



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**PREDIKTIVNI FAKTORI ZA NEŽELJENI DOGAĐAJ TOKOM
JEDNOGODIŠNJEG PRAĆENJA PACIJENATA OBOLELIH
OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA**

- Doktorska disertacija -

Mentor: Prof. dr Biljana Zvezdin

Kandidat: Kristina Tot Vereš

Novi Sad, 2017.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Hronična opstruktivna bolest pluća	1
1.1.1. Definicija.....	1
1.1.2. Epidemiologija	1
1.1.3. Faktori rizika	3
1.1.4. Molekularni i celularni mehanizam nastanka bolesti	6
1.1.5. Patofiziološka dešavanja.....	8
1.1.6. Dijagnostički algoritam	11
1.2. Procena obolelog od hronične opstruktivne bolesti pluća	11
1.2.1. Procena opstrukcije	12
1.2.2. Procena simptoma.....	12
1.2.3. Procena rizika od egzacerbacije.....	15
1.2.4. Procena komorbiditeta	15
1.3. Medikamentozni tretman stabilne bolesti	17
1.4. Egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća.....	19
1.4.1. Definicija.....	19
1.4.2. Epidemiologija	19
1.4.3. Uzročni faktori	20
1.4.4. Identifikacija egzacerbacija	20
1.4.5. Podela egzacerbacija prema težini	22
1.4.6. Terapija egzacerbacija	23
2. CILJ RADA.....	25
2.1. Ciljevi istraživanja	25
2.2. Hipoteza istraživanja	25
3. MATERIJAL I METOD.....	26
4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	29
5. REZULTATI	31
5.1. Identifikacija značajnih faktora za neželjeni događaj	38
5.2. Analiza senzitivnosti i specifičnosti identifikovanih faktora za neželjeni događaj.....	51
5.3. Analiza nezavisnih prediktora za neželjeni događaj.....	64

5.4. Validacija modela za neželjeni događaj.....	72
6. DISKUSIJA	74
7. ZAKLJUČCI	88
8. LITERATURA	90
9. SKRAĆENICE.....	107
10. PRILOZI.....	110

UNIVERZITET U NOVOM SADU

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
Autor: AU	Kristina Tot Vereš
Mentor: MN	Prof. dr Biljana Zvezdin redovni profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Prediktivni faktori za neželjeni događaj tokom jednogodišnjeg praćenja pacijenata obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Novi Sad
Godina: GO	2017.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	10 poglavlja, 111 stranica, 9 slika, 27 grafikona, 55 tabela, 196 literaturnih navoda, 2 priloga
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina:	Klinička medicina, pulmologija

ND	
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	hronična opstruktivna bolest pluća; progresija bolesti; prediktivna vrednost testova; mortalitet; smrtni ishod; dispnea; testovi respiratorne funkcije
UDK	UDK broj (UC) 616.24-036.8/-037
Čuva se: ČU	U Biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	Nema
<p>Izvod IZ</p> <p>Hronična opstruktivna bolest pluća je jedna od najčešćih hroničnih bolesti pluća i važan uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu. Egzacerbacije predstavljaju značajan događaj u toku bolesti, jer imaju negativan uticaj na mortalitet, kvalitet života, opadanje plućne funkcije i povećanje troškova lečenja.</p> <p>Cilj rada je utvrditi nezavisne faktore rizika za egzacerbaciju i smrtni ishod tokom jednogodišnjeg praćenja obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća i kreiranje prediktivnog modela za neželjeni događaj.</p> <p>U ispitivanje je uključeno 200 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom hronične opstruktivne bolesti pluća, koji su lečeni prema preporukama smernice Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća. Pacijenti su praćeni godinu dana, evaluirani na kontrolnim pregledima i beležen je broj egzacerbacija na osnovu vanrednih poseta i eventualni smrtni ishod.</p> <p>Statističkom obradom podataka utvrđeni su nezavisni prediktori egzacerbacije (starost > 65 godina, test procene hronične opstruktivne bolesti pluća > 9, modifikovana skala dispneje > 2, saturacija hemoglobina kiseonikom ≤ 93%) i smrtnog ishoda (starost >65 godina, potreba za primenom antiagregacione terapije, brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% vitalnog kapaciteta ≤ 1,16 l, modifikovana skala dispneje >2, puls > 89). Od navedenih nezavisnih faktora su kreirani modeli za predikciju neželjenih događaja. Unutrašnjom validacijom modela dokazana je dobra prediktivna vrednost oba matematička modela, bez statistički značajne razlike opserviranog i očekivanog procenta pojave egzacerbacije i smrtnog ishoda tokom praćenja pacijenata obolelih od HOBP.</p>	

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	14.11.2013. godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: KO	Predsednik 1. _____ Članovi 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____

UNIVERSITY OF NOVI SAD

KEY DOCUMENT INFORMATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monographic publication
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. Thesis
Author: AU	Kristina Tot Vereš
Mentor: MN	M.D., Ph.D. Biljana Zvezdin professor in the Department of Internal Medicine at the Medical Faculty in Novi Sad
Title: TI	Predictive factors for adverse event during the one-year follow-up of patients with chronic obstructive pulmonary disease
Language of text: LT	Serbian / Latin
Language of abstract: LA	Serbian / English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	10 chapters, 111 pages, 9 pictures, 27 graphics, 55 tables, 196 references, 2 annex
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline	Clinical medicine

SD	
Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Disease Progression; Predictive Value of Tests; Mortality; Fatal Outcome; Dyspnea; Respiratory Function Tests
UC	UDK broj (UC) 616.24-036.8/-037
Holding data: HD	The Library of the Medical Faculty in Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Note: N	None
<p>Abstract: AB</p> <p>Chronic obstructive pulmonary disease is one of the most common chronic lung diseases and is an important cause of morbidity and mortality in the world.</p> <p>Exacerbations are an important event in the course of the disease, as they have a negative impact on mortality, quality of life, lung function decline and increased costs of treatment.</p> <p>The aim of study is to identify risk factors for exacerbation or death during the one-year follow-up of patients with chronic obstructive pulmonary disease, and creation of predictive models for exacerbation and mortality during the follow-up period.</p> <p>The study included 200 patients with a confirmed diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease who have had the therapy according to the Global initiative for chronic obstructive airway diseases guidelines. Patients were followed for one year, evaluated the number of exacerbations on the basis of emergency visits and eventual death.</p> <p>With statistical data processing there were identified independent predictors of exacerbations (age > 65 years, COPD Assessment Test > 9, modified Medical Research Council scale >2, oxygen saturation ≤ 93%) and death (age > 65 years, the need for application of antiplatelet therapy, the rate of maximum expiratory flow at 25% of vital capacity ≤ 1,16 l, modified Medical Research Council scale >2, heart rate > 89th). Of these independent factors was created a models for the prediction of adverse events during the one-year mark of COPD patients.</p> <p>Internal validation showed good predictive value of both models. No difference</p>	

between the observed and the expected percentage of occurrence of exacerbations or death during the the follow-up period.

Accepted on Scientific Board on:
AS

14.11.2013.

Defended:
DE

Thesis Defend Board: DB

President

1. _____

Members

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

1. UVOD

1.1 Hronična opstruktivna bolest pluća

1.1.1. Definicija

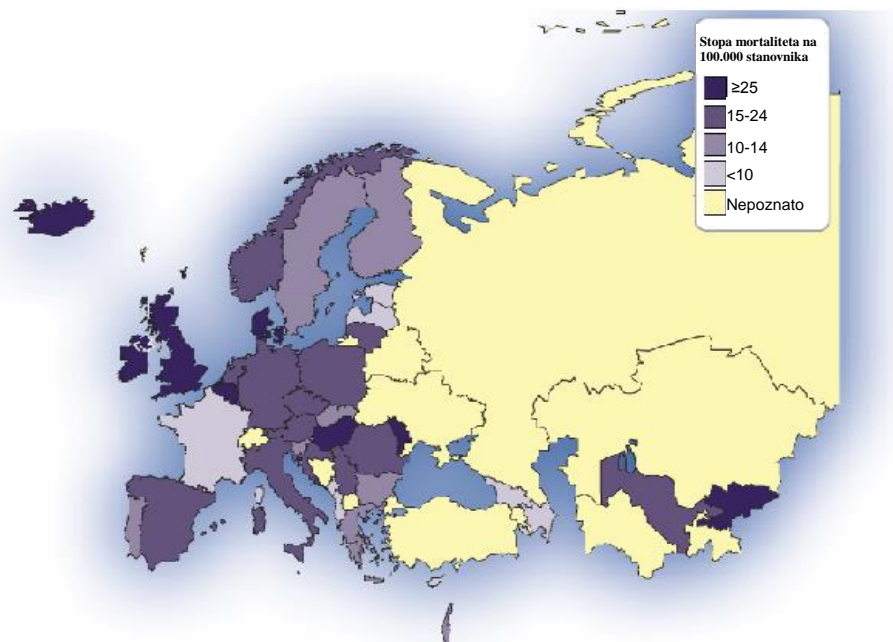
Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je bolest koja se može prevenirati i lečiti, a karakteriše se ograničenjem protoka vazduha koji je delom reverzibilan, progresivan i udružen sa hroničnim inflamatornim odgovorom na štetne čestice i gasove. Egzacerbacije i komorbiditeti doprinose težini bolesti kod pojedinih pacijenata (1, 2). Pored duvanskog dima, kao najčešćeg uzroka ove bolesti, faktori nastanka su unutrašnje i spoljašnje aerozagađenje, profesionalna ekspozicija i nedostatak α 1-antitripsina (3). Dispneja i egzacerbacije predstavljaju najizraženiju manifestaciju HOBP. U većini slučajeva, HOBP osim pulmonalne ima i sistemsku komponentu (4).

1.1.2. Epidemiologija

Hronična opstruktivna bolest pluća je jedna od najčešćih hroničnih bolesti pluća i važan je uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu (5). Prevalenca se procenjuje na 7.6%–8.9% (6).

Prošlo je nekoliko decenija za prepoznavanja uticaja dejstva duvanskog dima na hroničnu opstruktivnu bolest pluća, ali i dalje na svetskom nivou učestalost pušenja ne opada. Dok je stopa pušenja u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi značajno opala tokom poslednjih pedeset godina, u Africi i Aziji ona i dalje ostaje visoka. U zemljama gde je stopa pušenja u padu, zbog dužine razvoja kliničke slike, tek se očekuje pad u prevalenci ove bolesti (6-8). U Evropi stopa mortaliteta varira od zemlje do zemlje i iznosi od 20 na 100.000 stanovnika u Grčkoj, Švedskoj, Norveškoj i Islandu, do 80 na 100.000 stanovnika u Ukrajini i Rumuniji. U Francuskoj je stopa 40 na 100.000 stanovnika (9).

Slika 1 prikazuje distribuciju mortaliteta od HOBP u Evropi, prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Evropske baze podataka o smrtnosti (Europe Mortality Databases), iz 2011. godine. Podaci iz nekih zemalja nedostaju, jer se smrtnost od astme i HOBP ne prijavljuje odvojeno.



Slika 1. Stopa mortaliteta od hronične opstruktivne bolesti pluća u Evropi (9).

Hronična opstruktivna bolest pluća je identifikovana kao treći najčešći uzrok smrti u svetu 2010. godine, za razliku od 1990., kada je bila na četvrtom mestu (10). U Tabeli 1 su prikazani najčešći uzroci smrti i njihova distribucija 1990. i 2010. godine prema istraživanju objavljenom u Lancet-u 2012. godine.

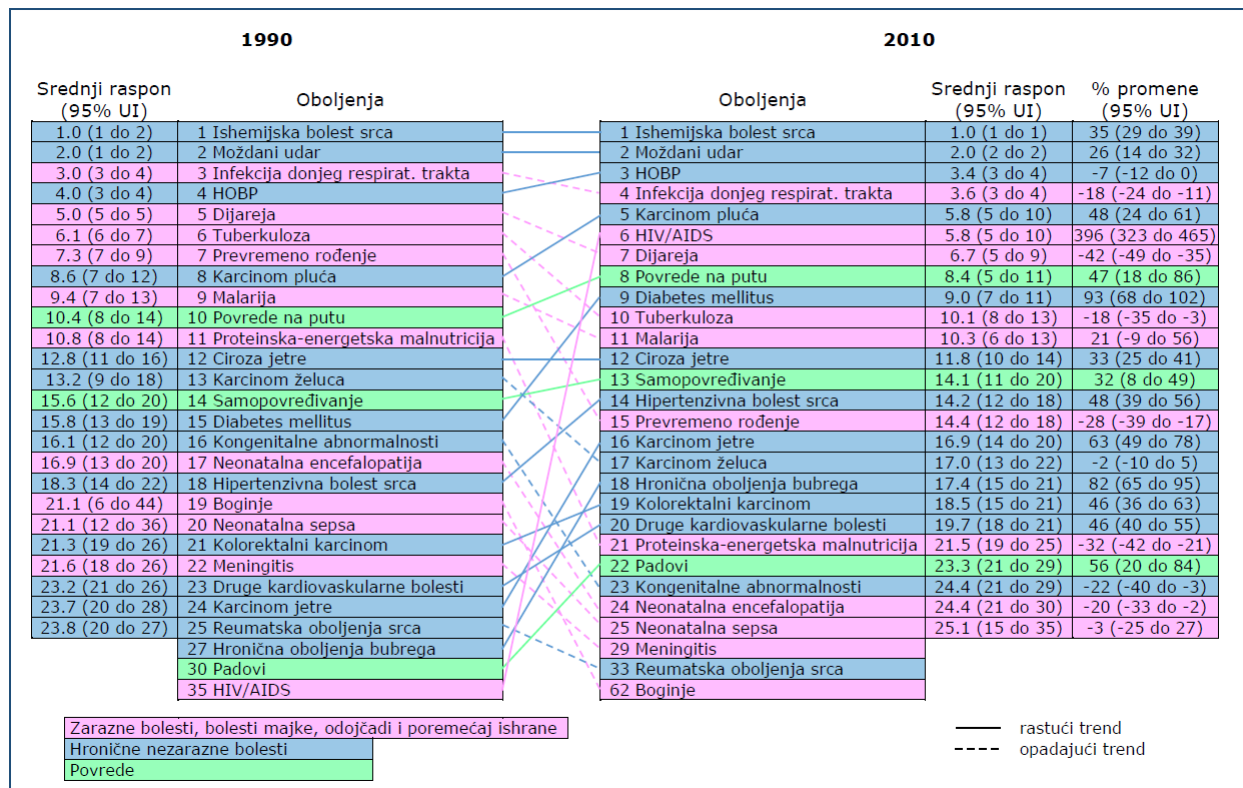
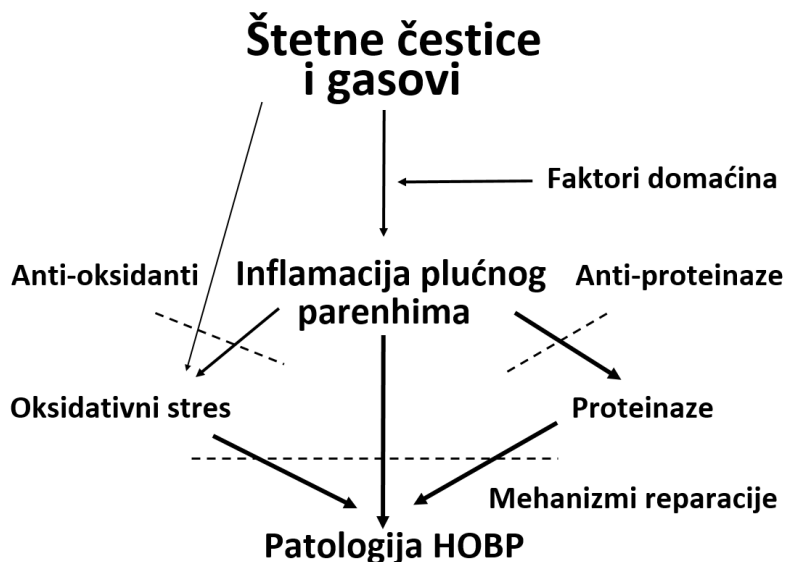


Tabela 1. Najčešći uzroci smrtnosti 1990. i 2010. godine u svetu (10).

1.1.3. Faktori rizika

U osnovi nastanka HOBP su ponavljana inflamacija, oksidativni stres (disbalans oksidanasa i antioksidanasa), disbalans proteaza i antiproteaza, dejstvo faktora okoline i genetski faktori domaćina (Slika 2) (11).



Slika 2. Faktori rizika za nastanak HOBP (11)

Faktori rizika za nastanak HOBP uključuju faktore domačina i spoljašnje sredine, a bolest obično nastaje interakcijom oba.

Faktori spoljašnje sredine:

- Duvanski dim, kao najznačajniji uzrok nastanka HOBP, najveći je izvor oksidanata u plućima i u celom telu kod izložene osobe. Ponavljani oksidativni stres i stalne upale dovode do opsežnog oštećenja tkiva i sklonosti ka egzacerbacijama (12). Upala u malim disajnim putevima i progresivna destrukcija plućnog parenhima dovode do pogoršanja funkcije pluća (više od normalnog opsega, koji se dešava starenjem pluća) (5);
- Prašina i hemikalije na radnom mestu, izloženost parama, iritansima i dimu na radnom mestu treba da bude dovoljno intenzivna i dugotrajna da bi dovela do razvoja HOBP. Rizik se značajno povećava ukoliko je osoba pušač;
- Aerozagađenje u otvorenom prostoru se sastoji od čvrstih čestica, gasova i radioaktivnosti. U odnosu na četrdesete i pedesete godine prošlog veka značajno je smanjeno oslobađanje štetnih partikula, naročito iz industrijskih postrojenja, ali se povećala koncentracija nekih drugih čestica, na prvom mestu izduvnih gasova saobraćajnih vozila. Tako se danas meri nivo PM 10, koje podrazumeva organske i neorganske čestice aerodinamičnog dijametra manjeg od 10 μ m (13);

- Aerozagađenje u zatvorenom prostoru potiče od sagorevanja organskih goriva koja se koriste za kuvanje ili grejanje u nedovoljno provetrenim prostorijama.

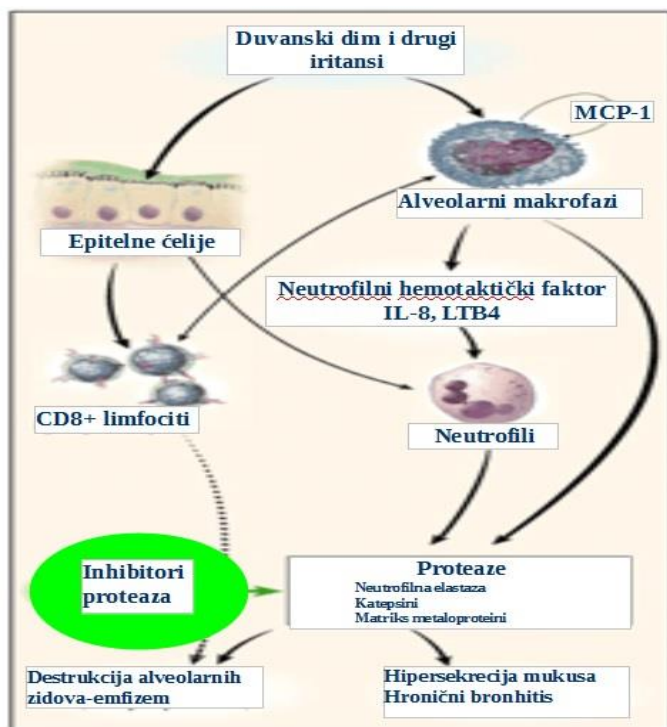
Faktori domaćina:

- Genetski faktori: pretpostavlja se da veliki broj genetskih faktora doprinosi patogenezi HOBP, kao što su α_1 -antitripsin, α_1 -antihimotripsin, protein regulator transmembranske provodljivosti, vitamin D-vezujući protein, α_2 -makroglobulin, citohrom P450 A1, antigen krvne grupe, antigeni lokusi humanih leukocita i imunoglobulinski deficit. Jedino se sa sigurnošću zna da je nedostatak α_1 -antitripsina uzročno vezan sa nastankom HOBP. Urođeni deficit α_1 -antitripsina dovodi do ubrzanog razvoja panacinusnog emfizema pluća i opadanja plućne funkcije, kako kod pušača tako i kod nepušača. Homozigoti sa ZZ genotipom imaju najozbiljniji nedostatak ovog glikoproteina i signifikantno ubrzano propadanje plućne funkcije u mladosti sa sinergističkom interakcijom izloženosti duvanskom dimu (14);
- Infekcije: teška infekcija u detinjstvu udružena je sa smanjenom plućnom funkcijom i češćim respiratornim simptomima u odraslom dobu. Studije su pokazale da bronhiolitis, faringitis i pneumonija u ranom detinjstvu mogu prouzrokovati dugoročno funkcionalno pogoršanje (15,16);
- Ishrana: antioksidanti kao što su vitamin C i E, riblje ulje i magnezijum mogu imati protektivnu ulogu od razvoja HOBP. Omega-3 polinesaturisane masne kiseline inhibišu metabolizam arahidonske kiseline, aikozanoida, sprečavajući bronhokonstrukciju (17);
- Socioekonomsko stanje: studije iz pedesetih i šezdesetih godina prošlog veka su jasno pokazale veću prevalencu HOBP u nižim, u odnosu na više socijalne klase. Niži socioekonomski status je povezan sa lošim uslovima stanovanja, većom izloženošću aerozagađenju zatvorenog prostora sa slabom ventilacijom, slabom ishranom i češćim i ozbiljnijim respiratornim infekcijama (18);
- Pol: stavovi o uzrocima razlika u učestalosti HOBP među polovima su kontroverzni. Među mogućim objašnjenjima mogu biti morfološke osobine pluća, pušenje, hormonalni status i različiti inflamatorni odgovor među polovima (19);
- Bronhijalna hiperreaktivnost: koncept po kom hiperreaktivnost disajnog stabla može biti predisponirajući faktor za razvoj HOBP poznat je kao "holandska

hipoteza" (20). Ovaj koncept pretpostavlja da su astma, emfizem i hronični bronhitis različite manifestacije iste bolesti, a koji simptomi će biti dominantni zavisi od faktora domaćina, kao što su godine, pol, atopija i hiperreaktivnost disajnog stabla, koji modulira odgovor na faktore okoline (naročito pušenje). Kliničke studije su pokazale povezanost bronhijalne hiperreaktivnosti i HOBP, ali i dalje nije jasno da li je bronhijalna hiperreaktivnost u HOBP posledica suženja disajnih puteva ili uzročni faktor.

1.1.4. Molekularni i celularni mehanizam nastanka bolesti

Pušači, sa ili bez HOBP, imaju inflamaciju i fibrozu u malim disajnim putevima. Bolest malih disajnih puteva korelira sa pogoršanjem plućne funkcije i još više sa neujednačenom ventilacijom, koja se verifikuje ispiranjem azota, metodom jednog udaha. Slika 3 prikazuje celularni mehanizam dejstva duvanskog dima i drugih iritanasa u patogenezi HOBP.



Slika 3. Celularni mehanizam dejstva duvanskog dima i drugih iritanasa (21)

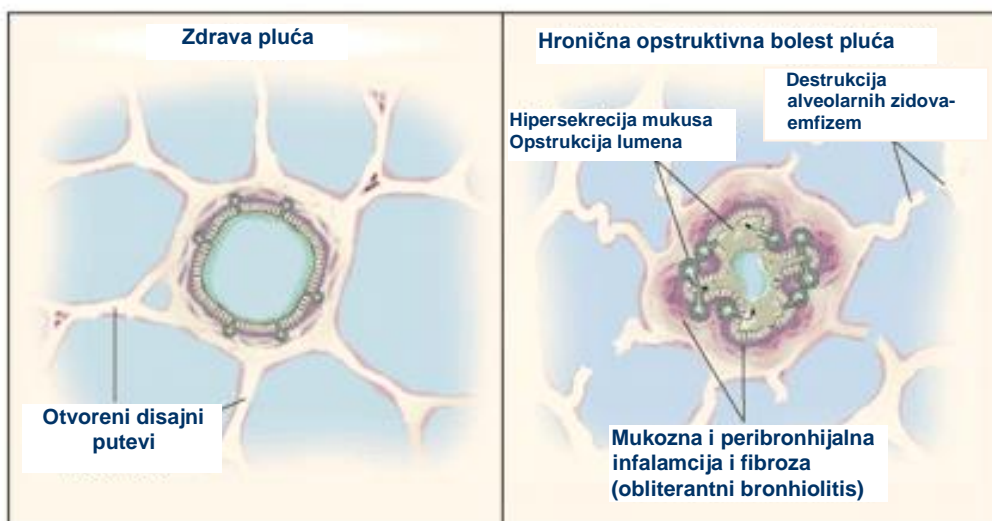
Struktura i debljina zidova malih disajnih puteva je mnogo bliže povezana sa propadanjem plućne funkcije nego broj inflamatornih ćelija u malim disajnim putevima pušača i bivših

pušača sa HOBP. Inflamatorne promene i disbalans proteaza prisutnih kod HOBP takođe se viđaju i kod pušača bez HOBP, ali u manjem stepenu, sugerišući da ubrzano propadanje plućne funkcije može biti posledica amplifikacije normalne inflamatorne reakcije pluća na različite iritanse. Ovo može biti posledica povećane produkcije inflamatornih medijatora i enzima ili defektne endogene antiproteazne i antiinflamatorne zaštite. Razlike mogu biti objašnjene polimorfizmom gena koji kodiraju citokine, proteaze, anti-inflamatorne proteine i antiproteaze (21, 22).

Drugi molekularni mehanizam koji pojačava inflamatorni odgovor u HOBP može biti poremećena aktivnost histon-deacetilaze (HDAC) u alveolarnim makrofazima. U makrofazima pušača postoji smanjena aktivnost HDAC, koja je uključena u transkripciju inflamatornih gena. U HOBP postoji još značajnija redukcija aktivnosti HDAC u plućnom parenhimu nego kod pušača bez suženja disajnih puteva. Sve to može dovesti do amplifikacije ekspresije inflamatornih gena, kao što je i viđeno u alveolarnim makrofazima pacijenata sa HOBP. Postoji i povećana aktivnost nuklearnog faktora-kapa B (NF- κ B) u ovim ćelijama kod pacijenata sa HOBP (23, 24). Iako je pušenje odgovorno za mehanizam nastanka HOBP, prestanak pušenja ne dovodi do rezolucije inflamatornog odgovora u disajnim putevima, naročito u uznapredovaloj bolesti, ukazujući na postojanje hroničnog mehanizma koji održava jednom nastali inflamatorni odgovor (25).

Postoji hipoteza da gubitak ćelija pluća, kako endotelnih tako i epitelnih, u alveolarnom zidu, u emfizemu, može da se pojavi zbog apoptoze ćelija. Dokazano je da se apoptoza ćelija pojavljuje u većoj meri kod emfizematoznih pluća nego kod nepušača. Proces endotelijalne apoptoze je, pretpostavlja se, pod uticajem receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF R2). Smanjenje receptora VEGF dovelo je do pojave emfizema kod životinja. Studije su pokazale da je apoptoza prouzrokovana inhibicijom VEGF kod životinja udružena sa povećanjem markera oksidativnog stresa, a prevenirana je antioksidantima, sugerišući da je oksidativni stres bitna komponenta ovog procesa (26, 27).

1.1.5. Patofiziološka dešavanja



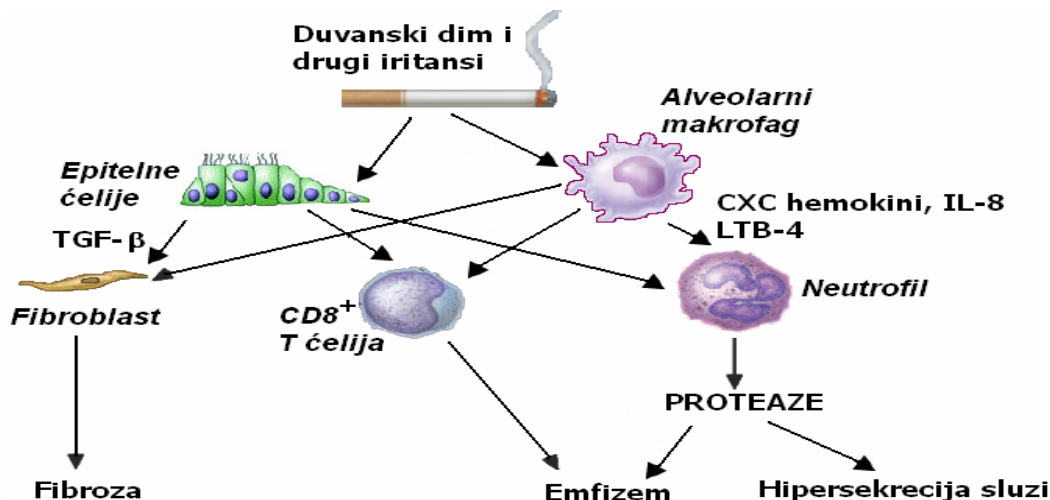
Slika 4. Struktura disajnih puteva kod zdravih osoba i kod obolelih od HOBP (28)

Tokom evolucije hronične opstruktivne bolesti pluća patološke promene dovode do odgovarajućih fizioloških poremećaja, od kojih su najznačajniji hipersekrecija sluzi, poremećaj funkcije cilija, ograničenje protoka vazduha kroz disajne puteve, plućna hiperinflacija, poremećaj razmene gasova, razvoj plućne hipertenzije i hroničnog plućnog srca (28). Ove promene, u odnosu na zdrava pluća, su prikazane na Slici 4.

Najranije promene se odnose na poremećaj funkcije cilija i hipersekreciju sluzi kao posledica stimulacije hipertrofisanih sluznih žlezdi i povećanog broja peharastih ćelija inflamatornim medijatorima poput leukotrijena, proteaza i neuropeptida, što rezultuje hipersekrecijom mukusa i izmenjenim reološkim karakteristikama mukusa.

Istovremeno, kao posledica direktnog štetnog dejstva duvanskog dima, dolazi do pareze i paralize cilija sa sledstvenom stagnacijom sekreta u malim disajnim putevima, uz istovremenu hipersekreciju. Nagomilavanjem žilavog, viskoznog sekreta u malim disajnim putevima stvaraju se mukusni čepovi koji mogu u potpunosti zatvoriti male disajne puteve, stvarajući tako uslov za bakterijsku kolonizaciju i razvoj rekurentnih bronhijalnih infekcija i pneumonije, što dalje omogućava održavanje inflamatornog procesa i hipersekreciju sluzi (29).

Dokazano je da je hipersekrecija sluzi u korelaciji sa propadanjem FEV₁ u HOBP (30).



Slika 5. Prikaz dejstva duvanskog dima i inflamatornih ćelija na glavne patofiziološke promene disajnih puteva u HOBP (modifikovano iz rf. 31)

Glavna patofiziološka promena u HOBP je ograničenje protoka vazduha koje je delom reverzibilno, progresivno i udruženo sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na štetne agense (5).

Ograničenje protoka vazduha je delom posledica reverzibilnih, a delom posledica ireverzibilnih uzroka. Reverzibilni uzroci su nakupljanje inflamatornih ćelija, sluzi i eksudata plazme u bronhijama, zatim kontrakcija glatke muskulature, kako u perifernim tako i u centralnim disajnim putevima, i dinamička hiperinflacija za vreme fizičkog napora. Za nastanak ireverzibilnog ograničenja protoka vazduha odgovorno je remodelovanje (fibroza, povećanje glatkomišićne mase zida disajnih puteva i hiperplazija peharastih ćelija) prevashodno malih disajnih puteva (31). Slika 5 prikazuje dejstva duvanskog dima i iritanasa (kao najčešćih faktora rizika za HOBP) i inflamatornih ćelija na glavne patofiziološke promene u disajnim putevima u HOBP.

Redukcija protoka vazduha u HOBP ima dve glavne komponente: povećanje otpora i gubitak elastične retraktilnosti pluća. U zdravim plućima otpor u malim disajnim putevima čini mali procenat ukupnog otpora disajnih puteva, dok se taj otpor u slučaju HOBP može povećati na čak 75% ukupnog otpora disajnih puteva. Otpor je povećan i u centralnim disajnim putevima, ali znatno manje nego u perifernim disajnim putevima. Otpor protoka vazduha je povećan u obe faze disajnog ciklusa, ali mnogo značajnije u ekspirijumu, što dovodi do zarobljavanja vazduha u alveolama (32). Povećanje otpora zahteva povećan disajni rad, što vremenom dovodi do zamora respiratorne muskulature i veće energetske

potrošnje. Gubitkom elastične retraktilnosti disajni putevi ranije kolabiraju u ekspirijumu povećavajući količinu zarobljenog vazduha u plućima i povećavaju funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) i rezidualni volumen (RV). Dinamička hiperinflacija se razvija kada je intenzitet opstrukcije disajnih puteva takav da je trajanje ekspirijuma nedovoljno da bi se ispraznio sav vazduh iz pluća, koji je udahnut tokom inspirijuma. Iz tog razloga sledeći inspirijum počinje pre nego što se prethodni ekspirijum završio do kraja. Ograničenje protoka vazduha se manifestuje smanjenjem forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC).

Poremećaj ventilacije pluća nastaje zbog nejednake i difuzne opstrukcije disajnih puteva, što dovodi do asinhronne ventilacije i poremećaja odnosa ventilacija/perfuzija (V/Q). Ovaj poremećaj može da ide u pravcu očuvane ventilacije sa poremećenom perfuzijom, kod destrukcije alveolarnih zidova i redukcije plućne vaskulature, koji se ogleda u ventilaciji mrtvog prostora. Suprotno ovome, u delovima pluća sa smanjenom ventilacijom i očuvanom perfuzijom javlja se efekat šanta. Nedovoljno oksigenisana krv iz ovih delova pluća meša se sa potpuno oksigenisanom krvlju iz očuvanih delova pluća, što dovodi do smanjenja ukupnog sadržaja kiseonika u arterijskoj krvi, odnosno hipoksemije. Na ovaj način nastala hipoksija se ne može nadoknaditi (kompenzovati), jer je krv iz očuvanih delova pluća već skoro maksimalno oksigenisana. Zbog toga se smatra da je poremećaj odnosa V/Q najznačajniji uzročnik hipoksemije u pacijenata sa HOBP. U odmaklim fazama bolesti, kada se pojačano mogu ventilisati samo mali delovi plućnog parenhima, uz hipoksemiju nastupa i hiperkapnija. Hronična hiperkapnija sa javlja kada FEV_1 padne ispod 1.2 litra.

Plućna hipertenzija (PH) je glavna kardiovaskularna komplikacija HOBP i udružena je sa razvojem hroničnog plućnog srca. Plućnu hipertenziju definiše vrednost srednjeg pritiska u plućnoj arteriji iznad 25mmHg u miru, odnosno iznad 30mmHg pri naporu. Plućna hipertenzija je prisutna u 40% pacijenata sa HOBP sa vrednostima $FEV_1 \leq 1l$ i 70% obolelih sa vrednostima $FEV_1 \leq 0.6l$ (33). Uzroci nastanka plućne hipertenzije u HOBP jesu redukcija plućnog vaskularnog korita usled destrukcije alveolarnih zidova, hipoksemična vazokonstrikcija, disfunkcija endotela plućnih kapilara sa povećanom koncentracijom endotelina-1, snažnog vazokonstriktornog agensa. Hronično plućno srce je posledica PH,

koje se može dekompenzovati usled hipervolemije, povećanja minutnog volumena srca ili policitemije koje su posledica hronične hipoksemije (34).

1.1.6. Dijagnostički algoritam u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća

Smatra se da je za nastanak HOBP dovoljna jedna pakla cigareta dnevno, pušačkog staža od 20 godina (20 paklo/godina). Ovo vreme može značajno da skрати urođeni nedostatak α_1 -antitripsina ili izloženost hemikalijama i prašini na radnom mestu. Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu postojanja faktora rizika (pušačkog staža) i ispoljenim simptomima bolesti (kašalj, iskašljavanje, progredirajuća dispneja), a bronhoopstrukcija se mora verifikovati spirometrijskim ispitivanjem. Pod dopunskim ispitivanjima, u fazi postavljanja dijagnoze, podrazumevaju se bronhodilatacijski test, rendgenski snimak pluća, merenje respiracijskih gasova arterijske krvi i određivanje alfa1-antitripsina.

Rendgenski snimak pluća i bronhodilatatorni test su potrebni iz diferencijalno-dijagnostičkih razloga. Jedino ispitivanje disajne funkcije može da potvrdi dijagnozu HOBP. Prema preporukama Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) spirometrija je veoma pojednostavljena. Dovoljno je da ispitanik udahne punim plućima i da se zatim izmeri ukupna količina vazduha koju je maksimalno brzo uspeo da izduva iz pluća, što predstavlja forsirani vitalni kapacitet (FVC). Deo FVC koji se izduva u prvoj sekundi naziva se forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV₁). Odnos FEV₁/FVC manji od 0.7 potvrđuje bronhoopstrukciju koja nije u potpunosti reverzibilna (1).

1.2 Procena obolelog od hronične opstruktivne bolesti pluća

Tretman obolelih od HOBP je zasnovana na kombinovanoj proceni težine bolesti, njenog uticaja na kvalitet života i rizika od budućih događaja (egzacerbacije, hospitalizacija i smrtni ishod) (1).

Tokom lečenja bolesnika moraju se kontinuirano razmatrati sledeći aspekti:

- težina spirometrijski zabeležene opstrukcije disajnih puteva
- simptomi bolesti

- rizik od egzacerbacije
- prisustvo komorbiditeta (35)

1.2.1 Procena opstrukcije

Odnos vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena kojim se meri forsirani vitalni kapacitet (FVC) i forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV₁), FEV₁/FVC je ispitivanje koji je i danas osnova za merenje plućne funkcije, odnosno ventilacije pluća, izražava se u procentima. Vrednosti ovog indeksa pod bronhodilatacijskim sredstvom manje od 0.7 potvrđuju postojanje bronhoopstrukcije, a vrednosti FEV₁ upoređene sa normama ukazuju na stepen težine bolesti (37).

Spirometrijom se meri stepen promene plućnog volumena prilikom forsiranog disajnog manevra (36). Pomoću testa forsiranog ekspirijuma može se indirektno proceniti otpor u disajnim putevima pomoću smanjenja brzine strujanja vazduha odnosno redukcije protoka. Krivulja protok-volumen je zapis jednog kontinuiranog forsiranog disajnog ciklusa kojim se dobija zatvorena linija, funkcija promene protoka u jedinici volumena (37).

FEV₁ je indirektni pokazatelj opstrukcije disajnih puteva kao srednji ekspirijumski protok u prvoj sekundi izdaha. Što je protok manji, veća je opstrukcija. Zdrava osoba može za 1 sekundu da izdahne 75-85% svog vitalnog kapaciteta (FVC). Smanjenje ovog parametra ukazuje na kompromitovanu konduktabilnost disajnih puteva. Ona ukazuje na stepen oštećenja disajne funkcije u celini, pošto mnogi drugi faktori utiču na FEV₁ (intaktnost neuromišićnog aparata, funkcionalnost zida grudnog koša, integritet pleure, kvalitet parenhima pluća, položaj tela) (38).

1.2.2 Procena simptoma

Pacijenti koji boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća imaju simptome u vidu nedostataka vazduha, kašlja, iskašljavanja, osećaja težine u grudima, smanjenja tolerancije na napor, psihičkih poremećaja, poremećaja sna, a usled svega toga smanjenje socijalnih aktivnosti i kvaliteta života. Savremene preporuke za terapiju nisu više zasnovane na težini

Drugi je Modifikovana skala dispneje Saveta za medicinska istraživanja Velike Britanije (*modified Medical Research Council scale-mMRC*) (42) (Tabela 2). Oboleli treba da označe koja tvrdnja najviše odgovara njihovom stanju.

Stepen	Označite ono što se najbolje odnosi na Vas (samo jedno)
0	Gubim dah samo pri velikom fizičkom naprezanju
1	Gubim dah samo kada požurim po ravnom ili kada idem uz blago brdo
2	Zbog gubljenja daha hodam sporije od vršnjaka i po ravnom ili moram da zastajkujem kada hodam sopstvenom brzinom
3	Moram da zastanem da bih udahnuo posle stotinak metara ili nekoliko minuta hoda po ravnom
4	Suviše teško dišem da bih izašao iz kuće ili gubim dah kada se oblačim

Tabela 2. Modifikovana skala dispneje-mMRC (42)

U poslednjoj deceniji je razvijeno i predloženo više kompozitnih indeksa za procenu i/ili predikciju mortaliteta i/ili egzacerbacija obolelih od HOBP. Kombinovana procena pomoću indeksa telesne mase (ITM), stepena opstrukcije izraženog pomoću forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁), dispneje određene putem upitnika mMRC, fizičke aktivnosti merene šestominutnim testom hoda (*BODE indeks*) (43), respiratorni upitnik Bolnice Sveti Đorđe (*St. George Respiratory Questionnaire-SGRQ*) (44), klinički upitnik za HOBP (*Clinical COPD Questionnaire-CCQ*) (45), hronični respiratorni upitnik (*Chronic Respiratory Questionnaire-CRQ*) (46), indeks zdravstvene delatnosti-dispneja-ograničenje protoka vazduha (*HealthActivity-Dyspnoea-Obstruction-HADO*) (47), indeks godine starosti-dispneja-ograničenje protoka vazduha (*Age-Dyspnoea-Obstruction-ADO*) (48), indeks dispneja-ograničenje protoka vazduha-pušački status-učestalost egzacerbacije (*DOSE-dyspnoea-obstruction-smoking status-exacerbation frequency*) (49), upitnik koji predviđa kratkoročni rizik od egzacerbacije (*Short-term (6-month) Risk of COPD Exacerbations-SCOPEX*) (50). Iako mnogi HOBP specifični upitnici imaju zajednički osnovni sadržaj, postoji različitost u odnosu na broj i kvalitet traženih podataka (51).

Progresijom bolesti pacijenti sa HOBP imaju progresivna pogoršanja i neaktivnost, koje uzrokuju smanjenje kvaliteta života. Potvrđeno je da evaluacija težine HOBP merena samo smanjenjem forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ne daje zadovoljavajuće podatke za ocenu zdravstvenog stanja, iz aspekta pacijenta. Poraslo je interesovanje za merenje kvaliteta života povezanog sa zdravstvenim stanjem *HRQoL*. Činjenica da je kvalitet života rezultat interakcije višestrukih fizičkih, psihičkih i socijalnih faktora jedinstvena za svakog pojedinca, opravdava ovo interesovanje (52). Svaka od ovih oblasti može biti merena objektivnim dokazivanjem zdravstvenog stanja i subjektivnim doživljajem zdravlja. Kvalitet života može biti kvantifikovan putem različitih upitnika za evaluaciju zdravlja, generalnih i specifičnih, široko validiziranih, koji otkrivaju širok spektar različitih stanja, omogućavajući poređenje između različitih grupa bolesnika sa različitim oboljenjima, olakšavajući detekciju problema ili neočekivanog efekta (53,54).

1.2.3 Procena rizika od egzacerbacije

Tok HOBP je označen periodima pogoršanja simptoma, definisanim kao egzacerbacije. One predstavljaju značajni zdravstveni i ekonomski teret i zahtevaju ranu detekciju i terapiju. Rana identifikacija i adekvatna terapija egzacerbacija su ključni za skraćivanje vremena oporavka, poboljšanje kvaliteta života i smanjenje rizika od hospitalizacije, a samim tim i smanjenje troškova lečenja (55).

1.2.4 Procena komorbiditeta

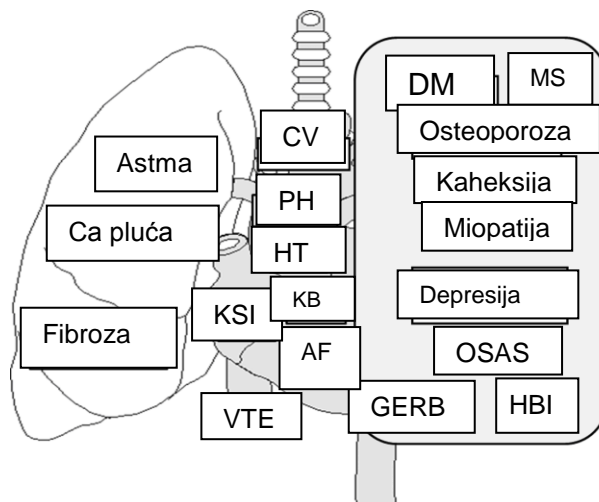
Komorbiditeti u HOBP su često odgovorni za loš kvalitet života u ranim stadijumima bolesti, povećan mortalitet u terminalnom stadijumu bolesti, povećanje troškova lečenja i terapeutske dileme ordinirajućeg lekara (1). To su klinička stanja koja dele zajedničke faktore rizika i patogenetske mehanizme sa HOBP. Mogu biti bolesti koje su posledica HOBP ili bolesti koje koegzistiraju sa HOBP, usled velike prevalencije u opštoj populaciji, ali utiču na hospitalizacije i mortalitet. Poslednje dve decenije HOBP se posmatra kao sistemsko oboljenje (56). Studije su pokazale da HOBP često koegzistira sa drugim bolestima/komorbiditetima i da postoji povezanost ovih stanja. Pušenje cigareta je čest

zajednički faktor za neke od komorbiditeta. Dokazano je da nezavisno od izloženosti duvanskom dimu, opadanje FEV₁ za svakih 10% povećava ukupni mortalitet za 14%, kardiovaskularni komorbiditet za 28%, a koronarne komplikacije za 20% (57).

Komorbiditeti utiču na prirodni tok bolesti, povećavaju broj hospitalizacija i skraćuju preživljavanje (1). Analize uzroka smrtnosti kod HOBP pacijenata su pokazale da su komorbiditeti česti uzroci smrti. Kardiovaskularne bolesti su jedan od najčešćih uzroka. Post mortem analizom uzroka smrtnosti u egzacerbaciji kod obolelih od HOBP Zvezdin i saradnici su pokazali da je uzrok smrti kod 37% pacijenata kardiovaskularna insuficijencija, kod 26% pneumonija, a u 14% pogoršanje respiratorne insuficijencije (58).

Najčešće komorbiditete delimo na respiratorne (astma, karcinom pluća i plućne fibroze), kardiovaskularne (arterijska hipertenzija, kongestivna srčana insuficijencija, koronarna bolest srca, atrijalna fibrilacija, plućna hipertenzija sa sledstvenom insuficijencijom desne polovine srca, venska tromboembolija i cerebrovaskularni događaj), metaboličke (diabetes mellitus, metabolički sindrom, osteoporoza i kaheksija), psihijatrijske i druge (opstruktivna „sleep apnea”, gastroezofagealna refluksna bolest i hronična bubrežna insuficijencija), prikazano na Slici 7 (65). Jednostavni HOBP specifični COTE indeks (*COPD-specific comorbidity test-COTE*), koji uključuje i komorbiditete, služi u proceni rizika mortaliteta (59). Upitnici za procenu kvaliteta života često ne mogu da identifikuju prisustvo komorbiditeta i procene rizik za ishod same bolesti (60). Pokušana je procena uticaja konkomitantnih komorbiditeta na ishod, prvenstveno na mortalitet, pomoću nekoliko indeksa i skala koje nisu kreirane isključivo za HOBP pacijente. Na ovim skalama svaki komorbiditet se beleži zasebno (61, 62). To su Čarlsonov indeks, Kaplanov indeks i drugi (63, 64). COTE indeks je identifikovao 12 komorbiditeta koje predviđaju smrtni ishod kod obolelih od HOBP i predložen je kao komplementarno sredstvo uz BODE indeks (59). Indeks komorbiditeta HOBP (*COMorbidities in Chronic Obstructive Lung Disease-COMCOLD*) beleži zajednički efekat HOBP komorbiditeta na mortalitet i kvalitet života (65). Upotreba ovih indeksa u kliničkoj praksi predstavlja „moćan alat” za bolju identifikaciju HOBP pacijenata prema riziku od nepovoljnih ishoda i pacijenata sa visokim rizikom radi personalizacije terapije.

HOBP je kompleksna bolest i ni jedna pojedinačna procena ne može da proceni njen prirodni tok, te je kombinovana procena bolja za predviđanje mortaliteta i morbiditeta.



Skraćenice: CVI-cerebrovaskularni događaj; PH-plućna hipertenzija; HTA-arterijska hipertenzija; KBS-koronarna bolest srca; KSI-kongestivna srčana insuficijencija; AF-atrijalna fibrilacija; VTE-venska tromboembolija; DM-diabetes mellitus; MS-multipla skleroza; OSAS-opstruktivna "sleep apnea" sindrom; GERB-gastroezofagealna refluksna bolest; HBI-hronična bubrežna insuficijencija;

Slika 7. Najčešći klinički značajni komorbiditeti u HOBP (65)

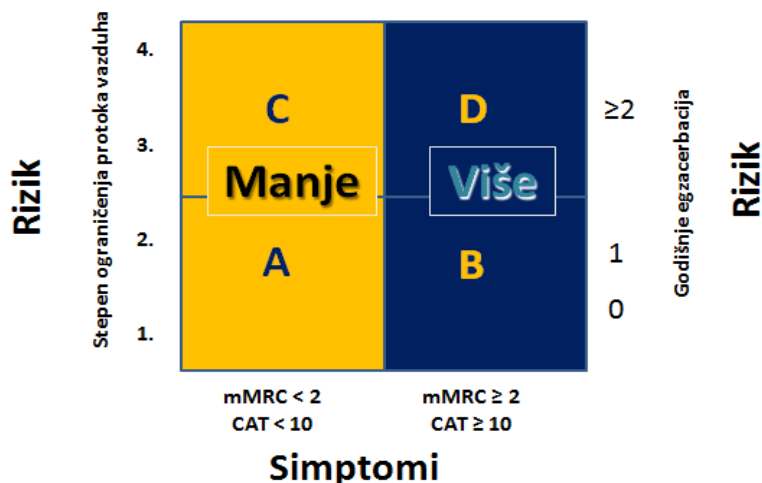
1.3 Medikamentozni tretman stabilne bolesti

STADIJUM	I: Blaga	II: Sr.teška	III: Teška	IV: Vrlo teška
KARAKTERISTIKE	FEV ₁ /FVC<70% FEV ₁ ≥80%	FEV ₁ /FVC<70% 50% ≤ FEV ₁ <80%	FEV ₁ /FVC<70% 30% ≤ FEV ₁ <50%	FEV ₁ /FVC<70% FEV ₁ <30% Respiratorna insuficijencija ili slabost desnog srca
	Izbegavanje rizika; vakcinacija protiv gripa			
	Dodati kratkodjelujući bronhodilatator po potrebi			
	Dodati redovno lečenje sa jednim ili više dugodjelujućih bronhodilatatora i dodati rehabilitaciju			
	Dodati inhalacione gliko-kortikoide ako se ponavljaju egzacerbacije			
	Dugotrajno O ₂ kod HRI, razmotriti hirurško lečenje			

Tabela 3. Tretman HOBP u odnosu na spirometrijsku klasifikaciju težine bolesti

Tabela 3 prikazuje preporučeni medikamentozni tretman stabilne bolesti u odnosu spirometrijsku težinu HOBP.

Preporuke GOLD inicijative iz 2011. godine su predložile novu kategorizaciju bolesti prema simptomima i proceni rizika, koja je ista u revizijama ove strategije narednih godina, kao i u 2016-toj (1). Prikazano na Slici 8.



Slika 8. Kombinovani pristup lečenju bolesnika u HOBP (1)

Ovakav pristup ukazuje na značaj razmatranja kratkoročnih i dugoročnih efekata prilikom odluke za odabir farmakoterapije. U skladu sa kombinovanom procenom težine bolesti predlaže se adekvatna terapija za efikasno lečenje (u odnosu na kategorizaciju pacijenata - A, B, C i D). Slika 9 prikazuje predloženu terapiju od strane GOLD-a iz 2016. godine (1).

Grupa	Preporučeni prvi izbor	Alternativna terapija Prvom izboru	Drugi mogući tretmani
A	SAMA pp iii SABA pp	LAMA iii LABA iii SABA i SAMA	Theophylline
B	LAMA iii LABA	LAMA i LABA	SABA iiii SAMA Theophylline
C	ICS + LABA iii LAMA	LAMA i LABA iii LAMA i PDE4-inh. iii LABA i PDE4-inh.	SABA iiii SAMA Theophylline
D	ICS + LABA iiii LAMA	ICS + LABA i LAMA iii ICS+LABA i PDE4-inh. iii LABA i LABA iii LABA i PDE4-inh.	Carbocysteine SABA iiiiSAMA Theophylline

Slika 9. Farmakološka terapija HOBP u odnosu na kategorizaciju (1)

1.4 Egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća

1.4.1 Definicija egzacerbacija

Standardizovana definicija egzacerbacije HOBP i njene težine još uvek ne postoji. Prva je predložena 1987. godine, prema Antonisenu i saradnicima, a zasniva se na prisustvu ili odsustvu tri kardinalna simptoma: pojačanje ili pojava dispneje, produkciju sputuma i purulentnost sputuma (66). Postojanje jednog simptoma definiše blagu, dva simptoma umerenu, a sva tri tešku egzacerbaciju. Više studija je koristilo sledeću definiciju: pogoršanje respiratornih simptoma koje zahteva tretman sa oralnim kortikosteroidima i/ili antibioticima (68). Prema široko prihvaćenoj inicijativi GOLD, akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća (AEHOBP) se definiše kao akutni događaj, koji karakteriše pogoršanje respiratornih simptoma pacijenta, van uobičajenih svakodnevnih varijacija, a zahteva promenu terapije (1).

1.4.2. Epidemiologija egzacerbacija

Egzacerbacije predstavljaju značajan događaj u toku bolesti, jer imaju negativan uticaj na mortalitet, kvalitet života, opadanje plućne funkcije i povećanje troškova lečenja (69). Postoji visoka stopa mortaliteta u egzacerbaciji HOBP: približno 5% pacijenata umre tokom hospitalizacije, još 6% u narednih 90 dana od prijema u bolnicu (67). Različite studije su prikazale visoku stopu mortaliteta nakon hospitalizacije zbog AEHOBP (70-72). Conors i saradnici su utvrdili hospitalnu stopu mortaliteta od 11% zbog akutne globalne respiratorne insuficijencije (69). Tokom daljeg praćenja 43% je umrlo u narednoj, a 49% naredne dve godine. Almagro i saradnici u svojoj studiji na 135 pacijenata su imali stopu mortaliteta od 22% i 35.6%, nakon prve i druge godine (70), dok su Groenwegen i saradnici utvrdili stopu mortaliteta od 23% na 171 pacijenta (71). Broj umrlih je još veći među pacijentima koji zahtevaju mehaničku ventilaciju (24%) tokom hospitalizacije, a tokom narednih godinu dana taj procenat se poveća na 59% (72).

Ovakve činjenice jasno ukazuju na važnost adekvatnog lečenja egzacerbacija (67).

1.4.3. Uzročni faktori egzacerbacija

Egzacerbacija HOBP je klinički događaj koji nema jedinstvenu definiciju, često su neidentifikovane, najčešće naglo nastaju, teško ih je razlikovati od plućne embolije, srčane insuficijencije ili pneumonije (73). Slično samoj bolesti i egzacerbacije su heterogene, prouzrokovane kompleksnom interakcijom organizma obolelog, respiratornih virusa, bakterija u disajnim putevima i zagađenja okoline, što pojačava inflamaciju. Virusne i bakterijske infekcije su najznačajniji uzročnici egzacerbacija (74-77), često deluju udruženo sa postojećim značajnim inflamatornim efektom (78, 79). Koinfekcija virusima i bakterijama je registrovana u 25% slučajeva i udružena je sa težim funkcionalnim pogoršanjem i dužom hospitalizacijom (80). U jednoj trećini slučajeva uzrok teških egzacerbacija ostaje nepoznat (1, 81). Procenjuje se i očekuje da će se u budućnosti egzacerbacije uspešnije fenotipizirati, time i lečiti (82, 69).

1.4.4. Identifikacija egzacerbacije

Utvrđivanje dijagnoze i težine pogoršanja se bazira na podacima iz istorije bolesti pre pogoršanja, postojanju komorbiditeta, simptomima, fizičkom pregledu pacijenta, vrednostima respiracijskih gasova u arterijskoj krvi i drugim laboratorijskim testovima (86).

Tri kardinalna klinička simptoma definišu pogoršanje: povećanje dispneje (povećana respiratorna frekvenca), povećana purulencija sputuma i povećanje volumena sputuma. Najčešći simptom je izraženo otežano disanje, često udruženo i sa osećajem «zviždanja» i teskobom u grudima, i brojni nespecifični, u vidu lupanja srca, jeze, nesanice, pospanosti, umora, depresije, konfuzije, smanjene aktivne pokretljivosti i tolerancije na fizički napor, povišene telesne temperature (83-85, 1).

Važni klinički znaci su retencija ugljen dioksida (CO₂), koja se javlja uz hipoksiju i respiratornu acidozu. Teška egzacerbacija sa tipom 2 respiratorne insuficijencije dovodi do izmene mentalnog stanja pacijenta, kada je neophodan hitan hospitalni tretman. Hipoksija uzrokuje tahipneju, tahikardiju, uz upotrebu pomoćne disajne muskulature i forsiranog

disanja. Cijanoza usana i lividnost sluznica se javlja kada postoji povećanje sadržaja redukovanog hemoglobina u krvi.

Kardiovaskularni znaci nastaju zbog hemodinamske nestabilnosti i kongestivne insuficijencije desne polovine srca. U tabeli 4 su prikazane kliničke karakteristike akutnog pogoršanja HOBP (87).

Određivanje vrednosti respiracijskih gasova u arterijskoj krvi je neophodno za procenu težine pogoršanja i procene potrebe za hospitalizacijom.

Spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije je često teško izvodljivo kod pacijenata sa teškim pogoršanjem HOBP. Određivanje FEV₁ nije od koristi za dijagnozu i procenu težine egzacerbacije (1, 84).

Postero-anteriorni i lateralni radiogram grudnog koša je obavezan za hospitalizovane pacijente, radi monitoringa ili diferencijalno dijagnostičkih dilema. Elektrokardiogram (EKG) je važan dijagnostički test, koristan u dijagnozi hipertrofije desnog srca, aritmija i ishemijskih miokardnih epizoda.

U laboratorijskim testovima kompletna krvna slika može identifikovati policitemiju (hematokrit > 55%), anemiju, broj leukocita obično nije specifičan. Biohemijskim testovima se identifikuju elektrolitski disbalansi (hiponatrijemija, hipokalijemija), loša glikemijska kontrola, hypoalbuminemija, metaboličko acido-bazni poremećaji. C-reaktivni protein (CRP) može biti povećan u infektivnoj egzacerbaciji HOBP, ali nije visoko senzitivno. Prisustvo purulentnog sputuma je dovoljno za empirijsku primenu antibiotika. Određivanje nivoa serumskog prokalcitonina može ukazivati na bakterijsku infekciju i sprečiti nekritičnu upotrebu antibiotika (1, 84, 99).

Simptomi	Klinički znaci
<ul style="list-style-type: none">- Pogoršana dispneja- Povećanje purulencije sputuma- Povećanje volumena sputuma	<ul style="list-style-type: none">- Poremećaji svesti (konfuzija)- Centralna cijanoza
Respiratorni znaci	Kardiovaskularni znaci
<ul style="list-style-type: none">- Tahipneja- Upotreba pomoćne disajne muskulature- Paradoksalni pokreti grudnog koša- Hiperinflacija	<ul style="list-style-type: none">- Tahikardija- Hemodinamska nestabilnost- Insuficijencija desne polovine srca- Povišeni jugularni venski pritisak- Hepatomegalija- Edemi na nogama

Tabela 4. Kliničke karakteristike akutnog pogoršanja HOBP (87)

1.4.5. Podela egzacerbacija prema težini

Egzacerbacije pokazuju dva različita obrasca pojavljivanja: iznenadni ili postepeni, koji su prediktivni za dalji klinički ishod. Egzacerbacija sa iznenadnim početkom je udružena sa značajno više respiratornih simptoma, od one sa postepenim. Pacijenti koji imaju egzacerbaciju sa iznenadnim početkom brže se oporavljaju od onih sa postepenim početkom (88). Istorija čestih egzacerbacija je najbolji prediktor budućih, s obzirom da pacijenti imaju iz godine u godinu usklađenu frekvenciju egzacerbacija (89-92). Postoje dokazi da prva egzacerbacija povećava mogućnost nastanka sledeće, jer se one javljaju u vremenskim klasterima (93, 94). Period visokog rizika od ponovne epizode jeste 8 nedelja od prve egzacerbacije. Procenjuje se da se polovina egzacerbacija ne prijavljuje lekaru (69). Identifikacija egzacerbacija i edukacija pacijenata koji odlažu ili ne prijavljuju pogoršanje može doprineti smanjenju morbiditeta i troškova hospitalnog lečenja egzacerbacija (95). Iz tih razloga razvijen je CAT upitnik procene HOBP (COPD Assessment Test) koji može biti koristan u registraciji i proceni težine egzacerbacije (96).

Ne postoji validizovana skala težine egzacerbacije HOBP. Većina predloženih se zasniva na prisustvu i težini simptoma definisanih od strane Anthonisena i saradnika: «pogoršanje dispneje, povećanje produkcije sputuma i pojava purulentnog sputuma», koji su indikativni u smislu njene infektivne etiologije. Postojanje jednog simptoma definiše blagu, dva simptoma umerenu, a sva tri tešku egzacerbaciju (66). GOLD vodič je stratifikovao težinu egzacerbacije HOBP u odnosu na potencijalne infektivne uzročnike i izbor antibiotskog tretmana (Tabela 5) (1, 97).

Težina egzacerbacije HOBP prema potencijalnim patogenim uzročnicima i potrebi za hospitalizacijom
Grupa A, ne zahteva hospitalizaciju
Blaga egzacerbacija , bez rizika za loš ishod (težina HOBP, komorbiditeti, učestale egzacerbacije (više od 3 godišnje), primena antibiotika prethodna tri meseca). Pacijenti sa jednim simptomom ne zahtevaju antibiotski tretman. Mikroorganizmi: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydomphila pneumoniae, virusi
Grupa B, zahtevaju hospitalizaciju
Srednje teška egzacerbacija , sa rizičnim faktorima za loš ishod, ali bez rizika za Pseudomonas aeruginosa infekciju Mikroorganizmi: grupa A plus rezistentni patogeni sa β -laktamaza produkcijom, penicilin-rezistentni Streptococcus pneumoniae, Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Proteus, Enterobacter, itd)
Grupa C, zahtevaju hospitalizaciju
Teška egzacerbacija sa rizičnim faktorima za Pseudomonas aeruginosa infekciju (nedavna hospitalizacija, česta primena antibiotika (u 4 navrata tokom poslednje godine), izolacija P.aeruginosa za vreme prethodne egzacerbacije ili kolonizacija za vreme stabilnog perioda) Mikroorganizmi: grupa B plus Pseudomonas aeruginosa

***Tabela 5.** Podela egzacerbacije HOBP prema težini, potencijalnim patogenim uzročnicima i potrebi za hospitalizacijom (97, 1)*

1.4.6. Terapija egzacerbacija

Egzacerbacije imaju negativan prognostički uticaj na smrtni ishod obobelih od HOBP. Veći broj egzacerbacija znači kraće preživljavanje, te je neophodno smanjenje učestalosti i težine pogoršanja, adekvatnim tretmanom u stabilnoj fazi bolesti, ranim prepoznavanjem i lečenjem egzacerbacija (99). Cilj terapije je smanjiti uticaj pogoršanja na tok bolesti i

prevenirati narednu egzacerbaciju. U zavisnosti od težine egzacerbacije i/ili osnovne bolesti lečenje je ambulantno ili hospitalno.

Više od 80% egzacerbacija se može uspešno lečiti ambulantno, adekvatnom farmakoterapijom koja uključuje bronhodilatatore, antibiotike i sistemske kortikosteroide (1).

Hospitalni tretman podrazumeva sledeće terapijske postupke:

- primena kontrolisane oksigenoterapije, uz kontrolisanje arterijskih gasnih analiza svakih 30-60 minuta
- primena bronhodilatatora (povećanje doze i/ili frekvence, kombinacija β_2 -agonista i antiholinergika, inhalatornom primenom putem komora ili „jet“-nebulizacijom)
- oralni ili intravenski kortikosteroid
- razmotriti antibiotike (oralne ili intravenske)
- razmotriti intravenski metilksantin, ukoliko je potrebno
- razmotriti neinvazivnu mehaničku ventilaciju

Sve vreme se preporučuje monitorisanje balansa tečnosti i ishrane, razmatranje potrebe za subkutani heparin, identifikovanje i tretiranje pridruženih stanja (aritmije, srčana insuficijencija), uz stalan monitoring pacijenta (99).

2. CILJ RADA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi nezavisne faktore rizika za egzacerbaciju i smrtni ishod tokom jednogodišnjeg praćenja obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća.
2. Kreiranje prediktivnog modela za egzacerbaciju i smrtni ishod tokom jednogodišnjeg praćenja obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća.

2.2. Hipoteza istraživanja

1. Prisustvo više od jednog komorbiditeta, smanjena tolerancija napora (manje od 150m pređene razdaljine za šest minuta) i indeks telesne mase niži od 21 udruženi su sa značajno većim rizikom od egzacerbacije i smrtnog ishoda, u odnosu na ostale faktore rizika.
2. Model za procenu egzacerbacije i smrtnog ishoda kod ambulantno praćenih bolesnika, obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća, daje dobru predikciju i ima visoku specifičnost i senzitivnost.

3. MATERIJAL I METODE

Izrada doktorske disertacije sprovedena je kroz nekoliko faza:

1. Planiranje istraživanja (pregled naučne, stručne literature iz oblasti istraživanja, određivanje tipa studije i vremenski okvir njenog trajanja),
2. Formiranje elektronske baze podataka sa svim relevantnim parametrima koji će se pratiti,
3. Prikupljanje i unos podataka dobijenih tokom pregleda pacijenata,
4. Obrada dobijenih podataka i sprovođenje njihove logičke provere, predstavljanje i tumačenje dobijenih rezultata,
5. Pisanje doktorske disertacije

Prikupljena je stručna, naučna literatura iz oblasti akutne egzacerbacije HOBP, mortaliteta, komorbiditeta i kvaliteta života u HOBP putem „Medline i ERS online“ baze publikacija. Pregledani su stručni časopisi novijeg datuma koji sadrže publikacije iz oblasti HOBP. Pretražene su i pojedine reference, za istraživanje značajnih publikacija.

Na osnovu prikupljenih informacija iz navedenih izvora i njihove sistematske procene formiran je protokol istraživanja i određen relevantni uzorak.

Dizajn i trajanje istraživanja

Istraživanje je prospektivno, opservaciono. Prikupljanje podataka vršeno je tokom dve godine od dana započinjanja istraživanja.

Mesto prikupljanja podataka

Specijalističko-konsultativna služba Doma Zdravlja Novi Bečej.

Ispitivana populacija

Uključeno je 200 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom hronične opstruktivne bolesti pluća, koji su imali adekvatnu terapiju prema GOLD smernicama (prvi i alternativni izbor-kratkodelujući i dugodelujući bronhodilatatori, pojedinačno ili u kombinaciji sa

inhalatornim kortikosteroidima, drugi antiinflamatorni lekovi). Pacijenti su praćeni godinu dana, evaluirani na kontrolnim pregledima (četiri pregleda unutar godinu dana) i beležen je broj egzacerbacija na osnovu vanrednih poseta i eventualni smrtni ishod.

Kriterijumi za uključivanje

- ✘ bolesnici starosti preko 18 godina
- ✘ potvrđena dijagnoza hronične opstruktivne bolesti pluća
- ✘ postbronhodilatatorna vrednost FEV₁ manje od 80% i odnos FEV₁/FVC < 70.

Kriterijumi za isključivanje

- ✘ bolesnici sa dijagnozom astme
- ✘ postbronhodilatatorna vrednost FEV₁ veća od 80% i odnos FEV₁/FVC < 70
- ✘ bolesnici u terminalnom stadijumu maligne bolesti, sa teškim oboljenjem centralnog nervnog sistema i sa teškim oštećenjem bubrežne i jetrene funkcije.

Analizirani podaci pacijenata

Kod svih bolesnika su beleženi osnovni demografski podaci (pol, starost), podaci o pušačkim navikama, ranijim i pridruženim bolestima.

Način izvođenja planiranih postupaka tokom istraživanja

Svakom ispitaniku je rađeno ispitivanje plućne funkcije, spirometrija na aparatu Body Master Screen (Care Fusion, Jegger, Würzburg, Germany).

Spirometrija je izvođena prema standardima udruženja Američkog torakalnog društva (American Thoracic Society-ATS) i Evropskog respiratornog udruženja (European Respiratory Society-ERS) (100).

Nakon kalibracije aparata, pre početka testiranja, pacijentu je objašnjena priroda i svrha spirometrijskog testiranja a ukoliko je prvi put na testiranju pokazana i kratka demonstraciju samog pregleda. Pre procedure proverene su kontraindikacije, vreme prethodnog uzimanja obroka, leka, alkohola, kafe i duvana. U toku testiranja pacijenti su

sedeli uspravno na stolici sa naslonom, sa blago raširenim nogama na zemlji, potom je objašnjeno da će tokom testa imati štupaljku na nosu kako bi se izbeglo disanje na nos, što može uticati na testiranje. Nakon tri prihvatljive i ponovljive krivulje odabrane su najveće vrednosti FEV₁ i FVC. Na osnovu tih vrednosti ispitanici su bili svrstavani u tri stadijuma hronične opstruktivne bolesti pluća na osnovu važećeg GOLD kriterijuma: 2. stadijum FEV₁/FVC < 70%, 50% < FEV₁ < 80%; 3. stadijum FEV₁/FVC < 70%, 30% < FEV₁ < 50%; 4. stadijum FEV₁/FVC < 70%, FEV₁ < 30% ili FEV₁ < 50% uz respiratornu insuficijenciju. Pored navedenih parametara plućne funkcije beleženi su i sledeći: vršni ekspirijumski protok (PEF), brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% vitalnog kapaciteta (FEF₂₅), brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% vitalnog kapaciteta (FEF₅₀) i brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC (FEF₇₅).

Ispitanicima je inicijalno određivana saturacija hemoglobina kiseonikom i pulsa putem puls oksimetrije aparatom *Sonotech Medical Systems ST 550-Finger-tip Pulse Oximeter*.

Određivan je indeks telesne mase (ITM) pomoću izmerene težine i visine (TM/TV²). Pacijentu je merena visina tako što uspravno stoji bez cipela sa spojenim stopalima, pri čemu treba da gleda pravo. Kod pacijenata sa deformitetom kičmenog stuba (kifoskoliozom) visina se može odrediti merenjem rastojanja između ruku, pri čemu se pacijentu kaže da ispravi ruke maksimalno i meri se rastojanje između vrhova srednjih prstiju, uz uračunat korektivni faktor za muškarce (visina = rastojanje između vrhova prstiju obe šake/1.03) i za žene (visina = rastojanje između vrhova prstiju obe šake/1.01). Težina je merena nakon što je pacijent skinuo obuću, ispraznio džepove i stao na sredinu postolja vage.

Šestominutni test hoda je izvođen prema ATS standardima (101), tako što je određena razdaljina od 30m u zatvorenom hodniku. Pacijentu je rečeno da je cilj preći što veću razdaljinu za 6 minuta, ali da ide svojim tempom, ako je neophodno može da se odmori, oslanjajući se na zid hodnika i da nastavi test nakon toga. Izmereno je vreme izvođenja testa i pređena razdaljina.

Pacijenti su popunjavali CAT i mMRC upitnike nakon kratkog i jasnog usmenog objašnjenja. Stariji pacijenti koji su imali problem sa popunjavanjem zbog slabog vida ili nesnalaženja su imali pomoć medicinskog osoblja.

Iz medicinske dokumentacije (elektronskog kartona) su se beležili komorbiditeti i vrste medikamentozne terapije.

Obrada podataka

Po kompletiranju baze podataka, načinila se statistička analiza za parametrijske i neparametrijske varijable, u skladu sa postavljenim ciljevima i hipotezama i upoređivani dobijeni rezultati sa navodima iz dostupne literature.

4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Podaci istraživanja su se unosili u kompjutersku bazu podataka, pri čemu se koristio program SPSS za Windows (SPSS Inc. Chicago, IL). Statistička analiza podataka je uključivala metode deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, medijana, opseg distribucije, učestalost), standardne parametrijske i neparametrijske testove.

Za ispitivanje statistički značajne razlike među dobijenim podacima koristio se Student T test, χ^2 test i analiza varijanse - ANOVA. Razlike su smatrane statistički značajnim kada je $p < 0,05$, a visoko statistički značajnim kada je $p < 0,001$. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.

U cilju procene prediktivnih faktora za pojavu neželjenih događaja, egzacerbacija ili smrtnog ishoda, analizom varijanse-ANOVA analizirani su svi prikupljeni potencijalni faktori i izračunata je statistička značajnost razlika između pacijenata u odnosu na neželjeni događaj, bez egzacerbacija-*Non Egz* i sa egzacerbacijama-Egz, odnosno bez smrtnog ishoda-*Non Mort* i sa smrtnim ishodom-*Mort*.

Za određivanje "cut-off" vrednosti identifikovanih značajnih faktora koristila se krivulja osetljivosti dijagnostičkog testa „Receiver Operating Characteristic Curve“ (ROC), grafička metoda koja se često upotrebljava u medicini za procenu efikasnosti dijagnostičkih testova, odnosno njihove sposobnosti da razlikuju obolele (pozitivne) od normalnih (negativnih) slučajeva (102). Izračunavala se senzitivnost i specifičnost. Senzitivnost je definisana kao sposobnost instrumenta ili baterije da pokaže pozitivan rezultat kod osoba koje zaista poseduju dijagnostikovani kvalitet koji nas interesuje. Ona se izražava kao proporcija osoba

sa datom osobinom koje su na instrumentu postigle rezultat iznad "cut-off" skora (103). Specifičnost se, slično, odnosi na sposobnost instrumenta da pokaže negativni rezultat, kod osoba koje ne poseduju merenu osobinu. Izražava se kao proporcija osoba bez merenog kvaliteta koje postižu rezultate na instrumentu ispod "cut-off" skora (104).

Binarna logistička regresiona analiza je korišćena za otkrivanje nezavisnih prediktora za pojavu neželjenih događaja, egzacerbacije ili smrtnog ishoda, u periodu od godinu dana. Primenom binarne multivarijantne logističke regresione analize (po metodu Forward Stepwise (Conditional) - uslovna postepena analiza unapred) identifikovani su nezavisni prediktori procenjivanih neželjenih događaja.

Od identifikovanih nezavisnih prediktora kreirani su modeli za predviđanje neželjenih događaja, egzacerbacije ili smrtnog ishoda, tokom jednogodišnjeg praćenja HOBP pacijenata. Putem ROC analize određena je „cut-off“ vrednost verovatnoće pojave neželjenih događaja i utvrđena je specifičnost i senzitivnost oba modela.

Modeli su validirani na slučajnom uzorku od 50% pacijenata iz iste grupe pacijenata.

5. REZULTATI

Istraživanje je sprovedeno u periodu od januara 2013. godine do decembra 2015. godine i obuhvatilo je 205 pacijenata koji su ispunili kriterijume za uključenje u studiju. Kriterijume za isključenje iz studije imalo je 5 pacijenata, zbog teškog oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije.

Konačno je analizirano 200 pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća spirometrijskog GOLD stadijuma 2, 3 ili 4, koji su praćeni 12 meseci nakon uključnja u studiju. Prosečno trajanje bolesti iznosilo je 12 godina.

Većina bolesnika su muškarci (74,5%). Prosečna starost pacijenata je 68,4 godine (SD = 8,6: opseg 49-89 godine). Prosečna vrednost indeksa telesne mase (ITM) iznosi 26,4 kg/m² (SD = 4,8 : opseg 16,8-41,2 kg/m²) (Tabela 6).

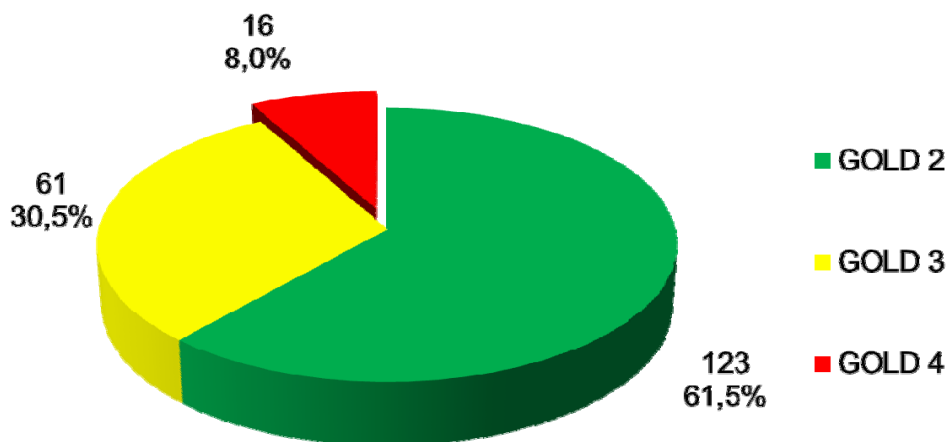
Tabela 6. Demografski podaci

<i>Pol</i>	muškarci	149 (74,5%)
	žene	51 (25,5%)
<i>Starost</i> (godina)	prosek (SD)	68,4 godina (8,6)
	min-max	49 – 89
<i>ITM</i> (kg/m ²)	prosek (SD)	26,4 kg/m ² (4,8)
	min-max	16,8 – 41,2

Najviše pacijenata je bilo GOLD 2 stadijuma (61,5%), zatim GOLD 3 (30,5%) i GOLD 4 (8,0%) (Tabela 7 i Grafikon 1).

Tabela 7. Spirometrijski procenjena težina HOBP prema GOLD kriterijumima

<i>GOLD stadijum</i>	GOLD 2	123 (61,5%)
	GOLD 3	61 (30,5%)
	GOLD 4	16 (8,0%)



Grafikon 1. Spirometrijska procena težine HOBP prema GOLD kriterijumima

Najviše je pacijenata koji su bivši pušači (48,0%), zatim aktuelni pušači (40,5%) i nepušači (11,5%). Prosečan pušački staž iznosi 38,6 godina (SD = 11,6: opseg 7 - 70). Prosečna količina popušanih cigareta je 46,2 paklo/godina (SD = 20,5: opseg 7 - 110). Prosečno vreme od prestanka pušenja je 14,8 godina (SD = 11,1: opseg 1 - 50) (Tabela 8).

Tabela 8. Pušačka navika

<i>Pušačka navika</i>	Nepušač	23 (11,5%)
	Bivši pušač	96 (48,0%)
	Pušač	81 (40,5%)
<i>Pušački staž (godina)</i>	prosek (SD)	38,6 godina (11,6)
	min-max	7 – 70
<i>Količina cigareta (paklo/godina)</i>	prosek (SD)	46,2 godina (20,5)
	min-max	7 – 110
<i>Prestanak pušenja (godina)</i>	prosek (SD)	14,8 godina (11,1)
	min-max	1 – 50

Najčešća pozitivna porodična anamneza je HOBP (37,0%), tuberkuloza pluća (4,5%) i karcinom pluća 7,5% (Tabela 9).

Tabela 9. Porodična anamneza

Oboljenje	%	Oboljenje	%
HOBP	37,0	Tuberkuloza pluća	4,5
Karcinom pluća	7,5%	Ostalo	0,5

Najčešći prisutni komorbiditeti su kardiovaskularni 83,5%, anksioznost i depresija 16,5%, urološke bolesti (benigna hipertrofija prostate) 14,5%, šećerna bolest 13,5% i cerebrovaskularna oboljenja 12,0% (Tabela 10).

Tabela 10. Učestalost i vrsta komorbiditeta

Komorbiditet	%	Komorbiditet	%
Kardiovaskularni	83,5	Maligniteti	8,0
Anksioznost/depresija	16,5	Hronične koštano-mišićne bolesti	5,5
Urološka oboljenja	14,5	Hormonalna disfunkcija	3,5
Šećerna bolest	13,5	Ginekološka oboljenja/operacije	2,0
Cerebrovaskularna oboljenja	12,0		

Predložena i primenjivana farmakoterapija HOBP je prikazana na Tabeli 11. Skoro svi pacijenti su primenjivali brzodelujuće bronhodilatatore (98,5%): kombinaciju brzodelujućih β_2 agonista/antiholinergika (SABA/SAMA) 96,0% ili brzodelujući β_2 agonist (SABA) 2,5%. Dugodelujuće bronhodilatatore primenjivalo je 80,5% ispitanika: antiholinergik-tiotropium (TIO) 65,5%, dugodelujući β_2 agonist-formoterol (FO) 4,5% ili salmeterol (SAL) 10,5%. Teofilin je uzimalo 49,5% ispitanika. Kombinaciju inhalatornih kortikosteroida/dugodelujućih β_2 agonista (ICS/LABA) primenjivalo je 49,5% pacijenata: formoterol/budesonid (FO/BUD) 18%, salmeterol/flutikazon (SAL/FT) 29,5% i formoterol/beklometazon dipropionat (FO/BECL) 2%. Inhalaciju putem nebulizatora (brzodelujući β_2 agonist i/ili antiholinergik) 28,0%, dugotrajnu oksigenoterapiju (DOT) 2% i ostalu terapiju (beklometazon dipropionat i brzodelujući β_2 agonist) 5,5% (Tabela 11).

Tabela 11. *Primenjivana farmakoterapija HOBP*

Terapija	%	Terapija	%
SABA/SAMA	96,0	SAL	10,5
TIO	65,5	BECLLO	5,5
ICS/LABA	49,5	FO	4,5
Teofilin	49,5	SABA	2,5
Aerosol	28,0	DOT	2

SABA/SAMA=brzodelujući β_2 agonist/antiholinergik; SABA=brzodelujući β_2 agonist; TIO=antiholinergik-Tiotropium; FO=dugodelujući β_2 agonist-Formoterol; SAL=Salmeterol; ICS/LABA=kombinacija inhalatornih kortikosteroida/dugodeljućih β_2 agonista; BECLLO=beklometazon dipropionat; Aerosol=inhalacija putem nebulizatora; DOT=dugotrajna oksigenoterapija.

Primenjivana terapija pridruženih bolesti su inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) 61,5%, β blokatori 35,5%, diuretici 35,0%, antiagregacioni lekovi (klopidogrel i/ili acetilsalicilna kiselina) 25,5%, blokatori kalciumskih kanala (Ca blokatori) 22%, vazodilatatori 20%, anksiolitici/ antidepresivi 18%, statini 15%, antiaritmiци 11%, inhibitori protonске pumpe (IPP) 10,5%, hipoglikemici 9,5%, lekovi za koštano-mišićna oboljenja 7%, kardiotonici 6%, antikoagulantna terapija 5,5%, analgetici 3,5%, Insulin 3,5%, hormoni 3,0, blokatori angiotenzin receptora II (ARB) 2,0% (Tabela 12).

Tabela 12. *Primenjivana farmakoterapija komorbiditeta*

Terapija	%	Terapija	%
ACE-inhibitori	61,5	IPP	10,5
β -blokatori	35,5	Hipogligemici	9,5
Diuretici	35,0	Lekovi za koštano-mišićna oboljenja	7,0
Antiagregaciona terapija	25,5	Kardiotonici	6,0
Ca-blokatori	22,0	Antikoagulantna terapija	5,5
Vazodilatatori	20,0	Analgetici	3,5
Psihijatrijska terapija	18,0	Insulin	3,5
Statini	15,0	hormoni	3,0
Antiaritmici	11,0	ARB	2,0

ACE-inhibitori=inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; Ca-blokatori=blokatori kalciumskih kanala; IPP=inhibitori protonске pumpe; ARB=blokatori angiotenzin receptora II.

Prosečna vrednost FEV₁ iznosi 53,6% (SD = 15,0: opseg 19,0-79,0) i 1,46l (SD = 0,53: opseg 0,48-2,76 l) a FVC 76,3% (SD = 16,6: opseg 35-122%) i 2,63 l (SD = 0,79: opseg 0,79-5,03 l) (Tabela 13).

Tabela 13. Vrednosti FEV₁ i FVC

Parametar	Prosečne vrednosti	SD	min	max
FEV ₁ (%)	53,6	15,0	19,0	79,0
FEV ₁ (l)	1,46	0,53	0,48	2,76
FVC (%)	76,3	16,6	35	122
FVC (l)	2,63	0,79	0,79	5,03

FEV₁=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC=forsirani vitalni kapacitet.

Prosečna vrednost PEF iznosi 54,1% (SD = 20,9: opseg 17-114%) i 4,0 l (SD = 1,81: opseg 1,11-9,3 l), FEF₂₅ 35% (SD = 20,0: opseg 5,20-106%) i 2,29 l (SD = 1,41: opseg 0,15-7,1 l), FEF₅₀ 25,2% (SD = 14,1: opseg 4,90-76%) i 0,98 l (SD = 0,59: opseg 0,12-3,15 l), FEF₇₅ 28,7% (SD = 16,5: opseg 0,0-109%) i 0,37 l (SD = 0,21: opseg 0,0-1,41 l) (Tabela 14).

Tabela 14. Vrednosti PEF i FEF

Parametar	Prosečne vrednosti	SD	min	max	medijana
PEF (%)	54,1	20,9	17,00	114	52
PEF (l)	4,00	1,81	1,11	9,3	3,8
FEF ₂₅ (%)	35,0	20,0	5,20	106	31,5
FEF ₂₅ (l)	2,29	1,41	0,15	7,1	2,0
FEF ₅₀ (%)	25,2	14,1	4,90	76	20,0
FEF ₅₀ (l)	0,98	0,59	0,12	3,15	0,84
FEF ₇₅ (%)	28,7	16,5	0,00	109	27,3
FEF ₇₅ (l)	0,37	0,21	0,00	1,41	0,33

PEF=vršni ekspiratorni protok; FEF₂₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC; FEF₅₀=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC; FEF₇₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC.

Prosečna vrednost CAT upitnika je 13,4 (SD = 7,93: opseg 1-36; medijana 12), upitnika mMRC je 1,73 (SD = 0,77: opseg 1,0-3,0), a vrednost šestominutnog testa hodanja 348 m (SD = 115: opseg 100-840) (Tabela 15).

Tabela 15. Procena simptoma (CAT, mMRC i šestominutnog testa)

Parametar	Prosečne vrednosti	SD	min	max
CAT	13,4	7,93	1,0	36,0
mMRC	1,73	0,77	1,0	3,0
šestominutni test (m)	348	115	100	840

CAT=Test procene HOBP; mMRC=Modifikovana skala dispneje.

Prosečna vrednost pulsa iznosi 80,7 otkucaja u minuti (SD = 15,8: opseg 44-120), a saturacija hemoglobina kiseonikom je 95,1% (SD = 2,61: opseg 83,0-99,0%) (Tabela 16).

Tabela 16. Vrednosti frekvence pulsa i SaO₂

Parametar	Prosečne vrednosti	SD	min	max
puls	80,7	15,8	44	120
SaO ₂	95,1	2,61	83,0	99,0

SaO₂=Saturacija hemoglobina kiseonikom

U periodu praćenja od 12 meseci smrtni ishod je nastao kod 20 pacijenta (10%), a bar jednu egzarcerbaciju je imalo 86 pacijenata (43%) (Tabela 17). Prosečan broj egzarcerbacija je bio 1,60 (SD = 0,89: opseg 1-5). Osim jednog pacijenta, svi pacijenti koji su umrli prethodno su imali bar jednu egzarcerbaciju .

Smrtnost kod pacijenata sa jednom egzarcerbacijom je bila 22,1%, a kod pacijenata sa dve ili više egzarcerbacija 28,6%.

Tabela 17. Odnos egzacerbacije i smrtnog ishoda

Broj egzacerbacija	Broj ispitanika	Smrtni ishod	
		Ne	Da
0	114 (57%)	113 (99,1%)	1 (0,9%)
1	51	42 (82,4%)	9 (17,6%)
2	24	16 (66,7%)	8 (33,3%)
3	6	5 (83,3%)	1 (16,7%)
4	4	4 (100%)	0 (0,0%)
5	1	0 (0,0%)	1 (100%)
1 i više	86 (43%)	67 (77,9%)	19 (22,1%)
2 i više	35 (17,5%)	25 (71,4%)	10 (28,6%)
Ukupno	200	180 (90,0%)	20 (10,0%)

5.1 Identifikacija značajnih faktora za neželjeni događaj-egzacerbaciju ili smrtni ishod

U cilju procene prediktivnih faktora za nastanak egzacerbacije, u periodu praćenja od 12 meseci, analizirani su svi potencijalni faktori i izračunata je statistička značajnost razlika između pacijenata bez egzacerbacija-*Non Egz* i sa egzacerbacijama -*Egz*.

U odnosu na pol nije bilo statistički značajne razlike ($p = 1,000$), kod muškaraca 43,6%, a žena 43,1%. Pacijenti sa egzacerbacijama su statistički značajno stariji ($p < 0,001$), *Non Egz* 66,6±8,0 godina, a *Egz* 70,6±8,9 godina. Pacijenti stariji od 65 godina su imali 52,9% egzacerbacija, a mlađi od 65 godina 29,6% ($p = 0,002$) (Tabela 18).

Tabela 18. Egzacerbacija u odnosu na demografske podatke

Varijabla	Kategorija	N	Non Egz	Egz	p
Pol	muškarci	149	56,4%	43,6%	1,00
	žene	51	59,9%	43,1%	
Starost	prosek (SD)		66,6 (8,00)	70,6 (8,90)	<0,001
Starosne grupe	do 65	81	70,4%	29,6%	0,002
	preko 65	119	47,1%	52,9%	

U odnosu na spirometrijsku težinu HOBP postoji statistički značajna razlika ($p = 0,001$) u pojavi egzacerbacija. One su češće u težim stadijumima (GOLD 2 35,0%, GOLD 3 50,8% i GOLD 4 81,2%) (Tabela 19).

Tabela 19. Egzacerbacija u odnosu na GOLD stadijum HOBP

Varijabla	Stadijum	N	Non Egz	Egz	p
GOLD	2	123	65,0%	35,0%	0,001
	3	61	49,2%	50,8%	
	4	16	18,8%	81,2%	

U odnosu na pušački status ne postoji statistički značajna razlika ($p = 0,391$) u pojavi egzacerbacija (nepušači 45,5%, pušači 37,8% i bivši pušači 47,9%) (Tabela 20).

Tabela 20. Egzacerbacije u odnosu na pušački status

Kategorija	N	Non egz	Egz	p
Nepušači	22	54,5%	45,5%	0,391
Pušači	82	62,2%	37,8%	
Bivši pušači	96	52,1%	47,9%	

Prisustvo plućnih oboljenja u porodičnoj anamnezi nije statistički značajno ($p > 0,05$) uticalo na pojavu egzacerbacija kod pacijenata (tabela 21).

Tabela 21. Egzacerbacije u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu

Porodična anamneza	negativna	pozitivna	p
HOBP (n = 74)	8,7%	13,5%	0,409
Tuberkuloza (n = 9)	42,4%	66,7%	0,275
Karcinom pluća (n = 15)	42,2%	60,0%	0,285

Analizom komorbiditeta utvrđena je statistički granična vrednost za cerebrovaskularne bolesti ($p = 0,075$) i šećernu bolest ($p = 0,076$) (Tabela 22).

Tabela 22. Egzacerbacije u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Komorbiditet	Non Egz	Egz	p
Kardiovaskularni (n = 167)	36,4%	44,9%	0,476
Cerebrovaskularni (n = 24)	40,9%	62,5%	0,075
Anksioznost/depresija (n = 33)	43,7%	42,4%	1,000
Hormonalna disfunkcija (n = 7)	42,5%	71,4%	0,259
Šećerna bolest (n = 27)	46,2%	25,9%	0,076
Malignitet (n = 16)	43,5%	43,8%	1,000
Urološki (n = 29)	43,9%	41,4%	0,963
Hronične koštano-mišićne bolesti (n = 11)	41,8%	72,7%	0,089

Analizom primenjivane farmakoterapije za HOBP utvrđena je statistički značajna razlika kod pacijenata koji su koristili teofilin ($p = 0,016$; 34,7% : 52,5%) i inhalaciju putem nebulizatora ($p < 0,001$; 31,9% : 73,2%) (Tabela 23).

Tabela 23. Egzacerbacije u odnosu na primenjivanu farmakoterapiju za HOBP

Terapija za HOBP	Non Egz	Egz	p
SABA (n = 5)	44,6%	0,0%	0,126
SABA/SAMA (n = 192)	12,5%	44,8%	0,150
ICS/LABA (n = 99)	36,6%	49,5%	0,090
FO (n = 9)	44,0%	33,3%	0,775
SAL (n = 21)	43,0%	47,6%	0,865
TIO (n = 131)	34,8%	48,1%	0,098
BECLO (n = 11)	42,9%	54,5%	0,655
TEOFILIN (n = 99)	34,7%	52,5%	0,016
Aerosol (n = 56)	31,9%	73,2%	<0,001
DOT (n = 4)	41,8%	100%	0,069

SABA/SAMA=brzodelujući β_2 agonist/antiholinergik; SABA=brzodelujući β_2 agonist; TIO=antiholinergik-Tiotropium; FO=dugodelujući β_2 agonist-Formoterol; SAL=Salmeterol; ICS/LABA= kombinacija inhalatornih kortikosteroida/dugodelujućih β_2 agonista; BECLO=beklometazon dipropionat; Aerosol=inhalacija putem nebulizatora; DOT=dugotrajna oksigenoterapija.

Analizom primenjivane terapije za komorbiditete samo je primena diuretika statistički značajno ($p < 0,05$) uticala na pojavu egzacerbacija (Tabela 24).

Tabela 24. Egzacerbacije u odnosu na primenjivanu farmakoterapiju komorbiditeta

Terapija - ostala	Non Egz	Egz	p
Terapija hroničnih koštano-mišićnih bolesti (n = 14)	42,5%	57,1%	0,431
Analgetici (n = 7)	43,5%	42,9%	1,000
Anksiolitici /antidepresivi (n = 36)	42,7%	47,2%	0,755
ACE inhibitori (n = 123)	44,2%	43,1%	0,999
Diuretici (n = 70)	36,2%	57,1%	0,007
Statini (n = 30)	42,9%	46,7%	0,857
β blokatori (n = 71)	42,6%	45,1%	0,855
Ca blokatori (n = 44)	41,0%	52,3%	0,247
Antiagregaciona (n = 51)	39,6%	54,9%	0,082
Antikoagulanti (n = 11)	42,9%	54,5%	0,655
Antiaritmici (n = 22)	41,0%	63,6%	0,073
Kardiotonici (n = 12)	43,1%	50,0%	0,866
Vazodilatatori (n = 40)	44,4%	40,4%	0,748
Hipogligemija (n = 19)	44,2%	36,8%	0,710
Insulin (n = 7)	44,6%	14,3%	0,230
IPP (n = 21)	42,5%	52,4%	0,525

ACE-inhibitori=inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; Ca-blokatori=blokatori kalcijumskih kanala; IPP=inhibitori protonske pumpe; ARB=blokatori angiotenzin receptora II.

Sve vrednosti spirometrije su statistički značajno manje u grupi pacijenata sa egzacerbacijom, osim FEV₇₅ (p = 0,201). Prosečna vrednost FEV₁ (%) iznosi 49,6 u grupi Egz, a 56,7 u Non Egz (p = 0,001). Prosečna vrednost FEV₁(l) je 1,28 u grupi Egz, a 1,60 u Non Egz (p < 0,001). Prosečna vrednost FVC (%) je 72,4 kod Egz, a 79,5 kod Non Egz (p = 0,003). Prosečna vrednost FVC (l) iznosi 2,37 u grupi Egz, a 2,83 u Non Egz (p < 0,001). Prosečna vrednost PEF (%) je 49,3 u grupi Egz, a 57,8 u grupi Non Egz (p = 0,007). Prosečna vrednost PEF (l) iznosi 3,53 kod Egz, a 4,36 kod Non Egz (p = 0,002). Prosečna vrednost FEF₂₅ (%) je 30,0 u grupi Egz, a 38,8 u Non Egz (p < 0,001). Prosečna vrednost FEF₂₅ (l) iznosi 1,90 kod Egz, a 2,58 kod Non Egz (p < 0,001). Prosečna vrednost FEF₅₀ (%) je 22,8 u grupi Egz, a 26,9 u grupi Non Egz (p = 0,002). Prosečna vrednost FEF₅₀ (l) iznosi 0,86 kod Egz, a 1,07 kod Non Egz (p < 0,001). Prosečna vrednost FEF₇₅ (%) je 27,6 u grupi Egz, a 29,5 u grupi Non Egz (p = 0,201). Prosečna vrednost FEF₇₅ (l) iznosi 0,33 kod Egz, a 0,39 kod Non Egz (p = 0,003) (Tabela 25 i 26).

Tabela 25. Egzacerbacije u odnosu na vrednosti FEV₁ i FVC

Parametar	Egz	Prosečne vrednosti	SD	min	max	p
FEV ₁ (%)	Non Egz	56,7	12,9	19,0	78,0	0,001
	Egz	49,6	16,5	19,0	79,0	
FEV ₁ (l)	Non Egz	1,60	0,48	0,68	2,76	<0,001
	Egz	1,28	0,55	0,48	2,76	
FVC (%)	Non Egz	79,5	14,5	44	119	0,003
	Egz	72,4	18,2	35	122	
FVC (l)	Non Egz	2,83	0,76	1,46	5,03	<0,001
	Egz	2,37	0,75	0,79	4,64	

FEV₁=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC=forsirani vitalni kapacitet;

Tabela 26. Egzacerbacije u odnosu na vrednosti PEF i FEF

Parametar	Egz	Prosečne vrednosti	SD	min	max	medijana	p
PEF (%)	Non Egz	57,8	20,0	18,0	114	56,0	0,007
	Egz	49,3	21,1	17,0	100	50,0	
PEF (l)	Non Egz	4,36	1,78	1,38	9,30	3,93	0,002
	Egz	3,53	1,75	1,11	8,99	3,43	
FEF ₂₅ (%)	Non Egz	38,8	19,8	10,0	106	37,0	<0,001
	Egz	30,0	19,4	5,2	89	24,0	
FEF ₂₅ (l)	Non Egz	2,58	1,42	0,50	7,10	2,21	<0,001
	Egz	1,90	1,31	0,15	6,36	1,54	
FEF ₅₀ (%)	Non Egz	26,9	12,8	8,40	64	24,9	0,002
	Egz	22,8	15,3	4,90	76	18,0	
FEF ₅₀ (l)	Non Egz	1,07	0,56	0,12	2,87	0,97	<0,001
	Egz	0,86	0,62	0,22	3,15	0,64	
FEF ₇₅ (%)	Non Egz	29,5	15,7	0,00	93	28,1	0,201
	Egz	27,6	17,6	0,00	109	25,6	
FEF ₇₅ (l)	Non Egz	0,39	0,20	0,00	1,41	0,37	0,003
	Egz	0,33	0,21	0,00	1,29	0,29	

PEF=vršni ekspiratorni protok; FEF₂₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC; FEF₅₀=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC; FEF₇₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC.

Prosečna vrednost testa procene HOBP (CAT) iznosi 16,2 kod egzacerbatora, a 11,3 kod non egzacerbatora ($p < 0,001$). Prosečna vrednost mMRC je 2,02 u grupi Egz, a 1,50 u grupi Non Egz ($p < 0,001$). Prosečna vrednost šestominutnog testa hoda iznosi 318 m u Egz grupi a 372 u Non Egz grupi ($p = 0,001$) (Tabela 27).

Tabela 27. Egzarcerbacije u odnosu na vrednosti upitnika CAT, mMRC i šestominutnog testa hoda

Parametar	Egz	Prosečne vrednosti	SD	min	max	medijana	p
CAT	Non Egz	11,3	7,21	1,0	34,0	9,0	<0,001
	Egz	16,2	8,00	2,0	36,0	15,0	
mMRC	Non Egz	1,50	0,64	1,0	3,0	1,00	<0,001
	Egz	2,02	0,83	1,0	3,0	2,00	
šestominutni test (m)	Non Egz	372	100	115	675	/	0,001
	Egz	318	126	100	840	/	

CAT = Test procene HOBP; mMRC = Modifikovana skala dispneje.

Prosečna vrednost pulsa iznosi 84,5 otkucaja u minuti u grupi Egz, a 77,7 u Non Egz ($p = 0,002$). Prosečna vrednost SaO₂ iznosi 94,1% kod Egz, a 95,9% kod Non Egz ($p = 0,001$) (Tabela 28).

Tabela 28. Egzarcerbacije u odnosu na vrednosti frekvence pulsa i SaO₂

Parametar	Egz	Prosečne vrednosti	SD	min	max	p
puls	Non Egz	77,7	13,6	48	120	0,002
	Egz	84,5	17,6	44	120	
SaO ₂	Non Egz	95,9	1,94	90,0	99,0	0,001
	Egz	94,1	3,01	83,0	99,0	

SaO₂ = Saturacija hemoglobina kiseonikom

Pojava egzarcerbacije je posebno analizirana u odnosu na ukupan broj komorbiditeta (najviše jedan komorbiditet, dva ili više komorbiditeta), u odnosu na smanjenju fizičku aktivnost (pređena razdaljina na šestominutnom testu manja od 150 metara) i u odnosu na smanjeni indeks telesne mase (ITM < 21 kg/m²). Postojanje dva ili više komorbiditeta nije uzrokovalo statistički značajno ($p = 0,960$) povećanje pojave egzarcerbacija (42,9%: 44,2%). Bilo je samo 6 pacijenata koji su prešli manje od 150 metara na šestominutnom testu i kod njih je povećan procenat pojave egzarcerbacije (83,3%: 42,2%), ali bez

statističke značajnosti ($p = 0,114$). Pacijenti sa indeksom telesne mase ispod 21 kg/m^2 nisu imali statistički značajno ($p = 0,825$) povećanje pojave egzarcerbacije (47,8%: 42,9%) (Tabela 29).

Tabela 29. *Egzarcerbacije u odnosu na broj komorbiditeta, fizičku aktivnost i indeks telesne mase*

Faktor	Kategorija	n	Non Egz	Egz	p
ukupan broj komorbiditeta	do 1	105	57,1%	42,9%	0,960
	2+	95	55,8%	44,2%	
fizička aktivnost	150+ m	194	57,7%	42,3%	0,114
	< 150 m	6	16,7%	83,3%	
ITM	21+ kg/m^2	177	57,1%	42,9%	0,825
	< 21 kg/m^2	23	52,2%	47,8%	

U cilju procene prediktivnih faktora za nastanak smrtnog ishoda u periodu praćenja od 12 meseci analizirani su svi potencijalni faktori i izračunata je statistička značajnost razlika kod pacijenata kod kojih se desio smrtni ishod-*Mort* u odnosu na one kod kojih se ovaj neželjeni događaj nije desio-*Non Mort*. U odnosu na pol nije bilo statistički značajne razlike ($p = 0,651$), kod muškaraca 11,4%, a kod žena 7,8%. Umrli pacijenti su bili u proseku stariji, ali ne statistički značajno ($p = 0,230$), grupa *Mort* $70,5 \pm 7,20$ godina, a grupa *Non Mort* $68,1 \pm 8,74$ godine. Postoji statistički značajna razlika u mortalitetu kod pacijenata starijih od 65 godina (15,1%) u odnosu na mlađe od 65 godina (3,7%) ($p = 0,019$) (Tabela 30).

Tabela 30. *Smrtnost u odnosu na demografske podatke*

Varijabla	Kategorija	n	Non Mort	Mort	p
Pol	muškarci	149	88,6%	11,4%	0,651
	žene	51	92,2%	7,8%	
Starost	prosek (SD)		68,1 (8,74)	70,5 (7,20)	0,230
Starosne grupe	do 65	81	96,3%	3,7%	0,019
	65 +	119	84,9%	15,1%	

U odnosu na spirometrijsku težinu HOBP postoji statistički značajna razlika ($p = 0,001$) u pojavi smrtnog ishoda: GOLD-2 4,1%, GOLD-3 13,1% i GOLD-4 50,0% (Tabela 31).

Tabela 31. *Smrtnost u odnosu na težinu HOBP*

Varijabla	Stadijum	n	Non Mort	Mort	p
GOLD	2	123	95,9%	4,1%	<0,001
	3	61	86,9%	13,1%	
	4	16	50,0%	50,0%	

U odnosu na pušački status ne postoji statistički značajna razlika ($p = 0,910$) u pojavi smrtnog ishoda (nepušači 9,1%, pušači 9,8% i bivši pušači 11,5%) (Tabela 32).

Tabela 32. *Smrtnost u odnosu na pušački status*

Kategorija	n	Non Mort	Mort	p
Nepušači	22	90,9%	9,1%	0,910
Pušači	82	90,2%	9,8%	
Bivši pušači	96	88,5%	11,5%	

Prisustvo plućnih oboljenja u porodičnoj anamnezi nije statistički značajno uticalo na pojavu smrtnog ishoda ($p > 0,05$) (Tabela 33).

Tabela 33. *Smrtnost u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu*

Porodična anamneza	negativna	pozitivna	p
HOBP (n = 74)	8,7%	13,3%	0,409
Tuberkuloza pluća (n = 9)	11,0%	0,0%	0,620
Ca pluća (n = 15)	10,3%	13,3%	1,000

Prisustvo komorbiditeta kod pacijenata nije statistički značajno ($p > 0,05$) uticalo na pojavu smrtnog ishoda (Tabela 34).

Tabela 34. Smrtnost u odnosu na prisustvo komorbiditeta

Komorbiditeti	Non Mort	Mort	p
Kardiovaskularni (n = 167)	6,1%	11,4%	0,549
Cerebrovaskularni (n = 24)	9,7%	16,7%	0,290
Anksioznost/depresija (n = 33)	11,4%	6,1%	0,538
Hormonalna disfunkcija (n = 7)	10,4%	14,3%	0,546
Šećerna bolest (n = 27)	11,0%	7,4%	0,745
Malignitet (n = 16)	10,9%	6,2%	1,000
Urološki (n = 29)	10,5%	10,3%	1,000
Hronične koštano-mišićne bolesti(n = 11)	10,1%	18,2%	0,324

Analiza primenjivane farmakoterapije za HOBP ukazala je na statistički značajnu razliku kod pacijenata koji su koristili inhalatornu terapiju ICS/LABA (p = 0.030; 5,0% : 15,2%), Teofilin (p = 0,058; 5,9% : 15,2%), inhalaciju putem nebulizatora (p = 0,018; 6,9% : 19,6%) i dugotrajnu oksigenoterapiju u kućnim uslovima (DOT) (p < 0,001; 8,2% : 100%) (Tabela 35).

Tabela 35. Smrtnost u odnosu na primenjivanu farmakoterapiju za HOBP

Terapija za HOBP	Non Mort	Mort	p
SABA (n = 5)	10,8%	0,0%	0,971
SABA/SAMA (n = 192)	0,0%	10,9%	0,689
ICS/LABA (n = 99)	5,0%	15,2%	0,030
FO (n = 9)	11,0%	0,0%	0,602
SAL (n = 21)	10,1%	14,3%	0,824
TIO (n = 131)	8,7%	11,5%	0,718
BECL0 (n = 11)	9,5%	27,3%	0,095
Teofilin (n = 99)	5,9%	15,2%	0,058
Aerosol (n = 56)	6,9%	19,6%	0,018
DOT (n = 4)	8,2%	100%	<0,001

SABA/SAMA=brzodelujući β_2 agonist/antiholinergik; SABA=brzodelujući β_2 agonist; TIO=antiholinergik-Tiotropium; FO=dugodelujući β_2 agonist-Formoterol; SAL=Salmeterol; ICS/LABA=kombinacija inhalatornih kortikosteroida/dugodelujućih β_2 agonista; BECL0=beklometazon dipropionat; Aerosol=inhalacija putem nebulizatora; DOT=dugotrajna oksigenoterapija.

Analiza primenjivane farmakoterapije pridruženih bolesti ukazala je na statistički značajnu razliku kod pacijenata koji su uzimali diuretike (p = 0,013; 6,2% : 18,6%) i antiagregacionu terapiju (p = 0,028; 7,4% : 19,6%) (Tabela 36).

Tabela 36. *Smrtnost u odnosu na primenjivanu farmakoterapiju komorbiditeta*

Terapija komorbiditeta	Non Mort	Mort	p
Terapija hroničnih koštano-mišićnih bolesti (n = 14)	10,8%	7,1%	1,000
Analgetici (n = 7)	10,4%	14,3%	1,000
anksiolitici /antidepresivi (n = 36)	10,4%	11,1%	1,000
ACE inhibitori (n = 123)	9,1%	11,4%	0,782
Diuretici (n = 70)	6,2%	18,6%	0,013
Statini (n = 30)	10,0%	13,3%	0,821
β blokatori (n = 71)	9,3%	12,7%	0,614
Ca blokatori (n = 44)	11,5%	6,8%	0,533
Antiagregaciona (n = 51)	7,4%	19,6%	0,028
Antikoagulanti (n = 11)	9,5%	27,3%	0,174
Antiaritmici (n = 22)	9,0%	22,7%	0,106
Kardiotonici (n = 12)	10,6%	8,3%	1,000
Vazodilatatori (n = 40)	10,6%	10,0%	1,000
Hipogligemija (n = 19)	10,5%	10,5%	1,000
Insulin (n = 7)	10,9%	0,0%	0,768
IPP (n = 21)	10,1%	14,3%	0,824

ACE-inhibitori=inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima; Ca-blokatori=blokatori kalcijumskih kanala; IPP=inhibitori protonske pumpe; ARB=blokatori angiotenzin receptora II.

Sve vrednosti spirometrijskih parametara su statistički značajno manje kod umrlih pacijenata osim FEV₇₅ (l) (p = 0,113). Prosečna vrednost FEV₁ (%) je 40,4 u grupi Mort, a 55,1 u grupi Non Mort (p < 0,001). Prosečna vrednost FEV₁ (l) iznosi 1,06 kod Mort, a 1,51 kod Non Mort (p < 0,001). Prosečna vrednost FVC (%) je 62,2 kod Mort, a 78,0 kod Non Mort (p < 0,001). Prosečna vrednost FVC (l) iznosi 2,05 u grupi Mort, a 2,70 u grupi Non Mort (p < 0,001). Prosečna vrednost FEV₁/FVC (%) je 49,8 u grupi Mort, a 55,6 u grupi Non Mort (p = 0,016). Prosečna vrednost PEF (%) iznosi 40,1 kod Mort, a 55,7 kod Non Mort (p = 0,001). Prosečna vrednost PEF (l) je 2,88 u grupi Mort, a 4,13 u grupi Non Mort (p < 0,001). Prosečna vrednost FEF₂₅ (%) iznosi 28,9 kod Mort, a 35,7 kod Non Mort (p = 0,006). Prosečna vrednost FEF₂₅ (l) je 1,87 u grupi Mort, a 2,33 u grupi Non Mort (p = 0,035). Prosečna vrednost FEF₅₀ (%) je 23,3 u grupi Mort, a 25,3 u grupi Non Mort (p = 0,005). Prosečna vrednost FEF₅₀ (l) iznosi 0,89 kod Mort, a 0,99 kod Non Mort (p = 0,060).

Prosečna vrednost FEF₇₅ (%) je 23,7 kod Mort, a 29,2 kod Non Mort (p = 0,028). Prosečna vrednost FEF₇₅ (l) je 0,299 u grupi Mort, a 0,376 u grupi Non Mort (p = 0,113) (Tabela 37 i 38).

Tabela 37. Smrtnost u odnosu na vrednosti FEV₁ i FVC

Parametar	Ishod	Prosečne vrednosti	SD	min	max	p
FEV ₁ (%)	Non Mort	55,1	14,1	19,0	79,0	<0,001
	Mort	40,4	16,5	19,0	70,0	
FEV ₁ (l)	Non Mort	1,51	0,51	0,48	2,76	<0,001
	Mort	1,06	0,60	0,49	2,76	
FVC (%)	Non Mort	78,0	16,0	43	122	<0,001
	Mort	62,2	14,8	35	88	
FVC (l)	Non Mort	2,70	0,77	0,96	5,03	<0,001
	Mort	2,05	0,66	0,79	3,45	

FEV₁=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC=forsirani vitalni kapacitet;

Tabela 38. Smrtnost u odnosu na vrednosti PEF i FEF

Parametar	Ishod	Prosečne vrednosti	SD	min	max	medijana	p
PEF (%)	Non Mort	55,7	20,1	18,0	114	52,9	0,001
	Mort	40,1	22,7	17,0	100	30,0	
PEF (l)	Non Mort	4,13	1,73	1,19	9,30	3,80	<0,001
	Mort	2,88	2,08	1,11	8,99	2,07	
FEF ₂₅ (%)	Non Mort	35,7	19,1	5,20	106	33,0	0,006
	Mort	28,9	26,5	8,00	89	15,8	
FEF ₂₅ (l)	Non Mort	2,33	1,34	0,18	7,10	2,10	0,035
	Mort	1,87	1,92	0,15	6,38	0,92	
FEF ₅₀ (%)	Non Mort	25,3	13,2	4,90	76	21,0	0,005
	Mort	23,3	19,9	6,00	64	12,0	
FEF ₅₀ (l)	Non Mort	0,99	0,561	0,12	3,15	0,86	0,060
	Mort	0,89	0,835	0,22	2,87	0,47	
FEF ₇₅ (%)	Non Mort	29,2	16,8	0,0	109	27,9	0,028
	Mort	23,7	12,9	0,0	52	22,0	
FEF ₇₅ (l)	Non Mort	0,376	0,211	0,0	1,41	0,33	0,113
	Mort	0,299	0,170	0,0	0,67	0,22	

PEF=vršni ekspiratorni protok; FEF₂₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC; FEF₅₀=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC; FEF₇₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC.

Prosečna vrednost testa procene HOBP (CAT) iznosi 15,9 (medijana = 20,0) u grupi Mort, a 13,2 (medijana = 11,0) u grupi Non Mort (p = 0,173). Prosečna vrednost mMRC je 2,29 (medijana = 3,00) kod Mort, a 1,66 (medijana = 2,00) kod Non Mort (p = 0,003). Prosečna

vrednost šestominutnog testa hoda iznosi 277 m u grupi Mort, a 356 u grupi Non Mort ($p = 0,003$) (Tabela 39).

Tabela 39. Smrtnost u odnosu na vrednosti upitnika CAT, mMRC i šestominutnog testa hoda

Parametar	Ishod	Prosečne vrednosti	SD	min	max	medijana	p
CAT	Non Mort	13,2	7,76	1,0	36,0	11,0	0,173
	Mort	15,9	9,08	2,0	27,0	20,0	
mMRC	Non Mort	1,66	0,72	1,0	3,0	2,00	0,003
	Mort	2,29	0,96	1,0	3,0	3,00	
šestominutni test(m)	Non Mort	356	113	100	120	/	0,003
	Mort	277	109	115	840	/	

CAT=Test procene HOBP; mMRC=Modifikovana skala dispneje

Prosečna vrednost pulsa iznosi 91,9 otkucaja u minuti u grupi Mort, a 79,3 u grupi Non Mort ($p < 0,001$). Prosečna vrednost SaO₂ je 92,4% kod Mort, a 95,4% kod Non Mort ($p < 0,001$) (Tabela 40).

Tabela 40. Smrtnost u odnosu na vrednosti pulsa i SaO₂

Parametar	Ishod	Prosečne vrednosti	SD	min	max	p
puls (otk/min)	Non Mort	79,3	14,7	45	120	<0,001
	Mort	91,9	19,8	44	120	
SaO ₂	Non Mort	95,4	2,25	88,0	99,0	<0,001
	Mort	92,4	3,66	83,0	98,0	

SaO₂=Saturacija hemoglobina kiseonikom

Pojava smrtnog ishoda je posebno analizirana u odnosu na ukupan broj komorbiditeta koji su imali pacijenti (najviše jedan, dva ili više komorbiditeta), u odnosu na smanjenju toleranciju napora (pređena razdaljina na šestominutnom testu manja od 150 metara) i u odnosu na smanjeni indeks telesne mase (ITM $< 21 \text{ kg/m}^2$). Ukupan broj komorbiditeta dva i više nije uzrokovao statistički značajno ($p = 0,826$) povećanje pojave smrtnog ishoda

(9,5% : 11,4%). Bilo je samo 6 pacijenata koji su prešli manje od 150 metara na šestominutnom testu i kod njih je povećan procenat pojave smrtnog ishoda (33,3% : 9,8%), ali bez statističke značajnosti ($p = 0,239$). Pacijenti sa indeksom telesne mase ispod 21 kg/m² nisu imali statistički značajno ($p = 0,132$) povećanje pojave smrtnog ishoda (21,7% : 9,0%) (Tabela 41).

Tabela 41. *Smrtni ishod u odnosu na broj komorbiditeta, fizičku aktivnost i indeks telesne mase*

Faktor	Kategorija	N	Non Mort	Mort	p
ukupan broj komorbiditeta	do 1	105	88,6%	11,4%	0,826
	2+	95	90,5%	9,5%	
fizička aktivnost	150+ m	194	90,2%	9,8%	0,239
	< 150 m	6	66,7%	33,3%	
ITM	21+ kg/m ²	177	91,9%	9,0%	0,132
	< 21 kg/m ²	23	78,3%	21,7%	

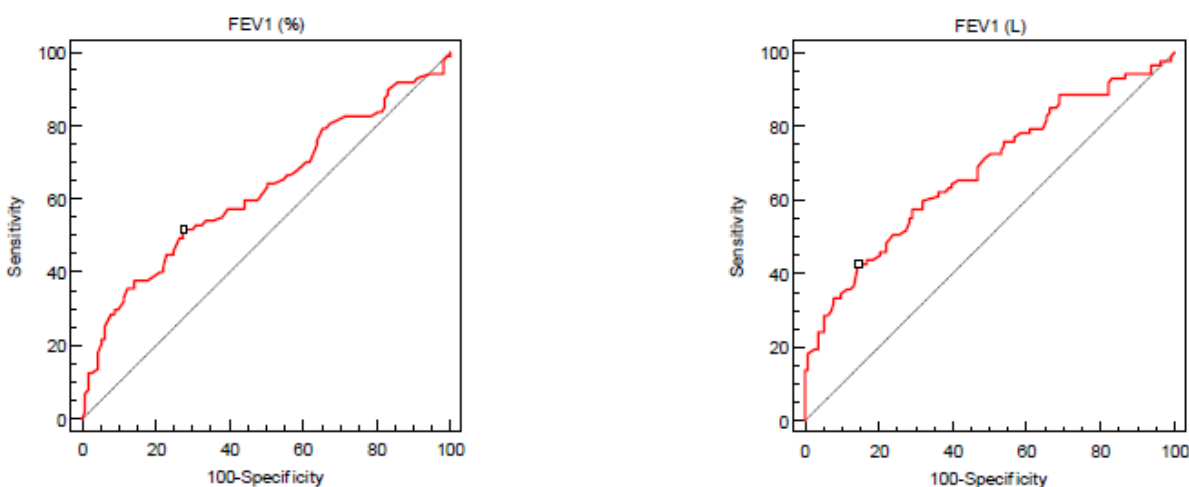
5.2 Analiza senzitivnosti i specifičnosti identifikovanih faktora za neželjeni događaj-egzacerbaciju ili smrtni ishod

Krivulja osetljivosti dijagnostičkog testa „Receiver Operating Characteristic Curve“ (ROC) služi za procenu efikasnosti dijagnostičkih testova, odnosno, njihove sposobnosti da razlikuju pozitivne od negativnih. Putem ove analize utvrđeno je da je najbolja prediktivna vrednost za procenu pojave egzacerbacija vrednost FEV₁ (l) (granična vrednost 1,05 l; ROC area 0,679), a najslabija je vrednost odnosa FEV₁/FVC (granična vrednost 47,9; ROC area 0,568) (Tabela 42 i Grafikoni 2, 3 i 4).

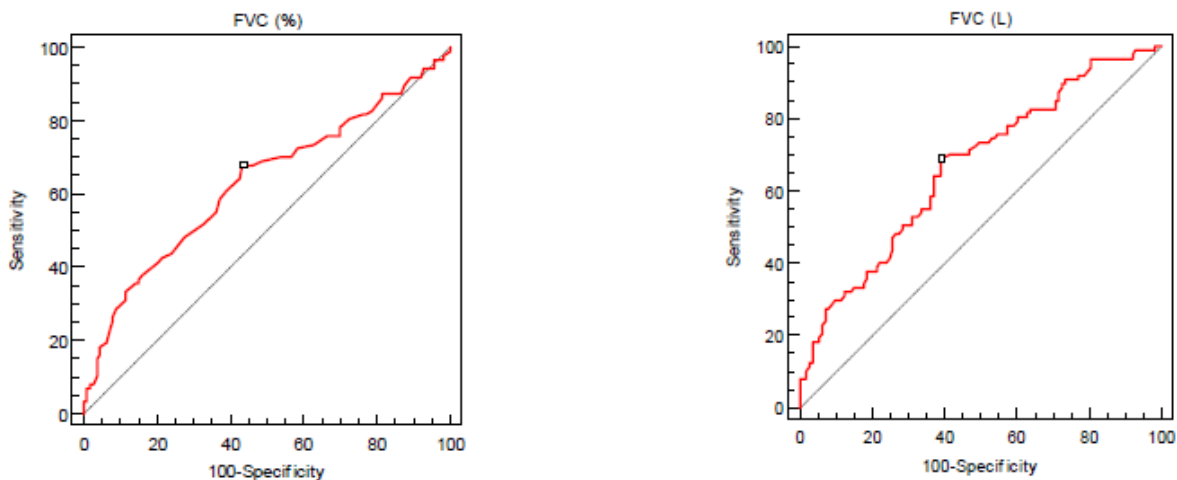
Tabela 42. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednost FEV i FVC

Parametar	ROC area	Granična vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
FEV ₁ (%)	0,624	<=48	51,7	72,6
FEV ₁ (l)	0,679	<=1,05	42,5	85,8
FVC (%)	0,630	<=77	67,8	56,6
FVC (l)	0,667	<=2,69	69,0	61,1
FEV ₁ /FVC	0,568	<=47,9	40,2	84,1

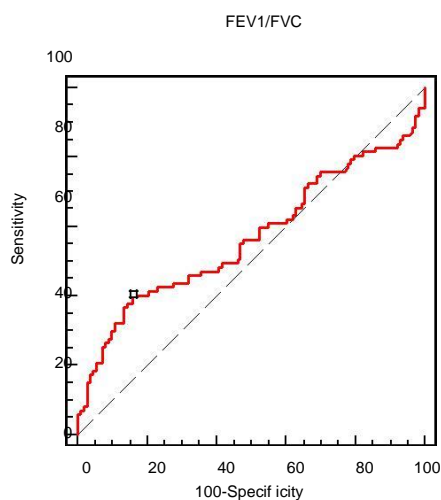
FEV₁=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC=forsirani vitalni kapacitet;



Grafikon 2. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednost FEV₁



Grafikon 3. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednost FVC



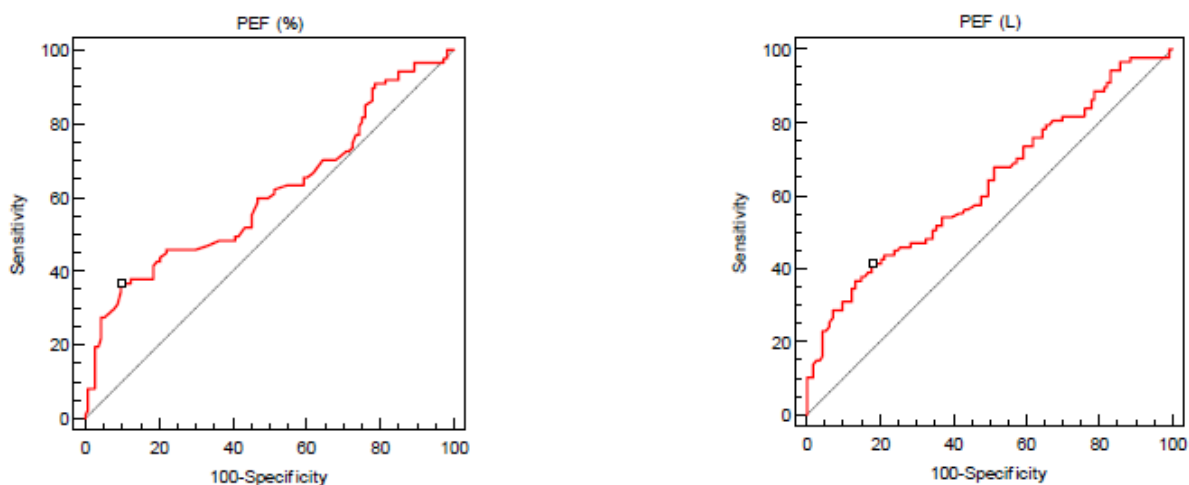
Grafikon 4. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednost odnosa FEV_1 / FVC

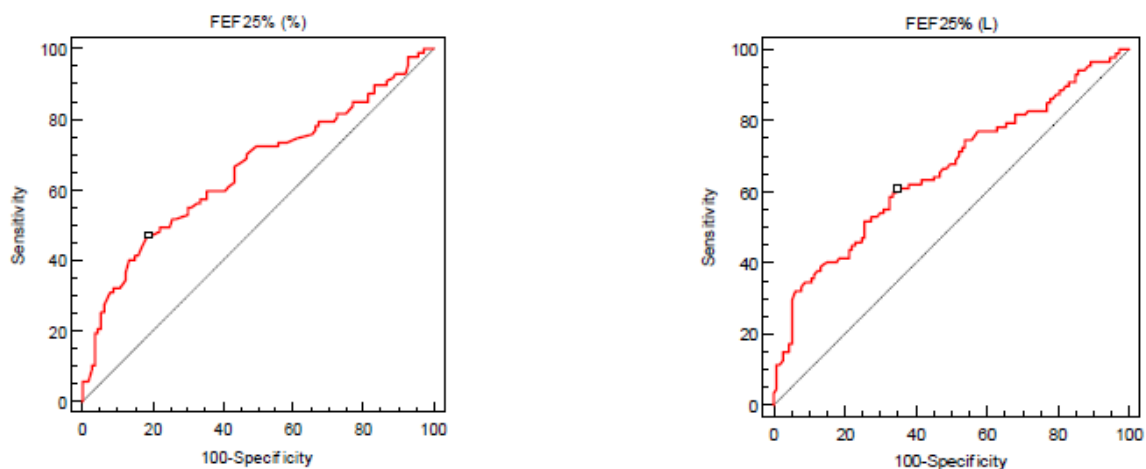
ROC analizom je dobijeno da je najbolja prediktivna vrednost za procenu pojave egzacerbacije parametar FEF_{25} (l) (granična vrednost 1,88 l; ROC area 0,659). Najslabija prediktivna vrednost za pojavu egzacerbacije je vrednost FEF_{75} (%) (granična vrednost 22; ROC area 0,553) (Tabela 43 i Grafikoni 5, 6, 7 i 8).

Tabela 43. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na PEF i FEF

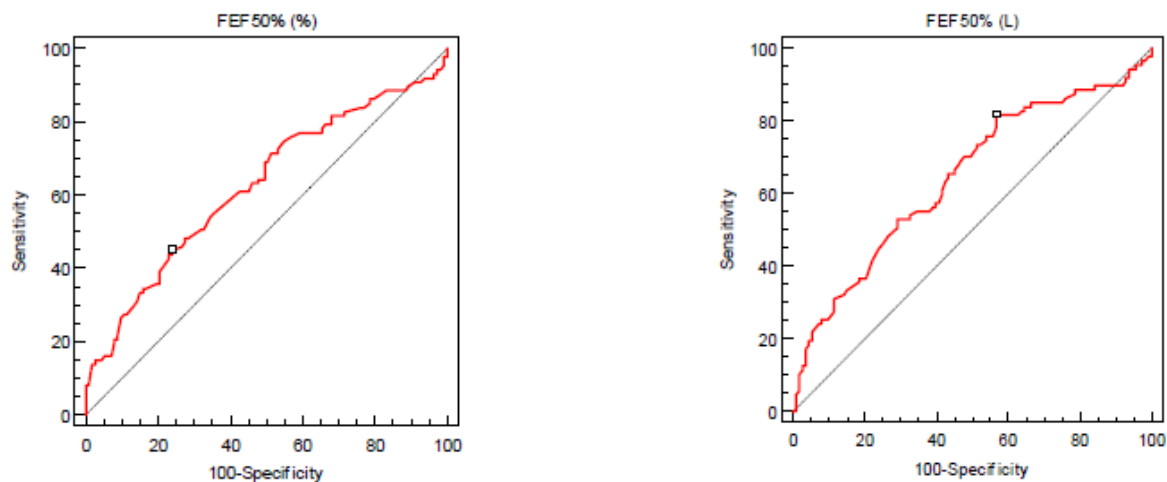
Parametar	ROC area	Granična vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
PEF (%)	0,611	<=35	36,8	90,3
PEF (l)	0,631	<=2,78	41,4	82,3
FEF ₂₅ (%)	0,654	<=21	47,1	81,4
FEF ₂₅ (l)	0,659	<=1,88	60,9	65,5
FEF ₅₀ (%)	0,626	<=16,9	44,8	76,1
FEF ₅₀ (l)	0,645	<=1,11	81,6	43,4
FEF ₇₅ (%)	0,553	<=22	41,4	70,8
FEF ₇₅ (l)	0,622	<=0,33	65,5	56,6

PEF=vršni ekspiratorni protok; FEF₂₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC; FEF₅₀=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC; FEF₇₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC.

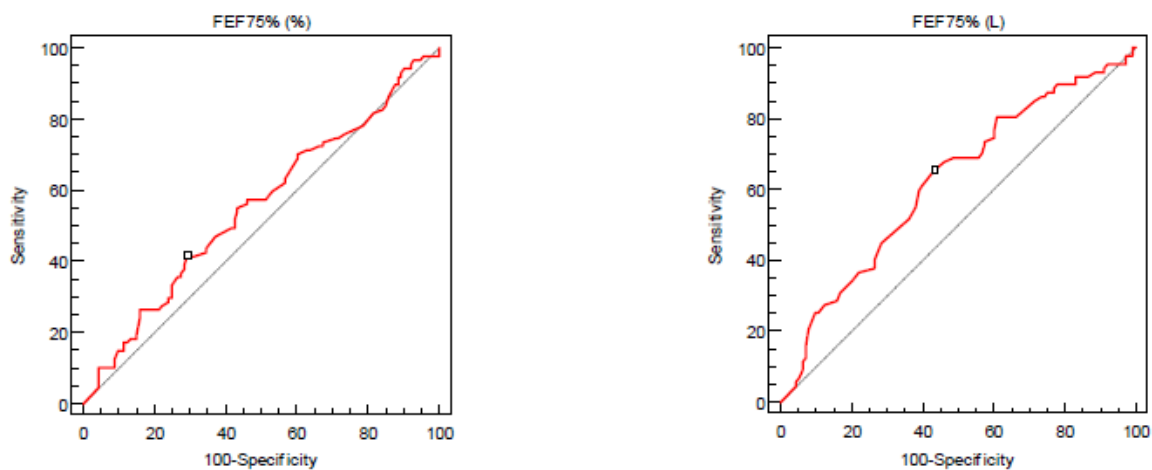
**Grafikon 5.** ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednosti PEF



Grafikon 6. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednosti FEF₂₅



Grafikon 7. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednosti FEF₅₀



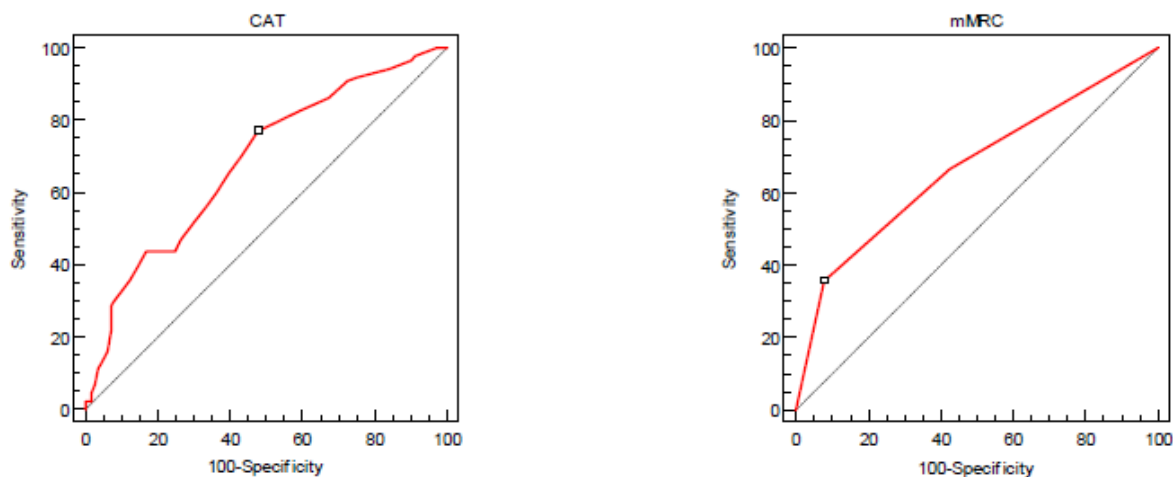
Grafikon 8. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na vrednosti FEF₇₅

ROC analizom utvrđena je najbolja prediktivna vrednost za procenu pojave egzacerbacija vrednosti CAT preko 9 (ROC area 0,684), a mMRC preko 2 (ROC area 0,670). Za saturaciju kiseonikom granična vrednost je 93% (ROC area 0,668), a za pređenju razdaljinu na šestominutnom testu 350 metara (ROC area 0,659) (Tabela 44 i Grafikoni 9 i 10).

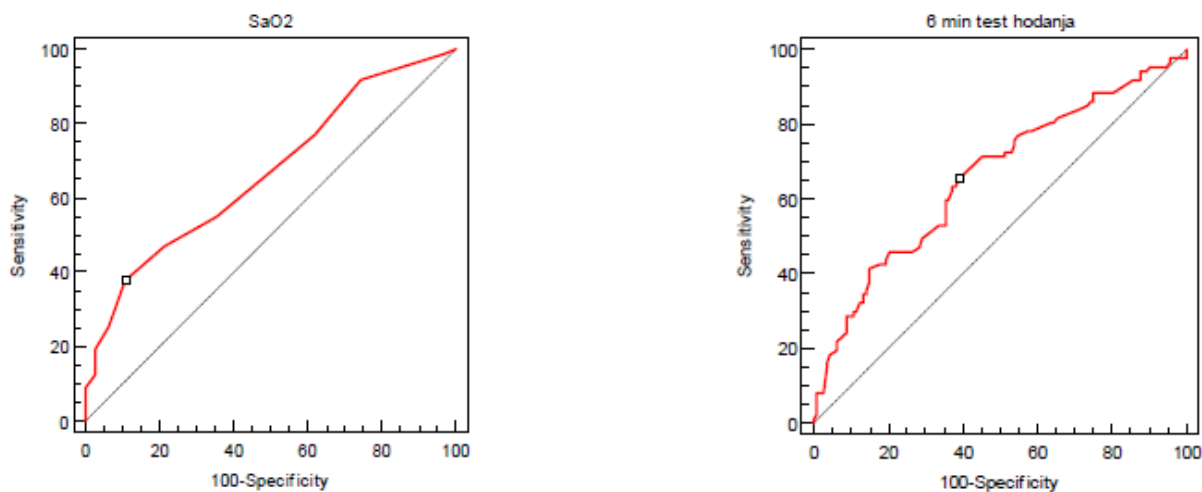
Tabela 44. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na CAT, mMRC, SaO₂ i šestominutni test i puls

Parametar	ROC area	Granična vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
CAT	0,684	> 9	77,0	52,2
mMRC	0,670	> 2	35,6	92,0
SaO ₂	0,668	<=93	37,9	89,4
6 min test	0,659	<=350	65,5	61,1
puls	0,624	>80	59,8	65,5

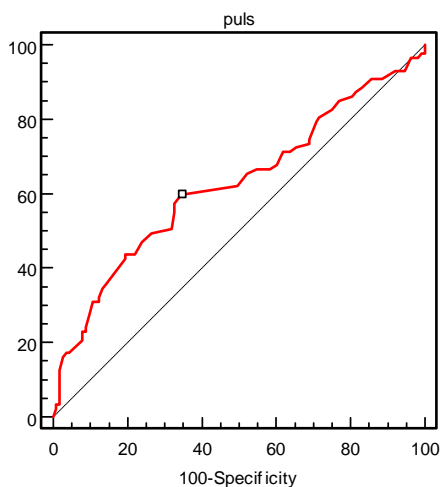
CAT=Test procene HOBP; mMRC=Modifikovana skala dispneje; SaO₂=saturacija hemoglobina kiseonikom



Grafikon 9. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na CAT i mMRC



Grafikon 10. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na SaO2 i 6 min test



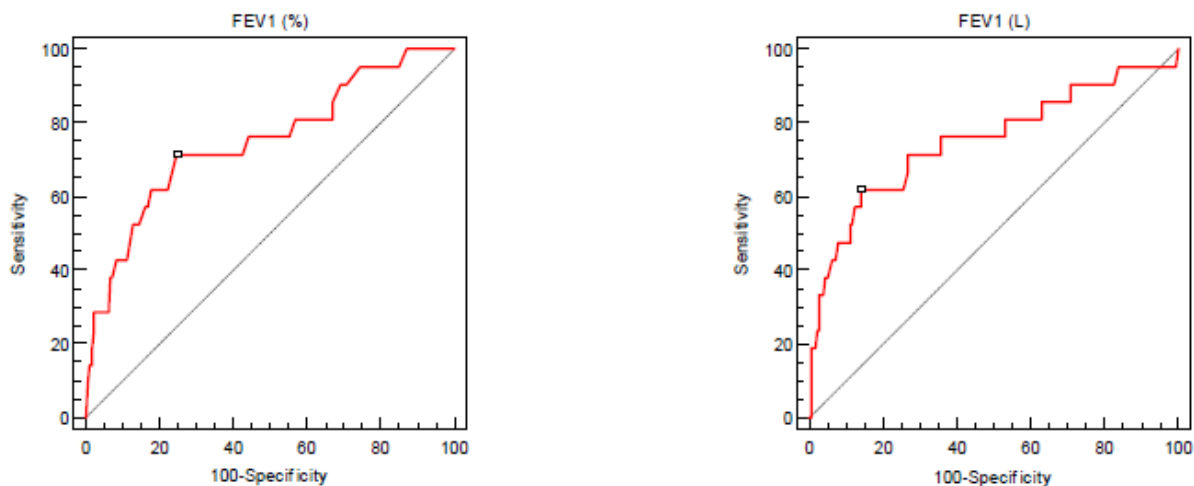
Grafikon 11. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na puls

ROC analizom utvrđena je da je najbolja prediktivna vrednost za procenu nastanka smrtnog ishoda vrednost parametra FVC (%) (granična vrednost 74%; ROC area 0,759). Najslabija prediktivna vrednost za nastanka smrtnog ishoda je vrednost odnosa FEV₁/FVC (granična vrednost 46,1; ROC area 0,613) (Tabela 45 i Grafikoni 11, 12 i 13).

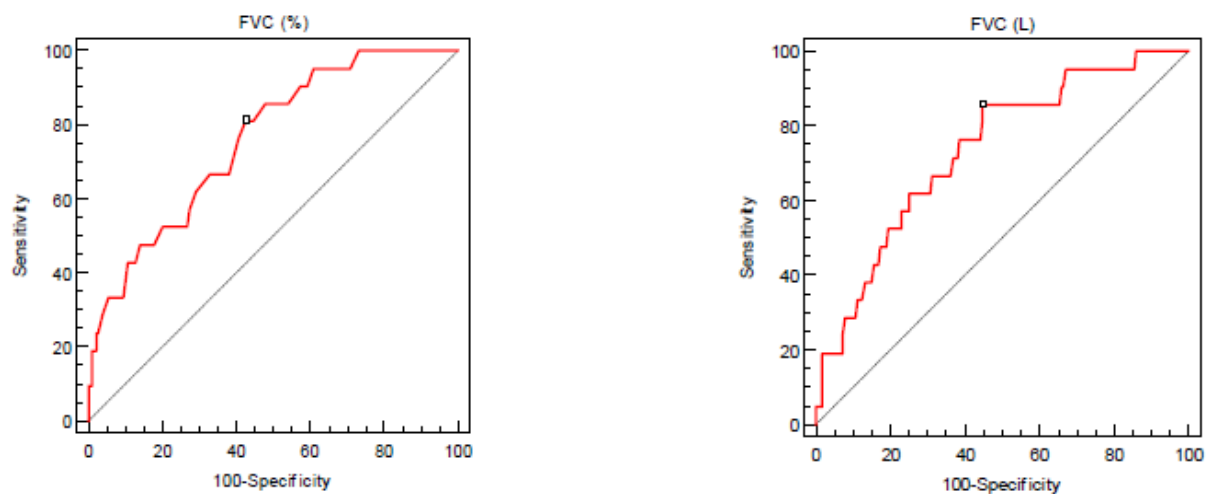
Tabela 45. ROC analiza pojave smrtnog ishoda u odnosu na FEV₁ i FVC

Parametar	ROC area	Granična vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
FEV ₁ (%)	0,750	<=44	71,4	75,4
FEV ₁ (l)	0,751	<=0,95	61,9	86,0
FVC (%)	0,759	<=74	81,0	57,5
FVC (l)	0,735	<=2,61	85,7	55,3
FEV ₁ /FVC	0,613	<=46,1	52,4	81,6

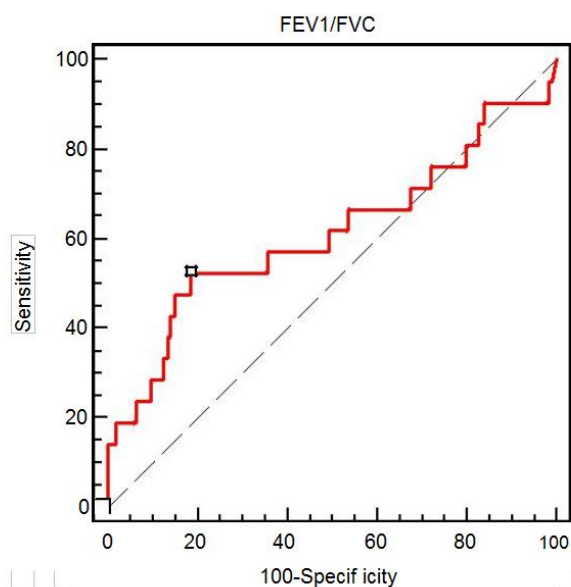
FEV₁=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi; FVC=forsirani vitalni kapacitet;



Grafikon 12. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na vrednosti FEV₁



Grafikon 13. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na vrednosti FVC



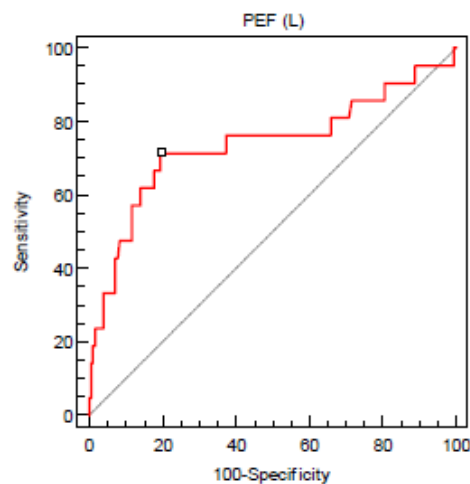
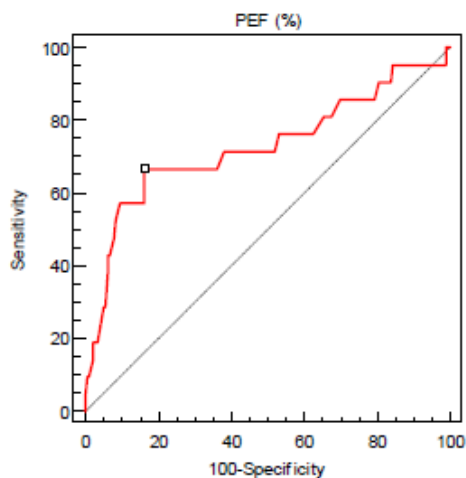
Grafikon 14. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na vrednosti odnosa FEV_1 / FVC

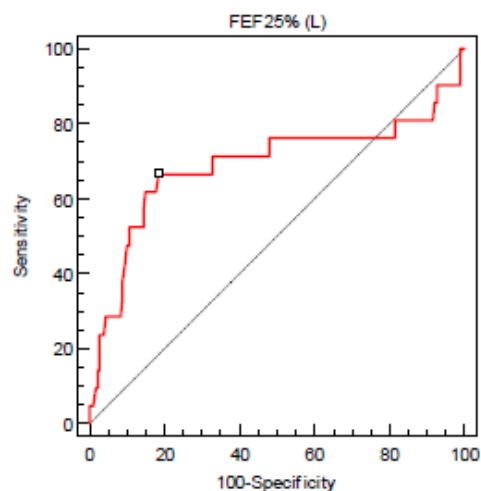
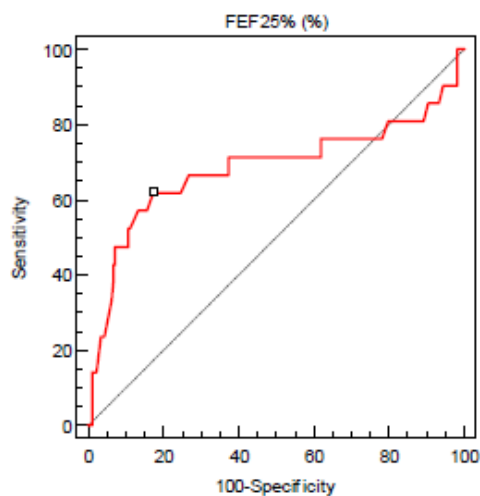
ROC analizom je dobijeno da je najbolja prediktivna vrednost za procenu nastanka smrtnog ishoda vrednost parametra PEF (l) (granična vrednost 2,59 L; ROC area 0,737). Najslabija prediktivna vrednost za pojavu egzacerbacije je vrednost parametra $FEF_{75\%}$ (%) (granična vrednost 24; ROC area 0,606) (Tabela 46 i Grafikon 14, 15, 16 i 17).

Tabela 46. ROC analiza pojave egzacerbacije u odnosu na PEF i FEF

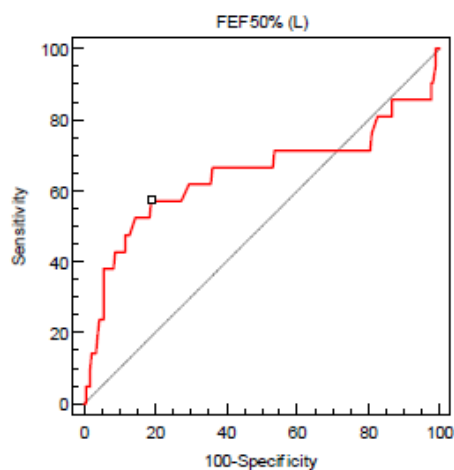
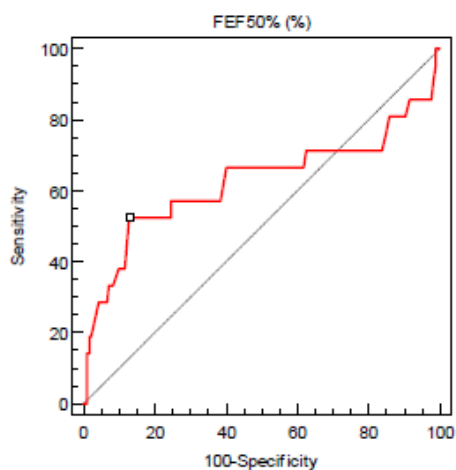
Parametar	ROC area	Granična vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
PEF (%)	0,727	≤ 35	66,7	83,8
PEF (l)	0,737	$\leq 2,59$	71,4	80,4
FEF ₂₅ (%)	0,684	≤ 17	61,9	82,7
FEF ₂₅ (l)	0,689	$\leq 1,16$	66,7	81,6
FEF ₅₀ (%)	0,625	≤ 12	52,4	87,2
FEF ₅₀ (l)	0,646	$\leq 0,53$	57,1	81,0
FEF ₇₅ (%)	0,606	≤ 24	61,9	60,9
FEF ₇₅ (l)	0,631	$\leq 0,22$	52,4	82,1

PEF=vršni ekspiratorni protok; FEF₂₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC; FEF₅₀=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC; FEF₇₅=brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC.

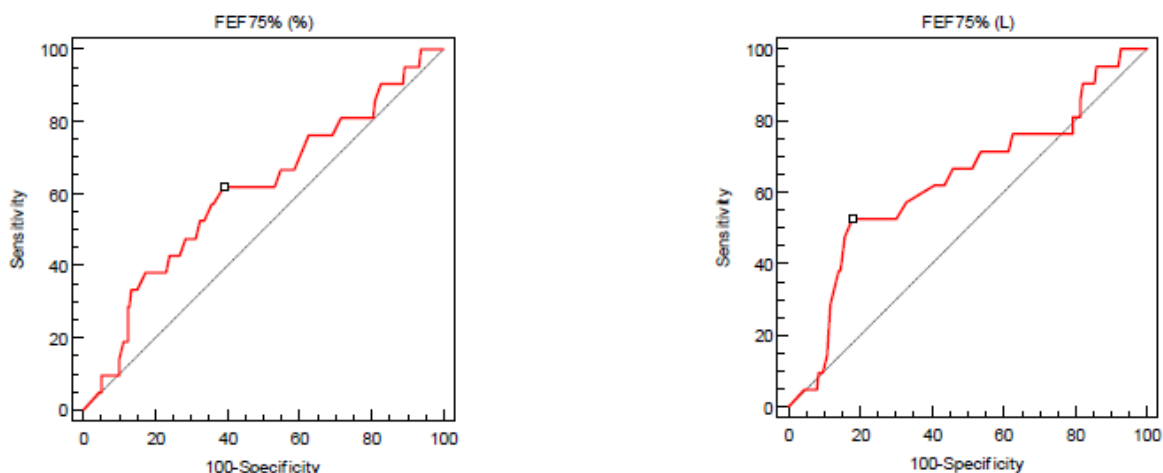
**Grafikon 15.** ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na vrednosti PEF



Grafikon 16. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na vrednosti FEF₂₅



Grafikon 17. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na vrednosti FEF₅₀



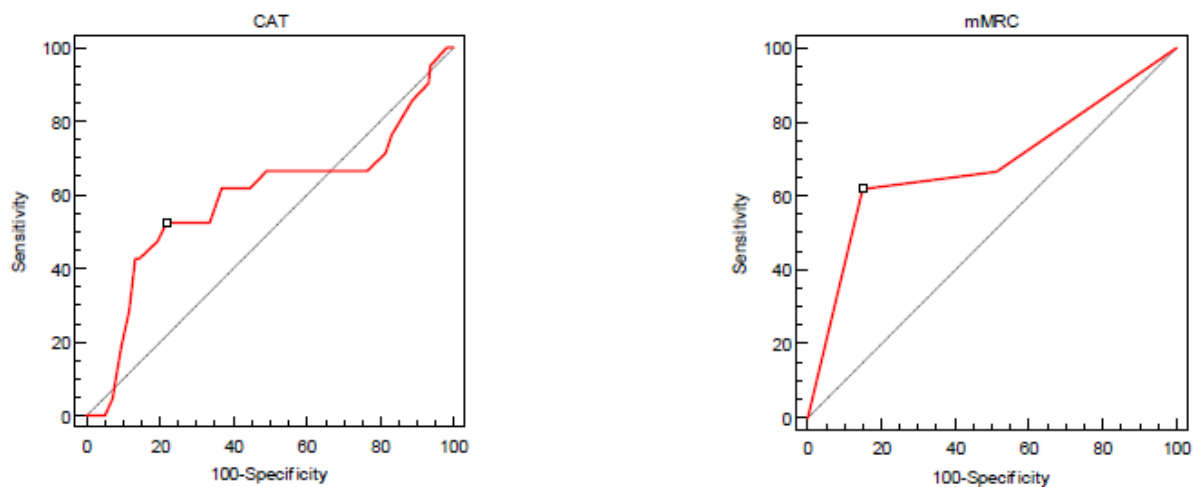
Grafikon 18. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na vrednosti FEF_{75%}

ROC analizom utvrđeno je da je najbolja prediktivna vrednost za procenu pojave smrtnog ishoda vrednost CAT preko 19 (ROC area 0,591), mMRC preko 2 (ROC area 0,685). Za saturaciju kiseonikom granična vrednost je 93% (ROC area 0,763), a za pređenju razdaljinu na šestominutnom testu 275 metara (ROC area 0,712) (Tabela 47 i Grafikoni 18 i 19).

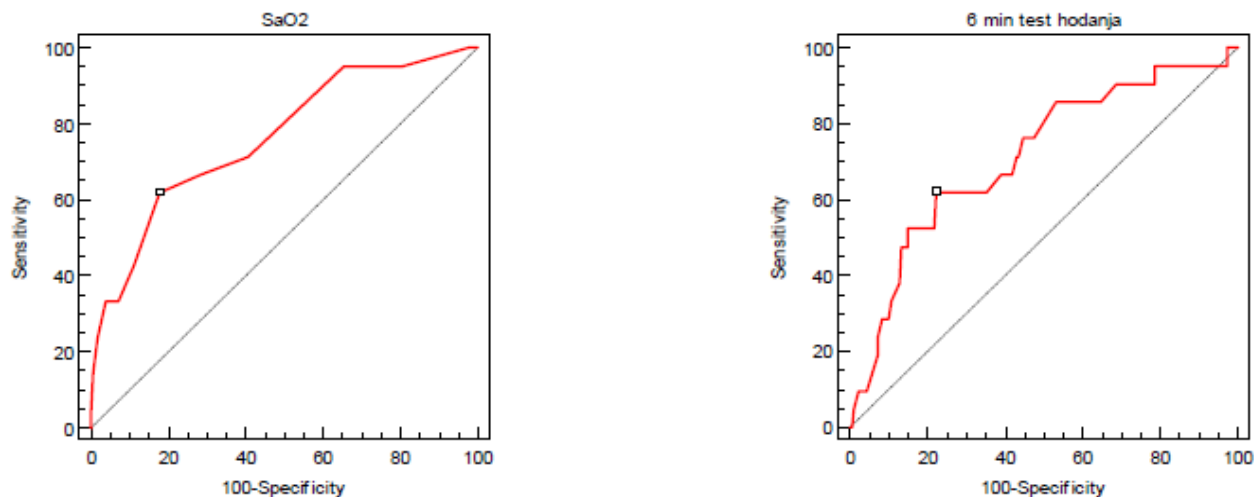
Tabela 47. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na CAT, mMRC, SaO₂, šestominutni test i puls

Parametar	ROC area	Granična vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
CAT	0,591	> 19	52,4	78,2
mMRC	0,685	> 2	61,9	84,9
SaO ₂	0,763	<=93	61,9	82,1
6 min test	0,712	<=275	61,9	77,7
puls	0,711	>89	66,7	74,9

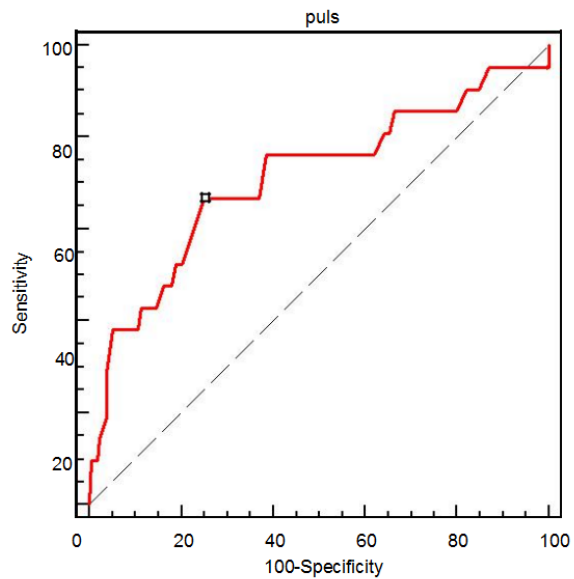
CAT=Test procene HOBP; mMRC=Modifikovana skala dispneje; SaO₂=Saturacija hemoglobina kiseonikom



Grafikon 19. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na CAT i mMRC



Grafikon 20. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na SaO₂ i 6 min test



Grafikon 21. ROC analiza nastanka smrtnog ishoda u odnosu na puls

5.3 Analiza nezavisnih prediktora za neželjeni događaj-egzacerbaciju ili smrtni ishod

Binarna logistička regresiona analiza je korišćena za otkrivanje nezavisnih prediktora za pojavu egzacerbacija u periodu od godinu dana (dihotomna varijabla nema/ima egzacerbacija). Kao potencijalni prediktori korišćene su sledeće varijable (kodirane sa da/ne odnosno ima/nema):

- starost preko 65 godina
- GOLD stadijum 3 ili 4
- postojanje cerebrovaskularnog komorbiditeta
- vrednost FEV₁ manja od 1,05 litara
- vrednost FEF₂₅ manja od 1,88 litara
- vrednost CAT preko 9 bodova
- vrednost mMRC preko 2
- vrednost SaO₂ ispod 93%
- vrednost šestominutnog testa hoda manja od 350 metara
- vrednost pulsa preko 80 otkucaja u minuti

Primenom binarne multivarijantne logističke regresione analize, po metodu Forward Stepwise (Conditional) - uslovna postepena analiza unapred, kao nezavisni prediktori pojave egzacerbacija u periodu od godinu dana dobijeni su: vrednost SaO₂ manja od 93% (p = 0,006), vrednost mMRC veća od 2 (p = 0,006), starost bolesnika preko 65 godina (p = 0,008) i vrednost CAT veća od 9 bodova (p = 0,010) (tabela 48). Kreirani model ima dobre osobine slaganja (Hosmer and Lemeshow Test je 0,870).

Tabela 48. Nezavisni prediktori pojave egzacerbacije (binarna logistička regresiona analiza)

Prediktori	B	SE	p	Exp(B)
starost > 65 godina	0,902	0,340	0,008	2,465
CAT > 9 bodova	0,914	0,353	0,010	2,496
mMRC > 2	1,254	0,454	0,006	3,504
SaO ₂ ≤ 93%	1,144	0,414	0,006	3,138
konstanta modela	-1,905	0,364	0,000	0,149

CAT=Test procene HOBP; mMRC=Modifikovana skala dispneje; SaO₂=Saturacija hemoglobina kiseonikom

Na osnovu dobijenog matematičkog modela binarne logističke regresione analize, sa navedenih četiri prediktora, za svakog pacijenta je izračunata očekivana verovatnoća pojave egzacerbacije u periodu od 12 meseci. Pacijenti su grupisani u odnosu na ukupan zbir prediktora koji imaju (Skor_egzacerbacija) u pet kategorija (0 – bez ijednog prediktora do 4 – sa prisutna sva četiri prediktora). Za svaku grupu je izračunat prosečan očekivani procenat pojave egzacerbacije na osnovu verovatnoće dobijene logističkom regresijom, kao i realni opservirani procenat pojave egzacerbacije u celoj podgrupi. Sa porastom broja prediktora (vrednost Skor_egzacerbacija) rastu i prosečne vrednosti verovatnoće pojave egzacerbacija, odnosno očekivani i opservirani procenat pojave egzacerbacija (Tabela 49).

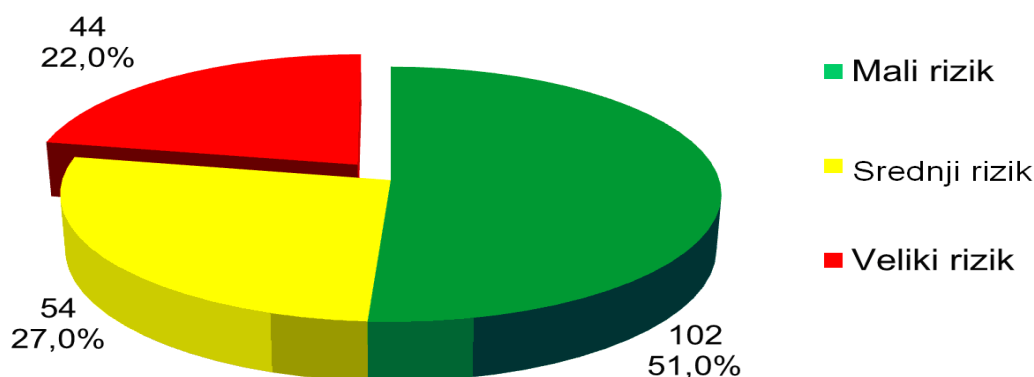
Tabela 49. Očekivani i opservirani procenat pojave egzacerbacije u 12 meseci

Skor_egzacerbacija	Broj bolesnika	Očekivani %	Opservirani %
0	31	12,9	16,1
1	71	27,2	26,8
2	54	50,1	46,3
3	30	76,2	80,0
4	14	91,0	92,9
Ukupno	200	43,0%	43,0%

Shodno dobijenoj distribuciji za Skor_egzacerbacija i očekivanom i opserviranom procentu pojave egzacerbacije u periodu od 12 meseci bolesnici su grupisani u tri grupe:

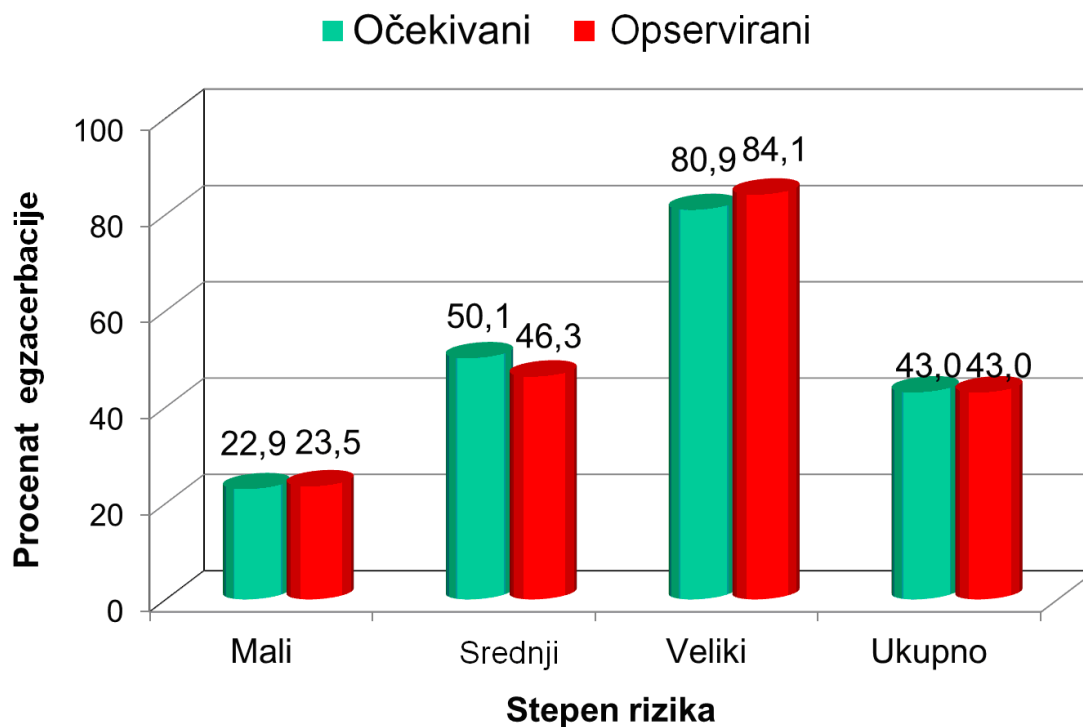
1. mali rizik (broj prediktora od 0 do 1)
2. srednji rizik (broj prediktora 2)
3. veliki rizik (broj prediktora od 3 do 4)

U grupi malog rizika je bilo 51,0% bolesnika, u grupi srednjeg 27,0% i u grupi velikog 22,0% bolesnika (Grafikon 22).



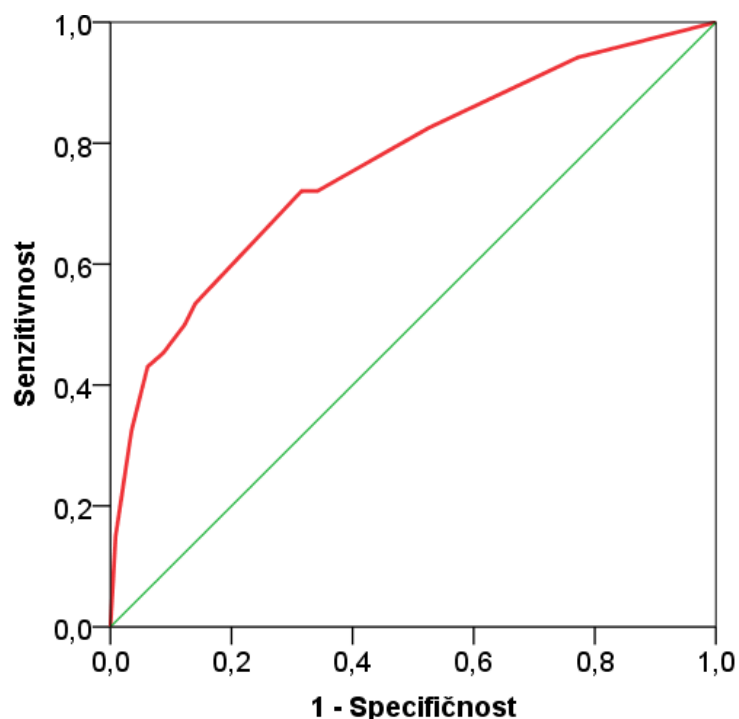
Grafikon 22. Distribucija pacijenata prema stepenu rizika od pojave egzacerbacije (broj prediktora Skor_egzacerbacija)

U grupi bolesnika sa malim rizikom očekivani procenat pojave egzacerbacije je bio 22,9%, a opservirani 23,5%. U grupi bolesnika sa srednjim rizikom očekivani procenat pojave egzacerbacije je bio 50,1%, a opservirani 46,3%, a kod bolesnika sa velikim rizikom očekivani je bio 80,9%, a opservirani 84,1% (Grafikon 23).



Grafikon 23. Procenat egzacerbacija u periodu od godinu dana u odnosu na stepen rizika (broj prediktora Skor_egzacerbacija)

ROC analiza je pokazala dobre diskriminativne osobine Skor_egzacerbacija (ROC area je 0,764) (Grafikon 24).



Grafikon 24. Procenat egzacerbacije u periodu od godinu dana u odnosu na stepen rizika (broj prediktora Skor_egzacerbacija)

Binarna logistička regresiona analiza je korišćena za otkrivanje nezavisnih prediktora za nastanak smrtnog ishoda u periodu od godinu dana (dihotomna varijabla živ/preminuo). Kao potencijalni prediktori korišćene su sledeće varijable (kodirane sa da/ne odnosno ima/nema):

- starost preko 65 godina
- GOLD stadijum 4
- potreba za korišćenje diuretika
- potreba za korišćenje antiagregacione terapije
- vrednost FVC preko 74%
- vrednost FEF₂₅ manja od 1,16 litara
- vrednost CAT preko 19 bodova
- vrednost mMRC preko 2
- vrednost SaO₂ ispod 93%
- vrednost šestominutnog testa hoda manja od 275 metara
- vrednost pulsa preko 89 otkucaja u minuti

Primenom binarne multivarijantne logističke regresione analize (po metodu Forward Stepwise (Conditional)-uslovna postepena analiza unapred) kao nezavisni prediktori smrtnog ishoda u godinu dana dobijeni su: puls veći od 89 otk/min ($p = 0,005$), vrednost $FEF_{25} \leq 1,16$ l ($p = 0,009$), vrednost mMRC veća od 2 ($p = 0,021$), potreba za korišćenje antiagregacione terapije ($p = 0,024$) i starost bolesnika preko 65 godina ($p = 0,027$) (Tabela 50). Kreirani model ima dobre osobine slaganja (Hosmer and Lemeshow Test je 0,492).

Tabela 50. *Nezavisni prediktori nastanka smrtnog ishoda u periodu od godinu dana*

Prediktori	B	SE	p	Exp(B)
starost > 65 godina	1,682	0,759	0,027	5,377
antiagregaciona terapija	1,395	0,619	0,024	4,036
$FEF_{25\%} \leq 1,16$ l	1,681	0,643	0,009	5,369
mMRC > 2	1,434	0,622	0,021	4,195
puls > 89	1,736	0,623	0,005	5,673
konstanta modela	-6,017	1,038	0,000	0,002

mMRC=Modifikovana skala dispneje; FEF_{25} =brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC.

Na osnovu dobijenog matematičkog modela binarne logističke regresione analize sa navedenih 5 prediktora, za svakog pacijenta je izračunata očekivana verovatnoća nastanka smrtnog ishoda u periodu od 12 meseci. Pacijenti su grupisani u odnosu na ukupan zbir prediktora koji imaju (Skor_ishod) u šest kategorija (0 – bez ijednog prediktora do 5 – sa prisutnih svih pet prediktora). Za svaku grupu je izračunat prosečan očekivani procenat smrtnog ishoda u periodu od godinu dana, na osnovu verovatnoće dobijene logističkom regresijom, kao i realni opservirani procenat nastanka smrtnog ishoda u celoj podgrupi. Sa porastom broja prediktora (vrednost Skor_ishod) rastu i prosečne vrednosti očekivanog i opserviranog mortaliteta (Tabela 51).

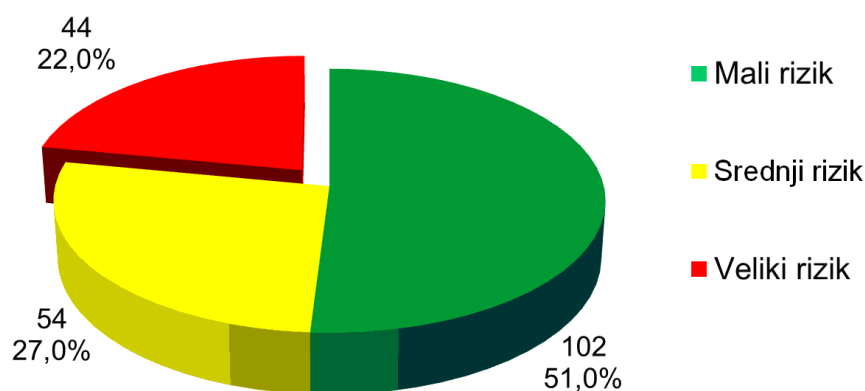
Tabela 51. Očekivani i opservirani procenat smrtnog ishoda

Skor_ishod	Broj bolesnika	Očekivani %	Opservirani %
0	36	0,20	0,0
1	73	1,26	2,7
2	48	5,71	6,2
3	29	23,8	13,8
4	10	58,7	70,0
5	4	87,1	100
Ukupno	200	10,0%	10,0%

Shodno dobijenoj distribuciji za Skor_ishod i očekivanom i opserviranom procentu smrtnog ishoda u 12 meseci bolesnici su grupisani u tri grupe:

1. mali rizik (broj prediktora od 0 do 1)
2. srednji rizik (broj prediktora od 2 do 3)
3. veliki rizik (broj prediktora od 4 do 5)

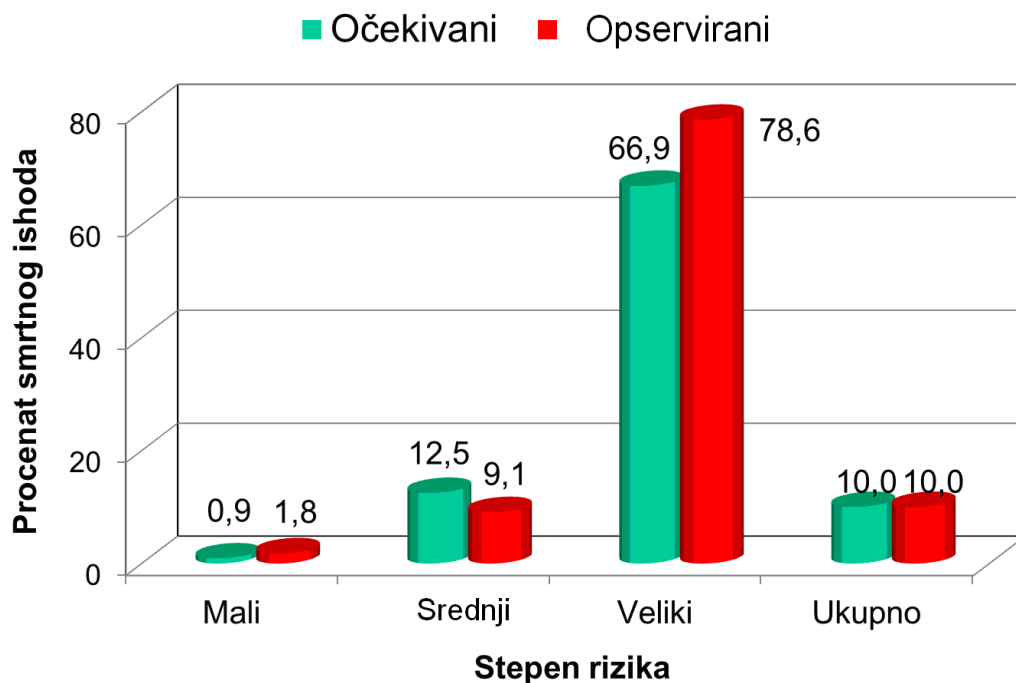
U grupi malog rizika je bilo 54,5% bolesnika, u grupi srednjeg 38,5% i u grupi velikog 7,0% bolesnika (Grafikon 25).



Grafikon 25. Distribucija pacijenata prema stepenu rizika od nastanka smrtnog ishoda

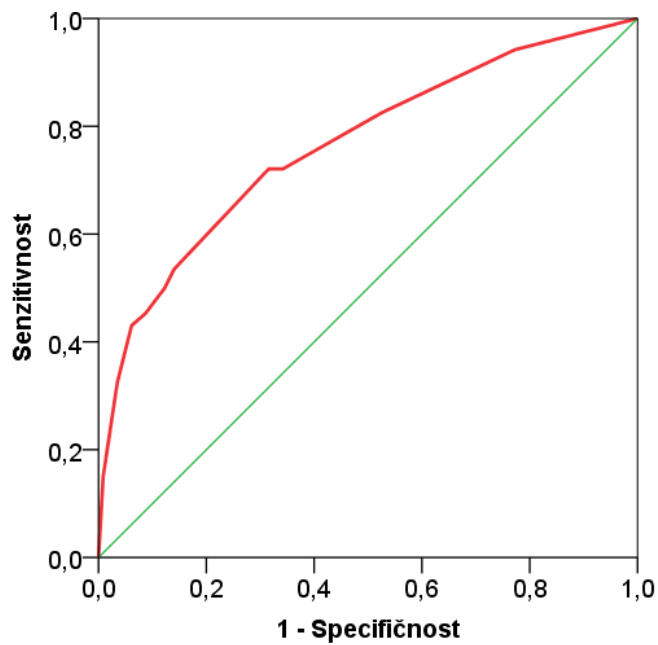
(broj prediktora Skor_ishod)

U grupi bolesnika sa malim rizikom očekivani procenat smrtnog ishoda je bio 0,9% a opservirani 1,8%. U grupi bolesnika sa srednjim rizikom očekivani procenat smrtnog ishoda je bio 12,5% a opservirani 9,1%, a kod bolesnika sa velikim rizikom očekivani je bio 66,9%, a opservirani 78,6% (Grafikon 26).



Grafikon 26. Procenat smrtnog ishoda u periodu od godinu dana u odnosu na stepen rizika (broj prediktora Skor_ishod)

ROC analiza je pokazala dobre diskriminativne osobine Skor_ishod (ROC area je 0,878) (Grafikon 27).



Grafikon 27. Procenat smrtnog ishoda u odnosu na stepen rizika (broj prediktora Skor_ishod)

5.4 Validacija modela za neželjeni događaj, egzacerbaciju ili smrtni ishod

U cilju validacije kreiranog modela za egzacerbaciju, bolesnici su na slučajan način podeljeni u dve podgrupe od po 100 bolesnika (neparni i parni identifikacioni brojevi). Za svaku podgrupu je izračunat prosečan očekivani procenat pojave egzacerbacije u periodu od godinu, na osnovu verovatnoće dobijene logističkom regresijom, kao i realni opservirani procenat pojave egzacerbacije u celoj podgrupi. U obe podgrupe sa porastom broja prediktora (vrednost Skor_ishod) rastu i prosečne vrednosti očekivanog i opserviranog procenta pojave egzacerbacije. Ne postoji stastički značajna razlika očekivanog i opserviranog procenta pojave egzacerbacije ni u jednoj od podgrupa, kako za cele podgrupe tako i za pojedinačne grupe u odnosu na stepen rizika (Tabele 52 i 53).

Tabela 52. Očekivani i opservirani procenta pojave egzacerbacije (parni)

Stepen rizika	Broj bolesnika	Očekivani %	Opservirani %	p
mali (0 – 1)	48	23,8	26,0	0,989
srednji (2)	33	50,3	51,5	0,862
veliki (3 – 4)	19	78,6	78,9	0,708
Ukupno	100	43,0%	44,0	1,000

Tabela 53. Očekivani i opservirani procenat pojave egzacerbacije (neparni)

Stepen rizika	Broj bolesnika	Očekivani %	Opservirani %	p
mali (0 – 1)	54	22,0	22,2	0,836
srednji (2 – 3)	21	49,9	38,1	0,646
veliki (4 – 5)	25	82,7	88,0	0,897
Ukupno	100	43,0	42,0	1,000

U cilju validacije kreiranog modela za smrtni ishod bolesnici su na slučajan način podeljeni u dve podgrupe od po 100 bolesnika (neparni i parni identifikacioni brojevi). Za svaku podgrupu je izračunat prosečan očekivani procenat smrtnog ishoda u periodu od godinu, na osnovu verovatnoće dobijene logističkom regresijom, kao i realni opservirani procenat

nastanka smrtnog ishoda u celoj podgrupi. U obe podgrupe sa porastom broja prediktora (vrednost Skor_ishod) rastu i prosečne vrednosti očekivanog i opserviranog mortaliteta. Ne postoji stastički značajna razlika očekivanog i opserviranog mortaliteta ni u jednoj od podgrupa, kako za cele podgrupe, tako i za pojedinačne grupe u odnosu na stepen rizika (Tabela 54 i 55).

Tabela 54. Očekivani i opservirani procenat smrtnog ishoda (parni)

Stepen rizika	Broj bolesnika	Očekivani %	Opservirani %	p
mali (0 – 1)	56	1,0	1,8	0,657
srednji (2 – 3)	39	11,5	7,7	0,853
veliki (4 – 5)	5	65,9	80,0	0,834
Ukupno	100	8,37%	8,00%	0,871

Tabela 55. Očekivani i opservirani procenat smrtnog ishoda (neparni)

Stepen rizika	Broj bolesnika	Očekivani %	Opservirani %	p
mali (0 – 1)	53	0,81	1,9	0,723
srednji (2 – 3)	38	13,5	10,5	0,961
veliki (4 – 5)	9	67,4	77,8	0,973
Ukupno	100	11,6%	12,0%	0,861

6. DISKUSIJA

Hronična opstruktivna bolest pluća je globalni zdravstveni problem, jedna od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta (104). Prevalencija HOBP se procenjuje na oko 1% ukupne populacije, rastući postepeno na preko 10% među starijima od 40 godina. Smrtnost od ove bolesti u svetu je u stalnom porastu, sa 3 miliona smrtnih slučajeva godišnje (105), što se pripisuje epidemiji pušenja, smanjenju mortaliteta od drugih nezaraznih bolesti (kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja) kao i starenju populacije (1). Širom sveta ova bolest je u fokusu interesovanja zdravstvene zaštite zbog visoke prevalencije, morbiditeta i mortaliteta.

Egzacerbacije predstavljaju periode pogoršanja, van uobičajenih dnevnih oscilacija simptoma karakterističnih za ovu bolest. Rana identifikacija i adekvatna terapija egzacerbacija su ključni za skraćivanje vremena oporavka, poboljšanje kvaliteta života i smanjenje rizika od hospitalizacije i smrtnog ishoda.

One predstavljaju značajni zdravstveni i ekonomski teret i zahtevaju ranu detekciju i terapiju (56).

Ova prospektivna, opsrevaciona studija identifikovala je faktore pomoću kojih je moguće razlikovati pacijente, obolele od HOBP, koji su pod povećanim rizikom za egzacerbaciju ili smrtni ishod unutar godinu dana. Time se može omogućiti prilagođavanje terapije za postizanje većeg nivoa personalizacije tretmana u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća.

Analizom podataka identifikovani su statistički značajni faktori u odnosu na neželjene događaje, egzacerbaciju ili smrtni ishod, kod pacijenata sa HOBP. Utvrđena je senzitivnost i specifičnost ovih faktora, procenjena prediktivna vrednost i izdvojeni značajni prediktori, potom su kreirani modeli za predikciju neželjenih događaja. Određene su „cut-off“ vrednosti verovatnoće pojave neželjenih događaja i utvrđena specifičnost i senzitivnost oba modela. Modeli su validirani na slučajnom uzorku kod polovine pacijenata iz iste grupe pacijenata.

U ispitivanje je bilo uključeno 200 pacijenata sa potvrđenom dijagnozom HOBP. Distribucija ispitanika prema polu i starosti je bila identična velikim randomizovanim studijama, koje su sprovedene na obolelima od HOBP, iznosila je 74,5% muškaraca sa prosečnom starošću pacijenata od 68,4 godina. U pomenutim, TORCH (Towards a Revolution in COPD Health), UPLIFT (Understanding Potential Long Term Impacts on Function with Tiotropium) i POET-COPD (Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) studijama procenat muških ispitanika iznosio je 75%, prosečne starosti do 65 godina. Najveći broj obolelih je imao karakteristike GOLD 2 ili 3 stadijuma (106-108). U ovoj studiji najveći broj ispitanika ima karakteristike GOLD 2 (61,5%) i GOLD 3 (30,5%) stadijuma, dok je svega 8,0% bilo u stadijumu GOLD 4.

Starosna dob je statistički značajan faktor pojave egzacerbacije kod obolelih od HOBP. Starosna dob preko 65 godina je nezavisni prediktivni faktor i egzacerbacije i mortaliteta tokom jednogodišnjeg praćenja pacijenata sa HOBP. Starost sama po sebi predstavlja faktor rizika za smrt bez obzira na prisustvo ili odsustvo hronične opstruktivne bolesti pluća. Brojne studije su ispitivale uticaj starosne dobi kao prediktivnog faktora za smrtnost kod pacijenata koji boluju od HOBP (109-113). Lindberg i saradnici (109) su dokazali da je starosna dob jedna od značajnih prediktora mortaliteta, do istog rezultata su došli Martinez i saradnici (110). Drugi istraživači su dokazali značajnost starosne dobi kako kod mortaliteta tako i kod učestalosti egzacerbacija obolelih od HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja (111). U studiji koja je ispitivala prediktivne faktore rehospitalizacije i mortaliteta kod teških egzacerbacija HOBP, starosna dob je bila statistički značajna (112). Jedan od često upotrebljivanih i validiranih kompozitnih indeksa je ADO (*Age-Dyspnoea-Obstruction*) koji u sebi sadrži godine starosti, dispneju i opstrukciju (47).

Ovo istraživanje, za razliku od randomizovanih gde je jedan od uključujućih kriterijuma pušenje, regrutovalo je obolele od HOBP i bez pušačkog staža (11.5%). Među ispitanicima bivših pušača je bilo 48% a sadašnjih 40.5%. Slična učestalost pušenja postoji u DACCOR longitudinalnoj studiji objavljenoj 2016. godine, koja je sprovedena u Nemačkoj, 19.2% nepušača, 40.7% bivših i 38.3% sadašnjih pušača (114). U grčkoj nacionalnoj multicentričnoj studiji, objavljenoj 2015. godine, procenat nepušača među obolelim od HOBP iznosio je 10.2%, bivših 42% a sadašnjih pušača 47.8% (115).

Genetski faktori predstavljaju značajne faktore za nastanak HOBP. Kombinacija ovih faktora verovatno doprinosi sklonosti hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. U studiji Hersh-a i saradnika procenat HOBP u porodici iznosio je 43%, u istoj je dokazana da pozitivna porodična anamneza o postojanju hronične opstruktivne bolesti pluća jeste značajni faktor rizika za nastanak bolesti, za razliku od pušačkih navika roditelja, kao i izloženosti pasivnom pušenju u detinjstvu i/ili „in utero“ izloženosti duvanskom dimu (116). Dve genetske studije sprovedene u Kini imale su učestalost HOBP u porodičnoj anamnezi u 17% odnosno 11.86% (117, 118). U ovoj studiji učestalost HOBP u porodici iznosio je 37%. Statističkom analizom nije dokazan značajan uticaj ovog oboljenja u porodici na pojavu egzacerbacije ili smrtnog ishoda kod pacijenata koji boluju od HOBP.

Švedska longitudinalna opservaciona studija, sprovedena na ispitanicima koji su u detinjstvu bili usvojeni, dokazala je da postojanje HOBP kod jednog biološkog roditelja povećava rizik za nastanak HOBP (119). Ovakva saznanja potvrđuju značaj genetskih faktora ili dešavanja u ranom detinjstvu na mogući razvoj bolesti u kasnijem dobu života .

Savremene smernice za hroničnu opstruktivnu bolest pluća ukazuju na povezanost HOBP i komorbiditeta. Anatomska i funkcionalna povezanost pluća i srca je posebno evidentna u interakciji koja postoji kod obolelih od HOBP (120). U ovom istraživanju kardiovaskularna oboljenja bila su prisutna u 83.5% a cerebrovaskularna u 12% slučajeva. U longitudinalnoj studiji NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), sprovedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama na uzorku od preko 14000 ispitanika, procenat kardiovaskularnih oboljenja kod obolelih od HOBP iznosio je 84.2%, cerebrovaskularnih 8.9%, šećerne bolesti 16.3%, anksioznosti 8.6% i depresije 20.6% (121). Cerebrovaskularne bolesti u ovoj studiji pokazale su se kao faktor rizika za egzacerbaciju HOBP. Wang i saradnici u svom istraživanju, koja se bavila identifikacijom faktora koji doprinose produženoj hospitalizaciji u akutnoj egzacerbaciji HOBP (AEHOBP), došli su do rezultata da su cerebrovaskularna oboljenja prediktori produženog oporavka od AEHOBP (122). Šećerna bolest je u ovom istraživanju prisutna kod 13.5% ispitanika i udružena je, statistički graničnom značajnošću, sa manjim brojem egzacerbacija. Kod pacijenata koji boluju od HOBP kontrola glikemije može smanjiti sistemsku inflamaciju i respiratorne infekcije sa povoljnim efektom na učestalost egzacerbacija i progresiju bolesti. Lekovi za lečenje šećerne bolesti mogu imati dodatni benefit za simptome bolesti disajnih puteva.

Pored snižavanja glikemije metformin ima antiinflamatorno i antioksidativno dejstvo koji može smanjiti inflamaciju u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (123). U dve manje studije (124, 125) terapija metforminom je bila udružena sa poboljšanjem plućne funkcije i jačanjem respiratorne muskulature kod pacijenata koji boluju od HOBP i šećerne bolesti. U literaturi učestalost šećerne bolesti kod obolelih od HOBP najčešće se kreće između 10-14% (126-129).

Učestalost anksioznosti i depresije u ovoj studiji iznosi 16%. Procenjena prevalencija depresije i anksioznosti kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća široko varira u zavisnosti od upotrebljenih dijagnostičkih metoda. Hynninen i saradnici meta analizom 17 studija utvrdili su prevalenciju depresije od 7-79%, a anksioznosti od 6-74% (130), Putman-Casdorff i McCrone od 16-88% (131). Yohannes i saradnici su u svom preglednom članku analizom 30 studija došli do rezultata 8-80% (132). U klinički stabilnih pacijenata obolelih od HOBP, učestalost od izražene depresije (koja zahteva medicinsku intervenciju) kreće se između 19-42% (133).

Pilot studija INDACO (INDAagine sulle COmorbidità nella BPCO), koja je procenjivala učestalost komorbiditeta kod pacijenata sa HOBP, utvrdila je da je broj ispitanika koji su imali komorbiditete iznosio 159 (94.1%), od kojih je 40 pacijenata (25.2%) imalo samo jedan komorbiditet, 45 (28.3%) dva komorbiditeta, a 74 pacijenata (46.5%) je imalo 3 ili više komorbiditeta. Nakon stratifikacije, prema GOLD stadijumima iz 2010. godine, prevalencija komorbiditeta je pokazivala veću stopu u težim stadijumima, iako statistička signifikantnost nije potvrđena (134). Prospektivna studija sa 171 pacijentom hospitalizovanih zbog akutne egzacerbacije HOBP, uključivala je i komorbiditete kao faktore rizika u proceni jednogodišnjeg mortaliteta. Više od dve trećine pacijenata imalo je barem jedan komorbiditet (72). U našem istraživanju 105 pacijenata (52.5%) je imalo jedan komorbiditet, a 95 (47.5%) pacijenta dva i više komorbiditeta. Statističkom analizom nije dokazana značajna povezanost pojave neželjenih događaja sa prisustvom i brojem komorbiditeta. U studiji Miniati i saradnika praćeno je preživljavanje obolelih od HOBP i kontrolne grupe bez HOBP. Dokazan je statistički značajno povećan mortalitet kod obolelih od HOBP u odnosu na kontrolnu grupu, ali multiplom regresijom prisustvo pet ispitanih komorbiditeta nije statistički značajno uticao na mortalitet obolelih od HOBP u odnosu na kontrolnu grupu (135).

Bronhodilatatori su osnovni lekovi za lečenje HOBP, smanjuju simptome i frekvencu egzacerbacije. Neželjeni efekti su ređi kada se bronhodilatatori daju inhalacionim, nego oralnim putem. U ovoj studiji svaki pacijent ima brzo delujući bronhodilatator (kombinaciju brzo delujućeg β_2 agonista i brzodelujućeg antiholinergika ili brzo delujućeg β_2 agonista), koji se koristi za brzo otklanjanje simptoma. Potom sledi LAMA (dugodelujući antiholinergik) sa 65% zastupljenosti u skladu sa GOLD preporukama za lečenje HOBP. Pored LAMA u 15% slučajeva upotrebljavan je i LABA (dugodelujući β_2 agonist), kao preporučeni prvi izbor u lečenju HOBP pacijenata 2 GOLD stadijuma. Ukupno 80% pacijenata imalo je jednu od dugodelujućih bronhodilatatora, što ukazuje da su oni korišćeni i kao deo triple terapije LAMA/ICS/LABA ili kombinacije LAMA/LABA.

U terapiji i prevenciji egzacerbacije koriste se antiinflamacijski lekovi, oralni i inhalacioni kortikosteroidi (ICS). Mehanizmi dejstva ovih lekova su: inhibicija sinteze citokina, inhibicija aktivacije makrofaga, povećana sinteza sekretornog leukoproteaza inhibitora i smanjenje sekrecije mukusa (1). Kombinovana terapija ICS/LABA (inhalatotrni kortikosteroid/dugodelujući β_2 agonist) je u ovoj studiji prisutna u 47% slučajeva. Worth i saradnici u svojoj studiji (136) kao osnovnu terapiju imali su antiholinergike (ili samo ili kao deo triple režima) kao najčešće prepisivanu terapiju održavanja. Veliki procenat pacijenata je koristilo ICS kao deo terapijskog režima. Ovo odgovara navikama prepisivanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i u Velikoj Britaniji, gde više od 50% HOBP pacijenata (bez konkomitantne dijagnoze astme) prima ICS (137). U ovom istraživanju upotreba ICS/LABA je statistički signifikantno povezana sa mortalitetom. U literaturi su rezultati različiti. Di Martino i saradnici (138) u svojoj studiji su dokazali smanjen mortalitet za 16% sa upotrebom ICS/LABA, dok Hamilton i saradnici (139) nisu dobili signifikantni uticaj upotrebe ICS/LABA na mortalitet pacijenata sa HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja. Do sličnih rezultata su došli i Gillissen i saradnici (140) pretraživanjem baze podataka Pub Med i Excerpta Medica Database (EMBASE) 2015. godine, kada su analizirali radove koji su pratili uticaj ICS kod obolelih od HOBP najmanje godinu dana. U toku trogodišnje TORCH (106) studije nije dokazano statistički signifikantno smanjenje mortaliteta upotrebom ICS/LABA kod obolelih od HOBP.

Savremena preporuka za ambulantno lečenje HOBP je upotreba dugodelujućih bronhodilatatora uz uključanje ICS kod čestih egzacerbatora (1). Metilksantini kao bronhodilatatori, najčešće upotrebljavan derivat-teofilin, predstavljaju moguću opciju. Iako se teofilin i danas dosta često koristi, preporuke ga svrstavaju u alternativni izbor bronhodilatatora zbog postojećih potentnijih bronhodilatatora, zbog uske terapijske širine i čestih neželjenih dejstava. (141). Efekti teofilina su ispitivani u mnogim opservacionim i manjim randomizovanim studijama. Ovi lekovi pojačavaju kontrakciju skeletnih mišića, posebno dijafragme, i otklanjaju zamor respiratornih mišića. Oni značajno poboljšavaju mukocilijarni klirens i tako smanjuju dispneju, respiratorne simptome i poboljšavaju toleranciju fizičkog napora kod obolelih HOBP. Postoji više mogućih mehanizama delovanja ovog leka. Najpoznatiji je neselektivna inhibicija fosfodiesteraznih izoenzima (PDE) tip III i tip IV koja dovodi do porasta cikličnog adenozinmonofosfata (cAMP-a) i izoenzima tip V koji povišava nivo cikličnog guanozinmonofosfata (cGMP). Antagonizam adenzinskih receptora je drugi potencijalni mehanizam delovanja teofilina. Nedavnim istraživanjima je dokazano da teofilin aktivira histon deacetilazu i potencira odgovor na kortikosteroide, čime se objašnjava njegovo antiinflamacijsko delovanje. Postoje mnoga neželjena dejstva teofilina, koja se pripisuju njegovoj neselektivnosti: pretkomorske i komorske aritmije (mogu biti fatalne) i konvulzije tipa grand mal. Češći i manje dramatični neželjeni efekti su glavobolja, nesanica, mučnina i gorušica i mogu nastati unutar terapijskog opsega teofilina u serumu (1).

Mnoge studije pokazale su pozitivno dejstvo ovog leka na plućnu funkciju i razmenu gasova u arterijskoj krvi, ali i mogući povećan rizik od egzacerbacije i nuspojava leka (142-148).

U preglednom članku Ram i saradnici nisu pronašli statistički značajnu razliku između grupe pacijenata lečenih teofilinom i placebo u dve studije koje su istraživale učestalost egzacerbacija tokom terapije teofilinom (142). ZuWallack i saradnici su prikazali mnogo više neželjenih događaja sa teofilinom u odnosu na salmeterol, a u multicentričnoj sekundarnoj analizi Niewoehner i saradnici su pronašli da terapija teofilinom povećava rizik od egzacerbacija (143, 145). Upotreba teofilina u ovoj studiji bila je povezana sa većom učestalošću i egzacerbacija i smrtnog ishoda. Lee i saradnici (149) su u studiji koja je upoređivala rizik od smrtnosti kod različite respiratorne terapije pronašli povećan rizik od respiratornih uzroka smrti kod upotrebe teofilina. Oni su svoje rezultate objasnili time, što

su pacijenti u težim stadijumima HOBP imali teofilin u terapiji. Šest opservacionih studija pokazale su povećan rizik od smrtnosti pri upotrebi teofilina kod HOBP pacijenata (150-156).

U ovom istraživanju, slično studiji Gudmundsson i saradnika (152), upotreba bronhodilatatora putem nebulizatora i dugotrajna oksigenoterapija su bili udruženi sa povećanim mortalitetom, ali dodatnom analizom nisu se pokazali kao značajni nezavisni faktori.

U terapiji komorbiditeta najzastupljeniji su bili ACE inhibitori (61.5%), potom beta blokatori (35.5%) i diuretici (35%), antiagregaciona terapija (25.5%), blokatori kalcijumskih kanala (22%), vazodilatatorni lekovi (20%). Od primenjivane farmakoterapije komorbiditeta diuretska i antiagregaciona je statistički značajno povezana sa povećanim mortalitetom pacijenata obolelih od HOBP, tokom jednogodišnjeg praćenja. Ovakvi rezultati nisu u skladu sa nekim navodima literature (157).

Dokazano je da pacijenti sa stabilnom HOBP imaju povišen nivo cirkulišućih agregata trombocita i monocita u poređenju sa kontrolnom grupom, koji su još više povišeni tokom akutne egzacerbacije. Ovo otkriće može da identifikuje mogući mehanizam koji doprinosi kardiovaskularnom riziku kod HOBP pacijenata. Pod normalnim okolnostima endotel je sposoban da reguliše adheziju i agregaciju krvnih elemenata i proces fibrinolize. Izlaganjem raznim okidačima, endotelne ćelije doživljavaju povećanu permeabilnost i smanjen integritet zahvaljujući povećanju pro-inflamatornih i smanjenju anti-inflamatornih aktivnosti i ekspresiji nekih adhezivnih molekula uključenih u ćelijsku migraciju. Ostaje nejasno da li je sistemska inflamacija u HOBP posledica širenja lokalne inflamacije, ili je udružena sa komorbiditetima koji utiču na tok HOBP. Neki dokazi ukazuju da nizak nivo sistemske inflamacije i oksidativnog stresa utiče na nastanak ateroskleroze i HOBP (158).

Iako nije nađena jasna uzročno-posledična povezanost, Herrin i saradnici su u svom ispitivanju dokazali da su pacijenti sa HOBP koji boluju i od hipertenzije, a zahtevaju dvojnju antihipertenzivnu terapiju, imali smanjen rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ukoliko su lečeni tiazidnom diuretskom terapijom (159).

Postbronhodilatatorni FEV₁ je prepoznata i najšire upotrebljavana varijabla u predviđanju smrtnosti kod obolelih od HOBP i u opštoj populaciji. Koristi se i u proceni stepena težine opstrukcije u HOBP. Najviše dokaza potiče iz velikih kohortnih studija kao što su Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), Copenhagen City Heart, Cardiovascular Health i National Health and Nutrition Examination Survey (160). Različite studije su pokazale različitu prediktivnu vrednost FEV₁. Burney i Hooper su koristeći podatke iz „US cardiovascular” studije koja je sprovedena na celokupnoj populaciji, ispitali povezanost spirometrije i mortaliteta, stavljajući naglasak koji je parametar najznačajniji (FEV₁, FVC ili FEV₁/FVC). Njihova poruka jeste da nije opstrukcija ona koja je najvažnija, već vrednosti FVC i FEV₁ (161). U ovoj studiji dokazana je statistički značajna razlika FEV₁ i FVC među obolelima od HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja, kako u odnosu na smrtni ishod tako i u odnosu na egzacerbacije. Slično rezultatima prethodno navedene studije, i ovde su se vrednosti FEV₁ i FVC pokazale značajnijima od same opstrukcije. Miller i saradnici su u svom istraživanju na starijoj populaciji dokazali da je FEV₁ dobar prediktor mortaliteta i među ovom populacijskom grupom (160). U Platino studiji autori su dokazali bolju prediktivnu vrednost FEV₁ od FVC u celokupnoj populaciji (161). Lindberg i saradnici su u jednoj studiji dokazali da je FEV₁ značajni faktor rizika za smrt nezavisno od godina starosti, pola, pušačkih navika i prisustva kardiovaskularnih oboljenja (162). U našoj studiji od svih ispitivanih parametara plućne funkcije samo se FEF_{25%} u vrednosti od 1.16l pokazao kao nezavisni prediktor smrtnog ishoda kod obolelih od HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja.

Za procenu simptoma bolesti u ovom istraživanju pacijenti su popunjavali dve vrste upitnika, CAT i mMRC, koje preporučuje GOLD strategija.

Originalni MRC (Medical Research Council) upitnik je prvi opisao Fletcher 1952 godine (163) da bi pomogao kliničarima da procene nedostatak vazduha pacijentima sa emfizemom na osnovu njihove sposobnosti za obavljanje fizičkih aktivnosti. Modifikovana verzija ovog upitnika je i danas u upotrebi, sa pojednostavljenim pitanjima, zasnivan na pet nivoa nedostatka vazduha usled fizičke aktivnosti (originalni MRC je graduisan od 1 do 5, dok je mMRC od 0-4) (164).

CAT je razvijen na sasvim drugačiji način od mMRC. Fokusiran je na sve aspekte HOBP i razvijen je rigoroznim selektiranjem pitanja do kojih se došlo razgovorom sa pacijentima koji boluju od HOBP i njihovim lekarima. Primarni cilj je bio formiranje upitnika sa najmanjim brojem pitanja koji sačinjavaju unidimenzionalni instrument sa pouzdanim mernim svojstvima (41). Prosečna vrednost CAT upitnika u našem istraživanju iznosila je 13.4 sa medijanom 12, a mMRC skale 1.73 sa medijanom 2. Dobijene vrednosti ovih upitnika pokazuju da pacijenti sa HOBP žive se značajnim simptomima, bez obzira u kom se GOLD stadijumu nalaze. Postoji statistički značajna razlika među dobijenim vrednostima ovih upitnika kod pacijenata koji su imali egzacerbacije u odnosu na one koji nisu, dok statistička značajnost postoji samo u slučaju mMRC kada se posmatra smrtni ishod unutar godinu dana. Medijana mMRC kod umrlih iznosila je 3, a medijana kod živih bila je 2. Statističkom analizom dokazano je da je mMRC preko 2 dobar nezavisni prediktor i egzacerbacije i mortaliteta, slično rezultatima studije Casanova i saradnika (165) koji su dokazali da je mMRC preko 2 bolji prediktor mortaliteta od CAT i CCQ. U studiji Lee i saradnika (166) CAT upitnik se pokazao kao dobar pokazatelj egzacerbacije u periodu praćenja od šest meseci, dok je u našoj studiji CAT bio dobar nezavisni prediktor egzacerbacije tokom jednogodišnjeg praćenja sa „cut off“ vrednošću od 9.

Puls oksimetrija je jeftina i lako dostupna metoda za procenu saturacije hemoglobina kiseonikom (SaO_2) pomoću spektrofotometrije. Poremećaj razmene gasova u HOBP je kompleksan i uplivisan od više procesa, iako je glavni ishod ventilaciono/perfuziona (V/Q) disproporcija. U tom slučaju krv koja se vraća u levu pretkomoru ostaje slabo oksigenisana, što prouzrokuje sistemsku hipoksemiju, dok alveolarna hipoventilacija dovodi do slabe eliminacije ugljen dioksida i sledstvene hiperkapnije. Ostali mogući uzroci pada SaO_2 su hipoventilacija, desno-levi šant, redukcija kapaciteta difuzije i redukcija parcijalnog pritiska kiseonika u udahnutom vazduhu. Različiti patološki procesi u HOBP imaju suprotne efekte na V/Q odnos. Na primer, emfizematozno izmenjena pluća nastavljaju da dobijaju adekvatnu ventilaciju iako je alveolarna kapilarna mreža uništena, fiziološki mrtvi prostor sprečava bilo kakav benefit od visokog V/Q odnosa. Suprotno, inflamacija malih disajnih puteva i opstrukcija prevenira adekvatnu alveolarnu ventilaciju, smanjujući V/Q odnos i potencijalno uzrokujući veno-venski šant. Hronična opstruktivna bolest pluća je heterogena

bolest i različiti patološki procesi predominiraju u različitim delovima pluća, dovodeći do mešanja različito oksigenisane krvi koja se vraća u sistemsku cirkulaciju (167). Hussein i saradnici (168) u svojoj studiji su dokazali da je SaO₂ u mirovanju bila značajno niža kod onih pacijenata obolelih od HOBP kod kojih je došlo do desaturacije tokom napora. Multivarijantnom linearnom regresijom jedino se SaO₂ pokazala kao dobar prediktor desaturacije tokom vežbanja kod ovih pacijenata. Pri mirovanju vrednosti SaO₂ od 95% i manje imali su senzitivnost od 92.9% u predviđanju desaturacije tokom napora. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatom Knowler i saradnika, koji su zaključili da je izmerena vrednost SaO₂ 95% i manje u mirovanju dobar metod skrininga za desaturaciju pri naporu (169). U našem istraživanju je prosečna vrednost iznosila 95.1%. Ovaj parametar je identifikovan kao značajni faktor rizika za egzacerbaciju tokom jednogodišnjeg praćenja. Granična vrednost je iznosila 93% (AUC 0.668). Faganello i saradnici su u svojoj studiji došli do sličnih rezultata. Multiplom logističkom regresijom dokazali su da je, pored godina starosti, SaO₂ odgovarajući prediktivni faktor egzacerbacije HOBP pacijenata tokom jednogodišnjeg praćenja (170). Vold i saradnici su u svojoj studiji pokazali povezanost vrednosti SaO₂ manje od 95% sa mortalitetom, kako kod plućnih tako i kod drugih bolesti (171). Saturacija hemoglobina kiseonikom je marker kardiopulmonalnog statusa pojedinca. Imajući u vidu da su kardiovaskularna oboljenja najčešći komorbiditet u HOBP i da su jedan od najčešćih uzroka smrti u HOBP, logična je povezanost ovog parametra sa neželjenim događajem u toku bolesti.

Intolerancija fizičkog napora je jedna od karakteristika osoba sa HOBP, koja je udružena sa progresivnom neaktivnošću i sledstveno samnjenim preživljavanjem. Pređena razdaljina se koristi kao indikator funkcionalnog kapaciteta još 1976. godine (172). McGavin i saradnici su koristili dvanaestominutni test hoda (12MWT) za merenje tolerancije napora kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom i došli su do zaključka da je test jednostavni metod evaluacije fizičke iscrpljenosti. Kasnije je predložen šestominutni test hoda (6MWT) kao jednako efikasan a manje stresan za pacijenta, reflektujući svakodnevnu aktivnost pacijenta (173). U cilju određivanja težine HOBP Celli i saradnici sproveli su multicentričnu studiju sa 207 obolelih pacijenata od HOBP (43). U toj studiji „cut-off“ vrednost 6MWT je bila 350m. Grupa autora 1997. godine je objavila retrospektivnu studiju na pacijentima koji

su prihvaćeni ili su umrli čekajući transplantaciju pluća u programu za transpalntaciju pluća (Tornonto-Toronto Lung Transplant Program) (174). Ona je uključila je 145 pacijenata sa različitim oboljenjima pluća, kao što su emfizem, nedostatak alpha-1 antitripsina, idiopatska plućna fibroza, idiopatska plućna hipertenzija, cistična fibroza, Eisenmengerov sindrom. Kao prediktor mortaliteta, 6MWT manje od 400m pokazao je sledeće karakteristike: senzitivnost 0.80; specifičnost 0.27; pozitivna prediktivna vrednost 0.27, negativna prediktivna vrednost 0.91. Slični rezultati su nađeni i za 6MWT manji od 300m (0.52, 0.80, 0.38 i 0.88 približno). U našoj studiji prosečna pređena razdaljina tokom 6 minuta iznosila je 348m. Ona se pokazala kao značajni faktor egzacerbacije HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja. Prosečna vrednost 6MWT bila je 318m kod egzacerbatora, a 372m kod nonegzacerbatora. U odnosu na smrtni ishod isto je dokazana statistička značajnost 6MWT. Prosečna vrednost 6MWT kod umrlih pacijenata bila je 227m, a kod preživelih 356m. „Cut off“ vrednost za procenu pojave egzacerbacije tokom praćenja za pređenu razdaljinu na šestominutnom testu bila je 350m (AUC 0.659), a za smrtni ishod 275m (AUC 0.712; senzitivnost 61.9, specifičnost 77.7). Daljom analizom u našem istraživanju 6MWT se nije pokazao kao nezavisni prediktor egzacerbacije ili smrtnog ishoda.

Čest znak kod pacijenata sa HOBP jeste ubrzan srčani rad/puls u mirovanju. Ubrzan puls predstavlja i udružen je sa lošim ishodom u različitim kliničkim sindromima, kao što su srčana insuficijencija, koja „deli“ mnoge kliničke karakteristike sa HOBP (smanjeni udarni volumen, dispneja i zamor). Iako se zna da je ubrzan puls udružen sa povećanim kardiovaskularnim i sveukupnim mortalitetom kod zdravih osoba i osoba sa oboljenjem srca (175), uloga pulsa u mirovanju u mortalitetu kod pacijenata sa HOBP slabo je ispitana. Jensen i saradnici u svojoj studiji ispitivali su povezanost i prognozu hronične opstruktivne bolesti pluća i pulsa u mirovanju. Oni su dokazali da se puls ubrzava sa težinom HOBP, a multivarijantnom analizom dokazali su da je puls u mirovanju povezan kako sa kardiovaskularnim, tako i sa mortalitetom od drugih bolesti kod pacijenata sa HOBP (176). Nekoliko hemodinamskih faktora kao što su hipoksija i smanjeni udarni volumen igraju ulogu u vezi između pulsa i HOBP. Niska SaO₂ vodi do povećanja minutnog volumena (177). Plućna disfunkcija u HOBP je udružena sa postepenim smanjenjem veličine leve

komore i udarnog volumena (178). Kada se udarni volumen umanji minutni volumen se održava ubrzanim radom srca. Ova pojava se može objasniti i povezati sa navikom pušenja. Studija Jansena i saradnika dokazala je ubrzan rad srca kod pušača u odnosu na nepušače (179). Ovi nalazi su u korelaciji sa nalazima Barr i saradnika (180) koji su našli signifikatnu interakciju između pušačkog statusa i udarnog volumena kod pacijenata sa pulmonalnom disfunkcijom. Pušači su imali smanjenu dimenziju leve komore u poređenju sa nepušačima. Vaskularne promene sa hipertrofijom intime, endotelnom disfunkcijom, smanjenom vaskularnom relaksacijom sa posledično povećanim pulmonalnim pritiskom i pogoršanjem srčane funkcije mogu igrati ulogu. Sve navedeno postoji kako u HOBP pacijenata tako i kod pušača sa očuvanom plućnom funkcijom (181). U našoj studiji prosečna vrednost pulsa iznosila je 80.7/min. Kod pacijenata sa egzacerbacijom bila je 84.5/min, dok je kod nonegzacerbatora ona iznosila 77.7/min, te je identifikovana kao mogući prediktivni faktor neželjenih događaja tokom jednogodišnjeg praćenja. Granična vrednost za egzacerbaciju je puls preko 80/min sa specifičnošću od 65.5% i senzitivnošću od 59.8% (AUC 0.62). Isto je dokazana statistički značajna razlika u brzini pulsa među preživelim pacijentima (79.3/min) i umrlim (91.9/min), sa graničnom vrednošću od preko 89/min i specifičnošću od 74.9%, a senzitivnošću 66.7% (AUC 0.71). Daljom analizom puls se pokazao kao nezavisni prediktivni faktor mortaliteta, ali ne i egzacerbacije. Warnier i saradnici su došli do sličnog zaključka u svojoj studiji na starijim pacijentima koji boluju od HOBP. Oni su dokazali da je puls jak, nezavisni faktor rizika za smrtni ishod, ali ne i za egzacerbaciju kod obolelih od HOBP (182).

Pojava egzacerbacije i smrtnog ishoda kod pacijenata obolelih od HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja posebno je analizirana u ovoj studiji u odnosu na prisustvo i broj komorbiditeta, pređenu razdaljinu manju od 150m 6MWT i u odnosu na ITM manji od 21 kg/m². Ni jedan od navedenih faktora nije bio udružen sa statistički značajnim povećanjem broja egzacerbacije odnosno pojave smrtnog ishoda.

Uloga komorbiditeta kao prediktora mortaliteta kod pacijenata sa HOBP ostaje kontroverza, zbog kontradiktornih literaturnih podataka. Esteban i sradnici (183) u svojoj studiji nisu uočili povezanost sa brojem komorbiditeta, Domingo-Salvany i saradnici jesu (184).

Almagro i saradnici koristeći Čarlsonov indeks uočili su povezanost komorbiditeta sa mortalitetom (71). Soler i saradnici sa istim indeksom nisu dokazali povezanost komorbiditeta sa mortalitetom (185). Indeks telesne mase ispod 20 kg/m² dokazano je povezan sa mortalitetom od HOBP u studiji Landbo i saradnika (186), ali isti nije potvrđen od strane Estebana i saradnika (183), kao ni u našoj studiji. Multivarijantnom logističkom regresijom, u već pomenutoj studiji Estebana i saradnika, faktori koji su nezavisni prediktori respiratornog mortaliteta jesu FEV_{1%}, dispneja-mMRC, starost, hospitalizacija u prethodne 2 godine i pušenje izraženo u paklo/godinama. U našem istraživanju, kao nezavisni prediktivni faktori mortaliteta kod obolelih od HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja pokazali su se: starost > 65 godina, potreba za primenom antiagregacione terapije, FEF₂₅ ≤ 1,16 l, mMRC > 2, puls > 89. Od navedenih pet prediktora, formirani matematički model je pokazao dobru senzitivnost i specifičnost (AUROC 0.878). Pomoću modela izračunata očekivana verovatnoća mortaliteta je bez statistički značajne razlike od realnog opserviranog.

Prediktivni faktori egzacerbacije i dalje nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se zna da ona pogoršava težinu bolesti, doprinosi ireverzibilnom umanjenju plućne funkcije, utiče negativno na kvalitet života i smanjuje preživljavanje (187-193, 92, 81).

U ovoj studiji su identifikovani sledeći nezavisni faktori rizika za egzacerbaciju HOBP tokom jednogodišnjeg praćenja: starost > 65 godina, CAT > 9, mMRC > 2, SaO₂ manja ili jednaka 93%.

Brojni istraživači su identifikovali različite prediktore egzacerbacija. Montserrat-Capdevila i saradnici su došli do zaključka da su pacijenti, koji su imali jedno pogoršanje tokom tri godine praćenja, bili stariji, imali teži GOLD stadijum HOBP (GOLD 3 i 4), imali češće akutne egzacerbacije tokom prethodne godine i češće su posećivali izabranog lekara zbog veće prevalencije komorbiditeta (194).

U našoj studiji smo dokazali statistički značajnu razliku u egzacerbaciji kod obolelih od HOBP u odnosu na GOLD stadijume. U težem GOLD stadijumu pacijenti su imali češće egzacerbacije. U GOLD 2 stadijumu 35% pacijenata je imalo egzacerbaciju, u GOLD 3 stadijumu 50.8% a u GOLD 4 čak 81.2%. Daljom analizom, spirometrijski GOLD stadijum se nije pokazao kao nezavisni faktor predikcije egzacerbacije. Miravittles i saradnici su

dizajnirali model za egzacerbaciju sa sledećim faktorima: godine života, FEV₁ (GOLD stadijumi) i hronična produkcija sputuma (195). Motegi i saradnici, upoređujući prediktivnu vrednost tri kompozitna indeksa: DOSE (dispneja, opstrukcija, pušenje i egzacerbacija), BODE (indeks telesne mase, opstrukcija, dispneja i egzacerbacija), ADO (godine, dispneja, opstrukcija), došli su do zaključka da je DOSE indeks najbolji za predviđanje budućih egzacerbacija pacijenata sa HOBP (196). Make i saradnici su razvili SCOPEX model u cilju predviđanja kratkoročnog, šestomesečnog rizika od egzacerbacije obolelih od HOBP, koji u sebi uključuje pol, vrstu HOBP terapije za održavanje, broj egzacerbacija u prethodnoj godini, vrednost FEV₁/FVC, broj dnevnih udaha brzodelujućih bronhodilatatora (50).

U ovom istraživanju, od navedenih četiri prediktora formirani matematički model je pokazao dobru senzitivnost i specifičnost (AUROC 0.764). Prosečan očekivani procenat egzacerbacije u periodu od godinu dana, na osnovu verovatnoće dobijene logističkom regresijom, kao i realni opservirani procenat pojave egzacerbacije su bez statistički značajne razlike. Sa porastom broja prediktora rastu i prosečne vrednosti očekivane i opservirane pojave egzacerbacije.

Analizom podataka u ovoj studiji došlo se do saznanja da postoje jednostavni, u svakodnevnoj praksi primenjivani, prediktori koji sa velikom preciznošću mogu identifikovati one obolele od HOBP koji su pod povećanim rizikom od neželjenih događaja u narednih godinu dana.

Upotrebom kreiranih modela može se proceniti stepen rizika za egzacerbaciju ili smrtni ishod kod svakog pojedinačnog pacijenta koji boluje od hronične opstruktivne bolesti pluća.

7. ZAKLJUČCI

- ◆ Tokom jednogodišnjeg praćenja, smrtnost iznosi 10%, egzacerbacije 43%.

- ◆ Ne postoji statistički značajna razlika u pojavi egzacerbacije ili smrtnog ishoda, u odnosu na učestalost i vrstu komorbiditeta, indeksa telesne mase manje od 21 kg/m² i toleranciju fizičkog napora (procenjena 6 MWT manje od 150 m).

- ◆ Značajni zavisni faktori za pojavu egzacerbacije:
 - starost preko 65 godina
 - GOLD stadijum 3 ili 4
 - postojanje cerebrovaskularnog komorbiditeta
 - vrednost FEV₁ manja od 1,05 litara
 - vrednost FEF₂₅ manja od 1,88 litara
 - vrednost CAT preko 9 bodova
 - vrednost mMRC preko 2
 - vrednost SaO₂ ispod 93%
 - vrednost šestominutnog testa hoda manja od 350 metara
 - vrednost pulsa preko 80 otkucaja u minuti.

- ◆ Značajni zavisni faktori za pojavu smrtnog ishoda:
 - starost preko 65 godina
 - GOLD stadijum 4
 - primena diuretika
 - primena antiagregacione terapije
 - vrednost FVC preko 74%
 - vrednost FEF₂₅ manja od 1,16 litara
 - vrednost CAT preko 19 bodova
 - vrednost mMRC preko 2
 - vrednost SaO₂ ispod 93%
 - vrednost šestominutnog testa hoda manja od 275 metara
 - vrednost pulsa preko 89 otkucaja u minuti

- ◆ Nezavisni prediktori egzacerbacije: starost>65 godina, CAT>9, mMRC>2, SaO₂ ≤ 93%.
- ◆ Nezavisni prediktori smrtnog ishoda: starost>65 godina, primena antiagregacione terapije, FEF₂₅ ≤ 1,16 l, mMRC >2, puls > 89.
- ◆ Unutrašnjom validacijom modela formiranih od nezavisnih faktora, kako za egzacerbaciju tako i za smrtni ishod, dokazana je dobra prediktivna vrednost oba matematička modela.

8. LITERATURA

1. Global initiative for chronic obstructive airway diseases. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016, <http://www.goldcopd.org>.
2. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur Respir J* 2015; 45: 879–905. DOI: 10.1183/09031936.00009015
3. Rostron BL, Chang CM, Pechacek TF. Estimation of cigarette smoking-attributable morbidity in the United States. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1922–1928.
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37–43.
5. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(4): 347–365.
6. Corsi DJ, Boyle MH, Lear SA, Chow CK, Teo KK, Subramanian SV. Trends in smoking in Canada from 1950 to 2011: progression of the tobacco epidemic according to socioeconomic status and geography. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(1): 45–57.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette smoking among adults – United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008; 57(45): 1221–1226.
8. Song Y, Zhao L, Palipudi KM, Asma S, Morton J, Talley B, et al and the Global Adult Tobacco Survey (GATS) Collaborative Group. Tracking MPOWER in 14 countries: results from the Global Adult Tobacco Survey, 2008–2010. *Glob Health Promotion* 2016; 23(2): 24–37.
9. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, eds. Sheffield. European Respiratory Society/European Lung Foundation. European Lung White Book. The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe. ERSJ 2013.
10. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128.

11. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011; 6: 413–421.
12. Bernard M Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *International Journal of COPD* 2015; 10: 261–276.
13. Pope CA, Dockert DW. Epidemiology of particle effects. In: *Air Pollution and Health*. Holgate ST, Sarnet JM, eds. London, Academic Press 1999; 673-705.
14. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:1380–1391.
15. Shaheen SO, Barker DJP, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 616–619.
16. Gold DR, Tager IB, Weiss ST, Tosteson TD, Speizer FE. Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989;140: 877–884.
17. Watson L, Margetts B, Howarth P, Dorward M, Thompson R, Little P. The association between diet and chronic obstructive pulmonary disease in subjects selected from general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 313–318.
18. Prescott E, Lange P, Vestbo J and the Copenhagen City Heart Study Group. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109–1114.
19. Xu X, Weiss ST, Bijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056–1061.
20. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and non-specific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 225–252.
21. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir Mon* 2006; 38: 130–158.
22. Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001; 2: 20-26.

- 23.** Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, Lusardi M, Gnemmi I, Ioli F, et al. Increased expression of NF- κ B in bronchial biopsies from smokers and patient with COPD. *Eur Resp J* 2002; 20: 556-563.
- 24.** Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhib its glucocorticoid action in alveolar macrophages. *FASEB J* 2001; 15: 1100-1102.
- 25.** Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Effect of smoking cessation on airway inflammation in chronic bronchitis. *AM J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1262-1267.
- 26.** Mac Nee W. Oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 100-129.
- 27.** Amato GD, Holgate ST: The Impact of Air Pollution on Respiratory tract. *European Respiratory Monograph* 2002; 21: 161-172.
- 28.** Dragan Micić. Hronična opstruktivna bolest pluća. *Acta Clinica* 2004; 4: 56-67.
- 29.** Duncan FR. Mucus hypersecretion in COPD. In: *Progress in Inflammation Research*. Parnham MJ, eds. Brikhauser Verlag 2002.
- 30.** Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Managment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, *Eur Respir Mon* 2006; 38: 177-200.
- 31.** Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1720-45.
- 32.** Milic-Emili J. Expiratory flow limitation. *Chest* 2004; 117: 219-23.
- 33.** Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(5): 892-905.
- 34.** Lee-Chiong TL, Matthay RA. Pulmonary Hyperetension and Cor Pulmonale in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(3): 263-272
- 35.** Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, at al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 117-121

- 36.** Miller MR, Capro R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.
- 37.** Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumens. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
- 38.** Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Capro RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
- 39.** Bergner M, Bobbit RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19(8): 787-805.
- 40.** Jacobs JE, Maille AR, Akkermans RP, van Weel C, Grol RP. Assessing the quality of life of adults with chronic respiratory diseases in routine primary care: construction and first validation of the 10-Item Respiratory Illness Questionnaire Monitoring 10 (RIQ-MON10). *Qual Life Res* 2004; 13 (6): 1117-27.
- 41.** Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund L, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648-65.
- 42.** Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-6.
- 43.** Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-12.
- 44.** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85: 25-31.
- 45.** van der Molen T, Willemse BW, Schokker S, ten Hacken NH, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the Clinical COPD Questionnaire. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 13.
- 46.** Williams JE, Singh SJ, Sewell L, Guyatt GH, Morgan MD. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001; 56 (12): 954.
- 47.** Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Capelastegui A. A simple score for assessing stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM* 2006; 99: 751-759.

- 48.** Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agusti AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374(9691): 704-11.
- 49.** Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1189-95.
- 50.** Make BJ, Eriksson G, Calverley PM, Jenkins CR, Postma DS, Peterson S. A score to predict short-term risk of COPD exacerbations (SCOPEX). *International Journal of COPD* 2015; 10: 201-209.
- 51.** Stucki A, Stucki G, Cieza A, Schuurmans MM, Kostanjsek N, Ruof J. Content comparison of health-related quality of life instruments for COPD. *Respir Med* 2007; 101(6): 1113-1122.
- 52.** Jones PW: Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 880-887.
- 53.** Mahler D: How should health-related quality of life be assessed in patients with COPD? *Chest* 2000; 117: 54S-57S.
- 54.** Fletcher A, Gore S, Jones D, Fitzpatrick R, Spiegelhalter D, Cox D: Quality of life measures in health care. II: Design, analysis, and interpretation. *BMJ* 1992, 305:1145-1148.
- 55.** O'Reilly JF, Williams AE, Holt K, Rice L. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 346-53.
- 56.** Koskela J, Kilpeläinen M, Kupiainen H, Mazur W, Sintonen H, Boezen M, et al. Co-morbidities are the key nominators of the health related quality of life in mild and moderate COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14(1):102.
- 57.** Gjerde B, Bakke PS, Ueland T, Hardie JA, Eagan TM. The prevalence of undiagnosed renal failure in a cohort of COPD patients in western Norway. *Respir Med.* 2012; 106(3): 361-366.
- 58.** Zvezdin B, Milutinov S, Kojičić M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A post-mortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest.* 2009; 136: 376-380.
- 59.** Türk Toraks Derneği KOAH Çalışma Grubu. KOAH Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu 2014. *Turkish Thoracic Journal* 2014; (2): S1-S76.

60. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 155-61.
61. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker EW, Ijzermans CJ, Bottema BJAM, van der Zee JS, et al. Added value of co-morbidity in predicting health-related quality of life in COPD patients. *Respir Med*. 2001; 95(6): 496-504.
62. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S, Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res*. 2014;15:13.
63. Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59(8): 849-855.
64. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40(5): 373-338.
65. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of COPD* 2015; 10: 95-109.
66. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
67. Roberts MC, Hartl S, Lopes-Campos JL, COPD Audit Study Group. An International Comparison of COPD Care in Europe. Results of the first European COPD Audit. *European Respiratory Society*. Lausanne, Switzerland. 2012:1-221.
68. Caramori G, Contoli M, Marku B, Casolari P, Pauletti A, Forini G, et al. Definition and aetiology of infective exacerbations of COPD. *Eur Respir Monogr* 2013;60:58-67.
69. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014; 35: 157-63.
70. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
71. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagu"en A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JS, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441-8.

- 72.** Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124: 459–67.
- 73.** Seneff M, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995; 274(23): 1852-1857.
- 74.** Aaron SD. Measuring and quantifying acute exacerbations of COPD: pitfalls and practicalities. *Eur Respir J* 2014; 43: 662-4.
- 75.** Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224–1238.
- 76.** Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618–1623.
- 77.** Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465–471.
- 78.** Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796
- 79.** Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006; 129: 317–324.
- 80.** Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114–1121.
- 81.** Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46-53.
- 82.** Hurst JR. Exacerbation phenotyping in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 625-6.
- 83.** Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott M, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653.

- 84.** Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann Intern med* 2001;134:600-20.
- 85.** Hansel TT, Barnes PJ. Management of exacerbations of COPD. In: Hansel TT, Barnes PJ, eds. *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York, the Parthenon Publishing Group, 2004; pp. 69-115.
- 86.** NHLBI. Department of Health and Human Services. Chronic obstructive pulmonary disease data fact sheet. March 2003. Available at <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/other/copd>
- 87.** Wedzicha JA, Hurst JR. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 602–605.
- 88.** Nacionalni vodič dobre prakse za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
- 89.** Aaron SD, Donaldson GC, Whitmore GA, Hurst JR, Ramsay T, Wedzicha JA. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax* 2012; 67: 238–243.
- 90.** Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, LoCantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
- 91.** Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJP, Seemungal TA, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2011; 37: 501–507.
- 92.** Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418–1422.
- 93.** Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 369–374.
- 94.** Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1298–1303.

- 95.** Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, et al. Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT). *Eur Respir J* 2014; 43: 735-44.
- 96.** Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst RJ, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1218-24.
- 97.** Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical Definition of COPD Exacerbations and Classification of Their Severity. *Southern Medical Journal* 2009; 102 (3): 277-282.
- 98.** Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Med* 2009; 7: 40-46.
- 99.** Zvezdin B. Egzacerbacije Hronične opstruktivne bolesti pluća. U knjizi Hronična opstruktivna bolest pluća. Vesna Bošnjak Petrović urednik. Medicinski fakultet Beograd 2011; 189-205.
- 100.** Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2): 319-38.
- 101.** ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
- 102.** Glaros AG, Kline RB. Understanding the accuracy of tests with cutting scores: the sensitivity, specificity, and predictive value model. *J Clin Psychol*. 1988 Nov; 44(6): 1013-23.
- 103.** Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem*. 1993 Apr; 39(4): 561-77.
- 104.** Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613-620.
- 105.** Stolz D, Meyer A, Rakic J, Boeck L, Scherr A, Tamm M. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *ERJ* 2014 ; 44: 1557-1570.
- 106.** Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med* 2007; 356: 775-789.
- 107.** Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med*. 2008; 359: 1543-1554.

- 108.** Vogelmeier C, B. Hederer B, T. Glaab T, H. Schmidt H, Rutten-van M€olken MPMH, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2001; 364: 1093-1103.
- 109.** Lindberg A, Larsson LG, Muellerova H, Rönmark E, Lundbäck B. Up-to-date on mortality in COPD - report from the OLIN COPD study. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12:1-10.
- 110.** Martinez F, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al, for the NETT Research Group. Predictors of Mortality in Patients with Emphysema and Severe Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326–1334.
- 111.** Al-ani S Spigt M, Hofset P, Melbye H. Predictors of exacerbations of asthma and COPD during one year in primary care Family Practice 2013; 30:621-628.
- 112.** McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132:1748-55.
- 113.** Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Anto JM, Agusti AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374:704–11.
- 114.** Worth H, Buhl R, Cri ee CP, Kardos P, Claudia Maileander C, Vogelmeier C. The ‘real-life’ COPD patient in Germany: The DACCORD study *Respiratory Medicine* 2016; 111: 64-71.
- 115.** Alexopoulos EC, Malli F, Mitsiki E, Bania EG, Varounis C, Gourgoulianis KI. Frequency and risk factors of COPD exacerbations and hospitalizations: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 2665–2674.
- 116.** Hersh CP, Hokanson JE, Lynch DA, et al. Family history is a risk factor for COPD. *Chest* 2011; 140: 343–50.
- 117.** Chih-Ying OU, Chiung-Zuei Ch, Tzuen-Ren H, Sheng-Hsiang L, Jiu-Yao W. Genetic variants of pulmonary SP-D predict disease outcome of COPD in a Chinese population. *Respirology* 2015; 20: 296–303.
- 118.** Wang J, Zhang C, Zhang Z, Zheng Z, Sun D, Yang Q, et al. A Functional Variant rs6435156CNT in BMRP2 is Associated With Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Southern Chinese Population. *EBioMedicine* 2016; 5: 167–174.

- 119.** Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial transmission of chronic obstructive pulmonary disease in adoptees: a Swedish nationwide family study. *BMJ Open* 2015; 5: 73-80.
- 120.** Zvezdin B. Hronična opstruktivna bolest pluća i komorbiditeti. U knjizi *Savremena saznanja o hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća*. Ivana Stanković urednik. Medicinski fakultet Niš 2012; 82-87.
- 121.** Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, Boyd C. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12: 26-35.
- 122.** Wang Y, Stavem K, Dahl FA, Humerfelt S, Haugen T. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (aeCOPD) *International Journal of COPD* 2014; 9: 99-105.
- 123.** Kinney GL, Baker EH. Type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease: need for a double-pronged approach. *Diabetes Manage* 2014; 4(4): 307–310.
- 124.** Kim HJ, Lee JY, Jung HS, Kim DK, Lee SM, Yim JJ, et al. The impact of insulin sensitizers on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and diabetes. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14: 362–367.
- 125.** Sexton P, Metcalf P, Kolbe J. Respiratory effects of insulin sensitisation with metformin: a prospective observational study. *COPD* 2014; 11: 133–142.
- 126.** Antonelli-Incalzi C, Imperiale C, Bellia V, Catalano F, Scichilone N, Pistelli R, et al. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003; 22: 444–449.
- 127.** Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Physical Activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 177: 743–751.
- 128.** Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 911–916.
- 129.** Van Vliet M, Spruit MA, Verleden G, Kasran A, Van Herck E, Pitta F, et al. Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1105–1111.
- 130.** Hynninen KM, Breitve MH, Wiborg AB, Pallesen S, Nordhus NH. Psychological characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a review. *J Psychosom Res* 2005; 59: 429–443.

- 131.** Putman-Casdorph H, McCrone S. Chronic obstructive pulmonary disease, anxiety, and depression: state of the science. *Heart Lung* 2009; 38: 34–47.
- 132.** Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing* 2006; 35: 457–459.
- 133.** Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25: 1209–1221.
- 134.** Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, et al. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013; 8: 28.
- 135.** Miniati M, Monti S, Pavlickova I, Bottai M. Survival in COPD: Impact of Lung Dysfunction and Comorbidities. *Medicine* 2014; 93(12): 1-9.
- 136.** Worth H, Buhl R, Criée CP, Kardos P, Maileander C, Vogelmeier C. The ‘real-life’ COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respiratory Medicine* 2016; 111: 64-71.
- 137.** Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstr. Pulm. Dis.* 2014; 9: 889-905.
- 138.** Di Martino M, Cascini S, Agabiti N, Bauleo L, Kirchmayer U, Fusco D, et al. OUTPUL Study Group. The effect of adding inhaled corticosteroids to long-acting bronchodilators for COPD: A real practice analysis in Italy. *European Respiratory Journal* 2014; 44: P1075.
- 139.** Hamilton T, Miller JB, Vincent EC, St. Anna L. What are the benefits and risks of inhaled corticosteroids for COPD? *Journal of Family Practice* 2014; 63(5): 276-278
- 140.** Gillissen A, Haidl P, Kohlhäufel Martin, Kroegel K, Voshaar T, Gessner Ch. *Deutsches Aerzteblatt International* 2016; 113(18): 311-316.
- 141.** Fexer J, Donnachie E, Schneider A, Wagenpfeil S, Keller M, Hofmann F, et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: Audit data from the Bavarian disease management program. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111: 293–300.
- 142.** Ram FS, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2005; 99: 135–44.

- 143.** ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*. 2001; 119: 1661–70.
- 144.** Cyr MC, Beaudesne MF, Lemièrre C, Blais L. Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 40–50.
- 145.** Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131: 20–8.
- 146.** Barr RG, Rowe BH, Camargo CA Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327: 643.
- 147.** Molfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006; 1: 261–6.
- 148.** Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest*. 2012; 142: 305–11.
- 149.** Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for Death Associated with Medications for Recently Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 380-390.
- 150.** Fan VS, Bryson CL, Curtis JR, Fihn SD, Bridevaux PO, McDonnell MB, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1488–94.
- 151.** Nizet TA, van den Elshout FJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest* 2005; 127: 1904–10.
- 152.** Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. *Respir Res*. 2006; 7: 109.
- 153.** Macie C, Wooldrage K, Manfreda J, Anthonisen NR. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Chest* 2006; 130: 640–6.

- 154.** Lee TA, Schumock GT, Bartle B, Pickard AS. Mortality risk in patients receiving drug regimens with theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 1039–53.
- 155.** Gershon A, Croxford R, To T, Stanbrook MB, Upshur R, Sanchez-Romeu P, et al. Comparison of inhaled long-acting B₂-agonist and anticholinergic effectiveness in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 583–92.
- 156.** Horita N, Miyazawa N, Kojima R, Inoue M, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Chronic Use of Theophylline and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta analysis. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52(5): 233–238.
- 157.** Ekstroöm M, Bornefalk Hermansson A, Stroöm K. Effects of Cardiovascular Drugs on Mortality in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Time-Dependent Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 715–720.
- 158.** Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011; 66: 769–74.
- 159.** Herrin MA, Feemster LC, Crothers K, Uman JE, Bryson LC, Au DH. Combination Antihypertensive Therapy Among Patients With COPD. *CHEST* 2013; 143(5): 1312-1320.
- 160.** Miller MR, Thinggaard M, Christensen K, Pedersen OF, Sigsgaard T. Best lung function equations for the very elderly selected by survival analysis. *Eur Respir J.* 2014; 43(5): 1338–1346.
- 161.** Burney PG, Hooper R. Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. *Thorax.* 2011; 66: 49–54.
- 162.** Menezes AM, Pe´ rez-Padilla R, Wehrmeister FC, Lopez-Varela MV, Muin˜o A, Valdivia G, et al. FEV₁ Is a Better Predictor of Mortality than FVC: The PLATINO Cohort Study. for the PLATINO team *PLOS ONE* 2014; 9(10): 1-10.
- 163.** Fletcher CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. *Proc R Soc Med* 1952; 45: 577-584.
- 164.** Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnoea. *Chest* 1988; 93: 580-586.

- 165.** Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, et al. for the COPD History Assessment in Spain (CHAIN) Cohort. Differential Effect of Modified Medical Research Council Dyspnea, COPD Assessment Test, and Clinical COPD Questionnaire for Symptoms Evaluation Within the New GOLD Staging and Mortality in COPD. *CHEST* 2015; 148(1): 159 – 168.
- 166.** Lee SD, Huang MS, Kang J, Lin CH, Park MJ, Oh JM, et al on behalf of the Investigators of the Predictive Ability of CAT in Acute Exacerbations of COPD (PACE) Study. The COPD assessment test (CAT) assists prediction of COPD exacerbations in high-risk patients. *Respiratory Medicine* 2014; 108: 600-608.
- 167.** Cooper CB, Celli B. Venous admixture in COPD: pathophysiology and therapeutic approaches. *COPD*. 2008; 5(6): 376–381.
- 168.** Hussein K, Alkarn AF, El-Sokkary R, Hamdy S, Shams H. Factors predicting exercise-induced oxygen desaturation in stable COPD. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2013; 59-63.
- 169.** Knowler MT, Dunagan DP, Adair NE, Chin R. Baseline oxygen saturation predicts exercise desaturation below prescription threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 732–736.
- 170.** Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, Pelegrino NR, Lucheta PA, Godoy I. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci.* 2010; 339(1): 10-4.
- 171.** Vold ML, Aaseb U, Wilsgaard T, Melbye H. Low oxygen saturation and mortality in an adult cohort: the Tromsø study. *BMC Pulmonary Medicine* 2015; 15(9): 1-12.
- 172.** McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J.* 1976; 1(6013): 822-3.
- 173.** Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982; 284(6329): 1607-8.
- 174.** Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1997; 16(3): 313-9.

- 175.** Jensen MT, Marott JL, Alin K, Nordestgaard BG, Jensen GB. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Haert Study. *Eur J Prev Cardiol Respir J* 2012; 19: 102–108.
- 176.** Jensen MT, Marott JL, Lange P, Vestbo J, Schnohr P, Nielsen OW et al. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42: 341–349.
- 177.** Adachi H, Strauss W, Ochi H, Wagner HN Jr. The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Circ Res* 1976; 39: 314–319.
- 178.** Jörgensen K, Müller MF, Nel J, Upton RN, Houltz E, Ricksten SE. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest* 2007; 131: 1050–1057.
- 179.** Jensen MT, Marott JL, Jensen GB. Elevated resting heart rate is associated with greater risk of cardiovascular and all-cause mortality in current and former smokers. *Int J Cardiol* 2011; 151: 148–154.
- 180.** Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010; 362: 217–227.
- 181.** Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274: 908–913.
- 182.** Warnier MJ, Rutten FH, de Boer A, Hoes AW, De Bruin ML. Resting Heart Rate Is a Risk Factor for Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, but Not for Exacerbations or Pneumonia. *PLOS ONE* 2014; 9 (8): 105-152.
- 183.** Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, España PP et al. Predictors of Mortality in Patients with Stable COPD. *J Gen Intern Med* 2008. 23(11): 1829–34.
- 184.** Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, et al. Health related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 680–5.
- 185.** Soler Cataluña JJ, Martinez Garcia MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-931.

- 186.** Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1856–61.
- 187.** Fabbri L, Beghé B, Caramori G, Papi A, Saetta M. Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1998; 53(9): 803–8.
- 188.** Holgate ST. Priorities for respiratory research in the UK. *Thorax.* 2007; 62(1): 5–7.
- 189.** Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177(4): 396–401.
- 190.** Baker CL, Zou KH, Su J. Risk assessment of readmissions following an initial COPD-related hospitalization. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 551–9.
- 191.** Bertens LCM, Reitsma JB, Moons KGM, van Mourik Y, Lammers JWJ, Broekhuizen BDL, et al. Development and validation of a model to predict the risk of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 493–9.
- 192.** Makita C, Nakamura T, Takada A, Takayama K, Suzuki M, Ishikawa Y, et al. Clinical outcomes and toxicity of proton beam therapy for advanced cholangiocarcinoma. *Radiat Oncol.* 2014; 9: 26.
- 193.** Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161(5): 1608–13.
- 194.** Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F, Galván L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study *BMC Family Practice* 2015; 16: 173.
- 195.** Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *The EOLO Study Group Respiration.* 2000; 67(5): 495–501.
- 196.** Motegi T, Jones RC, Ishii T, Hattori K, Kusunoki Y, Furutate R, et al. A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 259–7.

9. SKRAĆENICE

GOLD – Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease

HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

AEHOBP – akutna egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća

FVC – forsirani vitalni kapacitet

FEV₁ – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

RV – rezidualni volumen

FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet

V/Q – odnos ventilacija-perfuzija

FEV₁/VC % – Tiffeneau indeks

PEF – peak expiratory flow

FEF₇₅ – brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 75% VC

FEF₅₀ – brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 50% VC

FEF₂₅ – brzina maksimalnog ekspiratornog protoka na 25% VC

HDAC – histon deacetiltransferaza

VEGF – receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta

CAT – Test procene HOBP (*COPD Assessment Test*)

mMRC – Modifikovana skala dispneje Saveta za medicinska istraživanja Velike Britanije (*modified Medical Research Council scale*)

BODE indeks – kombinovana procena pomoću indeksa telesne mase (ITM), stepena opstrukcije izraženog pomoću forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁), dispneje određene putem upitnika mMRC, fizičke aktivnosti merene šestominutnim testom hoda

SGRQ – respiratorni upitnik Bolnice Sveti Đorđe (*St. George Respiratory Questionnaire*)

CCQ – klinički upitnik za HOBP (*Clinical COPD Questionnaire*)

CRQ – hronični respiratorni upitnik (*Chronic Respiratory Questionnaire*)

HADO – upitnik zdravstvene delatnosti-dispneja-ograničenje protoka vazduha (*HealthActivity-Dyspnoea-Obstruction*)

ADO – godine starosti-dispneja-ograničenje protoka vazduha (*Age-Dyspnoea-Obstruction*)

DOSE – dispneja-ograničenje protoka vazduha-pušački status-učestalost egzacerbacije (*DOSE-dyspnoea-obstruction-smoking status-exacerbation frequency*)

SKOPEX – upitnik koji predviđa kratkoročni rizik od egzacerbacije (*Short-term (6-month) Risk of COPD Exacerbations*)

HRQoL – kvalitet života povezan sa zdravstvenim stanjem

COTE indeks – HOBP specifični upitnik (*COPD-specific comorbidity test*)

COMCOLD – Indeks komorbiditeta HOBP (*COMorbidities in Chronic Obstructive Lung Disease*)

NF-κB – nuklearni faktor-κB

PH – plućna hipertenzija

PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen dioksida

PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika

WHO – Svetska zdravstvena organizacija

ITM – indeks telesne mase

ATS – Američko torakalno društvo

ROC – krivulja osetljivosti dijagnostičkog testa „Receiver Operating Characteristic Curve“

SABA – brzodelujući β₂ agonist

SAMA – antiholinergik

TIO – Tiotropium

FO – Formoterol

SAL – Salmeterol

ICS/LABA – kombinacija inhalatornih kortikosteroida/dugodelujućih β_2 agonista

DOT – dugotrajna oksigenoterapija

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

Ca blokatori – blokatori kalciumskih kanala

IPP – inhibitori protonske pumpe

ARB – blokatori angiotenzin receptora II

10. PRILOZI

U prilogima su prikazani upitnici koje su pacijenti sami popunjavali uz pomoć medicinskog osoblja.

Prilog1.

Име и презиме:	Данашњи датум:	
----------------	----------------	--

Како подносите своју хроничну опструктивну болест плућа (ХОБП)? Попуните упитник за процену ХОБП (енгл. COPD Assessment Test™ - CAT)

Овај упитник ће помоћи вама и вашем лекару да процените утицај који хронична опструктивна болест плућа има на ваше здравствено стање и свакодневни живот. Ваши одговори и укупан резултат теста могу да помогну вама и вашем лекару да се побољша лечење ваше ХОБП и постигну најбољи резултати.

Код сваке ставке испод, ставите ознаку (X) у квадрат који најбоље описује ваше тренутно стање. Обавезно изаберите само један одговор за свако питање.

Пример: Веома сам срећан/срећна	0	1	2	3	4	5	X	Веома сам тужан/тужна	РЕЗУЛТАТ
Никада не кашљем	0	1	2	3	4	5		Стално кашљем	
Немам нимало шлајма (секрета) у грудима	0	1	2	3	4	5		Груди су ми пуне шлајма (секрета)	
Не осећам никакво стежање у грудима	0	1	2	3	4	5		Осећам јако стежање у грудима	
Не губим дах док се пењем степеницама један спрат или док ходам узбрдо	0	1	2	3	4	5		Губим дах док се пењем степеницама један спрат или док ходам узбрдо	
Без икаквих потешкоћа обављам све кућне активности	0	1	2	3	4	5		Имам великих потешкоћа да обављам било какве кућне активности	
Осећам се сигурно када излазим из куће без обзира на своју болест плућа	0	1	2	3	4	5		Уопште се не осећам сигурно када излазим из куће због своје болести плућа	
Чврсто спавам	0	1	2	3	4	5		Не спавам чврсто због плућне болести коју имам	
Имам пуно снаге	0	1	2	3	4	5		Уопште немам снаге	
									УКУПАН РЕЗУЛТАТ

COPD Assessment Test i CAT логотип заштитни су знакови групе компанија GlaxoSmithKline.
©2009 GlaxoSmithKline група компанија. ©2009 Сва права задржана.
Last Updated: February 26, 2012

CAT=Test procene HOBP (COPD Assessment Test)

Prilog2.

Stepen	Označite ono što se najbolje odnosi na Vas (samo jedno)
0	Gubim dah samo pri velikom fizičkom naprezanju
1	Gubim dah samo kada požurim po ravnom ili kada idem uz blago brdo
2	Zbog gubljenja daha hodam sporije od vršnjaka i po ravnom ili moram da zastajkujem kada hodam sopstvenom brzinom
3	Moram da zstanem da bih udahnuo posle stotinak metara ili nekoliko minuta hoda po ravnom
4	Suviše teško dišem da bih izašao iz kuće ili gubim dah kada se oblačim

mMRC=Modifikovana skala dispneje