најмање једно коморбидно стање, а 43% хроничну болест плућа. Емфизем плућа се показао као важан независни фактор ризика за бронхогени карцином. (2,19)

Болеснике се раком плућа треба лечити на уобичајени начин без обзира на постојање ХОБП, а ХОБП треба лечити у складу са актуелним смерницама. Мултидисциплинарни приступ је најбољи начин за избор оптималног лечења пацијената који имају рак плућа и оштећену функцију плућа због ХОБП.

Препоруке за скрининг рака плућа код особа са ХОБП се разликују од земље до земље због недовољно прецизних података за утврђивање односа користи и штете од овог прегледа. Најчешће се препоручује годишње СТ скенирање ниским дозама (*low-dose CT*, LDCT) код дугогодишњих пушача. (3)



## **Други коморбидитети**

Остеопороза и депресивност/анксиозност чести су и важни коморбидитети код ХОБП и утичу на лоше опште здравствено стање и прогнозу. С обзиром да су често и недовољно дијагностиковани, потребно је активно тражити нове коморбидитете код особа са ХОБП.

Код особа са ХОБП се често истовремено јављају и метаболички синдром и дијабетес, гојазност, неухрањеност, опструктивна апнеја у сну, скелетна дисфункција мишића, гастроезофагеална рефлуксна болест, анемија итд. Сва ова обољења би требало пажљиво испитати и лечити као и обично без обзира на постојање ХОБП

## Литература:

1. Hansen NS, Ångquist L, Peter Lange, Jacobsen R. Comorbidity Clusters and Healthcare Use in Individuals With COPD. *Respiratory Care* 2020;65(8):1120-7.
2. Milenković, B. i Dimić Janjić, S. (2021). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Comorbidities. *Medicus* 2021;30(2):187-191.
3. GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2024, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2023, 2024, Report 2024. (доступно на: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>)
4. Sin DD, Wu L, Paul Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127(6):1952-9.
5. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, et al. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Res* 2009;124:259–61.
6. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:8–11.
7. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013;22:454–75.
8. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2011;39(4):1097-103.
9. Horodinschi RN, Bratu OG, Dediu GN, et al. Heart failure and chronic pulmonary obstructive disease: a review. *Acta Cardiol* 2020;75(2):97-104.
10. Benes J, Kotrc M, Jarolim P, et al. The effect of three major co-morbidities on quality of life and outcome of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2021 Jan 29. Доступно на: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COPD%2C+BNP&filter=datasearch.y\\_1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COPD%2C+BNP&filter=datasearch.y_1).
11. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128(4):2099-107.
12. Müllerova H, DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort, *Chest* 2015;147(4):999-1007.
13. De Blois J, Simard S, Atar D, et al. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail* 2010;16(3):225-9.
14. Leslie WD, Morin SN. New Developments in Fracture Risk Assessment for Current Osteoporosis Reports. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Jun;18(3):115-129.
15. Forli L, Halse J, Haug E, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. *J Intern Med* 2004;256:56–62.
16. Van den Eeden SK, Friedman GD. Forced expiratory volume (1 second) and lung cancer incidence and mortality. *Epidemiology* 1992;3(3):253-7.
17. Zhang X, Jiang N, Wang L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017;18:8(44):78044-56.
18. De Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; 132: 1932–8.
19. Gould MK, Munoz-Plaza CE, Hahn EE, et al. Comorbidity profiles and their effect on treatment selection and survival among patients with lung cancer. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1571–80.

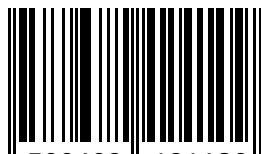




Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе  
**Дијагностиковање и лечење  
хроничне опструктивне  
болести плућа**

ISBN 978-86-82424-10-9



9 788682 424109