



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET U NOVOM SADU  
STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**FAKTORI RIZIKA KOJI UTIČU NA ISHOD  
RESPIRATORNE REHABILITACIJE KOD  
PACIJENATA SA HRONIČNOM  
OPSTRUKTIVNOM BOLESTI PLUĆA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA**

Mentor:

Doc.dr Miroslav P. Ilić

Kandidat:

ass.dr Danijela Kuhajda

Novi Sad, 2016. godine

Najiskrenije se zahvaljujem

svom mentoru Doc. dr Miroslavu P. Iliću koji je predložio temu, pomogao tokom izrade i pisanja ovoga rada.

Svojoj porodici i prijateljima za nesebičnu podršku tokom prethodnih godina.

Ass.dr sc.med. Aleksandri Jovelić-Vulin na statističkoj obradi podataka.

**образац 5а****УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ****МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ****KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Danijela Kuhajda
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje):	Doc. dr Miroslav P. Ilić
Naslov rada: NR	Faktori rizika koji utiču na ishod respiratorne rehabilitacije kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna Pokrajna Vojvodina
Godina: GO	2016. godina
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9/ stranica 137 / slika 8/ tabela 4/grafikona 36/ Reference 244 / priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina

Naučna disciplina: ND	Fizikalna medicina i rehabilitacija; respiratorna rehabilitacija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	hronična opstruktivna bolest pluća, faktori rizika, komorbiditet, respiratorna terapija, vežbe disanja, rehabilitacija, ishod terapije, mišićna slabost
UDK	616.24-008.4:615.8
Čuva se: ČU	U biblioteci medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) jedna je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Uprkos stalnom napretku u medicini, uvođenju novih prognostičkih biomarkera, otkrivanju novih bronhodilatatornih, antiniflamatornih i antiinfektivnih lekova, ova bolest i danas beleži stalan porast broja obolelih i umrlih. Prema savremenom tumačenju HOBP je heterogena bolest koja je udružena sa brojnim komorbiditetima i sistemskim manifestacijama. Zajednički faktori rizika su osnova za javljanje udruženih hroničnih bolesti. Komorbiditeti i akutne egzacerbacije doprinose ukupnoj težini bolesti. S obzirom da se HOBP manifestuje i izvan pluća kod svakog pacijenta je neophodno proceniti postojanje sistemskih manifestacija i tragati za komorbiditetima. U reviziji „Globalne strategije za dijagnozu, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća GOLD” iz 2011. godine navedene sledeće pridružene bolesti za kojima je potrebno aktivno tragati: kardiovaskularne bolesti, disfunkcija skeletnih mišića, metabolički sindrom, osteoporoza, depresija i karcinom pluća, bronhiektazije.</p> <p>Lečenje HOBP delimo u dve velike grupe: farmakološko i nefarmakološko. Farmakološko lečenje prema GOLD-u, danas se zasniva na stepenastom pristupu. Treba ga sprovodi kod svakog pacijenta sa simptomima. Poslednjih godina na značaju veoma dobija nefarmakološko lečenje pacijenata sa HOBP,</p> <p>zbog sve više dokaza o pozitivnom efektu na smanjenje simptoma bolesti, popravljnja tolerancije na napor, smanjenje egzacerbacija. U nefarmakološko lečenje ubrajamo: aktivno izbegavanje faktora rizika, prestanak pušenja,</p>

oksigenoterapiju, vakcinaciju protiv gripa, psihosocijalnu podršku, respiratornu rehabilitaciju (RR) i hirurško lečenje.

Danas se zna da RR ostvaruje brojne benefite kod pacijenata sa HOBP, kao i da je većina tih benefita zasnovana na dokazima (GOLD 2013): poboljšava kapacitet za vežbanje, smanjene osećaja nedostatka vazduha, poboljšava kvalitet života, smanjuje broj hospitalizacija i dužinu hospitalizacije, smanjuje anksioznost i depresiju povezane sa HOBP, efekti traju i nakon završenog programa rehabilitacije, poboljšava preživljavanje ovih pacijenata. Primarni ciljevi našeg istraživanja bili su da se utvrdi procenat ispitanika kod kojih je ostvaren pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije, da se odredi povezanost sledećih faktora sa ishodom respiratorne rehabilitacije: pol, godine života, „pack/years“, dužina trajanja bolesti, broj egzacerbacija u prethodnoj godini, pridružena oboljenja: ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija, hipertenzija, osteoporoza, depresija, dijabetes, bronhiektazije, karcinom pluća, tuberkuloza pluća. Takođe smo želeli da utvrdimo i uticaj sledećih parametara na ishod rr:FEV<sub>1</sub>, BMI, satO<sub>2</sub>, 6-minutni test hoda, „CAT“ upitnik, „mMRC“ upitnik, BODE indeks. Urađena je retrospektivno-prospektivna studija, koja je uključila 500 pacijenata sa HOBP, svih stadijuma I-IV, u stabilnoj fazi bolesti, koji su u toku dvogodišnjeg perioda odradili kompletan program ambulantne respiratorne rehabilitacije. Program je sproveden u Poliklinici za plućne bolesti, Instituta za plućne bolesti Vojvodine. Dobijeni rezultati pokazali su da je 452 pacijenta (90,4%) ostvarilo pozitivan ishod RR: najviše ispitanika 142 (28,4%) bilo je u kategoriji vrlo dobar, potom slede kategorije dobar sa 129 ispitanika (25,8%), zadovoljavajući sa 102 ispitanika (20,4%), i na kraju kategorija odličan sa ukupno 79 (15,8%) ispitanika. Nakon programa RR došlo je do statistički značajnih poboljšanja u vrednostima FEV<sub>1</sub>, 6MTH, satO<sub>2</sub>, CAT, mMRC, BODE indeksa. Pol, starost, pušački status, dužina trajanja bolesti i  $\geq 2$  egzacerbacije u prethodnoj godini nemaju uticaja na uspešan ishod RR.

	<p>Utvrđeno je postojanje statistički značajne negativne korelacije između srčane slabosti i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije, dok nije nađena statistički značajna povezanost ostalih ispitivanih komorbiditeta sa pozitivnim ishodom respiratorne rehabilitacije. Kao statistički značajni univarijantni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije jesu: manji broj pridruženih bolesti, odsustvo srčane slabosti, niža saturacija hemoglobin kiseonikom, veći BMI, mMRC <math>\geq</math> 2, CAT <math>\geq</math> 10, B i D stadijumi bolesti, dok je multivarijantnom logističkom regresionom analizom pokazano da su nezavisni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije: manji brojpridruženih bolesti, odsustvo srčane slabosti, veći BMI, CAT <math>\geq</math> 10.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	02.06.2016.g.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Prof. dr Vesna Kuruc član: Prof. dr Aleksandra Mikov član: Prof. dr Biljana Zvezdin član: Prof. dr Lidija Ristić član: Prof. dr Mirna Đurić

University of Novi Sad  
ACIMSI  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Danijela Kuhajda
Mentor: MN	Doc. dr Miroslav P. Ilić, MD, PhD
Title: TI	Risk factors relevant for respiratory rehabilitation outcome in chronic obstructive pulmonary disease patients
Language of text: LT	Serbian (Roman)
Language of abstract: LA	Serbian (Roman)/ English
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Chapters 9, pages 137, pictures 8, graphs 36, tables 4 , references 244
Scientific field SF	Clinical medicine
Scientific discipline SD	Physical medicine and rehabilitation; respiratory rehabilitation

Subject, Key words SKW	Pulmonary Disease, Chronic Obstructive, Risk Factors, Comorbidity, Respiratory Therapy, Breathing Exercises, Rehabilitation, Treatment Outcome, Muscle Weakness
UC	616.24-008.4:615.8
Holding data: HD	Library of Medical Faculty of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading morbidity and mortality causes all over the world. Despite the steady advance in scientific research, introduction of novel prognostic biomarkers, new and potent bronchodilation, anti-inflammatory and anti-infectious drugs, a constant increase in the number of the affected and deceased from chronic obstructive pulmonary diseases has still been permanently evidenced in the 21st century. In a modern concept, the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is understood as a heterogenous disorder associated with numerous comorbidities and systemic manifestations. Common risk factors represent the basis for concomitant chronic diseases to develop. Comorbidities and acute exacerbations contribute to the overall disease severity. As a COPD may develop extrapulmonary manifestations as well, each patient should be evaluated for systemic manifestations and comorbidities. The 2011 update of the „Global Strategy for Chronic Obstructive Lung Disease Diagnosis, Management, and Prevention –GOLD” lists the following comorbidities to be actively searched for: cardiovascular diseases, skeletal muscle dysfunction, metabolic syndrome, osteoporosis, depression, lung cancer and bronchiectases.</p> <p>The treatment of COPD can be divided in two groups: pharmacological and non-pharmacological. Pharmacological treatment is today, according to GOLD, based on incremental approach.</p>



It should be carry out in every patient with symptoms. In last few years, non-pharmacological treatment of COPD is very popular, due to the evidence of positive effects on decreasing the symptoms, increasing the tolerance to exertion and decreasing the exacerbations. Non-pharmacological treatment consider: active avoiding the risk factors, smoking cessation, oxigenotherapy, vaccination against the flu, psicho-social support, respiratory rehabilitation and surgery. It is well known today that respiratory rehabilitation achieve numerous benefits in COPD patients and most of that benefits are evidence based (GOLD 2013): increasing the exercise capacity, decreasing the shortness of breath, increasing the quality of life, reduces the number and length of hospital stay, decreasing the anxiety and depression conected to COPD, the effects lasts and after the rehabilitation program, improves the survival of this patients. The primary goals of this investigation were to establish the percentage of patients with positive outcome after the respiratory rehabilitation, to determine the conection of the following factors with the outcome of respiratory rehabilitation: gender, age, „pack/years“, duration of the disease, the number of exacerbations in previous year, comorbidities: ischemic heart disease, heart failure, arterial hypertension, osteoporosis, depression, diabetes mellitus, bronchiectasis, lung cancer, tuberculosis. The other goals were to establish the influence of some parametars on the outcome of respiratory rehabilitation: FEV1, BMI, SaO<sub>2</sub> ,6 minute walk test, „CAT“ questionnaire, „mMRC“ questionnaire, BODE index. This was retrospective-prospective study the included 500 patients with COPD, from I to IV stadium, in stable disease, who have done the two years complete program of ambulatory respiratory rehabilitation. The program have been done in polyclinic for respiratory diseases, Institute for pulmonary disesases of Vojvodina, Sremska Kamenica.

	<p>The results showed that 452 patients (90,4%) achieved positive outcome of respiratory rehabilitation. The majority of patients 142 (28,4%) were in “very good” category, the 129 patients (25,8%) in category “good”, “satisfied” 102 patients (20,4%) and “excellent” 79 patients (15.8%). After completion of the respiratory rehabilitation program, statistically significant improvements of the following parameters have been achieved: FEV1, 6MTH, SaO<sub>2</sub>, mMRC, BODE index. Gender, age, smoking, duration of the disease and <math>\geq 2</math> exacerbations in previous year did not have influence on the successful respiratory rehabilitation outcome. The statistically significant negative correlation between the heart failure and positive respiratory rehabilitation outcome has been achieved, while there were no statistically significant correlations among other comorbidities and the successful respiratory rehabilitation outcome. The statistically significant univariant predictors of positive outcome of respiratory rehabilitation are: less comorbidities, absence of heart failure, lower oxygen saturation, higher BMI, , mMRC <math>\geq 2</math>, CAT <math>\geq 10</math>, B i D stadium of disease, while multivariant logistic regression analysis showed that the independent predictors of positive outcome of respiratory rehabilitation are: less comorbidities, absence of heart failure, higher BMI, CAT <math>\geq 10</math>.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	02.06.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Prof. dr Vesna Kuruc member: Prof. dr Aleksandra Mikov member: Prof. dr Biljana Zvezdin member: Prof. dr Lidija Ristić member: Prof. dr Mirna Đurić

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1 Hronična opstruktivna bolest pluća - definicija.....	1
1.2 Hronična opstruktivna bolest pluća - epidemiologija.....	2
1.3 Faktori rizika.....	4
1.4 Simptomi.....	5
1.5 Dijagnoza.....	5
1.6 Sistemske manifestacije i komorbiditeti u HOBP.....	7
1.7 Egzacerbacija HOBP.....	14
1.8 Lečenje HOBP.....	15
1.8.1 Farmakološko lečenje.....	15
1.8.2 Nefarmakološko lečenje.....	18
1.9 Respiratorna muskulatura.....	20
1.9.1 Anatomija i fiziologija.....	20
1.9.2 Patofiziološki mehanizmi disfunkcije dijafragme.....	21
1.9.3 Adaptacioni mehanizmi dijafragme.....	22
1.10 Skeletna muskulatura u HOBP.....	24
1.11 Respiratorna rehabilitacija.....	29
1.11.1 Definicija respiratorne rehabilitacije.....	29
1.11.2 Tolerancija na napor kod pacijenata sa HOBP.....	32
1.11.3 Testiranje kapaciteta za vežbanje.....	33
1.11.4 Program respiratorne rehabilitacije.....	34
1.11.5 Neuspeh respiratorne rehabilitacije.....	40
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	41
3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	42
4. MATERIJAL I METODE RADA.....	43
4.1 Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	43
4.2 Procena kombinovanog stepena težine HOBP.....	43
4.3 Anamneza.....	48
4.4 6-minutni test hoda.....	48
4.5 Izračunavanje BMI i BODE indexa.....	50
4.6 Program respiratorne rehabilitacije.....	52
5. OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADJE PODATAKA.....	55
6. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	56
6.1 Opšti podaci.....	56
6.1.1 Pušački status.....	57
6.1.2 Body Mass Index- BMI.....	57
6.1.3 Pridružene bolesti.....	58
6.2 Objektivni parametri pre i nakon respiratorne rehabilitacije.....	60

6.2.1	6-minutni test hoda.....	60
6.2.2	Saturacija hemoglobina kiseonikom-satO <sub>2</sub> .....	60
6.2.3	Vrednosti FEV <sub>1</sub> .....	61
6.3	Subjektivni parametri pre i nakon respiratorne rehabilitacije.....	62
6.3.1	„CAT“ upitnik.....	62
6.3.2	„mMRC“ upitnik.....	63
6.3.3	BODE indeks.....	63
6.4	„GOLD“ i „ABCD“ stadijumi bolesti pre i nakon respiratorne rehabilitacije.....	65
6.4.1	Distribucija stadijuma pre respiratorne rehabilitacije.....	65
6.4.2	Učestalost stadijuma „GOLD“ i „ABCD“ nakon respiratorne rehabilitacije.....	66
6.5	Uspešnost respiratorne rehabilitacije.....	69
6.5.1	Uticao starosti, pušačkog staža, duzine trajanja bolesti, broja egzacerbacija i broja pridruženih bolesti.....	71
6.5.2	Uticao BMI.....	72
6.5.3	Uticao pridruženih bolesti.....	73
6.5.4	Uticao FEV <sub>1</sub> ≤ 30%, satO <sub>2</sub> ≤ 90%, 6MTH ≤ 300m.....	74
6.5.5	Uticao inicijalnih vrednosti CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2, BODE ≥ 3 na ishod respiratorne rehabilitacije.....	75
6.5.6	Uticao inicijalnog „GOLD“ stadijuma na ishod respiratorne rehabilitacije.....	76
6.5.7	Uticao inicijalnog „ABCD“ stadijuma na ishod respiratorne rehabilitacije.....	77
6.5.8	Krajnji ishod programa respiratorne rehabilitacije.....	78
6.5.9	Faktori rizika i kategorije uspeha respiratorne rehabilitacije.....	79
6.6	Faktori rizika kao prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.....	92
7.	DISKUSIJA.....	94
7.1	O hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP).....	94
7.1.1	Hronična opstruktivna bolest pluća-pol, starost i respiratorna rehabilitacija.....	95
7.1.2	Hronična opstruktivna bolest pluća, pušenje cigareta i respiratorna rehabilitacija.....	97
7.1.3	Hronična opstruktivna bolest pluća, BMI i respiratorna rehabilitacija.....	98
7.1.4	Hronična opstruktivna bolest pluća, akutne egzacerbacije i respiratorna rehabilitacija.....	99
7.1.5	Hronična opstruktivna bolest pluća, komorbiditeti i respiratorna rehabilitacija.....	100
7.1.6	Hronična opstruktivna bolest pluća, BODE index i respiratorna rehabilitacija.....	105
7.1.7	Hronična opstruktivna bolest pluća, CAT, mMRC i respiratorna rehabilitacija.....	106
7.1.8	Hronična opstruktivna bolest pluća, 6MTH i respiratorna rehabilitacija.....	108
7.1.9	Hronična opstruktivna bolest pluća, stara i nova klasifikacija bolesti, i respiratorna rehabilitacija.....	110
7.2	Hronična opstruktivna bolest pluća i uspeh respiratorne rehabilitacije.....	111
8.	ZAKLJUČCI:.....	113
9.	LITERATURA:.....	115

## **1. UVOD**

---

### **1.1 Hronična opstruktivna bolest pluća - definicija**

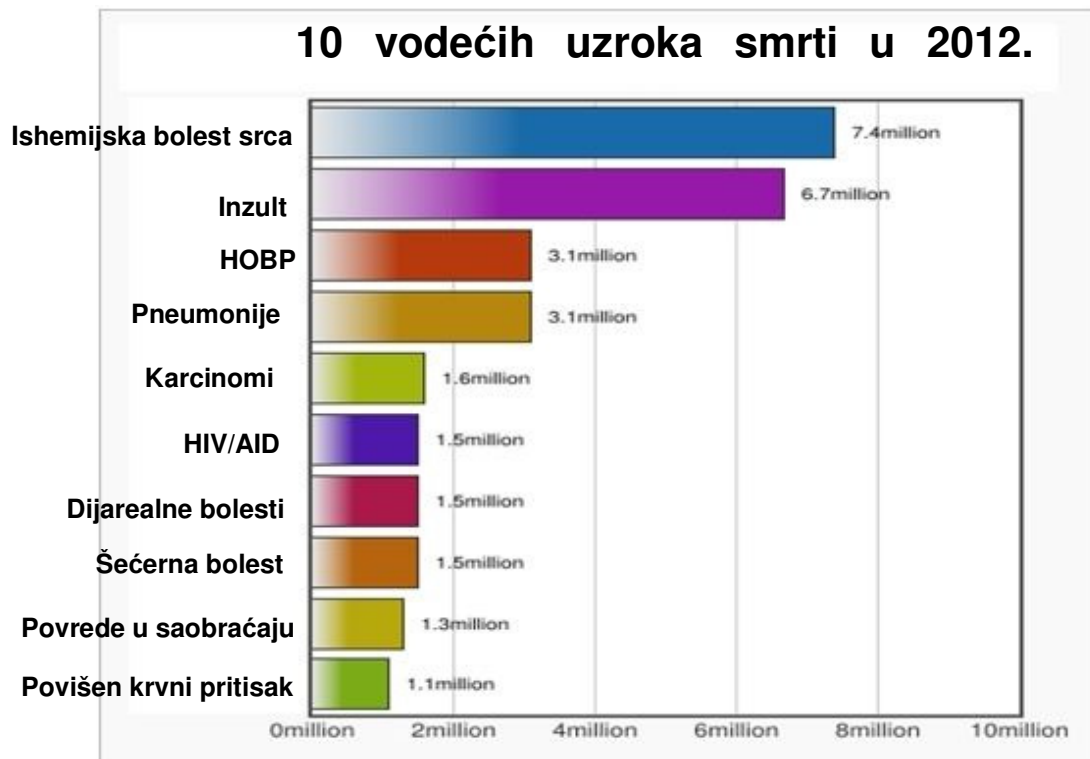
Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je sporo progresivno oboljenje, koje zahvata disajne puteve i/ili plućni parenhim, dovodeći do ograničenog protoka vazduha, koje nije potpuno reverzibilno, obično je udruženo sa poremećenim zapaljenskim odgovorom pluća na različite štetne nokse ili gasove, prvenstveno uzrokovano pušenjem cigareta. Mada je HOBP primarno bolest pluća, ona izaziva značajne vanplućne, sistemske posledice koje utiču na težinu i ishod bolesti kod određenih pacijenata (1).

Jedna od glavnih nedoumica ove definicije je navod da se bolest može lečiti, a sva polemika koja iz tog navoda proizilazi, verovatno je posledica nihilističkog pristupa, iz ne tako davne prošlosti, koji je postojao kada je u pitanju trajna opstrukcija i lečenje HOBP. Takav pristup lečenju ove bolesti se izmenio zbog postojanja savremene terapije, koja značajno smanjuje kako simptome bolesti, tako i egzacerbacije produžava život pacijenta i u krajnjem, popravlja njegov kvalitet života (2). Drugi, ne manje važan deo definicije odnosi se na pojavu značajnih sistemskih posledica. Poslednjih godina imamo sve veći broj studija koji ukazuju na povezanost povišenih koncentracija različitih markera inflamacije (C-reaktivni protein (CRP), citokini..) sa HOBP, kao i zahvaćenost bolešću drugih sistema i organa (3, 4).

Iako savremena definicija HOBP potiče od strane Američkog torakalnog udruženja (ATS) i Evropskog respiratornog udruženja (ERS), jedan od najvažnijih koraka u istoriji definisanja i lečenja HOBP jeste pojava Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) 2001.g. Inicijativu je nakon toga, usvojila i Svetska zdravstvena organizacija (SZO), a ono što ovaj dokument čini posebno značajnim, jeste činjenica da su stavovi u GOLD vodiču bazirani na dokazima (5).

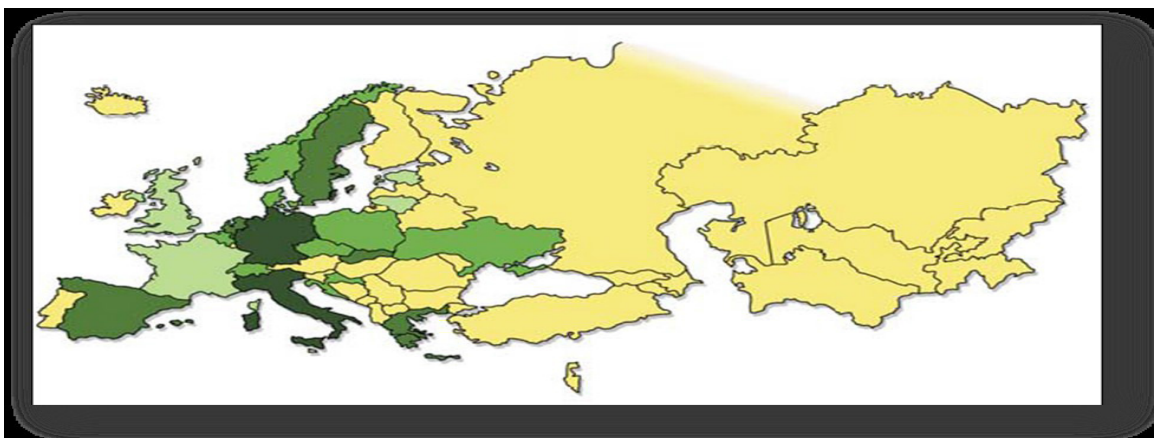
## 1.2 Hronična opstruktivna bolest pluća - epidemiologija

Najveći broj epidemioloških podataka o HOBP, dolazi nam iz razvijenih zemalja. Prema raspoloživim podacima 4-15% odrasle populacije u industrisjkim razvijenim zemljama boluje od ove bolesti. Tokom 2000.g. čak 10 miliona odraslih osoba u SAD je imalo dijagnozu HOBP, što je predstavljalo skoro 6% odrasle populacije. U periodu između 1990.g i 2010.g. HOBP se popela sa četvrtog na treće mesto najčešćih uzroka smrti u svetu (ispred nje su samo ishemijska bolest srca i cerebrovaskularne bolesti), ukoliko se izuzmu maligne bolesti (6). To je jedina bolest u prvih deset vodećih uzroka smrti u svetu, kod koje prevalencije i broj umrlih i dalje rastu. Po poslednjim podacima SZO, kod muškaraca je ona treći, vodeći uzrok smrti, dok je kod žena ona na četvrtom mestu, ali sa tendencijom stalnog porasta (slika br. 1). Između 1980.-2000. g. stopa mortaliteta od HOBP kod žena porastao je za 282%, u odnosu na svega 13% kod muškaraca. 2000. g. po prvi put broj žena umrlih od HOBP, bio je veći od broja muškaraca (7).



Slika 1. Deset vodećih uzroka smrti u svetu 2012.g.  
izvor "WHO burden of disease"

Prevalenca HOBP u svetu je dosta šarolika, kreće se od 0,2 % u Japanu, do 37% u SAD, a ova šarolikost posledica je različito korišćenih dijagnostičkih kriterijuma, različite izloženosti faktorima rizika, kao i starosne grupe u kojoj je određivana (slika br. 2). Činjenica je da prevalence raste sa brojem godina, posebno u populaciji starijoj od 75 godina. Poslednje studije ipak pokazuju da iako imamo stalan porast prevalence HOBP, taj porast nije više tolikog intenziteta kao u prethodnoj dekadi (8).



**Slika 2.** Prevalenca HOBP u Evropi

Izvor: *European Lung White Book 2013*; Data are presented as n per 100,000. ■ >10,000 ■ < 5,001–10,000 ■ 5,000-2,001 < 2,000 ■ NO DATA

Kada je incidenca ove bolesti u pitanju, imamo slične rezultate. U većini studija, incidenca HOBP je veća kod muškaraca, nego kod žena, kod pušača u odnosu na nepušače, kao i kod osoba preko 75 godina. Iako u poslednjih dvadeset godina imamo stalan porast incidence HOBP, primećeno je da je u poslednjih deset godina rast incidence nešto sporiji (9).

Nakon postavljene dijagnoze HOBP, desetogodišnje preživljavanje iznosi oko 50%. Poslednje studije ukazuju na porast mortaliteta od ove bolesti, i ukupna stopa mortaliteta se dosta razlikuje od zemlje do zemlje, a kreće se od 3-9/100000 stanovnika u Japanu, do 7-11/100000 u SAD. U skoro svim studijama stopa mortaliteta veća je kod muškaraca nego kod žena, kao i kod starijih od 75 godina, kod pušača u odnosu na nepušače. Jedna od studija utvrdila je i da je stopa mortaliteta za 50% manja kod osoba koje su ostavile pušenje u odnosu na one koje su pušenje zamenile žvakanjem duvana (10). Uopšteno uzevši, podaci o smrtnosti su dosta nepouzdana, zbog problema u standardizaciji dijagnostike i statistike mortaliteta. SZO ukazuje da u svetu godišnje od HOBP umre 2,75 miliona ljudi (11).

### 1.3 Faktori rizika

HOBP nastaje najčešće kao posledica interakcije faktora rizika iz spoljašnje sredine i faktora rizika od strane domaćina. Pretpostavlja se da su faktori od strane domaćina, odgovorni za heterogenost u osetljivosti na duvanski dim i druge štetne nokse i da u toj činjenici leži objašnjenje zašto samo do 15% pušača oboli od HOBP, iako je pušenje cigareta najsigurniji potvrđen spoljašnji faktor rizika za nastanak HOBP (12).

Mortalitet zbog HOBP uzrokovane pušenjem se znatno povećava proporcionalno intenzitetu pušenja, i kod pušača koji puše više od 25 cigareta/dan, 20 puta je veći nego kod nepušača (11, 12). Pušenje cigareta predstavlja veći rizik nego pušenje cigara i lule. Morbiditet i mortalitet od HOBP kod osoba koji puše cigare i lule niži je nego kod osoba koje puše cigarete, ali je veći nego kod nepušača (13). Pored pušenja, identifikovano je još faktora rizika; od strane domaćina to su genetski faktori, a najbolje dokumentovani genetski faktor je deficit  $\alpha 1$  antitripsina, potom slede hiperreaktivnost disajnih puteva, životna dob.

Faktori spoljašnje sredine, koji utiču na patogenezu HOBP, jesu još spoljašnje i unutrašnje zagađenje, profesija (radno mesto), socioekonomski status, ishrana i infekcije. Efekti aerozagađenja u otvorenom i zatvorenom prostoru na pacijente sa HOBP, po dosadašnjim studijama (*Deverpux G et al.*) dovode do češćih egzacerbacija, hospitalizacija i povećanja mortaliteta. Među glavne zagađivače vazduha ubrajamo sumpor-dioksid, azotne okside i čvrste čestice koje nastaju sagorevanjem uglja, drva i drugih bioloških goriva (14). Skorašnji radovi ukazuju da su upravo ovi faktori najznačajniji za razvoj HOBP kod žena nepušača (14,15).

Rizik za HOBP kod neke osobe zavisi od ukupnog opterećenja udahnutim česticama u toku života:

- Duvanski dim (uključuje cigarete, lulu, cigare i sl. kao i duvanski dim u okruženju)
- Prašine i hemikalije na radnom mestu (isparenja, iritansi i dimovi) kada je ekspozicija dovoljno intenzivna ili dugotrajna
- Zagađenje vazduha u zatvorenom prostoru nastalo od sagorevanja bioloških goriva za kuvanje i zagrevanje u slabo provetranim prostorijama



- Zagađenje vazduha na otvorenom prostoru dodatno opterećuje pluća udahnutim česticama

## 1.4 Simptomi

Sporo progrediranje patofizioloških promena u HOBP, najčešće dovodi i do sporog razvijanja i progrediranja simptoma bolesti. Prve tegobe obično se javljaju godinama nakon prvih znakova inflamacije i posledičnog oštećenja disajne funkcije. One se po pravilu javljaju kod osoba starijih od 40 godina, i kod osoba koje imaju pušački staž >20 paklo/godina (paklo/godina predstavlja broj popušanih cigareta na dan, tokom jedne godine). Ranije javljanje tegoba se obično povezuje za osobe sa deficitom  $\alpha 1$  antitripsina (5).

Glavni simptomi bolesti su kašljanje, iskašljavanje, dispnoja i brzo i lako zamaranje bolesnika. Najčešće brzo zamaranje i dispnoja dovode ove pacijente kod lekara, jer kašalj i iskašljavanje oni smatraju normalnom posledicom pušenja cigareta. Dispnoja kada se javi obično je perzistentna i progredirajuća. U početku je vezana samo za teže fizičke poslove, a kasnije se ispoljava pri sve manjim naporima, dok na kraju otežava i izvođenje osnovnih aktivnosti dnevnog života (ADŽ) (16).

## 1.5 Dijagnoza

Dijagnozu HOBP treba razmotriti kod svake osobe starije od 40 godina koja ima dispnoju, hronični kašalj ili iskašljava, i / ili podatke o izloženosti faktorima rizika. "Zlatni dijagnostički standard" je spirometrija. Spirometrijski parametri neophodni za postavljanje dijagnoze HOBP su: forsirani vitalni kapacitet (FVC) i forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ), a neophodno je izračunati i odnos  $FEV_1/FVC$  (17).

Za dijagnozu i procenu težine HOBP preporučuju se postbronhodilatatorne vrednosti.

Osobe obolele od HOBP imaju smanjene vrednosti i  $FEV_1$  i  $FEV_1/FVC < 70\%$ , a stepen smanjenja  $FEV_1$  odražava težinu HOBP.

Klasifikacija HOBP prema težini opstrukcije:

**Stadijum I:** Blaga HOBP - Blago ograničenje protoka vazduha;

$FEV_1 \geq 80\%$  od predviđene vrednosti i ponekad, ali ne uvek, hronični kašalj i iskašljavanje ( osobe u ovom stadijumu obično i ne znaju da im je plućna funkcija oštećena).

**Stadijum II:** Srednje teška HOBP - Pogoršanje ograničenja protoka vazduha

$50\% \leq FEV_1 < 80\%$  predviđene vrednosti), sa otežanim disanjem koje se tipično ispoljava pri naporu (u ovom stadijumu bolesnici se obraćaju za medicinsku pomoć zbog hroničnih respiratornih simptoma ili egzacerbacije bolesti).

**Stadijum III:** Teška HOBP- Dalje pogoršanje opstrukcije

$30\% \leq FEV_1 < 50\%$  predviđene vrednosti), teži nedostatak vazduha, smanjeno podnošenje napora i ponavljane egzacerbacije utiču na zdravstveno stanje bolesnika.

**Stadijum IV:** Vrlo teška HOBP- Teško oštećenje protoka vazduha

$FEV_1 < 30\%$  predviđenog ili  $FEV_1 < 50\%$  predviđenog uz hroničnu respiratornu insuficijenciju (5).

2011. godine revizija GOLD-a donela je novu klasifikaciju bolesti- ABCD kalsifikaciju, koja je za cilj imala da obezbedi bolje razumevanje uticaja same bolesti na pacijenta, nego što su to uspele vrednosti  $FEV_1$  do tada. Naime, u svetlu novih saznanja o HOBP-u kao sistemskoj bolesti, bilo je insuficijentno dijagnozu i prognozu bolesti, kao i praćenje terapijskog dejstva, zasnivati samo na vrednostima  $FEV_1$ , a to je praktično bio jedini parametar koji je najvećim delom ireverzibilan (18).

Nova ABCD klasifikacija predstavlja kombinovanu procenu HOBP. Ona se zasniva na proceni simptoma bolesti, stepenu opstrukcije i riziku od egzacerbacije.

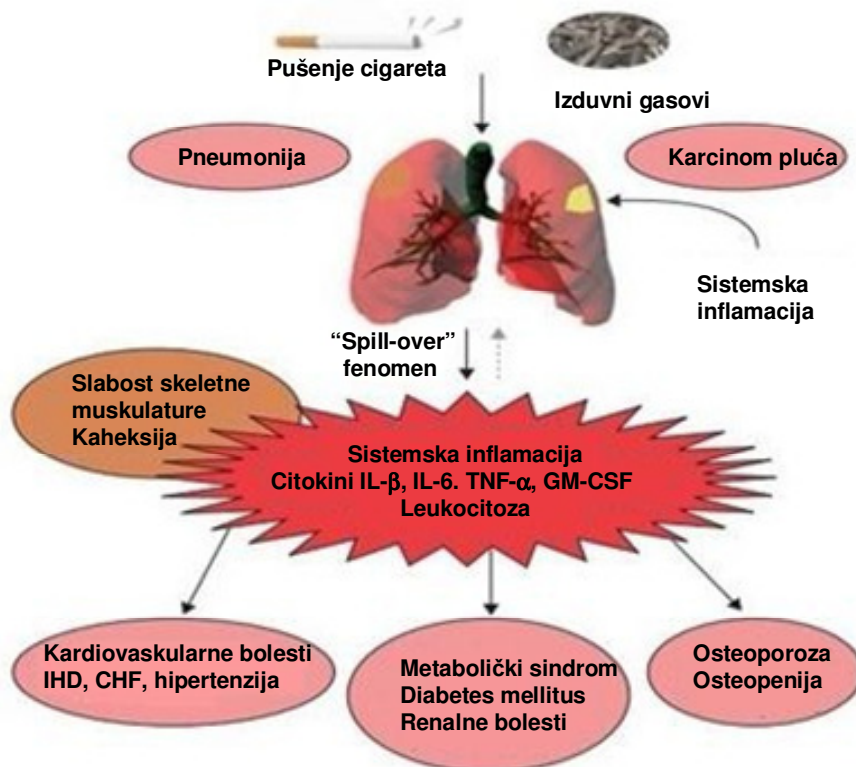
Procena simptoma bolesti vrši se pomoću "COPD Assessment Testa" (CAT) i "modified British Medical research Council" skale (mMRC) (19). Na osnovu ove klasifikacije zamenjeni su i dosadašnji stavovi o lečenju HOBP, u stabilnoj fazi.

## 1.6 Sistemske manifestacije i komorbiditeti u HOBP

Prekomerna plućna inflamacija, nastaje kao odgovor na brojne štetne agense, i kao takva karakteristična je za brojna hronična respiratorna oboljenja, uključujući i HOBP. Inflamacijski odgovor u plućima odlikuje se: nagomilavanjem i povećanjem broja neutrofila, makrofaga i CD8+ limfocita. Ove ćelije kada su aktivirane, započinju "inflamatornu kaskadu", koja rezultira povećanjem koncentracije proinflamacijskih citokina interleukina-1 (IL-1), to je familija koja se sastoji od dva proinflamatorna citokina IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , zatim IL-8, IL-6, leukotriena B4, interferona-gama (INF- $\gamma$ ), matriksa metaloproteinaze (MMP-6 i MMP-9), CRP, fibrinogena i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), kao i oksidativnim stresom usled inhalacije oksidanasa (npr. duvanski dim) (20).

Inflamacijske promene slične ovima u plućima, dešavaju se i u sistemsnoj cirkulaciji, a smatra se da nastaju jednostavnim "spill-over" fenomenom, odnosno prelivanjem medijatora inflamacije u sistemsku cirkulaciju. obolelih od HOBP (slika br. 3). Najverovatnije, upravo ovaj koncept predstavlja ključ za razumevanje sistemskih efekata HOBP. HOBP se u odmakloj fazi smatra multikomponentnim oboljenjem, a upravo sistemska inflamacija učestvuje u patogenezi većine (ako ne svih) do danas opisanih sistemskih efekata HOBP. Smatra se da ona može inicirati i/ili pogoršati već postojeće komorbiditete (21).

Međutim, i pored ovog saznanja, kao i sve većeg broja radova o sistemskim efektima, ne može se još uvek sa sigurnošću utvrditi da li sistemska inflamacija prethodi ili nastaje nakon promena plućne funkcije (22).



**Slika 3.** Predloženi model sistemske inflamacije i nastanka komorbiditeta u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća putem „spill-over“ fenomena; *preuzeto iz Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33:1165-1185.*(22)

Među najznačajnije sistemske poremećaje ubrajaju se gubitak u telesnoj težini, i to prevashodno na račun mišićne mase (fat free mass- FFM), kardiovaskularne bolesti, dijabetes, osteoporozna i depresija (slika br. 4). Više entiteta različitih bolesti se često javlja istovremeno, a u osnovi ovih entiteta se nalaze slična inflamacijska patofiziološka zbivanja. Svi ovi entiteti su klinički veoma značajni jer utiču na težinu i prognozu bolesti, te njihovo pravovremeno prepoznavanje može doprineti boljem zbrinjavanju i lečenju bolesti (23).

Jedan od najznačajnijih komorbiditeta u HOBP jesu kardiovaskularne bolesti, a razlozi za to su višestruki: anatomska i fiziološka, a samim tim i patofiziološka povezanost pluća i srca, slična patogeneza bolesti i zajednički faktori rizika. Iako se zna da su pušenje i sedentarni način života faktori rizika i za HOBP i za kardiovaskularne bolesti, smatra se da je povećanje broja kardiovaskularnih bolesti, nezavisno u odnosu na ove faktore (24).

Razvoj kardiovaskularne bolesti danas gledamo kao dinamičan i progresivni poremećaj koji nastaje kombinovanjem endotelne disfunkcije i inflamacije. Disfunkcija



Skeletna mišićna disfunkcija u HOBP je česta pojava. Patofiziološki mehanizmi nisu precizno utvrđeni, ali ono što je sigurno, jeste da postoji veći broj uzročnika ove pojave. Jedan od najvažnijih je propadanje usled neaktivnosti, jer ovi pacijenti izbegavaju sve napore koji dovode do dispnoje. Sledeći doprinoseći činilac propadanju mišića je malnutricija, koja doprinosi smanjenoj sintezi proteina i gubitku njihove mase (27).

Česta pojava kod pacijenata sa HOBP je i smanjena vrednost anaboličnih hormona, u prvom redu hormona rasta, koji svoj anabolički efekat na mišiće ispoljava preko faktora rasta sličnog insulinu (IGF-1), a zatim i testosterona, čije vrednosti su snižene kod muškaraca sa HOBP. Svoje mesto u nastanku skeletne disfunkcije ima i kortikosteroidna miopatija, koja nastaje nakon duže primene malih doza sistemskih kortikosteroida (KS) (28).

I na kraju, iako ne i po značaju u patogenezi ovog entiteta, moramo ponovo spomenuti sistemsku inflamaciju. U nekoliko studija nađena je značajna povezanost povećanih vrednosti markera sistemske inflamacije (CRP, TNF- $\alpha$  i IL-6) sa nižim vrednostima 6-minutnog testa hoda (6MTH) i plućne funkcije (28).

Strukturne promene koje se dešavaju u skeletnim mišićima kod obolelih od HOBP, podrazumevaju: znatno smanjenje broja vlakana tip I (bela, spora mišićna vlakna zdužena za izdržljivost) i povećanje broja vlakana tip II, i to prvenstveno tip IIb (brza, crvena vlakna zadužena za snagu). Pored ovih promena u strukturi mišićnih vlakana, promene se dešavaju i na nivou kapilarizacije mišića, koja se smanjuje, dolazi do redukcije aerobnih enzima i povećanja oksidativnog stresa. Sve ovo vodi nagomilavanju mlečne kiseline u mišićima i posledičnom padu pH, kod osoba sa HOBP, već i pri malim opterećenjima (29).

Gubitak mišićne mase javlja se u 10-15% pacijenata sa blagom-umerenom HOBP, a čak i do 50% kod osoba sa veoma teškom HOBP. Razumevanje ovih poremećaja je bitno sa aspekta razvoja novih terapijskih mogućnosti, kako bi se popravila mišićna disfunkcija, uključujući i respiratornu rehabilitaciju (RR) (27, 28).

Osobe sa HOBP imaju povećan rizik za nastanak šećerne bolesti. Skorašnje epidemiološke studije pružaju dokaze da inflamatorne promene mogu biti prediktori razvoja dijabetesa (tip 2) i poremećaja tolerancije glukoze. Kao najznačajniji medijatori inflamacije koji mogu doprineti razvoju dijabetesa pominju se IL-6, TNF- $\alpha$  i CRP (30).

Kao mogući faktor rizika pominje se i pušenje u trudnoći, jer ono za posledicu može imati smanjenu telesnu težinu na porođaju, što predstavlja značajan faktor rizika za nastanak i

plućnih bolesti i dijabetes melitusa tip 2. Pored ovoga, ne sme se zanemariti ni činjenica o upotrebi visokih doza KS i njihovom dejstvu na metabolizam glukoze. Prevalenca šećerne bolesti kod pacijenata sa HOBP kreće se oko 12%, dok je za glukoznu intoleranciju ona skoro dvostruko veća (31).

Osteoporozna je sistemska bolest skeleta, koja se odlikuje poremećenom mikroarhitektonikom koštanog tkiva, što vodi smanjenju koštane mase, povećanju fragilnosti kosti i većem riziku od preloma. U nekim dosadašnjim istraživanjima osteoporozna se javlja i u do 50% pacijenata sa HOBP, a prevalenca raste sa porastom opstrukcije u disajnim putevima (32).

Osteoporozni su posebno podložne žene u menopauzi (smanjen nivo estrogena koji ima anabolički efekat na kosti), zbog poremećene ravnoteže između procesa razgradnje i formiranja kosti, u korist razgradnje. Pored ovoga, smatra se i da je uz smanjenu plućnu funkciju, sistemska inflamacija ključan faktor rizika za osteoporozu kod osoba sa HOBP (33).

Nastanku osteoporoze svakako doprinosi i KS terapija, kao i smanjena fizička aktivnost, koja sa svoje strane uslovljava i smanjeno mehaničko opterećenje na kostima, a ono je jedan od najbitnijih stimulusa za izgradnju kostiju. Pothranjenost je takođe faktor rizika za osteoporozu u HOBP, posebno kod žena, jer je poznato da je masno tkivo veliki depo estrogena (34).

U prirodnom toku i evoluciji hronične opstruktivne bolesti pluća vrlo često dolazi do gubitka na telesnoj težini. Prema nekim istraživanjima pothranjenost se u veoma teskim oblicima HOBP sreće i u 50% slučajeva, dok se u blagoj i umerenoj HOBP učestalost kreće od 10-15%. Danas je pothranjenost, koja se sreće kod uznapredovalih bolesti pluća, definisana kao "sindrom plućne kaheksije", i karakteriše se gubitkom u prvom redu, mišićne mase (gubitak masnog tkiva može ali ne mora da postoji). Ona dalje vodi bržem propadanju funkcionalnog statusa (35).

U odnosu na ovaj gubitak telesne težine, moramo razlikovati gubitak mišićne mase koji je vezan za fiziološki proces starenja i koji se naziva sarkopenija. Sarkopenija i posledični gubitak mišićne snage mogu imati značajne posledice na zdravlje starijih osoba, i kod njih oni predstavljaju nazvisan prognostički faktor onesposobljenosti i mortaliteta (36).

Na pojavu pothranjenosti u HOBP utiče više faktora: smanjen unos hrane, jer gutanje i žvakanje hrane menja tip disanja i dovodi do snižavanja vrednosti parcijalnog pritiska

kiseonika u krvi ( $\text{PaO}_2$ ), zatim pun želudac dovodi do smanjenja funkcijskog rezidualnog kapaciteta i pogrošanja dispnoje, pa iz tih razloga pacijenti izbegavaju uzimanje hrane. Ovome, kao patofiziološki mehanizam možemo dodati i tkivnu hipoksiju, koja nastaje kao posledica hipoksemije (37).

Svakako i svaka psihološka disfunkcija, od kojih se kao najčešće navode depresija i anksioznost, kao i loša materijalna situacija pacijenata, doprinose lošem apetitu i smanjenom kalorijskom unosu (38).

Sa druge strane, kod većine ovih bolesnika postoji povećan bazalni metabolizam, a za to se smatra odgovornim povećan rad respiratorne muskulature i povećana potrošnja kiseonika pri disanju. Međutim, nije samo povećan disjani rad uzrok povećane potrošnje energije. Naime, dosadašnja istraživanja su potvrdila da kod pacijenata sa HOBP postoji prosečno povećana potrošnja energije i u mirovanju, i to za 10-20% veće nego što je predviđeno za godine, starost, pol i konstituciju (39).

Gubitak u težini je važan prognostički faktor, i danas je on najbolji nezavisni prognostički faktor mortaliteta (nezavisan i u odnosu na  $\text{FEV}_1$  ili  $\text{PaO}_2$ ). Dosadašnje studije su jasno pokazale da se prognoza bolesti popravila kod pacijenata kod koji je došlo i do popravljivanja telesne težine (37, 38).

Poslednjih godina sve više se uočava povezanost gojaznosti i HOBP. Oboleli od HOBP imaju povećan rizik za razvoj gojaznosti zbog fizičke neaktivnosti i češćeg korišćenja sistemskih KS. Prevalenca gojaznosti u HOBP kreće se oko 18%, s tim da treba napomenuti da je ona najveća u blagom i umerenom stadijumu bolesti (16-24%), a najniža u veoma teškoj HOBP (6%) (40). Ventilacijski zahtevi pluća su veći kod gojaznih osoba sa HOBP u poređenju sa normalno uhranjenim. Apsolutno povećanje masne mase doprinosi smanjenom tolerisanju napora u ranim stadijumima HOBP, dok gubitak mišićne mase postaje značajan u odmaklim stadijumima bolesti.

Oboleli od HOBP sa prekomernom telesnom težinom u stadijumu teške i veoma teške bolesti imaju smanjen relativni rizik za mortalitet, dok je on povećan u blagom i umerenom stadijumu. Ovaj fenomen označen je kao "paradoks gojaznosti" (41). Gojaznost može da smanji mortalitet u odmakloj bolesti gde je gubitak mišićne mase (FFM) posebno važan faktor rizika za smrtni ishod u bliskoj budućnosti. Suprotno ovome, u ranim stadijumima



bolesti nizak nivo sistemske inflamacije i insulinska rezistencija koji su povezani sa gojaznošću, mogu da dovedu do povećanog kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta.

Prosečno godišnje smanjenje FEV<sub>1</sub> je značajno manje kod gojaznih muškaraca sa HOBP u odnosu na normalno uhranjene. Ovaj podatak sugerise na pol-specifičnu protektivnu ulogu gojaznosti u progresiji ograničenja protoka vazduha (42). Svakako, da su u budućnosti potrebna dalja istraživanja koja bi otkrila potencijalne efekte povećanja masne mase na patofiziologiju i prognozu HOBP, kao i moguć efekat na farmakoterapiju, nutritivnu terapiju i RR.

Psihijatrijski simptomi kao što su depresija i anksioznost, imaju značajan uticaj na tok HOBP, prognozu bolesti, kao i na kvalitet života pacijenata ali i njihovih porodica. Na žalost ovi simptomi dugo ostaju neprepoznati. Smatra se da prevalenca depresije kod pacijenata sa HOBP iznosi između 10-40%, dok za anksioznost ona iznosi oko 19% (43). Posebno rizičnu grupu čine pacijenti u odmaklim stadijumima HOBP, kojima je prepisana dugotrajna kiseonička terapija u kućnim uslovima i kod njih je prevalenca depresije slična kao kod pacijenata sa malignim bolestima, srčanim ili bubrežnim oboljenjima.

Simptomi depresije najčešće se javljaju kao reakcija na postavljenu dijagnozu hronične bolesti koja je praćena teškim oštećenjem fizičke kondicije i smanjenim kvalitetom života. Prema podacima iz literature, dve trećine pacijenata sa HOBP kod kojih se javi depresija, imaju umerene ili teške oblike depresije (44). Njihovo lečenje zahteva prvo postavljanje tačne dijagnoze, potom upotrebu odgovarajućih lekova. Problem u lečenju stvara i činjenica da su depresivni pacijenti skloni manjem uzimanju lekova (kako tableta, tako i inhalacionih preparata za lečenje HOBP). S druge strane, anksiozni pacijenti obraćaju više pažnje na svoje zdravlje i adekvatno lečenje, ali često uzimaju više lekova nego što je propisano.

Danas postoji sve veće interesovanje za uticaj RR na depresiju. Smatra da ona doprinosi značajnom poboljšanju simptoma bolesti, najverovatnije zbog poboljšanja oksigenacije krvi, poboljšanja opšteg zdravstvenog stanja, učešća pacijenta u terapijskim grupama što poboljšava njihovu socijalizaciju, odnosno smanjuje osećaj izolovanosti (44, 45).

Svi ovi podaci ukazuju da procena bolesnika sa HOBP, ne sme da se bazira samo na spirometriji, nego treba da obuhvati, pored težine plućne bolesti i ekstrapulmonalne sistemske

posledice HOBP, među kojima je svakako gubitak u telesnoj težini jedan od najznačajnijih (46).

## 1.7 Egzacerbacija HOBP

Danas je najčešće korišćena i citirana definicija akutne egzacerbacije (AE) predložena od strane GOLD-a: “to je događaj u prirodnom toku bolesti karakterisan pogoršanjem dispnoje, kašlja i/ili ekspektoracije, što je znatno više od svakodnevnih dnevnih i noćnih varijacija tegoba, sve nastaje akutno i neophodna je promena medikamentne terapije”. AE se najčešće dešavaju kod obolelih u teškom i veoma teškom stadijumu bolesti (44).

Težina AE zavisi od težine osnovne bolesti, a i sama težina bolesti predstavlja faktor rizika za učestalost javljanja akutnih egzacerbacija (47). Dodatni faktor rizika za nastajanje AE jeste postojanje sistemskih manifestacija. Utvrđeno je da su u AE, predikativni faktori za hospitalizaciju body mass index-BMI < 20kg/m<sup>2</sup>, smanjena tolerancija napora merena 6-minutnim testom hoda (6MTH), sa vrednostima ≤367m, i poremećaj gasne razmene sa vrednostima PaO<sub>2</sub> ≤65 mmHg i PaCO<sub>2</sub> > 44mmHg. Najčešći precipitirajući uzročnik egzacerbacija poznat je u 60-70% slučajeva, to su virusna i/ili bakterijska infekcija.

Kao posledica inflamacijskog procesa i hipersekrecije sluzi, koju u HOBP izazivaju brojni medijatori poput leukotriena, proteinaza i neuropeptida oslobođenih iz inflamacijskih ćelija dolazi do pogoršanja opstrukcije u malim disajnim putevima i pogoršanja simptoma pre svega dispnoje (47). Suženje disajnih puteva izaziva povećan otpor protoku vazduha, gubitak elastične rastegljivosti i smanjuje pritisak na ekspiratorni protok vazduha. Da bi se kompenzovalo ograničenje protoka vazduha povećava se inspiratorni protok što omogućava više vremena za izdah, ili dolazi do hiperinflacije koja povećava end-ekspiratorni volumeni funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC). Posledica ovoga jeste nemogućnost povratka na pasivni FRC pre sledećeg udaha odnosno dolazi do nastanka dinamske hiperinflacije. Ona se smatra verovatno najdogovornijim faktorom u senzaciji dispnoje kod bolesnika sa HOBP, i u stabilnoj fazi i tokom egzacerbacije bolesti (48, 49).

Ono što poslednjih godina zaokuplja posebnu pažnju jeste primena RR za vreme, i odmah nakon egzacerbacije. Mišljenja o tome i dalje se suprotstavljaju, iako je sve veći broj dokaza da je respiratorna rehabilitacija potpuno bezbedan program koji se može i treba

sprovoditi tokom egzacerbacije bolesti ili odmah po završenoj hospitalizaciji zbog nje (50). Ona ostvaruje zbog brojne pozitivne efekte, među kojima su svakako najznačajniji: smanjenje mortaliteta, smanjenje broja naknadne hospitalizacije i tolerancije na napor, kao i poboljšanje kvaliteta života (51).

## 1.8 Lečenje HOBP

Poslednje dve decenije donele su brojne pomake kada je lečenje ove bolesti u pitanju. Primena novih lekova, dugotrajna terapija kiseonikom, neinvazivna mehanička ventilacija, prestanak pušenja, dostupna i obavezna vakcinacija protiv gripa i respiratorna rehabilitacija, doveli su zajedničkim snagama do poboljšanja kvaliteta života i mogućnosti smanjenja morbiditeta i mortaliteta od HOBP. Nihilizam koji je dugo vladao kod zdravstvenih radnika, kada je lečenje HOBP u pitanju, polako nas napušta (1).

Smatra se da je dugotrajn pesimizam po pitanju lečenja ove bolesti, proizilazio iz velike važnosti koja je davana promeni u vrednostima FEV<sub>1</sub>, kao jedinom pokazatelju uspešnosti ili manjkavosti lečenja. Današnji holistički pristup bolesniku i njegovom lečenju doprinosi boljoj proceni i oceni lečenja, i daje nadu i entuzijazam za dalja napredovanja na tom polju (52).

Lečenje HOBP ima dva velika cilja: prvi je kontrola simptoma, odnosno smanjenje njihovog uticaja na ADŽ, popravljjanje tolerancije na napor i poboljšanje zdravstvenog stanja. Drugi cilj jeste redukovanje, odnosno prevencija budućih rizika (egzacerbacija, opadanja plućne funkcije i smanjenje mortaliteta) (53).

### 1.8.1 Farmakološko lečenje

Lečenje HOBP delimo u dve velike grupe: farmakološko i nefarmakološko.

Farmakološko lečenje prema GOLD-u, danas se zasniva na stepenastom pristupu. Treba ga sprovođi kod svakog pacijenta sa simptomima (5).

Osnovni lekovi u terapiji HOBP su bronhodilatatori. Oni svoj efekat ostvaruju direktnom relaksacijom ćelija glatkih mišića u disajnim putevima. Razlikujemo tri klase bronhodilatatora: beta-2 agoniste ( $\beta$ -2 agoniste), antiholinergike i teofilin.

Beta-2 agonisti svoje delovanje ostvaruju vezujući se za  $\beta$ -2 receptore, koji su rasprostranjeni u disajnim putevima. Prema delovanju i efikasnosti danas ih delimo na kratkododelujuće i dugododelujuće  $\beta$ -2 agoniste (53).

Kratkododelujući imaju brzi početak delovanja i veoma su efikasni u otklanjanju simptoma, a najčešće korišćeni lek iz ove grupe je salbutamol.

Najčešće korišćeni dugododelujući  $\beta$ -2 agonisti su salmeterol i formoterol, a dosadašnja istraživanja su pokazala da oni pored smanjenja simptoma, dovode do ispoljavanja i drugih efekata: imaju antiinflamatorni efekat, popravljaju plućnu funkciju i kvalitet života i smanjuju simptome (54).

Antiholinergici svoje delovanje ispoljavaju preko muskarinskih receptora( M1, M3) u velikim i srednjim disajnim putevima, što za posledicu ima snižavanje tonusa disajnih puteva, smanjenje hiperinflacije i poboljšano podnošenje napora kod bolesnika sa HOBP. Najčešće korišćeni antiholinergik je tiotropium bromid. Prema raspoloživim podacima iz UPLIFT studije, ovaj lek kod bolesnika sa srednje teškom i teškom HOBP dovodi do poboljšanja kvaliteta života, popravljanja plućne funkcije, dispnoje, poboljšava toleranciju na napor, a smanjuje hiperinflaciju i egzacerbacije (55).

Teofilin- je lek koji se ranije koristio sa oduševljenjem, da bi potom došlo skoro do potpunog odbacivanja zbog niskog terapijskog indeksa i neželjenih efekata. Pored blagog bronhodilatatorno dejstva, on ispoljava i izvesna antiinflamatorna dejstva, a dokazano poboljšava kontraktilnost dijafragme. prema današnjim vodičima, on se nalazi u trećoj liniji terapije u HOBP (56).

Pored bronhodilatatora, u terapiji HOBP učestvuju i kortikosteroidi (KS), ali je njihovo mesto još nedovoljno potvrđeno. U stabilnoj fazi bolesti preporučuje se njihova inhalatorna primena (IKS), dok se sistemska upotreba rutinski koristi u bolničkom lečenju (57).

Danas se smatra, na osnovu nekoliko studija, uključujući i TORCH, da IKS imaju povoljne efekte na smanjenje inflamacije i edema sluznice, kao i na smanjenje broja egzacerbacija i poboljšanje kvaliteta života. Prema aktuelnim smernicama preporučuju se bolesnicima čiji je FEV<sub>1</sub> <50%, i koji imaju  $\geq 2$  egzacerbacije godišnje (58).

Inhibitori fosfodiesteraze-4 (PDE-4) su lekovi novije generacije, a svoje dejstvo ispoljavaju na : opstrukciju u disajnim putevima, inflamaciju i strukturne promene. Najpoznatiji lek iz ove grupe je Roflumilast. U poslednjih par studija dokazana je njegova efikasnost u popravljanju plućne funkcije i smanjenju broja egzacerbacija, kod bolesnika sa teškom HOBP i  $\geq 2$  egzacerbacije godišnje (59).

Međutim, zbog njegovih neželjenih dejstava, po smernicama GOLD-a iz 2010. godine njegova upotreba se ograničava samo na bolesnike sa teškom i veoma teškom HOBP (III i IV stadijum), i sa podacima o čestim egzacerbacijama i hroničnom bronhitisu (60).

Do skora je lečenje HOBP bilo zasnovano, prema smernicama GOLD-a, samo na vrednostima FEV<sub>1</sub>, koji je dosta slab pokazatelj stanja pacijenta i bolesti. Iz ovih razloga nastala je potreba za novom smernicom lečenja HOBP, koja bi uzela u obzir i individualne simptome pacijenta i budući rizik od egzacerbacija. Nova ABCD klasifikacija bolesti, koja obuhvata sve navedene parametre, predstavlja i osnov za novu preporuku lečenja pacijenata sa HOBP (5) (slika br. 5).

- Grupa A: čine je pacijenti koji imaju malo simptoma, nizak rizik od egzacerbacija, a po GOLD se nalaze u I i II stadijumu. Preporuka za terapiju- kratkododelujući bronhodilatatori (KDBD) kao prvi izbor, kao drugi zbog kombinacija KDBD ili uvođenje dugododelujućeg bronhodilatatora (DDBD).
- Grupa B: pacijenti imaju izražene simptome ali i dalje nizak rizik od egzacerbacija; po GOLD I i II stadijum. Za terapiju se ovoj grupi preporučuju DDBD, a za pacijente koji imaju izraženu dispnoju drugi izbor je kombinacija DDBD.
- Grupa C: pacijenti koji imaju malo simptoma ali visok rizik od egzacerbacije; GOLD III i IV stadijum. Kao prvi izbor lečenja preporučuje se fiksna kombinacija IKS i dugododelujućih beta2-agonista ili dugododelujućih antiholinergika, dok se kao drugi izbor može prepisati kombinacija dva DDBD.
- Grupa D: pacijenti koji imaju izražene simptome i visok rizik od egzacerbacija; GOLD III i IV stadijum. Prvi izbor terapije je isti kao i u grupi C, dok se za drugi izbor može preporučiti kombinacija sve tri grupe lekova: IKS, dugododelujući beta2-agonist i dugododelujući antiholinergik. Takođe ovoj grupi pacijenata može da se doda i inhibitor PDE 4 (roflumilast).

Grupa	Preporučeni Prvi izbor	Alternativna terapija Prvom izboru	Drugi mogući tretmani
A	SAMA pp iii SABA pp	LAMA iii LABA iii SABA and SAMA	Theophyllin
B	LAMA iii LABA	LAMA i LABA	SABA i/iii SAMA Theophylline
C	ICS + LABA iii LAMA	LAMA i LABA iii LAMA i PDE4-inh. iii LABA i PDE4-inh.	SABA i/iii SAMA Theophyllin
D	ICS + LABA iii LAMA	ICS + LABA i LAMA iii ICS+LABA i PDE4-inh. iii LAMA i LABA iii LAMA i PDE4-inh.	Carbocystein SABA i/iii SAMA Theophyllin

Slika 5. Preporučeno lečenje prema kombinovanoj proceni težine HOBP, GOLD 2013.

### 1.8.2 Nefarmakološko lečenje

Poslednjih godina na značaju veoma dobija nefarmakološko lečenje pacijenata sa HOBP, zbog sve više dokaza o pozitivnom efektu na smanjenje simptoma bolesti, popravljajući toleranciju na napor, smanjenje egzacerbacija.

U nefarmakološko lečenje ubrajamo: aktivno izbegavanje faktora rizika, prestanak pušenja, oksigenoterapiju, vakcinaciju protiv gripa, psihosocijalnu podršku, respiratornu rehabilitaciju i hirurško lečenje (61).

Prestanak pušenja je jedna od najznačajnijih mera, s obzirom da je u 80% obolelih od HOBP, ono potvrđeno kao uzročnik. Za sada je pušenje jedini postupak koji usporava progresiju bolesti i preporučuje se u svim stadijumima težine bolesti (62).

Terapija kiseonikom se razmatra kao terapijska mera kod pacijenata sa teškom i veoma teškom HOBP. Ona se primenjuje kod pacijenata sa hipoksijom, kada je  $\text{PaO}_2 \leq 7,5$  kPa i kada je  $\text{FEV}_1 \leq 50\%$ . Ona za cilj ima da poveća i eventualno normalizuje  $\text{PaO}_2$ , da smanji ventilatornu potrošnju tokom opterećenja, i minutnu ventilaciju, što predstavlja korist za pacijenta sa HOBP, i da smanji osećaj dispnoje. Kod ovih pacijenata primena kiseonika >12 h dnevno dovodi do smanjenja morbiditeta i produžavanja života (63).

Neinvazivna ventilacija- NIV je pokazala svoju efikasnost u zbrinjavanju pacijenata sa akutnim pogoršanjem HOBP. Njena primena dovela je do značajnog smanjivanja potrebe za endotrahealnom intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom. Efekti koje ostvaruje

su poboljšanje gasne razmene (korekcija hipoksemije i respiratorne acidoze), poboljšanje snage i izdržljivosti respiratornih mišića, povlačenje mikroatektaza i sprečavanje kolapsa disajnih puteva koje dovodi do poboljšanja komplijanse pluća, a to sa svoje strane dovodi do smanjenja rada neophodnog za disanje (64).

Hirurško lečenje u HOBP može da se sprovodi kao reduktivna hirurgija-“lung volume reduction surgery” (LVRS) i predstavlja terapijski alat samo u terminalnoj fazi HOBP, i to kod veoma malog procenta obolelih. Drugi vid operacije je hirurgija buloznog emfizema-bulektomija, i ona se često sprovodi i kod pacijenata bez značajno poremećenih parametara ventilacije, gasne razmene i respiratorne mehanike (65).

Reduktivna hirurgija pluća obuhvata hirurške procedure kojima se uklanjaju delovi pluća u cilju smanjenja hiperinflacije, poboljšanja mehaničke efikasnosti respiratornih mišića i posledično gasne razmene (66). Iako ove procedure mogu u znatnoj meri da poprave kvalitet života pacijenata sa veoma teškim HOBP, one predstavljaju veliki rizik po pacijenta, te su danas razvijene nove metode-reduktivne bronhoskopske procedure, koje podrazumevaju postavljenje endobronhijalnih valvula (67).

Transplantacija pluća danas je u svetu prihvaćena kao krajnja terapijska mera, rezervisana za jednu malu subpopulaciju bolesnika sa veoma teško oštećenom plućnom funkcijom, hiperkapnijom i sekundarnom hipertenzijom. HOBP predstavlja najčešću indikaciju za transplantaciju pluća, i skoro 2/3 svih transplantacija jednog plućnog krila, i 1/3 svih transplantacija oba plućna krila učinjena je zbog ove bolesti. Kandidati za transplantaciju jednog ili oba plućna krila se vrlo pažljivo biraju, a neki od kriterijuma su  $FEV_1 < 25\%$  i/ili vrednosti parcijalnog pritiska  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) u krvi  $\geq 7,2$  kPa i/ili plućna hipertenzija sa progresivnim pogoršanjem (68).

## 1.9 Respiratorna muskulatura

### 1.9.1 Anatomija i fiziologija

U odnosu na celokupnu skeletnu muskulaturu, respiratorni mišići su jedinstveni po zahtevu koji je postavljen pred njih: da učestvuju u širenju i skupljanju grudnog koša, tokom celog života, i to bez i jedne minute odmora. U procesu disanja učestvuju brojni mišići, ali su najznačajniji među njima dijafragma (diaphragm) i spoljašnji interkostalni mišići (mm intercostales externi) (68).

Dijafragma je glavni inspiratorni mišić, i njen rad je odgovoran za najveći deo volumena mirnog disanja (Tidalov volumen-Vt). Tokom mirnog disanja, inspirijum se odvija aktivno, a pored dijafragme u njemu učestvuju i spoljašnji međurebarni mišići, i to većim delom u posteriornim aspektima gornjih međurebarnih prostora. Idući prema anteriornim delovima, njihova inspiratorna funkcija se smanjuje, i oni postepeno u tim delovima preuzimaju ulogu ekspiratornih mišića. Disanje tokom fizičke aktivnosti zahteva uključivanje i pomoćne disajne muskulature, u prvom redu sternokleidomastoidnih i skalenskih mišića vrata, pektoralnog mišića, kao i mišića ramenog pojasa (69).

U toku mirnog disanja, ekspirijum je pasivna radnja, koja se odvija pod dejstvom elasticiteta pluća i grudnog koša. Do promena dolazi u toku fizičkog napora ili oboljenja pluća, i tada ekspirijum postaje aktivna radnja, u kojoj glavnu ulogu imaju unutrašnji međurebarni mišići i mišići prednjeg trbušnog zida (pravi trbušni mišić, spoljašnji i unutrašnji kosi mišići i poprečni mišić abdomena).

U normalnim uslovima, mišići prednjeg trbušnog zida zajedno sa unutrašnjim međurebarnim mišićima svoju ekspiratornu ulogu ostvaruju kontrakcijom koja dovodi do povećanja intrapleuralnog pritiska, tako što komprimuju sadržaj abdomena i spuštaju rebra. Funkcija ekspiratornih mišića kod zdravih ljudi vezana je uglavnom za napor, i proporcionalna potrebi za povećanjem ventilacije. Za razliku od zdravih ljudi, kod obolelih od HOBP, ekspiratorna muskulatura se koristi i pri mirnom disanju, a njihova aktivacija u direktnoj je zavisnosti sa stepenom opstrukcije (70).

Kako bi ostvarili svoj zadatak u vidu neprekidnog rada tokom celog života, potpuno je jasno da respiratorni mišići moraju imati izvesne strukturalne i funkcionalne osobenosti, koje ih razlikuju od preostale skeletne muskulature.



Kao prvo, kod ovih mišića značajno je povećan otpor prema nastanku zamora i značajno je povećana moć oporavka. Inspiratorni mišići se deset puta brže oporavljaju od iscrpljenosti u odnosu na skeletnu muskulaturu.

Uslov za ovakvo funkcionisanje jesu izvesne strukturne karakteristike. Jedna od njih je i dva do četiri puta veći protok krvi kroz dijafragmu nego kroz skeletne mišiće, a to je naravno praćeno i znatno većom gustinom kapilara. Gustina mitohondrija po jedinici zapremine, oksidativni kapacitet mišićnih vlakana i maksimalna potrošnja kiseonika dijafragme su dva do čak šest puta veći nego u mišićima donjih i gornjih ekstremiteta.

Takođe jedna od osobenosti je i činjenica da su mišićna vlakna dijafragme i međurebarnih mišića relativno mala, pa to sa svoje strane smanjuje razdaljinu difuzije kiseonika (71).

### **1.9.2 Patofiziološki mehanizmi disfunkcije dijafragme**

U HOBP funkcija respiratornih mišića je u značajnoj meri opterećena i promenjena, posebno u težim oblicima bolesti. Poremećena funkcija disajne muskulature, u prvom redu dijafragme, posledica je više faktora. Među najznačajnije faktore, danas ubrajamo: opterećenje izazvano povećanim otporom u disajnim putevima, koji iako su izraženi u ekspirijumu, ostaju delom povišeni i u inspirijumu, zatim narušenim elasticitetom usled hiperinflacije, smanjenjem dinamske komplijanse i povećanom krutošću pluća tokom mirnog disanja.

Jedan od doprinosećih faktora lošijeg funkcionisanja dijafragme je i dinamska hiperinflacija, koja nastaje zbog prevremenog zatvaranja disajnih puteva i nekompletne ekspiracije, kao i povećan unutrašnji pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma (intrinsic PEEP), koga respiratorni mišići moraju da savladaju. Da bi savladali sve ove prepreke, respiratorni mišićin pacijenata sa HOBP moraju da stvaraju mnogo veće inspiratorne pritiske prilikom svakog respiratornog ciklusa (69, 71).

Hiperinflacija pluća je jedan od prvih pominjanih "krivaca" za disfunkciju disajne muskulature. danas se zna da ona dovodi i do funkcijskih i do strukturnih promena u dijafragmi. Naime, ona dovodi do izvesnih promena u obliku grudnog koša, menjajući poziciju same dijafragme.

Te promene nažalost dovode do ključnih poremećaja u funkciji dijafragme tokom inspirijuma-one remete aksijalno pomeranje njene kupole i apozicionu i insercionu akciju kojom ona širi donje delove grudnog koša. Na dalje, ona smanjuje dužinu dijafragme istovremeno povećavajući njenu zakrivljenost, što dovodi do smanjenog generisanja sile sa njene strane. ovo povećanje dijametra grudnog koša kod hronične hiperinflacije smanjuje efikasnost i drugih, pomoćnih inspiratornih mišića (međurebarnih, skalenskih) (72).

Hiperinflacija pored funkcionalnih promena, kao što smo rekli izaziva i promene u strukturi dijafragme. Ove promene ogledaju se u vidu skraćanja sarkomera mišićnih vlakana, a ove promene su naročito izražene pri akutnom pogoršanju bolesti, i kada se nadovežu na sve pomenute promene, znatno doprinose poremećenom funkcionisanju dijafragme, odnosno smanjenju njene mehaničke efikasnosti (73).

Ovaj dodatni napor koji je stavljen kao zadatak pred respiratorne mišiće i njegovo savlađivanje mogu dodatno oštetiti samu strukturu mišića, koja se ogleda u destrukciji sarkolema, mitohondrija, degeneraciji citoplazme, strukturnoj dezorganizaciji miofibrila. Tako nastala oštećenja samog mišića dovode do oslobađanja i aktivacije proteaza u samom mišiću, a one svakako imaju sposobnost dalje razgradnje mišićnih vlakana (74).

U poslednje vreme kao mogući izvori oštećenja spominju se: oksidativni stres (jer se slobodni radikali kao i druge brojne prooksidativne supstance normalno oslobađaju pri radu skeletnih mišića), zatim se sve češće spominju sistemski faktori, među prvima starost bolesnika, komorbiditet, pothranjenost, upotreba KS, a u poslednje vreme sve više i sistemska inflamacija (74, 75).

### **1.9.3 Adaptacioni mehanizmi dijafragme**

Pored navedenih patoloških promena koje se dešavaju u dijafragmi, u njoj se dešavaju i izvesni adaptacioni mehanizmi. Naime, kod bolesnika sa HOBP, dijafragma neprestano radi pod povećanim mehaničkim opterećenjem, što vremenom dovodi do funkcionalnih i strukturalnih promena o kojima smo pisali. Sa druge strane, upravo ovo dodatno opterećenje predstavlja jedan hronični trening izdržljivosti za dijafragmu.

Poslednjih desetak godina je već poznata činjenica da je kod pacijenata sa HOBP, očuvana sposobnost generisanja pritiska od strane dijafragme, što se manifestuje većim

transdijafragmalnim pritiscima u odnosu na zdrave ljude. Ovo se smatra jednim od mogućih adaptacionih mehanizama, koji vodi dalje i određenim stukturnim adaptacijama u vidu skraćivanja sarkomera (76).

Danas posotje podaci da se dužina sarkomera skraćuje u skladu sa stepenom hiperinflacije, i to tako da što je veći odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta (RV/TLC %), to je sarkomera kraća. Navode se još i promene miozinskih teških lanaca iz brze u spore, povećanje broja mišićnih vlakana tip I uz proporcionalno smanjenje vlakana tip II, povećanje gustine i oksidativnog kapaciteta mitohondrija. Sve ove promene govore u prilog aerobne strukturalne adaptacije dijafragme kod osoba sa HOBP, koje nastaju kao posledica višegodišnje povećane aktivnosti (77).

Adaptacioni mehanizmi zabeleženi su i u drugim respiratornim mišićima, uključujući i pomoćne, ali se oni ne karakterišu strukturnim promenama.

Bez obzira na postojanje strukturnih i funkcionalnih adaptacionih mehanizama u respiratornim mišićima, oni na žalost nisu u stanju da nadoknade izgubljenу snagu i izdržljivost mišića, što dalje vodi brojnim i značajnim kliničkim implikacijama u ovoj bolesti (78).

Iz svega napred navedenog proizilazi da je snaga respiratornih mišića u ovoj bolesti smanjena u odnosu na zdrave ljude.

Maksimalni inspiratorni pritisak P<sub>I</sub>max kod osoba sa HOBP je znatno niži nego kod zdravih osoba, što znači da ovi mišići imaju smanjenu mogućnost generisanja negativnog intratorakalnog pritiska na nivou RV ili FRC (79).

Danas je sigurno da slabost ove muskulature, predstavlja faktor koji utiče na smanjenje radne sposobnosti, smanjenje tolerancije na napor, a samim tim i kvaliteta života osoba sa HOBP (80).

U poslednje vreme oprečna su mišljenja o tome da li respiratorna slabost utiče i na pojavu respiratorne insuficijencije.

Kod pacijenata sa HOBP, kada su u pitanju inspiratorni mišići, postoji disbalans između njihovog opterećenja (P<sub>breath</sub>) sa jedne strane i kapaciteta (P<sub>I</sub>max) za savlađivanje tog opterećenja, što uslovljava povećanje odnosa P<sub>breath</sub>/P<sub>I</sub>max (81).

Upravo zbog ovoga, u poslednje vreme smatra se da pacijenti sa HOBP, počinju refleksno da dišu ubrzano i plitko, kako bi smanjili opterećenje disajne muskulature (Pbreath). Oni na ovaj način izbegavaju nastanak slabosti muskulature, ali na račun smanjene eliminacija ugljen-dioksida i posledičnog nastanka hiperkapnije (82).

## 1.10 Skeletna muskulatura u HOBP

Poprečno prugastu muskulaturu karakterišu dve funkcionalne osobine: snaga i izdržljivost. Snaga je sposobnost mišića da kontrakcijom savlada maksimalan otpor. Izdržljivost je sposobnost mišića da savladava submaksimalni otpor tokom dužeg vremenskog perioda. Iz ovoga proizilazi da su dve bitne razlike između snage i izdržljivosti mišića vezane za vreme (kraće za snagu, duže za izdržljivost) i za stepen otpora koji mogu da savladaju (maksimalan za snagu, submaksimalan za izdržljivost).

Skeletna mišićna disfunkcija prema ovome, može da se definiše kao stanje u kojem dolazi do smanjenja snage i/ili izdržljivosti, zbog koje (ih) mišić nije sposoban da izvede svoje fiziološke zadatke adekvatno (83).

Skeletna mišićna disfunkcija je preovlađujuća pojava u HOBP, predstavlja jednu od bitnijih sistemskih posledica, koja ima značajne kliničke implikacije. U prvom redu smanjuje fizičku aktivnost, toleranciju na napor, kvalitet života, a u krajnjem utiče čak i na preživljavanje ovih pacijenata (84).

Funkcija skeletnih mišića je izmenjena kod pacijenata sa HOBP, kao što smo rekli i to u vidu smanjene snage i/ili izdržljivosti. Najviše podataka o mišićnoj disfunkciji dobijeno je ispitivanjem četvoroglavog mišića buta (m. quadriceps femoris-vastus lateralis). Jedan od razloga je svakako njegova dostupnost, a sa druge strane on je tipičan primerak lokomotornog mišića, koji pacijenti sa HOBP smanjeno koriste.

Gubitak mišićne snage kod kvadricepsa za godinu dana iznosi 1-2% za zdravu populaciju, dok se kod osoba sa HOBP taj broj penje na 4,3% (85). Prevalenca slabosti kvadricepsa kod osoba sa HOBP, po brojnim istraživanjima je različita, i te brojke se kreću od 20-30% do neverovatnih 92% u jednoj od poslednjih studija (*Kharbanda et al*) (86).

Ono što je još karakteristično za slabost kvadricepsa, jeste da se ona nalazi često i kod onih pacijenata sa HOBP, kod kojih je ne očekujemo (blaga HOBP), a da se ne nalazi u čak do 50% osoba sa teškom i veoma teškom HOBP (*Saymor et al*) (87).

Kada je u pitanju izdržljivost skeletnih mišića, jasno je pokazano da je kod osoba sa HOBP ona smanjena, a ispitivanja su takođe, najvećim delom rađena na kvadricepsu. Stepentog smanjenja je dosta raznolik i kreće se 32-77%, a jednako je zastupljen kod oba pola, kao i kod osoba sa ili bez gubitka mišićne mase (FFM). Kao i gubitak mišićne snage i smanjena izdržljivost mišića se viđa u svim stadijumima HOBP (88).

Većina pacijenata sa HOBP prestaje sa vežbanjem i drugim težim fizičkim aktivnostima, upravo zbog smanjene izdržljivost kvadricepsa, i pojave njegovog zamora i pre pojave većih ventilatornih ograničenja.

Sa druge strane, kod teških i vrlo teških HOBP pacijenata, kod kojih je rađena transplantacija pluća, nakon transplantacije nije došlo do popravljivanja kapaciteta za vežbanje, što jasno ukazuje da nije samo loša plućna funkcija odgovorna za pojavu dispnoje i smanjenog kapaciteta za vežbanje (89).

Strukturne promene u skeletnim mišićima u prvom redu odlikuju se promenom distribucije mišićnih vlakana u kvadricepsu. Naime, dolazi do smanjenja broja mišićnih vlakana tip I, na račun povećanja broja mišićnih vlakana tip IIb. Udeo vlakana tip I u kvadricepsu obrnuto korelira sa stadijumom bolesti, a dokaz za to je odsustvo ovih promena u distribuciji vlakana u blagoj HOBP.

Pored izmene u distribuciji vlakana, dolazi do nastanka atrofije, koja pogađa sve tipove mišićnih vlakana, iako neki autori tvrde da su vlakna tip IIb više pogođena ovim procesom (90).

Osnovne karakteristike mišićnih vlakana tip I jesu da su to vlakna koja su spora, otporna na zamor, da imaju oksidativni metabolizam. Ona su bogata mioglobinom i mitohondrijama, te im to daje crvenu boju.

Vlakna tip IIa su brza vlakna, takođe otporna na zamor, njihov metabolizam je kombinovan oksidativno/glikolitički, a vlakna tip IIa karakteriše brzina, sklonost ka zamoru i glikolitički metabolizam. Ona su bela, zbog "siromaštva" u mioglobinu i mitohondrijama (91).

Pored ovih strukturnih promena, događaju se i promene vezane za kapilarizaciju. Broj kapilara po mišićnom vlaknu i kapilarni denzitet (broj kapilara po mm<sup>2</sup> mišićnog vlakna) su smanjeni u mišićima donjih ekstremiteta, kod pacijenata sa HOBP. I pored ovoga, ispitivanja su pokazala da je transport kiseonika do mišića očuvan, iz čega možemo zaključiti, da se u samim mišićima nalazi razlog za poremećaj u korišćenju kiseonika (92).

Pored ovih navoda, imamo i podatke iz literature koji ipak govore u prilog činjenice da je i proces ekstrakcije kiseonika iz kapilara u ovim mišićima usporen, te na taj način dolazi do stvaranja kiseoničkog duga i pogoršavanja već oštećene aerobne funkcije mišića.

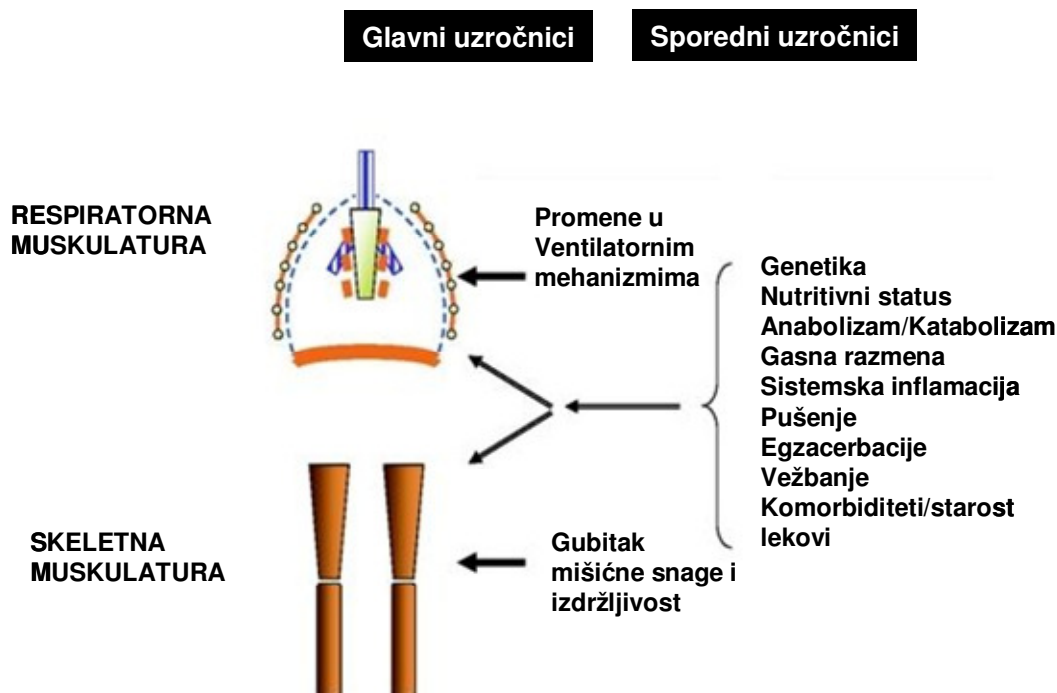
Promene u mitohondrijama takođe su karakteristika mišića ekstremiteta kod osoba obolelih od HOBP. Za sada nema jasnih dokaza o tome da li su te promene karakteristične za miopatski process vezan za samu HOBP, ili su posledica mišićne neaktivnosti, koja je izražena u ovoj poluaciji (93).

Oksidativni kapacitet lokomotornih mišića smanjen je u HOBP. U poređenju sa zdravim osobama, mitohondrijalna funkcija i mitohondrijalni denzitet su smanjeni.

Ovo je utvrđeno direktnim merenjem mitohondrijalnog denziteta pomoću elektronskog mikroskopa, a rezultati su pokazali smanjenje aktivnosti mitohondrijalnih enzima, kao što su: citrat-sintetaza, sukcinat dehidrogenaza, 3-hidroksiacil-koenzim A dehidrogenaza i citohrom oksidaza (94).

Oksidativni stress je stanje/fenomen koji se javlja kada činioci oksidativnog stresaprooksidansi (slobodni radikali) nadvladaju mehanizme antioksidativne zaštite organizma. Molekularni kiseonik O<sub>2</sub> je glavni izvor ali ne i akter oksidativnog stresu.

U skeletnim mišićima tokom odmora, kao i tokom kontrakcije dolazi do stvaranja slobodnih radikala. Prvi slobodni radikali koji se stvaraju su superoksidni anjon i azotni oksid (NO). U daljem toku, oni aktiviranjem ostalih radikala, dovode do stvaranja ROS i reaktivnih nitrogenih vrsta (RNS) (95). Tokom jakih i snažnih kontrakcija mišića, ili u određenim patofiziološkim stanjima, dolazi do povećanog stvaranja ovih reaktivnih vrsta (ROS i RNS), koje mogu da nadvladaju antioksidativne kapacitete tkiva, vodeći nastanku oksidativnog stresu. Oštećenja tkiva koja nastaju ovim procesom u prvom redu se odnose na oštećenje lanaca DNK, oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina lipida i oksidaciju aminokiselina u proteinima. Ova dešavanja imaju značajne funkcionalne uticaje na kontraktilnost mišića (slika br.6).



**Slika 6.** Glavni i sporedni uzročnici slabosti disajne i skeletne muskulature u HOBP.

U studiji *Koechlin et al.* dokazana je direktna veza između nivoa oksidativnog stresa i vremena izdržljivosti za kvadriceps, kod osoba sa teškom HOBP (96). Oni su takođe dokazali da kod hipoksemičnih pacijenata postoji viši nivo oksidativnog stresa i slabije performanse kvadricepsa (97).

Inflamacija kao uročnik skeletne mišićne disfunkcije u HOBP, može da se razmatra kao lokalni ili kao sistemski faktor. Danas se veruje da duvanski dim ili neki drugi zagađivači vazduha prolaze kroz alveolo-kapilarnu membranu, i praktično istovremeno se šire kroz sistemsku cirkulaciju do ciljnih organa (98). Alternativni, ili po nekim autorima (*Montes de Oca et al.*), komplementarni, mehanizam jeste da je inflamacija prvo indukovana u disajnim putevima, plućnom parenhimu i plućnim krvnim sudovima, a da se kasnija diseminacija kroz sistemsku cirkulaciju vrši pomoću "spill-over" fenomena (99).

Naučnici se slažu u jednom, bez obzira na mehanizam nastanka inflamacije, postojanje hroničnog inflamatornog signala i posledična multilokalna inflamatorna aktivnost, u značajnoj meri doprinose skeletnoj mišićnoj disfunkciji u HOBP (100). Dokazi na nivou ćelijskih promena, koje govore u prilog inflamacije, potvrđeni su u par studija (*Hug et al*, *Yun Z et al*), a podrazumevaju povećanje ekspresije lokalnih proinflamatornih citokina (101).

Danas je dobro poznato da ovi inflamatorni medijatori imaju sposobnost indukovanja povećane degradacije intracelularnih proteina, ili direktnom aktivacijom proteolitičkih enzima ili razvojem oksidativnog stresa (102).

Pored svih navedenih potencijalnih etioloških faktora za nastanak skeletne i respiratorne mišićne disfunkcije, na kraju moramo spomenuti i apoptozu, ali ne u klasičnom smislu, jer u ovom slučaju smrt jednog jedra ne podrazumeva i smrt celog mišićnog vlakna, a sve zbog mogućnosti zamene sa nukleusom iz satelitskih ćelija. Određenim tehnikama (TUNEL) *Decramer et al.* su potvrdili povećan broj jedara sa “apoptotičnim” znacima, ali prava apoptoza nije dokazana (103). Kod pacijenata sa HOBP nađeni su i znaci autofagije-kataboličkog procesa koji je uključen u eliminaciju ekcesivnih i izmenjenih ćelijskih organela.

Dugi niz godina, kao doprinoseći faktori, za nastanak skeletne i respiratorne mišićne disfunkcije pominju se i dugotrajna upotreba kortikosteroida, malnutricija pacijenata sa HOBP i dekonicioniranje organizma.

Samo dekonicioniranje nastaje kao rezultat smanjene fizičke aktivnosti, što je česta pojava u HOBP, a koja nastaje kao posledica ventilatornih ograničenja, sedentarnog načina života i reaktivne depresije. Posledice i efekti dekonicioniranja su posebno izraženi na skeletnim mišićima donjih ekstremiteta (74).

I na kraju, moramo reći da skeletna i respiratorna mišićna disfunkcija nastaju verovatno kao posledica kombinacije svih ovih faktora. Ipak neke minimalne razlike postoje u nastajanju skeletne i respiratorne mišićne disfunkcije. Na respiratornu mišićnu slabost u najvećoj meri utiče hiperinflacija sa geometrijskim promenama grudnog koša, uz sistemsku inflamaciju i nutritivne poremećaje, koji se navode kao bitni, zajednički za obe vrste mišićne slabosti. Za nastanak skeletne mišićne disfunkcije kao glavnog “krivca” navodimo dekonicioniranje organizma.

Ova nova saznanja, kada je u pitanju nastanak mišićne slabosti, u kombinaciji sa ranijim shvatanjima, na važnosti dobijaju sa aspekta novih terapijskih mogućnosti. Danas se sve češće ramišlja o mišićnoj disfunkciji, a na polju lečenja značaj su dobile primena respiratorne rehabilitacije, sa obaveznim fizičkim treningom, ali i razmatranje o eventualno novim farmakološkim merama kao npr. antiinflamatornoj terapiji (85).



## 1.11 Respiratorna rehabilitacija

### 1.11.1 Definicija respiratorne rehabilitacije

Sa 21. vekom počela je i era moderne, naučno-dokazane i potvrđene RR. Sve je veći broj podataka koji ukazuju na činjenicu da RR mora biti dostupan i neodvojiv deo lečenja pacijenata sa HOBP (104).

2010. g počelo se sa izradom dopune do tada važeće smernice za respiratornu rehabilitaciju, izdatom od strane ATS/ERS. Postupak je završen 2013.godine, a jedna od nekoliko novina bila je i nova definicija, koja je zamenila prethodnu, izdatu 2006.g. od strane istih udruženja (105).

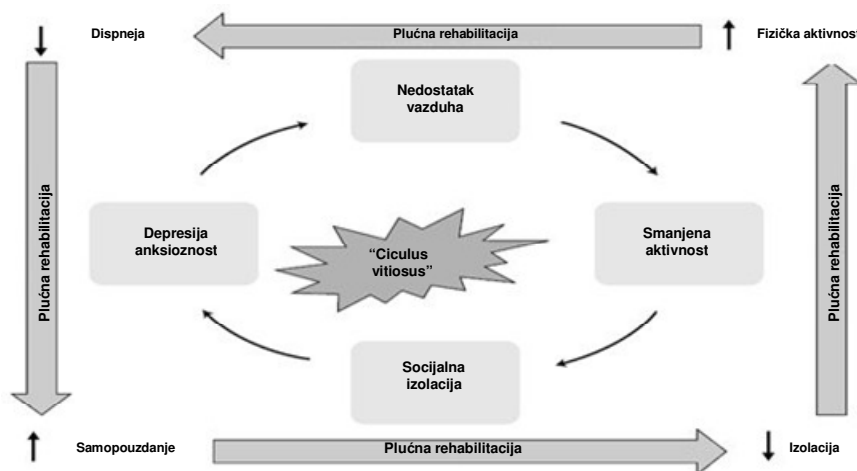
Nova definicija glasi: *“Respiratorna rehabilitacija je obiman, sveobuhvatni program, baziran na temeljnoj proceni pacijenta, koju prati individualno pravljen terapijski program, koji obavezno uključuje, ali nije ograničen samo na, fizički trening, edukaciju i obuku za promene u ponašanju, a osmišljen je da poboljša fizičko i psihološko stanje osoba sa hroničnim plućnim bolestima i da promoviše dugotrajnu prihvatljivost i sprovođenje izmenjenih navika”* (91-nova 104).

Ova definicija trebala bi da bude smernica za dalju primenu RR kod pacijenata sa HOBP, iako još uvek postoje izvesne najasnoće kada je njeno sprovođenje u pitanju. Naime, činjenica je da se danas još ne zna precizna struktura programa RR za pacijete sa HOBP (106). Ipak, ono što se zna jeste, da bazu programa treba da čine: fizički trening, edukacija i podrška promenama u ponašanju. Dakle, i dalje je fizički trening ostao “kamen temeljac” RR, ali na velikom značaju ovom definicijom i smernicom, dobija podrška u promeni ponašanju pacijenata i njihova obuka samopomoći. RR prekida začarani krug “*circulus viciosus*”, u koji upadaju pacijenti sa HOBP. Naime ograničenja u fizičkim mogućnostima vremenom napreduju, dovodeći do potenciranja sedentarnog načina života, što vodi socijalnoj izolaciji, koja predstavlja dobru podlogu za razvoj depresije i anksioznosti, a sve to vodi sve većoj redukciji svakodnevnih fizičkih aktivnosti i pogoršavanju dispnoje i pri najlakšim svakodnevnim aktivnostima (107).

Danas se zna da RR ostvaruje brojne benefite kod pacijenata sa HOBP, kao i da je većina tih benefita zasnovana na dokazima (GOLD 2013) (slika br. 7):

- poboljšava kapacitet za vežbanje- nivo dokaza A

- smanjene osećaja nedostatka vazduha- nivo dokaza A
- poboljšava kvalitet života- nivo dokaza A
- smanjuje broj hospitalizacija i dužinu hospitalizacije- nivo dokaza A
- smanjuje anksioznost i depresiju povezane sa HOBP- nivo dokaza A
- trening snage i izdržljivosti gornjih ekstremiteta poboljšava njihovu funkciju- nivo dokaza B
- efekti traju i nakon završenog programa rehabilitacije- nivo dokaza B
- poboljšava preživljavanje ovih pacijenata- nivo dokaza B
- trening respiratorne muskulatur može biti koristan, posebno kad je kombinovan sa treningom snage i izdržljivosti- nivo dokaza C



**Slika 7.** Uticaj respiratorne rehabilitacije na “circulus vitiosus” i efekti koji nastaju njenom primenom  
*Preuzeto iz Corhay JL, Nguyen Dang D, Van Cauwenberge H, et al. Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. Int J Chron Obstruc Pulmon Dis 2014; 9(1): 27-39. (94)*

Još jedna od promena u novoj smernici jeste i to, da je u prošlosti za fizički trening najčešće preporučivan sobni bicikli (107). Poslednjih par godina hodanje se sve više prepoznaje kao aktivnost koja je jeftina, laka za prepisati, a sa brojnim pozitivnim efektima za pacijente (108).

Kao novi modalitet hodanja, koji se preporučuje pacijentima, a koji predstavlja progresivniji i dosta energičniji vid hodanja, navodi se nordijsko hodanje (109). Ovaj vid

hodanja daje dobre rezultate po pitanju popravljivanja fizičke aktivnosti pacijenta, ali vrlo pozitivno utiče in a sveukupne promene u ponašanju pacijenata.

Poslednja smernica ponovo je potvrdila da je intervalni trening efikasan oblik treninga, koji može da izazove veoma važne fiziološke i kliničke promene u spektru različite težine ove bolesti (110).

I na kraju, ali svakako ne po značaju, ova smernica se dotakla i egzacerbacije HOBP, odnosno primene respiratorne rehabilitacije u toku egzacerbacija. Podaci koji su korišćeni odnosili su se samo na pacijente hospitalizovane zbog pogoršanja. Treninzi izdržljivosti tokom hospitalizacije smatraju se nepraktičnim i neizvodljivim tokom akutne egzacerbacije.

S druge strane, potpuno suprotno, dokazano je da treninzi snage dovode do smanjenja ventilatornog opterećenja, i direktno smanjuju štetan uticaj, u ovoj situaciji nametnutog mirovanja, na skeletne mišiće (*Spruit et al*) (111).

Dosadašnje studije koje su rađene uključile su “voljne” fizičke treninge, ali i one treninge kod kojih je sprovedena električna neuromišićna stimulacija određenih grupa mišića ali bez aktivnog učešća pacijenta (112, 113). Prvi podaci, odnosno prvi dokazi, govore da su obe vrste treninga izvodljive i efektivne kod pacijenata hospitalizovanih zbog akutnih egzacerbacija. Neophodna su dalja istraživanja po pitanju izvodljivosti i prihvatljivosti ovih tretmana.

Za post-hospitalnu respiratornu rehabilitaciju ovih pacijenata postoje već brojni dokazi o njenom kliničkom značaju i efektima (51). Ono što se sigurno zna jeste da je to bezbedna procedura, koja brže dovodi pacijenta u pređašnje stanje psiho-fizičke kondicije odnosno na nivo funkcionisanja u svakodennom životu kao pre egzacerbacije, a dovodi i do smanjenja broja narednih hospitalizacija. Iz svega napred navedenog možemo zaključiti da je respiratorna rehabilitacija, posebno vežbe snage, potpuno bezbedan model tretmana pacijenata sa egzacerbacijom HOBP i tokom hospitalizacije, ali i odmah nakon nje, te da lekari mogu potpuno bezbedno da uključuju ove pacijente u većem broju nego što je to bilo do sada (113). Isto tako mora se napomenuti da je na lekraima da razjasne sve zablude ovih pacijenata o njihovoj bolesti, kao i da posebno napomenu značaj rehabilitacije u tom period bolesti.

Godine koje dolaze svakako će doneti neke novine i na područje RR. Ono što nas očekuje jeste sve veće uključivanje pacijenata u ovaj vid lečenja, ali sa naše strane moramo

omogućiti dostupnost respiratorne rehabilitacije većem broju pacijenata. Po navodima iz Nacionalne službe zdravlja Kanade, 2006.g. svega 1,2% pacijenata sa HOBP je imalo pristup programima RR (114).

Potrebno je i sve veće okretanje “home-based” programu RR, reč je o programu koji se sprovodi u kućnim uslovima, a pacijenti jednom do dva puta nedeljno imaju nadgledane treninge u odgovarajućim ustanovama. Napredna tehnologija danas je već omogućila i nadgledanje pacijenata na daljinu, a sve uz pomoć savremenih aparata u vidu kompjutera, tablet, mobilnih telefona, te je preko GPS sistema moguće pratiti i brzinu hodanja pacijenata (115).

### **1.11.2 Tolerancija na napor kod pacijenata sa HOBP**

Odgovor pacijenata sa HOBP na fizički trening, može biti, i najčešće jeste drugačiji, u odnosu na zdrave osobe. Razlog za to leži u činjenici da su determinante koje su odgovorne za smanjenu toleranciju na napor široko multifaktorijalne.

Potencijalni uzročnici mogu biti:

- poremećena razmena gasova
- dinamska hiperinflacija pluća
- insuficijentno snabdevanje energijom respiratornih i skeletnih mišića
- morfološke promene u mišićnim vlaknima dijafragme i skeletnih mišića
- redukovan metabolički (aerobni) kapacitet mišića

Tolerancija na napor kod pacijenata sa HOBP, nastaje kao posledica najslabije karike u ovom fiziološkom lancu (116).

Najbolji način da se započne sa programom respiratorne rehabilitacije jeste adekvatna procena funkcionalnog (fizičkog) kapaciteta.

Rezultate koje dobijemo ovim testovima, trebalo bi da koristimo kao glavnu smernicu za dizajniranje individualnog programa RR. Kao najvažnije elemente tog programa moramo označiti trening snage i kontinuirani i/ili intervalni trening izdržljivosti.

### 1.11.3 Testiranje kapaciteta za vežbanje

Tolerancija na napor može biti procenjena na dva načina:

- kardiopulmonarnim testom opterećenja (bicikli ili pokretna traka-tredmil)
- testovima hoda (najčešće korišćeni je 6-minutni test hoda (6MTH))

Procena mišićne snage gornjih i donjih ekstremiteta takođe nam može dati dragocene podatke za dalje pravljenje individualnog programa RR.

Kardiopulmonalno testiranje, pruža nam uvid u nekoliko fizioloških parametara, pre svega u: maksimalnu potrošnju kiseonika VO<sub>2</sub>, najveću postignutu srčanu frekvencu i najveći postignuti stepen opterećenja. Najčešće se radi na biciklu, sa postepenim povećanjem opterećenja. Današnje preporuke su da se počne sa obaveznim odmaranjem pacijenta 3 minute, nakon toga kreće se sa 3 minute vožnej bicikla bez opterećenja, i da se nastavi sa postepenim povećavanjem intenziteta svakog minuta za 5-25W, sve dok pacijent može da izdrži (117). Podaci koje dobijemo, služe nam za određivanje opterećenja tokom treninga izdržljivosti.

Kardiopulmonalni testovi opterećenja pružaju nam uvid u maksimalno opterećenje koje pacijenti mogu da podnesu, dok nam testovi hoda pružaju informacije o funkcionalnm (submaksimalnom) opterećenju koje pacijenti pomogu da ostvare.

Testovi hoda, koje se danas najviše i koriste, su veoma laki, jednostavni za izvođenje, ne zahtevaju skupu opremu. Najpopularniji među njima je 6MTH, a njegovo izvođenje pruža nam podatke o integrisanom delovanju više sistema: kardiovaskularnog, respiratornog, neuromuskularnog, kao i podatke o metabolizmu mišića. Danas se smatra da 6MTH bolje reflektuje funkcionisanje u svakodnevnom životu, nego što to čini kardiopulmonarni test opterećenja (118), takođe se smatra da desaturacija koja nastaje tokom 6 MTH, ukazuje na mogućnost nastanka desaturacije tokom sprovođenja aktivnosti dnevnog života (ADŽ).

Danas se kao opcija procene tolerancije na napor osoba sa HOBP, sve više spominje “sit-to-stand” test (sedi-ustani test).

Test podrazumeva ponavljanje ustajanja i sedanja na stolicu u odeđenom vremenskom intervalu, bez pravljenja pause, a navodi iz literature ukazuju da se njime može lako determinisati funkcionalni status pacijenta, kao i sa 6MTH. Skorašnje studije čak ukazuju i na jaku korelaciju između rezultata ovog testa i mortaliteta (119).

### **1.11.4 Program respiratorne rehabilitacije**

Glavni i obavezni segment programa RR jeste fizički trening. Fizički trening podrazumeva trening snage i/ili trening izdržljivosti. Najbolje je ako je moguće sprovesti obe vrste treninga.

Ono što bi trebalo da prethodi savkom fizičkom treningu jesu mere grudne fizioterapije.

Ako kod pacijenta postoje simptomi kao što su dispnoja, stepen zamora, kašalj i količina sekreta koju bolesnik iskašlja tokom dana (preko 25ml/dan), onda se prvo izborom tehnika grudne fizioterapije i započinje program respiratorne rehabilitacije. Za toaletu bronha izbor tehnika je aerosol terapija, posturalna drenaža, vežbe dijafragmalnog disanja, vežbe forsiranog ekspirijuma.

#### ***1.11.4.1 Aerosol i posturalna drenaža***

Aerosol terapija podrazumeva primenu određenih lekova: bronhodilatatora, mukolitika, ekspektoransa. Nakon toga sprovodi se posturalna drenaža, koja koristeći silu zemljine teže, pacijenta oslobađa nagomilanog sekreta, pomerajući sekret iz centralnih ka perifernim disajnim putevima. Sili zemljine teže možemo dodati i tehnike perkusije i vibromasaže od strane fizioterapeuta, sa ciljem lakšeg odlepljivanja sekreta od zivoda disajnih puteva.

Danas postoje i aparati koji u slučajevima otežane ekspektoracije, najčešće zbog slabosti ekspiratorne muskulature pacijenta, mogu da se primene (120). Primer za takav aparat je intrapulmonalna perkusiona mašina IMP2, koja potpomaže mobilizaciju sekreta iz svih delova bronhijalnog stabla. Pomoću ovih aparata mogu se primeniti bronhodilatatori i/ili sekretolitici.

Nakon ovih aktivnosti, počinje se sa primenom respiratorne kineziterapije, odnosno kreće se sa obukom pacijenata dijafragmalnom načinu disanja, obučavaju se tehikama forsiranog ekspirijuma i disanju na skupljena usta.

#### ***1.11.4.2 Vežbe disanja***

Dijafragmalno ili abdominalno disanje, započinje prvo relaksacijom pacijenta, s obzirom da se radi o hroničnim bolesnicima, kod kojih je često prisutan neki vid psihološke disfunkcije. Dijafragmalno disanje se sprovodi prvo u ležećem, a zatim u sedećem položaju, u slučajevima kada je pacijent dispnoičan može i u polusedećem položaju. Ovaj vid disanja ima za cilj da uspostavi kontrolu disanja, da smanji utrošak energije potrebne za disanje, poboljša

ventilaciju pluća. Takođe u slučajevima gde ne postoji sinhronizacija torakalnog i abdominalnog disanja (paradoksalno disanje), da uspostavi sinhronizaciju, jer asinhroni pokreti kod pacijenata sa HOBP, dovode do bržeg zamora dijafragme, pogoršanje dispnoje i tolerancije na napor.

Disanje na skupljena usta (“pursed-lip breathing”) se sprovodi kod pacijenata sa HOBP, s ciljem kontrole i smanjenja dispnoje, smanjenja frekvence disanja i produženja ekspirijuma (121). Dispnoja inače zavisi od načina aktiviranja respiratornih mišića, odnosno povećava se pri nesinhronizovanim pokretima toraksa i abdomena, pri povećanju frekvence disanja ili produžavanja inspirijuma u odnosu na ceo ciklus respiracije. Ona se pogoršava i sa povećanim učešćem pomoćne respiratorne musculature pri disanju, posebno pri učešću sternokleidomastoidnih mišića.

Pri disanju na skupljena usta dolazi do promene mehanizma disanja. Pre svega, povećava se aktivnost abdominalne muskulature, što sa jedne strane olakšava ekspirijum, a sa druge strane dolazi do povećanja intraabdominalnog pritiska i podizanja dijafragme, što poboljšava njenu mehaničku efikasnost. Sve ovo istovremeno dovi i do smanjenja FRC, što omogućava optimalnu dužinu inspiratornih međurebarnih mišića, povećavajući im tenziju. Efikasnije uključivanje ovih mišića, razumljivo smanjuje zamor dijafragme, smanjuje se odnos inspirijum/respiracijski ciklus i frekvencija disanja. Kao krajni cilj dolazi do poboljšanja ventilacije, zatim i do poboljšanja parcijalnog pritiska kiseonika (122).

Još jedna od tehnika disanja koja se koristi kod pacijenata sa HOBP, jeste tehnika forsiranog ekspirijuma sa dahtanjem (“huffing” tehnika) - delovanje ovog tipa disanja može se objasniti konceptom “tačke jednakih pritisaka” u vazдушnim putevima. Tačka jednakih pritisaka je mesto u disajnom putu na kome je pritisak jednak pleuralnom pritisku. Pri forsiranom ekspirijumu uz aktivnost abdominalne muskulature smanjuje se volumen pluća, pri čemu dahtanje “potiskuje” tačku jednakih pritisaka još više ka perifernim disajnim putevima i omogućava ventilaciju tih delova. Kao prateći efekat ovde dobijamo mobilizaciju sekreta iz perifernih delova pluća (120).

#### ***1.11.4.3 Fizički trening***

##### ***1.11.4.3.1 Trening snage***

Periferna mišićna disfunkcija i slabost su komorbiditeti sa verovatno najvećom prevalencom kod pacijenata sa HOBP. One značajno doprinose smanjenju tolerancije na

napor i pogoršanju simptoma ovih pacijenata. Pretpostavlja se da trening snage može da promeni ovo stanje, i posledično redukuje bar deo nastalih oštećenja u sklopu HOBP.

Trening snage se preporučuje praktično kod svih pacijenata sa HOBP, posebno kod onih sa perifernom mišićnom slabošću. Razlog za to leži u činjenici da ovakav vid treninga ima veći potencijal da popravi mišićnu masu i snagu nego trening izdržljivosti (123). Još jedna pozitivna stvar kod ove vrste treninga je to što izaziva manji stepen dispnoje prilikom vežbanja u odnosu na aerobne treninge, i verovatno je to razlog zbog kojeg pacijenti lakše podnose ovu vrstu treninga (124).

Meta analiza koja je obuhvatila 18 randomizovanih studija, pokazala je zaista postojane i dobre efekte ove vrste treninga, uprkos velikoj šarolikosti same koncepcije istih (125). Danas još uvek postoje velike varijacije kada je u pitanju vrsta opterećenja (tegovi, thera-band trake i dr.), broj ponavljanja, kao i sama vrsta i broj ukupnih vežbi. Iz svega ovoga može se zaključiti da još nije ustanovljen idealan modalitet ovih vežbi za pacijente sa HOBP. Iz ove meta analize takođe se zaključilo da se efekti ove vrste treniga, mogu lako pretočiti u korisna poboljšanja tokom svakodnevnog funkcionisanja pacijenata sa HOBP, kao što je penjanje uz stepenice, stajanje, aktivnosti sa podignutim rukama (125).

Preporuke date od strane ATS/ERS preporučuju 2-4 seta vežbi, sa 6-12 ponavljanja, a intenzitet opterećenja treba da iznosi 50-85% od maksimalno ostvarenog. Predlaže se 2-3 treninga nedeljno. Obavezno ovim treningom treba obuhvatiti i gornje i donje ekstremitete (126). Pri tome mnogo je poželjnije da se vežbanjem pogode pravi mišići, da ponavljanje dovede do njihovog zamora, nego da se traži postizanje tačnog procenta opterećenja.

#### 1.11.4.3.2 Trening izdržljivosti

Trening izdržljivosti je verovatno najčešće korišćeni modalitet vežbanja kod pacijenata sa HOBP. Glavni zadatak ove vrste vežbi je da poboljša aerobni kapacitet za vežbanje, s obzirom da su aerobne aktivnosti deo svakodnevnog funkcionisanja kod ovih pacijenata. Danas imamo dokaze da primena treninga izdržljivosti visokog intenziteta dovodi do boljih fizioloških odgovora, od treninga manjeg intenziteta (127). Nažalost, bez obzira na ove dokaze, većina pacijenata sa HOBP ne može da izdrži ove treninge visokog intenziteta, zbog ozbiljnih simptoma kao što su zamor i dispnoja. Iz tih razloga došlo je do razvijanja alternativnih modaliteta, a svakako najznačajniji i najčešće primenjivani je intervalni trening izdržljivosti.



Intervalni trening izdržljivosti nastao je iz potrebe da se pronađe model aerobnog vežbanja, koji će omogućiti i obezbediti snažno aktiviranje perifernih mišića, sa posledičnim pozitivnim efektima, ali bez preopterećivanja kardiovaskularnog sistema. Nedavna meta-analiza, uključila je 8 randomiziranih studija, 388 pacijenata sa HOBP, i vršila je poređenje kontinuiranog i intervalnog treninga izdržljivosti. Utvrđeno je da u oba modaliteta vežbi doveli do sličnih poboljšanja po pitanju poboljšanja tolerancije na napor i kvaliteta života. Obe vrste treninga dovele su i do poboljšanja strukturalnih promena u mišićima: poboljšale su odnos kapilara/mišićnih vlakana, kao i distribuciju mišićnih vlakana unutar mišića, dovodeći ih u sličan odnos 1:1 (povećan je broj mišićnih vlakana tip I, a smanjen broj anaerobnih vlakana tip IIb), koji je bio poremećen kao posledica sistemskih dešavanja u HOBP (128).

Ipak, kod pacijenata sa teškom i veoma teškom HOBP, primena intervalnih treninga izdržljivosti povezana je sa manjom pojavom simptoma dispnoje, kao i manjom učestalošću neplaniranih pauza (129). Ovi pacijenti, ovakvom vrstom treninga, postižu duže ukupno trajanje treninga, sa značajno manjim metaboličkim i ventilatornim opterećenjem, manjim stepenom dinamske hiperinflacije u poređenju sa kontinuiranim modelom treninga (130).

Sve ovo utiče na bolju i lakšu izvodljivost treninga, posebno pacijenata sa teškom i veoma teškom HOBP, koji su uopšteno uzevši, svakodnevno, veoma opterećeni i razočarani svojim ograničenjima u fizičkim aktivnostima. Da bi izbegli njihovo dalje opterećenje i razočaranje, neophodno je ponuditi im model vežbi koji će lako moći da prihvate i izvedu, što će dovesti do pozitivnih psihosocijalnih efekata. Ovo će svakako uticati na njihovu dalju motivaciju, kako za vežbanjem, tako i za promenama u ponašanju (130).

#### ***1.11.4.4 Dugotrajna terapija kiseonikom (DOT) tokom vežbanja***

Benefiti dugotrajne terapije kiseonikom kod pacijenata sa HOBP i izraženom hipoksmeijom su dobro poznati, a podrazumevaju: duže preživljavanje, smanjenje broja hospitalizacija kao i rizik za razvoj i/ili pogoršanje komorbiditeta. Poslednjih godina sve se više razmišlja o primeti kiseoničke terapije tokom vežbanja, i to kod pacijenata sa HOBP, koji imaju hipoksemiju u miru ili tokom vežbanja. Argumenti za ovu vrstu terapije tokom vežbanja leže u činjenici da kiseonička terapija popravljiva oksigenaciju u perifernim mišićima, kapacitet za vežbanje, a smanjuje dispnoju, omogućavajući im treniranje sa većim intenzitetima (131). Takođe se počelo sa primenom ove terapije i kod pacijenata kod kojih ne dolazi do desaturacije tokom vežbanja. Randomizirana studija pokazala je da pacijenti koji su primal

kiseoničku terapiju tokom vežbanja, za razliku od onih koji su bili na sobnom vazduhu imaju značajno poboljšanu toleranciju na napor i smanjenu frekvencu disanja (132).

#### ***1.11.4.5 Trening inspiratorne muskulature***

Kao jedna od posledica HOBP navodi se i smanjenje snage i izdržljivosti dijafragme, što može rezultirati nastankom hiperkapnije, dispnoje i smanjenim kapacitetom za hodanje (133). Trening inspiratorne muskulature može da poboljša narušenu funkciju dijafragme, kao i da smanji dispnoju (134), ali njegova primena ograničena je na pacijente kod kojih je dokazana slabost dijafragme, odnosno kod pacijenata kod kojih je  $P_{Imax} < 60 \text{ cm H}_2\text{O}$ .

##### ***1.11.4.5.1 Neuromišićna električna stimulacija (NMES)***

Ovaj model vežbi danas se primenjuje uglavnom kod veoma teških, slabo pokretnih pacijenata, sa izraženim dekondicioniranjem organizma. NMES podrazumeva aplikaciju odgovarajućih elektroda na kožu pacijenta, u području određenih mišića koje želimo da jačamo. S obzirom da se ova vrsta vežbanja mišića odvija na niskom stepenu metaboličkog opterećenja, pacijenti je dobro podnose, a ona može da dovede do popravljavanja mišićne snage kvadricepsa i do 30% (135).

##### ***1.11.4.5.2 Neinvazivna ventilacija (NIV) tokom vežbanja***

Danas je potvrđeno da NIV tokom vežbanja, kod pacijenata sa HOBP dovodi do produžavanja i vremena i intenziteta treninga, a posledično dolazi do poboljšanja postrehabilitacionih efekata treninga. Na osnovu dosadašnjih studija potvrđeno je da primena NIV tokom respiratorne rehabilitacije dovodi do značajnih poboljšanja tolerancije na napor i smanjenja dispnoje. Takođe bolji rezultati se ostvaruju kod pacijenata sa većim stepenom opstrukcije, odnosno kod pacijenata sa teškom i veoma teškom HOBP (136).

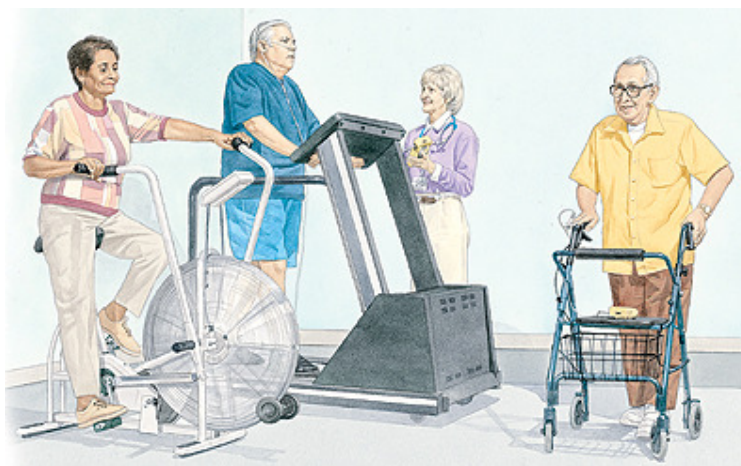
#### ***1.11.4.6 Vibracioni trening celog tela (WBVT-whole body vibration training)***

Jedna od poslednjih novina kada je fizički trening osoba sa HOBP u pitanju, jeste i vrsta treninga gde pacijenti stoje na vibrirajućoj platformi, koja proizvodi sinusoidalne oscilacije. Vibracije visokog intenziteta uzrokuju kontrakcije i fleksornih i ekstenzornih mišića, duž nogu i celog trupa. Ove kontrakcije, za razliku od kontrakcija koje nastaju kod treninga snage, nisu voljne, a uzrokovane su refleksom istezanja, tako da pacijent nema direktan uticaj na aktivnost mišića i može samo da utiče na kontrolu posture.

Dosadašnja istraživanja su pokazala da ova vrsta treninga dovodi do jednakih poboljšanja kao i trening snage, i to po pitanju tolerancije na napor, mišićne snage i kvaliteta života, a da se za patofiziološki mehanizam ovih pozitivnih efekata “optužuje” poboljšanje neuromišićne aktivacije (137).

Pored svih nabrojanih vrsta i modaliteta treninga, kao i mera grudne fizioterapije, neophodan deo respiratorne rehabilitacije trebalo bi da čine i edukacija pacijenata, psihosocijalna podrška, obuka samozbrinjavanju i nutritivno savetovanje (5). Edukacija pacijenata trebala bi da bude temelj RR. Ona prožima sve aspekte respiratorne rehabilitacije i trebala bi da započne u vreme dijagnostikovanja bolesti, a da traje sve do kraja života. Edukacija bi trebala da obuhvati ne samo pacijenta, već i njegovu porodicu i zdravstvene radnike.

Sprovođenje edukacije trebalo bi da prevazilazi okvire pružanja didaktičke informacije, i da predstavlja kombinaciju učenja, savetovanja i načina promene ponašanja u cilju pospešivanja samopomoći i samozbrinjavanja, posebno kada su u pitanju prevencija i rano lečenje pogoršanja(5). Na ovo bi svakako trebala da se nadoveže i psihosocijalna podrška, čiji bi primarni cilj trebao da bude vraćanje sposobnosti snalaženja u bolesti, poboljšanje samopouzdanja i učenje veština za savlađivanje stresa (slika br. 8).



**Slika 8.** Modaliteti treninga izdržljivosti

### 1.11.5 Neuspeh respiratorne rehabilitacije

Odavno je već poznato da je RR osnov nefarmakološkog lečenja pacijenata sa HOBP, kao i da su njeni pozitivni efekti naučno potvrđeni, posebno kad je u pitanju dispnoja, tolerancija na napor i kvalitet života ovih pacijenata. Danas se takođe zna i da je HOBP bolest sa brojnim komorbiditetima, koji mogu imati nezavisan uticaj na simptome ovih pacijenata posebno fizičku aktivnost i dispnoju. Najčešći komorbiditeti kod osoba sa HOBP jesu kardiovaskularne bolesti, metaboličke bolesti, bolesti muskuloskeletnog sistema i depresija. U svetlu ovih novih saznanja, ipak postoje neke nedoumice. Jedna od njih svakako je i uticaj komorbiditeta i kliničkih znakova i stanja na uspeh RR (138). Sve je veći broj studija koje se bave ovim pitanjima, ali još uvek nema jasnih i postojanih dokaza o toj vezi. Veći broj ovih studija (*Crisafulli, Garrod, Watz*), za sada je ipak potvrdio da kod najvećeg broja pacijenata kardiovaskularne bolesti i depresija negativno utiču na ishode respiratorne rehabilitacije, mereno preko 6MTH i upitnika o kvalitetu života bolnice Sv. Đorđe (St. George Respiratory Questionnaire-SGRQ) (139, 140, 141). Pored ovih zaključaka, u nekim od tih studija navodi se negativan uticaj metaboličkih bolesti, posebno dijabetesa i osteoporoze na poboljšanje vrednosti 6MTH (139).

Budućnost, i naredne sveobuhvatnije studije i istraživanja, trebala bi da nam daju odgovor na pitanje, koji su pacijenti kod kojih možemo očekivati značajna poboljšanja u smanjenju simptoma bolesti i poboljšanju kvaliteta života pacijenata sa HOBP.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

---

- da se utvrdi procenat ispitanika kod kojih je ostvaren pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije
- da se odredi povezanost sledećih faktora sa ishodom respiratorne rehabilitacije:
  - pol, godine života, „pack/years“, dužina trajanja bolesti, broj egzacerbacija u prethodnoj godini
  - pridružena oboljenja: ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija, hipertenzija, osteoporoza, depresija, dijabetes, bronhiektazije, karcinom pluća, tuberkuloza pluća
  - FEV1
  - BMI
  - sat O2
  - 6-minutni test hoda
  - „CAT“ upitnik
  - „mMRC“ upitnik
  - BODE indeks

Poslednja četiri parametra (6 MTH, „CAT“, „mMRC“, „BODE) biće posmatrani i kao faktori rizika koji utiču na ishod respiratorne rehabilitacije, ali i kao parametri pomoću kojih ćemo pratiti ishod respiratorne rehabilitacije.

- odrediti da li inicijalni kombinovani stepen težine bolesti utiče na pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije

### 3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

---

- broj ispitanika kod kojih je ostvaren pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije kreće se od 60-70%.
- ispitanici starosti  $\geq 65$  godina, sa pušačkim stažom  $\geq 10$  pack/years, dužinom trajanja bolesti  $\geq 10$  godina ili sa  $\geq 2$  egzacerbacije u prethodnoj godini imaće manji procenat pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.
- ispitanici sa navedenim priduženim bolestima imaće manji procenat pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.
- ispitanici sa nižim vrednostima FEV1 ( $\leq 30\%$ ), 6MTH ( $\leq 300$ m), sat O<sub>2</sub> ( $\leq 90\%$ ) imaće manji procenat pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.
- ispitanici sa većim vrednostima „CAT“ ( $\geq 10$ ), mMRC ( $\geq 2$ ), BODE ( $\geq 3$ ) imaće manji procenat pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.
- ispitanici sa težim stadijumom bolesti, po kombinovanom sistemu (stadijumi sa više simptoma B i D), imaće manji procenat pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.

## **4. MATERIJAL I METODE RADA**

---

Urađena je retrospektivno-prospektivna studija, koja je uključila 500 pacijenata sa HOBP, svih stadijuma I-IV, u stabilnoj fazi bolesti, koji su u toku dvogodišnjeg perioda odradili kompletan program ambulantne respiratorne rehabilitacije. Program je sproveden u Poliklinici za plućne bolesti, Instituta za plućne bolesti Vojvodine.

### **4.1 Kriterijumi za uključivanje u studiju**

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su:

- a) pacijenti starosti preko 40 godina, sa dijagnozom HOBP, u stabilnoj fazi bolesti;
- b) pacijenti kod kojih nije bilo kontraindikacija za sprovođenje 6 minutnog testa hoda, prema smernici za izvođenje testa;
- c) pacijenti kod kojih nisu postojale teže muskuloskeletne bolesti i deformiteti.

### **4.2 Procena kombinovanog stepena težine HOBP**

Procena težine HOBP, prema reviziji GOLD-a iz 2011.g., radi se po novom kombinovanom ABCD sistemu. Ovaj novi sistem klasifikacije težine bolesti u obzir je uzimao pored do sada jedinog parametra FEV1, još i pojavu simptoma bolesti i rizik od egzacerbacija (broj egzacerbacija u prethodnoj godini).

Procena simptoma bolesti, njihove težine i uticaja na svakodnevni život rađena je pomoću dva upitnika: CAT (COPD Assessment TEST) i mMRC (modified Medical Council Research scale) upitnika.

- CAT upitnik sastoji se od 8 pitanja i meri uticaj HOBP na zdravstveno stanje i svakodnevni život pacijenta. On nam pruža informacije i o kvalitetu, i o kvantitetu respiratornih simptoma. Vrednosti CAT upitnika kreću se 0-40, a u kombinovanoj proceni stepena težine bolesti kao granična vrednost se uzima

$\geq 10$ . Vrednosti preko 10 ukazuju na postojanje većeg broja simptoma kod pacijenta.

- mMRC upitnik predstavlja ocenu dispnoje u odnosu na fizičku aktivnost, odnosno toleranciju napora. Njene vrednosti se kreću od 0-4, gde ocena 0 podrazumeva odsustvo dispnoje ili prisustvo samo pri najtežim fizičkim aktivnostima, a ocena 4 podrazumeva dispnoju zbog koje pacijent ne može da napusti kuću. U kombinovanoj proceni stepena težine bolesti kao granična vrednost se uzima  $\geq 2$ . Ova skala dobro korelira sa drugim parametrima zdravstvenog stanja i daje procenu budućeg smrtnog ishoda.

Procena rizika od egzacerbacija: ova procena može da se vrši na dva načina:

- na osnovu pojedinačne istorije egzacerbacija kod pacijenta. Podaci koji govore o  $\geq 2$  egzacerbacija u prethodnoj godini pokazatelji su visokog rizika za buduće egzacerbacije.
- na osnovu spirometrijskih vrednosti  $FEV_1$ . Vrednosti  $FEV_1 \leq 50\%$  postbronhodilatatornih predviđenih vrednosti, ukazuju na visok rizik od budućih egzacerbacija

Ukoliko postoji raskorak između ova dva parametra procene rizika od egzacerbacija, treba se koristiti podatak koji nosi veći rizik od budućih egzacerbacija.

Procena težine bolesti na osnovu spirometrijskih vrednosti  $FEV_1$  (postbronhodilatatornih) takođe se koristi u kombinovanoj proceni stepena težine bolesti. Podela je napravljena prema GOLD-ovim kriterijumima, gde pacijenti koji pripadaju I i II stadijumu po GOLD-u čine jednu grupu tj. grupu manjeg rizika i manje težine bolesti, a pacijenti u III i IV stadijumu čine grupu visokog rizika i većeg stepena težine bolesti. Merenje  $FEV_1$  vršeno je na aparatu "Master Scope PC" (spirometar, proizvođač JAEGER).

Na osnovu sva ova četiri parametra vrši se klasifikacija pacijenata po novom ABCD sistemu.

#### mMRC skala



mMRC 0: Dispnea pri napornom vežbanju (0 poena)

mMRC 1: Dispnea pri hodu uzbrdo (0 poena)

mMRC 2: Dispnea pri hodu po ravnom, nephodan je odmor da bi došao do daha (1 poena)

mMRC 3: Mora stati nakon šetnje 100m ili nekoliko minuta hoda (2 poena)

mMRC 4: Ne može da napusti kuću, nedostatak vazduha pri presvlačenju odeće (3 poena)

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	X	2	3	4	5	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 стезање у грудима	0	1	2	3	4	5	Осећам јако стезање 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	
								<b>УКУПАН РЕЗУЛТАТ</b>

COPD Assessment Test и логотип CAT заштитни су знакови групе компанија GlaxoSmithKline.  
© 2009 GlaxoSmithKline. Сва права задржана.

## 2. Procena stepena opstrukcije

Kod pacijenata sa  $FEV_1/FVC < 0.70$ :

**GOLD 1: Blaga**  $FEV_1 \geq 80\%$  pred.

**GOLD 2: Umerena**  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  pred.

**GOLD 3: Teška**  $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  pred.

**GOLD 4: Veoma teška**  $FEV_1 < 30\%$  pred.

*\*Bazirano na postbronhodilatatornim vrednostima  $FEV_1$*

Pacijent	Karakteristika	Spirometrijska klasifikacija	Broj egzacerbacija godišnje	mMRC	CAT
A	Nizak rizik Manje simptoma	GOLD 1-2	$\leq 1$	0-1	$< 10$
B	Nizak rizik Više simptoma	GOLD 1-2	$\leq 1$	$\geq 2$	$\geq 10$
C	Visok rizik Manje simptoma	GOLD 3-4	$\geq 2$	0-1	$< 10$
D	Visok rizik Više simptoma	GOLD 3-4	$\geq 2$	$\geq 2$	$\geq 10$

### 4.3 Anamneza

Podaci o pacijentu bazirali su se na pušačkim navikama i ranijim bolestima.

Bilo je beleženo: godine pušačkog staža, broj popušanih cigareta dnevno. Na osnovu ovih podataka izračunavala se paklo/godina ( pack/years) po odgovarajućoj formuli:

$$\text{godine pušenja} \times \text{broj cigareta dnevno} / 20$$

Podaci iz anamneze koji su još beleženi jesu pridružene bolesti. Ovi podaci su uzimani iz ranijih istorija bolesti, prateće medicinske dokumentacije i na osnovu farmakološke terapije koje je pacijent koristio u trenutku pregleda. Beležena je dužina trajanja HOBP, kao i prisustvo drugih bolesti: kardiomiopatije, ishemijske bolesti srca, hipertenzija, TBC pluća, bronhiektazija, Ca pluća, dijabetesa, osteoporoze, depresije.

### 4.4 6-minutni test hoda

6MTH je praktičan i jednostavan test, koji prema smernicama Američkog torakalnog udruženja (ATS guidelines for six minutes walking test, 2002.g.), po kojima se i izvodi, zahteva hodnik (trasu) određene dužine (20-50m). Dužina koridora treba da bude obeležena na svaka 3 m. Tačka okretanja treba da bude označena sa kupom (kao što su narandžasta ili žuta saobraćajna kupa) . Polazna linija, koja označava početak i druga koja označava kraj, trebalo bi da bude označena na podu korišćenjem lepljive trake svetlih boja. Ovaj test meri rastojanje koje pacijent predje po ravnoj, tvrdoj površini u periodu od 6 minuta (6MTH), i to samodiktirajućim-tempom, ali najbržim koji može da primeni. Zaustavljanje tokom testa je dozvoljeno, pacijent može da se nasloni na zid ili stolicu, ali ne sme da sedne. jer oni sami biraju svoj intenzitet hoda i dozvoljeno je da se zaustave tokom trajanja testa.

Priprema pacijenta je od velikog značaja i odnosi se prvenstveno na to da:

- Mora nositi udobnu odeću, i odgovarajuće cipele za hodanje;
- Pacijenti bi trebalo da koristi svoja uobičajena pomagala za hodanje tokom testa ukoliko ih poseduje (štap, hodalica, itd.);
- Uobičajenu medicinsku terapiju ne treba prekidati;

- Lagani obrok pre testa, barem sat vremena;
- Pacijent ne bi trebalo da se energično kreće i zamara 2 sata pre početka testa.

Pacijent pre testa treba da se odmori sedeći u stolici, koja se nalazi u blizini početne pozicije, najmanje 10 minuta pre početka testa. Tokom ovog perioda, proverava se da li postoje neke kontraindikacije, meri se puls i krvni pritisak i pulsna oksimetrija SpO<sub>2</sub>. Pacijent pre testa ocenjuje svoj stepen dispnoje po Borgovoj skali. Nakon završenog testa sve ova merenja se ponavljaju i zapisuju. Pacijent ponovo ocenjuje stepen dispnoje po Borgovoj skali.

Sve vreme izvođenja testa pacijent je pod nadzorom, i nakon svakog minuta se ohrabruje tačno utvrđenim rečenicama, prema smernicama ATS.

Instrukcije bolesniku tokom svakog minuta hoda:

Prvi minut : "*Preostalo je pet minuta. Dajte sve od sebe*".

Drugi minut: "*Preostalo je četiri minuta. Da li ste dobro? Samo tako nastavite*".

Treći minut: "*Na pola ste puta. Preostalo je tri minuta. Dajte sve od sebe*".

Četvrti minut: "*Preostalo je dva minuta. Dobro vam ide. Samo tako nastavite*".

Peti minut: "*Preostao je minut, dajte sve od sebe*".

Šesti minut: "*Zaustavite se i stanite tu gde se nalazite. Kraj testa !*"

Apsolutne kontraindikacije za izvodjenje 6MTH uključuju sledeće:

- Nestabilna angina pectoris tokom prethodnog meseca i/ili infarkt miokarda u toku prethodnog meseca

Relativne kontraindikacije su: srčana frekvenca preko 120/min, sistolni krvni pritisak > od 180 mm Hg, dijastolni krvni pritisak >120 mm Hg.

**Modifikovana Borgova skala za procenu stepena dispnoje**

0 – bez gušenja

0,5-jedva primetna, vrlo, vrlo blaga

1- vrlo blaga

2- blaga

3- umerena

- 4- nešto teža
- 5- teška
- 6- vrlo teška
- 7- vrlo, vrlo teška
- 8- vrlo, vrlo, vrlo teška, submaksimalna
- 9- skoro maksimalna
- 10- maksimalna koja se može zamisliti

#### 4.5 Izračunavanje BMI i BODE indexa

Nakon urađenog 6MTH pacijentima se izračunava Body Mass Index (BMI) po formuli:

$$\text{BMI} = \text{TM (kg)} / \text{TV}^2(\text{m})$$

BMI < 18,5	Pothranjenost
BMI 18,5 – 24,9	Normalna uhranjenost
BMI 25 – 29,9	Prekomerna telesna masa(nije gojaznost)
BMI 30 – 34,9	Gojaznost umerenog stepena
BMI 35 – 39,9	Gojaznost teškog stepena
BMI > 40	Ekstremna gojaznost

**BODE** indeks je multidimenzijalni indeks koji u sebe inkorporira četiri parametra: **BMI**, **Opstrukciju** merenu preko  $\text{FEV}_1$ , **Dispnoju** merenu pomoću mMRC, kapacitet za vežbanje izražen preko vrednosti 6MTH (**Exercise capacity**) (početna slova svakog parametra, na engleskom jeziku daju naziv ovog indeksa).

**BODE index:****Post BD- FEV1 % Pred**

- $\geq 65\%$  (0 poena)
- 50-64% (1 poen)
- 36-49% (2 poena)
- $\leq 35\%$  (3 poena)

**6 Minute Walk Distance – šestominutni test hoda**

- $\geq 350$  m (0 poena)
- 250-349 m (1 poen)
- 150-249 m (2 poena)
- $\leq 149$  m (3 poena)

**MMRC Dispnea Skala**

- MMRC 0: Dispnea pri naprnom vežbanju (0 poena)
- MMRC 1: Dispnea pri hodu uzbrdo (0 poena)
- MMRC 2: Dispnea pri hodu po ravnom, nephodan je odmor da bi došao do daha (1 poen)
- MMRC 3: Mora stati nakon šetnje 100m ili nekoliko minuta hoda (2 poena)
- MMRC 4: Ne može da napusti kuću, nedostatak vazduha pri presvlačenju odeće (3 poena)

**Body Mass Index**

- $> 21$  (0 poena)
- $\leq 21$  (1 poen)

Dobijene vrednosti svakog parametra pojedinačno, bodujemo na osnovu ovog scoring sistema, i njihovim sabiranjem se utvrđuje ukupna vrednost BODE indeksa. Ukupne vrednosti BODE indeksa kreću se 0-10, više vrednosti, posebno  $\geq 7$  povećane su sa većim stepenom mortaliteta.

Svim pacijentima uzimani su podaci vezani za pušačke navike, kao i za pridružene bolesti, i sve je unošeno u njihovu istoriju bolesti.

Nakon toga pacijenti su uključivani u program respiratorne rehabilitacije.

#### **4.6 Program respiratorne rehabilitacije**

Program respiratorne rehabilitacije sastojao se iz dva dela. Prvi deo podrazumevao je primenu inhalatorne terapije i mere grudne fizioterapije, koje su podrazumevale posturalnu drenažu, perkusiju, vibromasažu. Ovaj deo sprovodi se obavezno pre fizičkog treninga. Inhalatorna aerosol terapija najčešće se aplikuje pomoću standardne inhaleta (jet-nebuliser, firme Drager) sa kontinuiranim pritiskom od 5kPa, koji se doprema iz centralnog bolničkog dovoda kiseonika i/ili mešanog vazduha. Pomoću ovih aparata mogu se primeniti bronhodilatatori i/ ili sekretolitici, u zavisnosti od simptoma svakog pojedinačnog pacijenta. Ovi medikamenti imaju ulogu da vlaže disajne puteve i smanje viskozitet sekreta što značajno olakšava ekspektoraciju. Najčešće primenjivana koncentracija leka je 0,5ml/2-3 ml 0,9%NaCl. Najčešće se izvode u sedećem položaju sa pravim leđima i nogama koje dodiruju pod, pri čemu bolesnik duboko udiše na nos i što duže izdiše vazduh. Trajanje inhalacije iznosi 10 minuta.

Nakon inhalatorne terapije pristupalo se posturalnoj drenaži, koja se obavljala prvo u sedećem položaju, za gornje reznjeve oba plućna krila, potom i u ležećem položaju na jednom, pa na drugom boku. Fizioterapeut je za vreme posturalne drenaže sprovodio perkusiju ( kratke udare šakom savijenom u kupu, na područje grudnog koša koje želi da se tretira), a nakon perkusije i vibromasažu uz pomoć aparata vibromasažera. Trajanje ovog dela tretmana bilo je maksimalno do 15 minuta.

Zatim je sledio drugi deo programa respiratorne rehabilitacije koji je podrazumevao fizički trening.



Fizički trening započinjao je masažom stopala u cilju stimulacije i relaksacije tačaka respiratornog sistema na stopalima, po principima refleksologije. Sprovodi se uz pomoć drvenih, okruglih palica, u trajanju do 5 minuta. Pacijenti sede na stolicama, stopala su bez obuće, postavljena na palice. Pod nadzorom i instrukcijama terapeuta vrše pomeranje stopala napred nazad. Nakon ovog uvodnog dela relaksacije, kreće se sa vežbama dijafragmalnog disanja. Vežbe se takođe sprovode u sedećem položaju, ispred ogledala. Tehnike dijafragmalnog disanja se sprovode pod instrukcijama i nadzorom fizioterapeuta, pacijent pomera abdominalni zid put napred u toku inspiracije, put nazad u toku ekspirijuma. Na taj način kontrolišu se i smanjuju pokreti gornjeg dela grudnog koša. Ove vežbe se mogu izvoditi u tri osnovna (ležeći, sedeći i stojeći) i čitav niz modifikovanih položaja. Jedna od tehnika disanja kojima se pacijenti takođe obučavaju u ovom program je i tehnika forsiranog ekspirijuma, to je način da se pomogne mobilizacija i eliminacija bronhijalnog sekreta. Izvodi se tako da pacijent izduvava vazduh na otvorena usta, ali da mu glotis ostane otvoren, što se utvrđuje sa temperaturom vazduha (topli vazduh je potvrda da je glotis otvoren). Disanje sa napučenim usnama je još jedna tehnika kojoj se pacijenti obučavaju tokom ovih vežbi. Ova tehnika ima za cilj da produži aktivnu respiraciju kroz poluotvorene usne, čime se sprečava kolaps malih disajnih puteva, čime se smanjuje respiratorna frekvencija i dispnoja. Ovaj deo tretmana traje od 10-15 minuta.

Nakon ovog dela prelazi se na deo koji uključuje vežbe snage i vežbe izdržljivosti. Vežbe snage sprovode se tokom prvih tri treninga, bez dodatnog opterećenja, pacijent vrši samo savlađivanje sile zemljine težine. Kreće se sa vežbama za gornje ekstremitete (rameni pojas), potom se nastavlja sa vežbama za donje ekstremitete (posebno mišići natkolenice). One se vrše u sedećem položaju na stolicama ili fitness loptama, ili u stojećem stavu. Svaka vežba tokom prvih pet dana sprovodi se u dve serije, sa 6 ponavljanja, da bi se tokom trajanja tretmana uz dodavanje opterećenja, povećavao i broj serija i broj ponavljanja. Maksimalan broj serija je četiri, maksimalan broj ponavljanja je 12. Opterećenje tokom vežbi se postepeno dodaje, prvo sa tegićima od pola kilograma, postepeno se povećava do 2 kg za ruke i 4 kg za noge. Pored tegića, opterećenje mišića radi se i "Thera-band" trakama, koje su različite boje u zavisnosti od veličine opterećenja. Ovaj deo treninga traje 15 minuta.

Potom sledi trening izdržljivosti. To je aerobni vid treninga, koji podrazumeva hodanje, penjanje uz steper, vožnju sobnog bicikla. Ovaj trening se sprovodio kao intervalni modalitet. Pacijenti su 1-2 minute vozili bicikli, penjali se na steper ili hodali po ravnom, pod submaksimalnim opterećenjem, zatim se u istom vremenskom periodu sprovodila pauza 1-2

minute, pa potom opet nastavljao trening. Počinjalo se sa dve serije ponavljanja, da bi se tokom trajanja programa respiratorne rehabilitacije taj broj povećavao do četiri. Submaksimalno opterećenje podrazumevalo je postizanje 60-85% od maksimalno dostigute radne, srčane frekvence, koja se izračunavala jednostavnom fomulom:  $220 - \text{broj godina pacijenta}$ . Ovaj deo treniga trajao je 15 minuta.

Program respiratorne rehabilitacije trajao je tri do pet nedelja, a podrazumevao je 15 obaveznih seansi tokom tog perioda.

Nakon završenog programa respiratorne rehabilitacije, pristupalo se ponovnom testiranju pacijenta: određivanje FEV<sub>1</sub>, 6 MTH, popunjavanje CAT i mMRC upitnika, izračunavanje BODE indeksa.

Na osnovu svih dobijenih rezultata, vršena je ponovna kategorizacija pacijenata po novoj, kombinovanoj proceni stepena težine bolesti, ABCD sistemu.

## 5. OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADÉ PODATAKA

---

Prilikom statističke obrade podataka, u radu su od metoda deskriptivne statistike našle primenu mere centralne tendencije i to aritmetička sredina; mere varijabiliteta i to standardna devijacija; kao i relativni brojevi.

Od metoda analitičke statistike u radu su korištene metode identifikacije empirijskih raspodela, metode za procenu značajnosti razlike i to: u zavisnosti od tipa raspodele podataka t-test za nezavisne ili zavisne uzorke, Mann-Whitney U test, Wilcoxon-ov test ekvivalentnih parova,  $\chi^2$  test i analiza varijanse za parametarske i neparametarske podatke. Za procenu značajnosti povezanosti ulaznih varijabli i ishoda, korištene su univarijantna, kao i multivarijantna logistička regresiona analiza.

Razlike za koje je  $p$  vrednost bila  $< 0,05$  uzete su kao statistički značajne. Za statističku obradu podataka korišćen je program *SPPS 21 for Windows* (SPPS Inc., Chicago, IL). Podaci su prikazani tabelarno i grafički, uz odgovarajući tekstualni komentar.

## 6. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 6.1 Opšti podaci

U studiju je uključeno 500 ispitanika, od kojih je 258 (51.6%) osoba bilo muškog pola, dok je 242 (48,4%) osobe bilo ženskog pola. U studiji je bilo i 273 (54.6%) ispitanika starijih od 65 godina, a prosečna starost ispitanika iznosila je  $64.89 \pm 9.02$  godine. Prosečan BMI iznosio je  $25.86 \pm 4.25$  kg/m<sup>2</sup>, dok je prosečan pack/years iznosio  $42.09 \pm 24.52$ .

U našoj studiji prosečna dužina trajanja bolesti iznosila je  $7.35 \pm 6.03$  godine, dok je kod 147 (29.4%) ispitanika bolest trajala  $\geq 10$  godina, a 206 (41.2%) ispitanika je imalo dve ili više egzacerbacija u protekloj godini (tabela br. 1).

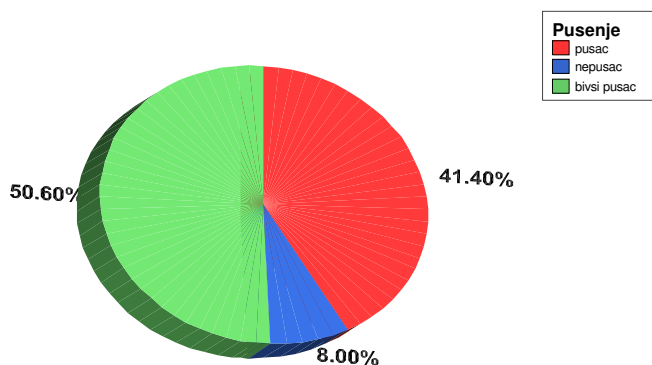
**Tabela 1.** Deskriptivni parametri pacijenata ukupno i prema ishodu respiratorne rehabilitacije

Varijable	Ukupno	Ishod respiratorne rehabilitacije		p
		Uspešan	Neuspešan	
<b>Pol m</b> (N, %)	258 (51.6)	231 (89.5%)	221 (91.3%)	0.498
<b>Starost godine</b> (X $\pm$ SD)	64.89 $\pm$ 9.02	64.76 $\pm$ 9.04	66.10 $\pm$ 8.82	0.326
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b> (X $\pm$ SD)	25.86 $\pm$ 4.25	26.00 $\pm$ 4.26	24.59 $\pm$ 3.96	0.029
<b>Pack/years</b> (X $\pm$ SD)	42.09 $\pm$ 24.52	41.60 $\pm$ 24.81	46.73 $\pm$ 21.16	0.168
<b>Dužina trajanja bolesti godine</b> (medijana)	7.35 $\pm$ 6.03	6	3	0.103
<b>Broj egzacerbacija</b> (medijana)	1	1	1	0.523

### 6.1.1 Pušački status

Od 500 pacijenata uključenih u istraživanje, njih 460 (92%) su aktivni ili bivši pušači, dok svega 40 pacijenata (8%) pacijenata spada u grupu nepušača (grafikon br. 1). Prosečan pack/years iznosio je  $42.09 \pm 24.52$ . Broj pacijenata sa pack/years  $\geq 10$ , iznosio je 458 (91,6%).

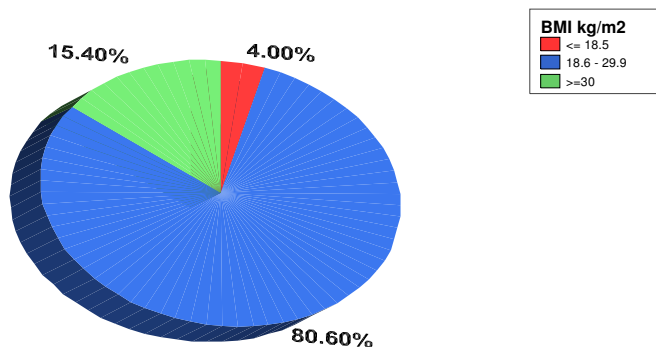
**Grafikon 1.** Distribucija pušačkog statusa ispitanika



### 6.1.2 Body Mass Index- BMI

Kao što smo napomenuli prosečan BMI iznosio je  $25.86 \pm 4.25$ , dok je najveći broj pacijenata, njih 403 (80,6%) bio u opsegu normalne uhranjenosti (BMI 18,5-24,9) i prekomerne telesne mase koja nije gojaznost (BMI 25-29,9). Indeks telesne mase  $\leq 18.5$  kg/m<sup>2</sup> imalo je 20 (4%), a indeks telesne mase  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> imalo je 77 ispitanika (15.4%) (grafikon br. 2).

**Grafikon 2.** Učestalost pojedinih kategorija indeksa telesne mase (BMI) ispitanika

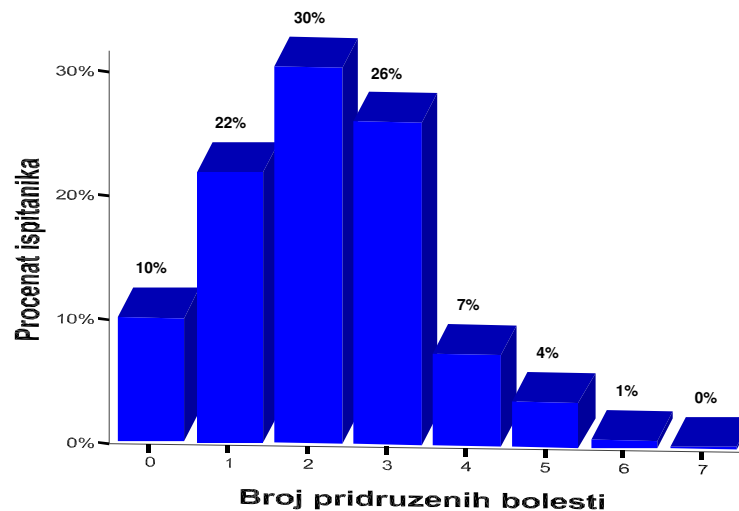


### 6.1.3 Pridružene bolesti

#### Broj pridruženih bolesti

Tri ili više pridruženih bolesti je registrovano kod 189 (37.8%) ispitanika. 50 ispitanika (10%) nije imalo ni jednu pridruženu bolest, dok je najveći broj pridruženih bolesti-7, imao samo jedan pacijent (grafikon br. 3).

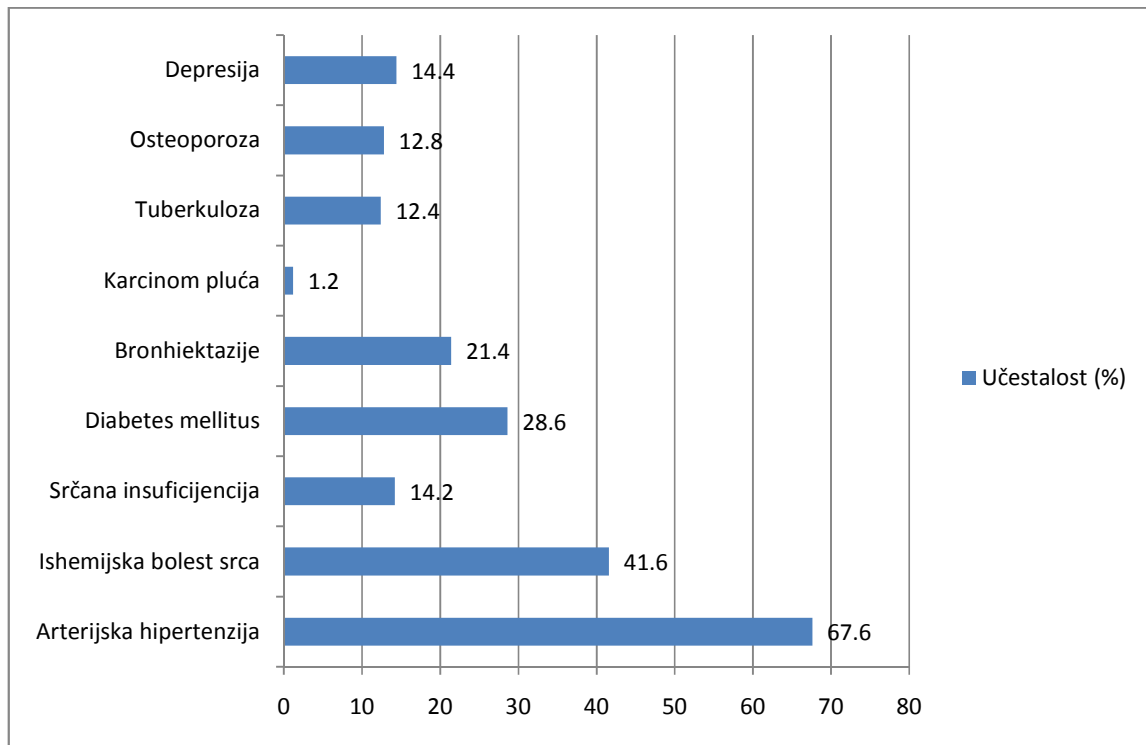
**Grafikon 3.** Učestalost broja pridruženih bolesti ispitanika



#### Distribucija pridruženih bolesti

Najčešća pridružena bolest bila je arterijska hipertenzija i to kod 338 (67.6%) ispitanika, potom slede ishemijska bolest srca kod 208 (41,6%) ispitanika i dijabetes melitus kod 143 (28,6%) osobe.

Najređa pridružena bolest bila je karcinom pluća, koja je dijagnostikovana kod samo 6 (1,2%) ispitanika ( grafikon br. 4).

**Grafikon 4.** Učestalost komorbiditeta ispitanika

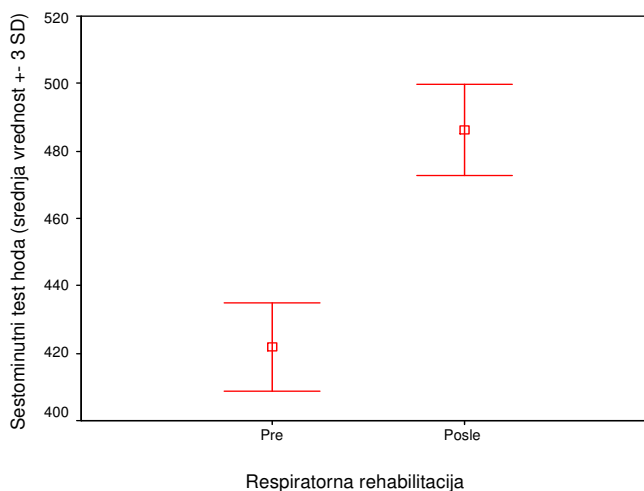
## 6.2 Objektivni parametri pre i nakon respiratorne rehabilitacije

### 6.2.1 6-minutni test hoda

Srednja vrednost pređene distance tokom šestominutnog testa hoda pre respiratorne rehabilitacije iznosila je  $421.76 \pm 97.75$ , a nakon respiratorne rehabilitacije prosečno se povećala za  $64.44 \pm 35.07$ , što jasno ukazuje na statistički značajno poboljšanje prosečnih vrednosti 6 minutnog testa hoda nakon programa respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.01$ ).

Povećanje distance tokom šestominutnog testa hoda  $> 54\text{m}$  (što se u literaturi navodi kao statistički značajno povećanje), ostvarilo je 314 (62.8%) ispitanika (grafikon br. 5).

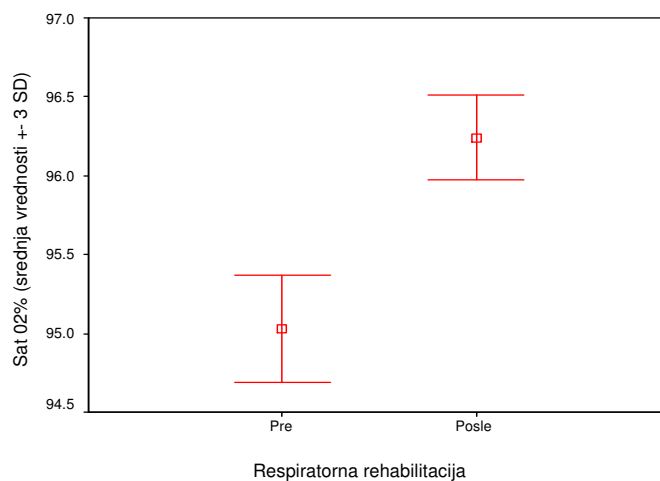
**Grafikon 5.** Srednja vrednost šestominutnog testa hoda pre i nakon respiratorne rehabilitacije



### 6.2.2 Saturacija hemoglobina kiseonikom-satO<sub>2</sub>

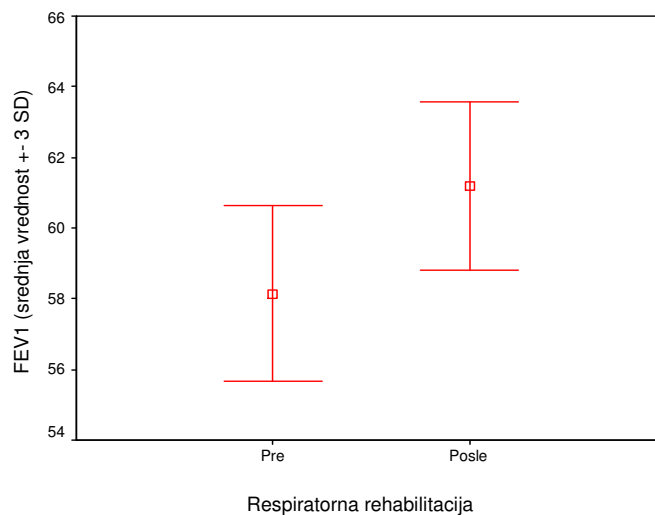
Srednja vrednost saturacije hemoglobina kiseonikom pre respiratorne rehabilitacije iznosila je  $95.03 \pm 2.52$ , a nakon respiratorne rehabilitacije prosečno se povećala za  $1.21 \pm 1.57$  što predstavlja statistički značajno poboljšanje ( $p < 0.01$ ) (grafikon br. 6).



**Grafikon 6.** Srednja vrednost saturacije hemoglobina kiseonikom pre i nakon respiratorne rehabilitacije

### 6.2.3 Vrednosti FEV<sub>1</sub>

Srednja vrednost FEV<sub>1</sub> pre respiratorne rehabilitacije iznosila je 58.15±18.53, dok se nakon programa respiratorne rehabilitacije ona prosečno povećala za 3.05±2.84, što predstavlja takođe statistički značajno poboljšanje ( $p < 0.01$ ) (grafikon br. 7).

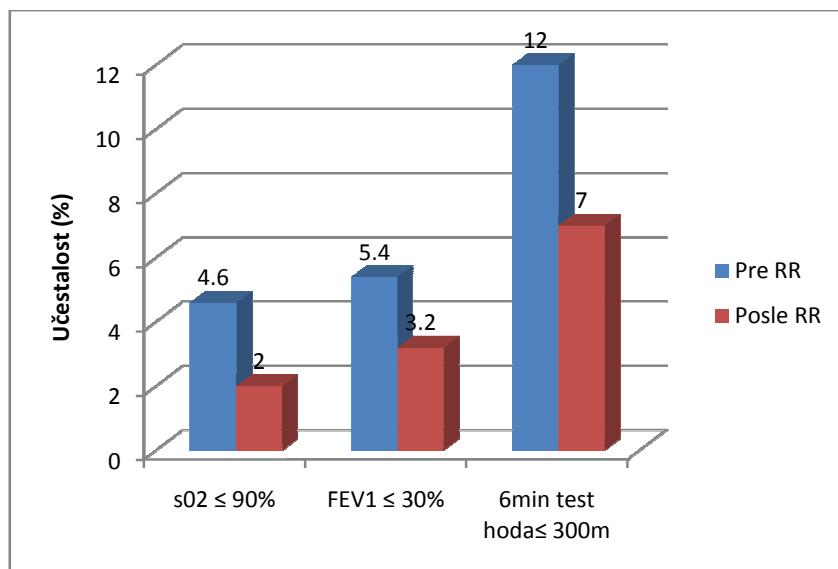
**Grafikon 7.** Srednja vrednost FEV<sub>1</sub> pre i nakon respiratorne rehabilitacije

Kada smo ove objektivne parametre posmatrali sa određenim graničnim (cut-off) vrednostima, koje smo koristili i kao riziko faktore u odnosu na ishod respiratorne rehabilitacije:  $\text{satO}_2 \leq 90\%$ ,  $6\text{MTH} \leq 300\text{m}$ ,  $\text{FEV}_1 \leq 30\%$ , pre i nakon programa respiratorne rehabilitacije, dobili smo sledeće rezultate.

Šestominutni test hoda  $\leq 300\text{m}$  na početku studije zabeležen je kod 60 (12%) ispitanika. Saturaciju hemoglobina kiseonikom  $< 90\%$  imalo je 23 ispitanika (4.6%), dok je  $\text{FEV1} \leq 30\%$  pre započinjanja programa respiratorne rehabilitacije imalo 27 (5,4%) ispitanika.

Nakon respiratorne rehabilitacije postoji statistički visoko značajno manje ispitanika sa vrednošću  $\text{satO}_2 \leq 90\%$  u odnosu na početak studije (23 vs 10;  $p=0.024$ ), kao i statistički značajno manje ispitanika sa vrednošću šestominutnog testa hoda  $\leq 300\text{m}$  u odnosu na početak studije (60 vs 35;  $p=0.010$ ). Nema statistički značajne razlike razlike u učestalosti ispitanika sa vrednošću  $\text{FEV1} \leq 30\%$  pre u odnosu na početak studije (27 vs 16;  $p=0.093$ )

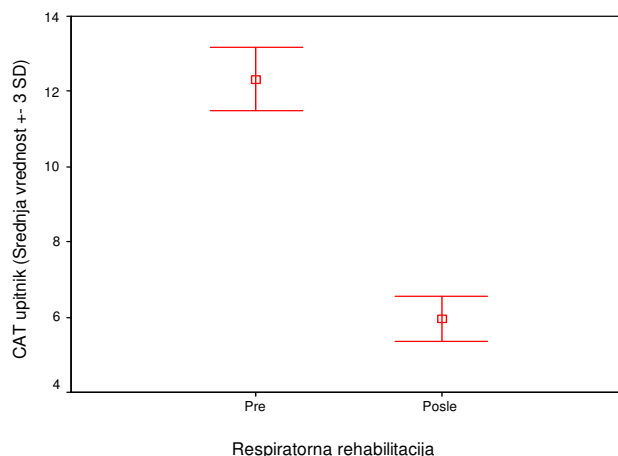
**Grafikon 8.** Učestalost saturacije hemoglobina kiseonikom  $\leq 90\%$ ,  $\text{FEV1} \leq 30\%$  i šestominutnog testa hoda  $\leq 300\text{m}$  pre i nakon respiratorne rehabilitacije (RR-respiratorna rehabilitacija)



## 6.3 Subjektivni parametri pre i nakon respiratorne rehabilitacije

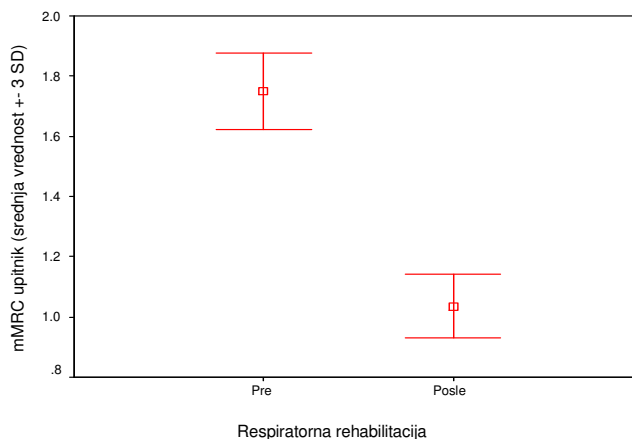
### 6.3.1 „CAT“ upitnik

Srednja vrednost CAT upitnika pre respiratorne rehabilitacije iznosila je  $12.32 \pm 6.38$ , a nakon respiratorne rehabilitacije se smanjila za prosečno  $6.37 \pm 3.11$  što predstavlja statistički značajno poboljšanje ( $p < 0.01$ ). Smanjenje CAT upitnika za 5 poena (koliko smo odredili da je jedan od parametara za ocenjivanje uspeha respiratorne rehabilitacije) ostvarilo je 345 (69%) ispitanika (grafikon br. 9).

**Grafikon 9.** Srednja vrednost rezultata CAT upitnika pre i nakon respiratorne rehabilitacije

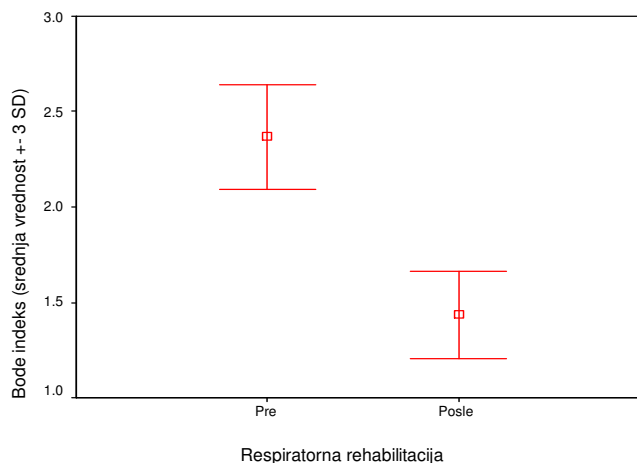
### 6.3.2 „mMRC“ upitnik

Srednja vrednost mMRC skale pre respiratorne rehabilitacije iznosila je  $1.75 \pm 0.93$ , a nakon respiratorne rehabilitacije se smanjila za prosečno  $0.71 \pm 0.56$ , što takođe predstavlja statistički značajno poboljšanje ( $p < 0.01$ ). Smanjenje na mMRC skali za 1 poen (koliko smo odredili da je jedan od parametara za ocenjivanje uspeha respiratorne rehabilitacije) ostvarilo je 329 (65.8%) ispitanika (grafikon br. 10).

**Grafikon 10.** Srednja vrednost rezultata mMRC upitnika pre i nakon respiratorne rehabilitacije

### 6.3.3 BODE indeks

Srednja vrednost BODE indeksa pre respiratorne rehabilitacije iznosila je  $2.37 \pm 2.05$ , a nakon respiratorne rehabilitacije se smanjila za prosečno  $0.93 \pm 0.95$  ( $p < 0.01$ ). Smanjenje BODE indeksa za 1 poen (koliko smo odredili da je jedan od parametara za ocenjivanje uspeha respiratorne rehabilitacije) ostvarilo je 345 (69%) ispitanika (grafikon br. 11).

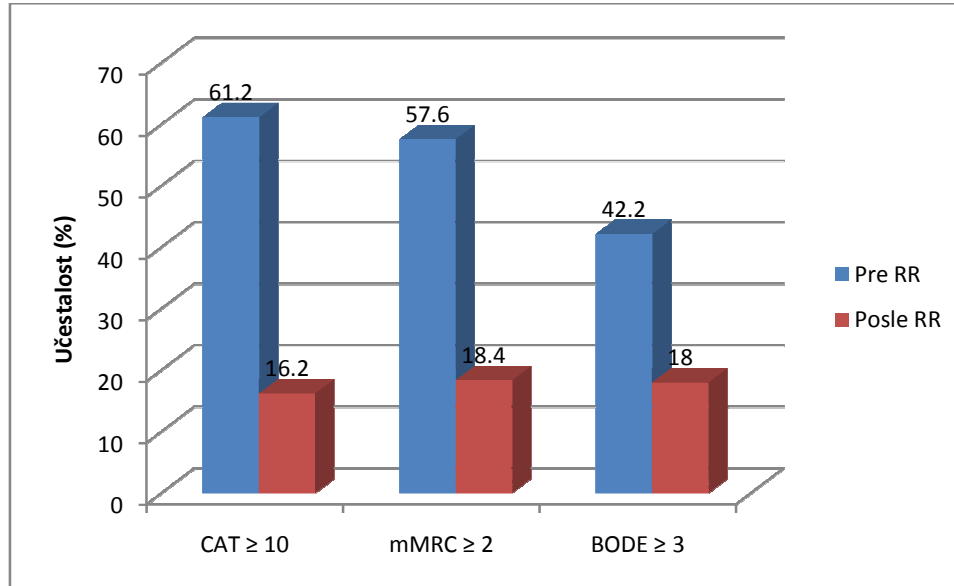
**Grafikon 11.** Srednja vrednost rezultata BODE indeksa pre i nakon respiratorne rehabilitacije

Kada smo ove subjektivne parametre posmatrali u odnosu na predložene granične (cut-off) vrednosti: CAT upitnika  $\geq 10$ , mMRC upitnika  $\geq 2$ , BODE indeksa  $\geq 3$ ; pre i nakon respiratorne rehabilitacije, dobili smo sledeće rezultate.

Inicijalno, više vrednosti upitnika CAT  $\geq 10$  zabeležene su kod 306 (61.2%), mMRC  $\geq 2$  kod 288 (57.6%), a BODE indeks  $\geq 3$  zabeležen je kod 211 (42.2%) ispitanika.

Nakon respiratorne rehabilitacije postoji statistički visoko značajno manje ispitanika sa vrednošću CAT upitnika  $\geq 10$  u odnosu na početak studije (306 vs 81;  $p < 0.001$ ), kao i statistički visoko značajno manje ispitanika sa vrednošću mMRC upitnika  $\geq 2$  u odnosu na početak studije (288 vs 92;  $p < 0.001$ ). Takođe je utvrđeno i statistički visoko značajno manje ispitanika sa vrednošću BODE indeksa  $\geq 3$  u odnosu na početak studije (211 vs 90;  $p < 0.001$ ) (grafikon br. 12).

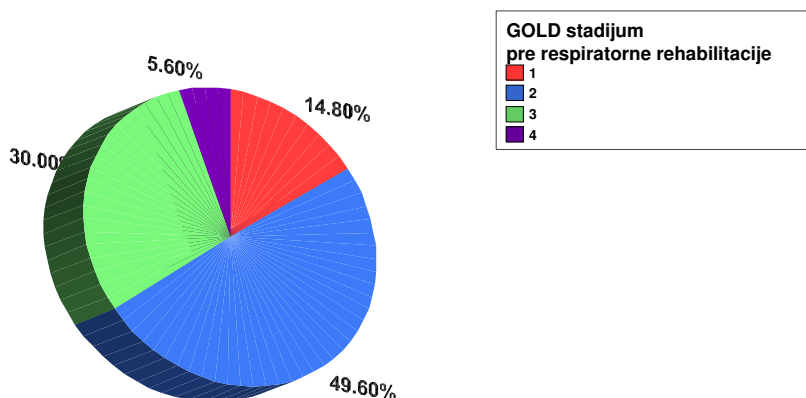
**Grafikon 12.** Učestalost graničnih vrednosti CAT, mMRC i BODE upitnika pre i nakon respiratorne rehabilitacije (RR-respiratorna rehabilitacija)



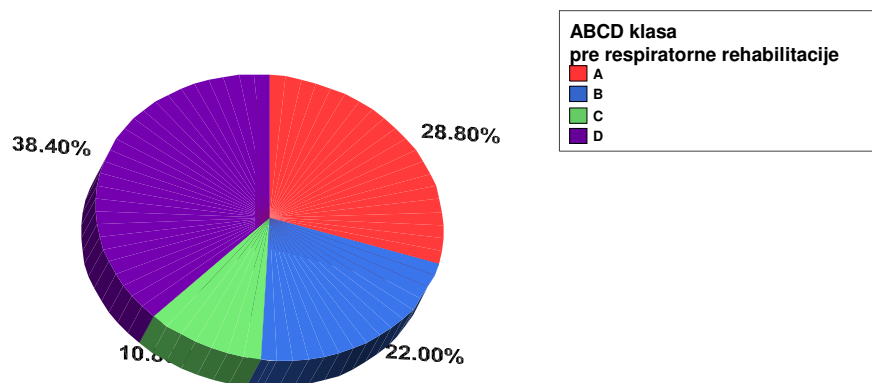
## 6.4 „GOLD“ i „ABCD“ stadijumi bolesti pre i nakon respiratorne rehabilitacije

### 6.4.1 Distribucija stadijuma pre respiratorne rehabilitacije

Najveći broj ispitanika se na početku studije nalazio u drugom stadijumu bolesti 248 (49.6%) po „GOLD“-u, dok ih je najmanje bilo u četvrtom stadijumu 28 (5,6%) (grafikon br. 13).

**Grafikon 13.** Distribucija GOLD stadijuma ispitanika pre respiratorne rehabilitacije

Kada smo posmatrali kombinovanu procenu težine bolesti najveći broj ispitanika, čak njih 192 (38.4%) bilo u „D“ stadijumu bolesti, a najmanje u „C“ stadijumu bolesti, njih 54 (10,8%) (grafikon br 14).

**Grafikon 14.** Distribucija ABCD stadijuma kod ispitanika pre respiratorne rehabilitacije:

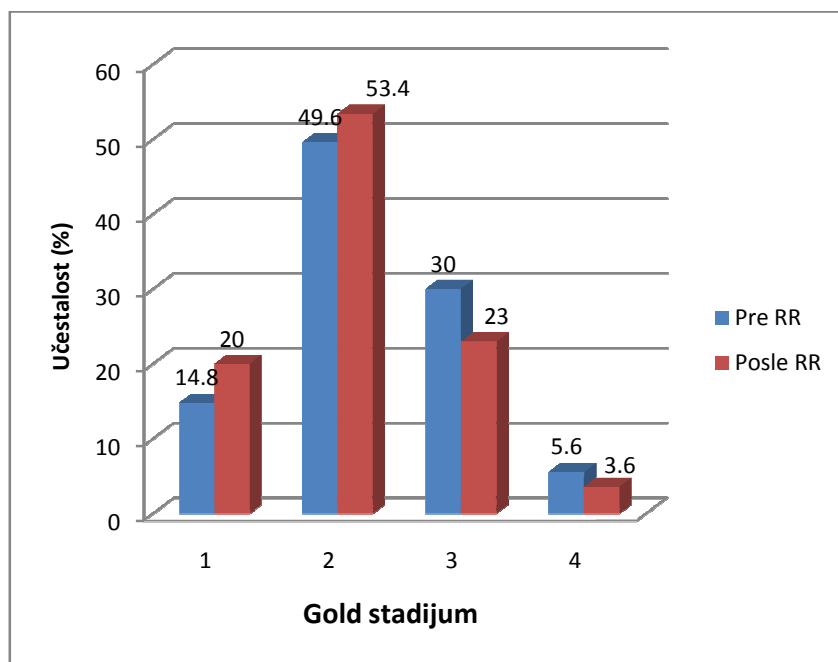
#### 6.4.2 Učestalost stadijuma „GOLD“ i „ABCD“ nakon respiratorne rehabilitacije

Nakon programa respiratorne rehabilitacije, došlo je do značajnijih promena u distribuciji pacijenata unutar “GOLD” stadijuma. Utvrđeno je postojanje visoko statistički

značajne razlike u učestalosti pojedinačnih GOLD stadijuma bolesti pre i posle respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.01$ ).

Nakon respiratorne rehabilitacije postoji statistički značajno više ispitanika u 1. GOLD stadijumu u odnosu na početak studije (74 vs 100;  $p = 0.049$ ), kao i statistički značajno manje ispitanika u 3. GOLD stadijumu (150 vs 115;  $p = 0.032$ ) u odnosu na početak studije (grafikon br. 15).

**Grafikon 15.** Učestalost GOLD stadijuma ispitanika pre i nakon respiratorne rehabilitacije (RR-respiratorna rehabilitacija)

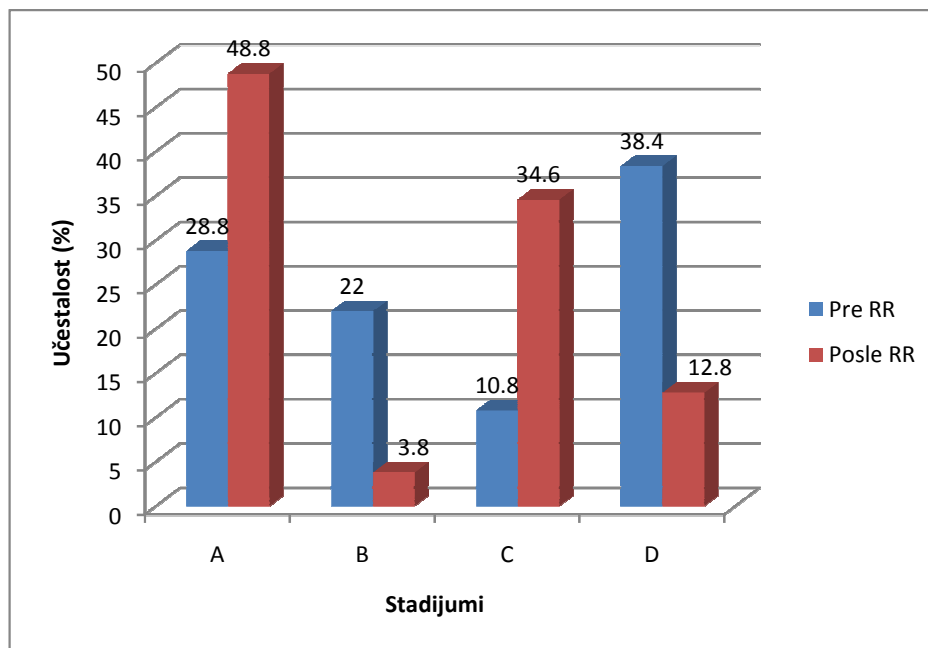


Kada je u pitanju distribucija pacijenata, u odnosu na kombinovanu procenu težine bolesti pre i nakon respiratorne rehabilitacije, takođe smo utvrdili značajne promene.

Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti pojedinačnih ABCD stadijuma bolesti pre i posle respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.01$ ). Nakon respiratorne rehabilitacije postoji statistički visoko značajno više ispitanika u A stadijumu bolesti u odnosu na početak studije (144 vs 244;  $p < 0.01$ ), kao i statistički visoko značajno više ispitanika u C stadijumu bolesti u odnosu na početak studije (54 vs 173;  $p < 0.01$ ).

Postoji statistički visoko značajno manje ispitanika u B stadijumu bolesti u odnosu na početak studije (110 vs 19;  $p < 0.01$ ), kao i statistički visoko značajno manje ispitanika u D stadijumu bolesti u odnosu na početak studije (192 vs 64  $p < 0.01$ ) (grafikon br.16).

**Grafikon 16.** Učestalost A, B, C i D stadijuma ispitanika pre i nakon respiratorne rehabilitacije (RR-respiratorna rehabilitacija)

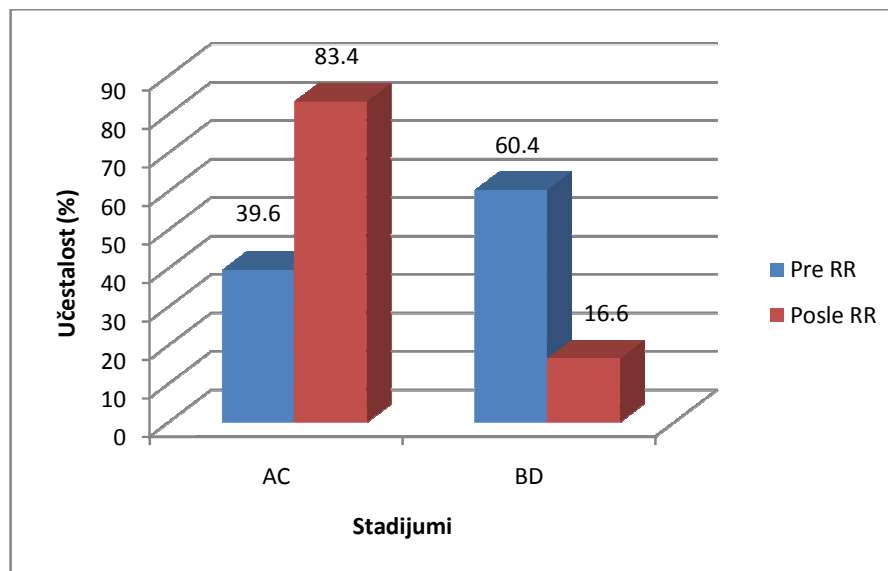


Rasčlanjivanjem „ABCD“ stadijuma na „lakše“ stadijume (A i C) i „teže“ (B i D stadijumi, sa puno simptoma) i njihovim poređenjem pre i nakon programa respiratorne rehabilitacije dobili smo sledeće rezultate.

Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti A i C u odnosu na B i D klasu bolesti pre i posle respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.01$ ). Nakon respiratorne rehabilitacije postoji statistički visoko značajno više ispitanika u A i C klasi bolesti (lakši stadijumi) u odnosu na početak studije (198 vs 417;  $p < 0.01$ ), kao i statistički visoko značajno manje ispitanika u B i D klasi bolesti u odnosu na početak studije (302 vs 83  $p < 0.01$ ) (grafikon br. 17).



**Grafikon 17.** Učestalost AC i BD grupe ispitanika pre i nakon respiratorne rehabilitacije (RR-respiratorna rehabilitacija)



## 6.5 Uspešnost respiratorne rehabilitacije

Kada je u pitanju uspešnost respiratorne rehabilitacije, naše istraživanje je utvrđivalo uticaj pojedinačnih faktora rizika na uspešan ishod respiratorne rehabilitacije (pol, godine života, dužina trajanja bolesti, broj egzacerbacija u prethodnoj godini, određene pridružene bolesti, FEV<sub>1</sub>, BMI, saO<sub>2</sub>, 6MTH, "CAT" i "mMRC" upitnik, BODE indeks).

Za neke od ovih parametara smo određivali i granične vrednosti, i onda utvrđivali i njihov uticaj na ishod respiratorne rehabilitacije. Uspeh respiratorne rehabilitacije kategorisan je sa pet ocena (odličan, vrlo dobar, dobar, zadovoljavajući, nezadovoljavajući). Pod uspešnim ishodom smo smatrali sve ocene izuzev "nezadovoljavajući".

Samo ocenjivanje uspeha rehabilitacije rađeno je na osnovu određenih parametara koji su posmatrani i kao faktori rizika (6 MTH, "CAT" upitnik, "mMRC" upitnik i BODE indeks).

Našim istraživanjem dobili smo sledeće rezultate. Nema statistički značajne razlike u učestalosti postignutog uspeha respiratorne rehabilitacije kod ispitanika u odnosu na pol i starost. Takođe, nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti postignutog uspeha ni kada je u pitanju uticaj starosti ispitanika < 65 godina u odnosu na ispitanike starosti ≥ 65 godina (208 (91.6%) vs 244 (89.4%); p>0.05), "pack/years" ≥ 10 godina u odnosu na ispitanike sa pušačkim stažom "pack/years" < 10 godina (412 (90.0%) vs. 40 (95.2%);

$p > 0.05$ ), dužinom trajanja bolesti  $\geq 10$  godina u odnosu na ispitanike sa dužinom trajanja bolesti  $< 10$  godina (137 (93.2%) vs. 315 (89.2%);  $p > 0.05$ ), kao i ispitanika sa dve ili više egzacerbacija tokom prethodne godine u odnosu na ispitanike sa manje od dve egzacerbacije tokom prethodne bolesti (185 (89.8%) vs. 267 (90.8%);  $p > 0.05$ ).

Ispitanici sa 3 i više pridruženih bolesti imaju statistički značajno manju učestalost pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike sa manje od 3 pridružene bolesti (163 (86.2%) vs. 289 (92.9%);  $p = 0.014$ ) ( tabela br. 2).

**Tabela 2.** Deskriptivni parametri pacijenata ukupno i prema ishodu respiratorne rehabilitacije

Varijable	Ukupno	Ishod respiratorne rehabilitacije		p
		Uspešan	Neuspešan	
Pol m (N, %)	258 (51.6)	231 (89.5%)	221 (91.3%)	0.498
Starost godine (X $\pm$ SD)	64.89 $\pm$ 9.02	64.76 $\pm$ 9.04	66.10 $\pm$ 8.82	0.326
BMI kg/m <sup>2</sup> (X $\pm$ SD)	25.86 $\pm$ 4.25	26.00 $\pm$ 4.26	24.59 $\pm$ 3.96	0.029
Aktivni pušači (N, %)	207 (41.4)	182 (87.9)	25 (12.1)	0.231
Bivši pušači (N, %)	253 (50.6)	232 (91.7)	21 (8.3)	0.351
Pack/years (X $\pm$ SD)	42.09 $\pm$ 24.52	41.60 $\pm$ 24.81	46.73 $\pm$ 21.16	0.168
Dužina trajanja bolesti godine (medijana)	7.35 $\pm$ 6.03	6	3	0.103
Pridružene bolesti (N, %)	451 (90.2)	404 (89.6)	47 (10.4)	0.059
Broj pridruženih bolesti (medijana)	2	2	3	0.010
Arterijska hipertenzija (N, %)	338 (67.6)	302 (89.3)	36 (10.7)	0.257
Broj egzacerbacija (medijana)	1	1	1	0.523
Ishemijska bolest srca (N, %)	208 (41.6)	184 (88.5)	24 (11.5)	0.214
Srčana insuficijencija (N, %)	71 (14.2)	59 (83.1)	12 (16.9)	0.024
Osteoporoza (N, %)	64 (12.8)	56 (87.5)	8 (12.5)	0.399
Depresija (N, %)	72 (14.4)	62 (86.1)	10 (13.9)	0.182
Diabetes mellitus (N, %)	143 (28.6)	128 (89.5)	15 (10.5)	0.669
Bronhiektazije (N, %)	107 (21.4)	95 (88.8)	12 (11.2)	0.522

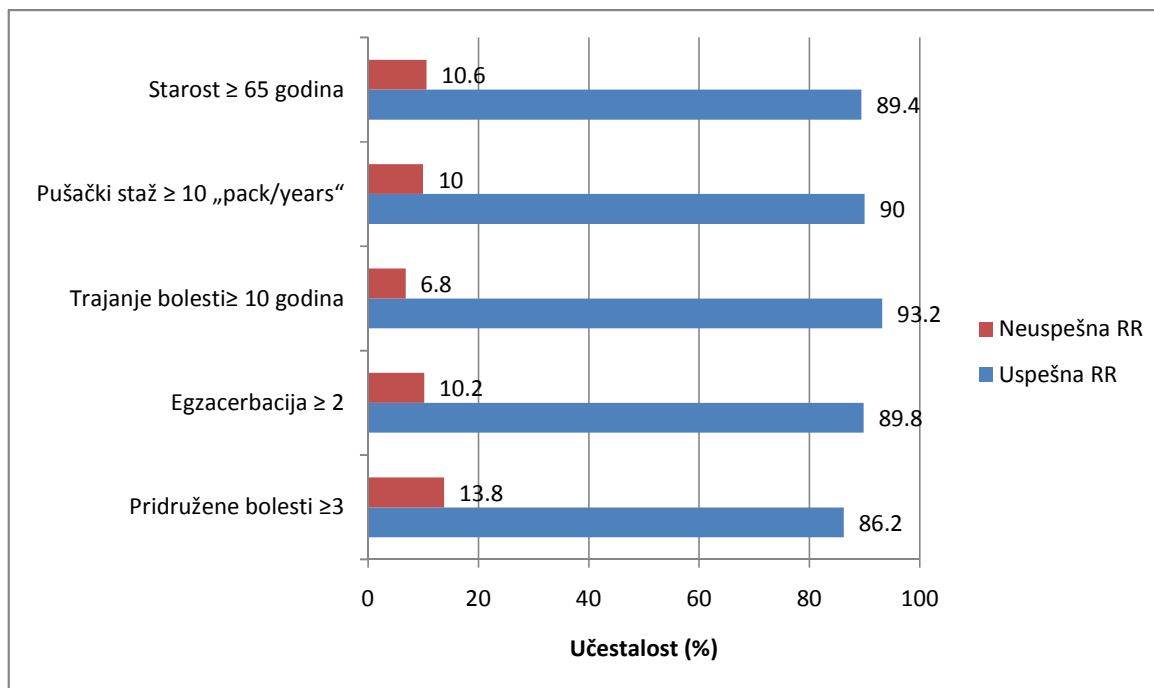
Varijable	Ukupno	Ishod respiratorne rehabilitacije		p
		Uspešan	Neuspešan	
Kacinom pluća (N, %)	6 (1.2)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.554
Tuberkuloza (N, %)	62 (12.4)	55 (88.7)	7 (11.3)	0.629
sO <sub>2</sub> % (X±SD)	95.03 (2.52)	94.95±2.52	95.77±2.41	0.012
FEV1 % (X±SD)	58.15	57.99±18.44	59.60±19.54	0.618
Šestominutni test hoda (X±SD)	421.76±97.75	422.71±97.14	412.81±103.96	0.562
CAT upitnik (X±SD)	12.32±6.38	12.54±6.24	10.29±7.33	0.006
mMRC upitnik (X±SD)	1.75±0.939	1.78±0.91	1.50±1.15	0.014
BODE indeks (X±SD)	2.37±2.05	2.37±2.02	2.38±2.30	0.709
A i C stadijum (N, %)	198 (39.6)	167 (84.3)	31 (15.7)	0.00019
B i D stadijum (N, %)	302 (60.4)	285 (94.4)	17 (5.6)	

### 6.5.1 Uticaj starosti, pušačkog staža, dužine trajanja bolesti, broja egzacerbacija i broja pridruženih bolesti

U našem daljem istraživanju, nije utvrđena statistički značajna korelacija pola, starosti, "pack/years", dužine trajanja bolesti i broja egzacerbacija tokom prethodne godine sa ishodom respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ).

Postoji statistički značajna negativna korelacija između većeg broja pridruženih bolesti i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p = 0.008$ ), kao i tri i više pridruženih bolesti i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p = 0.014$ ) (grafikon br. 18).

**Grafikon 18.** Učestalost uspešnosti respiratorne rehabilitacije prema starosti ispitanika, dužini pušačkog staža, trajanju bolesti, broju egzacerbacija i pridruženim bolestima (RR-respiratorna rehabilitacija)



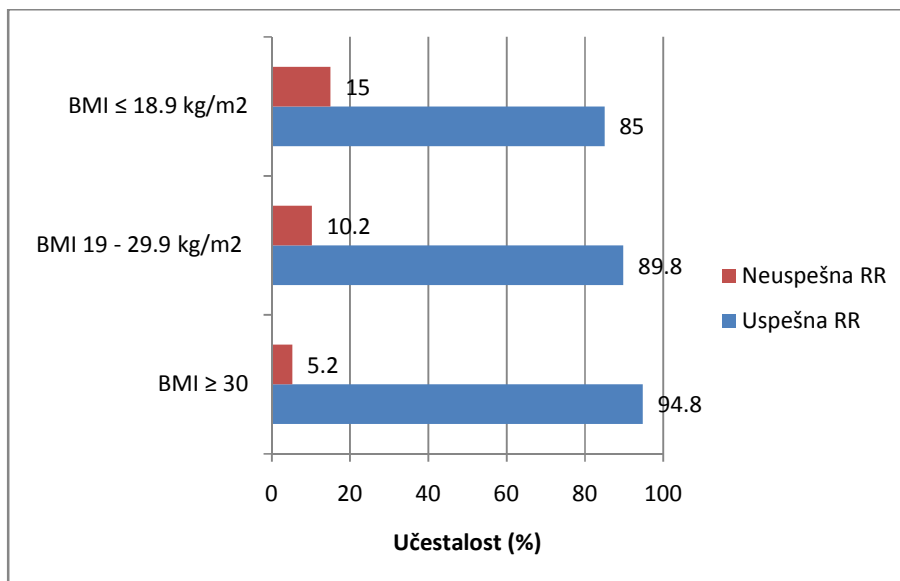
### 6.5.2 Uticaj BMI

Kada je u pitanju ispitivanje uticaja BMI na ishod respiratorne rehabilitacije, napravili smo kategorije pothranjenih, normalno uhranjenih i prekomerno uhranjenih ali koji se ne vode kao gojaznost, i gojaznih. U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije kod ispitanika sa pojedinim kategorijama BMI ( $p > 0.05$ ).

Međutim ono što je utvrđeno jeste, postojanje trenda većeg procenta učestalosti pozitivnog ishoda kod osoba sa višim vrednostima BMI. Naime, kod ispitanika sa BMI  $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$  pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije ostvaren je kod 17 (85.0%) ispitanika, kod ispitanika sa BMI između  $18.6 \text{ kg/m}^2$  i  $29.9 \text{ kg/m}^2$  pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije ostvaren je kod 362 (89.8%), a kod ispitanika sa BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije ostvaren je kod 73 (94.8%).

Postoji granično statistički značajna pozitivna korelacija između većih vrednosti BMI i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p = 0.054$ ) (grafikon br. 19).

**Grafikon 19.** Učestalost uspešnosti respiratorne rehabilitacije prema kategorijama indeksa telesne mase (BMI) ispitanika (RR-respiratorna rehabilitacija)



### 6.5.3 Uticaj pridruženih bolesti

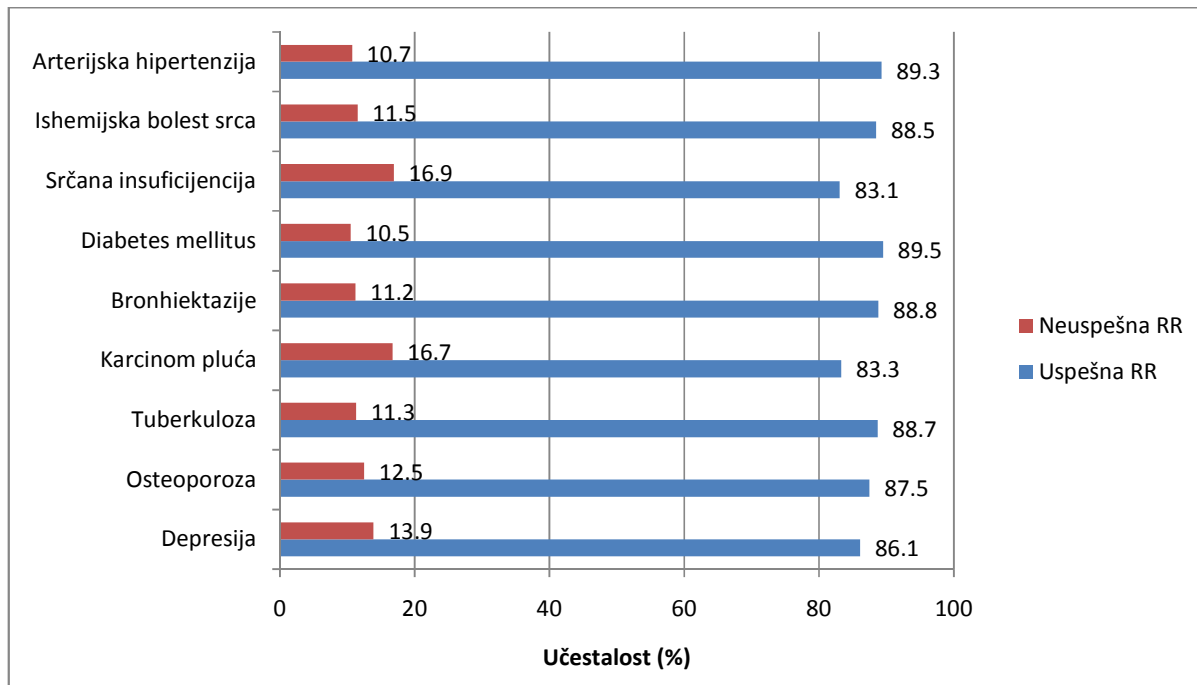
Ispitivanje uticaja pridruženih bolesti na ishod respiratorne rehabilitacije, pored broja pridruženih bolesti, utvrđivalo je i uticaj svake pojedinačne bolesti (srčana slabost, ishemijska bolest srca, arterijska hipertenzija, karcinom pluća, bronhiektazije, TBC pluća, osteoporoza, dijabetes, depresija).

U našem istraživanju utvrđeno je da ispitanici sa srčanom slabošću imaju statistički značajno manju učestalost pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike bez srčane slabosti (59 (83.1%) vs. 393 (91.6%);  $p=0.024$ ). Nema statistički značajne razlike u učestalosti pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije kod ispitanika sa ishemijskom bolešću srca (184 (88.5%) vs. 268 (91.8%);  $p>0.05$ ), arterijskom hipertenzijom (302 (89.3%) vs. 149 (92.5%);  $p>0.05$ ), diabetes mellitusom (128 (89.5%) vs. 324 (90.8%);  $p>0.05$ ), tuberkulozom pluća (55 (88.7%) vs. 397 (90.6%);  $p=0.024$ ), karcinomom pluća (5 (83.3%) vs. 447 (90.5%);  $p>0.05$ ), bronhiektazijama (95 (88.8%) vs. 357 (90.8%);  $p>0.05$ ), osteoporozom (56 (87.5%) vs. 396 (90.8%);  $p>0.05$ ) i depresijom (62 (86.1%) vs. 390 (91.1%);  $p>0.05$ ) u odnosu na pacijente koji nemaju ove komorbiditete.

Postoji statistički značajna negativna korelacija između srčane slabosti i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p=0.024$ ), dok nema statistički značajne povezanosti ostalih

ispitivanih komorbiditeta sa pozitivnim ishodom respiratorne rehabilitacije ( $p>0.05$ ) (grafikon br 20).

**Grafikon 20.** Učestalost uspešnosti respiratorne rehabilitacije po komorbiditetima (RR- respiratorna rehabilitacija)



#### 6.5.4 Uticaj $FEV_1 \leq 30\%$ , $satO_2 \leq 90\%$ , $6MTH \leq 300m$

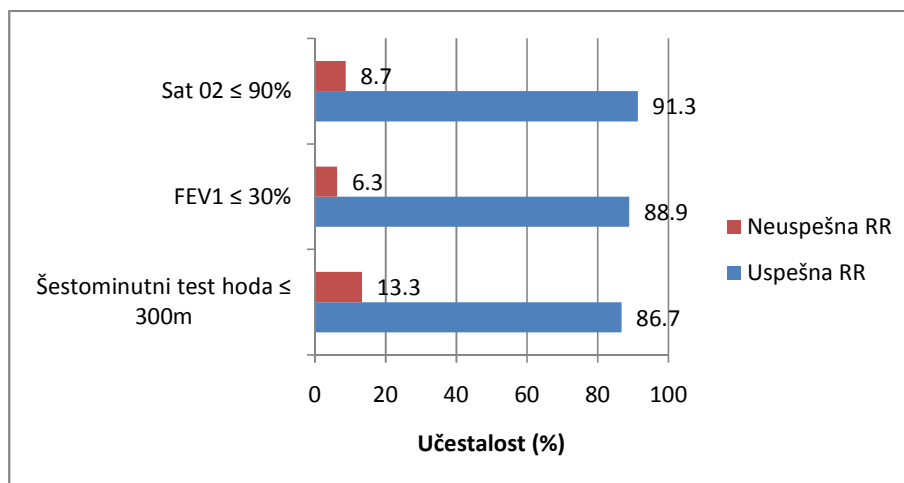
Utvrđivanje uticaja određenih objektivnih parametara na ishod respiratorne rehabilitacije, podrazumevalo je i utvrđivanje graničnih vrednosti. Posmatranjem ovako određenih vrednosti, u našem istraživanju dobili smo sledeće rezultate.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije kod ispitanika sa vrednošću saturacije hemoglobina kiseonikom  $\leq 90\%$  u odnosu na ispitanike sa vrednošću saturacije hemoglobina kiseonikom  $> 90\%$  (21 (91.3%) vs. 431 (90.4%);  $p>0.05$ ), kao i ispitanika sa vrednošću  $FEV_1 \leq 30\%$  u odnosu na ispitanike sa  $FEV_1 > 30\%$  (24 (88.9%) vs. 428 (90.5%);  $p>0.05$ ) i ispitanika sa vrednošću šestominutnog testa hoda  $\leq 300m$  u odnosu na ispitanike sa vrednošću šestominutnog testa hoda  $> 300m$  (52 (86.7%) vs. 400 (90.9%);  $p>0.05$ ).

Međutim utvrđivanjem korelacija ovih faktora rizika sa ishodom respiratorne rehabilitacije, utvrđeno je da postoji statistički značajna negativna korelacija između saturacije hemoglobina kiseonikom i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p=0.032$ ).

Nema statistički značajne korelacije FEV<sub>1</sub> i distance pređene tokom šestominutnog testa hoda sa ishodom respiratorne rehabilitacije ( $p>0.05$ ) (grafikon br. 21).

**Grafikon 21.** Učestalost uspešnosti respiratorne rehabilitacije prema rezultatima saturacije kiseonika, FEV<sub>1</sub> i šestominutnog testa hoda (RR-respiratorna rehabilitacija)



### 6.5.5 Uticaj inicijalnih vrednosti CAT $\geq 10$ , mMRC $\geq 2$ , BODE $\geq 3$ na ishod respiratorne rehabilitacije

U našem radu, istraživanje uticaja subjektivnih parametara na ishod respiratorne rehabilitacije, takođe je bilo praćno, prethodnim određivanjem graničnih vrednosti.

Ono što smo utvrdili jeste da ispitanici sa vrednošću CAT upitnika  $< 10$  imaju statistički značajno manju učestalost pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike sa vrednošću CAT upitnika  $\geq 10$  (163 (84.0%) vs. 289 (94.4%);  $p<0.001$ ).

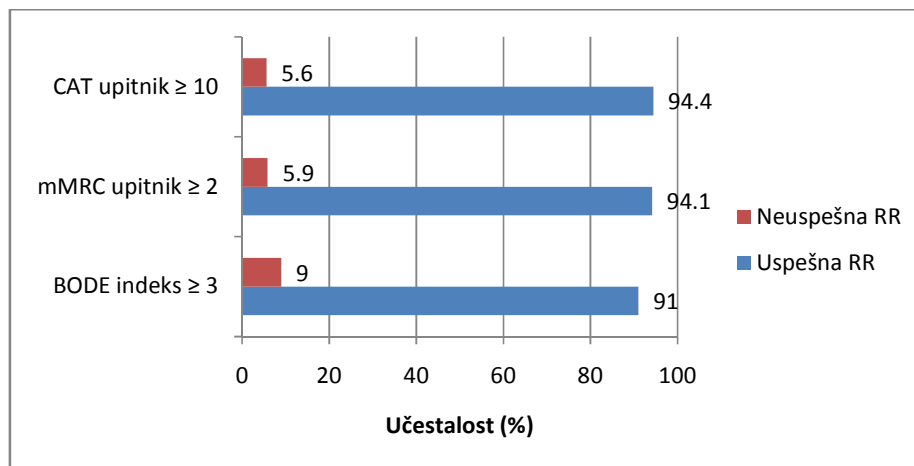
Takođe smo utvrdili i da ispitanici sa vrednošću mMRC upitnika 0-1 imaju statistički značajno manju učestalost pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike sa vrednošću mMRC upitnika  $\geq 2$  (181 (85.4%) vs. 271 (94.1%);  $p=0.001$ ).

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u učestalosti pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije kod ispitanika sa vrednošću BODE indeksa  $< 3$  u odnosu na ispitanike sa vrednošću BODE indeksa  $\geq 3$  (260 (90.0%) vs. 192 (91.0%);  $p>0.05$ ).

Daljim utvrđivanjem korelacije ovih parametara nađeno je postojanje statistički značajne pozitivna korelacija između vrednosti CAT upitnika ( $p=0.006$ ) i mMRC skale ( $p=0.014$ ) na početku studije i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.

Nije utvrđena statistički značajna korelacija vrednosti BODE indeksa na početku studije i ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p>0.05$ ) (grafikon br. 22).

**Grafikon 22.** Učestalost uspešnosti respiratorne rehabilitacije rezultatima CAT, mMRC i BODE upitnika (RR-respiratorna rehabilitacija)



### 6.5.6 Uticaj inicijalnog “GOLD” stadijuma na ishod respiratorne rehabilitacije

U našem istraživanju pokušali smo da utvrdimo i da li inicijalni stadijumi po GOLD-u imaju uticaja na ishod respiratorne rehabilitacije.

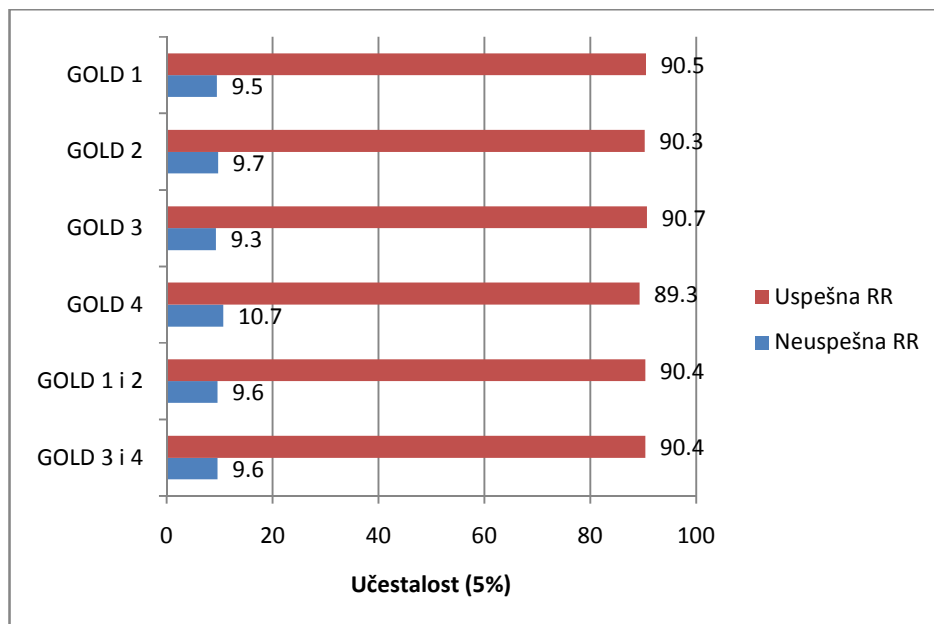
Ono što je dobijeno u rezultatima pokazalo je da ne postoji statistički značajna korelacija između “GOLD” stadijuma bolesti na početku studije i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ). Nema statistički značajne korelacije između ABCD stadijuma bolesti na početku studije i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ).

Takođe, nismo utvrdili ni postojanje statistički značajne razlike u učestalosti pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ispitanika u pojedinim GOLD stadijumima ( $p > 0.05$ ). Daljim ispitivanjem, podelili smo GOLD stadijume na “lakše” (1. i 2. stadijum) i “teže” (3. i 4. stadijum) i posmatrali ih zajedno u odnosu na te kategorije, ali ni u tom slučaju nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u učestalosti pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ).

Naime 67 (90.5%) ispitanika sa GOLD 1 stadijumom, 224 (90.3%) ispitanika sa GOLD 2 stadijumom, 136 (90.7%) ispitanika sa GOLD 3 stadijumom i 25 (89.3%) ispitanika sa GOLD 4 stadijumom je postiglo pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije. Potpuno isti procenat ispitanika u 1. i 2. stadijumu je imalo uspešnu respiratornu rehabilitaciju kao i ispitanika u 3. i 4. stadijumu bolesti (291 (90.4%) vs 161 (90.4%)) (grafikon br. 23).



**Grafikon 23.** Učestalost uspešnosti respiratorne rehabilitacije prema GOLD stadijumu ispitanika (RR-respiratorna rehabilitacija)



### 6.5.7 Uticaj inicijalnog „ABCD“ stadijuma na ishod respiratorne rehabilitacije

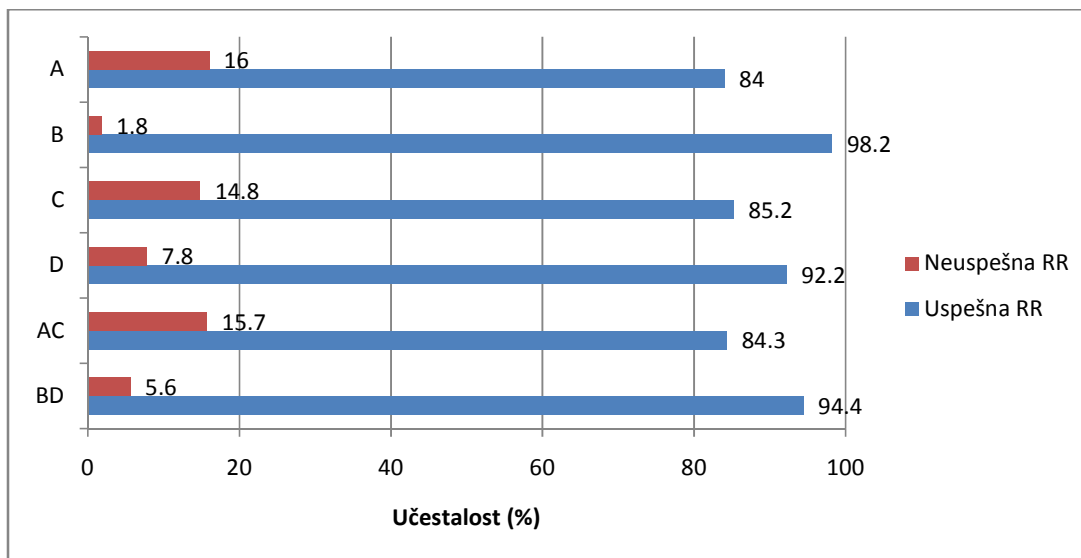
Nakon utvrđivanja stadijuma pacijenata na početku programa respiratorne rehabilitacije, potom utvrđivanja distribucije pacijenata po stadijumima, pokušali smo da utvrdimo id a li inicijalni stadijumi po kombinovanom sistemu težine bolesti imaju uticaja na ishod respiratorne rehabilitacije.

Naše istraživanje je pokazalo da nema statistički značajne korelacije između ABCD stadijuma bolesti na početku studije i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ).

Kada je u pitanju kombinovana procena težine bolesti, statistički značajno više pozitivnih ishoda respiratorne rehabilitacije imaju pacijenti u B (108 (98.2%)) ( $p < 0.01$ ) i D stadijumu (177(92.2%)) ( $p = 0.019$ ) u odnosu na A stadijum bolesti (121 (84.0%)), kao i B (108 (98.2%)) u odnosu na C (46 (85.2%)) ( $p = 0.001$ ) i D stadijum bolesti (177(92.2%)) ( $p = 0.03$ ).

Ispitanici koji su se inicijalno nalazili u B i D stadijumima (teži stadijumi bolesti) imaju veću učestalost pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike koji su na početku studije pripadali A i C stadijumu bolesti (lakši stadijumi bolesti) (285 (94.4%) vs. 167 (84.3%);  $p < 0.001$ ) (grafikon br. 24).

**Grafikon 24.** Učestalost uspešnosti respiratorne rehabilitacije prema ABCD grupama ispitanika (RR-respiratorna rehabilitacija)



### 6.5.8 Krajnji ishod programa respiratorne rehabilitacije

Utvrđivanje ishoda respiratorne rehabilitacije vršeno je na osnovu četiri parametra ( $FEV_1$ , 6MTH, mMRC i CAT), koji su istovremeno bili i faktori rizika. Unapred su utvrđene kategorije uspeha, ukupno ih je bilo pet, a sve na osnovu poboljšanja napred pomenutih parametara (unapred je utvrđeno šta se podrazumeva poboljšanjem svakog pojedinačnog parametra).

Kategorije uspeha bile su: odličan (poboljšana sva četiri parametra), vrlo dobar (poboljšana tri parametra), dobar (poboljšana dva parametra), zadovoljavajući (poboljšan jedan parametar), i nezadovoljavajući (bez poboljšanja i jednog parametra).

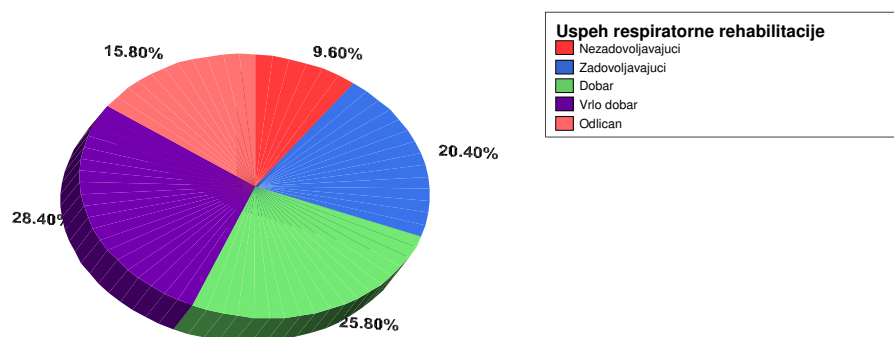
Kategorije odličan, vrlo dobar, dobar i zadovoljavajući smatrani su uspešnim ishodom respiratorne rehabilitacije.

Od 500 pacijenata uključenih u studiju, čak 452 (90,4%) ispitanika su ostvarila uspešan ishod respiratorne rehabilitacije, dok je svega 48 (9,6%) ispitanika bilo bez poboljšanja i jednog ispitivanog parametra.

Unutar uspešnih ishoda respiratorne rehabilitacije, najviše ispitanika 142 (28,4%) bilo je u kategoriji vrlo dobar, potom slede kategorije dobar sa 129 ispitanika (25,8%),

zadovoljavajući sa 102 ispitanika (20,4%), i na kraju kategorija odličan sa ukupno 79 (15,8%) ispitanika (grafikon br. 25).

**Grafikon 25.** Distribucija uspešnosti respiratorne rehabilitacije



### 6.5.9 Faktori rizika i kategorije uspeha respiratorne rehabilitacije

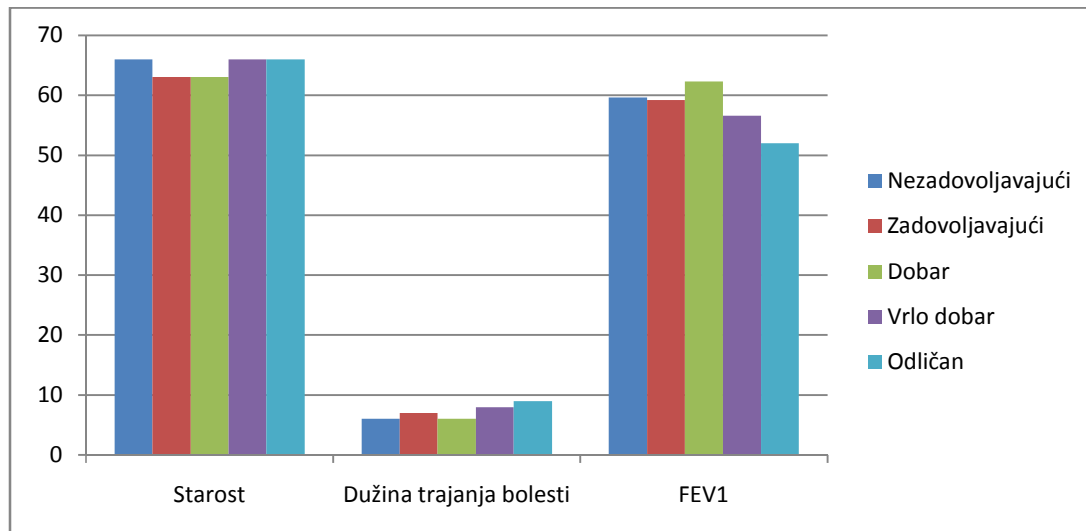
Posmatranjem uspeha respiratorne rehabilitacije po kategorijama i utvrđivanjem njihove povezanosti sa pojedinim faktorima rizika dobili smo sledeće rezultate.

Utvrđili smo postojanje statistički značajne razlike u srednjim vrednostima starosne dobi ( $p=0.016$ ), dužine trajanja bolesti ( $p<0.001$ ), šestominutnog testa hoda ( $p<0.001$ ) i FEV1 ( $p=0.002$ ), kao i granično statistički značajnu razliku u srednjoj vrednosti saturacije hemoglobina kiseonikom ( $p=0.054$ ) po kategorijama uspeha respiratorne rehabilitacije.

Nismo utvrdili statistički značajnu razliku u BMI i "pack/years" po kategorijama uspeha respiratorne rehabilitacije ( $p>0.05$ ).

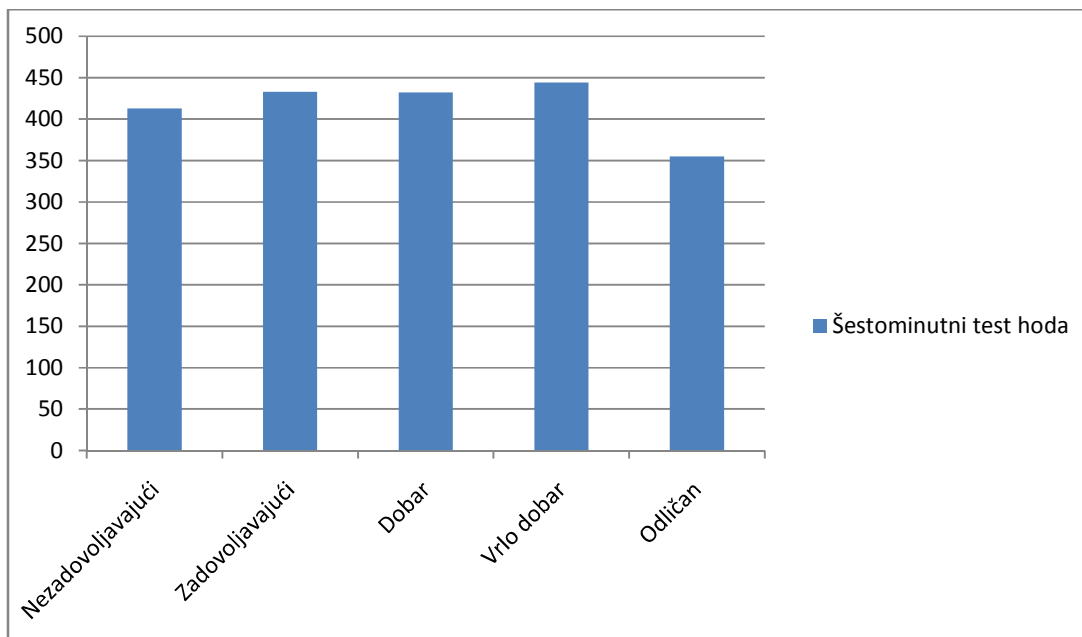
Kada je u pitanju starost pacijenata, utvrdili smo da su ispitanici koji su postigli odličan i vrlo dobar uspeh respiratorne rehabilitacije bili statistički značajno stariji u odnosu na ispitanike koji su postigli dobar uspeh ( $p=0.043$ ), i zadovoljavajući uspeh ( $p<0.01$ ) (grafikon br.26).

Posmatranjem dužine trajanja bolesti u odnosu na pojedinačne kategorije uspeha respiratorne rehabilitacije, utvrdili smo da su ispitanici koji su postigli odličan i vrlo dobar ishod respiratorne rehabilitacije imali statistički visoko značajno veću dužinu trajanja bolesti u odnosu na ispitanike koji su postigli zadovoljavajući i nezadovoljavajući ishod respiratorne rehabilitacije ( $p<0.01$ ) (grafikon br. 26).

**Grafikon 26.** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijam, prema varijablama na početku studije

Ispitivanjem objektivnih parametara 6MTH i  $FEV_1$  utvrdili smo da su ispitanici koji su postigli odličan ishod respiratorne rehabilitacije su imali statistički visoko značajno lošiji rezultat šestominutnog testa hoda na početku studije u odnosu na sve prethodne kategorije uspeha respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.01$ ) ( grafikon br. 27).

**Grafikon 27.** kategorije uspeha respiratorne rehabilitacije u odnosu na inicijalne vrednosti 6-minutnog testa hoda.



Slična situacija je i kada su u pitanju vrednosti FEV<sub>1</sub>. Naime, ispitanici koji su postigli odličan ishod respiratorne rehabilitacije su imali manji FEV<sub>1</sub> na početku studije u odnosu na ispitanike sa nezadovoljavajućim ishodom ( $p=0.024$ ) i zadovoljavajućim ( $p=0.010$ ) i dobrim uspehom respiratorne rehabilitacije ( $p<0.01$ ) (grafikon br. 26).

Kada smo neke od tih faktora rizika posmatrali kroz prizmu određenih, granično definisanih vrednosti, a u odnosu na kategorije uspeha respiratorne rehabilitacije, dobili smo sledeće rezultate.

Utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike u učestalosti ispitanika starosti  $\geq 65$  godina u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p=0.015$ ). Ispitanici starosti  $\geq 65$  godina češće postižu vrlo dobar 90 (66.2%) u odnosu na dobar 52 (43.3%) ( $p=0.008$ ) i zadovoljavajući uspeh u odnosu na ispitanike  $<65$  godina 52 (48.1%) ( $p=0.022$ ).

Kada smo kao faktor rizika u odnosu na kategorije ishoda respiratorne rehabilitacije posmatrali dužinu trajanja bolesti  $\geq 10$  godina, utvrdili smo postojanje visoko statistički značajne razlike u učestalosti ispitanika sa trajanjem bolesti  $\geq 10$  godina u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p=0.001$ ).

Naime, ispitanici sa trajanjem bolesti  $\geq 10$  godina češće postižu odličan 34 (77.3%) u odnosu na nezadovoljavajući uspeh u odnosu na ispitanike sa trajanjem bolesti  $< 10$  godina 45 (54.2%) ( $p=0.011$ ). Ispitanici sa trajanjem bolesti  $\geq 10$  godina češće postižu odličan 34 (56.7%) u odnosu na zadovoljavajući uspeh u odnosu na ispitanike sa trajanjem bolesti  $< 10$  godina 45 (37.2%) ( $p=0.013$ ). Ispitanici sa trajanjem bolesti  $\geq 10$  godina češće postižu odličan 34 (56.7%) u odnosu na dobar uspeh u odnosu na ispitanike sa trajanjem bolesti  $< 10$  godina 45 (30.4%) ( $p<0.001$ ).

Ispitivanjem uticaja broja egzacerbacija  $\geq 2$  tokom prethodnih godinu dana na pojedinačne kategorije ishoda respiratorne rehabilitacije, utvrdili smo postojanje visoko statistički značajne razlike u učestalosti ispitanika sa  $\geq 2$  egzacerbacije bolesti tokom prethodnih godinu dana u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p<0.001$ ).

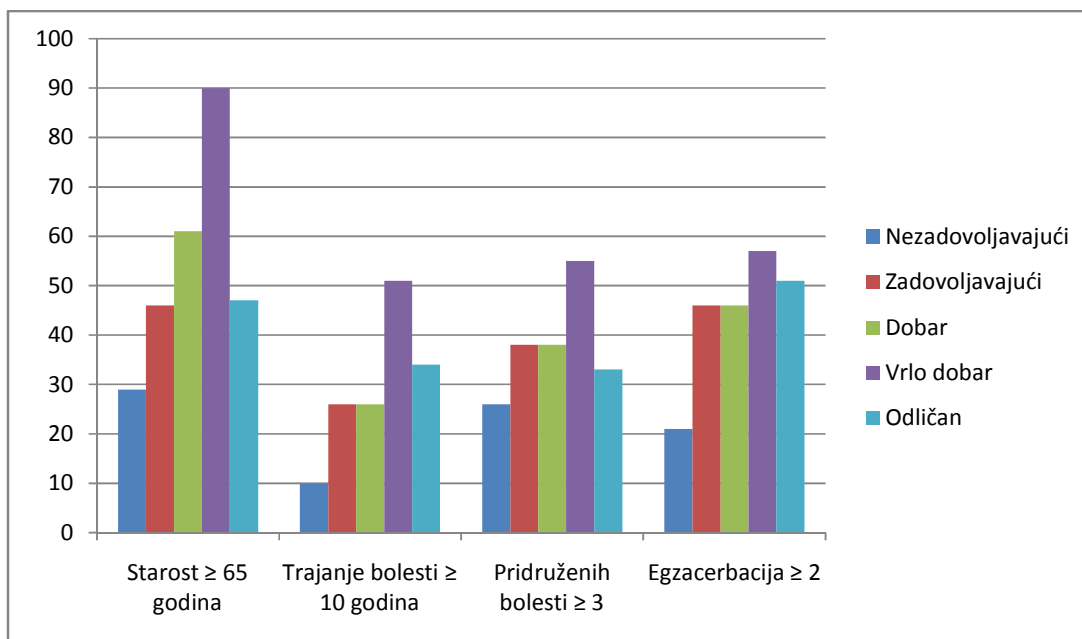
Ispitanici sa  $\geq 2$  egzacerbacije bolesti tokom prethodnih godinu dana češće postižu odličan 51 (70.8%), u odnosu na nezadovoljavajući uspeh, u odnosu na ispitanike sa 0-1 egzacerbacijom tokom prethodne godine 28 (50.9%) ( $p=0.022$ ). Ispitanici sa  $\geq 2$  egzacerbacije bolesti tokom prethodnih godinu dana češće postižu odličan 51 (62.2%) u odnosu na zadovoljavajući uspeh u odnosu na ispitanike sa manje egzacerbacija tokom prethodne godine 28 (28.3%) ( $p<0.001$ ). Ispitanici sa  $\geq 2$  egzacerbacije bolesti tokom prethodnih godinu dana češće postižu odličan 51 (52.6%) u odnosu na dobar uspeh u odnosu na ispitanike sa manje egzacerbacija tokom prethodne godine 28 (25.2%) ( $p<0.001$ ). Ispitanici sa  $\geq 2$  egzacerbacije bolesti tokom prethodnih godinu dana češće postižu odličan 51 (47.2%) u odnosu na vrlo dobar uspeh u odnosu na ispitanike sa manje egzacerbacija tokom prethodne godine 28 (24.8%) ( $p=0.001$ ).

Broj pridruženih bolesti kao faktor rizika u odnosu na kategorije ishoda respiratorne rehabilitacije pokazao je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti ispitanika sa  $\geq 3$  pridružene bolesti u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p=0.041$ ).

Naime, ispitanici sa  $\geq 3$  pridružene bolesti češće postižu nezadovoljavajući uspeh 26 (41.3%), dok ispitanici sa 0-2 pridružene bolesti češće postižu zadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije 65 (74.7%) ( $p=0.038$ ). Ispitanici sa 0-2 pridružene bolesti češće postižu dobar uspeh respiratorne rehabilitacije 91 (80.5%) u odnosu na nezadovoljavajući u odnosu na ispitanike sa  $\geq 3$  pridružene bolesti 38 (59.4%) ( $p=0.002$ ) (grafikon br. 28).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pušačkog staža  $\geq 10$  "pack/years" i u učestalosti pojedinih kategorija BMI u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ).

**Grafikon 28.** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijama, prema starosnoj dobi, trajanju bolesti, pridruženim bolestima, broju egzacerbacija.



Ispitivanjem svakog pojedinačnog komorbiditeta u odnosu na kategorije ishoda respiratorne rehabilitacije, utvrdili smo da jedino kod ispitanika sa srčanom slabošću postoji statistički značajna razlika u učestalosti ispitanika sa ovom bolešću, u postignutim pojedinih kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p=0.040$ ). Ispitanici sa srčanom slabosti češće postižu nezadovoljavajući 12 (54.5%), u odnosu na zadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije i u odnosu na ispitanike bez srčane slabosti 36 (28.1%) ( $p=0.014$ ). Ispitanici sa srčanom slabosti češće postižu nezadovoljavajući 12 (50.0%), u odnosu na dobar uspeh u odnosu na ispitanike bez srčane slabosti 117 (76.5%) ( $p=0.007$ ).

Nema statistički značajne razlike u učestalosti drugih ispitivanih komorbiditeta u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ) (tabela br.3).

**Tabela 3.** Uspešnost respiratorne rehabilitacije po kategorijama ishoda kod bolesnika sa komorbiditetima

	Uspeh respiratorne rehabilitacije									
	Nezadovoljavajuci		Zadovoljavajuci		Dobar		Vrlo dobar		Odlican	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Srcana slabost Da	12	16.9%	10	14.1%	12	16.9%	23	32.4%	14	19.7%
Ishemijska bole Da	24	11.5%	41	19.7%	54	26.0%	60	28.8%	29	13.9%
Diabetes melliti Da	15	10.5%	32	22.4%	44	30.8%	37	25.9%	15	10.5%
Arterijska hiper Da	36	10.7%	63	18.6%	82	24.3%	96	28.4%	61	18.0%
Osteoporoza Da	8	12.5%	13	20.3%	12	18.8%	21	32.8%	10	15.6%
TBC pluca Da	7	11.3%	10	16.1%	10	16.1%	21	33.9%	14	22.6%
Ca pluca Da	1	16.7%	1	16.7%	3	50.0%	1	16.7%	0	.0%
Bronhiektazije Da	12	11.2%	24	22.4%	23	21.5%	30	28.0%	18	16.8%
Depresija Da	10	13.9%	15	20.8%	15	20.8%	21	29.2%	11	15.3%

Posmatranjem objektivnih parametara (6MTH, satO<sub>2</sub>, FEV<sub>1</sub>) sa utvrđenim graničnim vrednostima, u odnosu na kategorije ishoda ustanovili smo, da nema statistički značajne razlike u učestalosti saturacije hemoglobina kiseonikom  $\leq 90\%$  i FEV<sub>1</sub>  $\leq 30\%$  u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p > 0.05$ ).

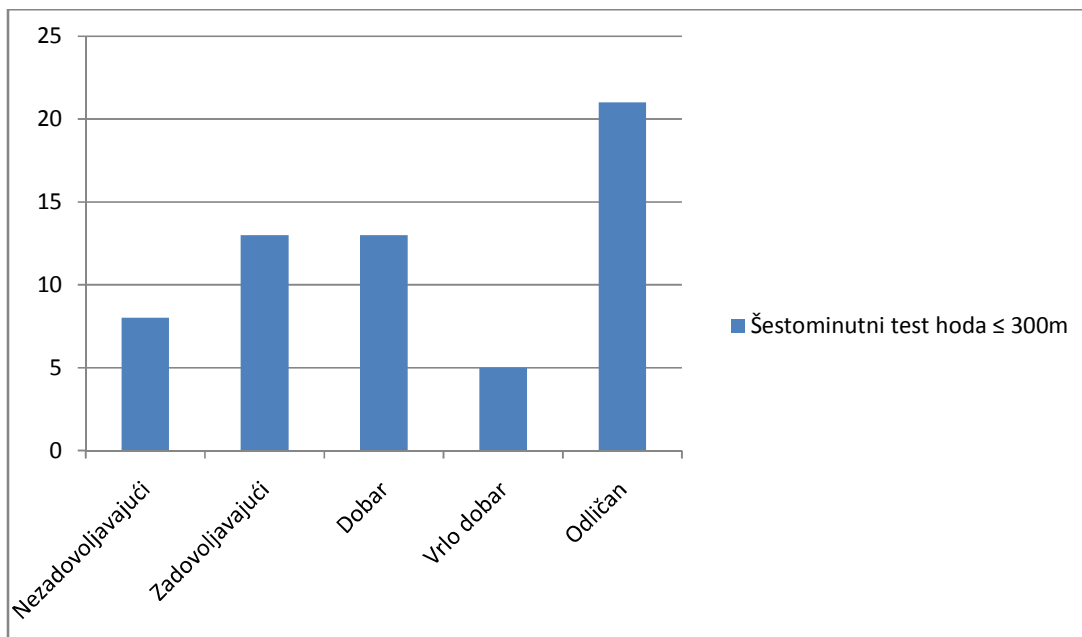
Kada je u pitanju 6MTH, utvrdili smo postojanje visoko statistički značajne razlike u učestalosti ispitanika sa rezultatom šestominutnog testa hoda  $\leq 300\text{m}$  u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.001$ ).

Ispitanici sa rezultatom šestominutnog testa hoda  $\leq 300\text{m}$  češće postižu nezadovoljavajući 8 (61.5%) u odnosu na vrlo dobar uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike sa rezultatom šestominutnog testa hoda  $> 300\text{m}$  40 (22.6%) ( $p = 0.002$ ). Ispitanici sa rezultatom šestominutnog testa hoda  $\leq 300\text{m}$  češće postižu zadovoljavajući 13 (72.2%) u odnosu na vrlo dobar uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike sa rezultatom šestominutnog testa hoda  $> 300\text{m}$  89 (39.4%) ( $p = 0.007$ ).

Ispitanici sa rezultatom šestominutnog testa hoda  $\leq 300\text{m}$  češće postižu odličan 21 (61.8%) u odnosu na zadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na ispitanike sa rezultatom šestominutnog testa hoda  $> 300\text{m}$  58 (39.5%) ( $p = 0.018$ ) (grafikon br. 29).

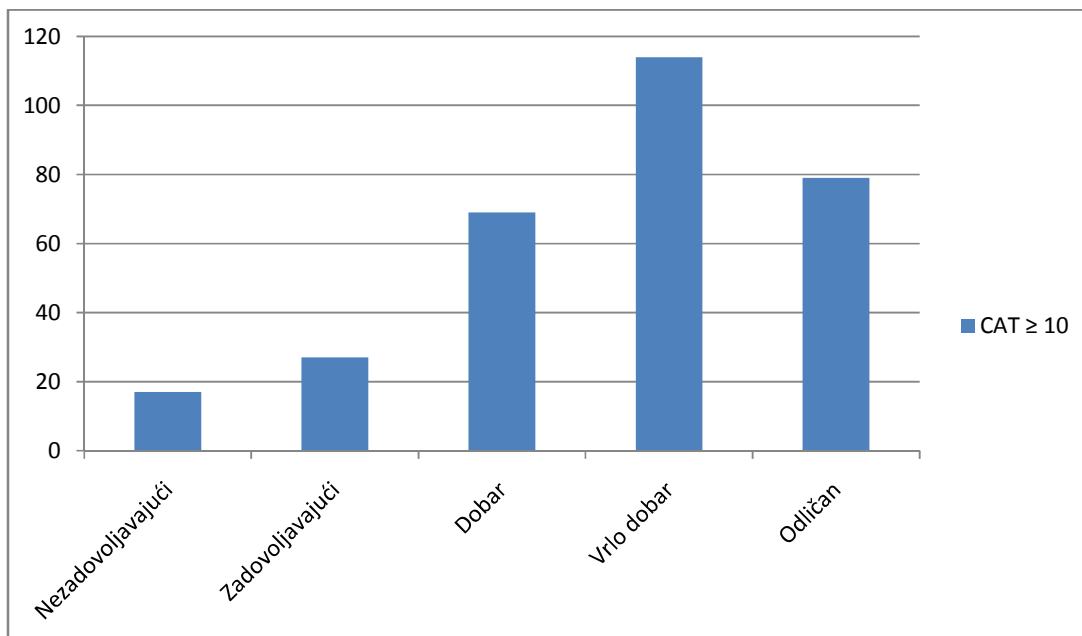


**Grafikon 29.** Kategorije uspeha respiratorne rehabilitacije prema početnim vrednostima 6MTH  $\leq$  300m



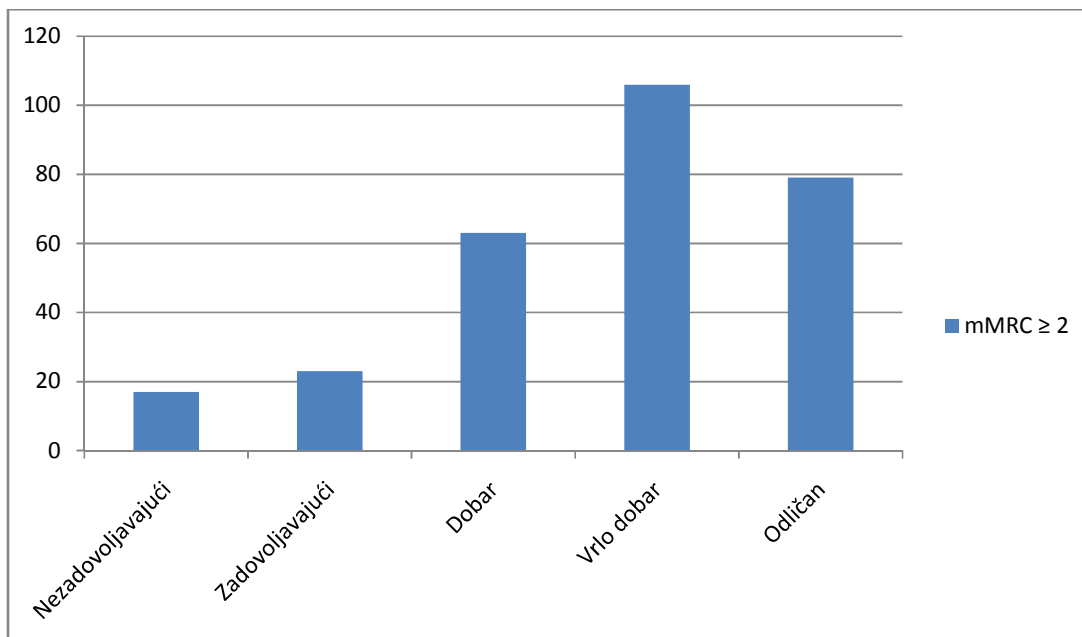
Ispitali smo i subjektivne parametre CAT i mMRC upitnike, kao i BODE indeks, i to sa njihovim prethodno utvrđenim graničnim vrednostima, u odnosu na pojedinačne kategorije ishoda respiratorne rehabilitacije.

Ispitanici sa rezultatom CAT upitnika  $\geq 10$  imaju statistički značajno češće odličan uspeh u odnosu na sve ostale kategorije uspeha. Sa rezultatom  $\geq 10$  imaju češće odličan 79 (82.3%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego nezadovoljavajući, u odnosu na ispitanike sa CAT upitnika  $< 10$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom CAT upitnika  $\geq 10$  imaju češće odličan 79 (74.5%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego zadovoljavajući, u odnosu na ispitanike sa CAT upitnika  $< 10$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom CAT upitnika  $\geq 10$  imaju češće odličan 79 (53.4%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego dobar, u odnosu na ispitanike sa CAT upitnika  $< 10$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom CAT upitnika  $\geq 10$  imaju češće odličan 79 (40.9%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego vrlo dobar, u odnosu na ispitanike sa CAT upitnika  $< 10$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ) (grafikon br. 30).

**Grafikon 30.** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijama, u odnosu na početne vrednosti CAT.

Ispitivanjem vrednosti mMRC  $\geq 2$ , u odnosu na pojedinačne kategorije ishoda respiratorne rehabilitacije dobili smo vrlo slične rezultate kao i kod CAT upitnika. Naime, ispitanici sa mMRC  $\geq 2$ , takođe statistički značajno, imaju češće odličan uspeh u odnosu na sve druge kategorije ishoda. Ispitanici sa rezultatom mMRC upitnika  $\geq 2$  imaju češće odličan 79 (82.3%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego nezadovoljavajući, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom mMRC upitnika  $\geq 2$  imaju češće odličan 79 (77.5%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego zadovoljavajući, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom mMRC upitnika  $\geq 2$  imaju češće odličan 79 (55.6%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego dobar, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom mMRC upitnika  $\geq 2$  imaju češće odličan 79 (42.7%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego vrlo dobar, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  0 (0%) ( $p < 0.001$ ) (grafikon br.31).

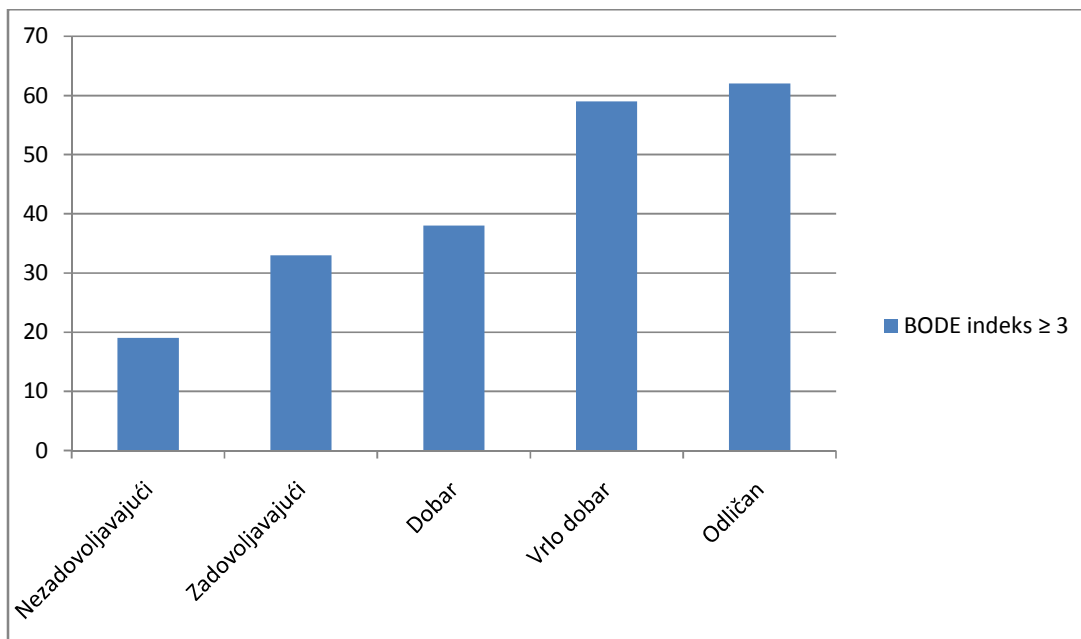
**Grafikon 31.** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijama, u odnosu na početne vrednosti mMRC



Identična situacija je nađena i kod ispitivanja BODE indeksa u odnosu na pojedinačne kategorije ishoda.

Ispitanici sa rezultatom BODE indeksa  $\geq 3$  imaju češće odličan 62 (76.5%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego nezadoljavajući, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  17 (37%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom BODE indeksa  $\geq 3$  imaju češće odličan 62 (65.3%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego zadovoljavajući, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  17 (19.8%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom BODE indeksa  $\geq 3$  imaju češće odličan 62 (62.0%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego dobar, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  17 (15.7%) ( $p < 0.001$ ). Ispitanici sa rezultatom BODE indeksa  $\geq 3$  imaju češće odličan 62 (51.2%) uspeh respiratorne rehabilitacije nego vrlo dobar, u odnosu na ispitanike sa mMRC upitnika  $< 2$  17 (17.0%) ( $p < 0.001$ ) (tabela br. 7).

**Grafikon 32.** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijama, u odnosu na početne vrednosti BODE indeksa



Ispitali smo inicijalni GOLD stadijum u odnosu na pojedinačne kategorije ishoda, kao i udružene “lakše” (1.i 2.) i “teže” stadijume (3.i 4.) u odnosu na pojedinačne kategorije ishoda i dobili smo sledeće rezultate.

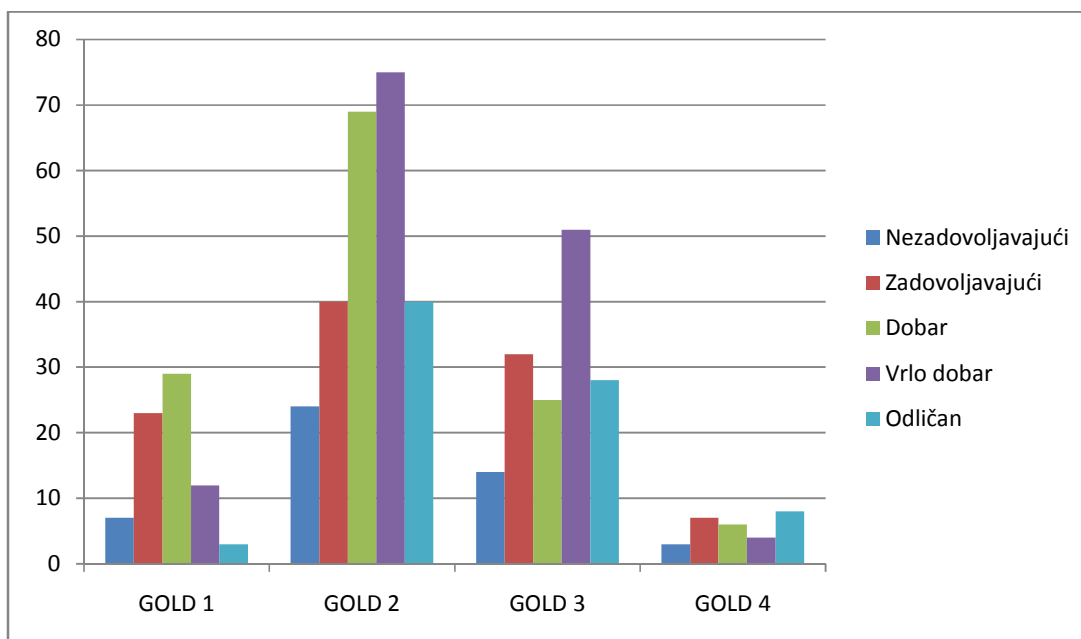
Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti ispitanika sa prvim, drugim i trećim GOLD stadijumom ( $p < 0.001$ ), kao i GOLD 3 i 4 u odnosu na GOLD 1 i 2 u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p = 0.018$ ). Nema statistički značajne razlike u učestalosti postignutih kategorija ishoda respiratorne rehabilitacije ispitanika u GOLD 4 stadijumu.

Ispitanici sa GOLD 1 stadijumom na početku studije, češće postižu slabije ishode (izuzimajući “nezadovoljavajući”), u odnosu na odličan ishod respiratorne rehabilitacije. Naime, oni statistički visoko značajno češće postižu zadovoljavajući ( $p = 0.003$ ), kao i dobar uspeh ( $p < 0.001$ ), u odnosu na nezadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije. Ispitanici sa GOLD 1 stadijumom statistički visoko značajno češće postižu zadovoljavajući ( $p < 0.001$ ) i statistički značajno češće vrlo dobar uspeh ( $p = 0.020$ ) u odnosu na odličan uspeh respiratorne rehabilitacije.

Ispitanici sa GOLD 2 stadijumom na početku studije, češće postižu zadovoljavajući ( $p=0.046$ ), dobar ( $p<0.001$ ), vrlo dobar ( $p<0.001$ ) i odličan ( $p=0.046$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na nezadovoljavajući.

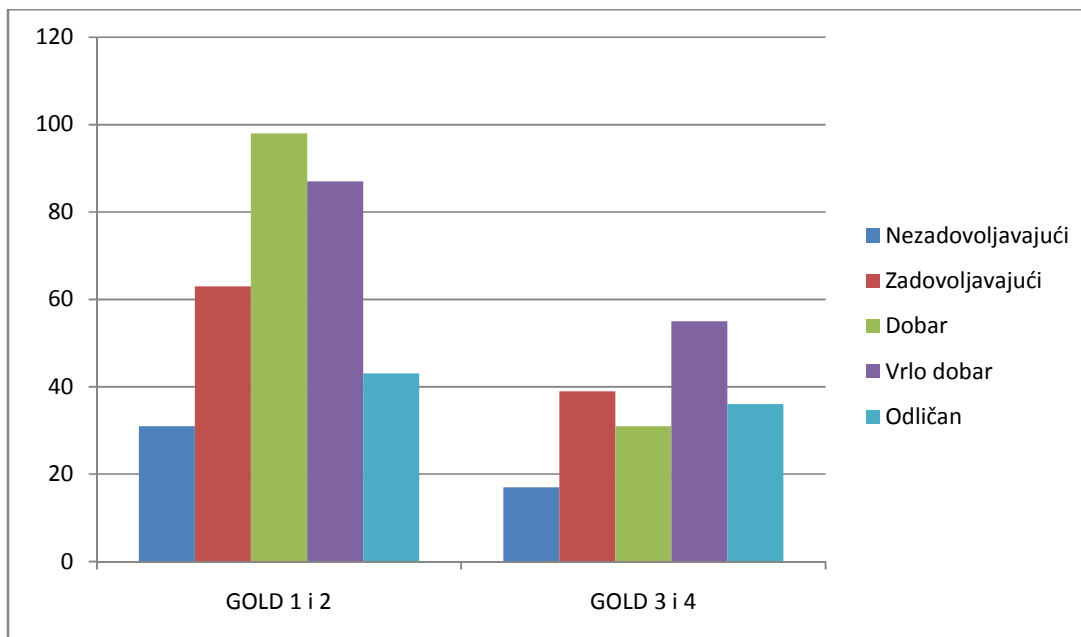
Ispitanici sa GOLD 3 stadijumom na početku studije, češće postižu zadovoljavajući ( $p=0.008$ ), vrlo dobar ( $p<0.001$ ) i odličan ( $p=0.031$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na nezadovoljavajući. (grafikon br. 33).

**Grafikon 33.** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijama, u odnosu na početne GOLD stadijume



Kada smo posmatrali “lakše” u odnosu na “teže” GOLD stadijume, zaključili smo da ispitanici sa GOLD 3 i 4 stadijumom su statistički značajno češće ostvarili vrlo dobar uspeh respiratorne rehabilitacije 55 (64.0%) u odnosu na dobar uspeh u odnosu na ispitanike GOLD 1 i 2 stadijuma, koji su češće ostvarili dobar uspeh 98 (53.0%) ( $p=0.020$ ). Ispitanici sa GOLD 3 i 4 stadijumom su statistički značajno češće ostvarili odličan uspeh respiratorne rehabilitacije 36 (53.7%) u odnosu na dobar uspeh u odnosu na ispitanike GOLD 1 i 2 stadijuma, koji su češće ostvarili dobar uspeh u odnosu na odličan 98 (69.5%) ( $p=0.020$ ) (grafikon br. 34).

**Grafikon 34** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijama ishoda, u odnosu na združene “lakše” i “teže” GOLD stadijume bolesti



Isto smo uradili i sa inicijalnim kombinovanim stepenom težine bolesti, u odnosu na pojedinačne kategorije ishoda respiratorne rehabilitacije.

Potvrđeno je postojanje visoko statistički značajne razlike u učestalosti ispitanika sa pojedinim stadijumima bolesti A, B, C i D ( $p < 0.001$ ), kao i u učestalosti ispitanika sa A i C (lakši stadijumi) u odnosu na ispitanike sa B i D (teži stadijumi) u postignutim kategorijama ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.001$ ).

Ispitanici u grupi A bolesti na početku studije češće postižu lošije ishode respiratorne rehabilitacije. Naime, oni češće postižu zadovoljavajući ( $p = 0.002$ ), dobar ( $p = 0.004$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na nezadovoljavajući. Ali takođe češće postižu zadovoljavajući u odnosu na vrlo dobar uspeh respiratorne rehabilitacije ( $p = 0.003$ ), kao i dobar u odnosu na vrlo dobar uspeh respiratorne rehabilitacije ( $p = 0.006$ ).

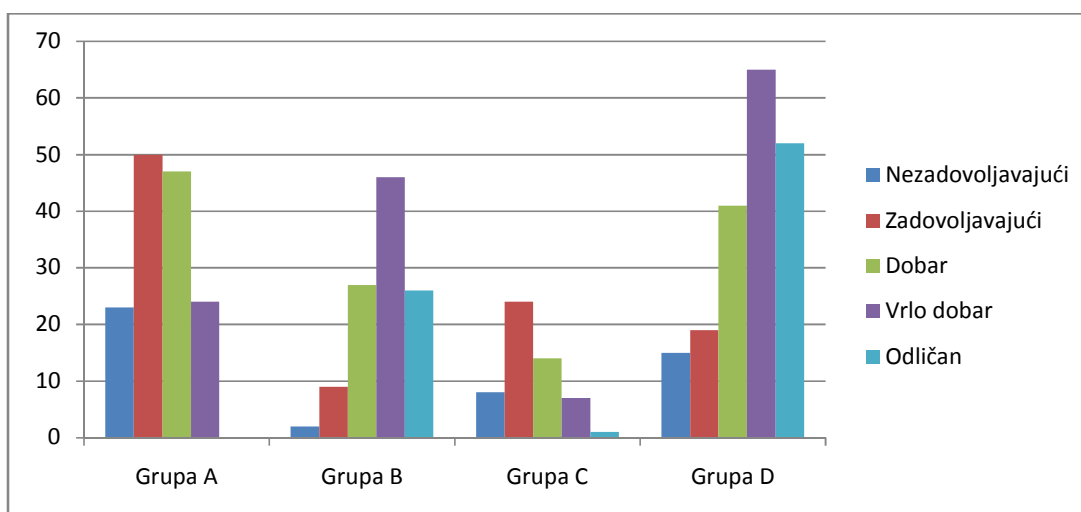
Za razliku od njih, ispitanici u grupi B bolesti na početku studije češće postižu zadovoljavajući ( $p = 0.035$ ), dobar ( $p < 0.001$ ), vrlo dobar ( $p < 0.001$ ) i odličan ( $p < 0.001$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na nezadovoljavajući.

Ispitanici u grupi C bolesti na početku studije češće postižu slabije ishode u odnosu na odličan. Potvrđeno je da češće postižu zadovoljavajući ( $p = 0.005$ ), i ređe odličan ( $p = 0.020$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na nezadovoljavajući. Ispitanici u grupi C bolesti

na početku studije, češće postižu zadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na vrlo dobar ( $p=0.002$ ) i odličan uspeh ( $p<0.001$ ). Ispitanici u grupi C bolesti na početku studije češće postižu dobar ( $p=0.001$ ) i vrlo dobar ( $p=0.034$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na odličan.

Za razliku od C stadijuma, ispitanici u stadijumu D na početku studije češće postižu dobar ( $p=0.001$ ), vrlo dobar ( $p<0.001$ ) i odličan ( $p<0.001$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na nezadovoljavajući. Ispitanici u grupi D bolesti na početku studije češće postižu dobar ( $p=0.005$ ), vrlo dobar ( $p<0.001$ ) i odličan ( $p<0.001$ ) uspeh respiratorne rehabilitacije u odnosu na zadovoljavajući (grafikon br.35).

**Grafikon 35.** Uspeh respiratorne rehabilitacije po kategorijama, u odnosu na početne ABCD stadijume

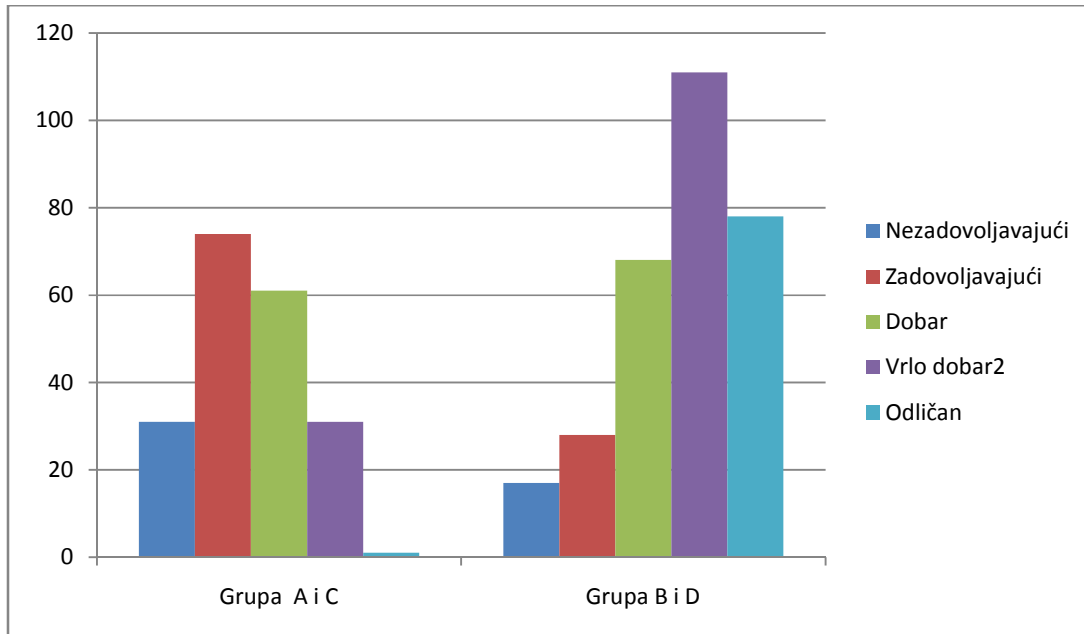


Posmatranjem “lakših” u odnosu na “teže” stadijume bolesti, potvrdili smo da “teži” stadijumi češće ostvaruju bolje ishode respiratorne rehabilitacije u odnosu na lošije kategorije ishoda “nezadovoljavajući” i “zadovoljavajući”.

Ispitanici u B i D grupi bolesti 68(80%) češće u odnosu na ispitanike u A i C grupi 61 (66.3%) postižu dobar u odnosu na nezadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije ( $p=0.041$ ). Takođe, ispitanici u B i D grupi bolesti 111 (86.7%) češće u odnosu na ispitanike u A i C grupi 31(50%) postižu vrlo dobar u odnosu na nezadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije ( $p<0.001$ ). Ispitanici u B i D grupi bolesti 78 (82.1%) češće u odnosu na ispitanike u A i C grupi 31(50%) postižu odličan u odnosu na nezadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije ( $p<0.001$ ). Ispitanici u B i D grupi bolesti 78 (73.6%) češće u

odnosu na ispitanike u A i C grupi 1(1.3%) postižu odličan u odnosu na zadovoljavajući uspeh respiratorne rehabilitacije ( $p < 0.001$ ) ( tabela br. 9).

**Grafikon 36.** Uspešnost respiratorne rehabilitacije po kategorijama ishoda, prema združenim “lakšim” i “težim” ABCD stadijumima.



## 6.6 Faktori rizika kao prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije

U našem istraživanju pokušali smo da utvrdimo prediktivne vrednosti unapred utvrđenih faktora rizika.

Rezultati dobijeni univarijantnom logističkom regresionom analizom, pokazali su da, statistički značajni univarijantni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije jesu:

- manji broj pridruženih bolesti (RR 0.74 95% IP (0.59 - 0.93);  $p = 0.011$ );
- odsustvo srčane slabosti (RR 0.45 95% IP (0.22 - 0.92);  $p = 0.027$ );
- niža saturacija hemoglobina kiseonikom (RR 0.85 95% IP (0.74 - 0.98);  $p = 0.031$ );
- veći BMI (RR 1.84 95% IP (0.87 - 3.87);  $p = 0.03$ );



- mMRC  $\geq 2$  (RR 2.73 95% IP (1.47 - 5.08); p =0.002);
- CAT  $\geq 10$  (RR 3.23 95% IP (1.74 - 6.02); p <0.001);
- B i D stadijumi bolesti (RR 3.11 95% IP( 1.67 - 5.79); p <0.001).

Starosna dob, pol, pušenje, "pack years", dužina trajanja bolesti, broj egzacerbacija tokom protekle godine, ishemijska bolest srca, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, osteoporozna, tuberkuloza pluća, karcinom pluća, bronhiektazije, depresija, šestominutni test hoda, BODE indeks, FEV1 i „GOLD“ stadijumi nisu statistički značajni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.

Daljim obrađivanjem podataka, multivarijantnom logističkom regresionom analizom pokazano je da su nezavisni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije (tabela br 4).

- manji broj pridruženih bolesti (RR 0.67 95% IP (0.52 - 0.88); p =0.004),
- odsustvo srčane slabosti (RR 0.42 95% IP (0.19 - 0.93); p =0.033);
- veći BMI (RR 1.15 95% IP (1.05 - 1.25); p =0.002);
- CAT  $\geq 10$  (RR 4.99 95% IP (2.51 - 9.91); p <0.001).

**Tabela 4.** Nezavisni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije.

<b>Varijable</b>	<b>Relativni rizik</b>	<b>95% IP</b>	<b>p</b>
<b>Broj pridruženih bolesti</b>	0.67	0.52 - 0.88	0.004
<b>Srčana slabost</b>	0.42	0.19 - 0.93	0.033
<b>BMI</b>	1.15	1.05 - 1.25	0.002
<b>CAT <math>\geq 10</math></b>	4.99	2.51 - 9.91	<0.001

## 7. DISKUSIJA

---

### 7.1 O hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (HOBP)

HOBP je sporo progresivno oboljenje, koje zahvata disajne puteve i/ili plućni parenhim, dovodeći do ograničenog protoka vazduha, koje nije potpuno reverzibilno, obično je udruženo sa poremećenim zapaljenskim odgovorom pluća na različite štetne nokse ili gasove, prvenstveno uzrokovano pušenjem cigareta (1, 142). Danas se zna, da iako je HOBP, primarno bolest pluća, izaziva značajne vanplućne, sistemske posledice koje utiču na težinu i ishod bolesti kod određenih pacijenata (142).

To je bolest čija prevalenca i mortalitet stalno rastu. Prema podacima SZO procenjuje se da je više od 3 miliona ljudi umrlo od HOBP u 2012.godini, što predstavlja 6% uzroka svih smrtnosti tokom navedene godine u svetu. U SAD je ova bolest danas treći vodeći uzrok smrti među odraslom populacijom (143), a procene su da će uskoro, do 2020.g. biti treći najčešći uzrok smrti i širom sveta (144). Prevalenca u 2013. g., u svetu je iznosila 300 miliona (145). Jedna od poslednjih multinacionalnih studija koja je rađena u svetu bila je BOLD studija. Ona je utvrdila da je prevalenca HOBP u II, III i IV stadijumu, spirometrijski potvrđenih dijagnoza 10,1%, nešto je veća kod muškaraca 11,8%, dok je kod žena iznosila 8,5% (146). Pretpostavlja se da je prevalenca za osobe ispod 65 godina oko 7%, za starije od 65 godina preko 10%.Ovi podaci se podudarajui sa podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (slika 1.3.). U Srbiji, HOBP je peti osnovni uzrok umiranja po učestalosti sa 2,6% smrtnih ishoda (147).

Kao glavni faktor rizika za nastanak ove bolesti navodi se pušenje cigareta, iako svega 20% pušača oboli od ove bolesti (148). Ovo jasno ukazuje na potrebu da se i ostali faktori rizika identifikuju, kao i da im se da značaj i mesto u nastanku HOBP, koje je prethodnih godina zanemarivano.

### 7.1.1 Hronična opstruktivna bolest pluća-pol, starost i respiratorna rehabilitacija

HOBP se dugo smatrala bolešću muškaraca-najveći broj podataka ukazuje da od osoba obolelih od HOBP, dve trećine čine muškarci, jednu trećinu žene. Nažalost u poslednje dve decenije dolazi do znatnog porasta prevalencije, morbiditeta i mortaliteta kada je u pitanju HOBP kod osoba ženskog pola (149). U našem istraživanju analizirano je 500 osoba sa HOBP, pri čemu je 258 osoba bilo muškog pola (51,6%) i 242 osobe ženskog pola (48,4%). Ovi podaci jasno govore u prilog pređašnjih navoda, i ukazuju na prilično izjednačen odnos između polova kada je ova bolest u pitanju. Pol kao faktor rizika koji može da utiče na uspeh respiratorne rehabilitacije, nije se pokazao kao statistički značajan parametar. Kod muškaraca uspešnu respiratornu rehabilitaciju imalo je 89,5%, dok je kod žena taj procenat iznosio 91,3%. Ako pogledamo uspešnu rehabilitaciju po ocenama, možemo zaključiti da je jedino nešto osetnija razlika bila kada je u pitanju "odličan" uspeh, oko 14% muškaraca, naspram 18% žena, ali ni tu nismo imali statističku značajnost. *Lizak et al.* su u svom istraživanju o uticaju pola na rezultate respiratorne rehabilitacije, dobili identične rezultate kao mi, statistički značajna poboljšanja viđena su i u testu hoda, i u mMRC skali, kod oba pola (150). Razlozi za promene koje se dešavaju poslednjih godina, najvećim delom se objašnjavaju povećanim konzumiranjem cigareta od strane žena. Međutim, nije samo ovo razlog. Danas se smatra da postoji različita osetljivost prema riziko faktorima za HOBP, posebno prema duvanu kada su u pitanju polovi (151). Takođe se kao razlog ovih promena navode i određene anatomske, hormonalne i biološke razlike između polova. U poslednje vreme sve je više dokaza, da kod žena može drugačije da se ispolji HOBP, da je mehanizam nastajanja komorbiditeta malo drugačiji, odgovor na terapijske modalitete takođe, kao i da one imaju bolje preživljavanje nakon akutnih egzacerbacija (152). Neki autori (*Kilic et al.*) ukazuju na podatke, da ženske osobe sa HOBP imaju bolje nalaze plućne funkcije, kasnije javljanje simptoma bolesti, ali lošiju toleranciju na napor, lošiji kvalitet života, težu dispnoju, kao i veći broj egzacerbacija (153).

Kada su u pitanju godine, poznato je da prevalenca ove bolesti raste sa godinama. *Atsou i Rycroft* su utvrdili da je u Evropi prevalenca HOBP kod starijih od 40 godina između 15-20%, i da je veća kod muškaraca nego kod žena (154, 155). Sa uzrastom takođe rastu i stope mortaliteta. U našoj zemlji su u populaciji mlađoj od 45 godina, kao i u razvijenim delovima sveta (156), zabeležene veoma niske stope smrtnosti od HOBP-a. Međutim kada se posmatra stanovništvo Srbije starije od 65.g., HOBP izbija na visoko četvrto mesto vodećih

uzroka smrti, a smrtnost od ove bolesti je 2,5 puta veća kod muškaraca u odnosu na osobe ženskog pola (147, 149). U našem istraživanju prosečna starost ispitanika bila je 64, 9 godina +/- 9,02. Kao faktor rizika koji može da utiče na pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije uzeli smo granicu  $\geq 65$  godina, razmišljajući da bi starije osobe mogle imati manje uspeha u zahtevnim programima respiratorne rehabilitacije. Međutim nismo pronašli statističku značajnost kod ovog faktora. Osobe ispod 65 godina imale su 91,6% uspešne respiratorne rehabilitacije, dok je taj procenat uspešnosti kod  $\geq 65$  godina iznosio 89,4%. Razvrstavanjem kategorija uspeha na ocene “odličan”, “vrlo dobar”, “dobar”, “zadovoljavajući” i “nezadovoljavajući” utvrdili smo statistički značajnu razliku kada je ovaj faktor u pitanju i to u sledećim kategorijama: u grupi “zadovoljavajući” bilo je značajno više osoba mlađih od 65 godina, dok je u grupi “vrlo dobar” i “odličan” bilo značajno više osoba  $\geq 65$  godina. Utvrđene razlike su prilično u suprotnosti sa našim očekivanjima i razmišljanjima, i jasno ukazuju da se osobe starije od 65 godina verovatno više trude i bolje saraduju u programima respiratorne rehabilitacije. Starije osobe od 65 godina više nisu u radnom odnosu pa pretpostavljamo da i to ima uticaja na njihov trud i učešće u programu, s obzirom da imaju manje obaveza i više slobodnog vremena. Takođe starost je povezana i sa brojnim drugim komorbiditetima, lošijim funkcionalnim nalazima, a to sve predstavlja “lošiju startnu poziciju” koja ima više šanse za “bolji napredak”. Slične rezultate dobio je i *Di Meo et al.* koji su zaključili da se u grupi ispitanika od 65-83 godine značajno popravio 6MTH, čak i kod osoba sa hroničnom hipoksemijom (157). *Sundararajan et al.* su izneli u svom radu gotovo istovetne rezultate. Naime, potvrdili su da su poboljšanja ispitivanih parametara nakon respiratorne rehabilitacije, jednako značajna i kod starijih osoba (prosečne starosti 76 godina), kao i kod mlađe grupe (prosečne starosti 61. godinu) (158). Jedna od najvećih i najdužih studija vezanih za ovu bolest svakako je bila i *Rotterdam* studija koja je trajala 25 godina, sprovodila se u Holandiji. Ona je utvrdila sveukupnu incidencu HOBP među starijom populacijom od 9, 2/1000, ali sa značajno povećanom incidencom kod mlađih osoba ženskog pola (55-59 godina), koja dalje uslovljava menjanje i povećavanje udela žena obolelih od HOBP, u ukupnom broju obolelih. Njihova istraživanja i predviđanja ukazuju da će u budućnosti jedan od četiri muškarca, odnosno jedna od šest žena razviti HOBP nakon 55. godine života (159). Srbija se u 2011 godini sa standardizovanom stopom mortaliteta od 22, 8/100.000 stanovnika nalazila u grupi evropskih zemalja sa srednje visokim vrednostima stope umiranja od hronične opstruktivne bolesti pluća, emfizema i astme (147, 160).

### 7.1.2 Hronična opstruktivna bolest pluća, pušenje cigareta i respiratorna rehabilitacija

U ovom istraživanju, među 500 osoba, 207 osoba su pušači (41,4%), 253 osobe su bivši pušači (50,6%), a svega 40 osoba čine nepušači (8%). Prosečan "pack/years" indeks je iznosio 42,1+/- 24,5. Ovi podaci jasno ukazuju na razvijenu pušačku naviku kod našeg stanovništva, jer je preko 90% pacijenata imalo i/ili ima i dalje prisutan taj faktor rizika, uz veoma veliki prosečan broj popušanih cigareta tokom 24h. Kao riziko faktor u našem ispitivanju je uzet "p/y"  $\geq 10$ . Čak 458 osoba (praktično svi pušači i bivši pušači) su imali "p/y"  $\geq 10$ , ali statističkom obradom nije dokazan njegov značaj na ishod respiratorne rehabilitacije, čak ni kada su različite kategorije ishoda rehabilitacije u pitanju. Nažalost, pušenje cigareta i dalje ostaje vodeći faktor rizika za HOBP. Uprkos ovoj činjenici, svega 20% pušača oboli od HOBP. To je jasan znak da se pažnja mora usmeriti i na preostale faktore rizika za ovu bolest (161). Naši podaci vezani za pušenje uglavnom su u suprotnosti sa rezultatima iz literature, gde među obolelim od HOBP oko 1/3-1/4 čine nepušači. Ovo jasno ukazuje da je pušenje među našim stanovništvom veoma rasprostranjena navika, koja se uglavnom dovodi u povezanost sa uživanjem i opuštanjem kako u slobodno vreme, tako i tokom radnog vremena. Sa druge strane ovi rezultati su jasan pokazatelj da se veoma slabo i veoma malo, sporadično, radi na borbi protiv pušenja i prevenciji pušenja uopšte. Podaci iz literature, kao što smo već napomenuli, ukazuju da se HOBP kod nepušača javlja u jednoj četvrtini do jedne trećine slučajeva svih HOBP, kako u zemljama u razvoju, tako i u razvijenim zemljama, iako u našem istraživanju to nije bio slučaj (svega 8% nepušača) (162, 163). *Lundback* et al. su u OLIN studiji koja je sprovedena u Švedskoj, utvrdili da je među osobama obolelim od HOBP, svega 45% bilo pušača, u uzrastu od 44-77 godina (164). BOLD studija utvrdila je prisustvo HOBP u I stadijumu kod 33%, u II-IV stadijumu kod 23% nepušača između 40-98 godina. Od ukupnog broja umerene do teške HOBP kod nepušača, ovo istraživanje je pokazalo da su dve trećine su činile žene (165). Prestanak pušenja dovodi do smanjenog opadanja plućne funkcije, smanjuje simptome bolesti i potencijalno smanjuje broj egzacerbacija kod osoba obolelih od HOBP (166). Zbog ovih činjenica, neki od lekara koji se bave respiratornom rehabilitacijom neće ni da prihvataju pušače u svoje programe (167). Ipak mora se napomenuti da ciljeve respiratorne rehabilitacije jedanko dobro postizemo i kod pušača, kao i kod nepušača (168), što je bio slučaj i u našem istraživanju. Danas se smatra da je 15-20% HOBP nastalo kao posledica delovanja razčitih vrsta aerozagađenja na radnom mestu, a da je čak 50% osoba umrlih od HOBP u zemljama u razvoju bilo izloženo delovanju produkata sagorevanja bioloških goriva (148).

### 7.1.3 Hronična opstruktivna bolest pluća, BMI i respiratorna rehabilitacija

Kod pacijenata sa HOBP, nutritivni status i plućna funkcija međusobno su povezani kompleksnim vezama između spoljašnje sredine i genetskih faktora. Istraživanja su pokazala da ishrana može biti kako preventivni, tako i štetni faktor, kada je u pitanju i incidenca HOBP, ali i tok već dijagnostikovanih HOBP (169).

U našoj studiji prosečan BMI iznosio je 25,8. Broj pacijenata sa  $BMI \leq 18.5 \text{ kg/m}^2$  bio je 20 (4%), a  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  imalo je 77 ispitanika (15.4%). U radu nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije kod ispitanika sa pojedinim kategorijama BMI ( $p > 0.05$ ), mada se pokazalo da postoji trend većeg procenta učestalosti pozitivnog ishoda kod osoba sa većim vrednostima BMI. Ono što je u našoj studiji utvrđeno jeste postojanje granično statistički značajne pozitivna korelacija između većih vrednosti BMI i pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije ( $p = 0.054$ ). Ovi rezultati u skladu su i sa najvećim brojem navoda iz literature, posebno sa nekim od poslednjih radova, kao što su oni od dve američke autorke Kan i Jones.

U dve velike kohortne studije sprovedene u SAD, ishrana bogata voćem, povrćem, ribom i žitaricama celog zrna povezana je sa smanjenjem rizika od novodijagnostikovanih HOBP. Suprotno ovome tzv. "zapadni način" ishrane, bogat crvenim i prženim mesom, prerađenim žitaricama i slatkišima povezan je sa povećanjem novootkrivenih HOBP (170, 171). Jedna od poslednjih studija od strane *Kan et al.* ukazuje i na nezavisnu povezanost dijetalnih vlakana u ishrani sa boljom plućnom funkcijom i smanjenom prevalencom HOBP (172). Sam uticaj uhranjenosti na ishod respiratorne rehabilitacije još nije jasno definisan. Neki autori smatraju da vežbe dodatno mogu povećati sistemski, zapaljenski i oksidativni odgovor i ubrzati metabolizam aminokiselina u već oslabljenim mišićima pacijenata sa HOBP, odnosno da će ubrzati kataboličke procese (173). Sve je veći broj dokaza koji povezuju sistemsku inflamaciju i oksidativni stres sa slabljenjem i gubitkom mišićne mase, na osnovu kojih se pacijenti sa smanjenjem FFM stavljaju u grupu onih kod kojih će izostati efekti RR (174).

*Jones et al.* su utvrdili da kod pothranjenih pacijenata sa HOBP postoji niža stopa završavanja kompletnog programa respiratorne rehabilitacije, ali da ne dolazi do ubrzavanja kataboličkih procesa. Fizička aktivnost, kao i kvalitet života popravljaju se jednako, kao i kod normalno uhranjenih pacijenata sa HOBP (175). *Ng et al.* su ustanovili da se kod pacijenata sa sniženim BMI nailazi na niže vrednosti  $FEV_1$ , tolerancije na napor i tezi stepen dispnoje (176).

Ispitivanje uticaja gojaznosti na ishod respiratorne rehabilitacije, takođe je pokazalo da nema razlike u rezultatima među grupama sa različitim BMI, kako pothranjenih, tako i normalno uhranjenih, ali i onih prekomerno uhranjenih (177). *Ramachandran et al.* su u svom istraživanju utvrdili da gojazne osobe sa BMI > 30kg/m<sup>2</sup> imaju, u odnosu na grupu normalno uhranjenih i prekomerno uhranjenih, inicijalno bolje nalaze FEV<sub>1</sub>, ali lošiji funkcionalni status i vrednost 6MTH. Ipak, i on je utvrdio da BMI >30 kg/m<sup>2</sup> nije imao negativne efekte na očekivane rezultate programa respiratorne rehabilitacije (178). Ovi poslednji rezultati u direktnoj su korelaciji sa rezultatima dobijenim u našoj studiji.

#### **7.1.4 Hronična opstruktivna bolest pluća, akutne egzacerbacije i respiratorna rehabilitacija**

Danas se zna da akutne egzacerbacije (AE) u HOBP predstavljaju jedan od najvećih tereta i po pacijenta, i po zdravstveni sistem. Smatra se da je frekvencija AE negde između 0,8-2,5/ po pacijentu /tokom jedne godine (179). AE koje zahtevaju hospitalizaciju predstavljaju "glasnika" pogoršanja prognoze bolesti. U Engleskoj su utvrdili da se 34% pacijenata hospitalizovanih zbog AE, rehospitalizuje unutar 3 meseca, a da 14% njih umre unutar istog perioda (180, 181). Smatra se da je stopa mortaliteta, širom sveta, tokom hospitalizacije zbog AE 2,5-11%, i da zavisi od populacije i zdravstvenog sistema. U Engleskoj su izračunali da svega polovina pacijenata hospitalizovanih zbog AE ostane živa tokom naredne dve godine (182). AE dovode i do značajnih padova u vrednostima FEV<sub>1</sub>, ali i do pogoršanja kvaliteta života ovih pacijenata. *Makris et al.* su dokazali da je godišnje propadanje FEV<sub>1</sub> značajnije kod čestih egzacerbatora u poređenju sa retkim egzacerbatorima, posebno kod aktuelnih pušača (166). Mi smo u našem istraživanju ispitivali uticaj broja egzacerbacija tokom prethodne godine na uspeh respiratorne rehabilitacije, s tim što su u ispitivanje bili uključeni pacijenti koji nisu imali AE 6 nedelja pre započinjanja programa respiratorne rehabilitacije. Kao riziko faktor uzeli smo  $\geq 2$  egzacerbacije u prethodnoj godini, s obzirom da je ta brojka uzeta i od strane GOLD-a prilikom pravljenja novog kombinovanog sistema težine HOBP. Ukupno je 206 pacijenata imalo  $\geq 2$  egzacerbacije u prethodnoj godini (41,2%). Statistička obrada nije utvrdila da broj egzacerbacija u prethodnoj godini  $\geq 2$  ima značajan uticaj na pozitivan ishod respiratorne rehabilitacije. Uspešna respiratorne rehabilitacija u grupi sa čestim egzacerbatorima bila je prisutna u 89,9% pacijenata, dok je kod retkih egzacerbatora bila prisutna u 90,8%. Uticaj respiratorne rehabilitacije tokom same AE još se ispituje, a mišljenja su i dalje suprotstavljena, iako je sve veći broj autora koji ukazuju na njenu

sigurnost i laku izvodljivost tokom hospitalizacije i ubrzo nakon otpusta iz bolnice, kao i na njen uticaj na što brže vraćanje pacijenata na funkcionalni nivo od pre AE (51). Rezultati naše studije su u apsolutnoj podudarnosti sa ovim navodima, dokazali smo da je ona je RR jednako efikasna kako kod čestih, tako i kod retkih egzacerbatora, pa su i naša očekivanja, usmerena u pravcu što bržeg započinjanja programa RR tokom ili odmah nakon završene hospitalizacije zbog AE. Jedna od najvećih i najpoznatijih randomiziranih studija o primeni respiratorne rehabilitacije u stabilnoj fazi HOBP, nije dokazala njen značaj po pitanju smanjenja hospitalizacija zbog AE, ali je dokazala signifikantno smanjenje dana hospitalizacije zbog AE (183). *Saymour et al.* su u jednoj od skorašnjih randomiziranih studija dokazali, da ambulanti program respiratorne rehabilitacije, sa kojim se krene u prve dve nedelje od završene hospitalizacije zbog AE, dovodi do smanjenja rehospitalizacije u prvih 90 dana sa 33% na svega 7% (184).

### **7.1.5 Hronična opstruktivna bolest pluća, komorbiditeti i respiratorna rehabilitacija**

Danas je poznato da komorbiditeti imaju veoma značajan uticaj na zdravstveni status pacijenata sa HOBP, ali takođe veliki uticaj imaju i na opterećenje celokupnog zdravstvenog sistema. Veliki uticaj komorbiditeti imaju i na mortalitet ovih pacijenata. Pretpostavlja se da je verovatnije da ovi pacijenti umru od nekog komorbiditeta, nego od HOBP (185). U jednoj od najvećih, najrigoroznijih randomiziranih studija do sada (*McGarvey et al.*), po pitanju uzroka smrti u HOBP, utvrđeno je da od 911 smrtnih ishoda, svega je 40% bilo direktno ili verovatno povezano sa HOBP (186). Pojava komorbiditeta posebno je česta pojava u teškoj i veoma teškoj HOBP, a razlog za to svakako leži u sistemskoj inflamaciji koja je zajednički uzročnik za obe pojave. Pored sistemske inflamacije kao zajedničkog uzročnika HOBP i brojnih komorbiditeta, navode se još i pušenje cigareta, starost, gojaznost i fizička neaktivnost. Komorbiditeti sa svoje strane značajno pogoršavaju kvalitet života pacijenata i prognozu, a neke od poslednjih studija ukazuju i na češću pojavu komorbiditeta u B i D stadijumima bolesti, koji se i inače odlikuju češćom pojavom simptoma (187). Druga revizija GOLD-a, po prvi put je komorbiditete i egzacerbaciju uvrstila u definiciju HOBP, potvrđujući tako njihov značaj (142). Prevalenca komorbiditeta je dosta šarolika, najčešći podaci koji se nalaze ukazuju da oko 2/3 pacijenata sa HOBP ima jedan ili dva komorbiditeta, mada se rezultati se kreću 50-98, 5% (188, 189). *Divo et al.* su u jednoj od najvećih studija o



komorbiditetima, koja je uključila 1664 pacijenta sa HOBP, prijavili da je prosečan broj komorbiditeta po pacijentu iznosio  $6+3,5$  (190).

U našem istraživanju samo 50 pacijenata nije imalo komorbiditete (10%), iz čega proizilazi da je broj pacijenata sa komorbiditetima imao udeo od 90%. Broj komorbiditeta kod preostala 450 pacijenta se kretao od 1-7, a prosečan broj komorbiditeta je iznosio  $2,1+/-1,3$ . Kao riziko faktor koji može negativno da utiče na ishod respiratorne rehabilitacije uzeli smo granicu od  $\geq 3$  komorbiditeta, a ukupno 189 pacijenata je imalo  $\geq 3$  komorbiditeta (37,8%). Ovaj faktor pokazao se kao statistički značajan, kada je uspešan ishod respiratorne rehabilitacije u pitanju. Naime, u grupi pacijenata koja je ima  $\leq 2$  komorbiditeta bilo je 311 pacijenata, od kojih je njih 289 imao uspešnu respiratornu rehabilitaciju (92,9%), dok je u grupi pacijenata sa preko 3 komorbiditeta uspešna rehabilitacija prijavljena u 86% slučajeva. Svi ovi podaci koreliraju sa rezultatima iz literature, čak se naša prevalenca komorbiditeta nalazi na gornjoj granici, u odnosu na rezultate u do sada objavljenim istraživanjima.

Ispitivanje komorbiditeta unutar naše studije obuhvatilo je sledeće bolesti: od kardiovaskularnih ispitali smo uticaj srčane slabosti (prisutna u 14,2%), zatim ishemijske bolesti srca (41,6%) i hipertenzije (67,7%), od metaboličkih- dijabetes (28,6%), zatim od respiratornih- bronhiektazije (21,4), TBC (12,2) i karcinom pluća (1,2%); osteoporozi (12,8) i depresiju (14,4%). Samo ispitivanje prevalencije komorbiditeta pokazalo je ono što se navodi i u literature, a to je da kardiovaskularne bolesti imaju najveću prevalencu kod osoba obolelih od HOBP, i te vrednosti se slažu sa rezultatima iz literature. Vrednosti prevalencije za ostale bolesti kreću se takođe unutar literaturnih navoda, a izuzetak čine karcinom pluća, gde smo mi imali dosta nižu prevalencu u odnosu na podatke iz sveta, možda zbog nešto slabijeg skrininga u tom pravcu, zatim osteoporoze čija se prevalenca u literaturi kreće i do 35%, i depresije sa isto nešto manjom prevalencijom u odnosu na literaturne navode (oko 25%), a što možemo objasniti, tek od skora, ozbiljnijim prećenjem i savetovanjem pacijenata sa HOBP da potraže stručnu pomoć čim se uoče prve naznake psihološke disfunkcije. Na kraju, iz naših rezultata treba naglasiti i da je prevalenca osteoporoze i depresije bila najveća u IV stadijumu bolesti, što je potpuno u skladu i sa podacima iz literature i sa saznanjima o toku ove bolesti i njenom lečenju (dugo trajanje bolesti, dugotrajno korišćenje kortikosteroida, velika fizička ograničenost, socijalna izolacija)

Utvrđivanje uticaja pojedinačnih bolesti na ishod RR, pokazalo je da samo srčana slabost ima statistički značajan uticaj na uspeh respiratorne rehabilitacije. Njeno prisustvo

bilo je značajnije u grupi sa “nezadovoljavajućim” uspehom respiratorne rehabilitacije u odnosu na sve ostale kategorije uspeha. I ovi rezultati poklapaju se sa rezultatima iz sveta, koji ukazuju na činjenice da RR ima značajne efekte i na pacijente sa HOBP i prisutnim komorbiditetima, te da ovakvi pacijenti sa jedne strane predstavljaju, bez obzira na njihovu kompleksnost i težinu, izazov za individualiziranje programa RR, a sa druge strane imaju značajno “više prostora za popravljavanje” pomoću ovakvih programa.

U navodima iz literature, od komorbiditeta u HOBP, najveću prevalencu imaju kardiovaskularne bolesti, i ona se kreće negde oko 40-65% (189), potom slede osteoporoza, metaboličke bolesti (12.7%), gojaznost/ pothranjenost, i druge respiratorne bolesti (22). Prevalenca osteoporoze raste sa stadijumima bolesti, a *Vrieze et al.* smatraju da čak 75% pacijenata sa IV stadijumom HOBP ima osteoporozu, dok je u TORCH studiji čak polovina pacijenata sa HOBP imalo osteopeniju ili osteoporozu (191). Pored uticaja ovih komorbiditeta na tok i prognozu HOBP, oni mogu uticati i na uspeh respiratorne rehabilitacije. Istraživanja ukazuju da pacijenti sa komorbiditetima, posebno sa dva i više, imaju veći stepen dispneje, manju toleranciju na napor i lošiji kvalitet života. Ipak veći deo skorašnjih radova na ovu temu, ukazuje da svi pacijenti imaju benefit od respiratorne rehabilitacije bez obzira na prisustvo i broj komorbiditeta. Pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima i HOBP, po pisanju *Hornikx et al.* nemaju lošije vrednosti ni pre, ni nakon programa respiratorne rehabilitacije, kada su u pitanju ocena dispnoje i tolerancija napora, ali imaju lošije rezultate vezane za kvalitet života (192). Suprotno njima *Carreiro et al.* kao i *Crisafulli et al.*, su i kod pacijenata sa ovom vrstom komorbiditeta dobili pozitivne promene na polju kvaliteta života, nakon završenog programa respiratorne rehabilitacije (189, 193). *Mentz et al.* u svom istraživanju nisu mogli da nađu razlike u ishodu respiratorne rehabilitacije između HOBP pacijenata sa i bez popuštanja levog srca (194). Suprotno ovim rezultatima su rezultati koje je dobila grupa egipatskih naučnika, *Hassan et al.* ukazuju na činjenicu da su pacijenti sa kardiovaskularnim bolestima i dijabetesom više dispnoični i imaju smanjenu toleranciju na napor (195). Ovo istraživanje podržali su i rezultati *Vanfleteren et al.*, koji su ukazali na negativnu korelaciju ishemijske bolesti srca i 6MTH (196). Kada je prevalenca dijabetesa tip II u pitanju, ona se kreće od 18%-27%, s tim što se broj znatno povećava, kada se uključe i pacijenti sa glukoznom intolerancijom. Ipak dosadašnji rezultati uticaja respiratorne rehabilitacije kod ovih pacijenata, nisu pokazali značajne negativne posledice na efekte tog programa (189, 193). *Hornikx et al.* takođe nisu pronašli značajnu vezu između uticaja dijabetesa tip II, kod osoba sa HOBP, na rezultate respiratorne

rehabilitacije (192). Prevalenca osteoporoze kod pacijenata sa HOBP po pojedinim autorima iznosi 35% (195), dok se kod drugih taj broj penje i do 75% (191), korelirajući sa težinom opstrukcije. Ipak, danas preovlađuje utisak da osteoporoza predstavlja, po nekim autorima, čak i prognostički faktor za dobar odgovor na respiratornu rehabilitaciju (195). *Crisafulli* navodi da osobe sa HOBP i osteoporozom statistički značajno popravljaju vrednosti 6MTH i smanjenje dispnoje mereno MMRC skalom (193). Međutim njima se sa svojim rezultatima, "suprotstavlja" *Hornikx et al*, koji navodi da pacijenti sa osteoporozom imaju slabije rezultate u popravljanju dispnoje, kao i funkcionalnog kapaciteta (192). *van Rast et al.* u svom istraživanju, o uticaju lošeg i značajno oštećenog zdravstvenog stanja pacijenata sa III i IV stadijumom HOBP, na efekte respiratorne rehabilitacije, u tercijarnim zdravstvenim ustanovama, i zaključuje da svi pacijenti mogu imati benefit bez obzira koliko je njihovo zdravlje narušeno, posebno ako se program respiratorne rehabilitacije maksimalno individualizuje (197).

Depresija poslednjih godina sve više dobija na značaju, mnogi bi rekli zasluženno, a sve zbog njenog negativnog uticaja na tok i prognozu HOBP. Njena prevalenca se kreće oko 25% (*Yohannes et al* 26%, *Zhang et al* 24,6%) (198, 199). U skorašnjoj longitudinalnoj studiji koju su sproveli *Schneider et al.*, pratili su pacijente sa HOBP tokom deset godina, dobijeni rezultati ukazali su da je incidenca depresije kod ovih pacijenata 16,2/1000 pacijenata/po godini dana (200). Danas se smatra da pacijenti sa teškom HOBP imaju dva puta veću verovatnoću da razviju depresiju, u odnosu na blage oblike HOBP (201). Uticaj depresije na ishode respiratorne rehabilitacije ispitalo je svega nekoliko autora. *von Leopold et al.* su zaključili da je kod pacijenata sa depresijom dispnoja izraženija, kako u miru, tako nakon i 6MTH, ona se nakon programa respiratorne rehabilitacije popravljala, ali i dalje ostaje izraženija u odnosu na osobe sa HOBP ali bez depresije (202). *Trappenburg et al.* je ispitivao povezanost maksimalno postignutog opterećenja, funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života kod osoba sa depresijom i rezultate ishoda respiratorne rehabilitacije. Jedina statistički značajna povezanost nađena je između depresije i ostvarivanja maksimalno postignutog opterećenja (203). Slične rezultate dobio je i *Hornikx et al*, koji je utvrdio da osobe sa depresijom imaju deset puta veće šanse da ne dosegnu *minimalno klinički značajno poboljšanje* (MCID) dispnoje (192).

Pacijenti sa HOBP imaju 3-4 puta veću verovatnoću da dobiju karcinom pluća u odnosu na pušače sa normalnom plućnom funkcijom (204). Takođe, danas se zna da je karcinom pluća čest uzrok smrti u HOBP, posebno u teškim stadijumima bolesti, kao i da

prestanak pušenja ne dovodi do smanjenja pojave karcinoma pluća, kod pacijenata sa HOBP (205). Interesantan podatak dobijen je iz jedne velike prospektivne studije koja je rađena na pola miliona nepušača, i koja je pokazala da se karcinom pluća češće javlja kod osoba sa HOBP koje nikad nisu pušile (206). Žene se smatraju rizičnijom grupom i za dobijanje HOBP i karcinoma pluća, verovatno zbog hormonski stimulisanog i nešto drugačijeg metabolizma silnih karcinogena koji se nalaze u dimu cigareta (207). U svom radu *Mannino et al.* su zaključili da je prisustvo umerene i teške HOBP značajan prediktor pojave karcinoma pluća u dugoročnom period od 20 godina, što može biti od velikog značaja u radu lekara u smislu redovnog praćenja, kontrolisanja ovih pacijenata i ranog otkivanja plućnih karcinoma (208).

Prevalenca bronhiektazija kod osoba sa HOBP, po nekim autorima kreće se i do 50% (209, 210). One su najčešće lokalizovane u donjim reznjevima-33%, a dijagnoza se postavlja kompjuterizovanom tomografijom (209). Njihovo prisustvo udruženo je sa povećanom bronhijalnom sekrecijom, dužim i težim hospitalizacijama, češćim kolonizacijama bronhijalnog sekreta sa potencijalno patogenim mikroorganizmima i većim stepenom funkcionalnog oštećenja (210). *Martinez-Garcia et al.* su u svom radu utvrdili, da su bronhiektazije povezane sa povišenom smrtnošću od svih uzroka, kod osoba sa umerenom-do-teškom HOBP. Ovako sagledano, vrlo je razumna težnja koja se provlači poslednjih par godina, da se čak i bronhiektazije posmatraju kao prognostički faktor kod osoba sa HOBP, pa čak i kao poseban fenotip u okviru ove bolesti (211).

Na kraju uopšteno, govoreći o komorbiditetima, možemo zaključiti da njihovo prisustvo značajno utiče na tok i prognozu bolesti, dovodi do češćih hospitalizacija i povećava mortalitet. Dosadašnji radovi su dokazali da su: godine života > 65, veći BMI, niži obrazovni status, muški pol i veća opstrukcija (GOLD 3 i 4) faktori koji su povezani sa većim rizikom za dobijanje kardiovaskularnih, metaboličkih bolesti i osteoporoze.

Respiratorna rehabilitacija kod ovih pacijenata je složenija, teža i individualnija, ali sa druge strane, ovi pacijenti imaju veći prostor za napredovanje i ostvarivanje boljih rezultata. I baš kao što se i ova dva stava suprotstavljaju, tako se još uvek suprotstavljaju i rezultati radova koji se poslednjih godina rade na ovu temu.

### 7.1.6 Hronična opstruktivna bolest pluća, BODE index i respiratorna rehabilitacija

2004. g. *Celli et al.* su predložili novi multidimenzionalni sistem za praćenje pacijenata sa HOBP, s obzirom da je već tada HOBP počela da se posmatra kao multidimenzionalna bolest. Dotadašnji FEV<sub>1</sub> pomoću kojeg se pratio tok bolesti, dejstvo terapije, ali i na osnovu kojeg je predviđana prognoza bolesti, više nije bio dovoljan. Novi index nazvan je BODE, u sebe je in korporirao 4 parametra: BMI, dispnoja (mMRC), opstrukcija (FEV<sub>1</sub>), kapacitete za vežbanje (6MTH) (212). BODE index se još 2004.g. pokazao kao bolji prediktor mortaliteta nego FEV<sub>1</sub>, od svih uzroka smrti, kod obolelih od HOBP. Ispitivanje njegove prediktivne vrednost, rađeno je poslednjih nekoliko godina kroz brojne radove, a svaki je kao rezultat imao njegovu potvrdu u vidu odličnog prediktivnog faktora za mortalitet, kako od svih uzroka, tako i od respiratornih uzroka, kod pacijenata sa HOBP.

Mi nismo istraživali njegovu prediktivnu vrednost u odnosu na mortalitet kod pacijenata sa HOBP, nego da li RR utiče na poboljšanje BODE indeksa, kao i da li njegove početne vrednosti mogu uticati na njen uspeh. Ono što smo utvrdili jeste da je program RR doveo do statistički značajnog poboljšanja BODE indeksa, ali i da njegove početne vrednosti nisu imale uticaj na uspešan ishod rehabilitacije. Ono što je interesantno jeste, da je grupa pacijenata koji su imali "odličan" ishod respiratorne rehabilitacije imala i najvišu prosečnu ocenu BODE indeksa (4,08), što jasno ukazuje da pacijenti sa težim simptomima i ograničenjima i FEV<sub>1</sub> i fizičke kondicije mogu značajno profitirati od programa respiratorne rehabilitacije.

*Esteban et al* su u prospektivnoj longitudinalnoj studiji, poredili BODE index sa HADO scoring sistemom (**H**ealth, **A**ctivity, **D**yspnea, **O**bstruction). U svom radu su utvrdili da oba indexa imaju dobru prediktivnu vrednost kada je u pitanju sveukupni mortalitet, ali i mortalitet zbog respiratornih uzroka, s tim što je kod pacijenata sa FEV<sub>1</sub><50% BODE index ispoljio bolju prediktivnu vrednost (213). *de Torres et al.* su pokušali da utvrde prediktivnu vrednost BODE indexa i FEV<sub>1</sub> po pitanju mortaliteta, a u odnosu na pol pacijenata. Njihov zaključak bio je da je BODE index bolji prediktor mortaliteta kod oba pola, u odnosu na FEV<sub>1</sub>. Njihov rad je potvrdio i da u situaciji kada je težina bolesti, izražena preko FEV<sub>1</sub> i BODE indeksa slična, žene imaju bolje preživljavanje (214). Isti autor, poredio je i prediktivnu vrednost BODE indeksa sa ABCD sistemom težine HOBP, i zaključio da i u odnosu na ovaj noviji sistem BODE indeks ima bolju prediktivnu vrednost (215). pored

prediktivne vrednosti po pitanju mortaliteta, pojavili su se i radovi koji su ispitivali prediktivnu vrednost ovog indeksa po pitanju egzacerbacija. *Faganello et al.* su u svom radu ispitujući ovu hipotezu, utvrdili da i jednodimenzionalni GOLD sistem i multidimenzionalni BODE indeks imaju sličnu prediktivnu vrednost po pitanju egzacerbacija HOBP, s tim što su ustanovili da bolju prediktivnu vrednost imaju parametri koji se ne nalaze u ovim indeksima, kao što su niža saturacija kiseonika i starija životna dob (216). Poljaci *Hodgev et al.* su u svom radu, takođe utvrdili da pacijenti koji su u prehodnoj godini imali česte egzacerbacije, imaju i znatno više vrednosti BODE indeksa (217). *Cote i Celli* su ispitivali uticaj respiratorne rehabilitacije na BODE indeks. S obzirom na poznate pozitivne efekte koje ima respiratorna rehabilitacija na pacijente sa HOBP, bilo je za očekivati da pozitivni uticaj ostvari i na BODE indeks. Ovi autori su to i potvrdili. BODE indeks se značajno poboljšao (za 19%) u grupi koja je išla na respiratornu rehabilitaciju, i na početne vrednosti se vratila nakon dve godine. U grupi koja nije išla na rehabilitaciju, nije ni bilo poboljšanja, a pogoršanje od 4% viđeno je nakon godinu dana, dok je nakon dve godine pogoršanje ovog indeksa iznosilo 18%. U ovom radu su takođe utvrdili i da je respiratorni mortalitet nakon godinu dana iznosio 7% u grupi koja je išla na rehabilitaciju, u grupi bez rehabilitacije čak 39% (218). *Biscione et al.* su takođe potvrdili pozitivan uticaj respiratorne rehabilitacije na BODE indeks. Naime, oni su u svom radu ukazali na značajno poboljšanje BODE indeksa nakon respiratorne rehabilitacije, koje je nastalo kao posledica poboljšanja FEV<sub>1</sub>, MMRC, 6MTH. Takođe su utvrdili i negativnu korelaciju ovog indeksa sa FEV<sub>1</sub> i 6MTH, a pozitivnu sa mMRC i SGRQ (219).

### **7.1.7 Hronična opstruktivna bolest pluća, CAT, mMRC i respiratorna rehabilitacija**

CAT upitnik spada u grupu upitnika za pacijente sa HOBP novijeg datuma. Njegova primena započela je 2009. godine. Danas se smatra da je to pouzdan, jednostavan test, praktičan test koji pacijenti popunjavaju za svega nekoliko minuta. CAT test se sastoji od 8 pitanja, koji pokrivaju uticaj simptoma HOBP na život pacijenata. Dosadašnji rezultati o uticaju respiratorne rehabilitacije na ovaj test bili su vrlo pozitivni, te se on iz tih razloga danas koristi kao jedno od “alatki” za praćenje efekata RR.

Naši rezultati su potvrdili da RR značajno i “promptno” popravlja vrednosti CAT upitnika, i to za daleko više nego što je u literaturi navedena vrednost MICD od 2 poena. Isto

tako vrednost CAT-a je pokazala da ima statistički značajnu korelaciju sa uspehom respiratorne rehabilitacije, naime što su vrednosti CAT upitnika inicijalno lošije, bolji su rezultati rehabilitacije. Tako na primer, moramo napomenuti da je grupa pacijenata sa “odličnim” uspehom imala najvišu srednju vrednost CAT-a pre programa (17,14 poena), dok je prosečno popravljavanje za sve kategorije uspeha bilo za nešto više od 6 poena.

Ovakvi naši rezultati se u potpunosti slažu sa onim što su utvrdili *Dodd et al.* su u svojoj prospektivnoj multicentričnoj studiji, ovo i zvanično potvrdili, ukazujući da je to jednostavan test koji dobro reaguje na respiratornu rehabilitaciju i koji može veoma dobro da razlikuje kategorije u odnosu na efekte ovog programa (220). Ovaj autor je u daljem radu ispitivao trajanje promena u vrednostima CAT upitnika u kratkom i srednje dugom vremenu, i utvrdio da CAT upitnik odmah reaguje na program respiratorne rehabilitacije, kao i da ti efekti traju do 6 meseci nakon programa (221). *Ringbaek et al.* su pokušali da porede CAT, SGRQ i CCQ (COPD clinical questionnaire) pre i nakon respiratorne rehabilitacije, kod pacijenata sa teškom HOBP. Njihovi rezultati ukazali su na dobru korelaciju između sva tri testa, s tim što su svakako prednost dali CAT i CCQ zbog jednostavnosti, praktičnosti i brzine popunjavanja (222). *Kon et al.* su otišli i korak dalje, te su u svom radu upoređivali vrednosti CAT testa pre i nakon respiratorne rehabilitacije kod HOBP pacijenata i pacijenata sa drugim respiratornim oboljenjima. Njihovi rezultati su pokazali da se ovaj upitnik može sigurno koristiti i kod pacijenata sa drugim plućnim bolestima, jer i kod njih ovaj test reaguje na program respiratorne rehabilitacije jednako brzo kao i kod osoba sa HOBP (223). Ova autorka je u prospektivnoj analizi na oko 1000 pacijenata pokušala da pronađe i minimalnu klinički značajnu razliku (MCID-minimum clinically important difference) za CAT upitnik-kao MCID utvrđeno je smanjenje za 2 poena (224).

MMRC upitnik za razliku od CAT je u upotrebi već skoro pola veka. To je jednostavan upitnik kojim pacijenti gradiraju svoju dispnoju, od 0-4 (najteža dispnoja, zbog koje ne mogu da napuste kuću). 2011. g. ovaj test uvršten je u ABCD sistem klasifikacije kombinovane težine HOBP. Naš rad je potvrdio i ukazao na značajan efekat RR kada je mMRC odn. dispnoja u pitanju. Nakon respiratorne rehabilitacije došlo je do statistički značajnog popravljavanja ovog parametra, a potvrđena je i njegova statistički značajna korelacija sa uspehom respiratorne rehabilitacije. I u slučaju mMRC, kao i u slučaju CAT upitnika, ta korelacija je negativna, odnosno što su više vrednosti mMRC pre RRi uspeh je bolji. I ovde je kategorija sa “odličnim” uspehom inicijalno imala najviše vrednosti mMRC (2,65 poena), a prosečno popravljavanje je bilo za 1 poen..

Dosadašnji radovi pokazali su da RR dovodi do popravljavanja dispnoje i to kod svih pacijenata, iako su preporuke da se u program uključuju samo pacijenti sa mMRC  $\geq 2$ . *Evans et al.* utvrdili su da upravo sve kategorije pacijenata, u odnosu na mMRC, imaju značajno i statističko i kliničko poboljšanje u kapacitetu za vežbanje, te da pacijente sa najtežom dispnojom svakako ne treba isključivati iz programa RR (225). Potvrdu ovom radu dali su i *Man et al.* Oni su u svom radu zaključili da pacijenti sa MMRC 2 imaju isto poboljšanje nakon programa RR, kada je u pitanju kapacitet za vežbanje, kao i pacijenti sa mMRC  $\frac{3}{4}$ , i takođe zaključili da osobe sa težim stepenom dispnoje treba uputiti na program respiratorne rehabilitacije (226).

Suprotno njima *Rugbjerg et al.* su se bavili pacijentima sa blagim simptomima, u meta-analizi o efektima respiratorne rehabilitacije na pacijente sa HOBP. Ovi autori su utvrdili da kod pacijenata sa mMRC  $\leq 1$  dolazi do slabijeg poboljšanja kvaliteta života i klinički ne tako značajnih poboljšanja u 6MTH (227).

### **7.1.8 Hronična opstruktivna bolest pluća, 6MTH i respiratorna rehabilitacija**

Testovi hoda kao pokazatelji funkcionalnog stanja pacijenata sa HOBP u upotrebi su već poslednjih nekoliko decenija. Od 2002. g nakon što je ATS izdalo smernice za sprovođenje 6MTH, ovaj test postao je deo svakodnevnog, praktično obaveznog praćenja toka i prognoze ove bolesti. Program respiratorne rehabilitacije dovodi do značajnog poboljšanja njegovih vrednosti, a u brojnim radovima on se pokazao kao dobar i značajan prediktor mortaliteta, kod pacijenata sa HOBP. Jedna od najboljih stvari vezanih za ovaj test jeste što nam on reflektuje i plućne i vanplućne manifestacije HOBP, omogućavajući nam sagledavanje uticaja ove kompleksne bolesti na pacijenta.

Naše istraživanje potvrdilo je da program RR dovodi do statistički značajnog poboljšanja vrednosti 6MTH. To poboljšanje je u našoj studiji iznosilo prosečno 64,4 $\pm$  35,1 m, što je daleko više od svih pominjanih vrednosti, koje se u literature navode kao MCID (54m, 35m, 25m). Kao faktor rizika za uspeh respiratorne rehabilitacije uzeli smo  $\leq 300$ m, očekujući da će te osobe imati lošije ishode RR. Međutim, nije potvrđena statistički značajna povezanost ovog faktora sa uspehom RR. Kao i kod napred pominjanih upitnika CAT i mMRC, i ovde su najniže vrednosti testa bile u grupi pacijenata sa "odličnim" uspehom RR (354,9m). Sve ovo jasno ukazuje na dobru korelaciju parametara CAT, mMRC i 6MTH kako



pre, tako i nakon RR, sugerirajući da pacijenti koji imaju inicijalno lošije rezultate ovih parametara ostvaruju bolje rezultate RR.

Sada već davne 1997.godine *Szekely et al.* su pokazali da se kao najbolji prediktori postoperativnog morbiditeta i mortaliteta, kod pacijenata kod kojih je rađena bilateralna LVRS, pokazali 6MTH sa vrednostima do 200m, i  $\text{PaCO}_2 \geq 45\text{mmHg}$  (228). 2003. g. *Oga et al.* su takođe u svom radu potvrdili značajnu korelaciju kapaciteta za vežbanje i zdravstvenog statusa pacijenta sa mortalitetom (229). Takođe je i *Pinto-Plata et al.* svojim radom potvrdio prediktivnu vrednost 6MTH, kada je u pitanju mortalitet kod osoba sa teškom i veoma teškom HOBP (230). Doprinos ovoj temi dali su i *Casanova et al.*, koji su utvrdili da što je teži stadijum HOBP, to je smanjenje vrednosti 6MTH tokom godine izraženije, za razliku od FEV 1, koji se najviše smanjivao, u njihovom 5-godišnjem praćenju, kod pacijenta sa umerenim stadijumom bolesti (231). *Cote et al.* su u svom radu utvrdili da su vrednosti 6MTH < 350m povezani sa povećanim mortalitetom pacijenata sa HOBP (232). Kada je u pitanju MCID za 6MTH, treba napomenuti da je *Redelmeier et al.* još 1997.g. utvrdio kao statistički značajnu razliku za 6 MTH 54m (233). Ipak brojni autori su smatrali da su ovo možda „veliki zalogaji“ za pacijente sa HOBP, te su krenula dalja ispitivanja. *Puhan et al.* (234) su ustanovili da je ta vrednost (MCID) dosta manja i da iznosi 35m, što bi odgovaralo negde oko 10% poboljšanja vrednosti 6MTH u odnosu na početne vrednosti, kod pacijenata sa umerenom i teškom HOBP. Nešto niže vrednosti kada je u pitanju MCID za 6MTH utvrdili su *Holland et al.* Njihova MCID iznosila je 25m, s tim što su napomenuli da je mnogo senzitivnija promena u apsolutnim vrednostima, u odnosu na promene koje se ispoljavaju kao % u odnosu na početne vrednosti 6MTH (235). Nakon ovoga, 2011.g. *Puhan et al.* se ponovo bave 6MTH i MCID, ovoga puta utvrđuju kao MCID 26+/-2m, kod osoba sa teškom HOBP (236). I za kraj, *ECLIPSA* studija nam je ukazala na najznačajnije prediktore loših vrednosti 6MTH. Na osnovu istraživanja koje je sprovedeno na preko 1700 pacijenata sa HOBP, utvrdili su da teža opstrukcija, izraženiji emfizem, upotreba kiseoničke terapije tokom i/ili odmah nakon 6MTH, prisustvo depresivnih simptoma, mMRC  $\geq 2$  predstavljaju značajne kliničke determinante lošijih vrednosti na 6MTH < 350m (237). Slične rezultate po pitanju pređene distance tokom 6MTH, nekoliko godina pre *ECLIPSA* studije, dobili su i japanski naučnici. *Takigawa et al.* su utvrdili da desaturacija  $\text{O}_2 > 4\%$  tokom 6MTH i vrednosti pređene distance manje od 340m, predstavljaju loše prognostičke faktore po pitanju mortaliteta (23).8

### 7.1.9 Hronična opstruktivna bolest pluća, stara i nova klasifikacija bolesti, i respiratorna rehabilitacija

Dugi niz godina klasifikacija bolesti vršena je po GOLD smernicama samo na osnovu vrednosti FEV<sub>1</sub>, i to na četiri stadijuma, I-blaga, II-umerena, III-teška i IV-veoma teška HOBP. 2011.g. (18) GOLD je izdao nove smernice za klasifikaciju težine bolesti, koje su uključile i sagledavanje simptoma bolesti putem CAT i mMRC upitnika, kao i rizik od egzacerbacija. Nova klasifikacija čini tzv. *ABCD* sistem. A-mali rizik, malo simptoma; B-mali rizik, puno simptoma; C-visoki rizik, malo simptoma; D- visoki rizik, puno simptoma.

U našem radu utvrdili smo da je u odnosu na klasifikaciju HOBP prema starom sistemu bilo 74 pacijenta u I stadijumu (14,8%), najviše ih je bilo u II stadijumu-248 pacijenta (49,6%), u III 150 pacijenata (30%), i u IV stadijumu 28 pacijenata (5,6%). Ovakav rezultat je malo iznenađujući, posebno kada je u pitanju I stadijum, jer se ova bolest najčešće otkriva tek kada pacijenti imaju ozbiljne simptome, i obično je to u II ili III stadijumu. Ipak, ovo možemo objasniti napornim radom na polju skrininga ovih pacijenata, koji se u poslednje dve-tri godine sprovodi kroz razne projekte na nivou grada, te kao posledicu toga imamo novotkrivene slučajeve u fazi kada simptomi bolesti još nisu jako izraženi. S obzirom da se ova klasifikacija zasniva samo na vrednosti FEV<sub>1</sub>, onda smo kao faktor rizika za ispitivanje uticaja stadijuma bolesti uzeli sve stadijume, ali i IV stadijum posebno, odnosno FEV<sub>1</sub> ≤ 30%. Niti jedan stadijum bolesti nije pokazao statistički značajan uticaj na uspeh RR, što se poklapa sa najvećim brojem rezultata iz literature, mada i ovde moramo napomenuti da je u kategoriji “odličan” nakon RR, inicijalno bila prisutna najniža prosečna vrednost FEV<sub>1</sub> (52,03%). Još jedan dokaz koji bi govorio u prilog činjenici da pacijenti sa klinički i funkcionalno lošijim inicijalnim nalazima, ostvaruju bolje rezultate nakon RR, obrazlažući to činjenicom, da kod njih imamo više mesta za popravljjanje.

*van Ranst et al.* su pokušali da utvrde uticaj RR kod pacijenata sa FEV<sub>1</sub> ≤ 50% na 6MTH i kvalitet života pacijenata, i pokazao je da i kod najtežih pacijenata dolazi do značajnih poboljšanja po pitanju oba parametra (239). *Garrod et al.* su takođe utvrdili da inicijalno stanje pacijenata nije nikakav prediktor uspeha RR (128). *Vagaggini et al.* su u svom radu takođe dobili istovetne rezultate, potvrdili su da klinička i funkcionalna inicijalna stanja nisu prediktori uspeha u RR (240).

Kada je novi ABCD sistem u pitanju, naši rezultati su pokazali sledeće. Inicijalno je u A grupi bilo 144 pacijenta (28,8%), u B stadijumu 110 pacijenata (22%), u C stadijumu 54

pacijenta (10,8%) i u D stadijumu 192 pacijenta (38,4%). Najmanje je dakle bilo u C stadijumu, što možda može da ukaže na činjenicu da je lošiji nalaz plućne funkcije, kakav je inače u C i D stadijumu ( $FEV_1 \leq 50\%$ ), najčešće udružen sa većim brojem simptoma i češćim egzacerbacijama. Ispitivanjem pojedinačnih stadijuma na uspeh RR, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između B i D stadijuma sa jedne i A i C stadijuma sa druge strane, i to u korist onih prvih. Naime, pacijenti u B i D stadijumu imali su više uspeha nakon RR, u grupi B skoro 100% (98,2%), u grupi D 92,2%, dok je grupa A i C taj uspeh bio manji (84%; 85,2%). Ovakvi rezultati slažu se sa navodima iz literature, koji ukazuju na činjenicu da najveći benefit ostvaruju pacijenti sa najviše simptoma (B i D), a slažu se i sa našim rezultatima iznetim nešto ranije, vezano za parametre koji proizilaze i bave se uticajem simptoma bolesti na život ovih pacijenata (CAT, mMRC).

*Lange et al.* su se bavili ispitivanjem novog sistema klasifikacije bolesti. Njihovo istraživanje je pokazalo da je u B i D stadijumu dispnoja intenzivnija, kao i da ovi pacijenti imaju 5-8x veći mortalitet od kardiovaskularnih bolesti i karcinoma, nego pacijenti u A i C stadijumu (što je posebno interesantno u odnosu na C grupu, jer oni imaju lošije vrednosti  $FEV_1$  u odnosu na pacijente B grupe) (241). *Agusti et al.* su u okviru ECLIPSE studije, ispitali novi ABCD sistem. Neki od najbitnijih zaključaka su: da je prevalenca grupe C najmanja; komorbiditeti su najzastupljeniji u grupama B i D; pacijenti iz A i D grupe uglavnom vremenom ne menjaju grupe, dok pacijenti iz B i C pokazuju tendenciju menjanja grupa; 3-godišnji mortalitet je bio najniži u A grupi, najveći u D, a iznenađujuće jednak i umeren u B i C; incidenca egzacerbacija rasla je progresivno A-D, ali se broj hospitalizacija kretao po grupama slično mortalitetu (242).

## **7.2 Hronična opstruktivna bolest pluća i uspeh respiratorne rehabilitacije**

Poslednjih godina sve je više dokaza o uspehu RR kod pacijenata sa HOBP. Ona ostvaruje brojne benefite, od kojih su svakako najznačajniji oni vezani za smanjenje simptoma bolesti, poboljšanje funkcionalnog stanja i kvaliteta života ovih pacijenata. Navodi u literaturi pokazuju da se njena uspešnost kreće oko 70%, u zavisnosti od populacije, a verovatno i od vrste rehabilitacionog programa. U našem radu uspešno RR ostvarilo je 452 pacijenta (90,4%), dok je ona bila neuspešna kod svega 48 pacijenata (9,6%). Ovako visok procenat uspešnosti malo je veći u odnosu na rezultate iz literature, ali je svakako

ohrabrujući. Mogući razlog za ovako visok procenat uspešnosti jeste možda blag skor za pravljenje kategorije uspeha RR, jer je bilo dovoljno da pacijent popravi jedan od četiri parametra kojim smo određivali uspeh da bi dobio “prolaznu” ocenu -“zadovoljavajući”. Sa druge strane unutar svakog tog parametra bili smo dosta strogi kada smo postavljali kriterijume koji će se posmatrati kao “poboljšani”, pa sveukupno uzevši, mislimo da je rezultat ipak realno sagledavanje onoga što RR može da učini kod ovih pacijenata. “Odličan” rezultat imalo je 79 pacijenata (15,8%), “vrlo dobar” 142 pacijenta (28,4%) , “dobar” 129 pacijenata (25,8%) i “zadovoljavajući” 102 pacijenta (20,4%). Ako se pogledaju samo početne i krajnje vrednosti sva četiri parametra koja smo pratili (6MTH, BODE, CAT, mMRC), RR je kod svakog od njih dovela do statistički značajnih poboljšanja, a iako ga nismo uzeli u razmatranje za procenu ishoda, i kod FEV<sub>1</sub> su nađena statistički značajna poboljšanja nakon RR. Kao i što smo naveli ranije, najveća poboljšanja su nađena kod inicijalno najlošijih vrednosti svih ovih parametra, pa to može biti jasan pokazatelj da RR pomaže čak i najtežim pacijentima, bez obzira na sva klinička i funkcionalna ograničenja.

Slične rezultate prikazali su i *Scott et al.*, koji su radili istraživanje na 227 pacijenata sa HOBP, pokušavajući da utvrde da li 6MTH, BODE indeks i SGRQ imaju prediktivnu vrednost u odnosu na ishod RR. utvrdili su da je pozitivan ishod po njihovim parametrima imalo 62% pacijenata, kao i da su ti pacijenti imali lošije polazne vrednosti SGRQ i BODE indeksa (243). Još jedan autor je sa svojim saradnicima dobio rezultate slične našim, *Spruit et al.* su u svojoj retrospektivnoj studiji na 2000 pacijenata sa HOBP, takođe pokušali da nađu prediktivne faktore za ishod RR. Oni su na osnovu rezultata nakon RR, pacijente kategorisali u 4 grupe sa: “veoma dobrim”, “dobrim”, “umerenim” i “lošim” odgovorom na RR. Daljom analizom utvrdili su da su pacijenti u grupi sa “veoma dobrim” odgovorom imali inicijalno teži stepen dispnoje, veći broj hospitalizacija unutar poslednjih godinu dana i lošije vrednosti 6MTH i SGRQ. U njihovoj studiji “loš” odgovor imalo je 10,5% pacijenata, što se slaže sa našim niskim procentom neuspešne RR, dok je oko 70% pacijenata bilo u kategoriji “dobar” i “umeren”(244).

## 8. ZAKLJUČCI:

---

1. Respiratorna rehabilitacija dovodi do značajnih poboljšanja vrednosti 6 MTH, FEV<sub>1</sub> i satO<sub>2</sub>, kao objektivnih parametara koje pratimo tokom lečenja kod pacijenata sa HOBP. Takođe, ona dovodi do značajnih poboljšanja i subjektivnih parametara CAT, mMRC upitnika, kao i BODE indeksa, kod pacijenata sa HOBP.
2. Pacijenti sa inicijalno lošijim rezultatima CAT, mMRC i BODE indeksa ostvaruju bolje rezultate nakon završenog programa respiratorne rehabilitacije.
3. Inicijalni stepen težine bolesti i prema "GOLD"-u, i prema "ABCD" kombinovanom sistemu, nema uticaja na uspeh respiratorne rehabilitacije.
4. Pacijenti sa inicijalno težim stadijumima bolesti (B i D) ostvaruju bolje rezultate nakon završenog programa respiratorne rehabilitacije.
5. Pol, starost, pušački status, dužina trajanja bolesti i  $\geq 2$  egzacerbacije u protekloj godini nemaju uticaja na uspeh programa respiratorne rehabilitacije.
6. Utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije i većih vrednosti BMI.
7. Srčana slabost je jedina pridružena bolest koja ima uticaja na uspeh respiratorne rehabilitacije. Takođe i veći broj pridruženih bolesti  $\geq 3$ , ima uticaja na uspeh respiratorne rehabilitacije.
8. Kao univarijantni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije pokazali su se: manji broj pridruženih bolesti, odsustvo srčane slabosti, niža saturacija hemoglobina kiseonikom, veći BMI, mMRC  $\geq 2$ , CAT  $\geq 10$ , B i D stadijumi bolesti.
9. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom pokazano je da su nezavisni prediktori pozitivnog ishoda respiratorne rehabilitacije: manji broj pridruženih bolesti, odsustvo srčane slabosti, veći BMI, CAT  $\geq 10$ .
10. Respiratorna rehabilitacija je bezbedan, lako izvodljiv i mnogo jeftiniji program kako za pacijente, tako i za zdravstvene ustanove i fondove. To je program koji treba da bude obavezan i na nivoima primarne zdravstvene zaštite. Predstavlja

odličnu kombinaciju sa farmakološkim lečenjem pacijenata sa HOBP, nezavisno od težine bolesti, pola, starosti i pridruženih oboljenja.

## 9. LITERATURA:

---

1. Qaseem A, Wilt TJ, Wienberger SE et al. Diagnosis and management of stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practise Guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Phisicians, American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Ann Inetr Med* 2011; 155:179-191.
2. Agusti A, Calverley PM, Celli B. et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE Cohort. *Respir Res* 2010; 11:122.
3. Ghobadi A, Fouladi N, Beukaghazadeh K. et al. Association of high sensitive CRP level and COPD assessment Test scores with clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Tanaffos* 2015;14(1):34-41.
4. Cavailles A, Brinchault RG, Dixmier A, Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rew* 2013; 22:454-475.
5. GOLD. Global Iniciative for Chronic Obstructive Lung Disease. Update 2016. Available from: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
6. Burney P, Jithoo A, Koto B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty-a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 69(5):465-473.
7. Rycroft CF, Heyer A, Lanza L, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron obstruct Pulmon Dis* 2012; 7 : 457-494.
8. Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Tolos LB. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: incidence and risk factors. *COPD* 2009; 6 (5) : 369-379.
9. Gershon AS, Wang C, Wilton AS, et al. Trends in chronic obstructive pulmonary disease prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada, 1996 to 2007: a population-based study. *Arch Intern Med* 2010; 170(6): 560–565.
10. Sundeep Salvi. Tobacco Smoking and Environmental Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1):17-27-
11. Lewis DR, Clegg LX, Johnson NJ. Lung disease mortality in the United States: the national longitudinal mortality study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(8):1008–1014.

12. Tamimi A, Serdarević Dz, Hanania N. The effects of cigarette smoking on airway inflammation in asthma and COPD: therapeutic implications. *Respiratory medicine* 2012; 106: 319-328
13. Yoshida T, Tuder RM. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol Rev* 2007; 87(3): 1047-82.
14. Ko FW, Hui DS. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17(3) :395-401.
15. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005; 99:93-98.
16. Celli B, Decramer M, Jadwiga A et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research Questions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:7.
17. Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERSn position paper. *Eur Respir J* 2001;23:932-946
18. GOLD. Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease. Update 2011. Available from: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
19. Chetta A, Oliveiri D. The COPD assessment test in the evaluation of Chronic obstructive Pulmonary disease exacerbations. *Expert Rev Resp Med* 2012; 6(4):373-5.
20. Bourbeau J. Activities of life: the COPD patient. *COPD* 2012; 6(3):192-200.
21. Choudhury G, Rabinovich R, Macnee W. Comorbidities and Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1):101-130.
22. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:1165-1185.
23. Fabbri L, Luppi F, Beghe B. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:204-212.
24. Maclay JD, MacNee W, Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest* 2013; 143(3): 798-807.
25. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962-969.



26. Sin DD. Is COPD really a cardiovascular disease? *Chest* 2009; 136:329-330.
27. Kim HC, Moffarati M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2008; 3(4):637-58.
28. Donaldson AV, Maddocks M, Martolini D, et al. Muscle function in COPD: a complex interplay. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:523-535
29. Roca M, Mihaescu T. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologia* 2012; 61(3):178-82.
30. Glaser S, Kruger S, Merkel M. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration* 2015; 89(3):253-64.
31. Mirrakhimov A. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11 (132).
32. Biskobing DM. COPD and Osteoporosis. *Chest* 2002; 121:609-620.
33. Graat-Verboom I, Spruit M, Van den Borne B, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimate systemic component. *Respire Med* 2009; 103(8):1143-1151.
34. Lehouck A, Boonen S, Decramer M. COPD, Bone metabolism and osteoporosis. *Chest* 2011; 139 (3):648-57.
35. Bellini L. Nutritional support in advanced lung disease. *UpToDate* 2015.
36. Steiner MC. Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62:101-103.
37. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31:492-501.
38. Di Marco F, Verga M, Reggente M, et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med.* 2006; 100(10):1767-1774.
39. Gupta B, Kant S, Mishra R, et al. Nutritional Status of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Admitted in Hospital With Acute Exacerbation. *J Clin Med Res* 2010; 2(2):68-74.
40. Vestbo J, Prescott E, Amdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from Copenhagen City Heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:79-83.

41. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, et al. Risk factor paradox in waisting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:433-42.
42. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006; 174: 1293-9.
43. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. ACCP Work-shop Panel on anxiety and depression in COPD. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134 (4): 43S-56S.
44. Wagena EJ, van Amelsvoort LG, Kant I, et al. Chronic bronchitis, cigarette smoking, and the subsequent onset of depression and anxiety: results from a prospective population-based cohort study. *Psychosom Med.* 2005; 67(4): 656-60.
45. Hill K, Geist R, Goldstein RS, et al. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 667-77.
46. Barnes P. Chronic obstructive pulmonary disease: Effects beyond the lung. *PlosMed* 2010; 7(3).
47. Caramori G, Adcock IM, Papi A. Clinical definition of COPD exacerbations and classification of their severity. *Southern Medical Journal* 2009; 102 (3): 277-82.
48. Schmidt SAJ, Johansen MB, Olsen M, et al. The impact of exacerbation frequency on mortality following acute exacerbations of COPD: a registry-based cohort study. *BMJ Open* 2014; 4:e006720.
49. Hoogendoorn M, Feenstra T, Hoogenveen R, et al. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010; 5: 435–444.
50. Marin JM, Carrizo SJ, Casanova C, et al. Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. [Respir Med.](#) 2009;103(3):373-8.
51. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev* 2011; CD005305.
52. Rennard J, Thomashow B, Crapo J, et al. Introducing the COPD foundation guide for diagnosis and management of the COPD Foundation. *COPD* 2013; 10:378.
53. Calverley P, Vlies B. New pharmacotherapeutic approaches for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36 (4):523-542.

54. Rodrigo GI, Nannini LJ, Rodrigez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in of stable COPD: A systemic review. *Chest* 2008; 133 : 1079-1087
55. Tashkin DP, CelliB, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359 :1543-1554.
56. Ram FS, Jones PW, Casto AA, et al. Oral teophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Databas Syst Rew* 2002; 4 CD003902.
57. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013; 68 :1029-1036.
58. Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *eur Respir J* 2015; 45 (2).
59. Pan L, Guo YZ, Zhang B, et al. Does Roflumilast improve dyspnea in patients with COPD. *J Thorac Dis* 2013; 5 (4): 422-9.
60. Wedzicha JA, Rabe KF, Martinez FJ, et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013; 143 (5):1302-11.
61. Safka KA, McIvor RA. Non pharmacological management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ulster Med J* 2015; 84(1):13-21.
62. Tonnesen P. Smoking cessation. *Eur Respir J* 2013(22):127.
63. Deng GJ, Liu FR, Zhong QL, et al. The effect of non-pharmacological staged interventions on fatigue and dyspnoea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Pract* 2013; 19(6): 636-43.
64. Elliott MW, nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it,s all right". *Am J Resp Crit Care Med* 2012; 185(2):121-123.
65. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med* 2014; 14(2):122-7.
66. Martinez FJ. Lung volume reduction surgery in COPD. *Up To Date* 2016.
67. Davey C, Zoumot Z, Jordan S. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (The BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax* 2014; 0:1-3.

68. Ottenheijm C, Heunks L, Dekhuijzen R. Diaphragm muscle fiber dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1233-1240.
69. McCool M, Tzelepis G. Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med* 2012; 366:932-942.
70. McKenzie DK. To breathe or not to breathe: the respiratory muscle and COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101:1279-1280.
71. Gea J, Augusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* 2013;114:1222-1234.
72. De Troyer A, Gorman RB, Gandevia SC. Distribution of inspiratory drive to the external intercostals muscles in humans. *J Physiol* 2003; 546:943-954.
73. Polkey M. Muscle metabolism and exercise tolerance in COPD. *Chest* 2002; 121:131s-135s.
74. Gea J, Pascual S, Casadevall C, et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis* 2015; 7(10): E418-E438.
75. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J, et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1116-1124.
76. Ottenheijm C, Heunks L, Dekhuijzen R. Diaphragm adaptation in patients with COPD. *Respiratory Research Rew* 2008; 9:12.
77. Ottenheijm C, Jenniskens GJ, Geraedts MC, et al. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a role for heparin sulphate? *Eur Respir J* 2007; 30:80-89.
78. Clanton T, Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Appl Physiol* 2009; 107(1): 324-335.
79. De Troyer A, Wilson TA. Effects of acute inflation on the mechanics of the inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 2009; 107:1.
80. Romer LM, Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* 2008; 104 (3):879-888.
81. Roussos C, Koutsoukou A. respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 2003; 47: 3s-14s.
82. Orozco-Levi M. Structure and function of the respiratory muscles in patient with COPD: impairment or adaptation? *Eur Resp J* 2003; 22(46):41s-51s.

83. MacIntyre NR. Muscle dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2006; 51(8):840-848.
84. Shrikrishna D, Hopkins N. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp. Med: COPD update* 2009; 5(1):7-13.
85. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(9):e15-e46.
86. Kharbanda S, Ramakrishna A, Krishnan S. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1727–1735.
87. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The Prevalence of Quadriceps Weakness in COPD and the Relationship with Disease Severity *Eur Respir J.* 2010; 36(1): 81–88.
88. Berreiro E, Sznajder J, Nader GA, et al. Muscle dysfunction in patient with lung disease: a growing epidemic. *Am J Respir Crit Care* 2015; 191 (6):616-9.
89. Polkey M. Peripheral muscle weakness in COPD: where does it come from? *Thorax* 2003; 58:741-742.
90. Natanek SA, Riddoch-Contreras J, Marsh GS, et al. Yin Yang 1 expression and localisation in quadriceps muscle in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47:296–302.
91. Rabinovich RA, Vilaro J. Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2010; 16:123–133.
92. Eliason G, Abdel-Halim SM, Piehl-Aulin K, et al. Alterations in the muscle-to-capillary interface in patients with different degrees of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2010; 11:97.
93. Naimi AI, Bourbeau J, Perrault H, et al. Altered mitochondrial regulation in quadriceps muscles of patients with COPD. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011; 31:124–131.
94. Puente-Maestu L, Pérez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal transition pore kinetics and cytochrome C release in muscle mitochondria of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009; 40:746–750.

95. Jackson MJ, Pye D, Palomero J. The production of reactive oxygen and nitrogen species by skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102:1664–1670.
96. Koechlin C, Couillard A, Simar D, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:1022–1027.
97. Koechlin C, Maltais F, Saey D, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60:834–841.
98. Wijnhoven JH, Janssen AJ, van Kuppevelt TH, et al. Metabolic capacity of the diaphragm in patients with COPD. *Respir Med*. 2006; 100(6):1064-71.
99. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, et al. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in a patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26(3):390-7.
100. Yun Z, Lin Q, Giaccia AJ. Adaptive myogenesis under hypoxia. *Mol Cell Biol*. 2005; 25(8):3040-55.
101. Hug F, Raux M, Prella M, et al. Optimized analysis of surface electromyograms of the scalene during quiet breathing in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006; 150 (1):75-81.
102. De Troyer A, Kirkwood PA, Wilson TA. Respiratory action of the intercostals muscles. *Physiol Rev*. 2005; 85(2):717-56.
103. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur Respir J* 1997; 10(4):934-41.
104. Singh SJ, Richard L, Wallack Z, et al. Learn from the past and create the future: the 2013 ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2013; 42:1169-1174.
105. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1390-1413.
106. Yohannes A, Stone R, Lowe D, et al. Pulmonary rehabilitation in United Kingdom. *Chron Respir Dis* 2011; 8:193-199.
107. Corhay JL, Nguyen Dang D, Van Cauwenberge H, et al. Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9(1): 27-39.

108. Leung RW, Alison JA, McKeogh ZJ, et al. Ground walk training improves functional exercise capacity more than cycle-training in people with chronic obstructive pulmonary disease.:a randomized trial. *J Physiother* 2010; 56: 105-112.
109. Breyer MK, Breyer-Kohansal R, Funk GC, et al. Nordic walking improves daily physical activities in COPD: a randomized controlled trial, *Respir Res* 2010; 11: 112.
110. Vogiatzis I, Smoes DC, Stratakos G, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on muscle remodeling in cachectic patients with COPD. *Eur Respir J* 2010; 36:301-310.
111. Spruit MA, Gosselink R, Trooster T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalized patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 752-756.
112. Giavedoni S, Deans A, McCaughey P et al. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle function deterioration in exacerbated COPD: a pilot study. *Respir Med* 2012; 106: 1429-1434.
113. Puhan MA, Spaar A, Frey M, et al. Early versus late pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute exacerbations: a randomized trial. *Respiration* 2012; 83: 499-506.
114. Brooks D, Sottana R, Bell B, et al. Characterization of pulmonary rehabilitation programs in Canada in 2005. *Can Respir J* 2007; 14:87-9.
115. Liu WT, Wang CH, Lin HC, et al. Efficacy of a cell phone-based exercise programme for COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 651–659.
116. Eliason G, Abdel-Halim S, Arvidsson B, et al. Physical performance and muscular characteristics in different stages of COPD. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19: 865-870.
117. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277.
118. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 972–927.
119. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M. Simple functional performance tests and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 47 (3).
120. Wolkove N, Baltzan MA, Kamel H, et al. A randomized trial to evaluate the sustained efficacy of a mucus clearance device in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2004; 11: 567-572.

121. Spahija J, de Marchie M, Grassino A. Effects of imposed pursed-lips breathing on respiratory mechanics and dyspnea at rest and during exercise in COPD. *Chest* 2005; 128: 640-650.
122. Aliverti A, Stevenson N, Dellaca LR, et al. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 210-216.
123. Spruit MA, Gosselink R, Troosters T, et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19: 1072–1078.
124. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 669–674.
125. O'Shea SD, Taylor NF, Paratz JD. Progressive resistance exercise improves muscle strength and may improve elements of performance of daily activities for people with COPD: a systematic review. *Chest* 2009; 136: 1269–1283.
126. Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: progression and exercise prescription. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 674–688.
127. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1541–155.
128. Vogiatzis I, Terzis G, Nanas S, et al. Skeletal muscle adaptations to interval training in patients with advanced COPD. *Chest* 2005; 128: 3838–3845.
129. Gloeckl R, Halle M, Kenn K. Interval versus continuous training in lung transplant candidates: a randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 934–941.
130. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 12–19.
131. Vogiatzis I, Athanasopoulos D, Stratakos G, et al. Exercise-induced skeletal muscle deoxygenation in O-supplemented COPD patients. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19: 364–372.
132. Emtner M, Porszasz J, Burns M, et al. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1034–1042.



133. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, van der Mark TW, et al. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 468–472.
134. Gosselink R, De Vos J, van den Heuvel SP, et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur Respir J* 2011; 37: 416–425.
135. Zanotti E, Felicetti G, Maini M, et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003; 124: 292–296.
136. Corner E, Garrod R. Does the addition of Non invasive ventilation during pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease augment patient outcome in exercise tolerance? A literature review. *Physioter Res Int* 2010; 15: 5-15.
137. Gloeckl R, Heinzelmann I, Baeuerle S, et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a randomized controlled trial. *Respir Med* 2012; 106: 75–83.
138. Watz Hm Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: 1521-1537.
139. Crisaffuli E, Costi A, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008; 63: 487-492.
140. Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27:788-94.
141. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross sectional study. *Am Respir Crit Care Med* 2008; 177: 743-751.
142. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care* 2013; 187:3447-65.
143. Hoyert DL, Xu J. Deaths: Preliminary data for 2011. *National Vital Statistics Reports*; US Department of Health and Human Services, 2012.
144. Kochanek KD, Xu JQ, Murphy SL, et al. Deaths: preliminary data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 59 (4).

145. Tea Vos. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015; 386:743–800.
146. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al.: BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589):741-50.
147. Institut za javno zdravlje Srbije“Dr Milan Jovanović Batut. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2011; Beograd, 2012 (available at:<http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2011.pdf>)
148. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009; 374:733–43.
149. WHO. European health for all database (HFA-DB), World Health Organization Regional Office for Europe Updated: January 2013 (available at: <http://data.euro.who.int/hfad/b/>).
- 150.** Lizak MK, Singh S, Lubina S et al. Female and male chronic obstructive pulmonary disease patients with severe dyspnea do not profit less from pulmonary rehabilitation. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(7-8):413-8.
- 151.** Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. COPD and gender differences: an update. *Transl Res*. 2013; 162(4):208-18.
152. Celli B, Vestbo J, Jenkins CR, et al. Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(3): 317-22.
153. Kilic H, Kokturk N, Sari G, et al. Do females behave differently in COPD exacerbation? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 823–830.
154. Atsou K, Chouaid C, Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. *BMC Med*. 2011; 9:7.
155. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7:457–94.
156. Burden of Lung Disease Initiative (BOLD) [Internet]. Available from: <http://www.boldstudy.org/>; 2011 [aforementioned April 2011].

157. Di Meo F, Pedone C, Lubich S, et al. Age does not hamper the response to pulmonary rehabilitation of COPD patients. *Age Ageing* 2008; 37(5):530-5.
158. Sundararajan L, Balami J, Packham S. Effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010 Mar-Apr; 30 (2):121-5.
159. van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009; 135(2):368-77.
160. Raheison C, Giordet PO. Epidemiology of COPD. Review. *Eur Respir Rev* 2009; 18(114): 213-221.
161. Gibson L, Sibille, Lundback. Fletcher: Lung health in Europe, facts and figures. European lung foundation; 2013.
162. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest*. 2005; 128(3):1239–1244.
163. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005; 118(12):1364–1372.
164. Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, et al. Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies Not 15 but 50% of smokers develop COPD?—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med*. 2003; 97(2):115–122.
165. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers. *Chest*. 2011 Apr; 139(4): 752–763.
166. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007; 101: 1305–1312.
167. Lacasse Y, Maltais F, Goldstein RS. Smoking cessation in pulmonary rehabilitation: goal or prerequisite? *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 148–153.
168. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1390–1413.

169. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Respir Med.* 2007;101:1954–1960.
170. Varraso R, Fung TT, Barr RG, et al. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive pulmonary disease among US women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 : 488–495.
171. Varraso R, Jiang R, Barr RG, et al. Prospective study of cured meats consumption and risk of chronic obstructive pulmonary disease in men. *Am J Epidemiol.* 2007; 166 : 1438–1445.
172. Kan H, Stevens J, Heiss G, et al. Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol.* 2007; 167:570–578.
173. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, et al. Effects of exercise on amino acid metabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (4):859-64.
174. Van Helvoort HA, Heijdra YF, Thijs HM, et al. Exercise induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38:1543-52.
175. Jones S, Kon S, Canavan J, et al. The influence of malnutrition on pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Eur Respir J* 2014; 44 (58).
176. Ng M, Kon S, Canavan J, et al. Prevalence and effects of malnutrition in COPD patients referred for pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2013; 42(57).
177. Greening NJ, Evans RA, Williams JE, et al. Does body mass index influence the outcomes of a Walking-based pulmonary rehabilitation programme in COPD? *Chron Respir Dis.* 2012; 9 (2):99-106.
178. Ramachandran K, McCusker C, Connors M, et al. The influence of obesity on pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD. *Chron Respir Dis* 2008; 5(4):205-9.
179. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations. 1: epidemiology. *Thorax* 2006; 61(2), 164–168.
180. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, et al. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(2), 137–141.

181. Price LC, Lowe D, Hosker HS, British Thoracic Society and the Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation Unit (CEEu). UK National COPD Audit 2003: impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006; 61 (10): 837–842.
182. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154(4 Pt 1), 959–967.
183. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9201): 362–368.
184. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2010; 65(5): 423 – 428.
185. Patel A, Hurst J. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of art. *Expert Rev. Respir. Med.* 2011; 5(5): 647–662.
186. McGarvey LP, John M, Anderson JA, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD, operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62(5): 411–415.
187. Agusti A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J.* 2013; 42:1391-401.
188. Crisafulli E, Gorgone B, Vogaggini M, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J* 2010; 36:1042-1048.
189. Carreiro A, Santos J, Rodrigues F. Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD. *Rev Port Pneumol* 2013; 19: 106-113.
190. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186 :155-61.
191. *Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, et al. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. Osteoporos Int* 2007; 18:1197–1202.
192. Hornikx M, van Remoortel H, Demeyer H, et al. The Influence of Comorbidities on Outcomes of Pulmonary Rehabilitation Programs in Patients with COPD: A Systematic Review. *BioMed Research International* 2013; ID 146148.

193. Crisafulli E, Costi S, Luppi F et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2008; 63(6): 487–492.
194. Mentz RJ, Schulte PJ, Fleg JL, et al., Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). *American Heart Journal*, 2013; 165 (2): 193–199.
195. Hassan M, Mourad S, Abdel Wahab NH, et al. Effect of comorbidities on response to pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2016; 65: 63–69.
196. Vanfleteren LE, Franssen FM, Uszko-Lencer NH, et al., Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Cardiology* 2011; 108(11): 1669–1674.
197. van Ranst D, Otten H, Meijer JW, et al. Outcome of pulmonary rehabilitation in COPD patients with severely impaired health status. *International Journal of COPD* 2011; 6: 647–657.
198. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 345–349.
199. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, et al. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33(3): 217-23.
200. Schneider C, Jick SS, Bothner U, et al. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010; 137: Suppl. 4, 341–347.
201. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, et al. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144: 766–777.
202. von Leupold A, Taube K, Lehmann K, et al. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2011; 140 (3): 730–736.
203. Trappenburg JC, Troosters T, Spruit MA, et al. Psychosocial conditions do not affect short-term outcome of multidisciplinary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005; 86 (9) : 1788–1792.
204. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245–1257.

205. *Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med 2005;142:233–239.*
206. Turner MC, Chen Y, Krewski D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:285–290.*
207. Ben-Zaken CS, Pare PD, Man SF, et al. The growing burden of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in women: examining sex differences in cigarette smoke metabolism. *Am J Respir Crit Care Med 2007; 176 : 113–120.*
208. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, et al. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med 2003; 163:1475–1480.*
209. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:400–407.*
210. Garcia Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodriguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, Blasco D, Heredia JL, Garau J. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbations: a prospective study. *Eur Respir J 2009; 34:1072–1078.*
211. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med, 2013; 187 (8): 823-831.*
212. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med 2004; 350 (10): 1005-12.*
213. Esteban C, Quintana JM, Moraza J, et al. BODE-Index vs HADO-score in chronic obstructive pulmonary disease: Which one to use in general practice? *BMC Med 2010; 8 (28).*
214. de Torres JP, Cote cG, Lopez MV, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J 2009; 33 (3): 528-35.*
215. de Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax 2014; 69 (9): 799-804.*

216. Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, et al. 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.
217. Hodgev VA, Kostianev SS, Marinov BA. Correlation of frequency of exacerbations with the BODE index in COPD patients. *Folia Med (Plovdiv)* 2006; 48 (2): 18-22.
218. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 630-636.
219. Biscione GL, Mugnaini L, Pasqua F, et al. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2006; 27: 1320-1326.
220. Dodd JW, Hogg L, Nolan J, et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax* 2011; 66 (5): 425-9.
221. Dodd JW, Marns PL, Clark AL, et al. The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium-term response to pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; 9 (4): 390-4.
222. Ringbaek T, Martinez G, Lange P. A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. *COPD* 2012; 9 (1): 12-5.
223. Kon SS, Clark AL, Dilaver D. Response of the COPD Assessment Test to pulmonary rehabilitation in unselected chronic respiratory disease. *Respirology* 2013; 18 (6): 974-7.
224. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 195-203.
225. Evans RA, Singh SJ, Collier R, et al. Pulmonary rehabilitation is successful for COPD irrespective of MRC dyspnoea grade. *Respire Med* 2009; 103 (7): 1070-1075.
226. Man WDC, Grant A, HoggL, et al. Pulmonary rehabilitation in patients with MRC Dyspnoea Scale 2. *Thorax* 2011; 66: 263.
227. Rugbjerg M, Winning Lepsen U, Jorgensen KJ et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COPD with mild symptoms: a systematic review with meta-analyses. *Int J COPD* 2015; 10: 791-801.
228. Szekely LA, Oelberg DA, Wright C, et al. *Preoperative predictors of operative morbidity and mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery*. *Chest* 1997; 111: 550-558.



229. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167 (4): 544-549.
230. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, et al. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:28–33.
231. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-minute walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:535–540.
232. Cote CG, Casanova C, Marin JM, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test. *Eur Respir J* 2008; 31 (3): 571-578.
233. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (4): 1278-82.
234. Puhan MA, Mador MJ, Held U, et al. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:637–643.
235. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, et al. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91:221–225.
236. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37:784–790.
237. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2010; 104:849–857.
238. Takigawa N, Tada A, Soda R. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. *Resp Med* 2007; 101: 561-567.
239. van Ranst D, Otten H, Meijer JW, et al. Outcome of pulmonary rehabilitation in COPD patients with severely impaired health status. *Int J chron Obstruct Pulmin Dis* 2011; 6:647-57.
240. Vagaggini B, Costa F, Antonelli S, et al. Clinical predictors of the efficacy of a pulmonary rehabilitation programme in patients with COPD. *Respir Med* 2009; 103 (8): 1224-30.
241. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (10): 975-81.

242. Agusti A, Hurd S, Jones P, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *Eur Respir J* 2013; 42 (5): 1391-401.
243. Scott AS, Baltzan MA, Wolkove N. Success in pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2010; 17(5): 219-23.
244. Spruit M, Augustin I, Vanfleteren L, et al. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur Respir J*; 2015; 47(4).

**SKRAĆENICE:**

HOBP- Hronična opstruktivna bolest pluća

CRP- C-reaktivni protein

ATS- Američko torakalno udruženje

ERS- Evropsko respiratorno udruženje

GOLD- Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća

SZO- Svetska zdravstvena organizacija

ADŽ- aktivnosti dnevnog života

p/y- pack/years; paklo/godina

FVC- forsirani vitalni kapacitet

FEV<sub>1</sub>- forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi

CAT- COPD Assessment Test

mMRC- modified British Medical research Council

IL- interleukin

INF- $\gamma$ - interferona-gama

MMP- matriks metaloproteinaze

TNF- $\alpha$  - faktor tumorske nekroze alfa

NO- azot-oksid

ROS- reaktivni kiseonički oblici (vrste)

RNS- reaktivne nitrogene vrste

IGF-1- faktor rasta sličan insulin

KS-kortikosteroidi

AE- akutna egzacerbacija

6MTH-6-minutni test hoda

RR- respiratorna rehabilitacija

PaO<sub>2</sub>- parcijalni pritisak kiseonika

PaCO<sub>2</sub>- parcijalni pritisak ugljen dioksida

FFM- fat free mass

BMI- body mass index

FRC- funkcionalni rezidualni kapacitet

NIV- neinvazivna ventilacija

LVRs- lung volume reduction surgery

V<sub>t</sub> - Tidalov volume

PEEP- pozitivni pritisak na kraju ekspirijuma

RV- rezidualni volumen

TLC- totalni plućni kapacitet

P<sub>Imax</sub>- maksimalni inspiratorni pritisak

P<sub>breath</sub>- opterećenje disajne muskulature

DNK- dezoksiribonukleinska kiselina

NMES- neuromišićna električna stimulacija

WBVT-whole body vibration training

SGRQ- St. George Respiratory Questionnaire; upitnika o kvalitetu života bolnice Sv. Đorđe

BOLD- Burden of Obstructive Lung Disease

OLIN -Obstructive Lung Disease in Northern Sweden

MCID- minimalno klinički značajno poboljšanje

HADO- **H**ealth, **A**ctivity, **D**yspnea, **O**bstruction

BODE- **B**MI, **O**bstruction, **D**yspnea, **E**xercise capacity

CCQ- COPD **c**linical **q**uestionnaire; COPD klinički upitnik

ECLIPSE- Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points

TORCH- TOWards a Revolution in COPD Health

UPLIFT- Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium