



**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**RANI PREDIKTORI**

**NEUSPEHA NEINVAZIVNE MEHANIČKE VENTILACIJE  
U EGZACERBACIJI HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentor: Prof.dr Ivan Kopitović

Kandidat: dr Biljana Joveš Sević

Novi Sad, 2016.godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKUTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada: VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Biljana Joveš Sević
Mentor: MN	Prof. dr Ivan Kopitović, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Rani prediktori neuspeha neinvazivne mehaničke ventilacije u egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	R.Srbija
Uže geografsko područje: UGP	AP Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Ul. Hajduk Veljkova 3, 2100 Novi Sad
Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja 8/stranica 130/ slika 7 /grafikona 27/ tabela 31/ referenci 179/ priloga
Naučna oblast: NO	MEDICINA
Naučna disciplina: ND	Interna medicina – pulmologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	hronična opstruktivna bolest pluća; neinvazivna ventilacija; respiratorna insuficijencija; pristup bolesti; oksigenoterapija; tok bolesti; indeks težine bolesti; ishod terapije
UDK	616.24-008.4-08:615.81
Čuva se u: ČU	

Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Iz rezultata brojnih randomiziranih kliničkih studija proizišle su smernice u kojima se navodi da je upotreba neinvazivne ventilacije (NIV), uz farmakološku terapiju, indikovana kod svih bolesnika sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), i to sa najvišim nivoom preporuke. Dokazano je da se upotrebom NIV-a smanjuje broj intubacija, uz smanjenje mortaliteta ali i skraćenje dužine bolničkog lečenja. S obzirom da je nekada ventilatorna potpora bila pružana isključivo u jedinicama intenzivne nege, a da je kapacitet ovakvih odeljenja gotovo stalno popunjen, postavlja se pitanje adekvatnog okruženja unutar bolnice gde se bezbedno i efikasno može primeniti neinvazivna ventilacija, ali gde se i na vreme mogu prepoznati rani znakovi njene neuspešne primene, nakon čega treba obezbediti pravovremenu endotrahealnu intubaciju. Stoga su rađene brojne studije u cilju izdvajanja ranih prediktora ishoda neinvazivne ventilacije - kako u cilju ranog prepoznavanja neuspeha NIV-a i omogućavanja pravovremene intubacije, tako i u cilju stratifikacije pacijenata sa različitim stepenom rizika za neuspeh, uz obezbeđivanje adekvatnog nivoa nege i monitoringa za sve bolesnike.</p> <p>Ciljevi: Ciljevi istraživanja su da se utvrdi koji pokazatelji koreliraju sa neuspešnim ishodom primene neinvazivne mehaničke ventilacije kod bolesnika sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, kako bi se kreirao prognostički model ishoda lečenja, te da se na osnovu prognostičkog modela stratifikuju bolesnici prema stepenu rizika za neuspeh NIV-a i u skladu sa njim predloži adekvatan stepen monitoringa, odnosno kliničko okruženje za bezbedno i efikasno pružanje ventilatorne potpore.</p> <p>Metodologija: U Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici sprovedeno je prospektivno opservaciono istraživanje u trajanju od 39 meseci, u koje je uključeno 250 konsekutivnih bolesnika hospitalizovanih zbog teške egzacerbacije HOBP-a sa respiratornom acidozom. NIV je primenjen u modu pritiskom podržane ventilacije ventilatorima marke Covidien tipa Airox Supportair, uz upotrebu oronazalne maske. Početni parametri su podrazumevali upotrebu ekspiratornog pozitivnog pritiska u disajnim putevima - EPAP-a od 5 cm H<sub>2</sub>O i inspiratornog pozitivnog pritiska u disajnim putevima IPAP-a od 12 cm H<sub>2</sub>O, koji su u potom titrirani ka ciljnim vrednostima IPAP-a od 15-20 cmH<sub>2</sub>O, a u skladu sa kliničkim odgovorom. Za svakog bolesnika evidentirani su: pol, starost, ranija primena dugotrajne oksigenoterapije u kućnim uslovima, primena NIV-a tokom prethodnih hospitalizacija, komorbiditeti preko Charlson indeksa, vreme proteklo od početka hospitalizacije do započinjanja NIV-a, vrednosti pH, bikarbonata, PaCO<sub>2</sub> i PaO<sub>2</sub> u gasnim analizama arterijske krvi pre započinjanja NIV-a, inicijalna SpO<sub>2</sub> i odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, zatim promena vrednosti pH, PaCO<sub>2</sub> i PaO<sub>2</sub> u gasnim analizama arterijske krvi sat vremena nakon početka primene NIV-a, inicijalni vitalni</p>

	<p>parametri - srčana frekvenca, respiratorna frekvenca, stanje svesti procenjeno Glazgov koma skalom (GCS), telesna temperatura, sistolni arterijski pritisak, diureza, a potom zbirni modifikovani ranoupozoravajući bodovni skor (MEWS-modified early warning score), prisustvo i opseg konsolidacija na radiogramu grudnog koša, saradnja bolesnika, te mesto primene NIV-a. Kao primarni ishod istraživanja definisan je neuspeh neinvazivne mehaničke ventilacije: intubacija ili smrtni ishod u toku hospitalizacije uzrokovan respiratornom insuficijencijom. Svaki potencijalni prediktor neuspeha je prvo evaluiran uz pomoć univarijantne analize, a potom su svi faktori rizika za koje je univarijantnom analizom utvrđena statistička značajnost analizirani uz pomoć multivarijantne logističke regresije, u cilju utvrđivanja adekvatnih statističkih modela.</p> <p>Rezultati: Od ukupno 250 bolesnika NIV je uspešno primenjen kod 164 bolesnika (65.6%). Ukupno 139 (59.3%) bolesnika bilo je muškog pola, a prosečna starost svih ispitanika bila je 67 godina. Bolesnici sa neuspešnim ishodom NIV-a imaju, prema univarijantnoj analizi: statistički značajno veće vrednosti Charlson indexa (<math>p=0.002</math>, OR 1.293, 95%CI 1.103-1.516), konsolidacije <math>u \geq 2</math> kvadranta (<math>p=0.000</math>, OR 5.384, 95%CI 2.487-11.655), duže vreme od početka hospitalizacije do započinjanja NIV-a (<math>p=0.0034</math>, OR 1.005, 95%CI 1.000-1.009), tahikardiju (<math>p=0.031</math>, OR 2.292, 95%CI 1.080-4.864), vrednost GCS <math>\leq 11</math> (<math>p=0.042</math>, OR 1.000, 95%CI 0.165-0.969), veći MEWS skor (<math>p=0.000</math>, OR 1.708, 95%CI 1.410-2.068), niže vrednosti inicijalnog pH (<math>p=0.004</math>, OR 0.002, 95%CI 0.000-0.147), slabiju saradnju (<math>p=0.000</math>, OR 2.102, 95%CI 0.145-0.339). Mesto gde je sprovedena NIV je značajno uticalo na ishod – šanse za neuspešan ishod su bile dvostruko veće kod bolesnika ventiliranih na opštem odeljenju (<math>p=0.006</math>, OR 2.102, 95%CI 1.236-3.574). Kao nezavisni prediktori neuspeha nakon multivarijantne logističke regresije pokazali su se vrednosti Charlson-ovog indexa (<math>p=0.043</math>, OR 1.246, 95%CI 1.007-1.541), MEWS skora (<math>p=0.010</math>, OR 1.394, 95%CI 1.083-1.795), inicijalne vrednosti pH (<math>p=0.030</math>, OR 0.642, 95%CI 0.430-0.958) i stepena saradnje (<math>p=0.000</math>, OR 0.230, 95%CI 0.141-0.376).</p> <p>Zaključci: Bolesnici sa visokim vrednostima Charlson-ovog indeksa (preko 6 bodova) i MEWS-ovog skora (preko 4 boda), te niskom inicijalnom pH vrednošću arterijske krvi (ispod 7.29) i niskim stepenom saradnje (manjim od 4) su bolesnici koji imaju povišen stepen rizika za neuspešan ishod primene neinvazivne ventilacije. Bolesnici visokog stepena rizika treba da se zbrinjavaju i neinvazivno ventiliraju na odeljenjima poluintenzivne i intenzivne nege, dok se bolesnici sa manjim stepenom rizika mogu inicijalno neinvazivno ventilirati i na opštim odeljenjima, uz adekvatan monitoring i nadzor obučenog osoblja.</p>
Datum	07.03.2013.godine

prihvatanja teme od strane NN veća: DP	
Datume odbrane: DO	
Članovi komisije:	Predsednik Komisije: Prof. dr Nevena Sečen  Članovi Komisije:Prof. dr Zorica Lazić  Doc.dr Dušanka Obradović  Prof. dr Đorđe Považan  Prof. dr Ilija Andrijević

University of NoviSad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author AU	Biljana Joveš Sević
Mentor: MN	Associated Professor Ivan Kopitović
Title: TI	Early predictors of non-invasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/ Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2016
Publisher: PU	Author re-print
Publication place: PP	Ul. Hajduk Veljkova 3, 2100 Novi Sad

Physical description: PD	No. of chapters 8 / pages 130/ figures 7 / graphs 27/ tables 31/references 179
Scientific field SF	MEDICINE
Scientific discipline SD	Internal medicine – pulmonology
Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Noninvasive Ventilation; Respiratory Insufficiency; Disease Management; Oxygen Inhalation Therapy; Disease Progression; Severity of Illness Index; Treatment Outcome
UC	616.24-008.4-08:615.81
Holding data: HD	
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Clinical guidelines that have evolved from the results of numerous randomized clinical trials state that the use of non-invasive ventilation (NIV), in addition to pharmacological therapy, is necessary in all patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - at the highest level of recommendation. It has been proven that the use of NIV leads to reduction in mortality, intubation rates, and the length of stay in hospitals. Since ventilatory support in past was only delivered in intensive care units, and bearing in mind that their capacities are limited, there is a question of an adequate setting within a hospital where NIV can be used safely and efficiently, and where potential early signs of failure will be timely recognized and patient intubated, if necessary. Consequently, the studies were performed in order to identify early predictors of NIV outcome – in order to recognize NIV failure and necessity for transition towards invasive ventilation, but also in order to stratify the patients according to the level of risk, which will then dictate the necessary level of care and monitoring.</p>

Goals: This research is aimed at identification of parameters that correlate with failure of non-invasive ventilation in patients with severe exacerbation of COPD, in order to create prognostic model of outcome, which will then enable stratification of patients according to the risk of NIV failure. The model is to be used in order to determine adequate level of care and monitoring, that is, a setting within a hospital, for provision of efficient and safe ventilatory support for all patients.

Methods: This 39-month prospective observational study was performed at the Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina in Sremska Kamenica, which included 250 consecutive patients hospitalized due to severe exacerbation of COPD with respiratory acidosis. NIV was applied as pressure support mode of ventilation with the ventilators brand Covidien, type Airox Supportair, with oro-nasal mask. Initial parameters were: expiratory positive airway pressure – EPAP of 5 cm H<sub>2</sub>O and inspiratory positive airway pressure - IPAP of 12 cm H<sub>2</sub>O, which were further adjusted towards the IPAP of 15-20 cmH<sub>2</sub>O, or according to the clinical response. The following data were recorded for each patient: sex, age, earlier long-term oxygen therapy, NIV episode during the previous hospitalizations, co-morbidities through Charlson index, time elapsed from admission to NIV initiation, initial blood gas values: pH, bicarbonates, PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub>, initial SpO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, the subsequent changes in the blood gas values after one hour: pH, PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub>, initial vital signs - heart rate, respiratory rate, consciousness level by Glasgow coma scale (GCS), body temperature, systolic blood pressure, urine output, and then modified early warning score - MEWS, presence of consolidation on chest X-ray, tolerance, setting where NIV was applied. Primary outcome was NIV failure defined as endotracheal intubation or death during hospitalization caused by respiratory failure. All variables were first tested with univariate analysis, and those with statistical



significance were further subjected to multivariate logistic regression, in order to generate an adequate statistical model.

Results: Amongst the total of 250 patients, NIV was successfully applied in 164 patients (65.6 %). There were 139 (59.3%) male patients, and average age was 67. According to the univariate analysis, patients with NIV failure had: higher Charlson index ( $p=0.002$ , OR 1.293, 95%CI 1.103-1.516), consolidation in  $\geq 2$  quadrants ( $p=0.000$ , OR 5.384, 95%CI 2.487-11.655), longer time from admission to NIV initiation ( $p=0.0034$ , OR 1.005, 95%CI 1.000-1.009), increased heart rate ( $p=0.031$ , OR 2.292, 95%CI 1.080-4.864), GCS  $\leq 11$  ( $p=0.042$ , OR 1.000, 95%CI 0.165-0.969), higher MEWS score ( $p=0.000$ , OR 1.708, 95%CI 1.410-2.068), lower initial pH ( $p=0.004$ , OR 0.002, 95%CI 0.000-0.147), poorer tolerance ( $p=0.000$ , OR 2.102, 95%CI 0.145-0.339). The setting where NIV was applied influenced the outcome – odds for NIV failure were twice as high for the patients on general wards ( $p=0.006$ , OR 2.102, 95%CI 1.236-3.574). After the multivariate logistic regression, the following variables were identified as independent predictors of outcome: Charlson index ( $p=0.043$ , OR 1.246, 95%CI 1.007-1.541), MEWS score ( $p=0.010$ , OR 1.394, 95%CI 1.083-1.795), initial pH ( $p=0.030$ , OR 0.642, 95%CI 0.430-0.958) and tolerance ( $p=0.000$ , OR 0.230, 95%CI 0.141-0.376).

Conclusions: Patients with higher Charlson index ( $> 6$  points) and MEWS score ( $>4$  points), lower initial pH ( $<7.29$ ) and tolerance ( $<4$ ) are at a higher risk for non-invasive ventilation failure. High-risk patients should be admitted and ventilated at high dependency or intensive care units, while the low-risk patients may receive non-invasive ventilatory support on general wards, with adequate monitoring and under the trained staff supervision.

Accepted on Scientific Board on: AS	March 07 <sup>th</sup> , 2013
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	Board Chairman:  Professor Nevena Sečen, M.D.  Board members:  Professor Zorica Lazić, M.D.  Assistant Professor Dušanka Obradović, M.D.  Professor Đorđe Považan, M.D.  Professor Ilija Andrijević, M.D.

## SADRŽAJ

NASLOV	.....	I
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA	.....	II
SADRŽAJ	.....	XI
INDEKS POJMOVA	.....	XIV
1. UVOD		
1.1 Hronična opstruktivna bolest pluća	.....	1
1.1.1. Nomenklatura	.....	1
1.1.2 Epidemiologija	.....	2
1.1.3 Riziko faktori	.....	3
1.1.4 Genetski faktori	.....	4
1.1.5 Patogeneza	.....	5
1.1.6 Patologija	.....	7
1.1.7 Patofiziologija	.....	9
1.1.8 Klinička prezentacija i dijagnostika		
1.1.8.1 Anamneza i fizikalni nalaz	.....	10
1.1.8.2 Laboratorijski testovi	.....	12
1.1.8.3 Testovi plućne funkcije	.....	14
1.1.8.4 Radiološke dijagnostičke metode	.....	16
1.1.8.5 Diferencijalna dijagnoza	.....	17
1.1.8.6 Stadijumi	.....	19
1.1.9 Terapija		
1.1.9.1 Terapija u stabilnoj fazi	.....	21
A Medikamentozna terapija	.....	21
B Oksigenoterapija	.....	23
C Rehabilitacija	.....	23
D Hirurške metode lečenja	.....	24
1.1.9.2 Terapija egzacerbacija	.....	24

A	Medikamentozna terapija .....	25
B	Ventilatorna potpora .....	26
1.2	Mehanička ventilacija	
1.2.1	Vrste mehaničke ventilacije .....	27
1.2.1.1	Neinvazivna mehanička ventilacija.....	29
A	Fiziološki efekti neinvazivne mehaničke ventilacije...30	
B	Preporuke za primenu neinvazivne ventilacije .....	33
1.2.2	Izbor između neinvazivne i invazivne ventilacije .....	35
2.	CILJ .....	36
3.	HIPOTEZE .....	37
4.	METODOLOGIJA .....	38
4.1	Opis metoda istraživanja .....	38
4.2	Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka .....	41
4.3	Statističke metode obrade podataka .....	42
5.	REZULTATI .....	43
5.1.	Analiza pojedinačnih varijabli .....	43
5.1.1	Demografski profil bolesnika	
5.1.1.1	Polna struktura .....	43
5.1.1.2	Starosna struktura .....	44
5.1.2.	Prethodne terapijske mere	
5.1.2.1	Dugotrajna oksigenoterapija u kućnim uslovima... 45	
5.1.2.2	Ranije primena neinvazivne ventilacije .....	47
5.1.3	Komorbiditeti .....	48
5.1.4	Radiološki nalaz .....	49
5.1.5	Vreme započinjanja neinvazivne ventilacije .....	50
5.1.6	Vitalni parametri	
5.1.6.1	Srčana frekvenca .....	52

5.1.6.2	Respiratorna frekvenca	53
5.1.6.3	Arterijski pritisak	54
5.1.6.4	Telesna temperature	56
5.1.6.5	Stanje svesti	56
5.1.6.6	Diureza	57
5.1.6.7	MEWS skor	58
5.1.7	Gasne analize arterijske krvi	
5.1.7.1	Inicijalna vrednost pH	59
5.1.7.2	Inicijalna vrednost bikarbonata	60
5.1.7.3	Inicijalni parcijalni pritisak ugljen dioksida	62
5.1.7.4	Inicijalni parcijalni pritisak kiseonika	63
5.1.7.5	Inicijalni odnos PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	64
5.1.7.6	Inicijalna saturacija kiseonikom	65
5.1.7.7	Promena pH	66
5.1.7.8	Promena parcijalnog pritiska ugljen dioksida	68
5.1.7.9	Promena parcijalnog pritiska kiseonika	69
5.1.8	Saradnja bolesnika	71
5.1.9	Mesto primene	72
5.2	Rezultati univarijantne logističke regresione analize	73
5.3	Rezultati multivarijantne logističke regresione analize	75
6.	DISKUSIJA	82
7.	ZAKLJUČAK	112
8.	LITERATURA	113

## INDEKS POJMOVA

AAT – alfa 1 antitripsin  
ACOS – Asthma / COPD Overlap Syndrome  
ACV – Assisted/Controlled Ventilation  
ADAM – A Disintegrin And Metalloproteinase domain  
CAT - COPD Assesment Test  
COPD – Chronic Obstrucitve Lung Disease  
CPAP – Continuous Positive Airway Pressure  
DLco – Diffusion Lung capacity for CO  
DOT – dugotrajna oksigenoterapija  
DVT – duboka venska tromboza  
EPAP – Expiratory Positive Airway Pressure  
FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi  
FiO2 – frakcija/procenat primenjene kiseonične terapije  
FVC – forsirani vitalni kapacitet  
FRC – Functional Residual Capacity  
GAK – gasne analize arterijske krvi  
GCS – Glasgow Coma Score  
GOLD – Global Initiative for Obstructive Lung Diseases  
HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća  
HRCT – High Resolution Computerised Tomography  
IC – inspiratorni kapacitet  
IL-8 – interleukin 8  
IV – invazivna ventilacija  
IPAP – Inspiratory Positive Airway Pressure  
KMS – Kelly Matthey Scale  
LABA – Long Acting Beta2 Agonists  
LAM – limfangiolejomimotoza  
MDI – metered-dose inhaler  
MEWS – Modified Early Warning Score

MMP – matriks metaloproteinaze  
mMRC DS- Medical Research Council Dyspnea Scale  
NHLBI – National Heart Lung and Blood Institute  
NIV – neinvazivna ventilacija  
NTpro-BNP - N-terminal of the prohormone Brain Natriuretic Peptide  
PaO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak kiseonika  
PaCO<sub>2</sub> – parcijalni pritisak ugljen dioksida  
PAV- proportional assist ventilation  
PCV – Pressure Controlled Ventilation  
Pdi – transdijafragmalni pritisak  
PEEP – Positive End-Expiratory Pressure  
PEEPi – intrinsic PEEP  
Pes – ezofagealni pritisak  
PS – Pressure Support  
Pi - inhibitor serumske proteaze  
PTE – plućna tromboembolija  
PTP - pressure-time product  
sPLA<sub>2</sub> - sekretorne A<sub>2</sub> fosfolipaze  
RV – Residual Volume  
SABA – Short Acting Beta<sub>2</sub> Agonists  
SIMV – Synchronised Intermittent Mandatory Ventilation  
SZO – Svetska zdravstvena organizacija  
TLC – Total Lung Capacity  
TNF- $\alpha$  - tumor nekrotizirajući faktora alfa  
VAP – Ventilator Assosiated Pneumonia  
VCV – Volume Controlled Ventilation  
V<sub>t</sub> – tidal Volume  
WOB – work of breathing

## 1. UVOD

### 1.1 HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA

#### 1.1.1 Nomenklatura

Hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP) odlikuje postojanje progresivne, većim delom ireverzibilne, opstrukcije protoka vazduha tokom ekspirijuma, kao i patološki inflamatorni odgovor na inhalatorne nokse – a pre svega duvanski dim.[1,2,3] Dva ključna medicinska pronalaska u deventaestom veku dovela su do prepoznavanja ovog entiteta: Laennec-ov pronalazak stetoscopa 1819.godine olakšao je evidentiranje opstruktivnih auskultatornih zvučnih fenomena nad plućima, a Hutchinson-ov pronalazak spirometra 1842.godine omogućio je verifikaciju i kvantifikovanje opstruktivnog poremećaja ventilacije.[4,5,6]

Heterogenost unutar entiteta HOBP-a i neslaganje u nomenklaturi doveli su do nedoumica koje su trajale sve do kraja dvadesetog veka. Tako se u Velikoj Britaniji dugo isključivo koristio termin hronični bronhitis, dok se u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) upotrebljavao naziv emfizem.[7] Objašnjenje leži u činjenici da je u Velikoj Britaniji bio mnogo veći broj bolesnika čijom je kliničkom slikom dominirao hronični produktivni kašalj (definisani produženim trajanjem od tri meseca godišnje, dve godine zaredom), dok su u SAD-u bili brojniji slučajevi kod kojih je dominantna karakteristika bolesti bio emfizem – patoanatomski definisan destrukcijom plućnog parenhima distalno od terminalnih bronhiola.[8] Upravo termini “hronični bronhitis” i “emfizem” oslikavaju klasičnu dihotomiju HOBP-a koja se u udžbenicima propedevtike najbolje pamtila kao razlika između bolesnika koji se inspekcijom mogu opisati ili kao “blue bloaters” (plavi i naduti) ili kao “pink puffers” (ružičasti i zaduvani).[9] U aktuelnoj kliničkoj praksi ova podela nije od velike upotrebne vrednosti, s obzirom da se kliničke karakteristike bolesnika često preklapaju. Treći važan uzrok bronhoopstrukcije u okviru HOBP-a je bolest malih disajnih puteva – hronični bronhiolitis.[8] Tokom 1966. godine konačno je postignut dogovor oko zajedničke nomenklature, te se od tada relativno uniformno koristi termin “hronična opstruktivna bolest pluća”. [4]



Glavne smernice za dijagnostikovanje, klasifikovanje i lečenje HOBP su smernice Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća, (GOLD -Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease). GOLD je ustanovljen tokom 2001.godine kao zajednički projekat Svetske zdravstvene organizacije (SZO) i britanskog Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv (NHLBI-National Heart Lung and Blood Institute). Potaknuti ovom inicijativom, 2004.godine su im se pridružili i Evropsko respiratorno udruženje kao i Američko torakalno udruženje u zajedničkom naporu da standardizuju dijagnostički i terapijski algoritam za hroničnu opstruktivnu bolest pluća, te da podignu nivo svesti kod opšte i stručne javnosti o svim štetnim posledicama duvanskog dima.[10,11] Upravo GOLD pokušava da izdvoji nekoliko osnovnih fenotipa u okviru zajedničkog entiteta zvanog hronična opstruktivna bolest pluća. Pri tome se fenotip definiše kao “jedna ili više karakteristika bolesti koje opisuju razlike među bolesnicima sa HOBP-om, u onoj meri u kojoj one utiču na klinički značajne ishode (simptome, egzacerbacije, odgovor na terapiju, brzinu progresije bolesti ili smrtni ishod)”. [12] Naravno, želja za razvrstavanjem u različite fenotipe rukovođena je pokušajem da se prepoznaju i klasifikuju bolesnici sa sličnim biološkim i fiziološkim karakteristikama koje bi dalje diktirale bolje definisane terapijske opcije. Jasno je da je u kliničkoj praksi ovakva stroga podela teže izvodljiva, jer jedan bolesnik može da ispoljava osobine iz više različitih fenotipova.[13] Dakle, među klinički relevantnim fenotipovima ipak se izdvajaju: fenotip sa predominantnim emfizemom, fenotip hroničnog bronhitisa, fenotip udružen sa čestim egzacerbacijama (više od dve egzacerbacije godišnje), te fenotip preklapanja (overlap) između HOPB-a i astme.[14, 15] Posebno interesatan je “overlap” fenotip koji obuhvata astmatičare koji kao pušači razviju nepotpuno reverzibilnu bronhoopstrukciju (po definiciji HOBP-a). Ovi bolesnici pokazuju karakteristike i astme ali i HOBP-a, zbog čega predstavljaju poseban dijagnostički izazov.[16] U različitim studijama su predloženi i dodatni fenotipovi, ali nije ustanovljena njihova relevantnost u odnosu na izbor terapijskih opcija.

### 1.1.2 Epidemiologija

Važnost hronične opstruktivne bolesti pluća se ogleda u činjenici da ona danas predstavlja četvrti po redu uzrok ukupnog mortaliteta u svetu, a u Sjedinjenim Američkim

državama treći po redu, uprkos činjenici da je istinska prevalenca HOBP-a značajno potcenjena zbog neadekvatne i kasne dijagnostike.[8,17] Prevalenca je značajno viša u zemljama u kojima je pušenje i dalje rasprostranjeno.[18] Tokom 2005.godine su sprovedene dve velike epidemiološke studije – korejska studija izveštava o prevalenci od 17.2% kod bolesnika starijih od 45 godina [19], pri čemu je bolest dijagnostikovana u skladu sa kriterijumima GOLD-a. Prevalenca se povećavala sa starošću, lošijim socio-ekonomskim statusom, kao i kod subjekata sa preko 20 paklo/godina. Epidemiološka studija sprovedena u pet velikih gradova u Latinskoj Americi kod bolesnika starijih od 40 godina izveštava o prevalenci koja se kreće od 8% do čak 20%.[20] Uprkos antipućačkim kampanjama, još uvek se ne vidi značajan pozitivan uticaj na smanjenje morbiditeta ni mortaliteta uzrokovanog hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.[4]

### 1.1.3 Faktori rizika

Najvažniji faktor rizika za nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća je duvanski dim. U Sjedinjenim Američkim Državama je još 1964.godine Savetodavno telo u okviru Ministarstva zdravlja zaključilo da pušenje direktno utiče na mortalitet uzrokovan hroničnim bronhitisom i emfizemom. Od tada su rađene brojne longitudinalne studije kojima je potvrđena povezanost između progresivnog opadanja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i intenziteta pušenja, kvantifikovanog kroz takozvani broj paklo/godina (prosečan broj kutija cigareta konzumiranih u toku jednog dana pomnožen sa brojem godina pušačkog staža).[8, 21, 22, 23, 24] Međutim, podložnost štetnom uticaju duvanskog dima je različita, što sugeriše da je važno uzeti u obzir i genetske činioce, kao i moguću izloženost dodatnim inhalatornim noksama.[1]

Iako je opšteprihvaćeno da se nesrazmerno izražena bronhokonstrikcija kao odgovor na egzogene stimulse smatra jednom od glavnih odlika astme, mnogi bolesnici oboleli od hronične opstruktivne bolesti pluća takođe pokazuju ovu osobinu. Štaviše, nekoliko longitudinalnih studija su dokazale da je hiperreaktivnot disajnih puteva značajan prediktor brzine opadanja plućne funkcije, te se ova osobina takođe smatra i rizikofaktorom za nastanak HOBP-a.[8]

Pojedini autori su sugerisali da je izloženost prašini različitog porekla na radnom mestu takođe mogući faktor rizika za nastanak HOBP-a. Navedena su zanimanja rudara u rudnicima uglja i zlata, te izloženost prašini u tekstilnoj, a pre svega industriji pamuka. Ipak, nije dokazana direktna povezanost između ovih zanimanja i dijagnoze HOBP-a kod radnika nepušača. S druge strane, kod radnika hronično izloženih kadmijumu dokazan je pad FEV<sub>1</sub>, ali i odnosa forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta - FEV<sub>1</sub>/FVC, kao i kapaciteta difuzije za ugljen-monoksid (DL<sub>co</sub>), što sugeriše brohoopstrukciju, ali i postojanje emfizema.[8] Dakle, iako je verovatno da izloženost kadmijumu ali i nekim drugim inhalatornim noksama na specifičnim radnim mestima predstavlja mogući rizikofaktor za nastanak HOBP-a, njihov štetan uticaj se ipak ne da porediti sa uticajem duvanskog dima.

Slično tome, aerozagađenje je razmatrano kao dodatni faktor, ali i ovaj potencijalni uzročno-posledični sled ostaje zasada nedokazan. Jedina forma aerozagađenja za koju je potvrđena povezanost sa nastankom hronične opstruktivne bolesti pluća je dugotrajna izloženost dimu nastalom sagorevanjem bio-goriva.[1,8]

#### 1.1.4 Genetska predispozicija

Kao što je prethodno navedeno, činjenica da ne obole svi pušači od hronične opstruktivne bolesti pluća ponajviše ukazuje na ulogu genetskih faktora u razvoju obolenja. Urođeni nedostatak alfa-1 antitripsina (AAT), inhibitora serumske proteaze, je i dalje jedini dokazani genetski faktor za razvoj bolesti.[25] Glavna uloga AAT je u inhibiciji elastaze iz neutrofila. Fenotip inhibitora serumske proteaze (Pi) određen je ekspresijom dva roditeljska alela, ali je izražena pleomorfnost pokazana kroz opis brojnih varijacija u lokusu proteaza inhibitora (Pi ili SERPINA1) koji nosi kod za alfa-1 antitripsin. Fenotip sa prisustvom dva M alela rezultuje normalnim vrednostima AAT u serumu. Osobe koje su homozigoti u odnosu na alel Z imaju značajno redukovane vrednosti AAT – u proseku na 16% od normalnih vrednosti, pri čemu se veruje da je donja zaštitna granica nivoa AAT u serumu 35% od referentne vrednosti. Najčešća forma AAT deficijencije u kliničkoj praksi uzrokovana je upravo postojanjem PiZZ – dakle homozigota sa dva Z alela. Postojanje veze između heterozigotnih formi AAT fenotipa poput PiMZ i hronične opstruktivne bolesti pluća je i dalje

kontroverzno. Retki su fenotipovi sa neekspresivnim, takozvanim nula alelima, pri čemu homozigoti praktično uopšte ne proizvode AAT. Postojanje S alela takođe je udruženo sa deficijencijom AAT, pri čemu se procenjuje da homozigoti SS imaju vrednosti u proseku 52% od normale –dakle dovoljno za obezbeđenje zaštitne funkcije.[1,8, 25,26]

U poslednje vreme su ispitivani geni koji kodiraju matriks metaloproteinaze – MMP.[27]

Gen koji nosi kod za članove porodice A-disintegrina i metaloproteinaza (ADAM-33), grupu proteina koja učestvuje u adheziji ćelija, fuziji, prenošenju ćelijskih signala, kao i proteolizi, povezan je sa rapidnim opadanjem parametara plućne funkcije kod bolesnika sa astmom ali i u opštoj populaciji.[27,28] Isto tako, veruje se da MMP-9 može imati ulogu u razvoju emfizema kroz degradaciju komponenti ekstracelularnog matriksa kao što su želatin, elastin, te kolageni tipa IV, V, XI i XVII. [29]

Moguće je da emfizem nije samo rezultat destruktivne aktivnosti inflamatornih procesa, veći genetske predispozicije ka proteolizi elastina zbog varijacije u terminalnom egzonu humanog elastina.[30] Pored toga genetski predisponirani poremećaji koji dovode do povišenog nivoa sekretornih A2 fosfolipaza (sPLA2s) rezultuju značajnim povećanjem koncentracije proinflamatornih citokina, kako u plazmi, tako i u tkivima literatura.[31] Aktuelna i buduća istraživanja imaju za zadatak da dokažu da i ovi genetski faktori imaju ulogu u nastanku i evoluciji HOBP-a.

#### 1.1.5 Patogeneza

Patogeneza stečenog emfizema mogla bi se sažeti u sledeće četiri stavke:

- 1) hronična izloženost duvanskom dimu dovodi do aktivacije inflamatornih ćelija u terminalnim vazušnim porstorima.
- 2) inflamatorne ćelije oslobađaju proteinaze koje oštećuju ekstarcelularni matriks pluća.
- 3) gubitak veze sa ekstracelularnim matriksom dovodi i do apoptoze strukturalnih ćelija pluća.

4) neefikasni mehanizmi popravke elastina doprinose konačnom nastanku emfizema.[8]

Međutim, patogeneza hronične opstruktivne bolesti pluća je mnogo kompleksnija. Osnovni mehanizmi koji dovode glavne patofiziološke promene u HOBP-u - opstrukcije ekspiratornog protoka vazduha – mogu se pokušati svrstati u inflamatorne i imunološke, uz oksidativni stres kao poseban fenomen.[1,8]

HOBP je hronična inflamatorna bolest koju karakteriše povećanje broja neutrofila, makrofaga i T-limfocita u plućima, kao posledica dejstva inflamatornih medijatora, a naročito citokina i hemokina.[32] Pod normalnim okolnostima, makrofagi učestvuju u protekciji donjih disajnih puteva. Nakon ekspozicije duvanskom dimu odvija se niz procesa koji rezultuje transkripcijom matriksa metaloproteinaze-9, proinflamatornih citokina interleukina 8 (IL-8) te tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ), što opet dovodi do aktivacije neutrofila. Takođe se regrutuju i CD8+ T-limfociti koji otpuštaju interferon-indukcioni protein 10 (IP-10), koji zatim dalje podstiče proizvodnju elastaze od strane makrofaga (matriks metaloproteinaze-12 MMP-12). MMP i neutrofilna elastazameđusobnim dejstvom jedne na drugu smanjuju inhibitorne mehanizme dovodeći, na kraju, do destrukcije plućnog parenhima.[8]

Veruje se da je oksidativni stres, indukovano pre svega duvanskim dimom, važan patogenetski mehanizam u nastanku HOBP-a.[33,34] Isto tako, postoje studije u kojima je pokazano da je jatrogena redukcija antioksidantnog kapaciteta pluća, kao što je na primer slučaj kod dugotrajnog uzimanja acetaminofena, povezana sa povećanim rizikom od nastanka HOBP-a, ali i astme.[35] U pokušaju da se otkrije tačan mehanizam dejstva oksidativnog stresa u HOBP-u kao i priroda odnosa sa metabolizmom arahidonske kiseline, predložena je hipoteza da povećan nivo oksidativnog stresa kod bolesnika sa HOBP-om prati povećana sposobnost neutrofila da sintetišu hemotaktični faktor leukotrien B4 dovodeći do masivne infiltracije disajnih puteva aktivisanim neutrofilima.[36] Ovi podaci neminovno su doveli do zaključka da bi upotreba antioksidanasa u terapiji HOBP-a morala dovesti do kliničkog poboljšanja. Ali, u sprovedenoj velikoj trogodišnjoj randomiziranoj kliničkoj studiji, nisu demonstrirani značajni povoljni efekti uvođenja acetilcisteina kao potentnog antioksidansa u terapiju bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.[37]

Naposletku, imunološki mehanizmi igraju značajnu ulogu u patogenezi HOBP-a. Aktivnost CD8+ T-limfocita povezana je sa progresivnim padom parametara plućne funkcije.[32] Isto tako, u uznapredovaloj fazi hronične bolesti pluća povećan je i broj CD4+ T-limfocita. Tako je na životinjskom modelu demonstrirano da intraperitonealna injekcija ksenogenih endotelijalnih ćelija kod imunokompetentnih pacova uzrokuje antiendotelijalni odgovor koji dovodi do infiltracije pluća CD4+ limfocitima što je potom praćeno apoptozom alveolarnih septalnih ćelija, aktivacijom MMP i emfizemom – što sve zajedno navodi na zaključak da destrukcija ćelija alveolarnih septi može počivati i na (auto)imunim mehanizmima.[39] Ovaj CD4+ limfocitima posredovan imunološki mehanizam mogao bi poslužiti kao objašnjenje inflamacije u plućima kod bolesnika sa HOBP-om koja se nastavlja i nakon prestanka izlaganja duvanskom dimu.[40]

Takođe su rađena i istraživanja vezana za adrenomedulin - potentni vazodilatator koga luče bazalne epitelne ćelije i pneumociti tipa II, a koji reguliše rast i preživljavanje ćelija. Pokazalo se da kontinuirana infuzija adrenomedulina kod pacova smanjuje elastazom indukovani emfizem preko protektivnog dejstva na alveolarne epitelijalne ćelije i ćelije endotela.[41]

#### 1.1.6 Patologija

Najvažnije patološke promene u sklopu HOBP-a opisane su u velikim i malim disajnim putevima, na nivou plućnog parenhima a, kao posledica hronične hipoksije, i u plućnoj vaskulaturi. Step i način ispoljavanja ovih promena kod svakog obolelog uveliko zavise od toga da li se radi o bolesniku sa predominantnim hroničnim bronhitisom, ili emfizemom, alfa-1 antitripsin deficijencijom, ali i od individualne podložnosti noksama, te od stepena težine oboljenja.[17]

Patološke promene u velikim vazдушnim putevima u sklopu HOBP-a podrazumevaju znake hronične inflamacije, povećan broj peharastih ćelija i hiperplaziju mukoznih žlezda. Ove promene su proporcionalne intezitetu kašlja i produkciji veće količine sputuma, što i definiše hronični bronhitis. Pod uticajem duvanskog dima se paralelno odvija i skvamozna metaplazija koja doprinosi karcinogenezi, ali ometa i mukocilijarni klirens bronhijalnog

stabla. Povećan broj neutrofila dovodi do produkcije purulentnog sputuma u sklopu respiratornih infekcija, a zanimljivo je da je neutrofilna elastaza ne samo proteolitik već i izuzetno potentan sekretagog.[8, 17]

Što se tiče malih disajnih puteva (definisani dijametrom  $\leq 2$ mm), uobičajene patološke promene se odnose na metaplaziju peharastih ćelija i zamenu Klara ćelija koje luče surfaktant mononuklearnim inflamatornim ćelijama. Može biti prisutna i hipertrofija glatke muskulature. Mukus, edem i infiltracija mononuklearnim ćelijama dovode do sužavanja lumena malih disajnih puteva, a redukovana količina surfaktanta predisponira dalje sužavanje disajnih puteva ili pak njihov kolaps. U zidovima se nalaze znaci fibroze. Ova fibroza može dovesti do mehaničkog suženja lumena, ali i do hiperreaktivnosti disajnih puteva, kao što je slučaj u astmi. Jedna od najvećih enigmi u HOBP-u je upravo ova akumulacija kolagena u zidovima disajnih puteva uprkos izrazito povećanoj sveukupnoj aktivnosti kolagenaza.[8]

Respiratorni bronhiolitis sa povećanim brojem mononuklearnih ćelija dovodi do proteolitičkog razaranja elastičnih vlakana u respiratornim alveolama i alveolarnim duktusima, gde su ova vlakna praktično skoncentrisana u vidu prstenova na samom ulasku u alveole. Ovaj koncept predlaže da upravo gubitkom mogućnosti pripoja naopisane prstenove dolazi do kolapsa alveola, pošto je prohodnost malih disajnih puteva omogućena postojanjem okolnog plućnog parenhima koji obezbeđuje radijalnu trakciju zahvaljujući pripoju na alveolarne septe. Naposljetku je važno napomenuti da su mali, a ne veliki, disajni putevi glavno mesto povećanog otpora protoku vazduha u sklopu HOBP-a.

Kada se govori o plućnom parenhimu, misli se pre svega na strukture koje se nalaze distalno od terminalne bronhiole, a to su: respiratorne bronhiole, alveolarni duktusi, sakulusi i same alveole, nazvani zajedničkim terminom acinus. Plućni parenhim naravno obuhvata i kapilare i intersticijum pripadajućih prostora. Kao što je već navedeno, emfizem odlikuje destrukcija plućnog parenhima. U odnosu na zahvaćeni deo acinusa, razlikuju se sledeći podtipovi emfizema: centriacinarni, panacinarni i distalni acinarni. Centriacinarni emfizem se povezuje sa pušenjem ali i nekim pneumokoniozama i prevashodno se javlja u gornjim reznjevima, kao i u gornjim segmentima donjih reznjeva. Panacinarni emfizem je uglavnom rezultat deficijencije alfa-1 antitripsina, dok su mu predilekciono mesto donji reznjevi. Distalni acinarni emfizem se često povezuje sa spontanom pneumotoraksom kod mlađih

pacijenata. Uprkos postojanju ove podele, koja je pre svega interesantna zbog različitih patogenetskih mehanizama, njena klinička upotrebna vrednost je mala. Kod većine pušača se javlja emfizem mešovitog tipa, naročito u uznapredovaloj fazi bolesti.[8,17]

Promene u plućnoj vaskulaturi podrazumevaju hiperplaziju intime, kao i hipertrofiju i hiperplaziju glatko-mišićnog zida, koja se pre svega objašnjava vazokonstrikcijom malih plućnih arterija uzrokovanom hroničnom hipoksijom. Isto tako, destrukcija u sklopu emfizema dovodi i do redukcije pulmonalnog kapilarnog korita.[42]

### 1.1.7 Patofiziologija

Najvažnija patofiziološka promena koja se dešava u sklopu hronične opstruktivne bolesti pluća je progresivno smanjenje forsiranog ekspiratornog protoka, a takođe dolazi i do povećanja rezidualnog volumena, nejednake distribucije ventilacije, testoga i neusklađenog odnosa ventilacije i perfuzije.

Postojanje i stepen bronhoopstrukcije evidentiraju se tokom spirometrije. Protok vazduha tokom forsiranog izdisaja je rezultat odnosa između elastanse pluća koja potpomaže ovaj protok i otpora disajnih puteva koji protok vazduha opstruiše. Maksimalni ekspiratorni protok se smanjuje kako se pluća prazne, pošto opada elastansa, ali i zato što opada poprečni presek disajnih puteva, što opet dovodi do povećane rezistencije. Disbalans između plućne elastanse i rezistencije na nivou disajnih puteva u korist rezistencije dovodi do opstruktivnog poremećaja ventilacije karaktersističnog za HOBP.

Povećanje rezidualnog volumena ili hiperinflacija je rezultat “zarobljavanja” vazduha u plućnom parenhimu. Hiperinflacija se može posmatrati i kao kompenzatorni mehanizam, pošto povećava elstansu pluća suprostavljajući se tako donekle bronhoopstrukciji. Međutim, posledica hiperinflacije je i zaravnjena dijafragma, štoima brojne nepovoljne reperkusije. Pre svega, potiskivanjem dijafragme ka abdomenu, pozitivni abdominalni pritisak tokom inspirijuma se ne prenosi efikasno na zid grudnog koša, što ugrožava ekskuzije grudnog koša tokom inspirijuma. Potom, s obzirom da su mišićna vlakna dijafragme u ovom položaju skraćena, ona su samim time i manje sposobna za generisanje odgovarajućih inpiratornih



pritisaka. Treće, zaravnjena dijafragma mora da generiše veći napon kako bi se postigao odgovarajući transpulmonalni pritisak.

Neravnomerna ventilacija i neusklađen odnos između ventilacije i perfuzije dobro oslikavaju heterogenost procesa u okviru HOBP-a koji se dešavaju na nivou disajnih puteva i plućnog parenhima. Neusklađen odnos između ventilacije i perfuzije u celosti je odgovoran za hipoksemiju. Time se i objašnjava izuzetna efikasnost dugotrajne oksigenoterapije u tretmanu bolesnika sa HOBP-om.

Uprkos pojedinim odstupanjima od pravila, mogu se izvesti sledeće generalizacije. Parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi ( $PaO_2$ ) je gotovo normalan sve dok FEV1 ne padne ispod 50% od predviđene norme za datog bolesnika. Hiperkapnija se ne očekuje sve dok vrednost FEV1 ne padne ispod 25%. Pulmonalna hipertenzija i hronično plućno srce se evidentiraju uglavnom kod bolesnika sa padom FEV1 ispod 25% udruženim sa hroničnom hipoksijom ( $PaO_2 < 55$  mmHg).[8]

### 1.1.8 Klinička prezentacija i dijagnostika

#### 1.1.8.1 Anamneza i fizikalni nalaz

Dva najvažnija simptoma koja se javljaju u bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća su hroničan produktivan kašalj i dispnoične tegobe pri fizičkom naporu. Uobičajena je pojava da bolesnici dugo tolerišu ove simptome, tumačeći ih kao negativne posledice pušenja, ali ih pri tom ne doživljavaju kao simptome stvarne bolesti. Zbog toga se većinom dešava da se kao početak bolesti uzima zapravo početak prve ozbiljne egzacerbacije, povodom koje se ovi pacijenti konačno jave ordinirajućem lekaru. Istina je da se opstrukcija disajnih puteva u sklopu hronične opstruktivne bolesti pluća razvija postepeno ali neumitno, što doprinosi produženoj toleranciji dispnoičnih tegoba, koje bolesnici naknadno opisuju kao povećan napor pri disanju, lako “zaduvavanje” pri fizičkom naporu ili pak glad za vazduhom. Treba imati na umu da su za bolesnike sa HOBP-om posebno teško izvodljive fizičke aktivnosti koje pretežno zahtevaju angažman mišića ruku, i to na nivou ili iznad nivoa ramenog pojasa. Objasnjenje leži u činjenici da ova vrsta fizičke aktivnosti onemogućava adekvatnu upotrebu pomoćne disajne muskulature. Kako bolest napreduje, dispnea postaje

sve izraženija, i javlja se i pri najmanjem fizičkom naporu. Prilikom uzimanja anamneze kod pacijenata kod kojih se sumnja na hroničnu opstruktivnu bolest pluća, pored standardnog pitanja da li se produktivni kašalj javlja bar tri meseca zaredom u sklopu dve uzastopne godine, treba se fokusirati i na svakodnevne fizičke aktivnosti koje pacijent inače obavlja u sklopu dnevne rutine kod kuće i na poslu i na eventualnu promenu u toleranciji na napor odnosno lakoću sa kojom ove aktivnosti obavlja. Važno je uzeti i podatke o dužini i intenzitetu pušenja, pošto je dokazana povezanost između progresivnog opadanja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i intenziteta pušenja, kvantifikovanog kroz gore pomenuti broj paklo/godina.[8,9,17,43]

Ipak, ne postoji uniformna granica dužine ili intenziteta pušenja koji obavezno rezultuje nastankom HOBP-a. Pretpostavlja se da se, u odsustvu drugih predisponirajućih, pre svega genetskih činilaca, hronična opstruktivna bolest pluća neće javiti ispod 15 paklo/godina. Takođe je pokazano da je anamnestički podatak o preko 40 paklo/godina najbolji prediktor postojanja bronhoopstrukcije, koja se potom verifikuje spirometrijom.[43,44]

Nalaz prilikom fizikalnog pregleda pacijenata sa HOBP-om, u ranoj fazi bolesti može biti uredan. U početku jedini pozitivni nalaz mogu predstavljati znaci nikotinizma – žuto prebojene jagodice prstiju kao i nokti, ali i stalno prisutni miris duvanskog dima. Kako bolest napreduje, pojavljuje se i pozitivan auskultatorni nalaz nad plućima – produžena ekspiratorna faza respiratornog ciklusa (u odnosu na normalan odnos inspirijuma i ekspirijuma, koji je u mirovanju u proseku 1:2), kao i zvučni fenomeni koji se opisuju kao zvižduci. Fenomen zvižduka javlja se kao posledica prolaska vazduha kroz sužene disajne puteve, prevashodno u ekspirijumu. U slučaju da kod bolesnika postoji izražena hiperinflacija, moguće je već inspekcijom utvrditi postojanje takozvanog bačvastog grudnog koša, sa povećanim anterio-posteriornim dijametrom najbolje uočljivim iz profila. Vrhovi ovakvih pluća mogu ispunjavati u većoj meri supraklavikularne prostore, što se može verifikovati perkusijom proširenih Kronig-ovih polja. Kod postojanja izražene bronhoopstrukcije inspekcijom se uočava upotreba pomoćne disajne muskulature – bolesnici obično zauzimaju “položaj tronoša”, u pokušaju da maksimalno iskoriste rad skalenskih mišića, sternokleidomastoideusa, te međurebarnih mišića. U slučaju značajne hipoksemije, lako je uočiti cijanozu usana i vrhova prstiju (ili preciznije, nokatnih ležišta). Kao što je napred već pomenuto, nekada se mnogo u propedeutici polagalo na podelu između bolesnika sa dominantnim emfizemom koji su

opisivani kao mršavi bolesnici bez prisutne cijanoze sa izraženom upotrebnom pomoćne disajne muskulature, sa jedne strane, i otečenih i cijanotičnih bolesnika sa dominantnim hroničnim bronhitisom, sa druge strane. Ipak, fizikalnim pregledom se vrlo retko nalaze ovakva dva jasno odvojena podtipa, mnogo češće bolesnici imaju i elemente hroničnog bronhitisa ali i emfizema, te im se i pozitivni fizikalni nalazi prepoklapaju. Kod pojedinih bolesnika sa enormnom hiperinflacijom može se videti i pozitivan Huverov znak – paradokсни pokret abdomena i grudnog koša ka unutra u toku inspirijuma uzrokovan promenom vektora kontrakcije izrazito zaravnjene dijafragme, mišića koji je u normalnim okolnostima odgovoran za oko 75% disajnog rada tokom inspirijuma. U uznapredovaloj fazi bolesti, vidljivo je i opšte fizičko propadanje u smislu gubitka telesne mase, potkožnog masnog tkiva ali i gubitka mišićne mase. Ovaj sindrom se objašnjava povećanim dijsanim radom, te neadkvatnom nutricijom u stanjima povećanih metaboličkih potreba, ali i konstantno povišenim vrednostima inflamatornih citokina, a pre svega tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa. Ovo telesno propadanje je nezavisan nepovoljni prognostički faktor kod pacijenata sa HOBP-om. Pojava takozvanih maljičastih prstiju sa hipertrofijom distalne falange prstiju šaka nije karakteristična za hroničnu opstruktivnu bolest pluća – ona može biti znak hronične hipoksije različite etiologije, ali se može javiti i u sklopu paraneoplastičnog sindroma. Naposletku, kod bolesnika sa komplikacijom u vidu hroničnog plućnog srca mogu se javiti i znaci desnostrane kardijalne dekompenzacije: edemi donjih ekstremiteta, pojava ascitesa, nabrekle jugularne vene, kao i pozitivan hepatojugularni refluks.[8,9,43,44]

#### 1.1.8.2 Laboratorijski testovi

Ne postoji nijedan laboratorijski test koji bi bio od suštinskog značaja za postavljanje konačne dijagnoze HOBP-a, ali postoji nekoliko testova korisnih kako bi se isključili drugi mogući uzroci dispnoičnih tegoba.

Analizom kompletne krvne slike isključujemo anemiju kao uzrok lakog zamaranja, dok merenjem vrednosti moždanog natriuretskog peptida u plazmi (NT-proBNP) možemo da potvrdimo kardijalnu dekompenzaciju. U tumačenju rezultata vrednosti NT-proBNP-a moramo biti posebno oprezni, s obzirom da se može raditi i o desnostranoj kardijalnoj dekompenzaciji u sklopu uznapredovale hronične opstruktivne bolesti pluća sa komplikacijom

u vidu hroničnog plućnog srca. Time je, donekle, umanjena vrednost NT-proBNP-a kao pristupačnog laboratorijskog markera osmišljenog, između ostalog, da pomogne kliničarima u diferencijaciji između isključivo kardiogene i isključivo pulmološke dispnee. Ne treba zaboraviti na azotne materije, zajedno sa elektrolitima, kalcijumom i fosforom, kako bi se isključila akutna ili akutizovana hronična bubrežna insuficijencija. Naposletku, u odnosu na kliničku sliku treba razmotriti i analizu D-dimera, kako bi se procenila neophodnost za daljom dijagnostikom u pravcu eventualnog postojanja plućne tromboembolije (PTE). Ovde je važno napomenuti da upravo bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća imaju povećan rizik za nastanak PTE.[43,44]

Kada se radi o bolesnicima sa već dokazanom hroničnom bolešću pluća, od kliničkog interesa su laboratorijski nalazi serumskih bikarbonata. Naime, kod bolesnika sa urednom bubrežnom funkcijom u stabilnoj fazi HOBP-a povišene vrednosti serumskih bikarbonata sugerišu hronicitet hiperkapnije, koja pokreće kompenzatorni bubrežni regulatorni mehanizam.[45] Ove rezultate svakako treba korelirati sa nalazima arterijskih gasnih analiza i pH vrednošću arterijske krvi u istim.

Takođe, kod svih bolesnika sa dijagnostikovanom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća trebalo bi sprovesti testiranje nivoa alfa-1 antitripsina. Ukoliko postoje infrastrukturna ograničenja, testiranje bi obavezno trebalo sprovesti bar u bolesnika mlađih od 45 godina sa izraženom komponentom emfizema, koji su nepušači, ili kod kojih postoji pozitivna porodična anamneza.[46] U slučaju da se potvrdi deficijencija AAT, idući korak je genetsko testiranje kako bi se precizirao konkretan fenotip, s obzirom da je postojanje veze između heterozigotnih formi AAT fenotipa i hronične opstruktivne bolesti pluća i dalje kontraverzno.[1]

Posebno mesto kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća imaju gasne analize arterijske krvi i pulsna oksimetrija. Pulsna oksimetrija je najjednostavnija metoda za brzu, jeftinu i neinvazivnu procenu saturacije arterijske krvi kiseonikom (SpO<sub>2</sub>). Pomaže da se izbegne preterano često vađenje arterijske krvi za gasne analize – na primer: ukoliko je SpO<sub>2</sub> >88 % kod bolesnika sa HOBP-om, nema indikacija za dugotrajnu oksigenoterapiju. Ipak, ova metoda nam ne daje informacije o parcijalnom pritisku ugljen-dioksida - PaCO<sub>2</sub>, što je ključna informacija pri izboru terapijskih opcija kod egzacerbacije HOBP-a. Ovaj podatak dobijamo iz gasnih analiza arterijske krvi, zajedno sa informacijom o

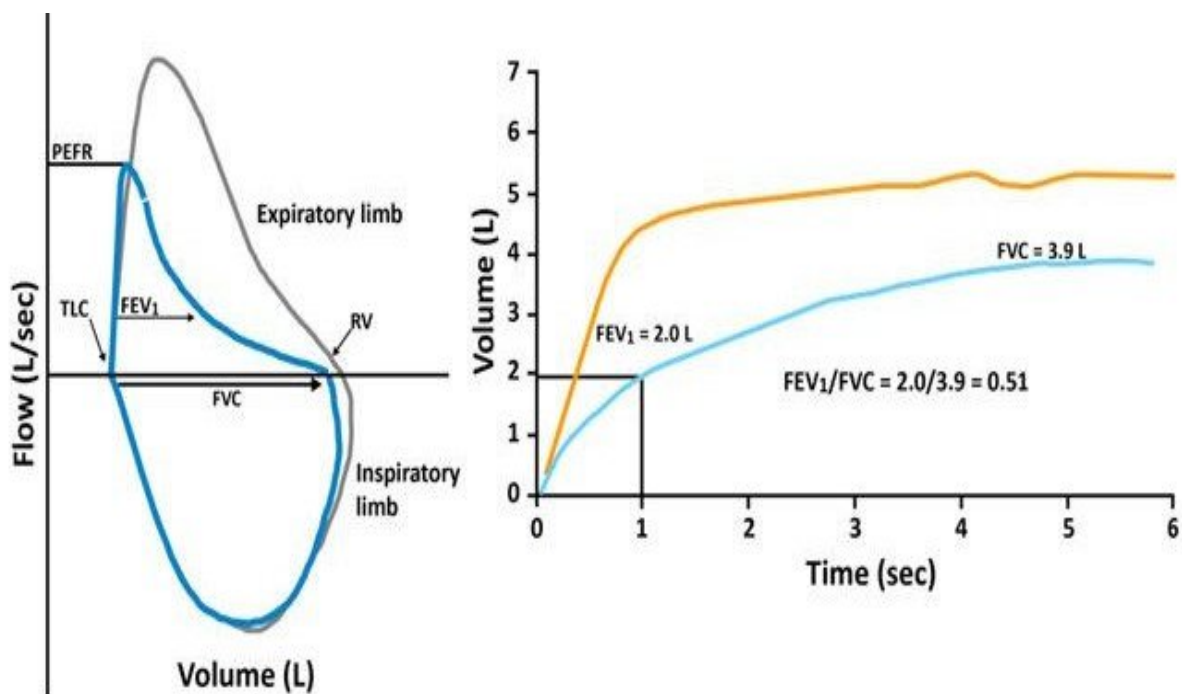
pH vrednosti arterijske krvi, što je vrlo bitno u kliničkom kontekstu akutne egzacerbacije HOBP-a. Gasne analize arterijske krvi (GAK) bilo bi preporučljivo uraditi i van akutne egzacerbacije, u sledećim slučajevima: kada je na spirometrijskom testu FEV1 < 50 % od predviđene vrednosti, u slučaju da je SpO2 < 92%, a obavezno ukoliko padne ispod 88%, kao i sat vremena nakon započinjanja oksigenoterapije.[17] Uopšteno se može reći da se u početnoj fazi bolesti u GAK uglavnom javlja tip 1 respiratorne insuficijencije koji odlikuje samo hipoksija, a da se u uznapredovaloj fazi bolesti, kada FEV1 padne ispod 1 l, očekuje tip 2 respiratorne insuficijencije u kom se, uz hipoksemiju, javlja i hiperkapnija. Ipak, u kliničkoj praksi se i dalje izdvaja podgrupa bolesnika sa uznapredovalim HOBP-om kod kojih je dominantan emfizem (prethodno opisani “pink puffers”) kod kojih stepen opadanja FEV1 kao i stepen dispnee ne koreliraju uvek sa stepenom težine respiratorne insuficijencije u gasnim analizama arterijske krvi.[9, 45]

#### 1.1.8.3 Testovi plućne funkcije

Konačna dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća u pacijenata sa gore navedenim simptomima, a pre svega produktivnim kašljem i dispneom, uz izloženost duvanskom dimu (ili, ređe, alternativnim okidačima/noksama), ne može se potvrditi bez nalaza spirometrije.[8,47] Spirometrijsko testiranje sprovodi se pre i posle aplikacije bronhodilatatora, kako bi se utvrdilo ne samo postojanje bronhostrukcije već i eventualna mogućnost njene reverzibilnosti. Pozitivnim nalazom u kontekstu HOBP-a smatra se limitacija ekspiratornog protoka vazduha izražena kao odnos forsiranog ekspiratornog protoka vazduha u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta [FEV1/FVC] manji od 0.7, uz FEV1 koji je ispod 80% od norme predviđene za datog bolesnika. Za razliku od pacijenata sa astmom, pacijenti sa HOBP-om pokazuju nesigifikantnu reverziju bronhostrukcije nakon primene bronhodilatatora, pri čemu je postbronhodilatatorna promena manja od 200 ml i/ili 12% u odnosu na inicijalnu vrednost FEV1.[47]

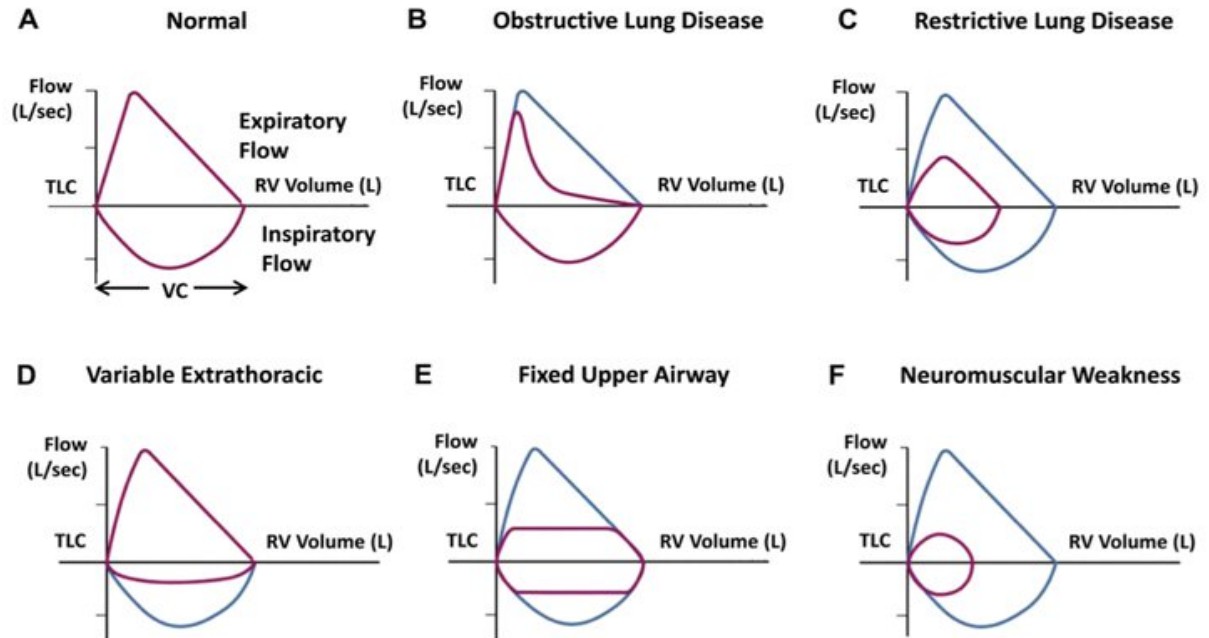
Tokom spirometrije beleži se i vizuelno izuzetno informativna krivulja protok-volumen. Ona pomaže lakom prepoznavanju bronhopstrukcije, ali i omogućuje da

razlikujemo bronhoopstrukciju u sklopu HOBP-a i eventualnu fiksnu opstrukciju na nivou gornjih disajnih puteva, te varijabilne ekstratorakalne bronhoopstrukcije (Slike 1 i 2).



Slika 1. – levo: Krivulja protok- volumen u zdravog ispitanika (siva boja) i bolesnika sa HOBP-om (plava boja). Desno: spirogram - krivulja volumen/vreme u zdravog ispitanika (narandžasta boja) i bolesnika sa HOBP-om (plava boja).

Iako se kod mnogih pacijenata sa HOBP-om bolest dijagnostikuje u već uznapredovaloj fazi, rutinski spirometrijski skrining među populacijom bez karakterističnih simptoma se ne preporučuje.



Slika 2. Krivulja protok-volumen u zdravog ispitanika i u različitim patološkim stanjima.

U slučaju da se nalazom spirometrije zabeleži redukovana postdilatorna vrednost forsiranog vitalnog kapaciteta, inidkovani su dalji testovi plućne funkcije – pre svega telesna pletizmografija kako bi se utvrdilo da li je ovo rezultat fenomena “zarobljenog” vazduha, hiperinflacije ili pridruženog restriktivnog poremećaja ventilacije. U prilog hiperinflacije govorele bi smanjene vrednosti inspiratornog kapaciteta (IC) i vitalnog kapaciteta, praćeno povećanjem ukupnog plućnog kapaciteta (TLC), funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC), i rezidualnog volumena (RV). [47]

Kapacitet difuzije za ugljen monoksid (DLCO) predstavlja odličan pokazatelj stepena emfizema, ali nije neophodan u rutinskoj dijagnostici hronične opstruktivne bolesti pluća. Indikacije za izvođenje ovog testa bi bile prisustvo značajne hipoksemije i evaluacija pred resekciju pluća ili hiruršku redukciju plućnog volumena. Iako je demonstrirano da se DLCO smanjuje proporcionalno stepenu težine emfizema, ovo ipak nije ni dovoljno senzitivno niti specifičan test za otkrivanje lakših formi emfizema. [17]

#### 1.1.8.4 Radiološke dijagnostičke metode

Radiološke dijagnostičke metode koje se upotrebljavaju kod bolesnika sa HOBP-om su radiogram grudnog koša i kompjuterizovana tomografija grudnog koša. One nisu

neophodne za dijagnozu HOBP-a. Glavni razlog da se uradi radiogram grudnog koša kod bolesnika sa HOBP-om je kako bi se isključili drugi potencijalni uzroci dispnee i produktivnog kašlja, kao i moguće komplikacije osnovne bolesti poput upale pluća ili pneumotoraksa. Takođe pomaže u otkrivanju komorbiditeta kao što su karcinom pluća, bronhiektazije, oboljenja pleure, itd.[17]

Iako radiogram grudnog koša nije od značaja u dijagnostici HOBP-a, neke radiološke karakteristike mogu da sugerišu dijagnozu, a pre svega znaci uznapredovale hiperinflacije: povećana transparentija plućnog parenhima, prošireni interkostalni prostori, zaravnjene hemidijafragme, povećan retrosternalni prostor na profilnom snimku, te izdužena i sužena srčana senka (“kapljičasto” srce). Kada se u uznapredovaloj fazi bolesti razviju plućna hipertenzija i hronično plućno srce, na radiogramu se mogu uočiti vaskularno uvećani hilusi, uvećana srčana senka, a posebno desna pretkomora, te zaravnjen pulmonalni zaliv.[8,17]

Kompjuterizovana tomografija grudnog koša, a posebno visoko rezolutni pregled (HRCT – High Resolution Computerised Tomography) sa presecima slojeva debljine 1-2 mm, ima mnogo veću senzitivnost i specifičnost za detekciju i klasifikaciju emfizema. Takođe, poređenjem ekspiratornih i inspiratornih skenova može se proceniti neemfizematozno zarobljavanje vazduha kao indirektna mera patologije na nivou malih disajnih puteva.[49] Ipak, u praksi CT treba racionalnije koristiti, što podrazumeva upotrebu u situacijama kada promena kliničke slike iziskuje isključenje alternativnih uzroka tegoba poput plućne tromboembolije, ili kada se kod pacijenta razmatra hirurško lečenje (redukcija volumena ili pak transplantacija).

#### 1.1.8.5 Diferencijalna dijagnoza

Tegobe u vidu dispnee i kašlja mogu biti prisutne u sklopu mnogih oboljenja. Nakon ispitivanja parametara plućne funkcije i potvrde postojanja opstruktivnog poremećaja ventilacije, uz isključenje radioloških znakova intersticijalne bolesti pluća, diferencijalno dijagnostički i dalje dolaze u obzir brojni entiteti: HOBP, astma, hronični bronhitis, stenoza centralnih disajnih puteva, bronhiektazije, konstriktivni bronhiolitis, difuzni



panbronhiolitis i limfangiolejomiomatoza, a treba razmotriti i srčanu insuficijenciju. Pored toga neki od ovih entiteta mogu i preklapati, posebno astma, kao i bronhiektazije.[50, 51]

Nekoliko godina unazad dosta se pažnje posvećuje posebnoj podgrupi pacijenata kod kojih se preklapaju karakteristike astme i HOBP-a. U anglosaksonskoj literaturi se za ovaj sindrom koristi akronim ACOS (Asthma/COPD Overlap Syndrome). Tipičan primer bio bi pacijent preko 40 godina starosti koji navodi da je sporadično imao respiratorne simptome još u mladosti, ima atopijsku konstituciju uz prisustvo eozinofila u sputumu, ali je istovremeno i pušač, dok se spirometrijski verifikuje opstruktivni poremećaj ventilacije i van egzacerbacija, ali sa većim stepenom reverzibilnosti nakon primene bronhodilatatora nego što je to slučaj u HOBP-u.[50] Prepoznavanje ove grupe pacijenata je važno zbog terapijskog pristupa.

Pored toga postoji grupa bolesnika koji su pušači sa dugotrajnim produktivnim kašljem tri meseca u kontinuitetu tokom dve uzastopne godine, ali se spirometrijski ne nalazi opstruktivni poremećaj ventilacije. Ovi pacijenti dakle imaju hronični bronhitis a ne HOBP, mada se, u slučaju da ne prestane ekspozicija duvanskom dimu, HOBP može pojaviti u daljoj evoluciji.

Stenoza centralnih disajnih puteva uzrokovana prevashodno intraluminalnim rastom u sklopu malignih ali i benignih procesa može imitirati HOBP. Sporo progresivna dispnea je vodeći simptom, a u fizikalnom nalazu je obično prisutno monofono zviždanje. Konvencionalni radiogrami nisu od velikog dijagnostičkog značaja, dok je HRCT informativniji. "Zlatni" dijagnostički standard je endoskopska eksploracija.[52]

Bronhiektazije se definišu kao stanje koje se odlikuje patološkim i ireverzibilnim proširenjem pretežno sitnih i srednjih bronhija koje ima neke zajedničke karakteristike sa HOBP-om. To su postojanje inflamacije disajnih puteva, bronhoopstrukcije ali i egzacerbacije koje karakterišu povećana dispnea i produkcija sputuma.. HRCT-om potvrđuje se karakteristična morfološka podloga bronhiektazija.

Dispnea može biti i kardijalnog porekla, te se auskultatorni nalaz (sekundarne) bronhoopstrukcije u vidu produženog ekspirijuma i zvižduka može naći iu sklopu kardiogenog edema pluća. Takodje, u sklopu kardiogenog edema pluća može biti prisutna i hiperkapnija čiji tačni mehanizmi nastanka nisu do kraja precizirani. Dokazano je da je

postojanje hiperkapnije nezavisan faktor rizika za neuspešan ishod lečenja kardiogenog edema pluća.[53] Klasičan fizikalni nalaz obostranih kasnoinspiratornih pukota nad donjim plućnim poljima je učestaliji, dok se na radiogramu grudnog koša uočavaju uvećana srčana senka i radiološki znaci plućnog edema. Kao što je napred već navedeno, povišene vrednosti NT-proBNP-a govore u prilog kardijalne dekompenzacije, uz napomenu da se može raditi i o desnostranoj kardijalnoj dekompenzaciji u sklopu uznapredovale hronične opstruktivne bolesti pluća sa komplikacijom u vidu hroničnog plućnog srca. Ehokardiografija je neinvazivna dijagnostička procedura kojom se vizuelizuju srčane šupljine i daju preciznije informacije o njihovoj veličini i funkciji.

U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti i konstriktivni bronhiolitis, poznat i kao obliterišući bronhiolitis, te difuzni panbronhiolitis – oboljenja malih disajnih puteva koja se dijagnostikuju HRCT pregledom.

Za dijagnozu retkog progresivnog sistemskog oboljenja pod imenom limfangioleiomiomatoza (LAM), koje se prevashodno javlja kod mlađih žena, neophodna je patohistološka potvrda dijagnoze, nakon uočenih suspektnih promena na HRCT pregledu grudnog koša.[50,51,52]

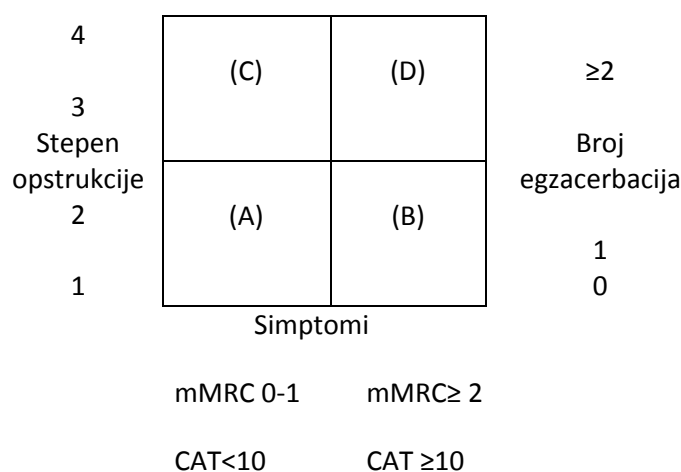
#### 1.1.8.6 Stadijumi bolesti

Prethodna podela HOBP-a na četiri stadijuma bolesti, prema preporukama GOLD-a, bila je zasnovana na vrednostima forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi, izraženog procentualno u odnosu na predviđene vrednosti. Postoji objašnjenje i zašto se odnos FEV1/FVC ne koristi u ovu svrhu, a to je činjenica da, kako bolest napreduje, izmerena vrednost FVC postaje sve manje pouzdana jer dovoljno dug ekspirijum neophodan za korektno merenje ovog parametra postaje pretežak zadatak za ove pacijente.[51]

Tako se u GOLD1 grupu svrstavaju pacijenti kod kojih je FEV1 iznad 80%, umereni HOBP podrazumeva FEV1 od 50-80%, teška forma je sa FEV1 od 30-50%, dok se pacijenti sa FEV1 ispod 30% svrstavaju u najteži stepen HOBP, takozvani GOLD4. Pošto sama vrednost FEV1 ne uzima u obzir sve aspekte bolesti, u novu, kombinovanu klasifikaciju,

uvršteni su i dodatni parametri. Tako se predlaže predlaže da se, pored klasifikacije stepena bronhoopstrukcije na osnovu vrednosti FEV1, uradi i podela u odnosu na težinu simptoma izražena ili na osnovu mMRC (“Medical Research Council”) dispnea skale, ili na osnovu ispunjenog CAT (akronim za “COPD Assesment Test”) upitnika. Treći parametar je broj egzacerbacija tokom jedne godine. Na osnovu ove tri komponente, pacijenti su podeljeni u četiri grupe, kao što je prikazano na Slici 3.

Slika 3. Kombinovana klasifikacija stadijuma HOBP-a.



Pacijent	Karakteristike	Spirometrijska klasifikacije	Br. egzacerbacija godišnje	mMRC	CAT
A	Nizak rizik Manje simptoma	GOLD1-2	≤1	0-1	<10
B	Nizak rizik Više simptoma	GOLD1-2	≤1	≥2	≥10
C	Visok rizik Manje simptoma	GOLD3-4	≥2	0-1	<10
D	Visok rizik Više simptoma	GOLD3-4	≥2	≥2	≥10

Važno je napomenuti i da se za procenu rizika od mortaliteta koristi BODE indeks (akronim za Body mass index/Obstruction/Dyspnea/Exercise), koji se izračunava na osnovu

indexa telesne mase, vrednosti FEV1, stepena dispnee izražene kroz mMRC skor i rezultata testa šestominutne šetnje. [54,55]

### 1.1.9 Terapija

Postoje samo tri terapijske intervencije za koje je jasno dokazano da menjaju prirodni tok hronične opstruktivne bolesti pluća. To su: prestanak pušenja, dugotrajna oksigenoterapija u pacijenata sa hroničnom hipoksemijom i znacima plućne hipertenzije, te hiruška redukcija plućnog volumena kod odabranih pacijenata sa izraženim emfizemom. Postoje i manje ubedljivi dokazi da se dugotrajnom upotrebom inhalatornih kortikosteroida može uticati na smanjenje mortaliteta. Isto tako, važno je napomenuti da je primena neinvazivne mehaničke ventilacije u teškoj egzacerbaciji HOBP-a dovela do značajne redukcije intrahospitalnog mortaliteta i dužine bolničkog lečenja.[8,17,51] Sve druge terapijske mere usmerene su prevashodno na smanjenje simptoma, te smanjenje broja i težine egzacerbacija.

#### 1.1.9.1 Terapija u stabilnoj fazi

##### A Medikamentozna terapija

S obzirom na gore navedeno, u kliničkoj praksi se ne sme zanemariti izuzetna važnost stalnog zdravstvenog prosvetavanja pacijenata, uz obezbeđenje podrške kroz programe za odvikavanje od pušenja. Pokazalo se da je najefikasnija kombinacija ovih programa sa upotrebom farmakoterapije.[8] Dva najčešća farmakološka pristupa podrazumevaju ili upotrebu bupropiona, koji je inicijalno bio osmišljen kao antidepresiv, ili upotrebu nikotinske supstitucije u različitim oblicima.

Bronhodilatatorna terapija podrazumeva beta-2 agoniste, antiholinergike, a u širem kontekstu i teofilin.[8,51] Prve dve grupe lekova imaju vodeću ulogu u smanjenju broja egzacerbacija i sa njima povezanih epizoda hospitalnog lečenja, ali i redukciji simptoma, unapređujući tako opšte zdravstveno stanje pacijenata obolelih od HOBP. Preporučuju se u inhalatornoj formi, pošto se na taj način postiže značajno smanjenje učestalosti i težine neželjenih dejstava. Isto tako, dugodelujući inhalatorni bronhodilatatori su efikasniji u održavanju stabilne faze bolesti. Izbor ili eventualno kombinovanje ovih lekova treba

prilagoditi svakom pacijentu ponaosob, u zavisnosti od ispoljenih željenih i neželjenih dejstava, ali i dostupnosti ove terapije. Za tiotropijum, dugodelujući antiholinergik, je dokazano i da povećava efikasnost respiratorne rehabilitacije. Pokazano je da se kombinacijom bronhodilatatora iz različitih klasa postiže veća efikasnost a smanjuje rizik od neželjenih dejstava, u poređenju sa povećanjem doze jednog bronhodilatatora.[56,57]

Metilksantini poput teofilina su manje efikasni, a pri tom sa većim brojem neželjenih dejstava, te se njihova upotreba ne preporučuje ukoliko pacijent koristi inhalatorne dugodelujuće bronhodilatatore. Teofilin pokazuje skromno bronhodilatatorno dejstvo i lako poboljšanje parametara gasne razmene kod pacijenata sa umerenim i uznapredovalim HOBP-om. [51]

Kod pacijenata sa HOBP-om čiji je FEV1<60% od predviđenog, redovna upotreba inhalatornih kortikosteroida smanjuje simptome, poboljšavajući kvalitet života, uz smanjenje broja egzacerbacija. Međutim, pokazalo se da primena ovih lekova ujedno povećava rizik za razvoj pneumonije. Inhalatorni kortikosteroidi se u pacijenta sa HOBP-om nikad ne primenjuju kao monoterapija, već u kombinaciji sa bronhodilatatorima, pre svega sa dugodelujućim beta2-agonistima (LABA – long acting beta agonists). Upotreba ove fiksne kombinacije, zajedno sa tiotropijumom, obezbeđuje dodatne terapijske prednosti. Upotreba oralnih kortikosteroidnih preparata se ne preporučuje u stabilnoj fazi HOBP-a.[58,59,60]

Studije su pokazale da kod pacijenata okarakterisanih kao GOLD3 ili GOLD4 sa čestim egzacerbacijama i dominantnim simptomima hroničnog bronhitisa upotreba inhibitora fosfodiesteraze-4 roflumilasta sa ili bez dugodelujućih bronhodilatatora smanjuje broj egzacerbacija koje se moraju tretirati kortikosteroidima.[61]

Kod pacijenata sa HOBP-om kod kojih je potvrđena i teška deficijencija AAT sprovodi se parenteralna supstitucija mada nije potvrđeno da se ovom terapijom postiže poboljšanje relevantnih parametara plućne funkcije.

Pacijenti sa HOBP-om treba da prime godišnju vakcinu protiv influence. Takođe, pacijenti sa HOBP-om preko 65 godina starosti i/ili vrednošću FEV1 manjom od 40% treba da prime i pneumokoknu vakcinu.[51]

Prema novijim istraživanjima terapijske preporuke bi trebalo da se formulišu prema različitim fenotipovima pacijenata sa HOBP-om. Tako se u preporukama španskih istraživača

za tretman HOBP-a predlažu četiri fenotipa: pacijenti sa retkim egzacerbacijama (bez obzira da li je dominantan emfizem ili hronični bronitis), zatim pacijenti sa ACOS-om, potom česti egzacerbatori sa dominantnim emfizemom i, naposljetku, česti egzacerbatori sa dominantnim hroničnim bronhitisom.[62] Predlog ovih autora za različite terapijske opcije u odnosu na ova četiri fenotipa prikazan je na Slici 4.

Slika 4. Predlog za različite terapijske opcije u odnosu na četiri fenotipa

Bez egzacerbacija	ACOS	Egzacerbator Sa emfizemom	Egzacerbator sa hroničnim bronhitisom
			Dugodelujući bronhodilatatori
			Inhalatorni kortikosteroidi
			Mukolitici
			PDE4 inhibitori
			Makrolidi

### B Oksigenoterapija

Dugotrajna primena kiseonične terapije (više od 15 sati dnevno) dokazano smanjuje mortalitet kod pacijenata sa hroničnom hipoksemijom uzrokovanom HOBP-om. Primena ove terapije indikovana je kada su vrednosti PaO<sub>2</sub> ispod 7.3 kPa, odnosno SpO<sub>2</sub> ispod 88%, ali i kod pacijenata sa PaO<sub>2</sub> između 7.3 kPa i 8.0 kPa ukoliko istovremeno postoji i plućna hipertenzija dokazana ehokardiografski, znaci hroničnog plućnog srca ili izražena policitemija sa hematokritom većim od 55%.[8,17,51]

### C Rehabilitacija

Smatra se da je minimalna dužina trajanja efikasnog rehabilitacionog programa 6 nedelja, a pokazalo se i da primena respiratorne rehabilitacije smanjuje broj hospitalizacija u

periodu od 6 – 12 meseci nakon sprovođenja iste. Svi oboleli od HOBP-a imaju koristi od sprovođenja ove terapijske mere. Njome se povećava tolerancija na napor i smanjuju simptomi u vidu umora i dispnee.[8,51]

## D Hirurške metode lečenja

Iako se radi o skupoj metodi lečenja, hirurška redukcija plućnog volumena (LVRS- lung volume reduction surgery) obezbeđuje značajnu redukciju mortaliteta i smanjenje simptoma kod dobro selektovanih pacijenata sa izraženim emfizemom. Tu se prevashodno misli na pacijente kod kojih je emfizem izražen u gornjim režnjevima i koji imaju malu toleranciju na napor čak i nakon sprovedene rehabilitacije.

Transplantacija pluća je krajnja terapijska mogućost za pacijente sa izrazito teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, uprkos primenjenoj maksimalnoj konzervativnoj terapiji, a koji su mlađi od 65 godina i nemaju ozbiljne vanplućne komorbiditete. Transplantacijom se postiže bolji kvalitet života i značajno veći funkcionalni kapacitet. I dalje nije utvrđeno da li je bolje sprovesti transplantaciju jednog ili oba plućna krila.[63]

### 1.1.9.2 Terapija egzacerbacija

Egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća se smatra akutni događaj koji karakteriše pogoršanje respiratornih simptoma koje prevazilazi varijacije inače prisutne između različitih dana u nedelji, a koje zahteva promene u terapijskom režimu. Kako bolest napreduje, učestalije su i egzacerbacije. Pacijenti sa težim stepenom bronhoopstrukcije, klasifikovani kao GOLD3 ili GOLD4, imaju u proseku 1-3 egzacerbacije godišnje. Egzarcebacije hronične opstruktivne bolesti pluća koje zahtevaju hospitalizaciju rezultuju visokim mortalitetom koji se kreće od 4% do 30%, dok je kod starijih bolesnika sa više komorbiditeta evidentiran mortalitet od čak 50%.[64,65] Precipitirajući faktori za nastanak egzacerbacija su najčešće bakterijske i virusne infekcije. Težina egzacerbacije procenjuje se na osnovu stepena dispnoičnih tegoba i pogoršanja parametara gasne razmene. Spirometrijsko testiranje se ne preporučuje u toku egzacerbacije HOBP-a. Radiogramom grudnog koša može

se potvrditi drugi uzrok dispnee ili evidentirati komplikacija osnovne bolesti. Preporučljivo je uraditi i elektrokardiogram (EKG) kako bi se uočili eventualni koegzistirajući kardiološki uzroci novonastalih tegoba. U dodatni laboratorijski panel mogu se uvrstiti kompletna krvna slika, glikemija, azotne materije i elektroliti uz, u zavisnosti od kliničkog konteksta, kardiospecifične enzime, proBNP i D-dimer.[14,15,17]

Ne postoje precizne smernice koje bi jasno identifikovale pacijente koji se moraju hospitalno lečiti. Faktori koji sugerišu neophodnost bolničkog lečenja su postojanje hiperkapnije i respiratorne acidoze, izmena mentalnog statusa, izražena hipoksemija, postojanje uznapredovalog HOBP-a i pre egzacerbacije, značajni komorbiditeti, te nepostojanje adekvatnih socio-ekonomskih preduslova za sprovođenje neophodne terapije u ambulantnim uslovima.[51]

#### A Medikamentozna terapija

Bolesnici hospitalizovani zbog teške egzacerbacije HOBP-a tretiraju se odmah bronhodilatatornom inhalatornom terapijom. Ovde svoje mesto pronalaze kratkododelujući beta 2 agonisti (SABA-short acting beta2 agonists), često u fiksnoj kombinaciji sa kratkododeljućim antiholinergikom. Počinje se inhalacijama putem nebulizatora, mada se pokazalo da se brzim prelaskom na upotrebu u vidu spreja, tačnije na MDI (metered-dose inhalers), ne gubi efikasnost lekova, pod uslovom da se koristi pravilna tehnika primene.[8,17,51]

GOLD preporuke podrazumevaju upotrebu sistemskih kortikosteroida, i to prednizona u dozi od 40 mg dnevno u trajanju od 5 do 10 dana, pošto se pokazalo da se njihovom primenom ubrzava oporavak, skraćuje dužina hospitalizacije, te smanjuje rizik od relapse u narednih šest meseci. [51]

S obzirom da je već rečeno da su među najčešćim precipitirajućim faktorima za nastanak egzacerbacije upravo bakterijske infekcije, jasno je da su antibiotici važa terapijska stavka. Pacijenti sa HOBP-om često su već kolonizovani različitim respiratornim patogenima, te je mikrobiološka dijagnostika komplikovana. Tako je već i sama promena količine i boje sputuma u kontekstu akutne egzacerbacije dovoljna indikacija za primenu antiobotske terapije. Kao najčešći uzroci egzacerbacija navode se *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, ali se u do 10% nalaze i atipični patogeni poput



*Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*. Empirijsku antibiotsku terapiju bilo bi idealno započeti u odnosu na lokalne profile rezistencije za navedene patogene, do pristizanja aktuelnog antibiograma.[8,66]

Dodatne terapijske stavke odnose se pre svega na pažljiv odnos rehidracije bolesnika i potrebe za stimulisanjem diureze kod kardijalne dekompenzacije, te na obaveznu primenu profilakse duboke venske tromboze (DVT), s obzirom na povećan rizik od DVT-a ali i PTE kod ovih bolesnika.

Oksigenoterapija neophodna je da bi se SpO<sub>2</sub> kod bolesnika održavala u željenom opsegu između 88% i 92%. [8,17, 51, 66]

## B Ventilatorna potpora

Pored primene gore navedenih terapijskih mera, bolesnicima sa teškom egzacerbacijom HOBP-a koju karakterišu hiperkapnija i respiratorna acidoza neophodno je obezbediti i ventilatornu potporu. Primena neinvazivne mehaničke ventilacije u ovom kliničkom kontekstu ušla je u sve kliničke preporuke, i to sa najvišim nivoom dokaza. Međutim, bilo da se radi o invazivnoj ili neinvazivnoj mehaničkoj ventilatornoj potpori, krajnji cilj ventilatorne podrške u akutnoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća je isti: da se obezbedi optimalna gasna razmena u plućima, te da se smanji ili čak normalizuje disajni rad kod bolesnika, sve dok se farmakološkom terapijom ne postigne klinička stabilizacija.[8, 11, 17, 51,67,68, 69]

### 1.2 Mehanička ventilacija

Udisaj počinje radom inspiratornih mišića, pre svega dijafragme, koji generišu negativan intrapleuralni pritisak stvarajući tako gradijent pritiska između alveola i atmosferskog vazduha. U mehaničkoj ventilaciji, gradijent pritiska nastaje kao rezultat povećanog (pozitivnog) pritiska izvora vazduha - ventilatora. Maksimalni pritisak u disajnim putevima predstavlja ukupni pritisak neophodan da se određen volumen vazduha dopremi u pluća. Njegove komponente su: pritisak koji nastaje kao posledica otpora inspiratornom protoku vazduha (pritisak otpora), elastične sile pluća i zida grudnog koša (elastični pritisak) i

end-ekspiratorni alveolarni pritisak (positive end expiratory pressure - PEEP). Ekspirijum je, kao i kod nepotpomognute ventilacije, pasivan process koji pre svega zavisi od plućne elastanse, ali su kod bolesnika sa HOBP-om naročito važni postojanje opstrukcije ekspiratornom protoku vazduha, dužina trajanja ekspirijuma, kao i fenomen dinamičke hiperinflacije. [70]

### 1.2.1 Vrste mehaničke ventilacije

Danas se u kliničkoj praksi primenjuje mehanička ventilacija pozitivnim pritiskom, dok je ventilacija negativnim pritiskom potisnuta gotovo samo u domen istorije medicine. Mehaničkom ventilacijom primenjujemo pozitivan pritisak u inspirijumu rasterećujući inspiratorne mišiće, povećavajući transpulmonalni pritisak, a što za krajnji rezultat ima povećanje alveolarne ventilacije. Isto tako, primenom određenog nivoa pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma sprečavamo kolaps alveola i otvaramo već kolabirane alveole, ali se istovremeno smanjuje i inspiratorno opterećenje uzrokovano prisustvom intrinzičkog pozitivnog end-ekspiratornog pritiska kod bolesnika sa hiperinflacijom. [71]

Osnovna podela mehaničke ventilacije je podela na invazivnu mehaničku ventilaciju (IV) i neinvazivnu mehaničku ventilaciju (NIV). Invazivna mehanička ventilacija podrazumeva endotrehalnu intubaciju ili traheostomiju sa plasiranjem trahealne kanile, dok se NIV sprovodi preko različitih maski (najčešće oronazalnih). Većina aparata za mehaničku ventilaciju koji se danas koriste u bolničkim uslovima mogu da se koriste kako za invazivnu, tako i za neinvazivnu ventilatornu potporu – razlika je u “interfejsu”, odnosno načinu povezivanja ventilatora i bolesnika. [72]

Osnovne varijable u mehaničkoj ventilaciji su “trigger” odnosno okidač za početak inspirijuma, te limitiranje i ciklovanje, kojima se definiše kraj inspirijuma i prelazak u ekspiratornu fazu respiratornog ciklusa. Ovi parametri se na ventilatoru mogu unapred definisati na četiri načina: standardno preko pritiska i volumena, ali i dodatno preko vremena/dužine trajanja ili brzine protoka vazduha. [71,73]

Respiracije tokom mehaničke ventilacije mogu biti:

1. Mandatorne (kontrolisane) respiracije, koje su u potpunosti kontrolisane od strane aparata za mehaničku ventilaciju, a bolesnik je u potpunosti pasivan.
2. Asistirane respiracije koje započinje (“trigeruje”) bolesnik ali ih limitira i “cikluje” ventilator, te je ovde disajni rad podeljen između bolesnika i aparata za mehaničku ventilaciju
3. Spontane respiracije “trigeruje”, a većim delom i limitira i “cikluje” sam bolesnik, dok aparat za mehaničku ventilaciju samo potpomaže proces primenom dodatnog pozitivnog pritiska.

Kombinacija gore navedenih parametara određuje mod ventilacije, za koji se kliničar mora odlučiti pre primene mehaničke ventilacije. Neusaglašena nomenklatura koja se koristi za različite modove mehaničke ventilacije dovodi često do nesporazuma u svakodnevnoj kliničkoj praksi ali i edukaciji. Ključno je da mod ventilacije određuje način na koji se “trigeruje” inspirijum (spontano, kontrolisano ili asistirano), ali i da li će se respiracije isporučiti prema unapred zadatom volumenu ili prema unapred zadatom pritisku. Samo jedan od ova dva međusobno zavisna parametra može biti fiksno zadat, dok je drugi varijabilan onoliko koliko je neophodno da se postigne prvi, fiksno zadati parametar. Tako razlikujemo klinički najznačajniju podelu na volumenom i na pritiskom kontrolisanu mehaničku ventilaciju. [71,73,74]

Volumenom kontrolisana ventilacija isporučuje uvek isti unapred zadat disajni volumen (tidal volume-Vt), što znači da pritisak u disajnim putevima može da varira zavisno od otpora protoku vazduha, kao i od komplijanse pluća i zida grudnog koša. U volumenom kontrolisane modove ventilacije ubrajaju se sinhronizovana intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV), asistirana/kontrolisana ventilacija (A/C) kao i mod volumenom kontrolisane mehaničke ventilacije (VCV). Kod ovih modova ventilacije isporučuje se unapred zadati fiksni disajnivolumen, ali je VCV u potpunosti kontrolisan mod, te pacijent nema mogućnost da dodatno spontano trigeruje inspirijum, kao što je to slučaj kod A/C moda. U SIMV modu bolesniku se isporučuje mandatorni broj kontrolisanih respiracija, između kojih se “ubacuju” spontane respiracije, pri čemu se mandatorna respiracija neće isporučiti pre nego što ventilator registruje kraj ekspirijuma spontane respiracije.

U grupu prisitskom kontrolisanih modova ventilacije ubrajaju se pritiskom podržana ventilacija (pressure support ventilation - PSV) i pritiskom kontrolisana ventilacija (pressure control ventilation - PCV). PSV podrazumeva spontano disanje bolesnika koje je podržano pozitivnim pritiskom od strane aparata za mehaničku ventilaciju koji u PCV modu isporučuje unapred zadati broj respiracija, bez učešća bolesnika u disajnom radu. [71,73,74,75]

Postoje i tzv. hibridni modovimehaničke ventilacije koji kombinuju različite elemente volumenom kontrolisane i pritiskom kontrolisane ventilacije. Nema velikih kliničkih studija koje bi potvrdile prednost ovih novih modova u odnosu na standardne modove mehaničke ventilacije, posebno ne u domenu smanjenja mortaliteta, komplikacija mehaničke ventilacije ili skraćenja vremena provedenog na mehaničkoj ventilaciji. [75,76]

#### 1.2.1.1 Neinvazivna mehanička ventilacija

Primena neinvazivne mehaničke ventilacije u teškoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća je deo svih savremenih kliničkih smernica, sa najvišim nivoom preporuke. Osnovna prednost NIV-a nad invazivnom mehaničkom ventilacijom nije samo u jednostavnijoj primeni i bržem savladavanju tehnike upotrebe, već i u značajnom smanjenju broja svih komplikacija koje prate invazivnu ventilaciju: povrede gornjih disajnih puteva prilikom intubacije, sa ventilatorom povezana pneumonija (VAP – ventilator associated pneumonia), kasne komplikacije u vidu trahealne stenozе. Mogućnost barotraume kod upotrebe NIV-a takođe je manja. [67,68,69, 77,78,79]

Neinvazivnom mehaničkom ventilacijom se obezbeđuje ventilatorna podrška uz pomoć pozitivnog pritiska, bez potrebe za intubacijom, pošto interfejs podrazumeva upotrebu različitih maski – od nazalnih, preko oronazalnih, zatim maski za celo lice koje pokrivaju lice do iznad supraorbitalnih lukova, kao i upotrebu kaciga – takozvanih “helmet-a”. Pošto se ova vrsta ventilatorne podrške pruža bolesnicima koji spontano dišu, na ventilatoru se odabira mod PSV. Primenjuju se dva nivoa pozitivnog pritiska – viši pritisak u inspirijumu pod nazivom IPAP – inspiratory positive airway pressure i niži pritisak u ekspirijumu pod nazivom EPAP – expiratory positive airway pressure. I za ova dva termina postoje alternativni nazivi – vrednost IPAP-a na određenim ventilatorima odgovara vrednosti PS

(pressure support, koji ovde podrazumeva ili vrednost ekvivalentnu IPAP-u ili, što je ispravnije, vrednost ekvivalentnu razlici između IPAP-a i EPAP-a, u zavisnosti od proizvođačaaparata za mehaničku ventilaciju). Vrednost EPAP-a ekvivalentna je vrednosti PEEP-a, te su ovo praktično sinonimi. U neinvazivnu mehaničku ventilaciju ubraja se i primena kontinuiranog, pozitivnog pritiska CPAP – continuous positive airway pressure. CPAP nije pronašao svoje mesto u terapiji bolesnika sa hiperkapnijom, već se prevashodno primenjuje kod bolesnika sa sleep-apneom i kod bolesnika sa respiratornom insuficijencijom tip 1 u sjučaju kardiogenog edema pluća, te se u daljem tekstu neće bliže razmatrati. U nekoliko kliničkih studija ispitivana je primena novijeg moda ventilacije koji obezbeđuje parcijalnu ventilatornu potporu nazvanog PAV- proportional assist ventilation, čije su osnovne karakteristike proporcionalnost i adaptabilnost prema intenzitetu ivremenu javljanja spontanih disajnih napora, ali ipak se nije pokazala prednost nad standardnim modom PSV.[80,81]

#### A Fiziološki efekti neinvazivne ventilacije

S obzirom na rasprostranjenu primenu u kliničkoj praksi, fiziološki efekti primene neinvazivne ventilacije ispitivani su u preko 40 studija, od kojih se većina odnosi na pacijente sa HOBP-om. Fiziološki efekti NIV-a odnose na: disajni rad, vrednosti disajnog volumena i disajne frekvence, mehaniku respiratornog sistema, parametre gasne razmene, te na kardiovaskularnu funkciju.[70]

Kod pacijenata sa uznapredovalom HOBP postoji povećan disajni rad, što se može kvantifikovati kroz promene u vrednosti ezofagealnog pritiska ( $\Delta P_{es}$ ) – pokazatelja inspiratornog napora, kao i povećane vrednosti transdijafragmalnog pritiska ( $\Delta P_{di}$ ). U sprovedenim studijama srednja vrednost  $\Delta P_{es}$  kod bolesnika sa HOBP-om iznosila je 14 cm H<sub>2</sub>O, a u zdravih bolesnika svega 5 cm H<sub>2</sub>O. Srednja vrednost proizvoda pritisak-vreme (PTP – pressure-time product) insipiratornih mišića koji korelira sa potrošnjom kiseonika inspiratornih mišića, bila je 260 cmH<sub>2</sub>O/s/min u HOBP pacijenata, dok je kod zdravih ispitanika ona iznosila 113-134 260 cmH<sub>2</sub>O/s/min. Pored toga, srednja vrednost disajnog rada (WOB-work of breathing) u navednim studijama bila je 1.23 J/L u bolesnika sa HOBP-om, a u zdravih svega 0.36–0.47 J/L. Srednje vrednosti intrinzičkog PEEP-a (definisanog kao

najniža vrednost alveolarnog pritiska koja se mora prevazići radom inspiratornih mišića kako bi se uopšte započeo udisaj) prelazile su 3 cm H<sub>2</sub>O, a ponekad i 5 cm H<sub>2</sub>O.[70, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88,89,90,91]

U svim studijama koje su se bavile proučavanjem fizioloških efekata NIV-a, pokazalo se da neinvazivna ventilacija smanjuje inspiratorni napor, odnosno disajni rad u bolesnika. U proseku je deltaPes bio redukovana za 50-76%, a smanjenje PTP-a se kretalo u rasponu od 20% –78%. Takođe se pokazalo da sa upotrebom NIV-a disajni rad redukuje za 31%–69%.[85, 92, 93, 94, 95]. U većini studija neinvazivnom ventilacijom je postignuto i smanjenje stepena dispnee za, u proseku, 29%–67%. [85, 86, 88, 96-101]

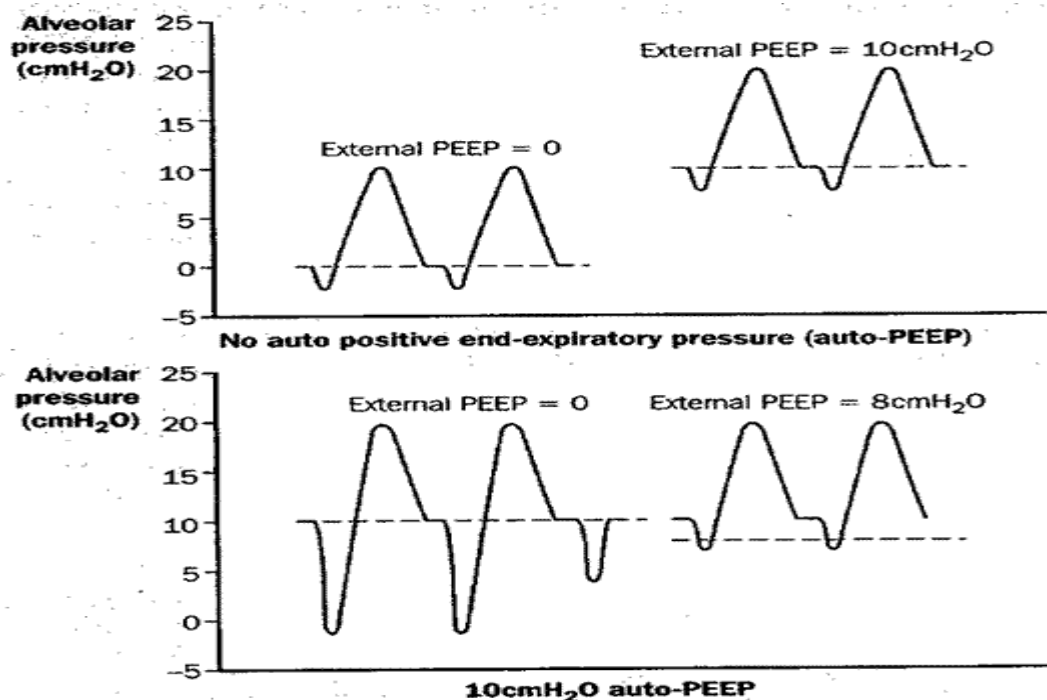
U nekoliko studija inspiratorna aktivnost je kvantifikovana zapisom elektromiograma dijafragme (EMGdi). Pokazalo se da NIV značajno redukuje ove vrednosti, ali u širokom rasponu od 17% - 93%. Stepenn redukcije zavisio je od vrednosti IPAP-a, pri čemu su najoptimalnije vrednosti EMGdi zabeležene pri primeni IPAP-a od 13-17 cm H<sub>2</sub>O.[101-104]

Mehanizam dejstva IPAP-a na smanjenje disajnog rada se ostvaruje preko obezbeđivanja proporcionalno većeg transpulmonalnog pritiska tokom inspirijuma. Sa druge strane, primenom EPAP-a disajni rad se smanjuje na dva načina: prevazilaženjem intrinzičkog PEEP-a i lakšim otpočinjanjem inspirijuma kao i povećanjem komplijanse respiratornog sistema. U više studija proučavani su efekti različitih nivoa IPAP-a i EPAP-a na disajni rad ili dispneu. Autori su potvrdili da se povećanjem IPAP-a sa 10 na 20 cmH<sub>2</sub>O dodatno smanjuje disajni rad, uprkos povećanju intrinzičkog PEEP-a. Dodavanjem EPAP od 5 cm H<sub>2</sub>O dodatno je redukovana PTPdi. Međutim brzo povećanje vrednosti IPAP-a smanjuje komfor pacijenata, a povećava i gubitak vazduha na nivou maske. Daljim podešavanjem zadatih parametara, došlo se do rezultata da su optimalne vrednosti kojima se postiže značajno smanjenje disajnog rada uz prihvatljiv komfor pacijenata i mali gubitak vazduha na nivou maske vrednosti IPAP-a od 15- 20 cmH<sub>2</sub>O uz EPAP od 5 cm H<sub>2</sub>O (PS od 10-15 cm H<sub>2</sub>O).[70, 105-108]

U većini studija je dokazano da se upotrebom neinvazivne ventilacije disajni volumen povećava u proseku za 230 ml, uz diskretno smanjenje respiratorne frekvence, [70, 82, 84, 89, 92, 101, 103, 105] dok dve studije nisu pokazale smanjenje respiratorne frekvence (RR-respiratory rate) prilikom primene NIV. [86,88]

NIV-a utiče i na mehaniku respiratornog sistema, što je u nekoliko studija procenjivano preko merenja dinamičke komplijanse pluća, a u većem broju studija meren je

dinamički intrinzički PEEP - PEEPi. Upotrebom NIV značajno je povećana dinamička plućna komplijansa, i to od 17%-50%.[70, 84,86, 88, 89, 91] Ukoliko se primeni IPAP-a od 10-20 cm H<sub>2</sub>O, bez primene PEEP-a, povećava se PEEPi. Dodavanjem PEEP-a od 5 cm H<sub>2</sub>O tokom NIV-a PEEPi se smanjuje u proseku za 1.8 cm H<sub>2</sub>O.[70, 84, 85, 86, 87, 91, 92, 95, 103, 109, 110]. Grafički prikaz uticaja različitih vrednosti EPAP-a na zdrave i ispitanike sa dinamičkom hiperinflacijom i posledičnim dinamičkim PEEPi pokazani su na Slici 5.



**Slika 5.** Prikaz uticaja dinamičke hiperinflacije i PEEPi na pacijentovu sposobnost da “trigruje” ventilator, a potom prikaz uticaja dodavanja eksternog PEEP-a.

U mnogim studijama proučavan je uticaj NIV-a na promenu parametara gasne razmene. Analizom kontrolnih gasnih analiza arterijske krvi nakon započinjanja NIV-a, dokazano je povećanje pH arterijske krvi za 0.06, smanjenje PaCO<sub>2</sub> za 9 mmHg, povećanje vrednosti PaO<sub>2</sub> za 8 mmHg, uz poboljšanje PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnosa, u proseku, za 27 mmHg. [70]

Primena neinvazivne ventilacije ima uticaja I na kardiovaskularnu funkciju. Hemodinamski efekti primene NIV-a variraju u zavisnosti od sledećih faktora: uznapreovalosti HOBP-a i eventualnog postojanja pridružene kardijalne dekompenzacije, te od vrednosti primenjenog EPAP-a (PEEP-a), pa čak i vrste interfejsa koji se koristi. U zdravih

ispitanika, primena NIV-a dovodi do smanjenja kardijalnog indexa (CI) u proseku za 20%. Primena pozitivnog pritiska putem ventilatora dovodi do povećanog intratorakalnog pritiska, što za posledicu ima smanjen "preload". U pacijenata sa akutnom egzacerbacijom HOBP-a CI je takodje bio smanjen u proseku za 13%.[111] Međutim, kod bolesnika sa kardijalnom dekompenzacijom, NIV može imati povoljne hemodinamske efekte. Povećanje CI kod ovih bolesnika objašnjava se funkcionalnim smanjenjem "afterload-a" leve komore uzrokovanim pozitivnim pleuralnim pritiskom. Dodatno objašnjenje je i u činjenici da kod bolesnika sa kardijalnom dekompenzacijom pre primene NIV-a postoji značajno povećan disajni rad, što opet uzrokuje veći transmuralni pritisak na levu komoru. Primena NIV-a, uz adekvatan PEEP, redukuje disajni rad ali i transmuralni pritisak na levu komoru, a time se smanjuje i "afterload", a krajnji rezultat je optimalizovan hemodinamski profil kod ovih bolesnika.[112]

## B Smernice za primenu neinvazivne ventilacije

U smernicama svih vodećih respiratornih udruženja se godinama unazad neinvazivna ventilacija smatra neizostavnim delom lečenja bolesnika sa teškom egzacerbacijom HOBP-a. Brojne randomizirane kliničke studije pokazale su da primena ove metode, uz standardnu medikamentoznu terapiju, smanjuje mortalitet i broj intubacija kod bolesnika sa teškom egzacerbacijom HOBP-a koja se odlikuje respiratornom insuficijencijom tip 2 i posledičnom respiratornom acidozom.[11, 50, 51, 67, 68, 69, 113] U preporukama Britanskog torakalnog udruženja (BTS) je precizno navedeno da se u svim bolnicama koje zbrinjavaju ovakve bolesnike moraju obezbediti tehnički uslovi za primenu NIV-a.[67] Pored toga, savetuje se da se primena NIV-a započne najkasnije nakon sat vremena od prijema u bolnicu, ukoliko se za to vreme standardnim medikamentoznim terapijskim merama ne koriguje respiratorna acidoza. Kriterijumi za započinjanje NIV-a ispunjavaju bolesnici sa egzacerbacijom HOBP-a i respiratornom acidozom, znacima respiratornog zamora, koji pristaju na saradnju i koji imaju zaštićen disajni put. Stanje svesti je stavka oko koje postoje još uvek neusaglašeni stavovi. Aktuelno preovladava mišljenje da se NIV može primeniti i kod soporoznih bolesnika, ali samo u jedinicama intenzivne nege, i ukoliko je hiperkapnijska encefalopatija najverovatniji uzrok izmenjenog mentalnog statusa. Kriterijumi za isključenje, odnosno



kontraindikacije za primenu NIV-a su: komatozno stanje svesti i nezaštićen disajni put, fiksna opstrukcija gornjih disajnih puteva, nedrenirani pneumotoraks, povraćanje, trauma ili opekotine lica koje onemogućavaju stavljanje maske, hemodinamska nestabilnost koja zahteva primenu vazopresornih i inotropnih lekova (osim ukoliko se ne primeni u jedinici intenzivne nege), sveža operacija gornjeg gastrointestinalnog trakta ili akutno krvarenje, te obilan sekret koji potencijalno ugrožava prohodnost disajnih puteva. Primena NIV-a kod vitalno ugroženih bolesnika bi trebalo da se organizuje u jedinicama intenzivne ili poluintenzivne nege. NIV se može primenjivati u specijalizovanim respiratornim jedinicama, ili na opštem odeljenju, ali pod nadzorom edukovanog medicinskog tima. Unapred se mora napraviti plan lečenja i dati odgovor na pitanje šta činiti u slučaju neuspeha neinvazivne ventilacije. Bolesnik se postavlja u polusedeći položaj, a incijalni interfejs tokom prva 24 časa podrazumeva primenu oronazalne maske. Preporučena početna vrednost IPAP-a je 10 cm H<sub>2</sub>O, koju, u razmacima od 10 minuta, treba povećavati do ciljnih 20 cmH<sub>2</sub>O, ili do postignutog terapijskog dejstva, uz EPAP od 5-6 cmH<sub>2</sub>O. FiO<sub>2</sub> treba prilagoditi tako da se SpO<sub>2</sub> održava između 88% i 92%. Monitoring podrazumeva dobro obučeno osoblje, koje će pravovremeno prepoznati i rešiti tehničke poteškoće vezane za ventilator ali i za asinhroniju između bolesnika i ventilatora, te prepoznati neuspeh primene NIV-a i potrebu za hitnom intubacijom. Savetuje se monitoring srčane frekvence, respiratorne frekvence i kontinuirano merenje SpO<sub>2</sub>, uz periodične kontrole gasnih analiza arterijske krvi, a obavezno nakon sat vremena od započinjanja NIV-a. Kod bolesnika kod koji dodje do kliničkog poboljšanja treba nastaviti sa primenom NIV-a što je moguće duže tokom prva 24 časa, uz obavezne pauze za hranjenje, pojenje i primenu medikamentozne terapije. U narednim danima dužinu primene NIV-a treba smanjivati prema kliničkom stanju - prvo tokom dana, a potom i noću. Pokazalo se da se NIV, u proseku, može isključiti četvrtog dana hospitalizacije, mada ventilatornu potporu treba pružati do početka rezolucije uzroka same egzacerbacije. [67,113]

Što se tiče primene NIV-a kod bolesnika u stabilnoj fazi HOBP-a - kod pacijenata sa izraženom hiperkapnijom tokom dana kombinovana upotreba neinvazivne ventilacije i dugotrajne oksigenoterapije može smanjiti mortalitet i rizik od hospitalizacije, ali nije pokazala da utiče na kvalitet života.[114,115] Stoga primena NIV-a u stabilnoj fazi bolesti ne igra ni približno važnu ulogu kao što je to slučaj tokom akutnih egzacerbacija HOBP-a.

### 1.2.2 Neinvazivna i invazivna mehanička ventilacija u teškoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća

Zbog nedostatka kvalitetnih dokaza ne postoje jasne smernice za izbor između pružanja ventilatorne potpore neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom u teškoj egzacerbaciji HOBP-a.[68] Samo su u dve randomizirane kliničke studije, sprovedene u visoko specijalizovanim centrima, upoređivane primena neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije kod ovih bolesnika, pri čemu nije pokazana statistički značajna razlika u mortalitetu. [116,117]

Pre samog započinjanja NIV-amora se napraviti plan daljih terapijskih mera, u slučaju neuspeha iste. U slučaju da je procenjeno da se radi o terminalnoj fazi bolesti, bez potencijalno reverzibilnog uzroka pogoršanja, bolesnik se ne premešta u jedinicu intenzivne nege ni u slučaju znakova neuspeha neinvazivne ventilacije. Međutim, ukoliko terapijski plan podrazumeva potencijalnu eskalaciju ka endotrahealnoj intubaciji, takvi bolesnici treba da se inicijalno neinvazivno ventiliraju u jedinicama intenzivne ili poluintenzivne nege, kako bi se pravovremeno reagovalo na rane znake neuspešne primene NIV-a. [11, 50, 67, 113]

## 2. CILJ

Ciljevi istraživanja su definisani na sledeći način:

- 1) Da se utvrdi koji parametri koreliraju sa neuspešnim ishodom primene neinvazivne mehaničke ventilacije kod bolesnika sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća definisane prisutvom globalne respiratorne insuficijencije i respiratorne acidoze.
- 2) Da se kreira prognostički model ishoda lečenja bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća neinvazivnom mehaničkom ventilacijom.
- 3) Da se na osnovu prognostičkog modela stratifikuju bolesnici prema stepenu rizika za neuspeh NIV-a.
- 4) Da se predloži adekvatan stepen monitoringa u smislu kliničkog okruženja za sprovođenje neinvazivne mehaničke ventilacije - opšte odeljenje ili odeljenja poluintenzivne i intenzivne nege.

### **3. HIPOTEZE**

- 1) Postoje parametri koji koreliraju sa neuspešnim ishodom primene neinvazivne mehaničke ventilacije kod bolesnika sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća definisane prisutvom globalne respiratorne insuficijencije i respiratorne acidoze.
- 2) Moguće je kreirati prognostički model ishoda lečenja bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća neinvazivnom mehaničkom ventilacijom.
- 3) Na osnovu prognostičkog modela moguće je bolesnike stratifikovati prema stepenu rizika za neuspeh NIV-a.
- 4) Na osnovu podele bolesnika prema stepenu rizika za neuspeh NIV-a moguće je predložiti adekvatan stepen monitoringa na opštem odeljenju ili odeljenjima poluintenzivne i intenzivne nege.

## 4. METODOLOGIJA

### 4.1 Opis metoda istraživanja

U Institutu za plućne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici sprovedeno je prospektivno opservaciono istraživanje u trajanju od 39 meseci, i to periodu od 1.septembra 2012. godine do 01.decembra 2015.godine.

U istraživanje su u navedenom periodu uključeni bolesnici hospitalizovani zbog teške egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća sa jednom ili više kliničkih indikacija za primenu neinvazivne mehaničke ventilacije: dispneom, respiratornom frekvencom preko 24 respiracije/min, upotrebom pomoćne disajne muskulature ili paradoksnim pokretima grudnog koša i abdomena pri inspirijumu, uz obavezno prisustvo respiratorne insuficijencije tip 2 i respiratorne acidoze u gasnim analizama arterijske krvi.

Svi bolesnici su lečeni medikamentoznom terapijom prema važećim smernicama za egzacerbaciju HOBP-a: kiseoničnom terapijom, bronhodilatatorima, kortikosteroidima, antibioticima i, prema kliničkoj proceni, diureticima, uz profilaksu duboke venske tromboze i prevenciju stres ulkusa.

Neinvazivna mehanička ventilacija primenjena je u spontanom modu pritiskom podržane ventilacije aparatima za mehaničku ventilaciju marke Covidien, tipa Airox Supportair, uz upotrebu oronazalne maske. Početni parametri zadati u datom modu ventilacije su podrazumevali upotrebu EPAP-a od 5 cm H<sub>2</sub>O i IPAP-a od 12 cm H<sub>2</sub>O, koji su u daljem toku titrirani ka ciljnim vrednostima IPAP-a od 15-20 cmH<sub>2</sub>O, a u skladu sa kliničkim odgovorom na primenjenu terapiju.

Za svakog bolesnika evidentirani su sledeći parametri: pol, starost, prethodna primena dugotrajne oksigenoterapije u kućnim uslovima, primena neinvazivne ventilacije tokom prethodnih hospitalizacija, komorbiditeti izraženi kroz Charlson-ov indeks uz korekciju prema starosti (Slika 6a i 6b), vreme proteklo od početka hospitalizacije do započinjanja NIV-a, vrednosti pH, bikarbonata, PaCO<sub>2</sub> i PaO<sub>2</sub> u gasnim analizama arterijske krvi pre započinjanja neinvazivne ventilacije, zatim promena vrednosti pH, PaCO<sub>2</sub> i PaO<sub>2</sub> u gasnim analizama arterijske krvi sat vremena nakon početka primene NIV-a, SpO<sub>2</sub> pre započinjanja NIV-a,

odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pre započinjanja NIV-a, zatim vitalni parametri pre započinjanja neinvazivne ventilacije koji čine modifikovani ranoupozoravajući bodovni sistem (MEWS - modified early warning score) (Slika7) a to su: srčana frekvenca, respiratorna frekvenca, stanje svesti procenjeno Glazgov koma skalom (GCS), telesna temperatura, arterijski pritisak, diureza, uz konačnu zbirnu vrednost MEWS skora. Takođe su beleženi prisustvo i obim konsolidacija na radiogramu grudnog koša kvantifikovani kroz broj zahvaćenih kvadranta, saradnja bolesnika procenjena od strane ordinirajućeg lekara ocenom od 1 do 5, te mesto primene neinvazivne ventilacije.

Kao primarni ishod istraživanja definisan je neuspeh neinvazivne mehaničke ventilacije, pri čemu se neuspehom smatraju endotrahealna intubacija ili smrtni ishod u toku hospitalizacije uzrokovan respiratornom insuficijencijom.

Slika 6a. Charlsonov index – korekcija prema starosti

---

<b>Starosna grupa</b>	<b>Bodovi</b>
0 - 49 godina	0
50-59 godina	1
60-69 godina	2
70-79 godina	3
80-89 godina	4
90-99 godina	5

---

Slika 6b. Charlsonov index

---

<b>Broj bodova</b>	<b>Pridružene bolesti</b>
1	Infarkt miokarda Kongestivna srčana insuficijencija Periferna vaskularna bolest Demencija Cerebrovaskularna bolest Hronično pulmološko oboljenje Bolest vezivnog tkiva Dijabetes bez komplikacija Hronično oboljenje jetre Ulkusna bolest
2	Hemiplegija Umerena ili teška bubrežna insuficijencija Dijabetes sa komplikacijama Maligni tumori bez metastaza Leukemija Limfom
3	Umerena ili teška jetrena insuficijencija
6	Karcinom sa metastazama  AIDS

---

Slika 7. MEWS bodovni sistem

	3	2	1	0	1	2	3
Respiratorna frekvenca		<8		9-14	15-20	21-29	>30
Srčana frekvenca		<40	40-50	51-100	101-110	111-129	>129
Sistolni pritisak	< 70	71-80	81-100	101-199		>200	
GCS	3-7	8-11	12-14	15			
Temperatura		<35	35.1-36	36.1-38	38.1-38.5	>38.6C	
Diureza	< 10 ml/h	< 30 ml/h					

#### 4.2 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka:

U istraživanje je uključeno 250 bolesnika hospitalizovanih zbog teške egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća sa respiratornom acidozom kod kojih je u sklopu terapijskog protokola primenjena neinvazivna mehanička ventilacija u Institutu za plućne bolesti Vojvodine u periodu od 1.septembra 2012. godine do 01.decembra 2015.godine.

S obzirom da se radi o opservacionoj kliničkoj studiji, dizajn studije nije podrazumevao nikakve intervencije niti izmene u odnosu na primenu preporučenih terapijskih mera, prema aktuelnim smernicama za tretman teške egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća. Upoređivane su vrednosti navedenih parametara između grupe bolesnika sa uspešnim ishodom lečenja i grupe bolesnika sa neuspešnim ishodom lečenja.

Kriterijumi za uključenje u istraživanje su bili: bolesnici hospitalizovani zbog teške egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća sa globalnom respiratornom insuficijencijom i respiratornom acidozom u gasnim analizama arterijske krvi, sa jednom ili više kliničkih indikacija za primenu neinvazivne mehaničke ventilacije: dispneom, respiratornom frekvencom preko 24 respiracije/min, upotrebom pomoćne disajne muskulature ili paradoksnim pokretima grudnog koša i abdomena.



Kriterijumi za isključenje iz istraživanja su bili : nepristajanje bolesnika na primenu NIV, upotreba NIV-a u sklopu odvajanja od mehaničke ventilacije, postojanje kontraindikacija za NIV: srčani ili respiratorni zastoj, izražena hemodinamska nestabilnost koja zahteva primenu vazopresornih i inotropnih lekova, akutni koronarni sindrom, maksilofacijalna operacija, opekotine ili trauma, akutno gastrointestinalno krvarenje ili nedavna operacija gornjeg gastrointestinalnog trakta, Glazgov koma skor ispod 8 i nezaštićen disajni put, fiksna opstrukcija gornjih disajnih puteva, nedrenirani pneumotoraks, povraćanje, te prisustvo obilnog sekreta koji ugrožava prohodnost disajnih puteva.

#### 4.3 Osnovne metode statističke obrade podataka

Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket Statistical Package for Social Sciences - SPSS 21.

Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata. Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t- testa, odnosno neparametrijskog Mann-Whitney testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom  $\chi^2$  testa.

Svaki potencijalni prediktor neuspeha neinvazivne ventilacije je prvo evaluiran uz pomoć univarijantne logističke regresione analize. Potom su svi faktori rizika, odnosno potencijalni nezavisni prediktori neuspeha neinvazivne ventilacije za koje je univarijantnom analizom demonstrirana statistička značajnost, analizirani uz pomoć multivarijantne logističke regresije, a u cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela.

Statistički značajnim su se smatrale vrednosti nivoa značajnosti  $p < 0.05$ . Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

## 5. REZULTATI

Rezultati istraživanja dobijeni su analizom podataka ukupno 250 bolesnika, koji su uključeni u istraživanje prema gore navedenim kriterijumima.

Poređene su varijable u grupi bolesnika sa uspešnim ishodom lečenja sa varijablama u grupi bolesnika kod kojih je primena neinvazivne ventilacije bila neuspešna.

U grupi bolesnika sa pozitivnim ishodom NIV-a bilo je ukupno 164 bolesnika, a u grupi sa negativnim ishodom bilo je 86 bolesnika. Dakle, neinvazivna ventilacija primenjena je sa ukupnim uspehom od 65.6 %.

### 5.1 Analiza pojedinačnih varijabli

#### 5.1.1 Demografski profil bolesnika

##### 5.1.1.1 Polna struktura

Od ukupno 250 bolesnika, 139 (59.3%) bolesnika bilo je muškog pola.

U grupi bolesnika sa neuspešnim ishodom bilo je 51 (59.3 %) bolesnika muškog pola, dok je u grupi bolesnika sa uspešnim ishodom bilo 88 (53.7%) bolesnika muškog pola.

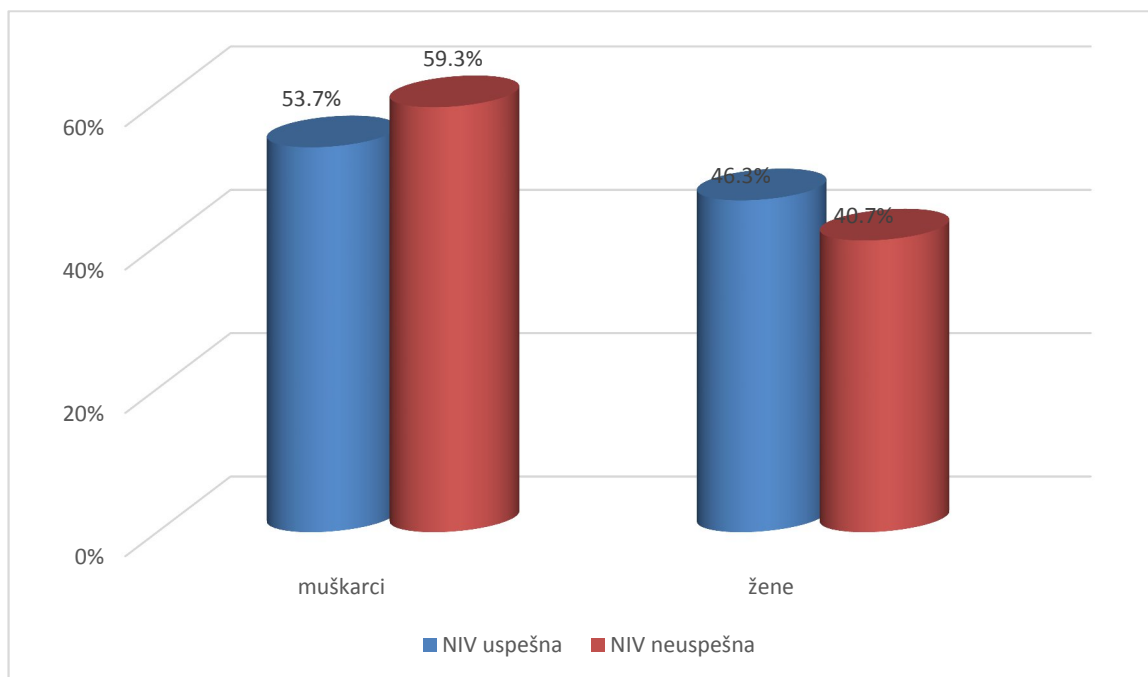
Polna struktura po grupama prikazana je u Tabeli 1 i na Grafikonu 1.

Tabela 1. Polna struktura bolesnika

		Ishod					
		NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Pol	M	88	53,7	51	59,3	139	55,6
	Ž	76	46,3	35	40,7	111	44,4
Ukupno		164	100,0	86	100,0	250	100,0

Ne postoji statistički značajna razlika u polnoj zastupljenosti između pacijenata sa uspešnim i neuspešnim ishodom neinvazivne ventilacije (Hi kvadrat test,  $\chi^2=0,728$  p=0,394)

Grafikon 1. Polna struktura u grupama bolesnika prema ishodu



### 5.1.1.2. Starosna struktura bolesnika

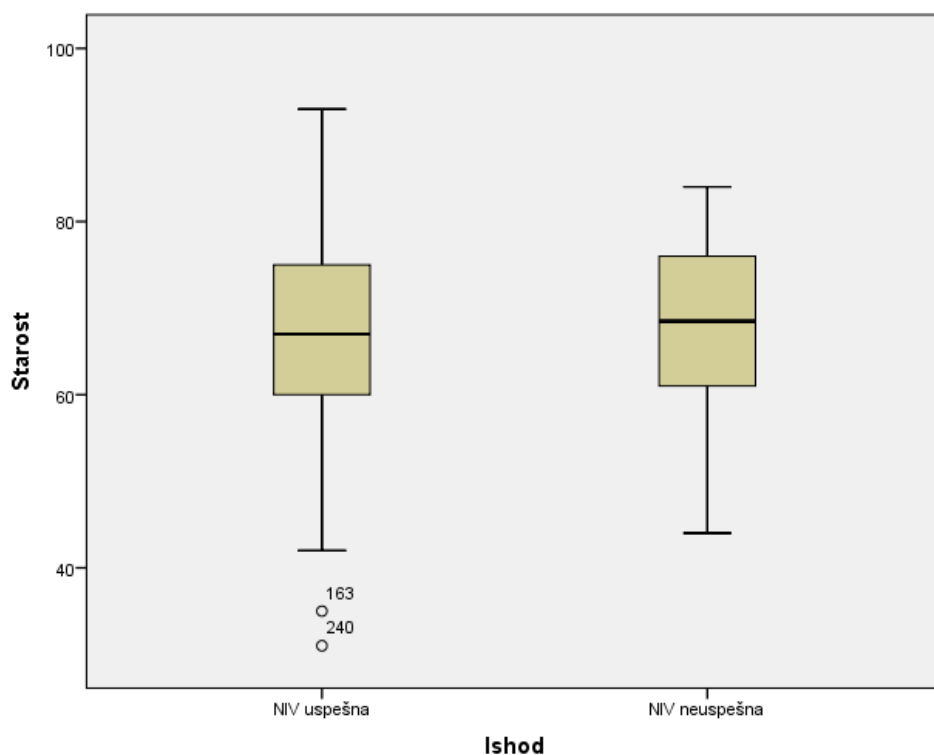
Prosečna starost svih bolesnika bila je 67 godina. Najmlađi bolesnik je imao 31 godinu, a najstariji bolesnik 93 godine. Starosna struktura po grupama prikazana je u Tabeli 2 i na Grafikonu 2.

Tabela 2. Starosna struktura bolesnika

	N	$\bar{x}$	SD	Min.	Max.
NIV uspešna	164	66,59	9,97	31	93
NIV neuspešna	86	68,38	8,62	44	84
Ukupno	250	67,20	9,55	31	93

Nije bilo statistički značajne razlike u starosti bolesnika između posmatranih grupa (T test,  $t=1,417$ ,  $p=0,158$ ).

Grafikon 2. Starosna struktura bolesnika u grupama sa različitim ishodom.



## 5.1.2. Prethodne terapijske mere

### 5.1.2.1 Dugotrajna oksigenoterapija u kućnim uslovima

Od ukupnog broja bolesnika, 43 bolesnika (17.3%) su prethodno već bila uključena u program dugotrajne oksigenoterapije u kućnim uslovima (DOT), kao jedan od pokazatelja uznapređovalosti hronične opstruktivne bolesti pluća.

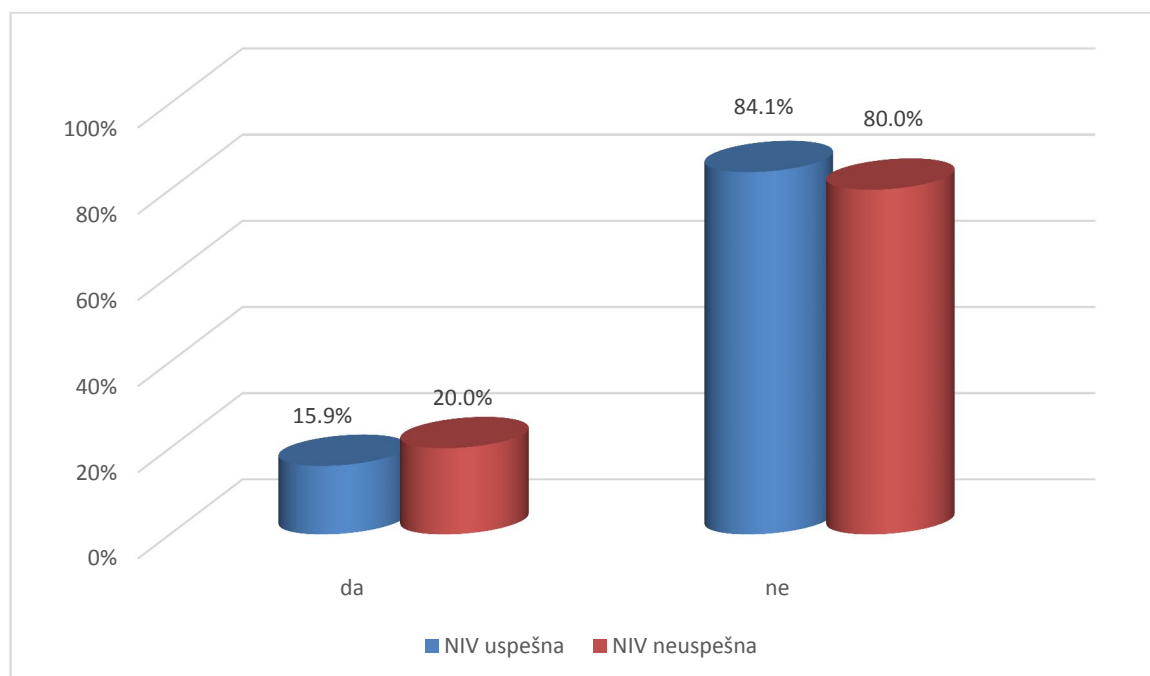
Tačna raspodela po grupama prikazana je u Tabeli 3 i na Grafikonu 3.

Tabela 3. Ranija primena DOT-a među bolesnicima

		Ishod					
		NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
DOT	Da	26	15,9	17	20,0	43	17,3
	Ne	138	84,1	69	80,0	207	82,7
	Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

Ne postoji statistički značajna razlika u prethodnoj primeni DOT-a između bolesnika sa uspešnim i neuspešnim ishodom NIV-a (Hi kvadrat test,  $\chi^2=0,728$ ;  $p=0,394$ )

Grafikon 3. Primena DOT-a među grupama bolesnika sa različitim ishodom.



### 5.1.2.2 Prethodna upotreba neinvazivne ventilacije

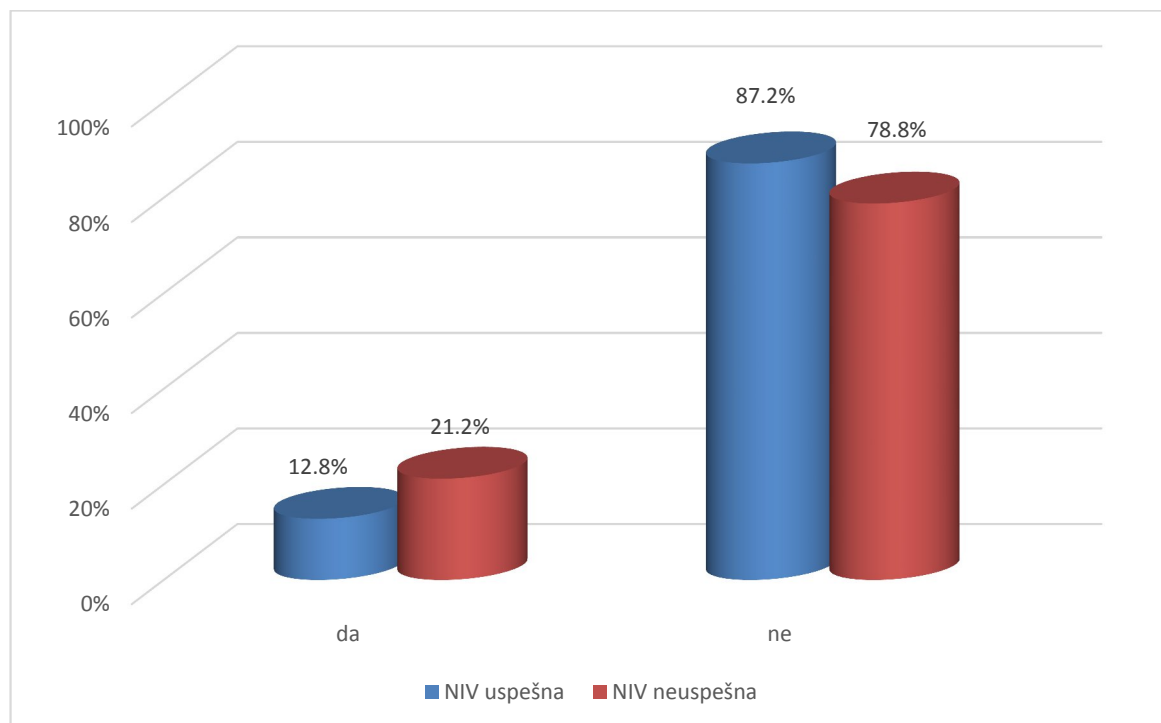
Kod ukupno 39 bolesnika (15.7%), neinvazivna ventilacija je primenjivana tokom prethodnih hospitalizacija. Prikaz ranije upotrebe NIV-a unutar dve posmatrane grupe bolesnika prikazana je u Tabeli 4 i na Grafikonu 4.

Tabela 4. Ranija upotreba NIV među bolesnicima

		Ishod					
		NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Prethodna upotreba NIV-a	da	21	12,8	18	21,2	39	15,7
	ne	143	87,2	68	78,8	211	84,3
	Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji bolesnika sa prethodnom upotrebom NIV-a između posmatranih grupa (Hi kvadrat test,  $\chi^2=2,970$ ;  $p=0,085$ )

Grafikon 4. Raspodela bolesnika sa prethodnom primenom NIV među grupama



### 5.1.3. Komorbiditeti

Prisustvo i stepen težine komorbiditeta u svih bolesnika procenjivani su putem Charlson-ovog indeksa izračunatog prema standardnoj skali, prilagođenoj starosti bolesnika. Vrednosti Charlson-ovog indeksa unutar grupa prikazane su u Tabeli 5.

Tabela 5. Vrednosti Charlson-ovog indeksa kod bolesnika

	Ishod						
	NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
Charlson	1	5	3,0	1	1,2	6	2,4
	2	5	3,0	2	2,3	7	2,8
	3	22	13,4	9	10,5	31	12,4
	4	42	25,6	15	17,4	57	22,8
	5	43	26,2	24	27,9	67	26,8
	6	25	15,2	11	12,8	36	14,4
	7	18	11,0	12	14,0	30	12,0
	8	3	1,8	6	7,0	9	3,6
	9	1	0,6	2	2,3	3	1,2
	10	0	0,0	3	3,5	3	1,2
	13	0	0,0	1	1,2	1	0,4
	Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

Pokazalo se da bolesnici sa uspešnim ishodom primene NIV-a imaju statistički značajno manje vrednosti Charlson indeksa (Mann-Whitney test,  $U=5669$ ;  $p=0,007$ ).

#### 5.1.4. Radiološki nalaz

Prisustvo konsolidacija na radiogramu grudnog koša kvantifikovano je zahvatanjem broja kvadranta na radiogramu, pri čemu je podrazumevano da konsolidacija mora zauzimati najmanje polovinu posmatranog kvadranta, kako bi se isti uzeo u obzir. Bolesnici su podeljeni u grupu kod koje su na radiogramu bila zahvaćena manje od dva kvadranta i grupu u kojoj su na radiogramu konsolidacijama bila zahvaćena dva ili više kvadranta. Rezultati su prikazani u Tabeli.6 i na Grafikonu 5.

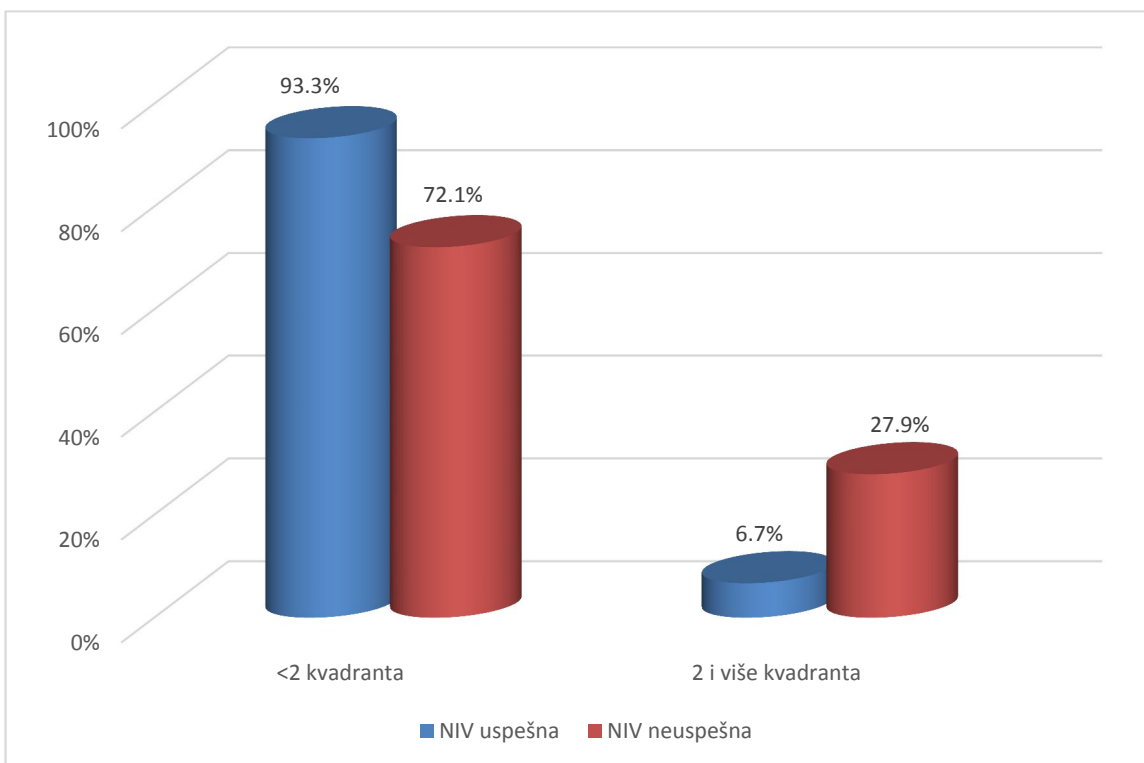
Tabela 6. Prisustvo i obim konsolidacija na radiogramu grudnog koša kod bolesnika posmatranih grupa

	Ishod					
	NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
<2 kvadranta	153	93,3	62	72,1	215	86,0
Konsolidacije ≥2 kvadranta	11	6,7	24	27,9	35	14,0
Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

Pokazalo se da statistički značajno manje bolesnika sa uspešnim ishodom NIV-a ima konsolidacije u 2 ili više kvadranta (Hi kvadrat test,  $\chi^2=21,059$  p=0,000) - Grafikon 5.



Grafikon 5. Prisustvo i obim konsolidacija u grupama bolesnika sa različitim ishodom

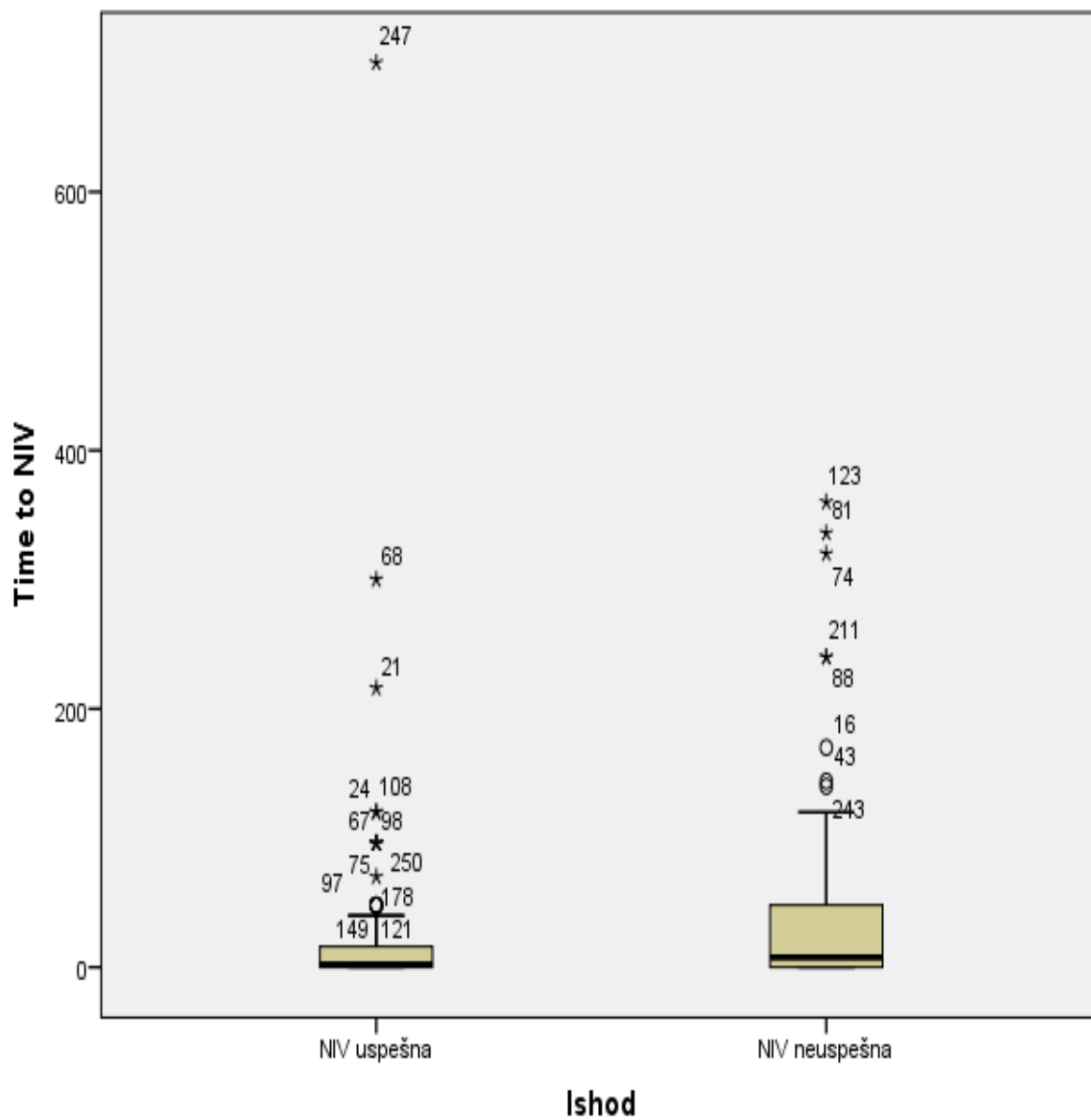


### 5.1.5. Vreme započinjanja neinvazivne ventilacije

U obe grupe bolesnika zabeleženo je i vreme proteklo od početka hospitalizacije do započinjanja neinvazivne ventilacije (izraženo u satima) – prikaz na Grafikonu 6.

Kod bolesnika sa uspešnim ishodom NIV-a vreme od početka hospitalizacije do započinjanja NIV-a je statistički značajno kraće (T test,  $t=2,406$ ;  $p=0,017$ ).

Grafikon 6. Razlike u vremenu proteklom do početka primene NIV među grupama



### 5.1.6. Vitalni parametri

Kod svih bolesnika zabeleženi su vitalni parametri pre započinjanja neinvazivne ventilacije, na osnovu kojih je potom izračunat MEWS skor, kao pokazatelj težine kliničke slike u datom momentu.

#### 5.1.6.1. Srčana frekvenca

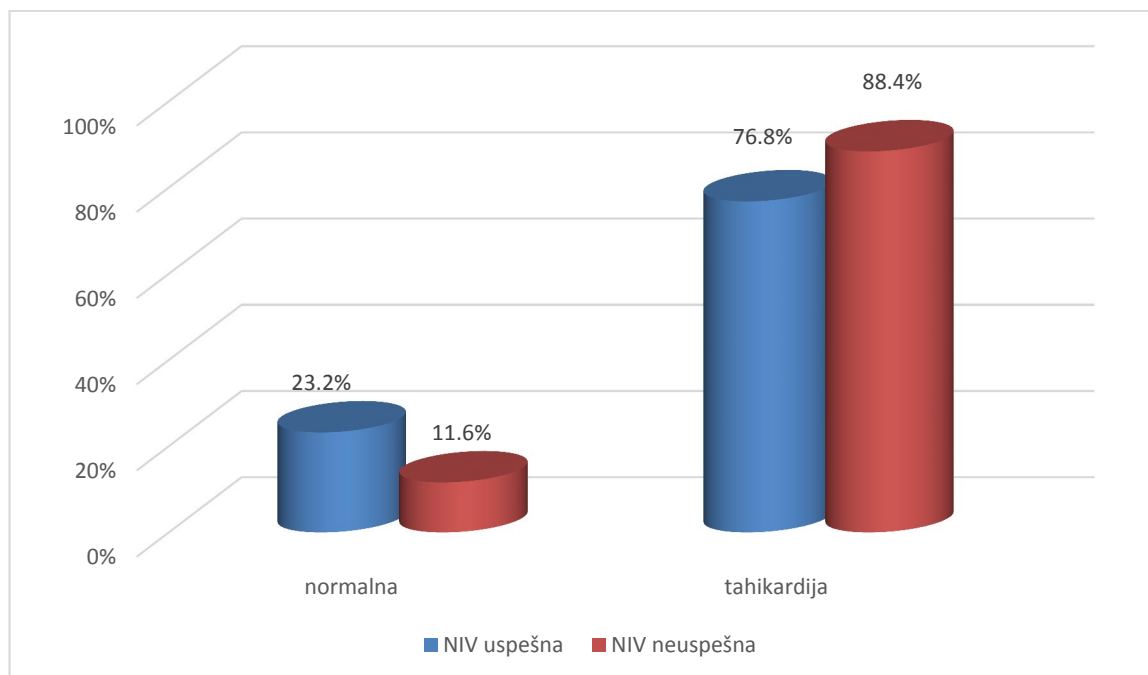
Od ukupnog broja bolesnika, kod 202 (80.8%) bolesnika je zabeležena tahikardija pre započinjanja neinvazivne ventilacije. Rezultati koji prikazuju distribuciju tahikardije među grupama sa uspešnim i neuspešnim ishodom prikazani su u Tabeli 7 i na Grafikonu 7.

Tabela 7. Prisustvo tahikardije pre započinjanja NIV

	Ishod					
	NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
normalna	38	23,2	10	11,6	48	19,2
Srčana frekvenca tahikardija	126	76,8	76	88,4	202	80,8
Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

Statistički značajno više bolesnika sa uspešnom NIV je imalo normalnu srčanu frekvencu (Hi kvadrat test,  $\chi^2=4,845$  p=0,028)

Grafikon 7. Prikaz bolesnika sa tahikardijom po grupama u odnosu na ishod



### 5.1.6.2 Respiratorna frekvenca

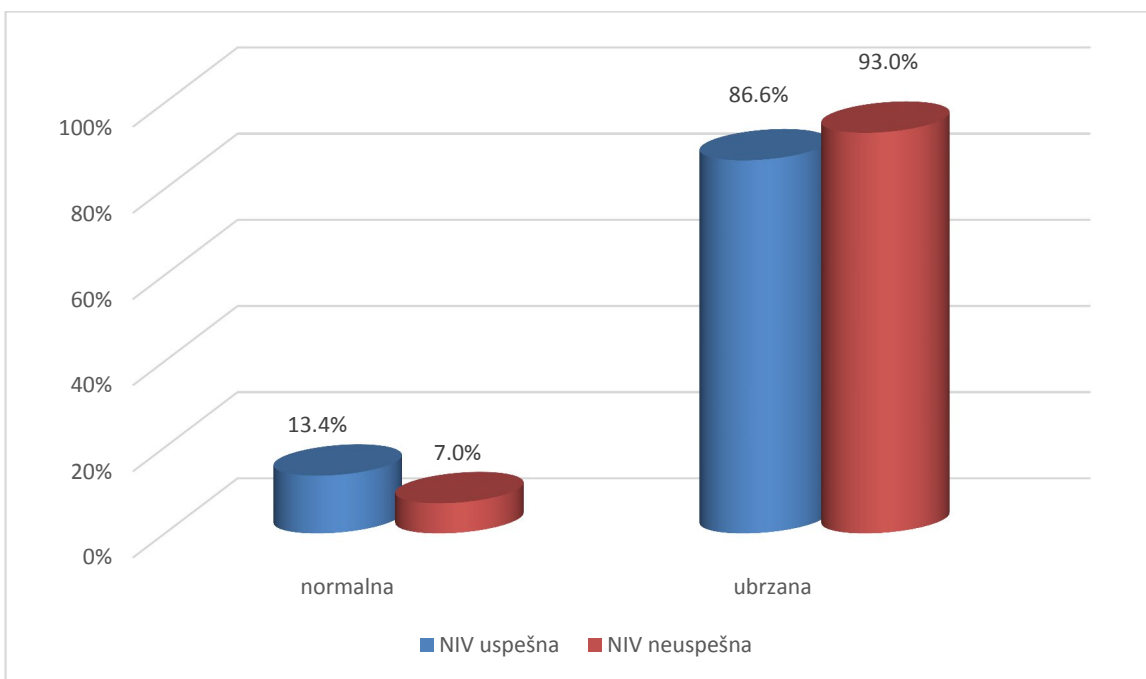
Kod ukupno 222 bolesnika (93%), respiratorna frekvenca pre započinjanja neinvazivne ventilacije bila je  $\geq 24/\text{min}$ . Rezultati koji se odnose na raspodelu bolesnika sa  $RR \geq 24/\text{min}$  među grupama sa uspešnim i neuspešnim ishodom prikazani su u Tabeli 8 i na Grafikonu 8.

Tabela 8. Respiratorna frekvenca kod bolesnika

		Ishod					
		NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
respiratorna frekvenca	normalna	22	13,4	6	7,0	28	11,2
	ubrzana	142	86,6	80	93,0	222	88,8
	Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

Ne postoji statistički značajna razlika između bolesnika sa uspešnim i neuspešnim ishodom NIV-a u odnosu na prisustvo  $RR \geq 24/\text{min}$  (Hi kvadrat test,  $\chi^2=2,351$ ;  $p=0,125$ )

Grafikon 8. Raspodela tahipnoičnih bolesnika u grupama prema ishodu NIV



### 5.1.6.3 Arterijski pritisak

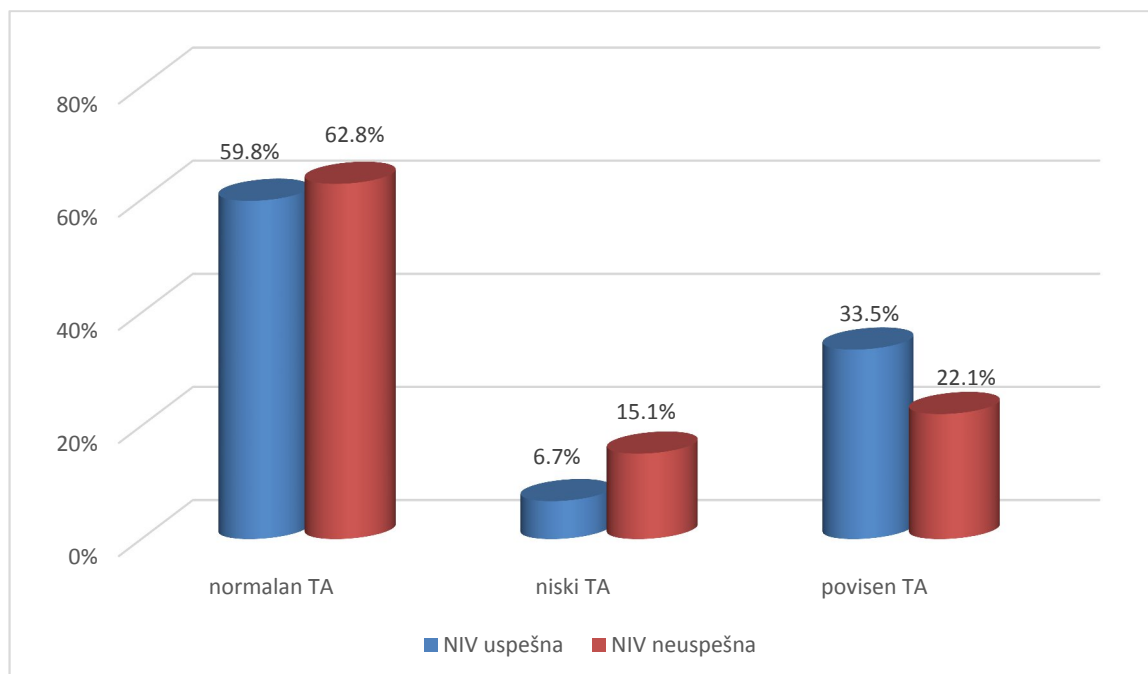
Kod svih bolesnika zabeležena je inicijalna vrednost sistolnog arterijskog pritiska - Ukupno je bilo 24 (9,6%) bolesnika sa sniženim sistolnim krvnim pritiskom ( $\leq 90$  mmHg), 152 (60,8%) sa normalnim i 74 (29,6%) sa povišenim sistolnim arterijskim krvnim pritiskom. Rezultati su prikazani u Tabeli 9 i na Grafikonu 9.

Tabela 9. Vrednosti sistolnog krvnog pritiska kod svih bolesnika

	Ishod						
	NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
TA	Normalan	98	59,8	54	62,8	152	60,8
	nizak	11	6,7	13	15,1	24	9,6
	povišen	55	33,5	19	22,1	74	29,6
	Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

U grupi sa neuspešnom NIV imamo statistički značajno više bolesnika sa niskim sistolnim krvnim pritiskom u odnosu na grupu sa uspešnim ishodom NIV (Hi kvadrat test,  $\chi^2=6,737$ ;  $p=0,034$ ).

Grafikon 9. Raspodela bolesnika u grupama u odnosu na vrednost sistolnog krvnog pritiska



#### 5.1.6.4 Telesna temperatura

U svih bolesnika izmerena je telesna temperatura pre započinjanja NIV-a. Ukupno je bilo 12 bolesnika (4,8%) sa povišenom temperaturom, od čega 8 (4.9%) u grupi bolesnika sa uspešnim ishodom i 4 (4.7%) u grupi bolesnika sa neuspešnim ishodom NIV.

S obzirom na mali broj febrilnih bolesnika, statistička značajnost je izračunata uz pomoć t-testa, a prosečne vrednosti temperature u obe grupe bolesnika navedene su u Tabeli 10.

Tabela 10. Vrednosti telesne temperature bolesnika

	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum
NIV uspešna	164	36,157	0,5281	36,0	39,0
NIV neuspešna	86	36,184	0,5762	34,9	38,5
Ukupno	250	36,166	0,5441	34,9	39,0

Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima telesne temperature između bolesnika u dve posmatrane grupe (t test,  $t=0,372$ ;  $p=0,710$ )

#### 5.1.6.5 Stanje svesti

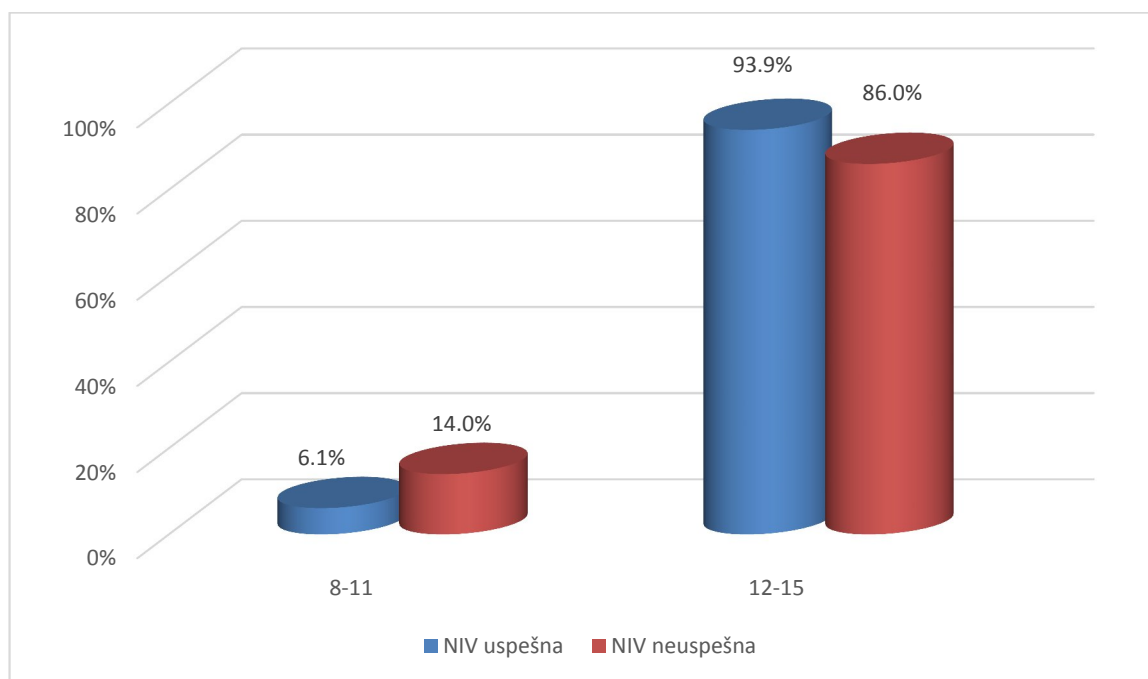
Kod svih bolesnika stanje svesti pre započinjanja NIV-a je procenjeno uz upotrebu Glazgov koma skale – GCS (Glasgow Coma Scale). Bolesnici su podeljeni u grupu bolesnika budne svesti (sa GCS 12-15 bodova) i u grupu bolesnika sa kompromitovanim stanjem svesti čiji je GCS bio  $\leq 11$ . Rezultati su prikazani u Tabeli 11 i na Grafikonu 10.

Tabela 11. Glazgov koma skor pre započinjanja NIV

		Ishod					
		NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
	8-11	10	6,1	12	14,0	22	8,8
GCS	12-15	154	93,9	74	86,0	228	91,2
	Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

U grupi sa neuspešnom NIV imamo statistički značajno više bolesnika sa nižim vrednostima GCS (Hi kvadrat test,  $\chi^2=4,338$ ;  $p=0,037$ )

Grafikon 10. Raspodela bolesnika sa budnim i kompromitovanim stanjem svesti po posmatranim grupama





### 5.1.6.6 Diureza

Kod bolesnika je praćena satna diureza, na osnovu čega su bolesnici svrstani u bolesnike sa očuvanom diurezom, bolesnike se oligurijom i anurijom(diureza <30 ml/h i <10 ml/h). U grupi bolesnika sa neuspešnom NIV se nalazi značajno više bolesnika sa oligurijom i anurijom, ali u grupi bolesnika sa uspešnim ishodom imamo svega 2 bolesnika sa navedenim poremećajem diureze, što onemogućava validnu statističku analizu. Rezultati su prikazani u Tabeli 12.

Tabela 12. Diureza kod bolesnika.

		Ishod					
		NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
DIUREZA	očuvana	162	98,8	77	89,5	239	95,6
	Oligo-anurija	2	1,2	9	10,5	11	4,4
	Ukupno	164	100,0	86	100,0	250	100,0

### 5.1.6.7 Modifikovani ranoupozoravajući bodovni sistem

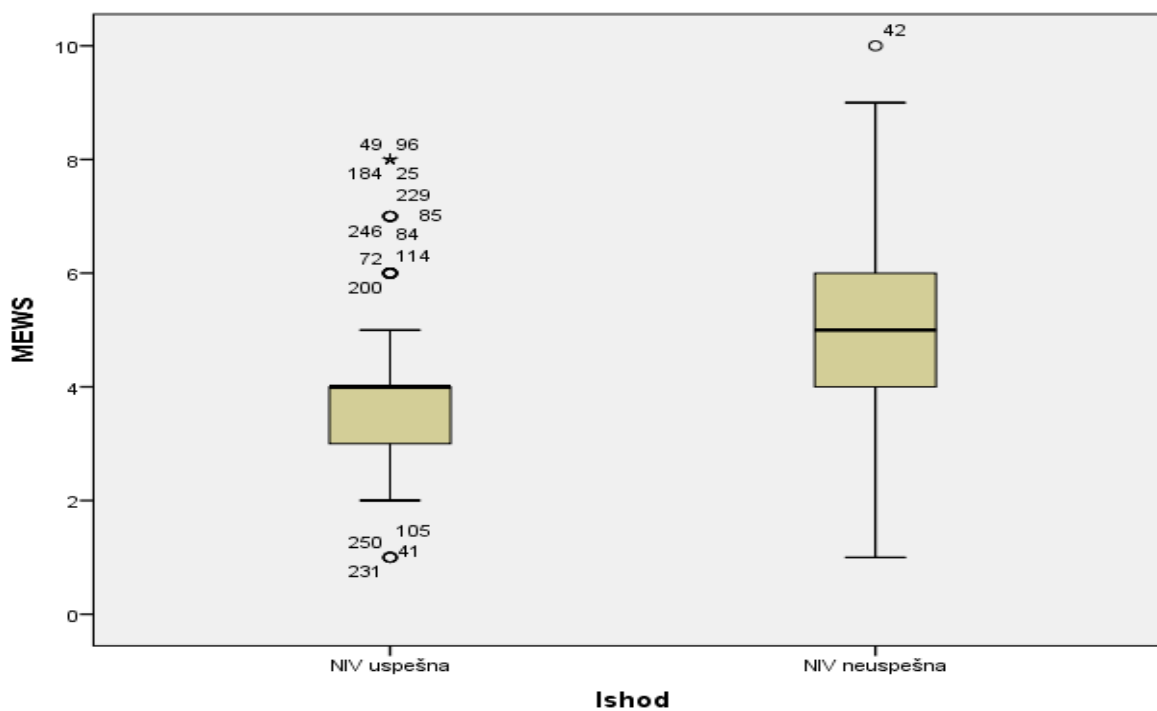
Na osnovu praćenih vitalnih parametara izračunat je MEWS skor. Vrednosti su prikazane u Tabeli 13 i na Grafikonu 11.

Tabela 13. Vrednosti MEWS skora pre započinjanja NIV

	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Max.
NIV uspešna	164	3,74	1,447	1	8
NIV neuspešna	86	5,06	1,683	1	10
Ukupno	250	4,20	1,652	1	10

Bolesnici sa uspešnom primenom NIV imaju statistički značajno manju vrednost MEWS skora (Mann-Whitney test,  $U=3700$ ;  $p=0,000$ )

Grafikon 11. Vrednosti MEWS skora u grupi sa uspešnim i grupi sa neuspešnim ishodom



### 5.1.7. Parametri gasne razmene

#### 5.1.7.1 Inicijalna vrednost pH arterijske krvi

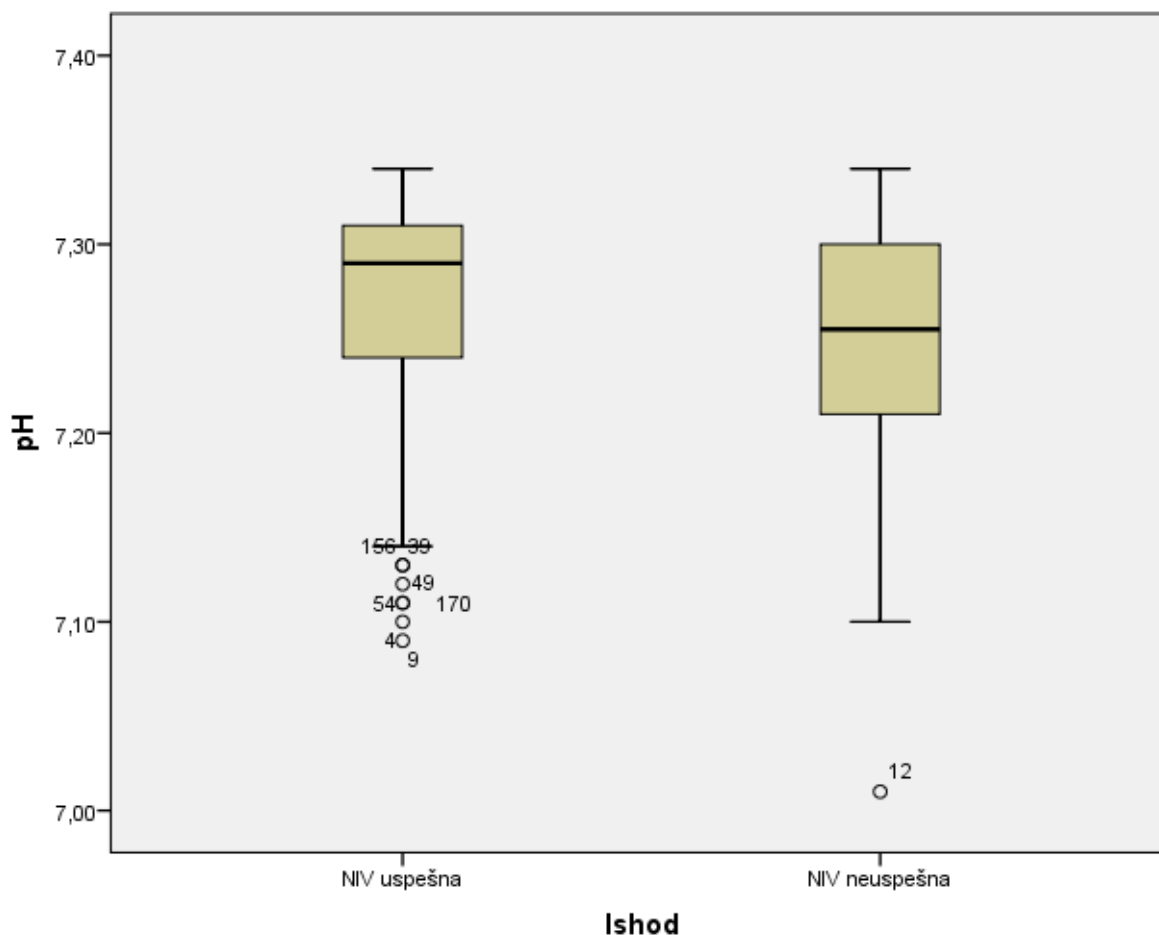
Kod svih bolesnika zabeležene su vrednosti pH arterijske krvi pre započinjanja neinvazivne ventilacije. Raspon pH vrednosti kod bolesnika se kretao od 7.09 do 7.34. Svi rezultati pH vrednosti arterijske krvi po grupama bolesnikaprikazani su u Tabeli 14 i na Grafikonu 12.

Tabela 14. pH vrednost arterijske krvi pre započinjanja NIV

	N	$\bar{X}$	SD	Min.	Max.
NIV uspešna	164	7,2720	0,0591	7,09	7,34
NIV neuspešna	86	7,2474	0,0675	7,01	7,34
Ukupno	250	7,2635	0,0630	7,01	7,34

Kod bolesnika sa uspešnom primenom NIV-a pH vrednost arterijske krvi pre započinjanja NIV-a je statistički značajno veća (T test,  $t=2,963$ ;  $p=0,003$ ).

Grafikon 12. pH vrednosti arterijske krvi po grupama bolesnika



### 5.1.7.2 Inicijalna vrednost bikarbonata

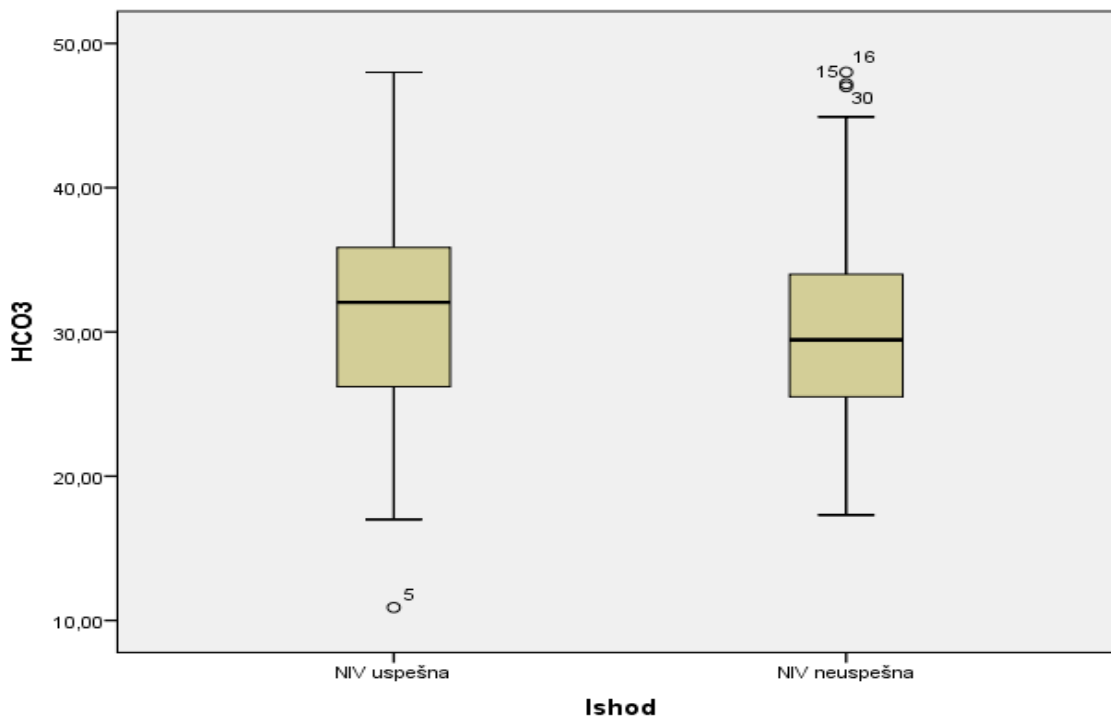
Kod bolesnika su zabeležene vrednosti bikarbonata iz nalaza gasnih analiza arterijske krvi pre započinjanja neinvazivne ventilacije. Prosečna vrednost bikarbonata u bolesnika bila je 31 mmol/l. Prosečne vrednosti bikarbonata po grupama i raspon vrednosti prikazani su u Tabeli 15 i na Grafikonu 13.

Tabela 15. Vrednost bikarbonata pre započinjanja NIV

	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maksimum
NIV uspešna	164	31,4178	6,6316	10,90	48,00
NIV neuspešna	86	30,1895	7,1000	17,30	48,00
Ukupno	250	30,9953	6,8073	10,90	48,00

Nema statistički značajne razlike u vrednostima bikarbonata između bolesnika u posmatranim grupama (T test,  $t=1,358$ ;  $p=0,176$ ) – Grafikon 13.

Grafikon 13 Vrednosti bikarbonata po grupama bolesnika.



### 5.1.7.3 Inicijalna vrednost parcijalnog pritiska ugljen dioksida

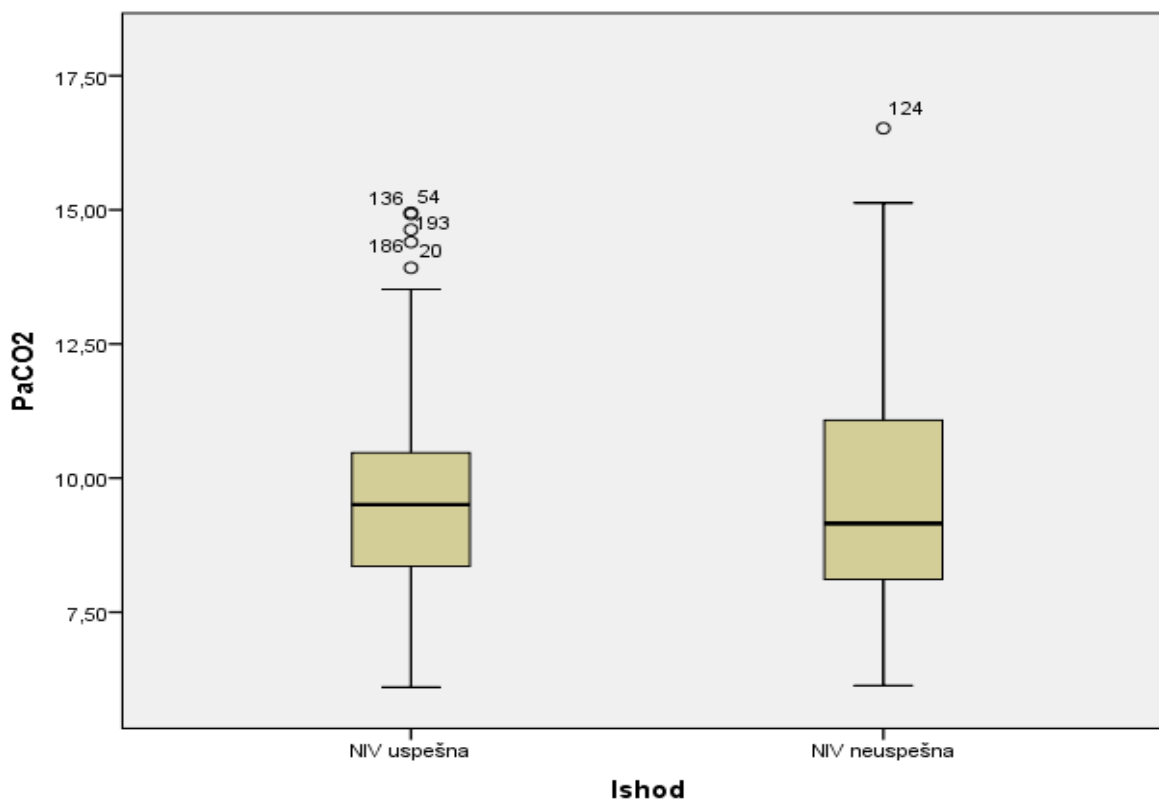
Svi bolesnici uključeni u studiju imali su hiperkapniju pre započinjanja NIV-a. Prosečna vrednost PaCO<sub>2</sub> bila je 9,63 kPa. Vrednosti PaCO<sub>2</sub> u gasnim analizama arterijske krvi kod bolesnika prikazane su u Tabeli 16.

Tabela 16. Prosečna vrednost PaCO<sub>2</sub> u gasnim analizama arterijske krvi

	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maksimum
NIV uspešna	164	9,5919	1,8076	6,10	14,95
NIV neuspešna	86	9,6979	2,3197	6,13	16,52
Ukupno	250	9,6284	1,9946	6,10	16,52

Nema statistički značajne razlike u vrednostima PaCO<sub>2</sub> između bolesnika posmatranih grupa (T test,  $t=0,399$ ;  $p=0,691$ )

Grafikon 14. Vrednosti PaCO<sub>2</sub> u posmatranim grupama bolesnika



#### 5.1.7.4 Inicijalna vrednost parcijalnog pritiska kiseonika

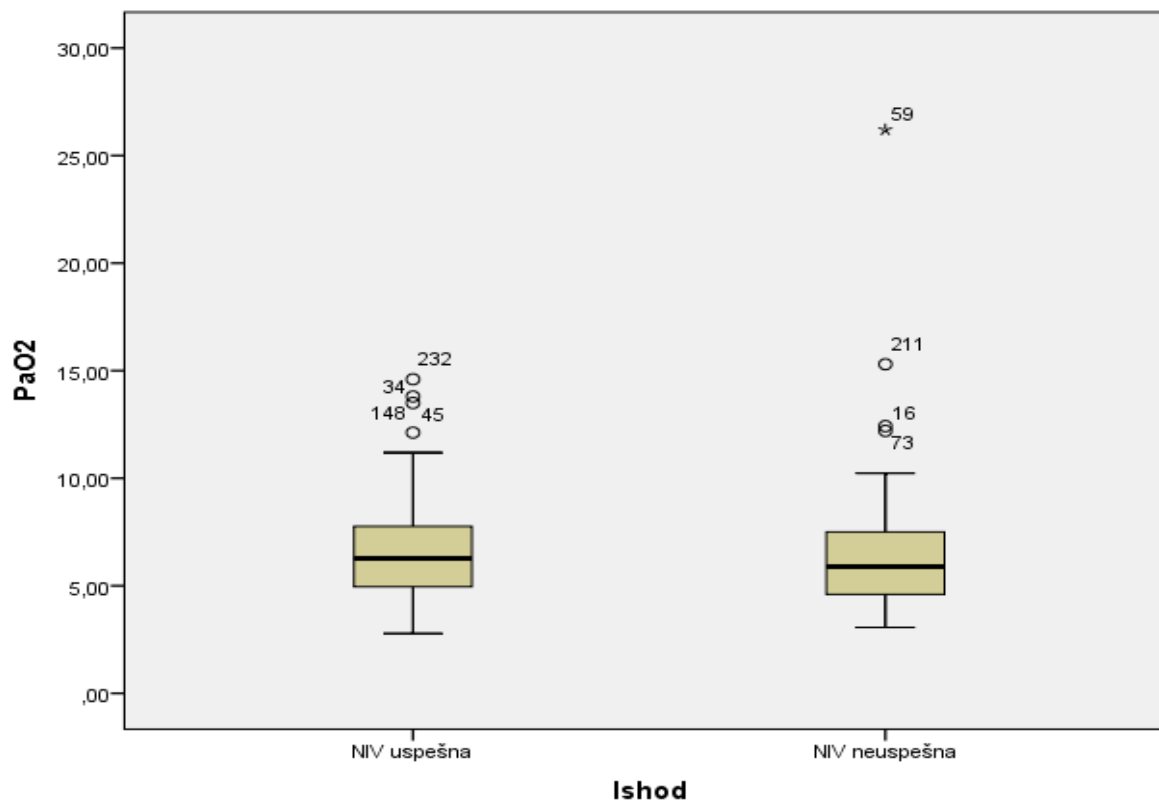
Stepen hipoksemije takođe je važan faktor pri odlučivanju o primeni neinvazivne ventilacije, te su kod svih bolesnika zabeležene vrednosti PaO<sub>2</sub> pre započinjanja NIV. Prosečna vrednost PaO<sub>2</sub> pre početka NIV bila je 6.50 kPa. Svi rezultati prikazani su u Tabeli 17 i na Grafikonu 15.

Tabela 17. PaO<sub>2</sub> pre započinjanja NIV

	N	$\bar{x}$	SD	Minimum	Maximum
NIV uspešna	164	6,4831	2,1163	2,78	14,60
NIV neuspešna	86	6,5328	3,1283	3,06	26,20
Ukupno	250	6,5002	2,5046	2,78	26,20

Nema statistički značajne razlike u vrednostima PaO<sub>2</sub> između bolesnika posmatranih grupa (T test, t=0,149; p=0,882) – Grafikon 15.

Grafikon 15. Vrednosti PaO<sub>2</sub> po grupama bolesnika



### 5.1.7.5 Inicijalni odnos parcijalnog pritiska kiseonikau arterijskoj krvi i frakcije primenjene kiseonične terapije (FiO2)

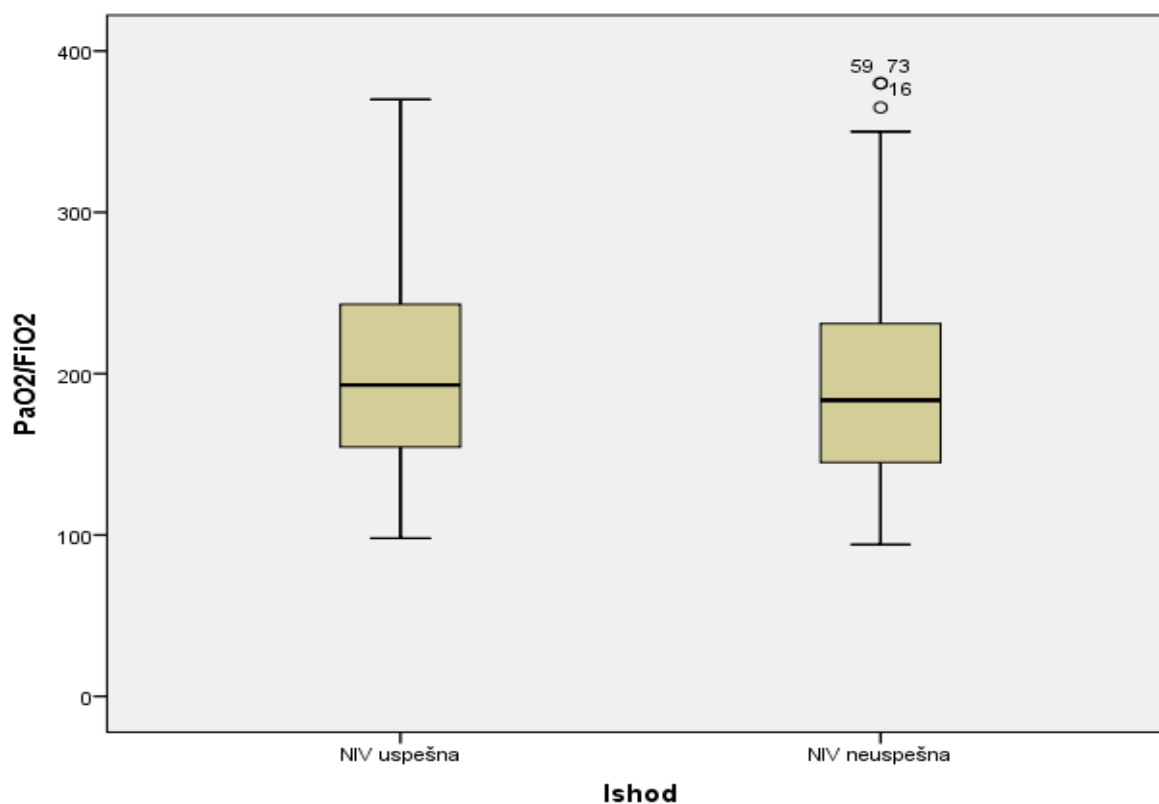
Kod svih bolesnika izračunat je odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> neposredno pre primene NIV-a. Svi rezultati prikazani su u Tabeli 18 i na Grafikonu 16.

Tabela 18. Odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> pre započinjanja neinvazivne ventilacije

	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum
NIV uspešna	164	201,32	60,451	98	370
NIV neuspešna	86	193,91	64,936	94	380
Ukupno	250	198,77	62,000	94	380

Nema statistički značajne razlike u odnosu PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> između bolesnika u posmatranim grupama (T test, t=0,897; p=0,370)

Grafikon 16. Odnos PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> u posmatranim grupama



### 5.1.7.6 Inicijalna saturacija kiseonika merena pulsnom oksimetrijom

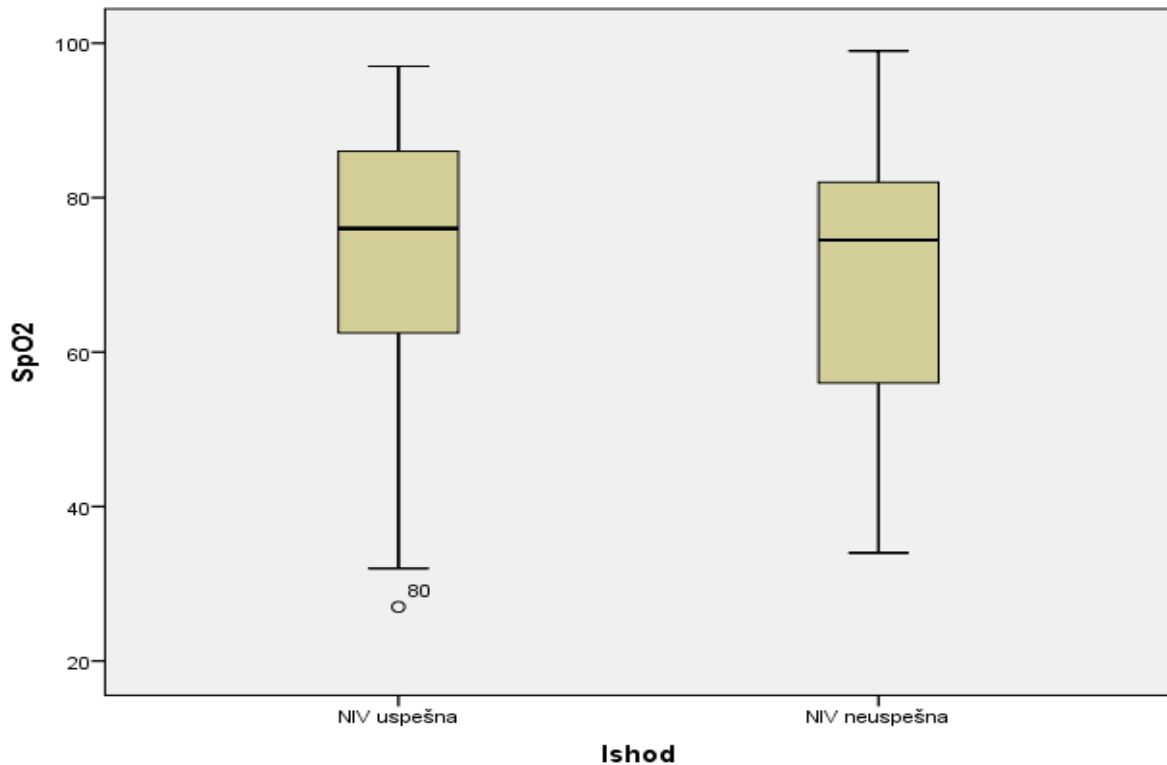
Kod svih bolesnika prosečna vrednost SpO2 bila je 72.17%, pre započinjanja neinvazivne ventilacije. Detaljni rezultati prikazani su u Tabeli 19 i na Grafikonu 17.

**Tabela 19. Vrednosti SpO2 pre započinjanja NIV**

	N	$\bar{x}$	SD	Min	Max
NIV uspešna	164	73,41	15,510	27	97
NIV neuspešna	86	69,81	17,543	34	99
Ukupno	250	72,17	16,293	27	99

Nema statistički značajne razlike u vrednostima SpO2 između bolesnika u posmatranim grupama (T test,  $t=1,663$ ;  $p=0,098$ ).

**Grafikon 17. Vrednosti SpO2 u posmatranim grupama bolesnika**





### 5.1.7.7 Promena vrednosti pH arterijske krvi nakon započinjanja neinvazivne ventilacije

Kod bolesnika je nakon sat vremena od započinjanja neinvazivne ventilacije urađena kontrolna gasna analiza arterijske krvi, na osnovu koje je izračunata promena vrednosti pH u odnosu na početnu vrednost - delta pH.

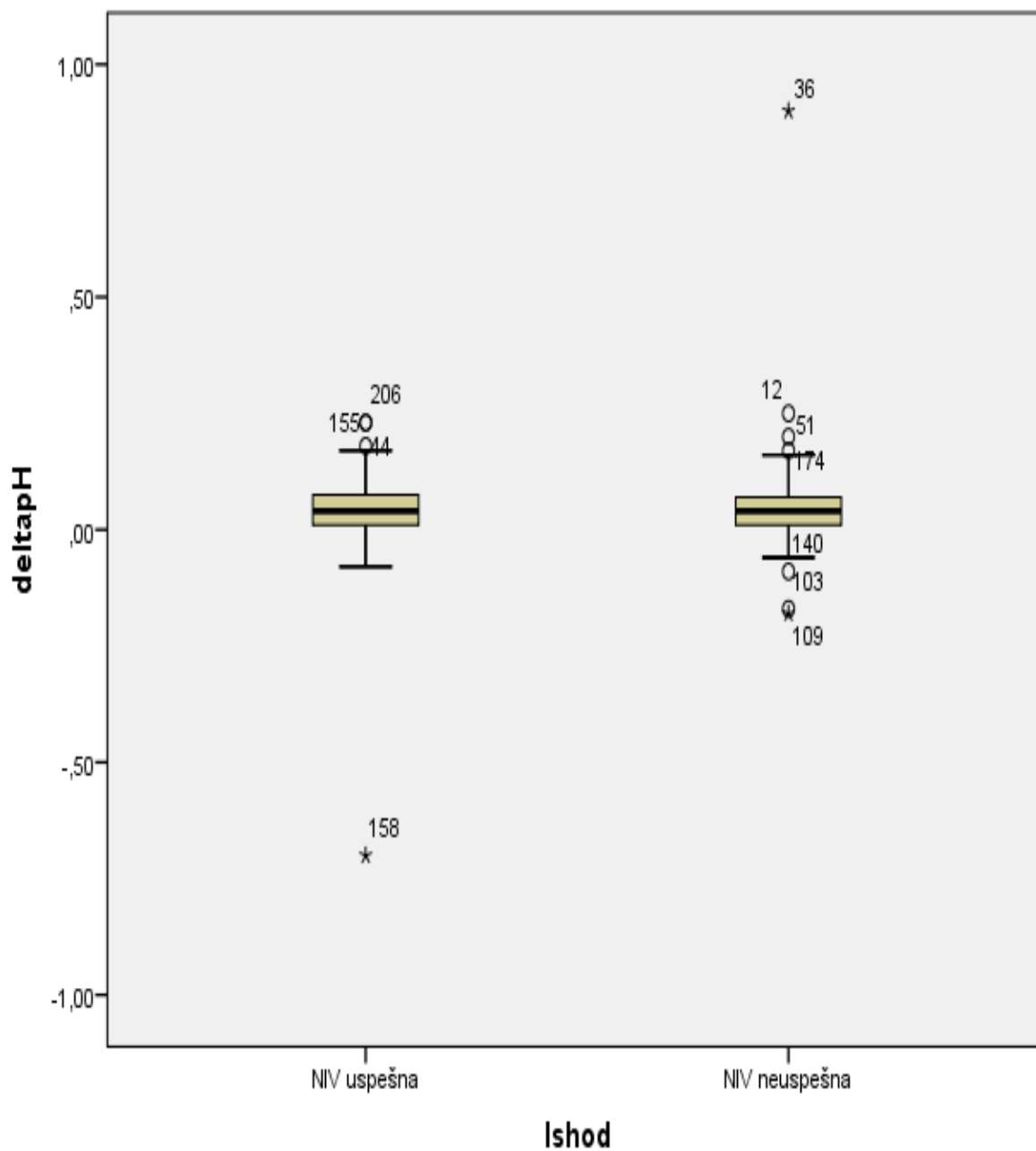
Rezultati su prikazani u Tabeli 20 i na Grafikonu 18.

**Tabela 20. Promena vrednosti pH nakon početka primene NIV**

	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum
NIV uspešna	164	0,0422	0,0772	-0,70	0,23
NIV neuspešna	86	0,0491	0,1160	-0,18	0,90
Ukupno	250	0,0446	0,0922	-0,70	0,90

Nema statistički značajne razlike u vrednostima delta pH između bolesnika posmatranih grupa (T test,  $t=0,559$ ;  $p=0,577$ )

Grafikon 18. Promena pH nakon početne primene NIV u posmatranim grupama



### 5.1.7.8 Promena vrednosti parcijalnog pritiska ugljen dioksida

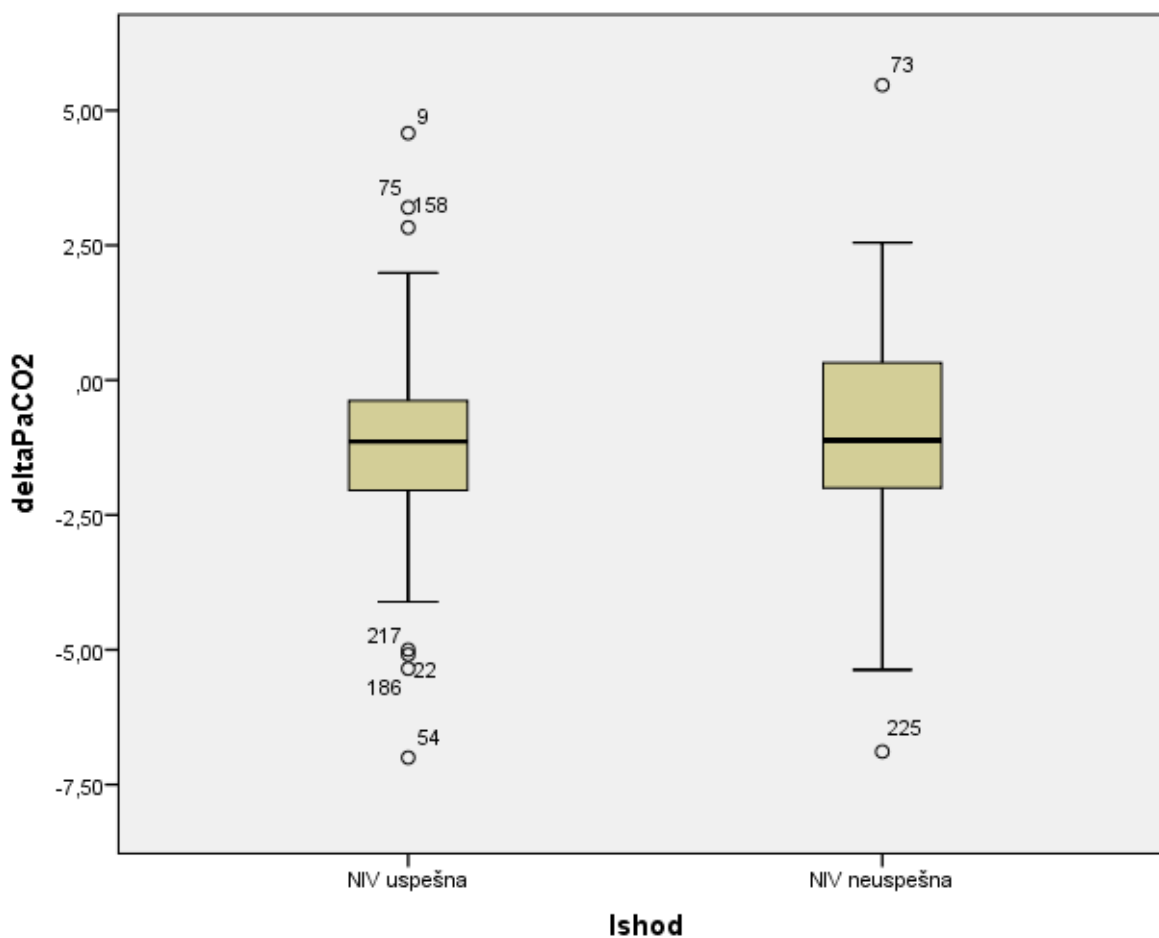
Kod bolesnika je nakon sat vremena od započinjanja NIV izračunata promena vrednosti PaCO<sub>2</sub> u odnosu na početnu vrednost – delta PaCO<sub>2</sub>. Hiperkapnija je značajnije korigovana među bolesnicima sa uspešnim ishodom, ali nije pokazana statistička značajnost ove razlike. Rezultati su prikazani u Tabeli 21 i na Grafikonu 19.

**Tabela 21 Promena vrednosti PaCO<sub>2</sub> nakon početka primene NIV**

	N	$\bar{x}$	SD	Min	Max
NIV uspešna	164	-1,2353	1,5026	-7,00	4,58
NIV neuspešna	86	-1,0048	1,9347	-6,89	5,47
Ukupno	250	-1,1560	1,6637	-7,00	5,47

Nema statistički značajne razlike u vrednostima delta PaCO<sub>2</sub> između bolesnika posmatranih grupa (T test, t=1,041; p=0,299)

Grafikon 19. Delta PaCO<sub>2</sub> u posmatranim grupama



#### 5.1.7.9 Promena vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika

Promena vrednosti PaO<sub>2</sub> u odnosu na početnu vrednost iznosila je u proseku 1.9 kPa. U grupi sa povoljnim ishodom NIV-a ova vrednost bila je manja nego u grupi bolesnika sa nepovoljnim ishodom.

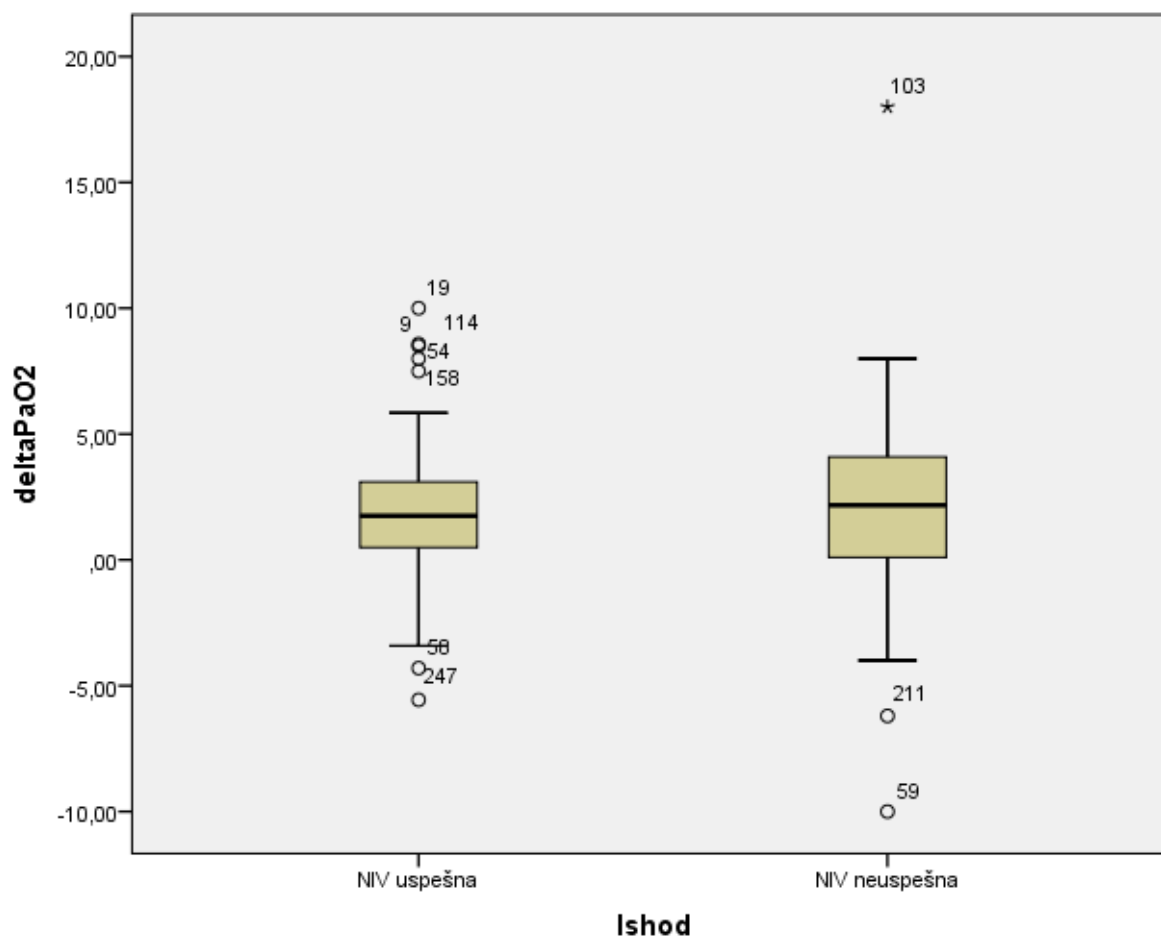
Rezultati su prikazani u Tabeli 22 i na Grafikonu 20.

**Tabela 22. Promena vrednosti PaO2 nakon sat vremena primene NIV**

	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum
NIV uspešna	164	1,8229	2,3802	-5,56	10,00
NIV neuspešna	86	2,0563	3,5395	-10,00	18,00
Ukupno	250	1,9032	2,8280	-10,00	18,00

Nema statistički značajne razlike u vrednostima delta PaO2 između bolesnika posmatranih grupa (T test,  $t=0,619$ ;  $p=0,536$ )

Grafikon 20. Delta PaO2 u posmatranim grupama



### 5.1.8 Saradnja

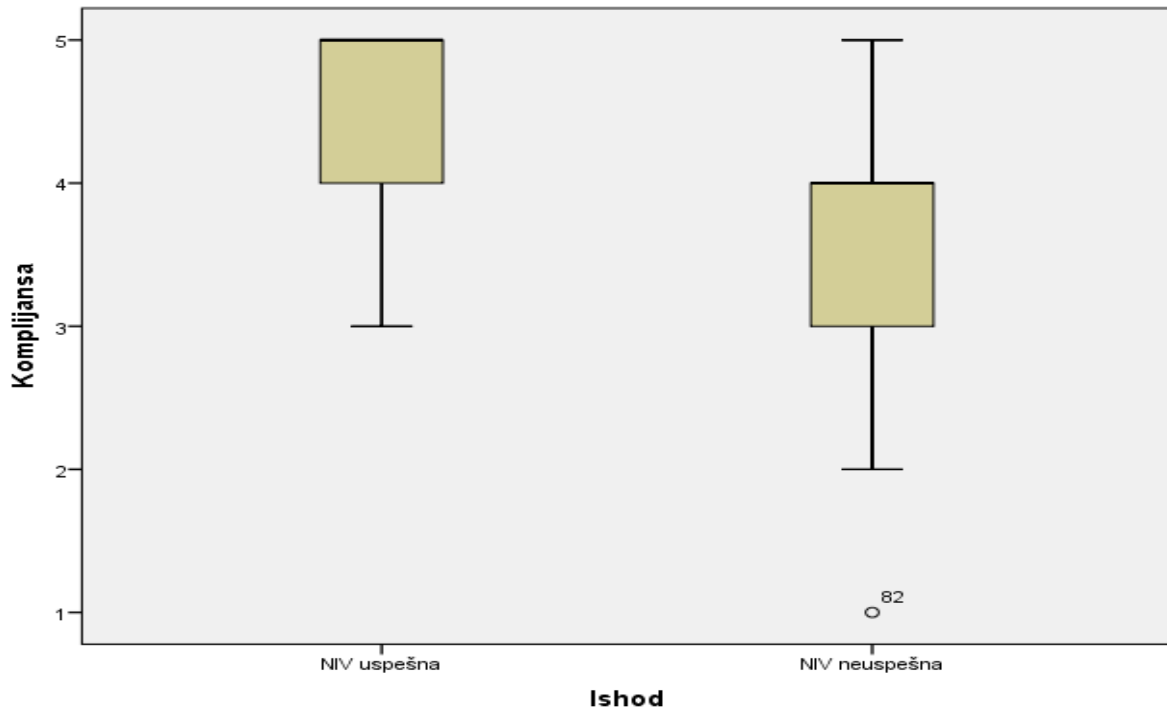
Saradnja bolesnika prilikom primene NIV-a procenjivana je od strane ordinirajućeg lekara na skali od 1 (loša) do 5 (odlična). Rezultati su prikazani u Tabeli 23 i na Grafikonu 21.

Tabela 23. Ocena saradnje bolesnika prilikom primene neinvazivne ventilacije

	N	$\bar{X}$	SD	Minimum	Maksimum
NIV uspešna	164	4,62	0,568	3	5
NIV neuspešna	86	3,62	1,053	1	5
Ukupno	250	4,28	0,905	1	5

Bolesnici sa uspešnom NIV imaju statistički značajno bolju ocenu saradnje (Mann-Whitney test,  $U=3112$ ;  $p=0,000$ )

Grafikon 21. Ocena saradnje bolesnika prilikom primene NIV po grupama



### 5.1.9 Mesto primene neinvazivne ventilacije

Neinvazivna ventilacija primenjivana je na opštim odeljenjima i na Odeljenju poluintenzivne nege. Ukupno 146 bolesnika (58.4%) zbrinjavano je na Odeljenju za poluintenzivnu negu, dok je kod 104 bolesnika (41,6%) neinvazivna ventilacija primenjena na opštem odeljenju.

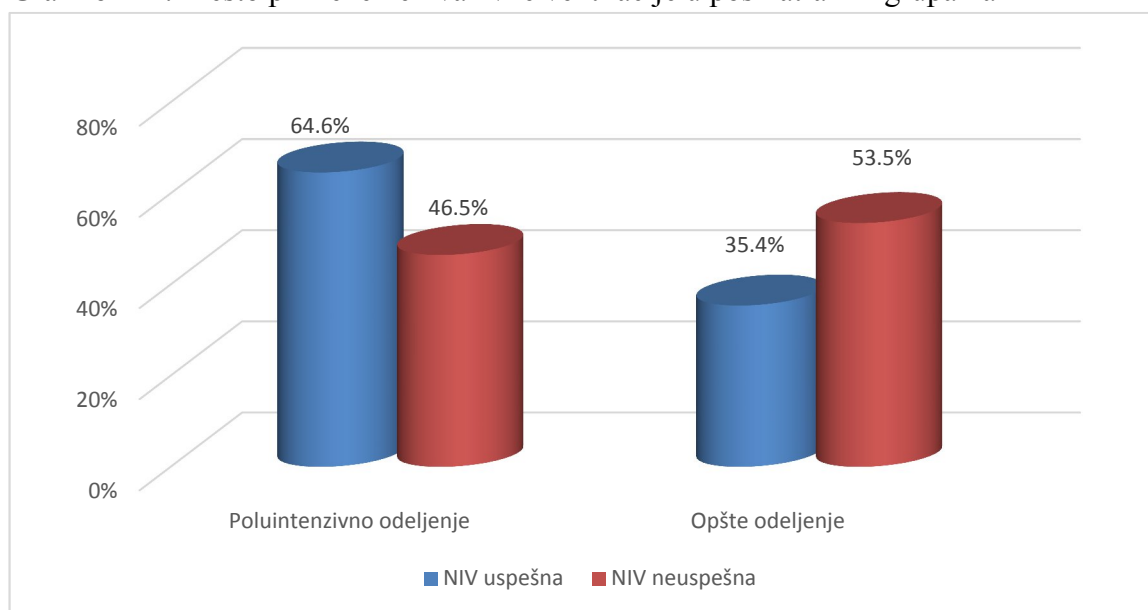
Rezultati su prikazani u Tabeli 24 i na Grafikonu 22.

Tabela 24. Mesto primene neinvazivne ventilacije

		Ishod					
		NIV uspešna		NIV neuspešna		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Mesto NIV	Poluintenziva	106	64,6%	40	46,5%	146	58,4%
	Opšte od.	58	35,4%	46	53,5%	104	41,6%
	Ukupno	164	100,0%	86	100,0%	250	100,0%

Statsitički značajno više bolesnika sa uspešnim NIV je zbrinjavano na Odeljenju za poluintenzivnu negu (Hi kvadrat test,  $\chi^2=7,627$  p=0,006)

Grafikon 22. Mesto primene neinvazivne ventilacije u posmatranim grupama



## 5.2. Rezultati univarijantne logističke regresione analize

Prethodno navedene varijable analizirane su univarijantnom logističkom regresijom kako bi se izdvojili potencijalni nezavisni prediktori neuspeha neinvazivne ventilacije.

Univarijantnom analizom izdvojeni su sledeći potencijalni prediktori neuspešnog ishoda: Charlson indeks, vreme do započinjanja NIV-a, prisustvo konsolidacija u dva ili više kvadranta na radiogramu grudnog koša, prisustvo tahikardije, kompromitovano stanje svesti sa GCS od 11 ili manje, vrednost MEWS skora, inicijalna vrednost pH arterijske krvi, saradnja bolesnika, mesto sprovođenja NIV-a.

Rezultati univarijantne analize navedeni su u Tabeli 25.

Tabela 25. Rezultati univarijantne logističke regresije

		p	OR	95% CI	
				donji	gornji
Pol	Muški	0,394	1,00 <sup>a</sup>	0,468	1,348
	Ženski		0,795		
Starost		0,158	1,020	0,992	1,049
DOT	Da	0,413	1,00 <sup>a</sup>	0,383	1,483
	Ne		0,754		
Prethodna upotreba NIV	Da	0,088	1,00 <sup>a</sup>	0,273	1,093
	Ne		0,547		
<b>Charlson indeks</b>		<b>0,002</b>	<b>1,293</b>	<b>1,103</b>	<b>1,516</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		0,369	0,998	0,994	1,002
<b>Vreme do NIV</b>		<b>0,034</b>	<b>1,005</b>	<b>1,000</b>	<b>1,009</b>
<b>Konsolidacija</b>	<b>Nema</b>	<b>0,000</b>	<b>1,00<sup>a</sup></b>	<b>2,487</b>	<b>11,655</b>
	<b>Ima</b>		<b>5,384</b>		
<b>SF</b>	<b>Normalna</b>	<b>0,031</b>	<b>1,00<sup>a</sup></b>	<b>1,080</b>	<b>4,864</b>
	<b>Tahikardija</b>		<b>2,2929</b>		
Respiratorna frekvenca	Normalna	0,132	1,00 <sup>a</sup>	0,804	5,306
	Ubrzana		2,066		



sistolni krvni pritisak	normalan		1,00 <sup>a</sup>		
	snižen	0,085	2,145	0,900	5,114
	povišen	0,139	0,627	0,338	1,164
Temperatura	Normalna		1,00 <sup>a</sup>		
	Povišena	0,936	0,951	0,278	3,253
<b>GCS</b>	<b>8-11</b>		<b>1,00<sup>a</sup></b>		
	<b>12-15</b>	<b>0,042</b>	<b>0,400</b>	<b>0,165</b>	<b>0,969</b>
<b>MEWS</b>		<b>0,000</b>	<b>1,708</b>	<b>1,410</b>	<b>2,068</b>
<b>Inicijalni pH</b>		<b>0,004</b>	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,147</b>
HCO <sub>3</sub>		0,176	0,973	0,936	1,012
PaCO <sub>2</sub>		0,689	1,027	0,901	1,170
PaO <sub>2</sub>		0,881	1,008	0,909	1,118
SpO <sub>2</sub>		0,099	0,987	0,971	1,003
delta pH		0,578	2,256	0,128	39,747
delta PaCO <sub>2</sub>		0,299	1,088	0,928	1,275
delta PaO <sub>2</sub>		0,535	1,030	0,939	1,129
<b>Saradnja</b>		<b>0,000</b>	<b>0,221</b>	<b>0,145</b>	<b>0,339</b>
<b>Mesto primene NIV-a</b>	Odeljenje za poluintenzivnu negu		<b>1,00<sup>a</sup></b>		
	Opšte odeljenje	<b>0,006</b>	<b>2,102</b>	<b>1,236</b>	<b>3,574</b>

<sup>a</sup> Referentna vrednost; *OR* – *Odds Ratio* (unakrsni odnos šansi); *CI* - *Confidence Interval* - (interval poverenja), p – verovatnoća

### 5.3. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize

Ona obeležja za koja je univarijantnom logističkom regresijom dokazana statistička značajnost analizirana su dalje uz pomoć multivarijantne logističke regresije, a u cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno utvrđivanja adekvatnih statističkih modela na osnovu nezavisnih prediktora. Multivarijantna analiza je sprovedena kako bi se ocenio uticaj više faktora na verovatnoću neuspešnog ishoda NIV-a.

Svi rezultati su prikazani u Tabeli 26.

Tabela 26. Rezultati multivarijantne logističke regresije

		P	OR	95% CI	
				donji	gornji
<b>Charlson index</b>		<b>0,043</b>	<b>1,246</b>	<b>1,007</b>	<b>1,541</b>
Vreme do NIV		0,066	1,004	1,000	1,008
Konsolidacija	Manje od 2	0,070	1,00 <sup>a</sup>	,923	7,660
	≥2 kvadranta		2,659		
SF	Normalna	0,621	1,00 <sup>a</sup>	0,457	3,705
	Tahikardija		1,301		
GCS	8-11	0,532	1,00 <sup>a</sup>	0,425	5,236
	12-15		1,492		
<b>MEWS</b>		<b>0,010</b>	<b>1,394</b>	<b>1,083</b>	<b>1,795</b>
<b>Saradnja</b>		<b>0,000</b>	<b>0,230</b>	<b>0,141</b>	<b>0,376</b>
<b>Inicijalni pH</b>		<b>0,030</b>	<b>0,642</b>	<b>0,430</b>	<b>0,958</b>
Mesto primene NIV	Odeljenje za poluintenzivnu negu	0,098	1,00 <sup>a</sup>	,896	3,699
	Opšte odeljenje		1,820		

Statistički značajni nezavisni prediktori neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije su vrednost MEWS skora, Charlson index, pH vrednost arterijske krvi pre započinjanja neinvazivne ventilacije i saradnja pacijenata pri primeni NIV-a.

Najefikasniji prediktor neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije je MEWS skor. Porastom MEWS skora za 1 bod verovatnoća neuspešnog ishoda NIV raste za 1.4 puta.

Sledeći je Charlson-ov index. Verovatnoća neuspešnog ishoda NIV sa porastom Charlson indexa za jedan bod raste 1.2 puta.

Porastom vrednosti pH smanjuje se verovatnoća neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije za 0.64 puta.

Porastom stepena saradnje pacijenta tokom primene NIV-a za jedan bod smanjuje se verovatnoća neuspešnog ishoda NIV-a za 0.23 puta.

Jednačina koja izračunava verovatnoću pojave neuspešnog NIV-a na osnovu predloženog multivarijantnog regresionog modela je:

**verovatnoća neuspešnog NIV (VNIV) =**

$$25,272 + 0,220 * \text{Charlson} + 0,332 * \text{MEWS} - 1,469 * \text{saradnja} - 0,444 * \text{pH}$$

Izračunavajući vrednost verovatnoće neuspešnog NIV (VNIV) pomoću dobijene regresione jednačine dobili smo sledeću ROC krivulju, prikazanu u Grafikonu 23 i Tabeli 27.

Grafikon 23. ROC kriva za verovatnoću neuspešnog ishoda NIV-a

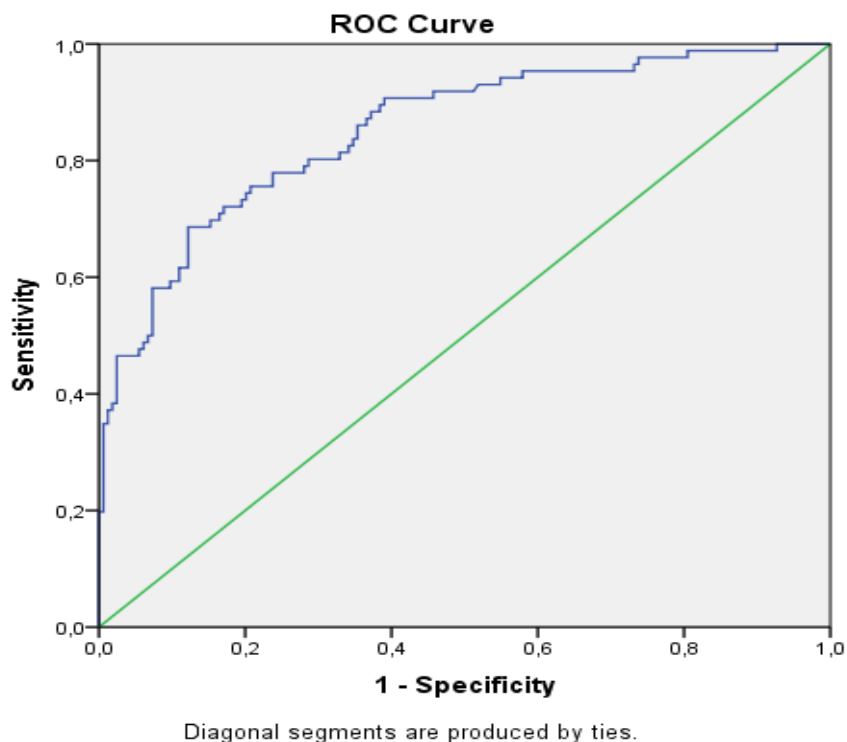


Tabela 27. Površina ispod ROC krive zaverovatnoću neuspešne neinvazivne ventilacije

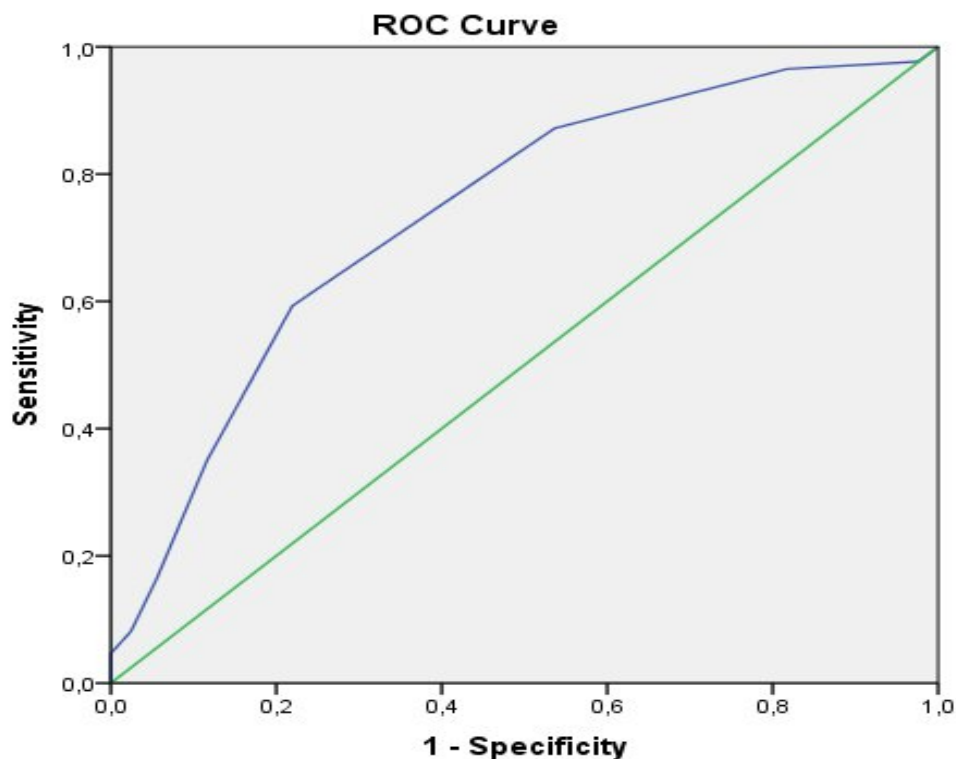
Površina	P	95% Interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
0,852	0,000	0,802	0,903

Na osnovu vrednosti površine ispod krive (Area=0,852), zaključujemo da će se u 85% slučajeva izračunavanjem gore navedene jednačine VNIV tačno predvideti neuspešni ishod NIV-a. Iz ove ROC analize dobijamo da je optimalna cut-off vrednost za VNIV 18.72, pri čemu je senzitivnost za ovaj prag vrednosti VNIV 69%, a specifičnost 88%.

Za pojedinačne nezavisne prediktore ishoda NIV-a i njihove predložene cut-off vrednosti na osnovu ROC krivulja, te senzitivnost i specifičnost za predloženi prag, dobijeni su sledeći rezultati.

Roc kriva za vrednosti MEWS skora, kao i tabelarni prikaz vrednosti površine ispod krive i intervala poverenja prikazani su na Grafikonu 24 i u Tabeli 28.

Grafikon 25. ROC kriva za vrednosti MEWS-ovog skora



Diagonal segments are produced by ties.

Tabela 29. Površina ispod ROC krive za MEWS skor.

Površina	p	95% interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
0,738	0,000	0,673	0,802

Iz ove ROC analize dobijamo da je cut-off vrednost za povećanu šansu od neuspeha NIV-a vrednost MEWS-ovog skora preko 4, pri čemu je senzitivnost 59,3% a specifičnost 78%.

ROC kriva za vrednosti Charlson-ovog indeksa, kao i tabelarni prikaz vrednosti površine ispod krive i intervala poverenja prikazani su na Grafikonu 25 i u Tabeli 29.

Grafikon 25. ROC kriva za vrednosti Charlson-ovog indeksa

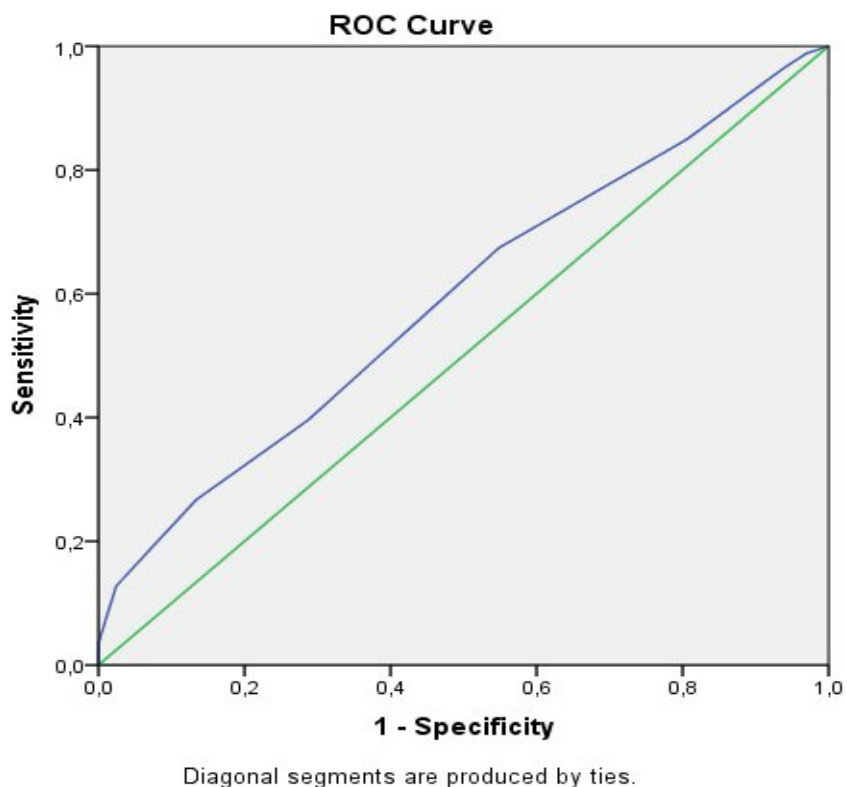


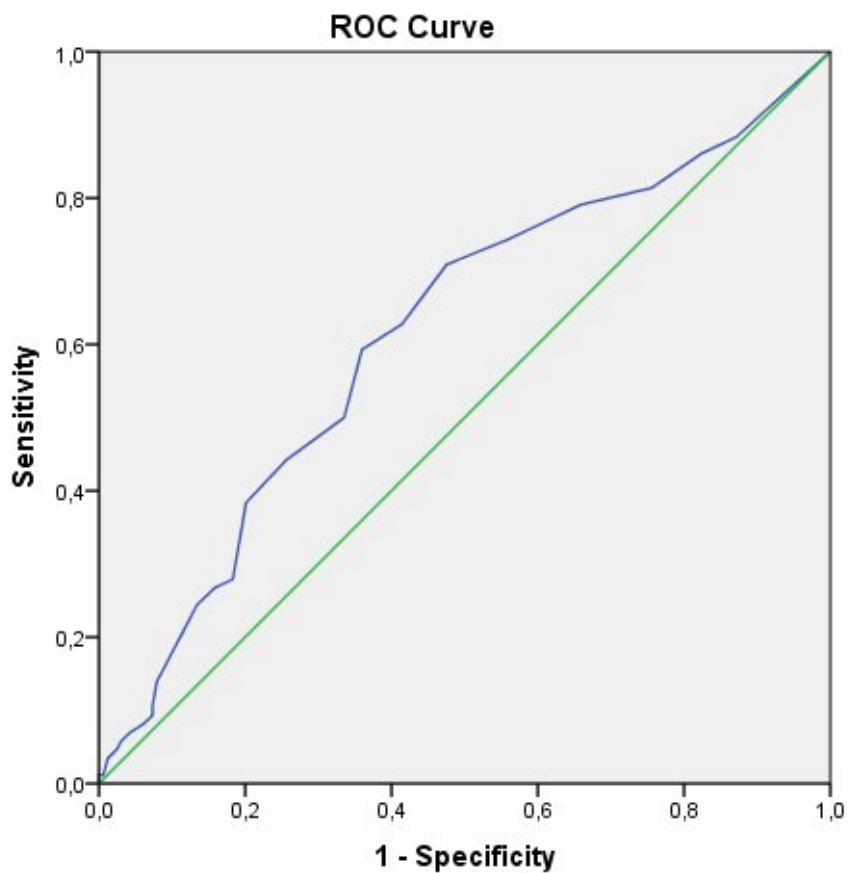
Tabela 29. Površina ispod ROC krive za Charlson indeks.

Površina	p	95% interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
0,591	0,018	0,516	0,667

Iz ove ROC analize dobijamo da je cut-off vrednost za povećanu šansu od neuspeha NIV-a vrednost Charlson-ovog indeksa preko 6 pri čemu je senzitivnost 26,7%, a specifičnost 86,6%.

ROC kriva za inicijalnu vrednosti pH arterijske krvi, kao i tabelarni prikaz vrednosti površine ispod krive i intervala poverenja prikazani su na Grafikonu 26 i u Tabeli 30.

Grafikon 26. ROC kriva za vrednosti pH



Diagonal segments are produced by ties.

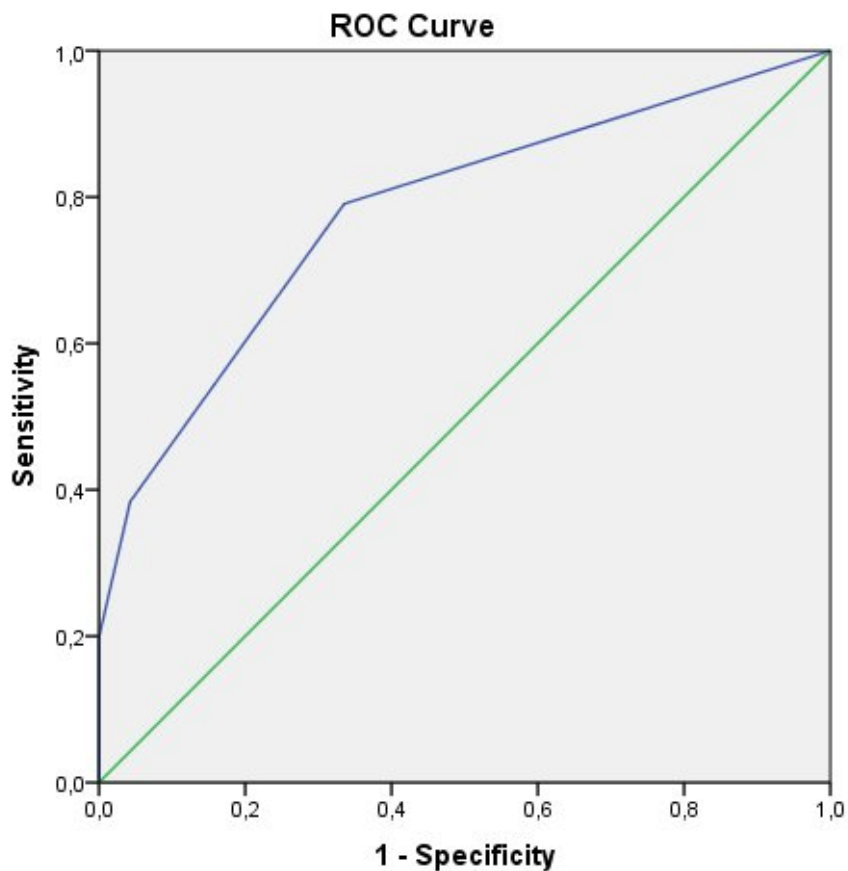
Tabela 30. Površina ispod ROC krive za inicijalni pH.

Površina	p	95% interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
0,617	0,038	0,542	0,691

Iz ove ROC analize dobijamo da je cut-off vrednost za povećanu šansu od neuspeha NIV-a inicijalna vrednost pH ispod 7,29 pri čemu je senzitivnost 70,9% a specifičnost 52,4%.

ROC kriva za vrednosti saradnje bolesnika, kao i tabelarni prikaz vrednosti površine ispod krive i intervala poverenja prikazani su na Grafikonu 27 i u Tabeli 31.

Grafikon 27. ROC kriva za saradnju



Diagonal segments are produced by ties.

Tabela 31. Površina ispod ROC krive za saradnju.

Površina	p	95% interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
0,779	0,032	0,716	0,843

Iz ove ROC analize dobijamo da je cut-off vrednost za povećanu šansu od neuspeha NIV-a nivosaradnje ispod 4, pri čemu je senzitivnost 79,1% a specifičnost 66,5%.



## 6. DISKUSIJA

Rezultati brojnih randomiziranih kliničkih studija koje su ispitivale efikasnost upotrebe neinvazivne mehaničke ventilacije u srednje teškim i teškim egzacerbacijama hronične opstruktivne bolesti pluća doveli su do toga da se primena neinvazivne ventilacije u lečenju ovih bolesti nalazi u svim smernicama svetskih respiratornih udruženja, i to sa najvišim nivoom preporuke.[11,51,113,118-128] Najnovije preporuke za upotrebu neinvazivne ventilacije u različitim indikacijama odstrane kanadske grupe istraživača – Keenana i saradnika[68] bazirane suna analizi rezultata 146 randomizirane kliničke studije. U smernicama se navodi da je upotreba neinvazivne ventilacije, uz standardnu medikamentoznu terapiju, indikovana kod svih bolesnika sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća definisane prisustvom hiperkapnije i posledične respiratorne acidoze (nivo dokaza 1A). Ove smernice su izdate na osnovu dokazano veće efikasnosti NIV u odnosu na primenu samo medikamentozne i kiseonične terapije. Takođe je dokazano da se upotrebom NIV-a smanjuje broj intubacija, uz smanjenje mortaliteta ali i dužine bolničkog lečenja.[11, 51,69,113, 118-128] Najnovije smernice se ne izjašnjavaju o izboru između neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije u teškoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća, zbog nedostatka kvalitetnih dokaza.[68] Sa jedne strane, upotrebom neinvazivne ventilacije se izbegavaju komplikacije poput povrede gornjih disajnih puteva prilikom intubacije, te sa ventilatorom povezana pneumonija. Takođe, prednost NIV je da se, u određenih pacijenata, ne mora sprovoditi u Jedinicama intenzivne nege, te pacijent ne mora da se sedira, što mu omogućava neometanu ishranu, pojenje i komunikaciju.

Sa druge strane, postoje studije u kojima je pokazano da podgrupa bolesnika sa teškom egzacerbacijom HOBP-a kod koje inicijalno primenjena neinvazivna ventilacija ne dovede do uspeha, te se mora primeniti invazivna mehanička ventilacija, ima povećanu smrtnost u odnosu na podgrupu bolesnika koji su odmah endotrahealno intubirani.[68,69] Iz ovoga proizilazi i pitanje adekvatnog okruženja unutar bolnice gde se bezbedno može primeniti neinvazivna ventilacija da bi se na vreme prepoznali rani znakovi neuspešne primene NIV i neophodnost premeštaja u Jedinice intenzivne nege, u kojima je broj slobodnih mesta često ograničen. Stoga su rađene brojne studije u cilju prepoznavanja ranih prediktora

ishoda neinvazivne ventilacije - kako u cilju prepoznavanja ranog neuspeha NIV-a i izvođenja pravovremene endotrahealne intubacije, tako i u cilju stratifikacije pacijenata sa različitim stepenom rizika od neuspeha neinvazivne ventilacije.

U literaturi je procenat uspešnosti primene neinvazivne ventilacije od 50% do čak 93%.[116-131] U našem istraživanju, ukupan procenat uspešne primene neinvazivne ventilacije bio je 65.6%. Ovo sličan rezultat kao i u studiji Mydina i saradnika, gde je procenat neuspešne primene neinvazivne ventilacije bio 33.8%, ali na ukupno 65 bolesnika.[129] U istraživanju Soo Hoo-a i saradnika, koje je obuhvatilo samo 12 bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i kardijalnom dekompenzacijom, mortalitet je bio čak 50%.[130] U studiji Antona i saradnika, procenat uspešnosti neinvazivne ventilacije bio je 77%.[132] Girault i saradnici sproveli su dvogodišnju studiju u kojoj su želeli da zabeleže realne kliničke ishode, van definisanih istraživačkih protokola - procenat uspešnosti primene neinvazivne ventilacije koji su zabeležili u pomenutoj indikaciji bio je 62%.[133] Objašnjenje za ovako širok raspon u uspešnosti primene neinvazivne ventilacije delom se odnosi na iskustvo i znanje medicinskog osoblja pod čijim nadzorom se neinvazivna ventilacija primenjuje. U našoj studiji je takodje primećeno (istraživanje je trajalo 39 meseci), da postoji razlika u uspešnosti primene NIV-a u početnih 12 meseci studije, u odnosu na kasniji period, u kom je procenat uspešnosti vidno porastao. Ovaj nalaz je u skladu i sa opservacijama Chandre i saradnika koji su, prateći ishode lečenja bolesnika sa egzacerbacijom HOBP-a tokom desetogodišnjeg perioda, utvrdili sve učestaliju primenu NIV-a iz godine u godinu, uz sve veću uspešnost primene i smanjenje intrahospitalnog mortaliteta.[134] Iz ovoga je proizašla preporuka Britanskog torakalnog udruženja da neinvazivnu ventilaciju može započeti samo lekar koji je adekvatno obučen i ima dovoljno iskustva u primeni procedure, a da medicinsko osoblje koje nadzire dalju primenu neinvazivne ventilacije i monitoriše vitalne parametre kod bolesnika takođe mora biti dovoljno obučeno i iskusno u primeni procedure.[113]

Drugi faktor koji je mogao uticati na tako veliki raspon u prijavljenom procentu uspešnosti neinvazivne ventilacije su i kriterijumi za uključenje, odnosno način selekcije bolesnika kod kojih će se primeniti neinvazivna ventilacija. Kako raste iskustvo u primeni neinvazivne ventilacije, ordinirajući lekari se sve više odlučuju da i pacijente sa težim

stepenom oboljenja ne intubiraju odmah, već da ih pokušaju inicijalno zbrinuti uz pomoć neinvazivne ventilacije, što bi takođe moglo dovesti do smanjenja uspešnosti procedure.[134,135] Tako je u studiji Carlucci-ja i saradnika verifikovano kako se, tokom petogodišnjeg perioda, iz godine u godinu smanjuju inicijalne vrednosti pH arterijske krvi bolesnika tretiranih neinvazivnom ventilacijom, a povećava APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skor, što su dva važna pokazatelja težine kliničke slike bolesnika.[135] Takođe, kod mnogih bolesnika sa uznapredovalom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća kod kojih se u datom momentu ne prepoznaje neki potencijalno reverzibilan uzrok kliničkog pogoršanja, te se samim tim smatra da se radi o terminalnoj fazi bolesti, tretman je ograničen na primenu neinvazivne ventilacije koji se smatra “terapijskim maksimumom” kod ovih bolesnika, te se ni ovde ne može očekivati visoka uspešnost primene ventilatorne potpore.[113, 134, 135]

U odnosu na demografsku strukturu bolesnika u našem istraživanju, muških bolesnika bilo je 59.3%, a prosečna starost svih bolesnika iznosila je 67 godina. Nije bilo statistički značajne razlike u polnoj zastupljenosti između bolesnika sa uspešnim i bolesnika sa neuspešnim ishodom NIV-a. Ovi rezultati u skladu su sa svim rezultatima drugih istraživača – ni u jednoj studiji u kojoj su ispitivani potencijalni prediktori uspeha ili neuspeha neinvazivne ventilacije nije dokazana statistički značajna razlika između ženskih i muških bolesnika u odnosu na konačni ishod.[78, 116-135] Isto tako, u većinu studija bio je uključen diskretno veći broj muških bolesnika, što je u skladu sa epidemiološkim podacima o većoj učestalosti HOBP-akod muškaraca u odnosu na žene, sa prosečnim odnosom od 58% naspram 42%.[136]

U našem istraživanju prosečna starost bolesnika se neuspešnim ishodom lečenja je bila veća nego u grupi sa uspešnim ishodom, ali nije pokazana statistička značajnost ove razlike. U preglednom članku Stefana Nave je navedeno da se, u većini sprovedenih istraživanja, starost bolesnika nije pokazala kao validan prediktor ishoda neinvazivne ventilacije.[137] S druge strane, u opservacionoj studiji Chandre i saradnika u kojoj su praćeni svi bolesnici tretirani neinvazivnom ventilacijom u sklopu egzacerbacije HOBP-atokom desetogodišnjeg perioda u Sjedinjenim Američkim Državama, mortalitet je bio značajno veći među starijim bolesnicima.[134] U studiji Demoule-a i saradnika, stariji bolesnici lečeni NIV-om su imali manje izgleda za preživljavanje.[140] Slični rezultati su i u studiji Miller-a i saradnika, gde su

mlađi bolesnici imali veći procenat uspešnog ishoda lečenja.[141] U studiji Mydin-a i saradnika, starost preko 65 godina nije bila značajan prediktor ishoda lečenja, ali je ipak korelirala pozitivno sa dužinom bolničkog lečenja.[129] Rezultati randomiziranog kličkog istraživanja Nave i saradnika iz 2011.godine, ipak ukazuju da stariji bolesnici sa hiperkapnijskom respiratornom insuficijencijom mogu imati čak i bolji odgovor na neinvazivnu ventilaciju od mlađih bolesnika.[142]

U literaturi su pronađene dve studije u kojima se razmatrala prethodna upotreba dugotrajne kiseonične terapije u kućnim uslovima kao potencijalni faktor rizika za neuspeh neinvazivne ventilacije.[129, 138] Pretpostavka je da je upotreba DOT-a zapravo dobar pokazatelj uznapređovalosti hronične opstruktivne bolesti pluća, s obzirom da za većinu bolesnika nisu bili dostupne tačne vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi jer se spirometrija se kao metod ispitivanja stepena uznapređovalosti HOBPne preporučuje u teškoj egzacerbaciji. U našem istraživanju su od ukupnog broja bolesnika, 43 bolesnika (17.3%) prethodno bila uključena u program dugotrajne oksigenoterapije u kućnim uslovima. Međutim, nije pokazana statistička značajnost razlike u primeni DOT-a između grupa sa različitim ishodom lečenja. Ovi rezultati nisu u skladu sa rezultatima Mydin-a i saradnika, gde se ranija primena DOT-a u univarijantnoj regresionoj analizi pokazala kao validan prediktor ishoda primene neinvazivne ventilacije. Ipak, naknadnom multivarijantnom logističkom regresijom dugotrajna oksigenoterapija se nije potvrdila kao nezavisan prediktivni faktor za ishod primene NIV-a.[129] U velikoj studiji Confalonieri-ja i saradnika u koju su bila uključena čak 1033 bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, nije pokazana statistička značajnost razlike u primeni DOT-a između posmatranih grupa.[138]

Što se tiče studija koje su razmatrale vrednosti FEV1 kao potencijalni riziko faktor za neuspeh neinvazivne ventilacije, izdvaja se studija Antona i saradnika u kojoj je, neočekivano, pokazano da su bolesnici sa nižom vrednošću forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi kod kojih je primenjena neinvazivna ventilacija imali manji intrahospitalni mortalitet.[132] Sa druge strane, u studiji Ambrosina i saradnika razmatrane su vrednosti forsiranog vitalnog kapaciteta i rezultati ovog istraživanja ukazuju da su vrednosti FVC bile statistički značajno niže u grupi bolesnika sa neuspešnom primenom neinvazivne

ventilacije.[78] Zaključuje se da spirometrijski rezultati u teškoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća nisu pouzdani, a i kad su dostupni, nisu validni prediktori ishoda primene NIV-a.

Studije u kojima je zabeležena prethodna upotreba neinvazivne ventilacije tokom ranijih egzacerbacija HOBP-a kao mogući riziko faktor za loš ishod u aktuelnoj hospitalizaciji su malobrojne. U našem istraživanju neinvazivna ventilacija je primenjivana tokom neke od prethodnih hospitalizacija kod ukupno 39 bolesnika (15.7%). Pri tome je u grupi bolesnika sa uspešnim ishodom neinvazivna ventilacija prethodno primenjivana u 12.8% bolesnika, a u grupi sa neuspešnim ishodom kod 21.2% bolesnika. Uprkos ovoj razlici, nije dokazana njena statistička značajnost između posmatranih grupa. Nasuprot našim rezultatima, u studiji Chung-a i saradnikau kojoj su tokom 15-mesečnog perioda praćene i analizirane rehospitalizacije kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća kod kojih je uspešno primenjena NIV tokom prethodne hospitalizacije, utvrđeno je da HOBP bolesnici koji prežive egzacerbaciju u kojoj je bila primenjena ventilatorna potpora neinvazivnom ventilacijom, imaju povišen rizik i od nove rehospitalizacije ali i od nepovoljnog ishoda iste.[143] Sa druge strane, u studiji Confalonieri-ja i saradnika razmatrana je prethodna kućna upotreba neinvazivne ventilacije u stabilnoj fazi bolesti kao potencijalni riziko faktor. Međutim, ni ova varijabla nije se pokazala kao validan prediktor ishoda lečenja neinvazivnom ventilacijom tokom akutne egzacerbacije bolesti.[138]

U našem istraživanju kod svih bolesnika zabeleženi su i komorbiditeti, a stepen težine komorbiditeta procenjen je uz pomoć Charlson-ovog indeksa prema standardnoj skali, prilagođenoj starosti bolesnika. Pokazalo se da su bolesnici sa neuspešnim ishodom neinvazivne ventilacije imali statistički značajno veće vrednosti Charlson-ovog indeksa. Iako se može reći da je ovakav rezultat očekivan, u literaturi se nalazi samo jedna novija studija u kojoj je Charlson-ov indeks posmatran kao riziko faktor za neuspešan ishod primene neinvazivne ventilacije u bolesnika sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća. To je studija Confalonieri-ja i saradnika, u kojoj se nije pokazala statistička značajnost razlike između vrednosti ovog skora kod posmatranih grupa.[138] Umesto Charlson-ovog indeksa, u nekoliko studija korištene su jednostavnije skale, i to pre svega ADL (Activities of Daily Living) skor i WHO-PS skor (World Health Organisation Performance Status). Tako su

u svojoj studiji Morreti i saradnici beležili ADL skor i došli do zaključka da su vrednosti ovog skora bile statistički značajno niže u bolesnika sa neuspešnom primenom neinvazivne ventilacije.[139] Sa druge strane, Mydin i saradnici su računali WHO-PS vrednosti, pri čemu su podelili bolesnike u grupu sa WHO-PS manjim od 3 boda i u grupu sa WHO-PS  $\geq 3$  boda, dokazavši statistički značajnu razliku između ove dve grupe u odnosu na konačni ishod lečenja. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom pokazalo se da je upravo WHO performans status preko tri boda bio najsnažniji prediktor neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije.[129] Zaključuje se da bolesnici koji imaju lošiji performans status u svakodnevnom životu, odnosno više komorbiditeta, imaju manje šanse za uspešan konačan ishod hospitalizacije.

Prisustvo konsolidacija na radiogramu grudnog koša kod bolesnika kojima je pružena neinvazivna ventilatorna potpora već je u više studija razmatrano kao potencijalni prediktor neuspešnog ishoda lečenja. U našem istraživanju, prisustvo konsolidacija na radiogramu grudnog koša kvantifikovano je zahvatanjem broja kvadranta na radiogramu, pri čemu je podrazumevano da konsolidacija mora zauzimati najmanje polovinu posmatranog kvadranta, kako bi se isti uzeo u obzir. Bolesnici su grupisani u dve grupe: bolesnike kod kojih su na radiogramu bila zahvaćena manje od dva kvadranta i bolesnike kod kojih su na radiogramu konsolidacijama bila zahvaćena dva ili više kvadranta. Nakon ovakvog grupisanja bolesnika pokazalo se da je statistički značajno manje bolesnika sa uspešnom neinvazivnom ventilacijom imalo konsolidacije u dva ili više kvadranta. Slični su rezultati Ambrosina i saradnika, gde je u grupi sa neuspešnom primenom neinvazivne ventilacije bilo čak 38% bolesnika sa konsolidacijama, a u grupi sa uspešnim ishodom svega 9%.[78] I u studiji Soo Hoo-a i saradnika, prisustvo pneumoničnih konsolidacija bilo je učestalije u ispitanika sa negativnim ishodom.[130] Moguće objašnjenje za ovakve rezultate je neadekvatna eliminacija, odnosno klirens sekreta iz traheobronhijalnog stabla, što i jeste jedna od relativnih kontraindikacija za primenu neinvazivne ventilacije. Primena ovlaživača tokom NIV je donekle kontradiktorna. U kliničkoj praksi se ovlaživači na ventilatorima ne koriste redovno, što dodatno može da isuši sekret u disajnim putevima otežavajući njegovo izbacivanje, a u ekstremnim slučajevima i pomogne kreiranju gnojnih čepova koji mogu dovesti do atelektaze pojedinih segmenata pluća.[78, 130] Nasuprot ovome, u prospektivnoj randomiziranoj kontrolisanoj kliničkoj studiji Confalonieri-ja i saradnika u kojoj su ispitivani

bolesnici sa vanbolničkom pneumonijom, kako sa tipom 1 tako i sa tipom 2 respiratorne insuficijencije, pokazalo se da su prednosti od primene neinvazivne ventilacije imali upravo bolesnici sa hiperkapnijom, dakle predominantno ispitanici čije je osnovno oboljenje bila hronična opstruktivna bolest pluća.[138] Rezultati primene neinvazivne ventilacije nisu bili zadovoljavajući među ispitanicima sa hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom, što se slaže i sa rezultatima studije Jolliet-a i saradnika - procenat neuspešne primene neinvazivne ventilacije u ovoj podgrupi ispitanika bio je 38% u prvoj a čak 66% u drugoj studiji.[138,144] U istraživanju Phua-e i saradnika ispitivani su takođe prediktori neuspeha neinvazivne ventilacije u hiperkapnijskoj respiratornoj insuficijenciji uzrokovanoj kako egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, tako i alternativnim dijagnozama, pri čemu se pokazalo da je prisustvo pneumonije bio nezavisan prediktor neuspeha primene NIV-a, ali samo među ispitanicima koji nisu bolovali od hronične opstruktivne bolesti pluća (neuromišićni bolesnici, kardiološki bolesnici, astmatičari).[145] Prema kliničkim preporukama za primenu neinvazivne ventilacije kanadske grupe autora, primena neinvazivne ventilacije kod bolesnika sa vanbolničkom pneumonijom još uvek nije dovoljno ispitana da bi bila indikovana.[68] U prospektivnu studiju Carilla i saradnika su bila uključena 184 bolesnika sa vanbolničkom pneumonijom, od kojih je 82 imalo ranije kardiološke ili pulmološke dijagnoze - pre svega HOBP, a 102 bolesnika su imala “de novo” akutnu respiratornu insuficijenciju. Prema rezultatima ovog istraživanja, neinvazivna ventilacija je bila statistički značajno uspešnije primenjena u grupi bolesnika sa kardiorespiratornim komorbiditetima – procenat uspešnosti je bio 74% u prvoj a samo 54 % u drugoj grupi ispitanika. Postojanje bilateralnih konsolidacija ili infiltracija na radiogramu grudnog koša u obe grupe pokazalo se u univarijantnoj analizi kao statistički značajan faktor rizika od neuspešnog ishoda, ali validnost ovog obeležja kao nezavisnog prediktora ishoda lečenja se nije potvrdila multivarijantnom logističkom regresijom. Ono što se jeste pokazalo validnim nezavisnim prediktorom neuspešnog ishoda i u multivarijantnoj analizi jeste pogoršanje radiološkog nalaza nakon 24 časa, što bi moglo pre da sugeriše neadekvatnu antimikrobnu terapiju nego neuspeh same neinvazivne ventilacije.[146] Sprovedene su i studije čiji rezultati ukazuju da se, uz pomoć određenih respiratornih fizioterapijskih procedura, može poboljšati mukocilijarni klirens tokom neinvazivne ventilacije. Intrapulmonalna perkusiona ventilacija (IPV) je tehnika kojom se u kratkim razmacima isporučuju respiratorni gasovi pod većim pritiskom i sa većom brzinom

protoka, kako bi se mobilisao respiratorni sekret. U dve kliničke studije pokazano je da se upotrebom tehnike IPV-a pre ili tokom nenivazivne ventilacije povećava uspešnost lečenja i smanjuje rizik od endotrahealne intubacije kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća koji imaju prekomernu količinu sekreta u traheobronhijalnom stablu.[147, 148] Rana bronhoaspiracija je dodatna metoda kojom se donekle može prevazići ovaj problem. Sprovedeno je kliničko istraživanje kojom je dokazano da se tokom primene neinvazivne ventilacije može bezbedno bronhoaspirirati bolesnik sa ekscisivnom količinom sekreta.[149] Nasuprot ovome stoje rezultati prospektivne multicentrične studije Cracco-a i saradnika u kojoj je nakon fiberoptičke bronhoskopije, odnosno bronhoaspiracije, kod bolesnika sa hipoksemijskim tipom respiratorne insuficijencije čak 35% njih produbilo respiratornu insuficijenciju i zahtevalo veći stepen ventilatorne potpore.[150] Zaključuje se da se neinvazivna ventilacija može uspešno primeniti i kod bolesnika sa pneumonijom i obilnom traheobronhijalnom sekrecijom, ali uz dodatni oprez i primenu pomoćnih fizioterapijskih i aspiracionih mera.

Tokom našeg ispitivanja zabeleženo je i vreme proteklo od početka hospitalizacije do započinjanja neinvazivne ventilacije, izraženo u satima. Pokazalo se da je kod bolesnika sa uspešnom primenom NIV-a vreme od početka hospitalizacije do započinjanja procedure bilo statistički značajno kraće nego bolesnika sa neuspešnim ishodom. Prosečno vreme proteklo od početka hospitalizacije do započinjanja neinvazivne ventilacije jedugo, što su pokazali I rezultati drugih studija. Mydin i saradnici navodeda se van kontrolisanih protokola i studija, u svakodnevnoj kliničkoj praksi suviše često dešava da bolesnici sa indikacijama za primenu neinvazivne ventilacije ne dobiju ventilatornu potporu, već se tretiraju samo medikamentoznom i kiseoničnom terapijom.[129] U smernicama Britanskog torakalnog udruženja navodi da se da, ukoliko kod bolesnika sa egzacerbacijom HOBP nakon započinjanja primene medikamentozne i kiseonične terapije perzistira respiratorna acidoza, u roku od sat vremena treba započeti primenu neinvazivne ventilacije. U svakodnevnoj praksi se taj vremenski interval često produžava iz raznih razloga. Tako je u Velikoj Britaniji utvrđeno da gotovo 30% bolesnika sa indikacijama za primenu neinvazivne ventilacije ne dobije ventilatornu potporu, već se zbrinjava samo medikamentozno.[151] Tokom 2015.godine je objavljen rad Schmidt-a i saradnika naslovljen "Prijem u Jedinicu intenzivne



nege obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća: informacije pružene pacijentima i proces donošenja konačne odluke lekara”. [152] Ova studija koja je trajala 18 meseci je sprovedena u 19 jedinica intenzivne nege širom bolnica u Francuskoj tokom koje su, nakon okončane hospitalizacije, anketirani bolesnici hospitalizovani u jedinicima intenzivne nege zbog teške egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća i njihovi najbliži rođaci, ali i ordinirajući pulmolozi i intenzivisti. Ispostavilo se da više od polovine ispitanika sa uznapredovalom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća nisu nikad u sklopu svojih ranijih pulmoloških kontrola i pregleda informisani o tome da se tokom dalje progresije bolesti može ukazati i potreba za merama intenzivnog lečenja, odnosno primenom NIV ili invazivne mehaničke ventilacije. Pravovremeno odlučivanje o daljim terapijskim opcijama kod bolesnika sa teškom egzacerbacijom HOBP-a posebno je značajno u slučajevima kada bolesnici imaju hiperkapnijsku encefalopatiju, koja onemogućuje adekvatno rasuđivanje u datom momentu. Ono što je u pomenutoj studiji takođe vrlo interesantno je razlika u procesu donošenja odluke o eskalaciji tretmana, odnosno premeštaju u Jedinice intenzivne nege, između pulmologa na opštim odeljenjima i lekara u jedinicama intenzivne nege. Naime, pokazalo se da pulmolozi pri odlučivanju dosta polažu na mišljenje svojih kolega ali i porodice, dok se intenzivisti primarno rukovode ličnom kliničkom procenom i evaluacijom uznapredovalosti bolesti na osnovu podataka kao što su broj prethodnih hospitalizacija i eventualnih ranijih epizoda mehaničke ventilacije. Faktori koji su se pokazali podjednako važni i pulmolozima i intenzivistima su postojanje pridružene kardijalne dekompenzacije, prestanak pušenja i psihijatrijski komorbiditeti.

Prema tome, pravovremena primena neinvazivne ventilacije je vrlo bitan faktor za konačan uspešan ishod lečenja. Iako u studiji Adda-e i saradnika nisu ispitivani bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća već bolesnici sa hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom i hematološkim malignitetima kod kojih je primenjena neinvazivna ventilacija, jasno se pokazalo da je dužina vremena protekla od početka hospitalizacije do započinjanja primene NIV-a nezavisan faktor rizika za neuspešan ishod lečenja.

Kod bolesnika uključenih u našu studiju zabeleženi su vitalni parametri pre započinjanja neinvazivne ventilacije, na osnovu kojih smo izračunali modifikovani ranoupuzoravajući bodovni skor (MEWS), kao pokazatelj težine kliničke slike. Od ukupnog

broja bolesnika, kod 202 (80.8%) bolesnika je zabeležena tahikardija pre započinjanja neinvazivne ventilacije. Pokazalo se da je statistički značajno više bolesnika sa neuspešnom primenom NIV-a imalo povećanu srčanu frekvenciju. Ovakvi rezultati poklapaju se sa rezultatima studije Ambrosina i saradnika, u kojoj su bolesnici sa uspešnim ishodom neinvazivne ventilacije imali statistički značajno manju prosečnu srčanu frekvencu nego bolesnici sa neuspešnim ishodom.[78] U studiji Moretti-ja i saradnika, pokazalo se da postoji statistički značajna razlika u inicijalnoj srčanoj frekvenci između grupa bolesnika sa različitim ishodom primene neinvazivne ventilacije.[139] U studiji Carilla i saradnika, u koju su bila uključena 184 ispitanika sa pneumonijom, a od kojih je približno trećina imala i hroničnu opstruktivnu bolest pluća, srčana frekvencija se u univarijantnoj analizi pokazala kao statistički značajno obeležje, ali se ovaj rezultat nije potvrdio multivarijantnom logističkom regresijom.[146] Ovakvi rezultati su očekivani, s obzirom da se postojanje i stepen tahikardije prema patofiziološkim mehanizmima nalaze u sprezi kako sa težinom hipoksije, tako i sa stepenom fizičkog naprezanja u sklopu povećanog disajnog rada.[8] Takođe, ubrzana srčana frekvencija može da bude i jedan od znakova sepse kod bolesnika sa pneumonijom, te je validna pretpostavka da će uspešnost primene neinvazivne ventilacije biti manja u ovoj podgrupi ispitanika. Nasuprot ovim rezultatima, u studiji Phu-e i saradnika srčana frekvencija pre započinjanja NIV-a nije se pokazala kao validan prediktor konačnog ishoda lečenja, iako je među bolesnicima sa uspešnim ishodom lečenja prosečna vrednost srčane frekvencije bila manja nego u drugoj grupi ispitanika.[145]

Kod ukupno 222 bolesnika (93%), respiratorna frekvencija pre započinjanja neinvazivne ventilacije bila je  $>24/\text{min}$ . Iako je u grupi sa neuspešnim ishodom neinvazivne ventilacije bilo 93% bolesnika sa respiratornom frekvencom  $>24/\text{min}$ , a u grupi sa uspešnim ishodom 86%, nije pokazana statistički značajna razlika između bolesnika sa uspešnim i neuspešnim ishodom neinvazivne ventilacije. Za razliku od naših rezultata, respiratorna frekvencija pokazala se kao validan prediktor ishoda neinvazivne ventilacije u studiji Confalonieri-ja i saradnika. Međutim, u ovoj studiji kao prediktor negativnog ishoda uzeta je respiratorna frekvencija od preko 30 respiracija u minuti.[138] Iako se u udžbenicima interne medicine i pulmologije idealnom respiratornom frekvencom smatra opseg od 12 do 16 respiracija u minuti, a toleriše i respiratorna frekvencija do 20 respiracija u minuti, praktične smernice za upotrebu neinvazivne ventilacije navode kao prag klinički značajne tahipnee

upravo granicu od 24 respiracije u minuti, koja se koristi i u našem istraživanju. Pomeranjem ove granice na 30 respiracija/min izdvajaju se ekstremno tahipnoični bolesnici, kod kojih kompenzatorni respiratorni mehanizmi postepeno otkazuju. Tim pre što se u patofiziologiji dispnee bolesnika sa hiperinflacijom nalazi značajno produžen ekspirijum, koji delimično doprinosi relativnom smanjenju stepena tahipnee, u poređenju sa bolesnicima sa akutnom respiratornom insuficijencijom druge etiologije.[8] Takođe, tahipnea od  $\geq 35$  respiracija u minuti se i dalje smatra jednim od pomoćnih kriterijuma za odluku o endotrahealnoj intubaciji. U studiji koji su sproveli Anton i saradnici, posmatrane su prosečne disajne frekvence u grupama sa različitim ishodom lečenja i nije pronađena razlika između bolesnika sa uspešnim i neuspešnim ishodom.[132] Slični rezultati su dobijeni i u studiji Phua-e i saradnika, u kojoj takođe nije bilo statistički značajne razlike u respiratornoj frekvenci između grupa ispitanika sa različitim ishodom lečenja.[145]

Bolesnicima uključenim u naše istraživanje merene su inicijalno vrednosti sistolnog arterijskog krvnog pritiska. Ukupno je bilo 24 (9,6%) bolesnika sa sniženim sistolnim pritiskom ( $\leq 90$  mmHg), 152 (60,8%) bolesnika sa normalnim i 74 (29,6%) bolesnika sa povišenim sistolnim krvnim pritiskom. Pokazalo se da u grupi sa neuspešnom primenom neinvazivne ventilacije postoji statistički značajno više bolesnika sa niskim sistolnim pritiskom, u odnosu na grupu sa uspešnim ishodom NIV-a. U istraživanju Phua-e i saradnika je bilo uključeno 111 bolesnika sa hiperkapnijskom respiratornom insuficijencijom, od čega su samo 43 bolesnika bila sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, dok je kod preostalih 68 ispitanika postojala druga etiologija respiratorne insuficijencije. U ovom istraživanju inicijalna vrednost sistolnog arterijskog pritiska nije se izdvojila kao validan prediktor neuspešnog ishoda lečenja.[145] U studiji Moretti-ja i saradnika ispitivano je 137 bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, u okviru koje je izdvojena grupa bolesnika koja je inicijalno dobro reagovala na primenu neinvazivne ventilacije, da bi nakon više od 24 časa, došlo do takozvanog kasnog neuspeha primene NIV-a. U pomenutoj studiji praćeni su potencijalni prediktori konačnog ishoda lečenja u tri vremena: inicijalno, nakon sat vremena od početka neinvazivne ventilacije i nakon 24 časa. Inicijalne vrednosti sistolnog arterijskog pritiska u grupi bolesnika sa neuspešnim konačnim ishodom lečenja bile su statistički značajno niže nego u grupi sa uspešnim ishodom lečenja.[139] Među relativne kontraindikacije za primenu neinvazivne ventilacije je u smernicama Britanskog torakalnog

udruženja uvrštena i hemodinamska nestabilnost koja zahteva primenu vazoaktivnih lekova, osim ukoliko se neinvazivna ventilacija ne primenjuje u jedinici intenzivne nege.[113] Hemodinamska nestabilnost je definisana i vrednošću sistolnog arterijskog pritiska ispod 90 mm Hg, što je jedan od kriterijuma pri odlučivanju o endotrahealnoj intubaciji. Stoga je za očekivati da hemodinamska nestabilnost kod bolesnika u našem istraživanju, kao neinvazivno procenjena hipotenzija, predstavlja faktor rizika za neuspešan ishod lečenja. Može se pretpostaviti da se upravo u ovoj grupi bolesnika nalazi veliki procenat bolesnika čija je etiologija hipotenzije u domenu razvoja sepse i septičnog šoka – pretežno među bolesnicima sa pneumonijom, te bi posebno interesantno bilo identifikovati ovu podgrupu bolesnika i uporediti njihov ishod lečenja sa ishodom lečenja bolesnika kod kojih su se kliničari inicijalno opredelili za endotrahealnu intubaciju. Ovakva potencijalna buduća studija morala bi se izvesti u strogo kontrolisanom okruženju respiratornih jedinica, pri čemu bi se isključili bolesnici sa apsolutnim indikacijama za hitnu intubaciju, a randomizacija između neinvazivne i invazivne ventilacije bila bi sprovedena među bolesnicima sa teškom respiratornom insuficijencijom i hemodinamskom nestabilnošću. Kao što je već i navedeno, prema preporukama kanadske grupe autora zaključeno je da ne postoje jasne preporuke za izbor između neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije kod egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća zbog nedostatka kvalitetnih dokaza, kao i da su potrebna dodatna istraživanja u domenu primene NIV-a kod bolesnika sa pneumonijom. [68]

Pošto je u našem istraživanju bilo svega 12 bolesnika (4.8%) sa povišenom telesnom temperaturom, statistička značajnost je računata uz pomoć t-testa, pri čemu nije dokazana značajna razlika u vrednostima telesne temperature između bolesnika dve posmatrane grupe. U literaturi je pronađeno samo jedno istraživanje u oblasti uspešnosti primene mehaničke ventilacije kod egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća u kojem je merena i telesna temperatura pre započinjanja neinvazivne ventilacije, kao mogući prediktor ishoda lečenja. U prospektivnoj randomiziranoj studiji Conti-ja i saradnika, izmerena je inicijalna telesna temperatura kod svih ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na vrednost telesne temperature između ispitanika posmatranih grupa, ali ni u odnosu na konačan ishod lečenja.[116] Telesna temperatura u našem istraživanju merena je u sklopu određivanja vitalnih parametara neophodnih za izračunavanje MEWS-a - ranoupozoravajućeg bodovnog Sistema. Febrilnost se kod bolesnika uglavnom povezuje sa prisustvom infekcije, koje i jesu

najčešći uzrok egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća. U literaturi su pronađena istraživanja koja su posmatrala različite uzroke egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća kao potencijalne prediktore neuspešnog ishoda lečenja. U studiju Antona i saradnika bila su uključena 44 ispitanika sa HOBP-om kod kojih je primenjena neinvazivna mehanička ventilacija. Nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika posmatranih grupa sa različitim ishodom lečenja u odnosu na pretpostavljeni uzrok egzacerbacije HOBP-a. [132]

Kod bolesnika u našem istraživanju je stanje svesti pre započinjanja neinvazivne ventilacije procenjeno uz upotrebu Glazgov koma skale – GCS (Glasgow Coma Scale). Bolesnici su podeljeni u grupu bolesnika budne svesti (sa GCS 12-15 bodova) i u grupu bolesnika sa kompromitovanim stanjem svesti čiji je GCS bio  $\leq 11$ . U grupi bolesnika sa neuspešnom primenom NIV-aje bilo statistički značajno više bolesnika sa vrednostima  $GCS \leq 11$ . Slični su i rezultati istraživanja koje su Confalonieri i saradnici sprovedeli na 1033 bolesnika hospitalizovana zbog egzacerbacije HOBP-a. I u ovom istraživanju su bolesnici podeljeni u grupu sa GCS 12-15 i  $GCS \leq 11$ , pri čemu se pokazalo da postoji statistički značajna razlika između ove dve grupe u odnosu na ishod lečenja, a nakon multivarijantne logističke regresije, vrednost  $GCS \leq 11$  se pokazala kao nezavisan prediktor neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije.[138] Prema svim važećim smernicama za upotrebu neinvazivne ventilacije, kompromitovano stanje svesti je relativna kontraindikacija za primenu NIV-a, pre svega zbog nezaštićenog disajnog puta i povećanog rizika od aspiracije povezanog sa neinvazivnom ventilacijom uzrokovanom distenzijom želuca, kao i slabim refleksom kašlja kod ovakvih bolesnika.[11, 50, 51, 67, 68, 113] Ukoliko je vodeća dijagnoza upravo hiperkapnijska encefalopatija, postoji nekoliko razloga koji favorizuju inicijalnu primenu neinvazivne namesto tradicionalne invazivne ventilacije. Prvo, neosporno je da primena neinvazivne ventilacije kod hiperkapnijske respiratorne insuficijencije i respiratorne acidoze u sklopu egzacerbacije HOBP-a ne doprinosi lošijem ishodu lečenja u odnosu na invazivnu ventilaciju.[68] Takodje, upotrebom neinvazivne ventilacije izbegava se rizik od sa ventilatorom povezane pneumonije i većine pratećih invazivnih procedura u jedinicama intenzivne nege. Sprovedeno je nekoliko studija u kojima su rezultati primene neinvazivne ventilacije i kod bolesnika sa izraženom hiperkapnijskom encefalopatijom bili povoljni.[154,156,157] U studiju Benhamou-a i saradnika 80% bolesnika uključenih u istraživanje je imalo različit stepen mentalne izmenjenosti, a NIV je uspešno primenjen u

ukupno 60% ispitanika.[154] U prospektivnoj studiji Scale i saradnika analizirani su ishodi lečenja u tri grupe bolesnika, pri čemu je podela vršena na osnovu vrednosti Kelly-Matthay skale - KMS. Poteškoće u tumačenju rezultata studija uzrokuje upotreba različitih skala za procenu neurološkog statusa, ali i različitih "cut-off" vrednosti. Hiperkapnijska encefalopatija, sindrom poznat kao HES, je pre svega uzrokovan acidozom likvora, pri čemu je važno napomenuti da respiratorna acidoza mnogo više utiče na pH likvora, pošto CO<sub>2</sub> zbog svoje liposolubilnosti vrlo lako prolazi kroz hemato-encefalnu barijeru. Doprinosći faktori mogli bi biti i hipoksemija, ali i moguća nekontrolisana upotreba oksigenoterapije tokom transporta ovih bolesnika.[157] U svakom slučaju, u praksi se za procenu neurološkog statusa i stanja svesti najviše i dalje koristi Glazgov koma skala, pri čemu se predložene vrednosti ispod kojih se ne preporučuje upotreba neinvazivne ventilacije kreću od 8 do 11 bodova. Sa druge strane, KMS, koja se kreće u ukupnom rasponu od 1 do 6, je specijalno osmišljena za procenu neurološkog statusa kod bolesnika koji se ventiliraju u jedinicama intenzivne nege i kao takva je verovatno pogodnija kao potencijalni prediktor ishoda mehanički ventiliranih bolesnika. U studiji Scale i saradnika se tako pokazalo da je vrednost KMS > 3 bila prediktor neuspešnog ishoda lečenja.[155] Nasuprot ovim rezultatima, isti autori su 2007. godine sprovedi istraživanje u kojem su poredili grupu od 20 HOBP bolesnika sa KMS $\geq$ 3 kod kojih je primenjena NIV na Odeljenju poluintenzivne nege sa grupom od 20 HOBP bolesnika istih kliničkih karakteristika kod kojih je primenjena invazivna mehanička ventilacija u Jedinici intenzivnog lečenja, a rezultati pokazuju sličan procenat uspešnog ishoda lečenja u obe grupe.[156] Sa druge strane, Diaz i saradnici sprovedi su prospektivno istraživanje u koje su uključili 95 bolesnika sa hiperkapnijskom encefalopatijom i vrednošću GCS $\leq$ 8 pre započinjanja NIV-a, uporedivši njihove ishode sa ishodom bolesnika sa hiperkapnijom čiji je inicijalni GCS bio preko 8, kod kojih je takođe primenjena NIV. U ovom istraživanju nije bilo razlike u intrahospitalnom mortalitetu između posmatranih grupa. Ipak, kao nezavisan prediktor ishoda lečenja nakon multivarijantne regresione analize pokazao se nizak kontrolni Glazgov koma skor nakon sat vremena od započinjanja neinvazivne ventilacije.[157] Upravo ovi rezultati mogli bi da doprinesu zaključku da bi ispravan pristup primeni neinvazivne ventilacije u kontekstu hiperkapnijske encefalopatije bio da se neinvazivna ventilacija može oprezno primeniti i kod bolesnika sa kompromitovanim stanjem svesti, ali u specijalizovanim respiratornim jedinicama sa adekvatnim nivoom monitoringa, stepenom obučenosti

ordinirajućeg osoblja i mogućnosti pravovremenog prelaska na invazivnu ventilaciju, ukoliko u datom roku ne dođe do kliničkog poboljšanja.

Kod bolesnika u našem istraživanju je evidentirana i satna diureza, na osnovu čega su bolesnici svrstani u dve grupe - bolesnike sa očuvanom diurezom i bolesnika sa oligurijom i anurijom. U grupi bolesnika sa neupešnom primenom neinvazivne ventilacije se nalazi značajno više bolesnika sa oligurijom/anurijom, ali pošto je u grupi bolesnika sa uspešnim ishodom bilo svega 2 oligoanurična bolesnika, to je onemogućilo validnu statističku analizu. U literaturi nisu pronađeni navodi istraživanja u kojima je anurija posmatrana kao mogući faktor rizika za loš ishod lečenja bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, ali je zato multiorganska disfunkcija razmatrana kao prediktivni faktor nepovoljnog ishoda. Tako je studija Diaza i saradnika pokazala da je nezavisan prediktor neuspešnog ishoda lečenja bilo upravo postojanje kriterijuma za multiorgansku disfunkciju pri prijemu u jedinice intenzivnog lečenja.[157] Kriterijumi za akutnu bubrežnu insuficijenciju i multiorgansku disfunkciju su sigurno bolji pokazatelj rizika od kratkoročne vrednosti satne diureze pri započinjanju neinvazivne ventilacije. U studiji Conti-ja i saradnika, u kojoj su poređeni ishodi lečenja teške egzacerbacije HOBP-a kod bolesnika kod kojih je primenjena NIV u poređenju sa bolesnicima kod kojih je primenjena invazivna ventilatorna potpora, bio je samo jedan ispitanik sa akutnom bubrežnom insuficijencijom.[116] U studiji Moretti-ja i saradnika nije bilo statistički značajne razlike u ishodu lečenja u odnosu na prisustvo znakova akutne bubrežne insuficijencije pri prijemu.[139] Prema rezultatima velike opservacione studije u Velikoj Britaniji u koju su bili uključeni bolesnici sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, u trećine bolesnika koji su imali jasne indikacije za primenu ventilatorne potpore neinvazivna ventilacija nije uopšte ni započeta, već su bolesnici lečeni kiseoničnom i medikamentoznom terapijom. U okviru ove studije je takođe primećeno da je u značajnom procentu na pulmološkim odeljenjima prisustvo acidoze u gasnim analizama arterijske krvi automatski protumačeno kao respiratorna acidoza, što je za sobom u idućem koraku povlačilo razmatranje primene NIV-a, iako je zapravo postojao značajan procenat bolesnika sa mešanom ili čak dominantno metaboličkom acidozom, kod kojih je trebalo dalje tragati za drugom etiologijom acidoze i primenjivati druge modalitete lečenja.[151]

Na osnovu svih prethodno citiranih vitalnih parametara, izračunat je MEWS skor, koji je smatran pokazateljem težine kliničke slike u datom momentu. Pokazalo se da su bolesnici sa uspešnom primenom neinvazivne ventilacije imali statistički značajno manji MEWS skor od bolesnika sa neuspešnim ishodom. U literaturi nisu pronađene studije u kojima je modifikovani ranoupozoravajući skor razmatran kao potencijalni prediktor neuspešne primene NIV-a u bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Međutim, Mydin i saradnici sproveli su 2009. godine prospektivno kliničko istraživanje u koje su uključili 65 bolesnika sa kardijalnom dekompenzacijom tretiranih neinvazivnom mehaničkom ventilacijom. Univarijantnom analizom se pokazalo da je, MEWS-u srodan, ranoupozoravajući bodovni skor (EWS – Early Warning Score) bio statistički značajno veći u bolesnika sa neuspešnim ishodom lečenja.[129] Treba napomenuti da je modifikovani ranoupozoravajući bodovni skor u našoj bolnici uveden u rutinsku upotrebu kako bi se na vreme prepoznalo ali i kvantifikovalo kliničko pogoršanje bolesnika. Iako primarno namenjen za upotrebu od strane medicinskih sestara i tehničara, ovaj skor se pokazao kao klinički široko primenljiv.[159, 160] Prognostički značaj MEWS-a je diskutabilan, mada postoje studije u kojima je dokazan i ovaj značaj MEWS bodovnog sistema.[161,162] U literaturi su u istraživanjima korišćeni složeniji prognostički bodovni sistemi - APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) i SAPS II (Simplified Acute Physiology Score). Ovo su kompleksniji bodovni sistemi, vremenski zahtevniji, koji se koriste u jedinicama intenzivne nege, te stoga u široj kliničkoj praksi često imaju ograničenu upotrebnu vrednost. U studiji Moretti-ja i saradnika na uzorku od 137 bolesnika tretiranih neinvazivnom ventilacijom vrednost APACHE II skora nije se pokazala validnim prediktorom ishoda lečenja.[139] Nasuprot ovim rezultatima, istraživanje Phua-e i saradnika pokazalo je statističku značajnost razlike u vrednostima APACHE II skora između HOBP bolesnika sa uspešnim i HOBP bolesnika sa neuspešnim ishodom lečenja, pri čemu je izračunato da se porastom APACHE II skora za pet bodova šansa neuspešnog ishoda lečenja povećava čak pet puta.[145] Slični su i rezultati prospektivnog istraživanja Carlucci-ja i saradnika.[135] U velikoj studiji Conafalonieri-ja i saradnika na uzorku od 1033 bolesnika, APACHE II skor je potvrđen kao nezavisan prediktor ishoda lečenja neinvazivnom ventilacijom. Međutim, studije sprovedene od strane Medurija i saradnika, te Antona i saradnika nisu potvrdile vrednost APACHE-II skora u predviđanju konačnog ishoda lečenja.[132,163] U studiji Ambrosina i saradnika APACHE II skor se



pokazao statistički značajnim obeležjem u univarijantnoj analizi, ali se njegova vrednost kao nezavisnog prediktora ishoda lečenja nije potvrdila multivarijantnom logističkom regresijom.[78] U studiji Conti-ja i saradnika SAPS II skor predložen je kao validan prediktor neupešnog ishoda lečenja kod bolesnika koji su zahtevali ventilatornu potporu.[116] Benhamou i saradnici nisu našli statistički značajnu razliku u vrednostima SAPS II skora između dve grupe bolesnika sa različitim ishodom tretiranih neinvazivnom ventilacijom.[154] Zanimljivo je da se u istraživanju Demoule-a i saradnika na 524 bolesnika kod kojih je primenjena neinvazivna ventilacija visok SAPS II skor pokazao kao važan nezavisan prediktor neuspešne primene NIV-a i smrtnog ishoda kod bolesnika sa hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom, dok u podgrupi bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća i hiperkapnijskom respiratornom insuficijencijom to uopšte nije bio slučaj.[140]

U kliničkim istraživanjima vezanim za bolesnike sa egzacerbacijom HOBP-a parametri gasne razmene praćeni su kao mogući prediktori konačnog ishoda lečenja. U našoj studiji su parametri gasne razmene zabeleženi pre početka primene ventilatorne potpore i sat vremena nakon početka neinvazivne ventilacije. Raspon inicijalne pH vrednostikod bolesnika se kretao od 7.09 do 7.34. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je kod bolesnika sa uspešnim ishodomlečenja pH vrednost arterijske krvi pre započinjanja NIV-a bila statistički značajno veća. U sklopu egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća pH vrednost predstavlja pre svega pokazatelj težine hiperkapnije i posledične respiratorne acidoze, ali i ukazuje na stepen akutizacije eventualne hronične hiperkapnijske respiratorne insuficijencije. Među brojnim studijama u kojima su autori pokušavali da identifikuju prediktore ishoda primene neinvazivne ventilacije, upravo ovaj parametar pokazao se kao nezavisni prediktor konačnog ishoda u najvećem broju studija. Izuzetak je studija Soo-Hoo-a i saradnika rađena na malom broju bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća [130], kao i studija Medurija i saradnika, koja je rađena kod 158 bolesnika sa respiratornom insuficijencijom različite etiologije tretiranih neinvazivnom ventilacijom.[163] Nasuprot ovim negativnim rezultatima, nalazi se veliki broj studija koje su potvrdile nisku vrednost pH arterijske krvi kao validan prediktor nepovoljnog ishoda lečenja.[78, 119, 124, 135, 138, 139] U studiji Ambrosina i saradnika u grupi bolesnika sa negativnim ishodom primene NIV-a prosečna vrednost pH arterijske krvi je bila 7.22, a u grupi sa uspešnim ishodom 7.28, što se pokazalo kao statistički značajna razlika. Takodje, nakon multivarijantne logističke regresije početna

pH vrednost arterijske krvi se pokazala kao jedini nezavisan prediktivni faktor sa dobrom senzitivnošću (97%) i prihvatljivom specifičnošću (71%).[78] U prospektivnoj multicentričnoj studiji Planta i saradnika u koju je bilo uključeno 236 bolesnika sa egzacerbacijom HOBP-a sa blagom (7.30-7.34) i umerenom respiratornom acidozom (7.25-7.29), pokazalo se da je verovatnoća neuspešnog ishoda lečenja bila značajno veća u grupi bolesnika sa umerenom nego u grupi bolesnika sa blagom respiratornom acidozom.[124] Carlucci i saradnici sprovedli su multicentričnu epidemiološku studiju u kojoj su takođe potvrdili je incijalna vrednost pH, dakle vrednost pre započinjanja neinvazivne ventilacije, bila statistički značajno niža u grupi bolesnika sa nepovoljnim ishodom lečenja.[135] Dok se većina studija u ovoj oblasti bavila prediktorima ranog neuspeha neinvazivne ventilacije, u studiji Moretti-ja i saradnika zabeleženi su i prediktori kasnog neuspeha NIV-a.[139] Iako je definisani ishod kasni neuspeh primene neinvazivne ventilacije, pokazalo se da je upravo pH vrednost arterijske krvi na samom početku lečenja bila validan prediktor konačnog ishoda, čak i u podgrupi bolesnika koja je incijalno dobro reagovala na primenu NIV-a, a kod koje se u daljem toku, nakon više od 24 časa, razvilo kliničko pogoršanje. U studiji Brocharda i saradnika niža početna vrednost pH arterijske krvi korelirala je sa neuspehom primene neinvazivne ventilacije.[119] Najobimnija studija prediktora neuspeha neinvazivne ventilacije u populaciji HOBP bolesnika sprovedena na 1033 bolesnika od strane Confalonieri-ja i saradnika takođe je potvrdila incijalnu pH vrednost arterijske krvi kao nezavisan prediktor ishoda primene neinvazivne ventilacije, pri čemu se u ovoj studiji kao riziko-faktor predlaže vrednost pH ispod 7.25.[138] Slično ovim rezultatima, u studijama Brocharda i saradnika pokazalo se da je neinvazivna ventilacija kod preko 50% bolesnika sa pH vrednošću ispod 7,25 bila neuspešna.[119] Zajednička sugestija autora tri poslednje studije je da se neinvazivna ventilacija kod bolesnika sa teškom respiratornom acidozom, dakle ispod 7.25, mora primenjivati obazrivije, idealno u posvećenim respiratornim jedinicama - odnosno na odeljenjima poluintenzivne ili intenzivne nege.[119, 138, 139]

Kod bolesnika u našem istraživanju je nakon sat vremena od započinjanja neinvazivne ventilacije rađena kontrolna gasna analiza arterijske krvi, na osnovu koje je izračunata promena vrednosti pH u odnosu na početnu vrednost - delta pH. Nije pokazana statistički značajna razlika u vrednostima delta pH između bolesnika sa različitim ishodom lečenja. U pomenutoj velikoj studiji Confalonieri-ja i saradnika pokazano je da vrednost pH arterijske

krvi ispod 7.25 u prvim kontrolnim gasnim analizama arterijske krvi nakon započinjanja neninvazivne ventilacije značajno povećava šanse za neuspešan ishod.[138] Upoređujući naše rezultate sa rezultatima studije Confalonierija, u našoj studiji je posmatrana i upoređivana postignuta razlika u vrednostima pH arterijske krvi nakon sat vremena u odnosu na incijalnu vrednost, dok su u studiji stranih autora posmatrane apsolutne vrednosti pH i bolesnici svrstani u dve grupe na osnovu cut-off vrednosti od 7.25, što je verovatno uticalo na rezultate statističke obrade. Takođe, kontrolne gasne analize u našoj studiji rađene su nakon jedan sat, a u citiranoj studiji nakon dva sata od početka primene NIV-a. U studiji Planta i saradnika razmatrane su kontrolne vrednosti pH arterijske krvi iz gasnih analiza koje su rađene četiri sata od započinjanja neinvazivne ventilacije, i pokazalo se da su bolesnici sa uspešnim ishodom imali statistički značajno veće vrednosti pH.[124] U studiji Ambrosina i saradnika kontrolne gasne analize arterijske krvi rađene su sat vremena nakon početka procedure, pri čemu se univarijantnom analizom pokazala statistička značajnost razlike između posmatranih grupa, ali se u multivarijantnoj logističkoj regresiji kontrolna vrednost pH ipak nije pokazala kao nezavisan prediktor ishoda.[78]

U početnim gasnima analizama arterijske krvi zabeležene su i vrednosti bikarbonata. Prosečna vrednost bikarbonata u bolesnika bila je 31 mmol/l, što govori u prilog hronične hiperkapnije kod većine bolesnika, koja je akutizovana tokom aktuelne egzacerbacije. Nije dokazana statistički značajna razlika u vrednostima bikarbonata između bolesnika u posmatranim grupama. Vrednostima bikarbonata se u većini citiranih studija nije pridavala velika pažnja. Međutim, interesantni su rezultati ispitivanja rada bolnica u Velikoj Britaniji iz 2008. godine tokom kojeg su pregledane istorije bolesti 9716 bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, od kojih je 1678 bolesnika imalo respiratornu acidozu, dok je 131 bolesnik imao metaboličku acidozu. Među bolesnicima sa metaboličkom acidozom, kod čak 11% primenjena je, neopravdano, neinvazivna ventilacija.[151] Ovo ukazuje na neophodnost sveobuhvatnijeg tumačenja rezultata gasnih analiza uz notiranje vrednosti bikarbonata i baznog ekscesa radi jasne diferencijacije respiratorne i metaboličke acidoze, naročito na pulmološkim odeljenjima. U studiji Thomas-a i saradnika iz 2011. godine praćeno je 67 bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća tretiranih neinvazivnom ventilacijom tokom akutizacije hronične respiratorne insuficijencije.[164] U zaključku se kaže da, iako mortalitet korelira sa niskom vrednošću pH arterijske krvi, sama dužina primene

neinvazivne ventilacije korelira upravo sa vrednošću bikarbonata. Predloženo objašnjenje autori baziraju na činjenici da bolesnici sa višim nivoima bikarbonata verovatno imaju hroničnu respiratornu insuficijenciju duži vremenski period, zbog čega im treba i duže vreme da se oporave, odnosno zahtevaju dužu ventilatornu potporu.

Prosečna vrednost parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (PaCO<sub>2</sub>) pre započinjanja NIV-a u našoj studiji bila je 9.63 kPa. Nije dokazana statistički značajna razlika u vrednostima PaCO<sub>2</sub> između bolesnika sa različitim ishodom lečenja, iako su bolesnici sa lošim ishodom imali više prosečne vrednosti PaCO<sub>2</sub> nego bolesnici sa uspešnim ishodom lečenja. Rezultati istraživanja stranih autora u odnosu na ovaj parametar se umnogome razlikuju. U studiju Medurija i saradnika bilo je uključeno 158 bolesnika sa respiratornom insuficijencijom tretiranom neinvazivnom ventilacijom, od čega je 74 bolesnika imalo hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Među bolesnicima sa HOBP-om više inicijalne vrednosti PaCO<sub>2</sub> povećavale su izgleda za neuspešan ishod lečenja.[163] Slični su rezultati istraživanja Carlucci-ja i saradnika, kao i Confalonieri-ja i saradnika.[135,138] Sa druge strane je istraživanje Phua-e i saradnika sprovedeno isključivo na bolesnicima sa egzacerbacijom HOBP-a, u kojoj nije pokazana statistički značajna razlika u vrednostima PaCO<sub>2</sub> između bolesnika sa uspešnim i bolesnika sa neuspešnim ishodom lečenja.[145] Isto tako, u studiji Moretti-ja i saradnika u koju je bilo uključeno 137 bolesnika sa egzacerbacijom HOBP-a, inicijalna vrednost PaCO<sub>2</sub> nije se statistički značajno razlikovala u grupama bolesnika sa različitim ishodom.[139] Stepent hiperkapnije teško je, naravno, posmatrati izolovano, već ga treba tumačiti u sprezi sa vrednostima bikarbonata i vrednošću pH arterijske krvi. Naša pretpostavka je da visina hiperkapnije nije korelirala sa ishodom jer je kod većine bolesnika bila prethodno prisutna i hronična hiperkapnijska insuficijencija, u čijoj akutizaciji su vrednosti PaCO<sub>2</sub> posebno visoke, ali s obzirom na visoke korelirajuće vrednosti bikarbonata, stepent acidoze je ipak manji od očekivanog. Ovakvo razmišljanje je u skladu sa rezultatima Thomas-a i saradnika koji su u svojoj studiji pokazali da vrednosti bikarbonata u gasnoj analizi arterijske krvi koreliraju sa dužinom neinvazivne ventilacije, a pH vrednosti sa ishodom, dok je i u njihovoj studiji prosečna vrednost inicijalnog PaCO<sub>2</sub> bila vrlo približna kao i u naših ispitanika.[164]

Na osnovu vrednosti PaCO<sub>2</sub> u kontrolnim gasnim analizama arterijske krvi sat vremena nakon započinjanja NIV-a izračunata je promena vrednosti PaCO<sub>2</sub> – delta PaCO<sub>2</sub>,

koja nije pokazala statistički značajnu razliku između bolesnika posmatranih grupa, iako je hiperkapnija u proseku brže korigovana u bolesnika sa uspešnim ishodom.

Međutim, u studiji Confalonierri-ja i saradnika vrednost kontrolnog PaCO<sub>2</sub> bila je statistički značajno viša u grupi bolesnika sa neuspešnim ishodom.[138] Kao što je već navedeno u tumačenju nalaza pH vrednosti arterijske krvi, u našoj studiji je posmatrana i upoređivana razlika u vrednostima PaCO<sub>2</sub> u kontrolnim gasnima analizama u odnosu na incijalnu vrednost PaCO<sub>2</sub>, dok su u studiji stranih autora uglavnom unošene apsolutne vrednosti PaCO<sub>2</sub>. Takodje, kontrolne gasne analize u našoj studiji rađene su nakon jedan sat, a u citiranoj studiji nakon dva sata od početka primene NIV-a, što predstavlja dvostruko duže vreme za potencijalnu korekciju hiperkapnije. Tako su u studiji Planta i saradnika razmatrane kontrolne vrednosti PaCO<sub>2</sub> iz gasnih analiza koje su rađene čak četiri sata od započinjanja neinvazivne ventilacije, i pokazalo se da su bolesnici sa uspešnim ishodom imali statistički značajno manje vrednosti kontrolnog PaCO<sub>2</sub>. [124] U studiji Ambrosina i saradnika kontrolne gasne analize arterijske krvi rađene su sat vremena nakon početka procedure, pri čemu se univarijantnom analizom pokazala statistička značajnost razlike između posmatranih grupa, ali se u multivarijantnoj logističkoj regresiji kontrolni PaCO<sub>2</sub> nije pokazao kao nezavisan prediktor ishoda.[78] U studiji Moretti-ja i saradnika razlika u vrednosti PaCO<sub>2</sub> nakon sat vremena od započinjanja NIV-a nije se pokazala statistički značajnom, ali vrednost nakon 24 časa od početka tretmana jeste, što ponovo ukazuje na mogućnost da je kod bolesnika sa dugotrajnijom hroničnom hiperkapnijskom insuficijencijom potrebno duže vreme da se postigne željeni rezultat, uz uporniju titraciju parametara u odnosu na početne vrednosti.[139]

Stepen hipoksemije takođe je važan faktor pri odlučivanju o primeni neinvazivne ventilacije u hiperkapnijskoj respiratornoj insuficijenciji. Stoga su kod svih bolesnika zabeležene vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika (PaO<sub>2</sub>) pre započinjanja NIV-a. Prosečna vrednost PaO<sub>2</sub> pre početka neinvazivne ventilacije bila je 6.50 kPa, pri čemu nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima PaO<sub>2</sub> između grupa sa različitim ishodom. Ovi rezultati se identični rezultatima skoro svih studija u oblasti primene NIV-a kod bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća. Tako u studiji Carlucci-ja i saradnika nije dokazana statistički značajna razlika u stepenu hipoksemije između bolesnika sa različitim ishodom primene neinvazivne ventilacije.[135] Takodje, u najčešće citiranoj studiji

Confalonieri-ja i saradnika nije pokazana statistički značajna razlika u vrednostima parcijalnog pritiska kiseonika između grupa sa različitim ishodom.[138] Isti je slučaj i u studijama Ambrosina i saradnika [78], Phua-e i saradnika [145], te Antona i saradnika.[132] Iz navedenog se da zaključiti da, iako stepen hipoksemije u hiperkapnijskoj insuficijenciji jeste važan faktor u odlučivanju o terapijskim opcijama, ipak je opravdano što se u indikacijama za primenu neinvazivne ventilacije u ovom kliničkom kontekstu kao validni kriterijumi navode samo vrednosti pH i PaCO<sub>2</sub>.

Promena vrednosti PaO<sub>2</sub> u kontrolnim gasnim analizama arterijske krvi sat vremena nakon započinjanja NIV-a takođe nije pokazala statistički značajnu razliku između bolesnika posmatranih grupa. Ovi rezultati u skladu su sa rezultatima svih prethodno citiranih istraživanja, a pre svega istraživanja Confalonieri-ja i saradnika, Ambrosina i saradnika te Antona i saradnika.[78, 132, 138]U kliničkoj praksi se često dešava da usled primene viših vrednosti FiO<sub>2</sub> dolazi do uslovno rečeno preterane korekcije hipoksemije, koja neretko za sobom povlači pogoršanje hiperkapnije, delom i usled Haldanovog efekta.[158] Tako su i u našoj studiji bolesnici sa neuspešnim ishodom imali veći delta PaO<sub>2</sub> od bolesnika sa uspešnim ishodom, iako nije dokazana statistička značajnost ove razlike.

Kod svih bolesnika izračunat je i zabeležen inicijalni odnos PaO<sub>2</sub> i FiO<sub>2</sub>.Iako je u grupi sa uspešnim ishodom prosečni PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnos bio veći nego u grupi sa neuspešnim ishodom (201 naspram 193), nije pokazana statistička značajnost ove razlike. Uobičajeno je da se odnos PaO<sub>2</sub> i FiO<sub>2</sub> prati u sklopu procene akutnog respiratornog distres sindroma. Mi smo odlučili da zabeležimo ovu vrednost i kod naših bolesnika - kako zbog dodatne procene stepena hipoksemije, tako i zbog evaluacije njene korektabilnosti u odnosu na FiO<sub>2</sub> primenjen pre početka neinvazivne ventilacije. S obzirom na sve širu primenu neinvazivne ventilacije u različitim kliničkim stanjima , vrednost ovog parametra procenjivana je kao mogući prediktor ishoda u nekoliko studija, pretežno u kontekstu akutne hipoksemijske respiratorne insuficijencije.[165,166,167,168] Tako je u veliku studiju za ispitivanje prediktora uspeha primene neinvazivne ventilacije u akutnoj respiratornoj insuficijenciji sprovedenu od strane Antonelli-jai saradnika bilo uključeno 354 bolesnika sa respiratornom insuficijencijom različite etiologije (pneumonija, plućna fibroza, plućna embolija, akutna srčana insuficijencija), pri čemu se pokazalo da je ne incijalni nego PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnos ispod 146

nakon sat vremena od započinjanja neinvazivne ventilacije bio validan prediktor negativnog ishoda lečenja.[165] Međutim, u većini drugih studija pokazalo se da inicijalni stepen hipoksemije kao i kontrolne vrednosti PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ne koreliraju sa konačnim ishodom lečenja, koji mnogo više zavisi od osnovnog oboljenja nego od inicijalnog stepena hipoksije ili čak i postignutog poboljšanja PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnosa. [166, 167, 168]

Saradnja bolesnika prilikom primene NIV-a procenjavana je od strane ordinirajućeg lekara na skali od 1 (loša) do 5 (odlična). Bolesnici sa uspešnim ishodom neinvazivne ventilacije imali su statistički značajno bolju ocenu saradnje. Naši rezultati slažu se sa rezultatima većine studija iz ove oblasti koji su razmatrale saradnju kao faktor koji može da utiče na ishod lečenja. Bolesnici svakako treba da daju svoj pristanak za primenu neinvazivne ventilacije. Izuzetak čine vitalno ugroženi bolesnici sa izraženom hiperkapnijskom encefalopatijom, kod kojih se neinvazivna ventilacija primenjuje što pre, uz dodatni oprez i stalni monitoring. Po inicijalnoj kliničkoj stabilizaciji i poboljšanju mentalnog statusa, neophodna je bliska interakcija osoblja sa bolesnikom, uz strpljiva objašnjenja i stalnu verbalnu podršku, kako bi bolesnik prihvatio ovu dosta nekomfornu proceduru i kako bi neinvazivna ventilacija mogla biti primenjena u dovoljnoj dužini trajanja, dok se ne postigne stabilizacija uz pomoć medikamentozne terapije i ne prestane potreba za ventilatornom potporom. Zbog toga se saradnja bolesnika tokom primene NIV-a pokazala kao validan prediktivni faktor ishoda lečenja u studijama Benhamou-a i saradnika [154], potom Ambrosina i saradnika [78], kao i u istraživanju Carlucci-ja i saradnika.[135] U kliničkom istraživanju Soo Hoo-a i saradnika u kom je neinvazivna ventilacija primenjivana preko nazalne maske, pokazalo se i da je veći stepen gubitka vazduha na nivou maske takođe korelirao sa većom verovatnoćom neupešnog ishoda lečenja.[130] Iz navedenog proizilazi da saradnja bolesnika prilikom primene neinvazivne ventilacije uveliko zavisi od dva faktora – interakcije sa ordinirajućim medicinskim osobljem i adekvatnog objašnjenja neophodnosti primene ove procedure, ali i od tipa interfejsa koji se koristi kod bolesnika. Komfor bolesnika zavisi od adekvatnosti primenjenog interfejsa, a adekvatnost se procenjuje za svakog bolesnika ponaosob, u zavisnosti od veličine i konfiguracije njegovih odnosno njenih facijalnih struktura, potom raspoloživih maski, ali i načina na koji bolesnik diše (na nos, na usta ili kroz napućene usne, kao što može biti slučaj kod bolesnika sa dominantnim emfizemom). Najčešće se koriste: oronazalna maska, naročito u prvih 24 časa, maska za celo

lice, nazalna maska i šlemovi.[137] U studiji Kwok-a i saradnika pokazalo se da su oronazalne maske najoptimalniji vid interfejsa u akutnim kliničkim situacijama, s obzirom na veliki broj bolesnika koji dišu na usta.[169] U studiji Navalesi-ja i saradnika upoređivana su tri tipa interfejsa i na njihovom uzorku se pokazalo da nije bilo razlike u kontrolnim parametrima gasne razmene u odnosu na to da li su bolesnici koristili nazalne, oronazalne ili maske za celo lice.[170] U studiji Girault-a i saradnika iz 2009. godine u koju su bili uključeni samo bolesnici sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća, dobijeni su slični rezultati, ali se ispostavilo da su bolesnici sa klaustrofobijom kao i oni sa produktivnim kašljem preferirali upotrebu nazalnih maski.[133] Hilbert i saradnici predlažu da se u slučaju loše tolerancije/saradnje primeni strategija rotacije različitih tipova interfejsa.[171]

Mesto primene neinvazivne ventilacije razmatrano je u više studija kao faktor koji može značajno da utiče na ishod lečenja. Još uvek postoje podeljena mišljenja o bezbednosti i efikasnosti primene neinvazivne ventilacije van posvećenih respiratornih jedinica, odnosno odeljenja poluintenzivne i intenzivne nege. Neinvazivna ventilacija primenjena je u našem istraživanju na opštim odeljenjima i na Odeljenju poluintenzivne nege. Ukupno 146 bolesnika (58.4%) zbrinjavano je na Odeljenju za poluintenzivnu negu, dok je kod 104 bolesnika (41,6%) neinvazivna ventilacija primenjena na opštem odeljenju. Statistički značajno više pacijenata sa uspešnim ishodom primene neinvazivne ventilacije je zbrinjavano na Odeljenju za poluintenzivnu negu. Jedinice intenzivne nege su najbolje mesto za bezbednu i adekvatnu primenu neinvazivne ventilacije, a i većina kontrolisanih randomiziranih studija o efikasnosti NIV-a radjena je upravo u ovakvim uslovima. Međutim, s obzirom na gotovo stalnu popunjenost kapaciteta, pitanje je kako odlučiti koji bolesnici mogu da se bezbedno ventiliraju van ovakvog okruženja. Ovde su kao optimalno rešenje predložena odeljenja poluintenzivne nege. Većina ovakvih odeljenja obezbeđuje potreban monitoring ovih bolesnika uz mogućnost invazivnog merenja arterijskog i centralnog venskog pritiska.[113] U studiji italijanske grupe autora učestvovalo je 756 bolesnika kojima je pružena ventilatorna potpora u okruženju poluintenzivnih jedinica. Neinvazivna ventilacija primenjena je kod bolesnika sa različitim indikacijama (pri čemu su dve trećine bolesnika imali egzacerbaciju HOBP-a), sa uspehom od 74%, pri čemu autori zaključuju da je upravo odeljenje poluintenzivne nege ili, kako ga oni nazivaju, odeljenje respiratorne nege, optimalno okruženje za primenu neinvazivne ventilacije.[172] Međutim, mnoge bolnice nemaju ovakva odeljenja, te se NIV



primenjuje ili u jedinicama intenzivne nege ili na opštem odeljenju. U randomiziranoj kontrolisanoj studiji Planta i saradnika, pokazano je, ipak, da se uz primenu odgovarajućih standardizovanih protokola i adekvatno obučenog osoblja, neinvazivna ventilacija može uspešno primenjivati i na opštim odeljenjima. Autori napominju da je neophodna oprezna interpretacija rezultata studije u odnosu na podgrupu bolesnika čiji je pH arterijske krvi bio ispod 7.30, pošto u ovoj grupi bolesnika nije bilo značajne redukcije mortaliteta u odnosu na kontrolnu grupu, što sugeriše da bi ovakvi bolesnici verovatno imali bolji ishod da su zbrinjavani na odeljenjima sa višim nivoom nege.[124]

U studiji kanadske grupe autora pokazano je da se u njihovim bolnicama u jedne trećine bolesnika NIV započinje već u Urgentnom prijemnom odeljenju, a podjednak broj bolesnika se zbrinjava u jedinicama intenzivne nege i na odeljenjima poluintenzivne nege.[173] Slični su rezultati istraživanja Burns-a i autora, u koje je, pored kanadskih, bilo uključeno i nekoliko američkih bolnica.[174] Maheshwari i saradnici su beležili podatke o lokaciji primene neinvazivne ventilacije u bolnicama u Masačusetsu, gde je polovina epizoda primene neinvazivne ventilacije otpočela u jedinicama intenzivne nege, četvrtina na opštim odeljenjima i četvrtina na urgentnim prijemnim odeljenjima, što samo oslikava činjenicu da zdravstvene ustanove u ovoj regiji ne raspolažu odeljenjima poluintenzivne nege. Stoga je u Opštoj bolnici Masačusets napravljena lista riziko-faktora za neuspešnu primenu neinvazivne ventilacije, koja se primenjuje kako bi se pravilno identifikovali bolesnici koji ne mogu biti ventilirani na opštem odeljenju.[175] Zanimljivi su i rezultati pilot studije Cabrini-ja i koautora koji su predložili da primena neinvazivne ventilacije van posvećenih respiratornih jedinica bude sprovedena isključivo pod nadzorom specijalno oformljenih timova unutar svake bolnice – u ovoj studiji procenat uspešne primene neinvazivne ventilacije bio je 77%.[176]

Prospektivna studija Schettina i saradnika sa 449 bolesnika koji su tretirani neinvazivnom ventilacijom u njihovoj bolnici je pokazala da je kod jedne petine bolesnika NIV započet na Urgentnom prijemu, kod polovine bolesnika u Jedinici intenzivne nege, a kod jedne trećine procedura je započeta na opštem odeljenju. Ono što je interesantno je da su bolesnici kod kojih je neinvazivna ventilacija započeta odmah u Urgentnom prijemu imali najbolji ishod lečenja, što bi moglo da govori u prilog koristi od što ranije upotrebe

nenivazivne ventilacije. Međutim, Schettino i saradnici pretpostavljaju da su se stope intubacije i mortaliteta pre svega razlikovale u odnosu na uzrok respiratorne insuficijencije, ali i na težinu kliničke slike bolesnika, na osnovu koje su se ordinarijusi i opredeljivali za mesto zbrinjavanja pojedinačnih bolesnika.[177] U većini navedenih studija ispostavilo se da se na opštim odeljenjima primenjuje NIV kod jedne petine do jedne trećine bolesnika, ali su kriterijumi za identifikaciju bolesnika koji se bezbedno mogu ventilirati na opštem odeljenju različiti. Dok Plant predlaže pomenutu graničnu vrednost pH od 7.30 [124], Schettino i kolege navode da nemaju jasno definisane apsolutne kriterijume u odnosu na pH, već se oslanjaju na inicijalnu individualnu kliničku procenu koja uveliko zavisi od odgovora na pitanje da li bi bolesnik mogao da diše spontano, bez ventilatorne potpore, u trajanju od najmanje sat vremena.[177]

Bez obzira na mesto gde će se primeniti NIV, bitno je obezbediti adekvatan monitoring, a on pre svega podrazumeva: česte provere adekvatnosti interfejsa i tolerancije primene NIV-a, potom notiranje potencijalnih znakova asinhronije između bolesnika i ventilatora, gubitka vazduha na nivou maske, praćenje vitalnih parametara, procenu upotrebe pomoćnih respiratornih mišića, procenu adekvatnosti postignutog disajnog volumena, kontinuirano merenje SpO<sub>2</sub>, te kontrolu gasnih analiza arterijske krvi 1 - 2 sata nakon započinjanja NIV-a, a potom prema kliničkoj proceni.[113] Pored tehničkih uslova, neophodni su iskustvo i obučenosť osoblja pod čijim nadzorom se sprovodi neinvazivna ventilacija. U italijanskoj studiji Carlucci-ja i saradnika praćeni su ishodi lećenja tokom osmogodišnjeg perioda, uz zaključak da je procenat uspešnosti primene neinvazivne ventilacije tokom posmatranog perioda bio konstantan, iako su svake godine NIV primenjivali kod bolesnika sa sve težom kliničkom slikom i većim stepenom respiratorne acidoze. Analizom podgrupe bolesnika sa pH vrednošću arterijske krvi ispod 7.25, ispostavilo se da su šanse ovih bolesnika za preživljavanje tokom poslednje četiri godine bile čak trostruko veće nego u prve četiri godine. Carlucci i saradnici zaključuju da se vremenom, kako iskustvo ordinirajućeg osoblja i njihova veština u primeni procedure rastu, može održavati visok nivo uspešnosti primene NIV-a, uz regrutovanje bolesnika sa sve težom kliničkom slikom.[135] Francuska grupa autora na čelu sa Girou-om je zabeležila da je tokom sedmogodišnjeg perioda u posmatranoj Jedinici intenzivne nege upotreba neinvazivne ventilacije porasla sa 20% na 80%, pri čemu se tokom istog perioda incidenca sa ventilatorom povezane

pneumonije smanjila sa 20% na 8%, uz odgovarajući pad mortaliteta. Girou i saradnici objasnili su ove rezultate rastućim samopouzdanjem i veštinom osoblja u primeni sada rutinske metode lečenja. [178]

Nakon svega navedenog, da se zaključiti da bi teško bilo dati adekvatne opšte smernice za optimalno okruženje za primenu neinvazivne ventilacije. Brojni pokušaji identifikacije univerzalnih prediktora neuspešnog ishoda NIV-a upravo su i imali za cilj prepoznavanje bolesnika koji bi morali da se ventiliraju u posvećenim respiratornim jedinicama. Uputno bi bilo formirati interne preporuke za svaku bolnicu ponaosob, u kojoj će se uzeti u obzir interni tehnički i ljudski resursi, koji će dalje opredeliti adekvatno okruženje za primenu NIV-a kod svakog individualnog bolesnika.

U našoj potrazi za ranim prediktorima neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije koji bi pomogli da se stratifikuju bolesnici sa različitim stepenom rizika, sve gore navedene varijable analizirane su univarijantnom logističkom regresijom. Statističku značajnost, kao što je napred navedeno, pokazalo je sledećih devet varijabli: Charlson-ov indeks, vreme proteklo od početka hospitalizacije do započinjanja neinvazivne ventilacije, prisustvo konsolidacija u 2 ili više kvadranta, prisustvo tahikardije, vrednost  $GCS \leq 11$ , ukupna vrednost MEWS skora, inicijalna pH vrednost arterijske krvi, saradnja bolesnika, te mesto primene neinvazivne ventilacije.

Potom su obeležja za koja je univarijantnom logističkom regresijom demonstrirana statistička značajnost, analizirana dalje uz pomoć multivarijantne logističke regresije, kako u cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja i isključivanja obeležja koja su zavisna od drugih, tako i u cilju generisanja adekvatnih statističkih modela. Multivarijantna analiza je sprovedena kako bi se ocenio nezavisan uticaj faktora na verovatnoću neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije. Pokazalo se da su statistički značajni nezavisni prediktori neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije Charlson-ov indeks, MEWS skor, pH vrednost arterijske krvi pre započinjanja neinvazivne ventilacije i saradnja bolesnika pri primeni NIV-a.

Kao najefikasniji prediktor neuspešnog ishoda NIV-a pokazao se MEWS skor. Porastom MEWS skora za 1 bod verovatnoća neuspešnog ishoda raste za 1.4 puta. Ovo je, prema dostupnim bazama podataka, jedina studija u kojoj je procenjivan prognostički značaj

modifikovanog ranoupozoravajućeg bodovnog sistema kod bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća kod kojih je primenjena NIV. U studiji Mydina i saradnika ispitivan je srodan skor pod nazivom EWS (Early Warning Score), koji se takođe pokazao statistički značajan u univarijantnoj analizi, ali nije potvrđen kao nezavisan prediktor neuspeha multivarijantnom logističkom regresijom.[129] Zaključujemo da je MEWS skor višestruko koristan i jednostavan klinički skor koji svoju upotrebu vrednost može da demonstrira kako prilikom ranog prepoznavanja kliničkog pogoršanja kod bolesnika, tako i u stratifikaciji bolesnika u odnosu na rizik od neuspešnog ishoda lečenja.

Sledeći nezavisan prediktor ishoda bio je Charlson-ov indeks. Verovatnoća neuspešnog ishoda NIV-a rasla je sa porastom Charlson-a za 1 bod oko 1.2 puta. Iako jedan od najstarijih skorova za procenjivanje komorbiditeta, u studijama iz oblasti egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća je retko korišten. Mi nalazimo da je višestruko koristan, tim pre što ne zahteva dodatno vreme pri prijemu akutno obolelih – podaci iz redovne anamneze su sasvim dovoljni za izračunavanje vrednosti ovog skora. Što bolesnik ima više ozbiljnih komorbiditeta, to su šanse za uspešan ishod lečenja manje, te se preporučuje da se ovakvi bolesnici zbrinjavaju na odeljenjima sa višim stepenom nege.

Nadalje, pokazalo se da se porastom vrednosti inicijalnog pH arterijske krvi smanjuje verovatnoća neuspešnog NIV-a za 0.64 puta. Kao što je napred već navedeno, ovo je parametar koji se u ubedljivo najviše studija pokazao kao nezavisan prediktor ishoda lečenja teške egzacerbacije hronične opstruktivne bolesti pluća. Doduše, u većem broju studija kao prediktor ishoda uzima se ne samo inicijalni pH već i pH u kontrolnim gasnim analizama arterijske krvi, što u našoj studiji nije bio slučaj. Razlog za ovo razmimoilaženje može biti u vremenu kada su rađene kontrolne gasne analize, koje je kraće nego u većini citiranih studija.

Naposletku, porastom stepena saradnje bolesnika tokom primene neinvazivne ventilacije smanjuje se verovatnoća neuspešnog ishoda NIV za 0.23 puta. Procedura po svojoj definiciji zahteva saradnju bolesnika, a ukoliko ista nije adekvatna, mogu da se jave ili pogoršaju problemi u vidu gubitka vazduha na nivou maske, te asinhronije između bolesnika i ventilatora, što naravno smanjuje šanse za uspešnu primenu neinvazivne ventilacije.

Daljom statističkom obradom je dobijena jednačina koja izračunava verovatnoću pojave neuspešnog ishoda neinvazivne ventilacije na osnovu predloženog multivarijantnog regresionog modela, i ona glasi: verovatnoća neuspešnog NIV =  $25,272 + 0,220 \cdot \text{Charlson} + 0,332 \cdot \text{MEWS} - 1,469 \cdot \text{saradnja} - 0,444 \cdot \text{pH}$ . Predložena je optimalna cut-off vrednost od 18.72, pri čemu je senzitivnost za ovaj prag vrednosti 69%, a specifičnost 88%. Jasno je da bi se ovaj matematički zahtevniji model teško mogao rutinski primenjivati u svakodnevnoj preopterećenij kliničkoj praksi. Stoga su određene granične vrednosti za pojedinačne nezavisne faktore rizika od neuspešnog ishoda, uprkos nesavršenosti u pogledu senzitivnosti i specifičnosti, i one za četiri navedena parametra iznose: >6 bodova za Charlson-ov indeks, >4 boda za MEWS skor, <7.29 za inicijalnu vrednost pH arterijske krvi, <4 boda za stepen saradnje bolesnika.

Nakon gotovo dve decenije pokušaja da se identifikuju prediktori ishoda neinvazivne ventilacije, u januaru 2016. godine objavljeni su rezultati velike studije sprovedene u frankofonim jedinicama intenzivne nege u Francuskoj i Belgiji. U studiju su bili uključeni bolesnici sa respiratornom insuficijencijom heterogene etiologije koji su zahtevali kako invazivnu tako i neinvazivnu ventilatornu potporu, pri čemu su upoređivani nalazi sprovedenih revizija iz svih uključenih centara u tri vremena – tokom 1997.godine, 2002. i 2011. godine. U odnosu na ishod primene neinvazivne ventilacije, multivarijantnom logističkom regresijom se izdvojilo šest nezavisnih prediktora. Tri faktora su poboljšavala šanse za uspešan ishod: primena neinvazivne ventilacije tokom 2011. godine (u odnosu na prethodne periode), veći PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnos i dobra saradnja bolesnika. Tri faktora su bila povezana sa rizikom od neuspeha: visok SAPS II skor, veliki gubitak vazduha na nivou maske i novonastala akutna respiratorna insuficijencija.[179] Ovi rezultati su većim delom saglasni sa rezultatima našeg istraživanja, u smislu da se sa porastom iskustva i veštine osoblja uvećavaju šanse za uspešan ishod, što vredi i za saradnju bolesnika. Rezultati koji se odnose na PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> odnos se razmoimolaze, ali postoji objašnjenje – u našoj studiji su učestvovali samo bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, dok su u citiranoj studiji u velikoj meri uključeni bolesnici sa akutnom hipoksemijskom respiratornom insuficijencijom. Nadalje, u našoj studiji se MEWS pokazao kao nezavisan prediktor rizika, što je uporedivo sa visokim SAPS II skorom, kao markerom težine kliničke slike.

U zaključku možemo reći da postoji više prediktora neuspešnog ishoda primene neinvazivne ventilacije u egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća. Iako je neinvazivna ventilacija neophodna terapijska opcija kod bolesnika sa respiratornom acidozom, među bolesnicima inicijalno treba na osnovu Charlson-ovog indeksa i MEWS-ovog skora, te početne vrednosti pH arterijske krvi i stepena saradnje, prepoznati one sa višim stepenom rizika od neuspeha procedure. Ove bolesnike treba zbrinjavati na odeljenjima poluintenzivne ili intenzivne nege, u zavisnosti od unutrašnje organizacije svake bolnice. Bolesnike visokog rizika svakako treba smestiti u okruženje gde će rani znaci neuspeha neinvazivne ventilacije biti pravovremeno prepoznati, a endotrahealna intubacija brzo izvodiva. Ukoliko kapaciteti to ne dozvoljavaju i bolesnici moraju da se zbrinjavaju na opštim odeljenjima, savetuje se da se neinvazivna ventilacija na opštim odeljenjima primenjuje kod bolesnika nižeg stepena rizika, prema jasno definisanom internom protokolu bolnice, a pod nadzorom iskusne ekipe obučene u primeni procedure.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Parametri koji koreliraju sa neuspešnim ishodom primene neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) kod bolesnika sa teškom egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) definisane prisutvom globalne respiratorne insuficijencije i respiratorne acidoze su: Charlson-ov indeks, vreme proteklo od početka hospitalizacije do započinjanja neinvazivne ventilacije, prisustvo konsolidacija u 2 ili više kvadranta na radiogramu grudnog koša, prisustvo tahikardije, vrednost  $GCS \leq 11$ , vrednost MEWS skora, inicijalna pH vrednost arterijske krvi, stepen saradnje bolesnika, te mesto primene neinvazivne ventilacije.
2. U prognostičkom modelu za neuspešan ishod lečenja bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća neinvazivnom mehaničkom ventilacijom kao nezavisni prediktori ishoda izdvojili su se: Charlson-ov indeks, MEWS skor, inicijalna pH vrednost arterijske krvi i saradnja bolesnika.
3. Bolesnici sa visokim vrednostima Charlson-ovog indeksa (preko 6 bodova) i MEWS-ovog skora (preko 4 boda), te niskom inicijalnom pH vrednošću arterijske krvi (ispod 7,29) i niskim stepenom saradnje (manjim od 4) su bolesnici koji imaju povišen stepen rizika za neuspešan ishod primene neinvazivne ventilacije.
4. Bolesnici visokog stepena rizika treba da se zbrinjavaju i neinvazivno ventiliraju na Odeljenju poluintenzivne nege ili u Jedinici intenzivne nege, dok se bolesnici sa manjim stepenom rizika mogu inicijalno neinvazivno ventilirati i na opštim odeljenjima.

## 8. LITERATURA

1. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1056–1065.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop Report, Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated Sep. 2005. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2005. Available from: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932–946.
4. Fishman AP. One Hundred Years of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:941–948.
5. Laennec RTH. A treatise on the diseases of the chest. New York: Hafner Publishing; 1962.
6. Petty TL. John Hutchinson's mysterious machine revisited. *Chest.* 2002; 121:219S–223S.
7. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wootliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction: a clinic-pathological study of patients in London and Chicago. *Lancet.* 1966;16: 830–835.
8. Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* New York: McGraw Hill; 2008. p1635-1643.
9. Ivković-Lazar T, Kovač T, Lepšanović L, Pejin D, Popović K, Tabori Đ, Tepavčević P, Trifunović S, Živanović M. *Praktikum fizičke dijagnostike sa osnovama interne propedeutike.* Novi Sad; 2001.
10. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:S77–S121.
11. American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. 2004. Available at:



[www.thoracic.org/adobe/statements/copdexecsum.pdf](http://www.thoracic.org/adobe/statements/copdexecsum.pdf) and  
[www.ersnet.org/ers/default.aspx?id\\_dossier-27541&id\\_fiche-159249&id\\_langue-3](http://www.ersnet.org/ers/default.aspx?id_dossier-27541&id_fiche-159249&id_langue-3).

12. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 598–604.
13. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*. 2013; 41(6):1252-6.
14. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128–1138.
15. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med*. 2011; 19: 7–12.
16. Hardin M, Silverman EK, Barr RG. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res*. 2011; 12: 127.
17. MeiLan KH. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including emphysema (Beyond the Basics). Up To Date, Inc, Last update Aug 1, 2015.
18. Xu F, Yin X, Zhang M, Shen H, Lu L, Xu Y. Prevalence of physician diagnosed COPD and its association with smoking among urban and rural residents in regional mainland China. *Chest* 2005;128:2818–2823.
19. Kim DS, Kim YS, Jung KS, Chang JH, Lim CM, Lee JH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:842–847.
20. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875– 1881.
21. Fiore MC. Treating tobacco use and dependence, clinical practice guidelines. Rockville, MD: U.S:Department of Health and Humane Services. Public Health Service, June 2000.
22. US Department of Health and Human Services (USDHHS). Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. 1964. DHEW Publication No. [PHS] 1103.

23. Samet JM. Longitudinal studies of active and passive smoking. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;154(6 Supp S): S257-S265.
24. Fleiss JL, Gross AJ. Meta-analysis in epidemiology, with special reference to studies of the association between exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer: a critique. *J Clin Epidemiol* 1991;44(2):127-39.
25. Molino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004;125:1929–1940.
26. Chappell S, Daly L, Morgan K, Guetta Baranes T, Roca J, Rabinovich R, et al. Cryptic haplotypes of SERPINA1 confer susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mutat* 2006;27:103–109.
27. Jongepier H, Boezen HM, Dijkstra A, Howard TD, Vonk JM, Koppelman GH, et al. Polymorphisms of the ADAM33 gene are associated with accelerated lung function decline in asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:757–760.
28. van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Schouten JP, Boezen HM. A disintegrin and metalloprotease 33 polymorphisms and lung function decline in the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:329–333.
29. Taggart CC, Greene CM, Carroll TP, O'Neill SJ, McElvaney NG. Elastolytic proteases: inflammation resolution and dysregulation in chronic infective lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171: 1070–1076.
30. Kelleher CM, Silverman EK, Broekelmann T, Litonjua AA, Hernandez M, Sylvia JS, et al. A functional mutation in the terminal exon of elastin in severe, early onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:355–362.
31. Takabatake N, Sata M, Inoue S, Shibata Y, Abe S, Wada T, et al. A novel polymorphism in secretory phospholipase A2-IIID is associated with body weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1097–1104.
32. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645–2653.
33. Ricciardolo FL, Caramori G, Ito K, Capelli A, Brun P, Abatangelo G, et al. Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1028–1035.

34. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2: 50–60.
35. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Britton JR, Cassano PA. The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:966–971.
36. Santus P, Sola A, Carlucci P, Fumagalli F, Di Gennaro A, Mondoni M, et al. Lipid peroxidation and 5-lipoxygenase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:838–843.
37. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552–1560.
38. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709–721.
39. Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, Mitchell JD, Cosgrove GP, Brown KK, et al. Oligoclonal CD4T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:590–596.
40. Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, Lesman-Leegte IG, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 2005;26: 835–845.
41. Murakami S, Nagaya N, Itoh T, Iwase T, Fujisato T, Nishioka K, et al. Adrenomedullin regenerates alveoli and vasculature in elastase-induced pulmonary emphysema in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:581–589.
42. Harkness LM, Kanabar V, Sharma HS, et al. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29:144.
43. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011; 155:179.
44. Simel D, Rennie D. The rational clinical examination: Evidence-based clinical diagnosis, McGraw Hill. (Ed), New York 2008.

45. Dujmović F, Stošić Z, Đerić M. Praktikum iz patološke fiziologije. Novi Sad; 2012.
46. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:818.
47. Modrykamien AM, Gudavalli R, McCarthy K, et al. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop: a comparison of quantitative and visual inspection criteria. *Respir Care* 2009; 54:474.
48. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):319-38.
49. Smith BM, Austin JH, Newell JD Jr. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. *Am J Med* 2014; 127:94.e7.
50. Rennard S, Thomashow B, Crapo J. Introducing the COPD Foundation Guide for Diagnosis and Management of COPD, recommendations of the COPD Foundation. *COPD* 2013; 10:378-388.
51. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD 2016. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (Accessed on January 21, 2016).
52. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147:633.
53. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Graham P, Bersten AD. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367(9517):1155-63.
54. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:975.
55. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005.

56. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129:509.
57. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775.
58. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD006829.
59. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139:505.
60. Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. *Respir Med* 2012; 106:257.
61. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385:857.
62. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotypes. *Thorax* 2011; 66: 430–437.
63. Kim V, Criner GJ, Abdallah HY, Gaughan JP, Furukawa S, Solomides CC. Small airway morphometry and improvement in pulmonary function after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:40–47.
64. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523.
65. Ford ES, Croft JB, Mannino DM. COPD surveillance--United States, 1999-2011. *Chest* 2013; 144:284.
66. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. 2001; 119:1190-1209.
67. British Thoracic Society Standards of Care Committee BTS Guideline: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57: 192-211.

68. Keenan S, Sinuff T, Burns K. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183:E195–E214.
69. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 185–89.
70. Kallet RH, Diaz JV. The Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation. *Respir Care* 2009;102-115.
71. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 170–77.
72. Nava S, Ceriana P. Causes of Failure of Noninvasive Mechanical Ventilation. *Respir Care* 2004;49(3):295–303.
73. Pierson D. Invasive mechanical ventilation. In Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. *Clinical respiratory medicine*. London/Philadelphia, Saunders, 2nd edition, 2004:189-209.
74. Gali B, Goyal DG. Positive pressure mechanical ventilation. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:453–473.
75. Chiumello D, Pelosi P, Calvi E, et al. Different modes of assisted ventilation in patients with acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2002;20:925–933.
76. Calfee CS, Matthay MA. Recent advances in mechanical ventilation. *Am J Med* 2005;118:584–591.
77. Carlucci A, Richard J-C, Wysocki M. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiological survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:874–80.
78. Ambrosino N, Vaghegini G. Non-invasive ventilation in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):471-6.
79. Calverley PMA. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22:26–30s.

80. Vitacca M, Clini E, Pagani M, et al. Physiologic effects of early administered mask PAV (Proportional Assist Ventilation) in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2000;28:1791–6.
81. Ambrosino N, Rossi A. Proportional assist ventilation (PAV): a significant advance or a futile struggle between logic and practice? *Thorax*. 2002;57:272–6.
82. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323(22):1523-1530.
83. Elliott MW, Aquilina R, Green M, Moxham J, Simonds AK. A comparison of different modes of noninvasive ventilatory support: effects on ventilation and inspiratory muscle effort. *Anaesthesia* 1994; 49(4):279-283.
84. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, Rossi A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5): 1069-1076.
85. Girault C, Richard J-C, Chevron V, Tamion F, Pasquis P, Leroy J, Bonmarchand G. Comparative physiologic effects of noninvasive assist-control and pressure support ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1997;111(6):1639-1648.
86. Polese G, Vitacca M, Bianchi L, Rossi A, Ambrosino N. Nasal proportional assist ventilation unloads the inspiratory muscles of stable patients with hypercapnia due to COPD. *Eur Respir J* 2000; 16(3):491-498.
87. Vanpee D, El Kawand C, Rousseau L, Jamart J, Delaunois L. Effects of nasal pressure support on ventilation and inspiratory work in normocapnic and hypercapnic patients with stable COPD. *Chest* 2002; 122(1):75-83.
88. Porta R, Appendini L, Vitacca M, Bianchi L, Donner CF, Poggi R, Ambrosino N. Mask proportional assist vs. pressure support ventilation in patients in clinically stable condition with chronic ventilatory failure. *Chest* 2002;122(2):479-488.
89. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Jordan AS, Bersten AD, McEvoy RD. Effect of CPAP on intrinsic PEEP, inspiratory effort, and lung volume in severe stable COPD. *Thorax* 2002;57(6):533-539.

90. Vitacca M, Lanini B, Nava S, Barbano L, Porta R, Clini E, Ambrosino N. Inspiratory muscle workload due to dynamic intrinsic PEEP in stable COPD patients: effects of two different settings of noninvasive pressure-support ventilation. *Monaldi Arch* 2004;61(2):8185.
91. Poggi R, Appendini L, Polese G, Colombo R, Donner CF, Rossi A. Noninvasive proportional assist ventilation and pressure support ventilation during arm elevation in patients with chronic respiratory failure: a preliminary, physiologic study. *Respir Med* 2006;100(6): 972-979.
92. Wysocki M, Richard JC, Meshaka P. Noninvasive proportional assist ventilation compared with noninvasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2002;30(2): 323-329.
93. Lellouche F, Maggiore SM, Deye N, Taille S, Pigeot J, Harf A, Brochard L. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2002; 28(11):1582-1589.
94. Chiumello D, Pelosi P, Carlesso E, Severgnini P, Aspeso M, Gamberoni C, et al. Noninvasive positive pressure ventilation delivered by helmet vs. standard face mask. *Intensive Care Med* 2003;29(10): 1671-1679.
95. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1112-1118.
96. Waldhorn RE. Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest* 1992;101(2):516-521.
97. deLucas P, Tarancon C, Puente L, Rodriguez C, Tatay E, Monturiol JM. Nasal continuous positive airway pressure in patients with COPD in acute respiratory failure. *Chest* 1993;104(6):1694-1697.
98. 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):1799-1806.
99. Dolmage TE, Goldstein RS. Proportional assist ventilation and exercise tolerance in subjects with COPD. *Chest* 1997;111(4):948-954.



100. Bianchi L, Foglio K, Pagani M, Vitacca M, Rossi A, Ambrosino N. Effects of proportional assist ventilation on exercise tolerance in COPD patients with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1998;11(13): 422-427.
101. Thys F, Roeseler J, Reynaert M, Liistro G, Rodenstein DO. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2002;20(3):545-555.
102. Carrey Z, Gottfried SB, Levy RD. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest* 1990;97(1):150-158.
103. Nava S, Ambrosino N, Rubini F, Fracchia C, Rampulla C, Torri G, Calderini E. Effect of nasal pressure support ventilation and external PEEP on diaphragmatic activity in patients with severe stable COPD. *Chest* 1993;103(1):143-150.
104. Renston JP, DiMarco AF, Supinski GS. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest* 1994;105(4):1053-1060.
105. Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, Vianello A, Barbano L, Porta R, Clini E. Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation. *Chest* 2004; 126(3):851-859.
106. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 1995;21(11):871-879.
107. Jubran A, van de Graaff W, Tobin MJ. Variability of patient-ventilator interaction with pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(1):129-136.
108. Farbray B, Guttman J, Eberhard L, Bauer T, Haberthur C, Wolff G. An analysis of desynchronization between the spontaneous breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest* 1995; 107(5):1387-1394.
109. Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, Bianchi L, Porta R, Clini E, Ambrosino N. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. *Chest* 2000;118(5):1286-1293.

110. Prinianakis G, Delmastro M, Carlucci A, Ceriana P, Nava S. Effect of varying the pressurization rate during noninvasive pressure support ventilation. *Eur Respir J* 2004;23(2):314-320.
111. Diaz O, Iglesia R, Ferrer M, Zavala E, Santos C, Wagner PD, et al. Effects of noninvasive ventilation on pulmonary gas exchange and hemodynamics during acute hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(6):1840-1845.
112. Buda AJ, Pinsky MR, Ingeis NB, Daughters GJ, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979;301(9):453-459.
113. Royal College of Physicians, British Thoracic Society, Intensive Care Society. Chronic obstructive pulmonary disease: non-invasive ventilation and biphasic positive airways pressure in the management of patients with acute type 2 respiratory failure. Concise guidance to good practice. No 11. London: Royal College of Physicians, 2008. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/brochure.aspx?e¼258>.
114. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2014;108:329–337.
115. Murphy PB, Brignall K, Moxham J, Polkey MI, Davidson AC, Hart N. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:811–818.
116. Conti G, Antonelli M, Navalesi P. 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;28:1701-1707.
117. Matic I, Sakic-Zdravcevic K, Jurjevic M. Comparison of invasive and noninvasive mechanical ventilation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomized prospective study. *Period Biol* 2007;109:137-45.

118. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341:1555–1557.
119. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-822.
120. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
121. Angus RM, Ahmed MM, Fenwick LJ. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:1048-50.
122. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636-42.
123. Avdeev SN, Tret'iakov AV, Grigor'iants RA. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol* 1998;(3):45-51. Russian.
124. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1931-5.
125. Liao X, Li Q, Lin K. Non-invasive positive pressure ventilation for early treatment of respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a random controlled trial. *Acta Acad Med Mil Tert* 2004;26:739-741.
126. del Castillo D, Barrot E, Laserna E. Ventilación no invasiva por soporte de presión en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en insuficiencia respiratoria aguda hipercapnica ingresados en una unidad de hospitalización convencional de neumología. *Med Clin (Barc)* 2003;120:647-51.
127. Collaborative Research Group of Noninvasive Mechanical Ventilation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Early use of non-invasive positive pressure

- ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:2034-40.
128. Dhamija A, Tyagi P, Caroli R. Noninvasive ventilation in mild to moderate cases of respiratory failure due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Saudi Med J* 2005; 26:887-90.
129. Mydin HH, Murphy S, Clague H, Sridharan K, Taylor IK. Anemia and performance status as prognostic markers in acute hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013, 8:151–157.
130. Soo Hoo GW, Santiago S, Williams AJ. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit Care Med*. 1994;22:1253–1261.
131. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998;114:1636–42.
132. Anton A, Guell R, Gomez J. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest*. 2000;117:828–33.
133. Girault C, Briel A, Hellot M-F, et al. Noninvasive mechanical ventilation in clinical practice: A 2-year experience in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003;31:552–9.
134. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, 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):152-159.
135. Carlucci A, Richard J-C, Wysocki M, Lepage E, Brochard L. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiological survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:874–80.
136. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender Bias in the Diagnosis of COPD. *CHEST*. 2001;119-20.

137. Nava S, Ceriana P. Causes of failure of non-invasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2004;49:295–303.
138. Confalonieri M, Garuti M, Cattaruzza MS. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2005;25:348–55.
139. Moretti M, Cilione C, Tampieri A. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax* 2000; 55:819–25.
140. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006;32:1756–1765
141. Miller D, Fraser K, Murray I, Thain G, Currie GP. Predicting survival following non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2012;66(5):434-7.
142. Nava S, Grassi M, Fanfulla F, Domenighetti G, Carlucci A, Perren A, et al. Non-invasive ventilation in elderly patients with acute hypercapnic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2011 Jul;40(4):444-50.
143. Chung LP, Winship P, Phung S, Lake F, Waterer G. Five-year outcome in COPD patients after their first episode of acute exacerbation treated with non-invasive ventilation. *Respirology*. 2010;15:1084–1091.
144. Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27:812–821.
145. Phua J, Kong K, Lee KH. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med*. 2005;31:533–9.
146. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):458-66.
147. Vargas F, Bui HN, Boyer A, Salmi LR, Gbikpi-Benissan G, Guenard H, et al. Intrapulmonary percussive ventilation in acute exacerbations of COPD patients with mild respiratory acidosis: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005, 9:R382-R389.

148. Antonaglia V, Lucangelo U, Zin WA, Peratoner A, De Simoni L, Capitano G, et al. Intrapulmonary percussive ventilation improves the outcome of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease using a helmet. *Crit Care Med* 2006, 34:2940–2945.
149. Scala R, Naldi M, Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired-pneumonia. *Crit Care* 2010, 14:R80.
150. Cracco C, Fartoukh M, Prodanovic H, Azoulay E, Chenivresse C, Lorut C, et al. Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2013, 39:45–52.
151. Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ, Pursey NA, Lowe D. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax*. 2011 Jan;66(1):43-8.
152. Schmidt M, Demoule A, Deslandes-Boutmy E, Chaize M, de Miranda S, Bèle N, et al. Intensive care unit admission in chronic obstructive pulmonary disease: patient information and the physician's decision-making process. *Crit Care*. 2014 Jun 4;18(3):R115.
153. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008, 36:2766–2772.
154. Benhamou D, Girault C, Faure C. Nasal mask ventilation in acute respiratory failure: experience in elderly patients. *Chest* 1992;102:912-7.
155. Scala R, Bartolucci S, Naldi M, Rossi M, Elliott MW. Co-morbidity and acute decompensations of COPD requiring non-invasive positive-pressure ventilation. *Intensive Care Med* 2004, 30:1747–1754.
156. Scala R, Nava S, Conti G, Antonelli M, Naldi M, Archinucci I, Coniglio G, Hill NS. Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 2007, 33:2101–2108.

157. Gonzalez Diaz G, Carrillo Alcaraz A, Pardo Talavera JC, Jara Perez P, Esquinas Rodriguez A, Garca Cordoba F, Hill NS: Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005, 127:952–960.
158. Becker HF, Polo O, McNamara SG, Berthon-Jones M, Sullivan CE: Effect of different levels of hyperoxia on breathing in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1996, 81:1683–1690.
159. Patel A, Hassan S, Ullah A, Hamid T, Kirk H. Early triaging using the Modified Early Warning Score (MEWS) and dedicated emergency teams leads to improved clinical outcomes in acute emergencies. *Clin Med (Lond)*. 2015;15Suppl. 3:s3.
160. Nishijima I, Oyadomari S, Maedomari S, Toma R, Igei C, Kobata S, et al. Use of a modified early warning score system to reduce the rate of in-hospital cardiac arrest. *J Intensive Care*. 2016; 9:4-12.
161. Geier F, Popp S, Greve Y, Achterberg A, Glöckner E, Ziegler R, et al. Severity illness scoring systems for early identification and prediction of in-hospital mortality in patients with suspected sepsis presenting to the emergency department. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;125(17-18):508-15.
162. Wang AY, Fang CC, Chen SC, Tsai SH, Kao WF. Periarrest Modified Early Warning Score (MEWS) predicts the outcome of in-hospital cardiac arrest. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(2):76-82.
163. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996, 109:179–193.
164. Thomas A, Beauchamp B, Dyal L, Chakraborty B, Banerjee D, Gallagher E, et al. Association of the length of non-invasive ventilation with arterial bicarbonate level in COPD patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. 2011; 66(4):A176.

165. Antonelli M, Conti G, Esquinas A. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35:18–25.
166. Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, Antonelli M, Valentini I, Melotti RM, et al. Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study. *Minerva Anestesiol* 2012, 78:1333–1340.
167. Razlaf P, Pabst D, Mohr M, Kessler T, Wiewrodt R, Stelljes M, et al. . Non-invasive ventilation in immunosuppressed patients with pneumonia and extrapulmonary sepsis. *Respir Med* 2012, 106:1509–1516.
168. Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012, 38:458–466.
169. Kwok H, McCormack J, Cece R, Houtchens J, Hill NS. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2003;31:468–473.
170. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretto C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med*. 2000;28:1785–1790.
171. Hilbert G, Gruson D, Vargas F. Noninvasive ventilation in immunocompromised patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344:481–487.
172. M Confalonieri, M Gorini, N Ambrosino, C Mollica, A Corrado. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax*. 2001 May; 56(5): 373–378.
173. Paus-Jenssen ES, Reid JK, Cockcroft DW, Laframboise K, Ward HA. The use of noninvasive ventilation in acute respiratory failure at a tertiary care center. *Chest*. 2004;126:165–172.



174. Burns KE, Sinuff T, Adhikari NK, Meade MO, Heels-Ansdell D, Martin CM, et al. Bilevel noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure: survey of Ontario practice. *Crit Care Med.* 2005;33:1477–1483.
175. Maheshwari V, Paioli D, Rothaar R, Hill NS. Utilization of noninvasive ventilation in acute care hospitals: a regional survey. *Chest.* 2006;129:1226–1233.
176. Cabrini L, Idone C, Colombo S, Monti G, Bergonzi PC, Landoni G, et al. Medical emergency team and non-invasive ventilation outside ICU for acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009;35:192–194.
177. Schettino G, Altobelli N, Kacmarek RM. Noninvasive positive-pressure ventilation in acute respiratory failure outside clinical trials: experience at the Massachusetts General Hospital. *Crit Care Med.* 2008;36(2):441-7.
178. Girou E, Schortgen F, Delclaux C. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA.* 2000;284:2361–67.
179. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med.* 2016; 42:82–92.