

ACTA CLINICA

Hronična opstruktivna bolest pluća

VESNA BOŠNJAK-PETROVIĆ, Gost urednik

VOLUMEN 4 • BROJ 1 • FEBRUAR 2004

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sci Dragan Micić, dopisni član SANU

SEKRETAR

Asistent dr sci Đuro Macut

REDAKCIJA

Profesor dr sci Slobodan Apostolski

Profesor dr sci Zorana Vasiljević

Profesor dr sci Dragoslava Đerić

Profesor dr sci Vojko Đukić

Profesor dr sci Petar Đukić

Profesor dr sci Vladimir Kostić, dopisni član SANU

Profesor dr sci Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sci Zoran Latković

Profesor dr sci Tomica Milosavljević

Profesor dr sci Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sci Milorad Pavlović

Profesor dr sci Predrag Peško

Profesor dr sci Nebojša Radunović

Profesor dr sci Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sci Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sci Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sci Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sci Živojin Bumbaširević

Profesor dr sci Felipe F. Casanueva, Španija

Profesor dr sci Bogdan Đuričić, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sci Vladimir Kanjuh

Profesor dr sci Joseph Nadol, SAD

Profesor dr sci Miodrag Ostojić, dopisni član SANU

Profesor dr sci Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sci Ivan Spužić

Akademik profesor dr sci Vojin Šulović

Akademik profesor dr sci Veselinka Šušić

RECENZENTI

Profesor dr sci Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sci Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sci Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

LEKTOR

Vesna Kostić

Mirjana Crnčević

GOST UREDNIK

VESNA BOŠNJAK-PETROVIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

SARADNICI

BRANKA BULAJIĆ-SUBOTIĆ, mr sci med., specijalista interne medicine, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

OLGICA GAJOVIĆ, dr sci med., specijalista infektivnih bolesti, docent na katedri za infektivne bolesti, Medicinski fakultet u Kragujevcu, Interna klinika, odeljenje za infektivne bolesti.

ALEKSANDRA DUDVARSKI-ILIĆ, mr sci med., specijalista pneumoftziologije, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

VLADIMIR ŽUGIĆ, mr sci med., specijalista interne medicine, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

ZORICA LAZIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Kragujevcu, Interna klinika, odeljenje za plućne bolesti.

BRANISLAVA MILENKOVIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

MARIJA MITIĆ-MILIKIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

LJUDMILA NAGORNI-OBRAĐOVIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, Beograd.

BILJANA PENČIĆ, dr sci med., specijalista interne medicine, Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“, Beograd.

PREDRAG REBIĆ, dr sci med., specijalista pneumoftizilogije, profesor na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd.

IVANA STANKOVIĆ, dr sci med., specijalista pneumoftizilogije, docent na katedri za internu medicinu Medicinski fakultet u Nišu, Klinika za plućne bolesti Knez Selo.

TIJANA CVOK, student poslediplomske nastave iz pulmologije, Medicinski fakultet u Beogradu.

SADRŽAJ

Predgovor	7
<hr/>	
Vesna Bošnjak-Petrović	
Inflamacijski mehanizmi u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća	9
<hr/>	
Branislava Milenković	
Oksidativni stres u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća	21
<hr/>	
Zorica Lazić, Olgica Gajović	
Patofiziologija hronične opstruktivne bolesti luća	29
<hr/>	
Ivana Stanković	
Faktori rizika za nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća	36
<hr/>	
Aleksandra Dudvarski-Ilić	
Sistemske efekte u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća	44
<hr/>	
Vesna Bošnjak-Petrović	
Postavljanje dijagnoze hronične opstruktivne bolesti pluća	55
<hr/>	
Predrag Rebić	
Mehanizmi nastanka dispnoje u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća	65
<hr/>	
Tijana Cvok, Predrag Rebić	
Egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća	72
<hr/>	
Ljudmila Nagorni-Obradović	
Antimikrobna terapija u akutnoj egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća	78
<hr/>	
Olgica Gajović, Zorica Lazić	

Oksigenoterapija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća	84
Marija Mitić-Milikić	
Neinvazivna mehanička ventilacija kod obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća	91
Branka Bulajić-Subotić	
Poremećaji disanja u spavanju - posebno kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća	103
Biljana Penčić, Vesna Bošnjak-Petrović	
Preoperativna pulmološka procena obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća	113
Vladimir Žugić	
Prilog — Zbrinjavanje stabilne hronične opstruktivne bolesti pluća – pripremljeno iz Smernica globalne inicijative za dijagnostikovanje, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća (GOLD), obnovljeno 2003. godine	120
Vesna Bošnjak-Petrović	
Uputstvo autorima	127

PREDGOVOR



VESNA BOŠNJAK-PETROVIĆ
Gost urednik

U industrijski razvijenim zemljama oko 10% odraslog stanovništva boluje od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) i ona je jedna od najčešćih hroničnih bolesti sa smrtnim ishodom. Mnogi ljudi koji godinama imaju simptome ove bolesti i ne znaju da su oboleli od HOBP. Oni prevremeno umiru od nje ili njenih komplikacija, a da nije blagovremeno postavljena dijagnoza i preduzete preventivne mere za sprečavanje hronične i progresivne bolesti.

HOBP je četvrti vodeći uzorak smrtnosti u svetu, a predviđa se i moguće povećanje prevalencije i smrtnosti u narednoj deceniji. Da bi se ovi trendovi izmenili, neophodan je objedinjeni napor svih zdravstvenih radnika angažovanih u zbrinjavanju obolelih od HOBP.

Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) ostvarena je u saradnji američkog Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv i Svetske zdravstvene organizacije. Njeni ciljevi su rasvetljavanje problema vezanih za HOBP, smanjenje obolevanja i smrtnosti od ove bolesti. Naši lekari imaju na raspolaganju Smernice za dijagnostikovanje, prevenciju i lečenje HOBP prema GOLD-u i mi verujemo da će to doprineti jedinstvenom pristupu i zbrinjavanju oboljenja.

Nihilistički stav prema HOBP, koji postoji kod nekih zdravstvenih radnika, posledica je relativno ograničenog uspeha primarne i sekundarne prevencije.

Bolje poznavanje patofiziologije HOBP, utvrđivanja mesta lokalne i sistemske inflamacije, pravilno i blagovremeno postavljanje dijagnoze i procena težine opstrukcije doprineće prevenciji bolesti i usporavanju njene progresije.

Pušenje cigareta je glavni uzrok HOBP, kao i mnogih drugih bolesti povezanih s pušenjem.

Namera nam je da ovaj tekst pruži informacije i o teškom stadijumu bolesti, kao i posebnim situacijama u kojima se nalaze oboleli. Namenjen je lekarima opšte medicine specijalistima interne medicine, pneumoftziologije, medicine rada i svima koji se bave lečenjem ove hronične i progresivne bolesti koja se može sprečiti izbegavanjem faktora rizika.

Prof. dr Vesna Bošnjak-Petrović
Gost urednik

INFLAMACIJSKI MEHANIZMI U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

Branislava Milenković

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu KC Srbije

Višegradska 26, Beograd

INFLAMMATORY MECHANISMS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Branislava Milenković

Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia

N° 26, Višegradska str, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Proces inflamacije ima značajnu ulogu u patogenezi hronične opstruktivne bolesti pluća. Hronična inflamacija se odlikuje povećanim brojem alveolarnih makrofaga, neutrofilnih i citotoksičnih T limfocita, kao i oslobađanjem brojnih inflamacijskih medijatora (lipida, hemokina, citokina, faktora rasta), a uzrokuje fiksirano suženje malih disajnih puteva i destrukciju alveola.

Iako je u osnovi hronične opstruktivne bolesti pluća i astme inflamacija u disajnim putevima, između ovih bolesti postoji značajna razlika u vrsti inflamacijskih ćelija, medijatorima, kao i njihovom anatomskom rasporedu, odgovoru na inflamaciju i antiinflamacijsku terapiju.

Inflamacija i proteoliza u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća predstavljaju pojačanje normalnog inflamacijskog odgovora na dim cigareta i aerozagađenja.

Ključne reči: inflamacija, hronična opstruktivna bolest pluća

ABSTRACT

Inflammatory process has an important role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. It is characterised by increased numbers of alveolar macrophages, neutrophils and cytotoxic T-lymphocytes, and the release of multiple inflammatory mediators (lipids, chemokines, cytokines, growth factor). There is a chronic inflammation that leads to fixed narrowing of small airways and alveolar wall destruction.

While chronic obstructive pulmonary disease and asthma both involve inflammation in the respiratory tract there are marked differences in the nature of the inflammatory process, with differences in inflammatory cells, mediators, anatomical distribution, response to inflammation and response to antiinflammatory therapy. However, the pattern of inflammation and the spectrum of cells, mediators, anatomical distribution, differ between these two airway diseases.

Inflammation and proteolysis in chronic obstructive pulmonary disease is an amplification of the normal inflammatory response to cigarette smoke and air pollution.

Key words: Inflammation, chronic obstructive lung disease

UVOD

Rezultati istraživanja izvršenih poslednjih godina ukazali su na značajnu ulogu procesa inflamacije u patogenezi hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Prema najnovijoj definiciji, „HOBP se odlikuje ograničenjem protoka vazduha koje je delom reverzibilno,

obično progresivno i povezano sa abnormalnim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice i gasove“[1].

Hronična inflamacija uzrokuje fiksirano suženje malih disajnih puteva i destrukciju alveola, a karakteriše se povećanim brojem alveolarnih makrofaga, neutrofilnih i citotoksičnih T-limfocita, kao i oslobađanjem brojnih inflamacijskih medijatora (lipida, hemokina, citokina, faktora rasta).

PATOLOGIJA I PATOGENEZA HOBP

HOBP obuhvata hronični opstruktivni bronhiolitis sa fibrozom i opstrukcijom malih disajnih puteva, i emfizem sa uvećanjem vazdušnih prostora i destrukcijom parenhima pluća, gubitkom elastičnosti i zatvaranjem malih disajnih puteva. Sporo progresivno ograničenje protoka vazduha kroz disajne puteve koje je prisutno u ovoj bolesti, znatno se razlikuje od promenljive bronhoopstrukcije i simptoma u astmi. Histopatološka istraživanja su pokazala da je inflamacijski proces u HOBP dominantan u perifernim disajnim putevima (bronhiolama) i plućnom parenhimu, dok u astmi zahvata sve disajne puteve, ali ne i parenhim. Takođe, u bronhiolama je prisutna opstrukcija, fibroza i infiltracija makrofagima i T limfocitima, kao i destrukcija plućnog parenhima, povećan broj makrofaga i T limfocita, sa predominacijom CD8+ nad CD4+ ćelijama[2]. Biopsijom bronha se otkrivaju slične promene u vidu infiltracije bronha makrofazima i CD8+ ćelijama. U bronhu bolesnika sa teškim oblikom HOBP se zapaža i povećanje broja neutrofila.

Zidovi malih disajnih puteva bolesnika sa HOBP su suženi i zadebljali. Smanjenje lumena ovih disajnih puteva nastaje zbog zadebljanja sluznice i prisustva inflamacijskog eksudata, a usklađeno je sa težinom bolesti. Kolagen se povećano taloži na njihovoj spoljnoj strani, pa otvaranje bronha može biti ograničeno. Takođe, u malim disajnim putevima se formiraju limfoidni folikuli. Nije razjašnjeno zašto se stvaraju limfoidni folikuli, ali je moguće da odražavaju hroničnu bakterijsku kolonizaciju i akutna pogoršanja hronične inflamacije. Takođe, nisu razjašnjeni ni mehanizmi nastanka fibroze oko disajnog puta ni uloga pojedinih faktora rasta, kao što su beta transformišući faktor rasta (transforming growth factor- β – TGF- β) i faktor rasta vezivnog tkiva (connective tissue growth factor – CTGF). Moguće je da TGF- β , čija je ekspresija povećana u perifernim disajnim putevima, indukuje fibrozu putem oslobađanja CTGF, koji stimuliše depoziciju kolagena u disajnim putevima.

Hronična hipersekrecija sluzi malo doprinosi suženju disajnih puteva u ranoj fazi HOBP. Moguće je da povećana sekrecija sluzi odslikava inflamaciju oko submukoznih žlezda[3], kao i intezitet inflamacije u perifernim disajnim putevima. Povećan broj neutrofila i mast ćelija je nađen između submukoznih žlezda[3]. Hronična hipersekrecija sluzi se povezuje sa mortalitetom i odražava povećan rizik od fatalne infekcije.

MREŽA INFLAMACIJSKIH ĆELIJA

Hronična opstruktivna bolest pluća se odlikuje hroničnom inflamacijom. Inflamacijske ćelije stvaraju kompleksnu ćelijsku mrežu u disajnim putevima, a njihov međusobni odnos

i broj su delom nepoznati. Analiza ćelijskog profila u alveolama i malim disajnim putevima pokazuje porast makrofaga, T-limfocita, B-limfocita i neutrofila[2].

Iako je u osnovi hronične opstruktivne bolesti pluća i astme inflamacija u disajnim putevima, između ovih bolesti postoji značajna razlika u inflamacijskim ćelijama, medijatorima, kao i njihovom anatomskom rasporedu, odgovoru na inflamaciju i na antiinflamacijsku terapiju.

Neutrofilni leukociti

Neutrofilni leukociti su ćelije koje prvenstveno obezbeđuju odbranu čoveka od mikroorganizama, ali učestvuju i u razvoju zapaljenja. Njihove granule sadrže enzime (mijeloperoksidazu, beta-glukuronidazu, elastazu, katepsin-G, lizozime, laktoferin) koji hidrolizuju veliki broj supstrata, čime je omogućeno uništavanje bakterija. Takođe, ove ćelije sekretuju serin proteaze (neutrofilnu elastazu -NE, katepsin G, proteinazu-3) i matriksne metaloproteinaze (MMP-8, MMP-9), što može da doprinese destrukciji alveola i snažnoj stimulaciji sekrecije mukusa. Nakon aktivacije, neutrofili oslobađaju proinflamacijske medijatore i tako još više pojačavaju proces inflamacije. Kretanje neutrofila se odvija pod uticajem faktora hemotakse (interleukin 8 ili IL-8, leukotrien B₄ ili LTB₄), a produženje njihovog života omogućeno je uticajem inflamacijskih medijatora (faktora stimulacije rasta kolonija granulocita i makrofaga - GM-CSF, faktora stimulacije rasta kolonija granulocita - G-CSF).

Broj aktiviranih neutrofila je povećan u BAL-u i sputumu bolesnika sa HOBP[4], dok je u parenhimu pluća samo malo povećan[5], što može odražavati njihov brz prolazak kroz disajne puteve i parenhim. Dokazano je postojanje korelacije između broja neutrofila u indukovanom sputumu i smanjenja FEV₁[6]. Granule neutrofila bolesnika sa HOBP su pune proteina (mijeloperoksidaza, lipokalin), što potvrđuje njihovu aktivaciju. Moguće je da direktan stimulativni uticaj pušenja na kostnu srž podstiče stvaranje faktora rasta i granulocita, kao i da duvanski dim produžava zadržavanje neutrofila u plućima.

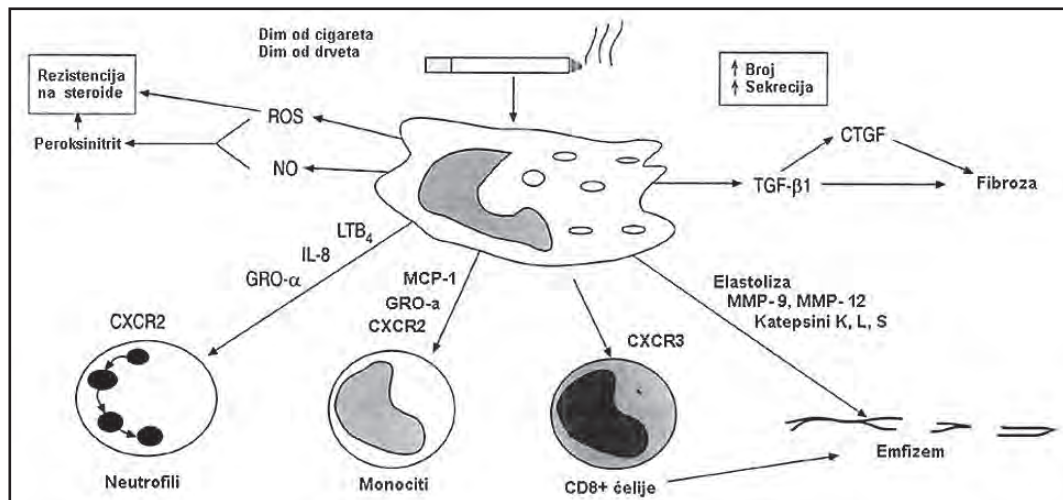
Ipak, uloga ovih ćelija u patogenezi HOBP nije dovoljno poznata.

Makrofage

Aktivirani makrofazi mogu da stvaraju brojne proinflamacijske i antiinflamacijske medijatore, odnosno da u zavisnosti od stimulansa povećaju ili smanje inflamaciju. Takođe, mogu da suprimiraju funkciju limfocita i da budu antigen-prezentujuće ćelije. Čini se da imaju glavnu ulogu u nastanku HOBP[7] jer mogu da se povežu sa većinom patogenetskih etapa ove bolesti (slika 1).

Broj makrofaga u disajnim putevima, parenhimu pluća, BAL-u i sputumu bolesnika sa HOBP je pet do 10 puta veći nego kod zdravih ljudi, a broj ovih ćelija u parenhimu pluća pušača koje boluju od emfizema čak 25 puta veći nego kod zdravih pušača[8]. Takođe je potvrđeno postojanje korelacije između broja makrofaga i stepena težine HOBP[9].

Uticaj pušenja cigareta na nastanak HOBP se može objasniti na više načina. Dim cigareta aktivira makrofage koji će tada oslobađati sledeće inflamacijske medijatore: alfa-faktor nekroze tumora (TNF- α), IL-8, druge CXC-hemokine, peptid hemotakse monocita-1



Slika 1. Duvanski dim aktivira makrofage da sekretuju brojne citokine koji deluju na različite inflamacijske ćelije i tako „diriguju“ inflamacijskim procesom u HOBP.

(MCP-1), LTB_4 , ali i brojne reaktivne kiseonične radikale. Takođe, alveolarni makrofagi sekretuju enzime koji vrše elastolizu, t. j. razlaganje elastičnih vlakana (MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsine, neutrofilnu elastazu), pa i destrukciju parenhima pluća. Dokazano je da makrofagi bolesnika sa HOBP sekretuju veću količinu ovih enzima, kao i da je njihova moć razgradnje elastina veća nego kod zdravih pušača[10].

Više je mogućih objašnjenja za povećanje broja makrofaga kod bolesnika sa HOBP. Monociti iz cirkulacije pristižu u pluća u većem broju zbog uticaja hemokina koji privlače monocyte (MCP-1, hemokin CXCR2, GRO- α). Brzina proliferacije makrofaga u plućima zdrave osoba je mala. Značajno veća ekspresija antiapoptotičnog proteina Bcl- X_L na makrofagima pušača potvrđuje da je njihova moć proliferacije u plućima povećana, a život produžen[11].

Lekovi različito utiču na inflamaciju kod bolesnika sa HOBP. Tako, kortikosteroidi nisu efikasni u suzbijanju inflamacije kod ovih osoba jer je in vitro dokazano da ne mogu da smanje oslobađanje inflamacijskih medijatora[12]. Ovakva steroidna rezistencija se može objasniti uticajem oksidativnog stresa na kortikosteroidne receptore. Aktivnost deacetilaze histona (HDAC), enzima koji „otključava“ inflamacijske gene, značajno je smanjena[13]. Moguće je da ovo smanjenje možda nastaje zbog oksidativnog stresa i stvaranja peroksinitrita. Interesantno je da male koncentracije teofilina povećavaju aktivnost HDAC u alveolarnim makrofagima[14]. Resveratrol je flavenoid nađen u crvenom vinu koji efikasno inhibira ekspresiju citokina stvorenih u makrofagima bolesnika sa HOBP[15]. Još uvek nije razjašnjeno koji su mehanizmi njegovog delovanja.

T limfociti

Uloga T limfocita je vrlo važna za razvoj inflamacijskog odgovora. Ove ćelije oslobađaju citokine, i to Th1 ćelije oslobađaju Th1 tip citokina (IL-2, INF- γ), dok Th2 ćelije oslobađaju Th2 tip citokina (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), a neke citokine produkuju oba tipa

ćelija (GM-CSF, IL-3, IL-13). Funkcija regulatornih T ćelija (Tr) je da suprimiraju imunski odgovor, ostvaruje se sekrecijom inhibicijskih citokina (IL-10, TGF- β).

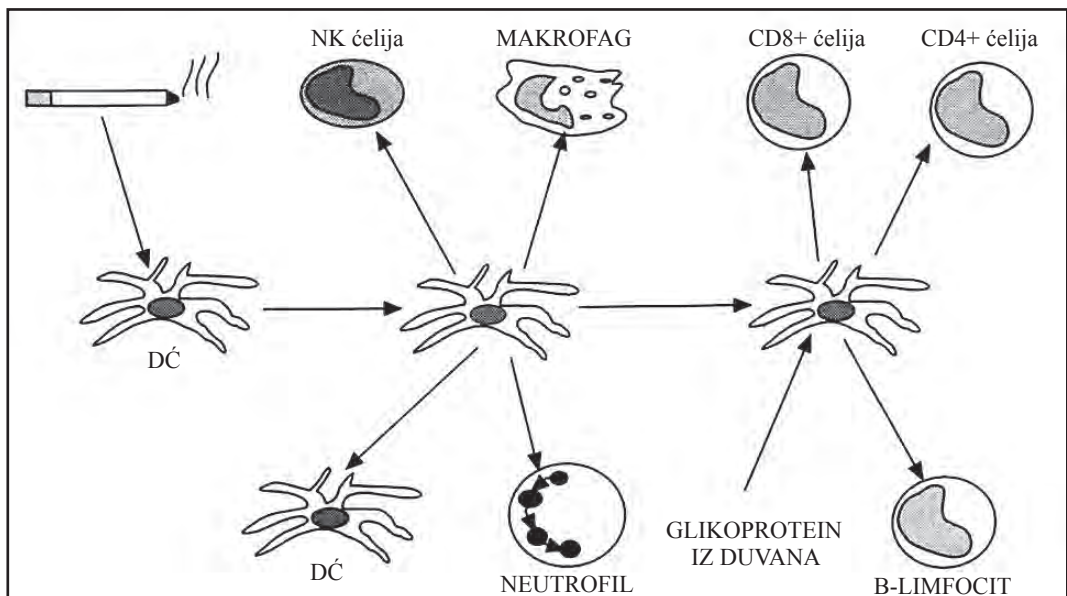
Ukupni broj T limfocita je povećan u parenhimu pluća, centralnim i perifernim disajnim putevima bolesnika sa HOBP, pri čemu je veći porast CD8+ nego CD4+ ćelija[7,8]. Potvrđena je i povezanost između broja T ćelija sa težinom opstrukcije disajnih puteva, kao i između broja T limfocita i inteziteta destrukcije parenhima pluća[7,8]. Takođe, u cirkulaciji bolesnika sa HOBP koji nisu pušači zapaža se povećan broj CD8+ ćelija i porast CD4+ ćelija koje stvaraju Th1 tip citokina[16].

Do danas nije u potpunosti razjašnjeno koji mehanizmi su odgovorni za akumulaciju CD8+, i u manjem stepenu CD4+ ćelija. Moguće je da stalna bakterijska kolonizacija disajnih puteva bakterijama i virusima uzrokuje ovaj inflamacijski proces.

Eozinofilni leukociti

Aktivirani eozinofili oslobađaju različite proinflamacijske supstancije, kao što su: glavni bazni protein (MBP), LTB₄, LTC₄, faktor aktivacije trombocita (PAF), eozinofilni katjonski protein (ECP), eozinofilna peroksidaza, neurotoksin (EDN). Interesantno je da je nivo eozinofilnog baznog proteina povećan u indukovanom sputumu bolesnika sa HOBP[17], iako nema eozinofila u disajnim putevima, a verovatno nastaje jer neutrofilna elastaza uzrokuje degranulaciju ovih ćelija.

Ipak, uloga eozinofila u nastanku HOBP nije dovoljno razjašnjena. Prisustvo ovih ćelija ukazuje da će se postići zadovoljavajuće dobar odgovor na lečenje kortikosteroidima, a može ukazati i na istovremeno postojanje astme[18].



Slika 2. Duvanski dim aktivira dendritične ćelije (DČ) u disajnim putevima i podstiče ih da stvaraju medijatore koji će delovati na različite inflamacijske ćelije.

Dendritične ćelije

Da bi započeo inflamacijski odgovor, neophodno je da antigen-prezentujuća ćelija (APC) može da predstavi antigen T limfocitu. Ovaj proces podrazumeva da APC preuzme i prihvati antigen, preradi ga (delom razgradi) unutar ćelije i fizički poveže sa molekulima klase II glavnog histokompatibilnog kompleksa (GHK), zatim da se kompleks antigen/GHKII ispolji na površini APC. Ulogu prezentacije antigena u plućima imaju dendritične ćelije, čija se gustina povećava prilikom odgovora na različite stimulanse, npr. inhalaciju virusa ili solubilnih antigena. Posle prerade antigena dendritične ćelije ili ostaju u sluznici ili migriraju u lokalni limfni čvor, gde će predstaviti peptide antigena lokalnom T limfocitu.

Dendritične ćelije imaju glavnu ulogu u započinjanju primarnog i sekundarnog imunskog odgovora, a mogu da aktiviraju druge inflamacijske ćelije (makrofage, neutrofile, T i B limfocite) (slika 2). Stoga se može pretpostaviti da imaju vrlo važnu ulogu u odgovoru respiratornog sistema na dim cigareta i druge štetne nokse, odnosno u nastanku HOBP[19].

Epitelne ćelije

Ćelije epitela bronhija omogućavaju primarnu odbranu od ulaska štetnih supstancija u disajne puteve jer sluz koju stvaraju peharaste ćelije otklanjaju udahnute bakterije i partikule, sekretuju katjonske peptide koji imaju antimikrobnu moć, učestvuju u procesu reparacije, sekretuju i antioksidante, kao što su antiproteaze (npr. sekretorni inhibitor leukoproteaza - SILP). Takođe epitelne ćelije stvaraju sekretorni imunoglobulin A (sIgA) koji učestvuje u lokalnom imunskom odgovoru.

Uloga epitelnih ćelija u nastanku HOBP nije potpuno razjašnjena. Moguće je da dim cigareta i druge štetne čestice oštećuju epitel i smanjuju njegovu ulogu u nastanku primarnog i sekundarnog imunskog odgovora, čime se povećava sklonost ka infekciji disajnih puteva. Oštećene epitelne ćelije disajnih puteva gube sposobnost stvaranja faktora relaksacije disajnih puteva i moć razgradnje inflamacijskih medijatora, što znatno doprinosi prevazi bronhokonstriktornih mehanizama. Takođe, aktivisane epitelne ćelije luče različite medijatore i faktore rasta i tako podstiču razvoj inflamacije u disajnim putevima.

CITOKINI

Citokini se definišu kao grupa različitih proteinskih molekula koje stvaraju različite ćelije, a nastaju usled ćelijskih interakcija. Svoje efekte ostvaruju van ćelije, nakon interakcije sa receptorima na ćelijskom zidu, kada se stvaraju signali koji se prenose u ćeliju i u njoj aktiviraju određene gene[19]. Veza liganda citokina i receptora je reverzibilna, što omogućava terapijsku primenu agonista ili antagonista receptora. Citokini mogu da imaju različite funkcije, a mreža koju oni grade omogućava homeostazu organizma.

Pluća su u stalnom kontaktu sa spoljnom sredinom i zato izložena mnogobrojnim mikroorganizmima, štetnim gasovima i česticama. Njihova zaštita od štetnih agenasa se ostvaruje zahvaljujući citokinima koji izazivaju imunske i inflamacijske procese, odnosno regulišu vrstu i intenzitet imunskog i inflamacijskog odgovora. Disbalans koji nastane u

mreži citokina menja njihovu fiziološku aktivnost i dovodi do bolesti. Tako, neravnoteža u ekspresiji pro- i antiinflamacijskih citokina uzrokuje inflamaciju u disajnim putevima, karakterističnu za hroničnu opstruktivnu bolest pluća. U stvari, mreža inflamacijskih ćelija i citokina je odgovorna za većinu karakteristika HOBP[20,21,22]. Klasifikacija citokina na: limfokine, hemokine, proinflamacijske citokine i faktore rasta, omogućava upoznavanje njihove uloge u nastanku i razvoju ove bolesti (tabela 1). Smatra se da su za razvoj bolesti najznačajniji LTB_4 , IL-8 i TNF- α , koji su sposobni da oštete strukturu pluća i/ili održe neutrofilnu inflamaciju. Oštećenje koje je nastalo delovanjem ovih supstancija može da, oslobađanjem hemotaktičkih peptida iz vanćelijskog matriksa, još više pojača inflamaciju.

Limfokini su solubilni faktori koje stvaraju aktivirani T limfociti (CD4+ i CD8+) u toku odgovora na specifične i nespecifične antigene. CD4+ ćelije se dele na Th1, Th2 i Th0 tip, u zavisnosti od limfokina koje luče. Th1 tip ćelija sekretuje citokine koji pokreću ćelijama posredovani imunski odgovor i stvaranje opsonizujućih antitela, odnosno: IL-2, INF, TNF. Th2 tip ćelija stvara limfokine koji su odgovorni za sintezu IgE, IgG4, kao i aktivaciju mast ćelija i eozinofila, odnosno: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Treći tip ćelija nazvan Th0 stvara i Th1 i TH2 citokine. I CD8+ ćelije imaju dvojne odlike prilikom ekspresije limfokina, odnosno većina stvara INF- γ , a manji deo IL-4. One su posebno značajne za HOBP jer se u disajnim putevima ovih bolesnika viđa povećana ekspresija CD8+ ćelija[2].

Hemokini su medijatori sa hemotaksičnom moći koji privlače inflamacijske ćelije. Porodice hemokina su dobile ime prema strukturi koja se sastoji od cisteinskih (C) delova i definiše se na osnovu prisustva C, CC, CXC ili C²C motiva aminoterminalnog kraja proteina. CXC hemokini (IL-8, epithelial-derived neutrophil activator – ENA-78, growth-related oncogene- α - GRO- α) privlače neutrofile. IL-8 može imati primarnu ulogu u aktivaciji neutrofilnih i eozinofilnih leukocita u disajnim putevima bolesnika sa HOBP. CC hemokini (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted – RANTES, protein hemotakse monocita -monocyte chemotactic protein – MCP, eotaksin) imaju ulogu u privlačenju T ćelija sećanja, eozinofila, monocita, limfocita i bazofila.

Proinflamacijski citokini (IL-1, TNF, IL-6, GM-CSF, G-CSF) podstiču stvaranje drugih citokina i tako uzrokuju inflamaciju u disajnim putevima. Oni povećavaju ekspresiju adhezivnog molekula (ICAM-1, VCAM-1) na endotelnim ćelijama, usled čega će adhezija neutrofila i eozinofila na endotel krvnih sudova i epitel disajnih puteva biti povećana, pa i njihovo kretanje u određeno tkivo. TNF- α aktivira transkripcioni faktor κB jedra, koji potom aktivira gen za IL-8 u epitelnim ćelijama i makrofagama.

Pokazano je da je nivo IL-6, IL-1 β , TNF- α i IL-8 povećan u indukovanom sputumu bolesnika sa HOBP[17], kao i u bronhoalveolarnom lavatu pušača u odnosu na nepušače[23]. Takođe, bolesnici sa HOBP oslobađaju više citokina nego pušači koji nemaju tegoba, najverovatnije jer pušenje cigareta povećava ekspresiju gena za IL-8[24].

Faktori rasta (PDGF, TGF- β , EGF) utiču na proliferaciju mnogih strukturnih ćelija (npr. fibroblasta, ćelija glatkih mišića disajnih puteva, itd) i izmenu proteina matriksa. Stoga su uključeni u procese oporavka i ponovnog modelovanja disajnih puteva bolesnika sa HOBP.

Tabela 1. Poreklo i dejstva citokina u HOBP[22].

Citokin	Poreklo (ćelija)	Značajna dejstva ćelija i medijatora
Th2/Tc2 citokini		
IL-4	Th2 Mast ćelije Bazofili Eozinofili	↑ rast eozinofila ↑ broj Th2, a ↓ broj Th1 ćelija ↑ nivo IgE ↑ ekspresija mucina i ↑ broj peharastih ćelija ↑ ekspresija VCAM-1 na endotelnim ćelijama
IL-5	Th2 Mast ćelije Eozinofili	Sazrevanje eozinofila ↓ apoptoza ↑ broj Th2 Bronhijalna hiperreaktivnost (BHR)
IL-9	Th2 Eozinofili	↑ aktivacija T ćelija i B ćelije ↑ stvaraju Ig ↑ rast i diferencijacija mast ćelija ↑ ekspresija mucina i ↑ broj peharastih ćelija Eozinofilna inflamacija i BHR
IL-13	Th2 Bazofili Eozinofili Ćelije prirodne ubice (NK)	Aktivacija eozinofila ↓ apoptoza ↑ nivo IgE ↑ ekspresija mucina i ↑ broj peharastih ćelija Izazivaju emfizem preko metaloproteinaze matriksa
Th1/Tc1 citokini		
INF- γ	Th1 Ćelije prirodne ubice (NK)	↓ influks eozinofila nakon izlaganja alergenu ↓ apoptoza Aktivacija endotelnih i epitelnih ćelija, alveolnih makrofaga/monocita ↓ nivo IgE ↓ BHR
IL-2	Th0 i Th1 Eozinofili Epitelne ćelije disajnih puteva	Eozinofilija <i>in vivo</i> Rast i diferencijacija T ćelija
IL-12	B ćelije Monociti/makrofagi Dendritične ćelije Eozinofili	Regulišu diferencijaciju Th1 ćelija ↓ ekspanzija Th2 ćelija ↓ sinteza IgE izazvana delovanjem IL-4 Stimuliše NK i T ćelije da stvaraju INF γ
IL-18	Th1 ćelije	Oslobađa INF- γ iz jednojedarnih ćelija stimulisanih mitogenom
	Epitel disajnih puteva	Pokreće razvoj Th1 ćelija zajedno sa IL-12 Oslobađanje IL-8, MIP1-1 α i MCP-1 iz jednojedarnih ćelija

Nastavak **Tabele 1.** na strani 17

Citokin	Poreklo (ćelija)	Značajna dejstva ćelija i medijatora
Proinflamacijski citokini		
IL-1	Monociti/makrofagi Fibroblasti B-ćelije Th1 i Th2 ćelije Neutrofili Endotelne ćelije Epitelne ćelije dis. puteva Ćelije glatkog mišića dis. puta	↑ adhezija u vaskulni endotel; ↑ akumulacija eozinofila <i>in vivo</i> Faktor rasta za Th2 ćelije Faktor rasta za B ćelije; privlači neutrofile; aktivira T i epitelne ćelije BHR
TNF- α	Makrofage T ćelije Mast ćelije Epitelne ćelije dis. puteva	Aktiviraju epitelne i endotelne, antigen-prezentujuće ćelije, monocite, monocite/makrofage BHR ↑ stvaranje IL-8 iz epitelnih ćelija ↑ sinteze metaloproteinaza matriksa iz makrofaga
IL-6	Monociti/makrofagi T ćelije B ćelije Fibroblasti Epitelne ćelije disajnih puteva	Faktor rasta za B ćelije Faktor rasta za T ćelije ↑ nivo IgE
IL-8	Monociti/makrofagi Epitelne ćelije disajnih puteva Ćelije glatkog mišića dis. puta	Privlači i aktivira neutrofile Deluje hemotaktički na CD8+ T ćelije Aktivira 5-lipoksigenazu u neutrofilima Indukuje oslobađanje histamina i cis-leukotriena iz bazofila
IL-11	Epitelne ćelije dis. puteva Ćelije glatkog mišića dis. puta Fibroblasti Eozinofili	Faktor rasta B ćelija Aktivira fibroblaste BHR
IL-16	CD8+ T ćelije Epitelne ćelije Eozinofili Mast ćelije	Migracija eozinofila Faktor rasta i hemotakse za CD4+ T ćelije
IL-17	CD4+ T ćelije	Proliferacija T ćelija Aktivira epitelne, endotelne ćelije, fibroblaste Indukuje oslobađanje IL-6, IL-8, GM-CSF Hemoatraktant i aktivator neutrofila

<i>Citokin</i>	<i>Poreklo (ćelija)</i>	<i>Značajna dejstva ćelija i medijatora</i>
GM-SCF	T ćelije Makrofagi Eozinofili Fibroblasti Endotelne ćelije Ćelije glatkog mišića dis. puta Ćelije epitela disajnog puta	Apoptoza i aktivacija eozinofila; izaziva oslobađanje leukotriena Proliferacija i sazrevanje hematopoetskih ćelija Migracija endotelnih ćelija BHR
Inhibitorni citokini		
IL-10	Th2 CD8+ T ćelije Monociti/makrofagi	Skraćen život eozinofila ↓ broj Th1 i Th2 ↓ aktivacija monocita/makrofaga ↑ broj B ćelija; ↑ rast mast ćelija ↓ BHR
IL-1RA	Monociti/makrofagi	↓ Th2 proliferacija ↓ BHR
IL-18	Dendritične ćelije Monociti NK ćelije	Pojačava Th1 putem oslobađanja INF- γ Oslobađa INF- γ iz Th1 Aktivira NK ćelije, monocite ↓ nivo IgE
Faktori rasta		
PDGF	Makrofagi Epitel disajnog puta Fibroblasti	Proliferacija fibroblasta i glatkog mišića dis. puta Oslobađanje kolagena
TGF- β	Makrofagi Eozinofili Epitel disajnog puta	↓ proliferacija T ćelija Blokira delovanje IL-2 Proliferacija fibroblasta Privlači monocite, fibroblaste, mast ćelije ↓ proliferacija glatkog mišića disajnog put

ANTIINFLAMACIJSKI MEHANIZMI

Poremećaj antiinflamacijskih mehanizama doprinosi promeni inflamacijskog odgovora u HOBP. Endogeni kortizol i različiti medijatori (IL-1, IL-12, IL-10, PGE2, HETE) imaju antiinflamacijske efekte. Peptid bronhomodulin ima bronhodilatacijsko dejstvo, ali može i da inhibira sekreciju citokina iz makrofaga.

ZAKLJUČAK

Inflamacijski mehanizmi uključeni u patogenezu HOBP, gde patološki proces uglavnom zahvata male disajne puteve i plućni parenhim, nedovoljno su proučavani. Još uvek su slabo poznati relativni značaj i uloga različitih inflamacijskih ćelija u stvaranju patološkog

supstrata tipičnog za HOBP, iako je dokazano da se njihov broj i aktivnost povećavaju u ovoj bolesti. Ipak, izgleda da dim cigareta i drugi iritansi aktiviraju razilite ćelije u respiratornom traktu (makrofazi, epitelne ćelije, dendritične ćelije), koje tada šalju signale za privlačenje drugih inflamacijskih ćelija (neutrofila, monocita, T limfocita) iz cirkulacije, a nakon aktivacije oslobađaju inflamacijske medijatore.

Neophodna su dalja istraživanja da bi se odgovorilo na pitanja o ulozi inflamacije u nastanku i razvoju HOBP.

LITERATURA:

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276.
2. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-826.
3. Zhu J, Majumdar S, Qiu Y, et al. Interleukin-4 and interleukin-5 gene expression and inflammation in the mucus-secreting glands and subepithelial tissue of smokers with chronic bronchitis. Lack of relationship with CD8+ cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2220-2228.
4. Lacoste JY, Bosquet J, Chanez P. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-548.
5. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1666-172.
6. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airway obstruction, chronic expectoration and rapid decline in FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51:267-271.
7. Shapiro SD. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S29-32.
8. Retamales I, Elliot WM, Meshi B, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:469-473.
9. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:822-826.
10. Russel RE, Thorley A, Culpitt SV, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: role of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:L867-L873.

11. Tomita K, Caramori G, Lim S, et al. Increased p21CIP1/WAF1 and B cell lymphoma leukemia-xL expression and reduced apoptosis in alveolar macrophages from smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:724-731.
12. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:542-548.
13. Ito K, Lim S, Caramori G, Chung KF, Barnes PJ, Adcock IM. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *Mol Cell Biol* 2000;20:6891-6903.
14. Ito K, Lim S, Caramori G, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8921-8926.
15. Donnelly LE, Jones GE, Newton R, Barnes PJ. The antiinflammatory action of resveratrol on human airway epithelial cells is not mediated via estrogen or glucocorticoid receptors. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;165:A614.
16. Mahori M, Corradi M, Caminati A, Cacciani G, Bertracco S, Pesci A. Predominant TH1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:458-462.
17. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:449-453.
18. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1773-1777.
19. Boehm U, Klamp T, Groot M, et al. Cellular responses to interferon gamma. *Ann Rev Immunol* 1997;15:749-795.
20. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-688.
21. Toews GB. Cytokines and the lung. *Eur Respir J* 2001;18 (Suppl. 34):3s-17s.
22. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;18 (Suppl. 34):50s-59s.
23. Morrison D, Strieter RM, Donnelly SC, Burdick MD, et al. Neutrophil chemokines in bronchoalveolar lavage fluid and leukocyte-conditioned medium from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1770-1776.
24. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, et al. Cigarette smoke induces interleukine-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1770-1776.

OKSIDATIVNI STRES U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

Zorica Lazić¹, Olgica Gajović²

*Interna klinika – Odeljenje za plućne bolesti¹, Odeljenje za infektivne bolesti² KBC „Kragujevac“
Zmaj Jovina 30, Kragujevac*

OXIDATIVE STRESS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Zorica Lazić¹, Olgica Gajović²

*Clinic for Internal Diseases – Pulmonary¹ and Infectious² Disease Ward; Clinical Hospital Center „Kragujevac“
N° 30, Zmaj Jovina str., Kragujevac, SCG*

SAŽETAK

U poslednjih nekoliko godina učinjen je značajan napredak u poznavanju uloge slobodnih radikala u humanoj patologiji. Slobodni radikali se stvaraju u mnogim biohemijskim reakcijama u ćeliji i neophodni su za odvijanje brojnih normalnih biohemijskih i fizioloških procesa. Slobodni radikali su veoma reaktivni, pa su aerobni organizmi razvili snažan enzimski i neenzimski antioksidantni sistem za sprečavanje stvaranja i hvatanje slobodnih radikala. Međutim u brojnim patološkim stanjima slobodni radikali se mogu intenzivnije stvarati, pa ravnoteža između stvaranja slobodnih radikala i antioksidantnog kapaciteta ćelija i tkiva može biti narušena. Sve je više dokaza da je ravnoteža između oksidanata i antioksidanata poremećena u HOBP. Pušenje je glavni faktor rizika za nastanak HOBP. Oksidanti se nalaze u duvanskom dimu i bivaju oslobođeni od strane inflamacijskih ćelija. Oksidativni stres doprinosi nastanku HOBP na različite načine. Oksidanti mogu da reaguju sa različitim biološkim molekulima, kao što su proteini, lipidi i nukleinske kiseline, a to može da dovede do disfunkcije i smrti ćelije. Oksidativni stres, osim što može direktno da ošteti pluća, doprinosi disbalansu proteaza i antiproteaza i podstiče razvoj inflamacije disajnih puteva.

Ključne reči: slobodni radikali, oksidativni stres, antioksidanti, hronična opstruktivna bolest pluća.

ABSTRACT

Over the past few years, a considerable improvement in the knowledge on oxidant radicals in human pathology. Reactive radical species are formed as a result of many physiological and pathological process. They are too reactive to be tolerated in living tissue. Aerobic organism are endowed with valid antioxidant defences which balance radical production due to the metabolism of endogenic and exogenic substances. In a number of pathophysiological conditions, the delicate equilibrium between free radical production and antioxidant capability can be altered. There is increasing evidence that an oxidant/antioxidant imbalance, in favor of oxidants, occurs in COPD. Cigarette smoking is by far the most important risk factor for COPD. Exogenous oxidants are contained in cigarette smoke and are produced by the inflammatory cells that characterise the pathology of COPD. Oxidative stress contributes to COPD in a variety of ways. Oxidants can react with, and damage, a variety of biological molecules, including proteins, lipids and nucleic acids, and this can lead to cell dysfunction or death. In addition to directly damaging the lung, oxidative stress contributes to the proteinase-antiproteinase imbalance and also promote inflammation.

Key words: free radicals, oxidative stress, antioxidant, chronic obstructive lung disease

OKSIDATIVNI STRES U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

Uloga slobodnih radikala i reaktivnih kiseoničkih vrsta (RKV) u obolelom i zdravom ljudskom organizmu predmet je istraživanja velikog broja naučnika različitih disciplina.

Slobodni radikali se stvaraju u mnogim biohemijskim reakcijama u ćeliji, i neophodni su za odvijanje brojnih normalnih biohemijskih i fizioloških procesa. Slobodni radikali su veoma reaktivni, pa su aerobni organizmi razvili snažan enzimski i neenzimski antioksidantni zaštitni sistem. Međutim, u brojnim patološkim uslovima slobodni radikali se mogu intenzivnije stvarati i delikatna ravnoteža između stvaranja slobodnih radikala i antioksidantnog kapaciteta ćelija i tkiva može biti poremećena. Posledica je nastanak oksidativnog stresa i oštećenja tkiva izazvana reaktivnim slobodnim radikalima[1]. Sve je više dokaza da su slobodni kiseonički radikali medijatori oštećenja u mnogim plućnim bolestima među kojima je i hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP).

SLOBODNI KISEONIČKI RADIKALI – POREKLO, BIOHEMIJA

Slobodni radikali se definišu kao molekuli koji poseduju jedan ili više nesparenih elektrona, pri čemu je taj nespareni elektron sam u svojoj orbiti. Radikali mogu davati svoje nesparene elektrone neradikalima čineći grupu redukujućih radikala ili pak, mogu uzeti jedan elektron od drugog molekula da bi napravili svoj par stvarajući oksidujuće radikale. Šta god da se dogodi, molekuli neradikala postaju radikali. Suština reakcija slobodnih radikala sa neradikalima je tendencija lančanih reakcija u kojima jedan radikal stvara drugi[2]. S obzirom na važnost koju oksidanti imaju u velikom broju biohemijskih reakcija u kliničkoj medicini, sve je veći interes za ovu vrstu molekula. Oksidanti koji su od značaja za bolesti u humanoj populaciji potiču iz tri izvora[3]:

- a) oksidanti stvoreni u toku normalnih intraćelijskih bioloških procesa u većoj količini, na neadekvatan način, ili u uslovima gde normalna odbrana tkiva ne funkcioniše adekvatno;
- b) oksidanti oslobođeni iz inflamacijskih ćelija;
- c) sekundarni oksidanti povezani sa ksenobioticima, bilo da su oni sami oksidanti (slobodni radikali u duvanskom dimu), ili da dovode do stvaranja slobodnih radikala u toku reakcija ksenobiotika sa normalnim tkivom (farmakološki agensi).

Kada u fiziologiji razmatramo slobodne radikale u mislimo na kiseoničke slobodne radikale. Godine 1924. ustanovljeno je da molekul kiseonika sadrži dva nesparena elektrona. Iako kiseonik zbog svoje strukture ima prirodu radikala, on ipak nema ekstremnu reaktivnost. Elektronska struktura kiseonika uslovljava da on stvara vodu kroz seriju reduktivnih reakcija pri čemu se oslobađaju slobodni radikali[4].

Nezavisno od načina stvaranja najznačajniji među oslobođenim radikalima su:

- Superoksidni anjon radikal ($O_2^{\cdot-}$)
- Vodoni peroksid (H_2O_2)
- Hidroksilni radikal (OH)
- Hidroperoksidni radikal (HO_2)
- Alkoholni radikal (R-O)

Superoksidni radikal ($O_2^{\cdot-}$) nastaje dodatkom jednog elektrona molekulu kiseonika. U različitim hemijskim reakcijama nastaje sasvim slučajno izvesna količina super oksidnog radikala. Na primer, u mitohondrijama, neki od elektrona se mogu odvojiti od nosača elektrona ako se vežu sa kiseonikom i redukuju ga u superoksidni radikal. Međutim, većina superoksidnih radi-

kala nastaje u toku određenih ćelijskih funkcija. Aktivirane fagocitne ćelije (monociti, neutrofilni, eozinofili, makrofagi) stvaraju slobodne radikale i na taj način ostvaruju svoju baktericidnu aktivnost. S druge strane, neutrofilni leukociti imaju baktericidnu aktivnost pomoću enzima mijeloperoksidaze. U ovom procesu vodonik-peroksid nastao dismutacijom superoksidnog anjona radikala se koristi za oksidaciju jona hlora u hipohlornu kiselinu (HOCl) koja je snažan baktericid. Superoksidni radikali pokreće seriju lančanih reakcija i formiraju druge slobodne radikale. Superoksidni radikal se uklanja pomoću superoksid dismutaze (SOD) stvaranjem vodonik-peroksida (H_2O_2) koji sam po sebi ima citotoksično dejstvo. Kako se u reakciji vodonik-peroksida i superoksidnog radikala, uz prisustvo jona metala, formiraju visoko reaktivni hidroksilni radikali (OH), neophodno je ukloniti vodonik peroksid dejstvom enzimskih sistema (superoksid dismutaza, katalaza, glutacion peroksidaza). Interesantno je napomenuti da je glutacion peroksidaza jedini poznati enzim za čiju aktivnost je neophodno prisustvo selena. Vodonik peroksid nema nespareni elektron i ne smatra se slobodnim radikalom. Termin „reaktivni kiseonički radikali“ koristi se za grupu koju čine: superoksidni anjon radikal, hidroksilni radikal i vodonik peroksid (nije radikal). Hipohlorna kiselina nastaje u prisustvu mijeloperoksidaze, takođe nije radikal jer nema nesparene elektrone. Vodonik peroksid, superoksidni anjon radikal, hidroksilni radikal i hipohlorna kiselina se označavaju jednim imenom kao oksidanti.

U fiziološkoj sredini početak i odvijanje radikalskih reakcija uglavnom su sprečeni. Veoma značajna transformacija vodonik peroksida u hidroksilni radikal u prisustvu jona gvožđa i bakra naziva se Fentonova reakcija. Formirani hidroksilni radikal stimuliše lanac reakcija poznat kao lipidna peroksidacija. Štetnost slobodnih radikala ogleda se u tome što napadaju brojne molekule u membranama tkiva, oštećuju proteine koji čine osnovnu strukturu membrane i izazivaju smrt ćelije. Unutar ćelije mogu da napadnu jedro i u njenu DNK, i to menja njenu strukturu, što može da prouzrokuje mutacije i kancerogenezu, ukoliko reparativni enzimi ne kompenzuju promene[5].

ANTIOKSIDANTI

Iako se oksidanti stvaraju u toku normalnih bioloških procesa, njihova moć da menjaju molekule izazivajući oštećenja je ograničena prisustvom intra i ekstraćelijskih antioksidanata. Antioksidanti su po definiciji molekuli koji u maloj koncentraciji u odnosu na supstrat, smanjuju ili sprečavaju oksidaciju supstrata. Najvažniji antioksidanti obuhvataju:

- enzimske sisteme kao što su citoplazmatske, mitohondrijalne i ekstraćelijske forme superoksid dismutaze (SOD), katalaze i sistem glutaciona
- proteine plazme, kao ceruloplazmin, albumin, transferin, alfa 1 -AT
- male molekule uključujući glutacion, vitamin C, vitamin E, metionin, bilirubin, acidum uricum.

Antioksidanti blokiraju procese izazvane slobodnim radikalima. Međutim, jedan antioksidant ne može da razlikuje radikale koji imaju fiziološku ulogu od onih koji dovode do oštećenja. Šta više, ovi molekuli ne funkcionišu samo kao antioksidanti, već imaju i prooksidantne efekte.

U antioksidativnom enzimskom sistemu, SOD katalizuje dismutaciju superoksid radikala u vodonik-peroksid, koji se pomoću katalaze i glutaciona dalje metaboliše u vodu. U

organizamu se joni gvožđa i bakra drže u sigurnim vezama sa proteinima. Gvožđe vezano za transferin ne može da stimuliše lipidnu peroksidaciju i stvaranje hidroksilnih radikala. Slično je i sa bakrom koji je vezan sa albuminima i ceruloplazminom. Vezivanje metalnih jona je važna odbrana organizma.

Vitamin C može iskoristiti svoja antioksidantna dejstva jedino ako nema jona metala. Međutim, u kombinaciji sa gvožđem, uzrokuje intenzivnu oksidaciju polinezasićenih masnih kiselina, poznatu kao lipidna peroksidacija pri čemu se formiraju svi sastojci Fentonove reakcije. Vitamin E svoju antioksidantnu aktivnost izražava skupljajući lipidne perokside koji imaju ulogu u procesu lipidne peroksidacije. Međutim, relativno visoka koncentracija vitamina E može imati prooksidantnu ulogu zbog povećanog stvaranja lipidnih hidroperoksida koji u višku dovode do inverzne reakcije potencirajući proces lipidne peroksidacije.

Zapravo, postoje tri osnovna puta antioksidantne odbrane: 1) smanjenje količine formiranog superoksid anjona, 2) smanjenje hidroksil anjona i 3) otklanjanje oksidativno oštećenih makromolekula da bi se smanjilo dalje širenje procesa slobodnih radikala.

OKSIDANTI U PATOGENEZI PLUĆNIH OŠTEĆENJA

Brojni podaci pokazuju da su kiseonični slobodni radikali značajni medijatori oštećenja u različitim bolestima. Iako je svako tkivo specifično, istraživanja su pokazala da je generalni koncept vrlo sličan. Poremećaj ravnoteže između stvaranja slobodnih radikala i antioksidantnog kapaciteta dovodi do oksidativnog oštećenja menjajući komponente normalne ćelije i ekstraćelijskih molekula koji su bitni za normalnu funkciju tkiva.

Sva tkiva su osetljiva na oksidativno oštećenje, ali zbog svoje lokalizacije, anatomske građe i funkcije, pluća spadaju u jedan od najosetljivijih organa.

Respiratorni epitel je direktno izložen oksidantima iz vazduha i duvanskog dima. Pored ovih inhaliranih oksidanata slobodne radikale se stvaraju i inflamacijske ćelije u toku njihove uobičajene odbrambene uloge u plućima. Kada alveolarni makrofagi i neutrofilni granulociti fagocituju mikroorganizme oni podležu „respiratornoj eksploziji“ zbog stvaranja nikotindinukleotidfosfat (NADPH). Kao posledica toga, oksidanti (O_2^- , H_2O_2 , OH .) ulaze u fagolizosome i tako izlažu fagocitovani materijal visokoj koncentraciji slobodnih radikala. Neki od tih slobodnih radikala „cure“ u okolinu izazivajući oštećenje. Respiratorni epitel je zaštićen od ovih oksidanata intra i ekstraćelijskim antioksidantima.

Oksidativno oštećenje respiratornog epitela interesantno je ne samo zato što predstavlja važan patogenetski mehanizam plućnih bolesti, već i zato što može da bude model za izučavanje poremećaja ravnoteže između oksidanata i antioksidanata u brojnim oboljenjima ljudi.

OKSIDATIVNI STRES I HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA.

Etiologija i patogeneza hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) je veoma kompleksna. Uloge endogenih i egzogenih činilaca se prepliću, tako da je teško reći koji je činilac odlučujući u nastajanju ove bolesti. Među edogenim faktorima rizika najbolje je izučen nedostatak alfa 1 antitripsina. Najvažniji spoljašnji faktori rizika su: pušenje cigareta,

prašina i različite hemikalije na radnom mestu (pare, iritansi, dimovi) kao i aerozagađenje u zatvorenom i otvorenom prostoru. Nastajanje HOBP se prevashodno vezuje za pušenje cigareta. Pušenje je faktor rizika u 90% bolesnika sa HOBP, mada samo 20% svih pušača oboli od HOBP, a razlozi ovakvog odnosa su još uvek nepoznati. Najnovija istraživanja pokazuju da HOBP nastaje usled povećanog stvaranja slobodnih radikala ili smanjenja antioksidantnih rezervi organizma[6].

Duvanski dim je snažan otrov u kome ima preko 4700 hemijskih sastojaka, uključujući i visoku koncentraciju slobodnih radikala. Pušenje uzrokuje akumulaciju alveolarnih makrofaga u respiratornim bronholama i povećanje broja neutrofila u alveolarnom zidu koje se pojavljuje nezavisno od postojanja emfizema pluća. Iz makrofagnih ćelija u alveolarnom lavatu pušača povećano je oslobađanje slobodnih radikala. Tačan mehanizam ovih promena nije potpuno jasan, ali je verovatno posledica stalne fagocitoze različitih čestica koje se nalaze u duvanskom dimu. Neutrofilni granulociti takođe oštećuju mnoge molekularne komponente tkiva, uključujući lipide, proteine i nukleinske kiseline, kao i ekstra i intraćelijske molekule, pri čemu se oslobađaju veoma raznovrsni i moćni oksidanti. Oksidanti iz duvanskog dima i oksidanti oslobođeni od strane aktivisanih inflamatornih ćelija mogu oštetiti epitel direktno i učiniti da antineutrofilna elastazna odbrana pluća postane slabija, tako da elastaza oslobođena iz neutrofila počinje da deluje na jedan neadekvatan način dovodeći do oštećenja strukturalnih proteina intersticijskog matriksa pluća i degradacije elastina. U normalnim okolnostima kod zdravih ljudi, odnos proteolitičkih enzima koji razaraju vezivno tkivo i njihovih inhibitora je u ravnoteži. Švedski naučnici Laurell i Eriksson su 1963. godine zapazili da je rizik za nastanak emfizema pluća povećan kod osoba sa urođenim deficitom proteina alfa 1- antitripsina u serumu koji inhibira brojne serinske proteinaze kao što je neutrofilna elastaza[7]. Smatra se da mnogi etiološki faktori mogu provocirati neravnotežu između proteaza i njihovih inhibitora i tako dovesti do nastanka i ispoljavanja kliničke slike emfizema pluća. Nikotin je glavni sastojak duvanskog dima koji smanjuje aktivnost inhibitora proteolitičkih enzima, pre svega antitripsina, čime se narušava ova ravnoteža i omogućava razaranje plućnog tkiva. Vodonik-peroksid povećava oksidativni kapacitet duvanskog dima i njegovu moć inaktiviranja alfa 1 - antitripsina. Interesantno je da nema dovoljno podataka o antioksidantnoj odbrani u respiratornom epitelu pušača, osim da je nivo nekih antioksidanata (glutaciona) dva puta povećan, kao i da je aktivnost superoksid dismutaze i katalaze u alveolnim makrofagima pušača veća nego u nepušača. Oksidanti su ipak u relativnom višku što ukazuje da je oksidativna eksplozija suviše jaka[8].

U tečnosti koja oblaže epitel disajnih puteva i u urinu pušača cigareta i bolesnika koji imaju HOBP pronađeni su markeri oksidativnog stresa. Na primer vodonik-peroksid i azot oksid (NO) direktno odražavaju oksidante stvorene pušenjem cigareta ili oslobođene iz inflamacijskih leukocita i epitelnih ćelija.

Azot oksid ima višestruko delovanje na funkciju disajnih organa, mada, kada se radi o endogenom NO, ono zavisi od mesta stvaranja i njegove količine. Efekti NO uslovljeni su i stvaranjem peroksinitrita, što zavisi od superoksidnog anjona. Azot oksid se vezuje za superoksidni anjon, pri čemu se stvara mnogo stabilniji peroksinitrat koji generiše

visokoreaktivni hidroksilni anjon. Kod eksperimentalnih životinja peroksinitrat indukuje hiperreaktivnost disajnih puteva. Azot oksid je značajan deo oksidativnog stresa i uz reaktivna oksidantna jedinjenja, kao što je superoksid, može da izazove oksidativno oštećenje proteina lipida i DNA[9].

Nivo vodonik-peroksida je povišen u izdahnutom vazduhu bolesnika sa stabilnom HOBP i u toku akutnog pogoršanja. Takođe, za vreme pogoršanja HOBP nivo NO u izdahnutom vazduhu je povišen. Izoprostan F2 α - III je izomer prostaglandina koji nastaje delovanjem slobodnih radikala u toku peroksidacije arahidonske kiseline, a smatra se biološkim markerom oksidativnog stresa *in vivo*. Njegov nivo u kondezovanom vazduhu i urinu bolesnika sa HOBP je viši nego kod zdravih osoba, naročito u toku pogoršanja bolesti. Oksidativni stres na različite načine doprinosi nastanku HOBP. Oksidanti mogu da reaguju sa mnogim biološkim molekulama, kao što su proteini, lipidi i nukleinske kiseline, što dovodi do disfunkcije ili smrti ćelije kao i oštećenja vanćelijskog plućnog matriksa. Oksidativni stres, osim što može direktno da ošteti, doprinosi disbalansu proteaza i antiproteaza putem inaktivacije antiproteaza (kao što su alfa 1 antitripsin i inhibitor sekretorne leukoproteaze SLPI) ili aktivacije proteaza (kao što su metaloproteaze matriksa MMPs).

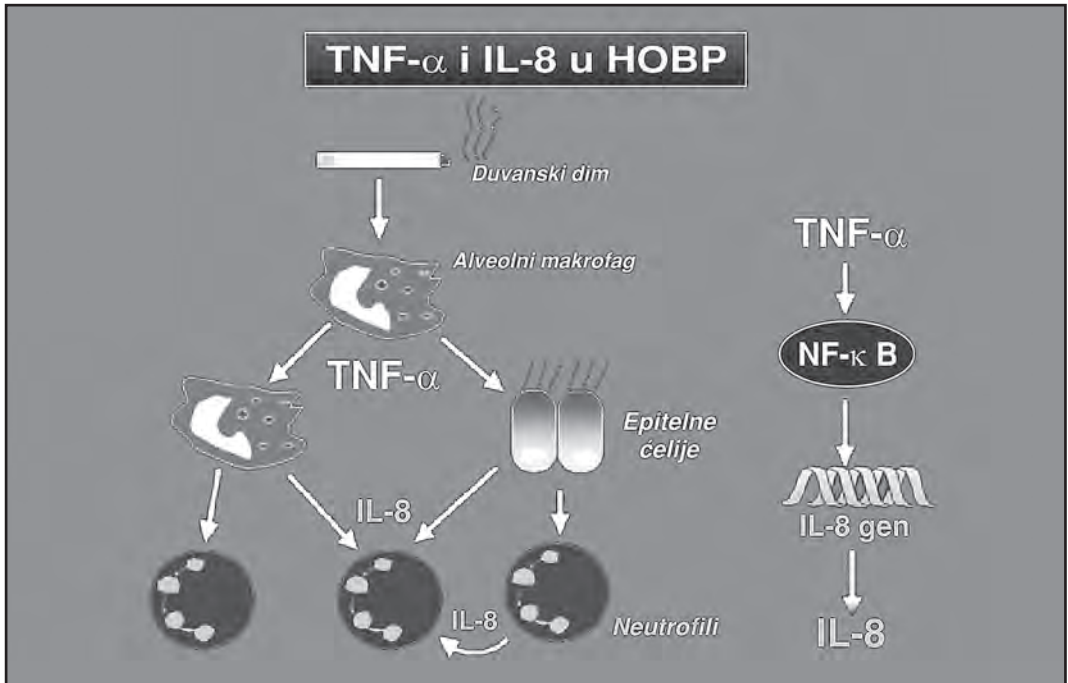
Eksperimentalnim istraživanjima je pokazano da hipohloriti indukuju metaholinsku hiperreaktivnost izolovane traheje zamorčića, koja se verovatno odvija preko destrukcije epitela koja je histološki dokazana. Adler i saradnici su pokazali da H₂O₂ stimuliše oslobađanje glikokonjugata visoke molekulske težine iz kulture plućnih epitelnih ćelija zamorčića i da pri tom ne izaziva smrt ovih ćelija, što ukazuje da reaktivne kiseoničke vrste mogu dovesti do sekrecije mukusa u disajnim putevima[9].

Takođe antioksidanti mogu da podstaknu razvoj inflamacije aktivacijom transkripcionog faktora NF- κ B koji upravlja ekspresijom različitih inflamacijskih gena važnih za HOBP, kao što su IL-8 i TNF- α [8].

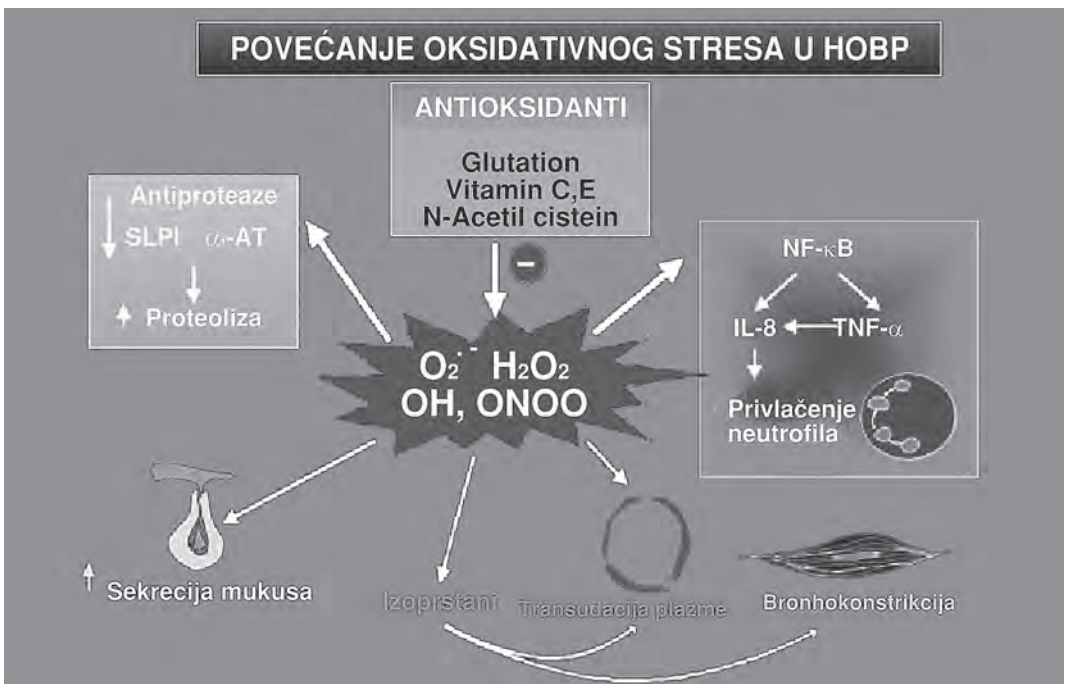
Na kraju oksidativni stres ima ulogu u reverzibilnom sužavanju disajnih puteva. Tako, H₂O₂ kontrahuje glatke mišiće disajnog puta *in vitro*, a izoprostan F2 α - III je snažan konstriktor disajnih puteva čoveka. U eksperimentima je utvrđeno da hipohlorit indukuje dozno zavisnu kontrakciju izolovane traheje zamorčića što se može sprečiti N-acetilcisteinom (NAC) zbog efikasne i brze reakcije NAC sa hipohloritom.

ZAKLJUČAK

Slobodni radikali se stvaraju u mnogim biohemijskim reakcijama u ćeliji i neophodni su za odvijanje brojnih ćelijskih funkcija. U mnogim patološkim stanjima se stvaraju intenzivnije, što izaziva oksidativni prasak sa posledičnim oštećenjem ćelija i tkiva mnogih organa. Antioksidanti blokiraju procese izazvane slobodnim radikalima smanjujući njihovo stvaranje kao i otklanjanjem oksidativno oštećenih molekula. Sva tkiva su osetljiva na oksidativno oštećenje, ali zbog svoje lokalizacije, anatomske građe i funkcije, pluća spadaju u jedan od najosetljivijih organa. Oksidativni stres doprinosi nastanku HOPB na različite načine. Osim što može direktno da ošteti tkivo, doprinosi disbalansu proteaza i antiproteaza i podstiče inflamaciju u disajnim putevima.



Slika 1. Markeri inflamacije u HOBP.



Slika 2. Oksidativni stres u HOBP

LITERATURA

1. Haslett C. Granylocite apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S5-S11.
2. Baskin SI, Salem H: Oxidants, antioxidants and free radicals. Taylor and Francis eds., 1997; 1-364
3. Hallwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3c): 14 s -22s
4. Ronald G, Crystal MD. Introduction. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3c)
5. Bast A. Haenem GRMM, Doelmann CJA: Oxidants and antioxidants: state of art. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3c): 3s-13s
6. Cochrane CG. Cellular Injury by Oxidants. *JIFCC* 1998; 23-38
Repine JE, Bast A, Lankhorst I and The Oxidative Stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341 -357
7. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-64
8. Chow CK. Cigarette smoking and oxidative damage in the lung. *Ann New York Acad Sci* 1993; 686: 289-98
9. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000;16:555-560.
10. Adler KB, HoldenWJ, Repine JE. Oxygen metabolites stimulate release of high-molecular-weight glycoconjugates by cell and organ cultures of rodent respiratory epithelium via arachidonic acid-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1990; 85: 75-85
- 11 Mac Nee W, Rahman I: Oxidant and antioxidantas therapeutic tergets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S58-S65

PATOFIZIOLOGIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Ivana Stanković, Tatjana Pejčić

Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu, Knez Selo, Niš

PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Ivana Stanković, Tatjana Pejčić

Clinic for Pulmonary diseases and Tuberculosis

Knez Selo, Niš, SCG

SAŽETAK

Patološke promene koje nastaju evolucijom hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) vremenom dovode do odgovarajućih fizioloških poremećaja od kojih su najznačajniji hipersekrecija sluzi, poremećaj funkcije cilija, ograničenje protoka vazduha, plućna hiperinflacija, poremećaj razmene gasova, razvoj plućne hipertenzije i hroničnog plućnog srca. Ovi fiziološki poremećaji odgovorni su za ispoljavnije najčešćih simptoma HOBP kašlja sa iskašljavanjem i dispneje.

Hipersekrecija sluzi i poremećaj funkcije cilija posledica su stimulacije hipertrofsalnih sluznih žlezdi i povećanog broja peharastih ćelija inflamatornim medijatorima. Ograničenje protoka vazduha nastaje zbog strukturalnih promena u disajnim putevima, gubitka elastične sile i gubitka alveolarnih veza. Napredovanjem bolesti opstrukcija perifernih disajnih puteva, parenhimska destrukcija i poremećaji plućne vaskulature smanjuju kapacitet pluća za razmenu gasova i dovode najpre do hipoksemije, a kasnije i hiperkapnije. Plućna hipertenzija (PH) je glavna kardiovaskularna komplikacija HOBP i udružena je sa razvojem plućnog srca i lošom prognozom. Plućna hipertenzije u osoba sa HOBP uzrokovana je brojnim faktorima od kojih su najznačajniji plućna vazokonstrikcija usled hipoksemije, disfunkcija endotela plućnih krvnih sudova i redukcija plućnog vaskularnog korita. Autopsijske studije pokazale su da je hipertrofija desnog srca nađena u >40 % obolelih od HOBP. HOBP udružena je sa sistemskim efektima kao što su sistemska inflamacija i disfunkcija skeletnih mišića.

Ključne reči: hronična opstruktivna bolest pluća, patofiziologija

ABSTRACT

The pathological changes caused by the evolution of Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) in time lead to corresponding physiological abnormalities such as mucus hypersecretion, ciliary dysfunction, airflow limitation, pulmonary hyperinflation, gas exchange abnormalities, pulmonary hypertension, and cor pulmonale. These physiological distortions are responsible for the occurrence of the frequent symptoms such as COPD chronic cough and sputum production and dyspnea.

Mucus hypersecretion and ciliary dysfunction are caused by the stimulation of the enlarged mucus secreting glands and increased number of goblet cells by inflammatory mediators. Airflow limitation occurs as a result of structural changes in the airway, loss of elastic recoil of the lung and destruction of alveolar attachments. In advanced COPD, peripheral airway obstruction, parenchymal destruction and pulmonary vascular abnormalities reduce the lungs capacity for gas exchange, producing hypoxemia and later on hypercapnia. Pulmonary hypertensio (PH) is the major cardiovascular complication encountered in COPD and is associated with the development of cor pulmonale and with a poor prognosis. PH in patients with COPD is caused by numerous factors such as hypoxic pulmonary vasoconstriction, dysfunction of pulmonary vascular endothelium and reduction of the pulmonary vasculary bed. The evidence of cor pulmonale was found in 40% of patients with COPD in one autopsy study.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pathophysiology

HIPERSEKRECIJA SLUZI I POREMEĆAJ FUNKCIJE CILIJIA

Hipersekrecija sluzi i poremećaj funkcije cilija predstavljaju najraniji fiziološki poremećaj koji se razvija u HOBP. Posledica su stimulacije hipertrofnisanih sluznih žlezdi i povećanog broja peharastih ćelija inflamatornim medijatorima poput leukotriena, proteaza i neuropeptida što dovodi do hipersekrecije mukusa i izmenjenih reoloških karakteristika mukusa. Istovremeno direktnim dejstvom štetnih hemijskih sastojaka duvanski dim dovodi najpre do pareze, a kasnije do paralize cilija i time do stagnacije sekreta u malim disajnim putevima uz istovremenu hipersekreciju. Nagomilavanje i zastoj sekreta koji je viskozozan, žilav i lepljiv u malim disajnim putevima dovodi do stvaranja čepića sluzi koji mogu u potpunosti zatvoriti male disajne puteve. Time se stvaraju povoljni uslovi za bakterijsku kolonizaciju i razvoj rekurentnih bronhijalnih infekcija i pneumonije, što omogućava održavanje inflamatornog procesa i hipersekreciju. Istovremeno nagomilani sekret i čepići sluzi u malim disajnim putevima imaju značajnog udela u nastanku opstrukcije protoku vazduha kroz disajne puteve[1]. Dokazano je da je hronična hipersekrecija mukusa udružena sa smanjenjem FEV₁ kod HOBP i da je ovo smanjenje proporcionalno stepenu hipersekrecije mukusa[2].

OPSTRUKCIJA I HIPERINFLACIJA

Glavna fiziološka promena u HOBP je ograničenje protoka vazduha tj. opstrukcija koja je uglavnom ireverzibilna sa veoma malom reverzibilnošću[3]. Opstrukcija disajnih puteva je obično progresivna i udružena sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća, a nastaje kao posledica brojnih patoloških promena i promena u plućnoj mehanici.

Tabela 1.

UZROCI OGRANIČENJA PROTOKA VAZDUHA U HOBP	
IREVERZIBILNI	Fibroza i suženje disajnih puteva Gubitak elastične retraktilnosti usled alveolarne destrukcije Destrukcija alveolarnog potpornog tkiva koje održava male disajne puteve otvorenim
REVERZIBILNI	Nakupljanje inflamatornih ćelija, sluzi i eksudata plazme u bronhijama Kontrakcija glatkih mišića u perifernim i centralnim disajnim putevima Dinamička hiperinflacija za vreme fizičkog napora

Za nastanak ireverzibilnog ograničenja protoka vazduha odgovorno je remodelovanje (fibroza, povećanje glatkomišićne mase zida disajnih puteva i hiperplazija peharastih ćelija) primarno malih disajnih puteva[4]. Pošto je protok vazduha kroz disajne puteve rezultat pogonske sile koja olakšava protok vazduha (posledica je gradijenta između atmosferskog i intraalveolarnog pritiska) i otpora koji se suprotstavlja protoku vazduha, redukcija protoka dokazana u HOBP ima dve glavne komponente: povećanje otpora i gubitak elastične retraktilne sile pluća. U zdravim plućima otpor malih disajnih puteva čini mali procenat ukupnog otpora disajnih puteva dok se kod HOBP ukupan otpor udvostručuje i to na račun povećanja otpora (do 75%) u perifernim disajnim putevima. I pored postojanja patoloških promena u centralnim disajnim putevima povećanje otpora u njima je minimalno. Iako je

povećanje otpora prisutno u obe faze disajnog ciklusa, mnogo je veće tokom ekspirijuma što dovodi do produženja ekspirijuma i sve većeg zarobljavanja vazduha u alveolama[5]. Povećanje otpora zahteva dodatni disajni rad što vodi porastu energetske potrošnje i vremenom zamoru disajnih mišića. Destrukcija plućnog parenhima (emfizem) učestvuje u opstrukciji disajnih puteva redukcijom elastične sile pluća, što smanjuje intraalveolarni pritisak koji pomaže izdah[6]. Pad intraluminalnih pritisaka u toku ekspirijuma je brži u HOBP, gde gubitak elastične retraktilnosti i pojačana kontrakcija trbušnih mišića doprinose kolapsibilnosti vazdušnih puteva. Istovremeno destrukcija alveolarnih veza inhibira sposobnost malih disajnih puteva da ostanu otvoreni[7].

Statički volumeni pluća determinisani su ravnotežom između sile elastične retraktilnosti pluća i zida grudnog koša. Narušavanje ove ravnoteže je delom odgovorno za hiperinflaciju koja se viđa u HOBP i za povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC). Gubitkom elastične retraktilnosti disajni putevi kolabiraju ranije u ekspirijumu povećavajući količinu zarobljenog vazduha u plućima i povećavaju FRC i rezidualni volumen (RV). Smanjenje dinamičke komplijanse takođe dovodi do razvoja hiperinflacije. Dinamička hiperinflacija se razvija kada je intenzitet opstrukcije disajnih puteva takav da je trajanje ekspirijuma nedovoljno dugo, što onemogućava da se iz pluća istisne sav vazduh iz prethodnog ekspirijuma jer je ravnoteža između elastične retraktilnosti grudnog koša i plućnog parenhima pomerena na viši nivo. Iz tog razloga sledeći inspirijum počinje pre nego što se prethodni ekspirijum završi do kraja[8]. Povećanje FRC u velikom povećava rad respiratorne muskulature[6]. Kod HOBP i snaga kontrakcije inspiratornih mišića i mehanički otpor su poremećeni. Snaga mišićne kontrakcije je redukovana kao posledica: efekta hiperinflacije, malnutricije i u nekim slučajevima zamora respiratornih mišića. U odmaklim stadijumima HOBP disfunkcija inspiratornih mišića je centralna zbog razvoja hiperkapnije[9,10].

Najčešći uzroci reverzibilnog ograničenja protoka vazduha jesu inflamatorni proces u disajnim putevima, kontrakcija glatkih mišića u perifernim i centralnim disajnim putevima i nakupljanje sluzi i eksudata u lumenu disajnih puteva.

Spirometrija je zlatni standard za dijagnozu i procenu težine HOBP i za praćenje progresije bolesti. Opstrukcija protoka vazduha kroz disajne puteve se otkriva smanjenjem forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC). Napredovanjem bolesti remodelovanje disajnih puteva je izraženije, gubitak alveolarnih veza je sve veći, a sile elastične retraktilnosti sve manje što vodi daljem smanjenju FEV_1 i FVC. Za razliku od zdravih osoba gde se FEV_1 smanjuje oko 30ml godišnje kod HOBP je ovo smanjenje izraženije i iznosi i više od 50ml. U početnim fazama bolesti ekspirijumski protoci su ograničeni tokom fizičkog napora da bi napredovanjem bolesti došlo do njihovog ograničenja i pri mirnom disanju[2,3].

POREMEĆAJ RAZMENE GASOVA

U uznapredovaloј HOBP opstrukcija perifernih disajnih puteva, parenhimska destrukcija i poremećaji plućne vaskulature smanjuju kapacitet pluća za razmenu gasova i dovode najpre do hipoksemije, a kasnije i hiperkapnije. U HOBP najčešće poremećaji venti-

lacije nastaju zbog rasprostranjene difuzne opstrukcije disajnih puteva, što dovodi do asinhronne ventilacije odnosno do poremećaja ventilaciono/perfuzionog odnosa (V/Q). U delovima pluća gde je ventilacija očuvana, a perfuzija smanjena ili odsutna deo ventilacije se gubi jer nema dovoljno krvi da preuzme dopremljen kiseonik, odnosno povećava se alveolarni mrtvi prostor[3,11]. Značajan doprinos razvoju i težini ovih poremećaja ima ekspiratorni kolaps malih disajnih puteva. Delovi plućnog parenhima sa visokim V/Q najverovatnije predstavljaju emfizematozne regione sa destrukcijom alveola i redukcijom plućne vaskularne mreže. Smatra se da je ukupni poremećaj pluća za razmenu gasova direktno proporcionalan težini emfizema što potvrđuje dobra korelacija između difuzionog kapaciteta za ugljen monoksid po litru alveolarnog volumena (D_{LCO}/V_A) i težine emfizema[12]. Suprotno ovome u delovima pluća sa smanjenom ventilacijom, a očuvanom perfuzijom V/Q odnos je smanjen, krv ne dobija dovoljnu količinu kiseonika iz hipoventilisanih alveola i javlja se efekat desno-levog šanta. Nedovoljno oksigenisana krv iz ovih delova pluća se u levom srcu meša sa potpuno oksigenisanom krvlju iz ostalih delova pluća i smanjuje ukupni sadržaj (kiseonika) O_2 arterijske krvi, odnosno nastaje hipoksemija. Na ovaj način nastala hipoksija se ne može kompenzovati jer je krv iz delova pluća sa normalnim ili povišenim V/Q odnosom već maksimalno oksigenisana. Zato se poremećaj V/Q odnosa smatra najvažnijim uzrokom nastanka hipoksemije u pacijenata sa HOBP. Postojeću hipoksiju dodatno pogoršava smanjenje retraktilne sile pluća i povećanje otpora disajnih puteva što zahteva pojačani rad disajne muskulature i dodatno povećava potrošnju kiseonika. Hipoksemija u početku postoji samo pri fizičkom naporu da bi sa progresijom bolesti bila prisutna i u miru[2]. U delovima pluća u kojima je V/Q odnos snižen nastaje i hiperkapnija koja se u početnim fazama može kompenzovati povećanjem ventilacije, jer je sadržaj (ugljiendioksida) CO_2 u krvi linearno zavistan od obima ventilacije. U odmaklim fazama bolesti kada se pojačano mogu ventilirati samo mali delovi plućnog parenhima, razvija se uz hipoksemiju i hiperkapnija. Hronična hiperkapnija javlja se uglavnom u pacijenata sa $FEV_1 < 1,2L$, teškom opstrukcijom koja je udružena sa izraženom hiperinflacijom i poremećajem funkcije inspiratornih mišića.

PLUĆNA HIPERTENZIJA

Plućna hipertenzija (PH) je glavna kardiovaskularna komplikacija HOBP i udružena je sa razvojem plućnog srca i lošom prognozom. Karakteriše se hemodinamski u miru povećanjem sistolnog pritiska u plućnoj arteriji iznad 30mmHg (3,3kPa), dijastolnog iznad 10mmHg i srednjeg pritiska $>20mmHg$ (2,66kPa). Tačni podaci o incidenci PH kod HOBP nisu poznati, ali se na osnovu indirektnih pokazatelja zna da je ona visoka[13]. Prevalenca PH povećava se sa pogoršanjem HOBP. Prisutna je u 40% pacijenata čiji je $FEV_1 < 1L$ i u više od 70% pacijenata sa $FEV_1 \leq 0,6L$.

Za PH kod HOBP karakteristično je da ona vremenom napreduje sporo, sa prosečnim godišnjim povećanjem srednjeg arterijskog pritiska od 0,5mmHg, i da je pritisak u pulmonalnoj arteriji čak i kod pacijenata sa teškom HOBP samo umereno povećan. Do naglih i značajnih povećanja PH može doći u uslovima povećanog fizičkog napora, tokom sna i kod akutizacije bolesti[3].

Etiologija plućne hipertenzije

Razvoj plućne hipertenzije u osoba sa HOBP uzrokovan je brojnim faktorima od kojih su najznačajniji plućna vazokonstrikcija usled hipoksemije, disfunkcija endotela plućnih krvnih sudova i redukcija plućnog vaskularnog korita. Dodatni faktori jesu povećanje viskoznosti krvi i izmenjena respiratorna mehanika. Zahvaljujući činjenici da je plućni krvotok sistem sa malim otporom (plućni krvni sudovi imaju manje od 1/10 ukupnog sistemskog otpora) i sposobnošću plućnih arteriola da izmene svoj lumen u odgovoru na promene krvnog volumena i stoga služe kao rezervoar za krv, plućna hipertenzija nastaje tek posle velikog opterećenja ili oštećenja sudovne mreže pluća[13,14].

Hipoksemična vazokonstrikcija

Plućna hipertenzija udružena je sa smanjenjem alveolarnog parcijalnog pritiska kiseonika (PO_2) i razvojem perzistentne hipoksične vazokonstrikcije i vaskularnog remodelovanja koje uključuje povećanje glatkomišićnih ćelija u intimi, medijalno zadebljanje u malim muskularnim arterijama i fibrinoidnu nekrozu zidova krvnih sudova. Strukturalne promene i endotelna disfunkcija u plućnim arterijama nađene su čak i kod pacijenata sa blagom HOBP koji nemaju hipoksiju[2,13]. Ove promene u plućnim krvnim sudovima pre nego hipoksična vazokonstrikcija sama, veruje se da su odgovorne za održavanje povećanog srednjeg arterijskog pritiska kod HOBP. U prilog ovome idu i in vitro studije koje su pokazale da hipoksija dovodi do promena u oslobađanju i stvaranju vazoaktivnih medijatora iz endotelijuma, da podstiče proliferaciju ćelija u vaskularnom zidu kao i da povećava sintezu proteina ekstracelularnog matriksa. Međutim, potencijalna uloga hipoksemije u HOBP predmet je mnogih ispitivanja poslednjih godina. Pokazano je ne samo da kod HOBP pacijenata postoji različit odgovor plućne cirkulacije na promene koncentracija O_2 već i da postoji niska korelacija između PO_2 i srednjeg arterijskog pritiska, kao i da dugotrajna oksigeno terapija prevenira progresiju PH ali ne utiče na njenu reverzibilnost. Sve ovo ukazuje da hipoksemija nije jedini i najvažniji činiac u nastanku PH[15].

Poremećaj funkcije endotela plućnih krvnih sudova

Vaskularna dejstva endoteliuma posredovana su uravnoteženim oslobađanjem snažnih vazoaktivnih medijatora poput nitrit oksida (NO), prostaciklina, endotelina (ET)-1 i angiotenzina kako u fiziološkim tako i u patološkim stanjima. Neki od ovih medijatora imaju antiproliferativni i anti-inflamatorni efekat i iz tog razloga endotelium ima ključnu ulogu u očuvanju integriteta krvnih sudova[2]. Disfunkcija endotela plućnih krvnih sudova prisutna je u terminalnom stadijumu HOBP, ali se nalazi i u blagoj HOBP. Oštećenje endotelijalne funkcije ima za posledicu promenu u ekspresiji i oslobađanju vazoaktivnih medijatora. Najznačajniji regulator plućnog vaskularnog tonusa je nitrit oksid (NO) nazvan i endotelijalni relaksirajući faktor. Iz endoteliuma oslobođen NO je potentan vazodilatator sa antiproliferativnim svojstvima. Nastaje dejstvom NO sintetaze koja je konstitutivno ekspimirana na endotelnim nitrit oksid sintetaza (eNOS) ćelijama. Ekspresija eNOS redukovana je u plućnim arterijama HOBP pacijenata sa plućnom hipertenzijom. Mehanizmi koji dovode do smanjene

produkcije NO nisu u potpunosti poznati. Pacijenti sa hroničnom hipoksičnom vazokonstrikcijom imaju smanjenu produkciju i/ili oslobađanje NO iz endotelnih ćelija što smanjuje mogućnost relaksacije plućne vaskulature[13,14]. Smanjenje koncentracije NO i hronična hipoksična vazokonstrikcija rezultiraju povećanjem broja krvnih sudova u muskularnom listu zbog proliferacije vaskularnih glatkomišićnih ćelija, vaskularne medijalne hipertrofije, ekscentrične fibroze intime i olakšane aktivacije trombocita. U pacijenata sa HOBP i PH nađeno je smanjeno oslobađanje prostaciklina, koji takođe sintetišu endotelne ćelije. Prostaciklin ima snažno vazodilatatorno dejstvo i inhibitora agregaciju trombocita.

U pacijenata sa HOBP nađena je povećana ekspresija ET-1 u plućnim arterijama. Suprotno prethodnim medijatorima ET-1 je snažan vazokonstriktor koji ima mitogeni efekat na glatkomišićne ćelije arterija. Deo ET-1 aktivnosti na glatkomišićne ćelije posredovan je povećanjem slobodnih oksigenih radikala[14,15].

Hronično plućno srce

Plućna hipertenzija udružena je sa razvojem plućnog srca koje se definiše kao hipertrofija desne komore nastala usled bolesti koje oštećuju funkciju i/ili strukturu pluća. Autopsijske studije pokazale su da je hipertrofija desnog srca nađena u >40 % obolelih od HOBP, ali da je funkcija desne komore kod nekih bolesnika očuvana i pored postojanja PH. Insuficijencija desnog srca udružena je sa venskom stazom i trombozom koja može da dovede do plućne embolije i dalje ošteti plućnu cirkulaciju[2,3].

LITERATURA

1. Duncan FR. Mucus hypersecretion in COPD. In: Progres in Inflammation Research. Parnham MJ, eds. Birkhauser Verlag 2002.
2. Rodriguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, European Respiratory Monographs Vol. 3(7), Postma DS, Siafakas NM, eds. U. K. :ERS Journals Ltd, 1998.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI&WHO Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 (5):1256-1276
4. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161:1720-45.
5. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. J. Appl. Physiol. 1992; 72:1016-23.
6. Bégin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143:905-12

7. Stanescu D, Veriter C, Van de Woestijne KP. Maximal inspiratory flow rates in patients with COPD. *Chest* 2000; 118:976-80.
8. Stanescu D. Small airway disease and chronic obstructive pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, European Respiratory Monographs Vol 3 (7)*. Postma DS, Siafakas NM, eds. UK:ERS JournalsLtd,1998.
9. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158:629-34.
10. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:976-80.
11. Celli B, Benditt J, Albert RK. Chronic obstructive Pulmonary Disease. In: *Comprehensive Respiratory Medicine*. Albert R, Spiro S, Jett J. eds. Mosby, U. K. 2001.
12. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343:269-80.
13. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21 (5):892-905.
14. Lee-Chiong TL, Matthay RA. Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale in COPD. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24(3):263-272.
15. Presberg KW, Dincer HE. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension Due to Lung Disease. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(2)

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Aleksandra Dudvarski Ilić

*Institut za plućne bolesti i TB, Klinički centar Srbije, Beograd
Beograd, Višegradska 26*

RISK FACTORS FOR DEVELOPING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Aleksandra Dudvarski Ilić

*Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia
N° 26, Višegradska str, Belgrade, Serbia*

SAŽETAK

Faktori rizika za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP) uključuju kako faktore koji potiču od domaćina, tako i spoljašnje faktore, a bolest obično nastaje kao interakcija ta dva tipa faktora. Faktori spoljašnje sredine podrazumevaju pušenje, prašinu i hemikalije na radnom mestu, aerozagađenje u otvorenom i zatvorenom prostoru, infekcije i socioekonomsko stanje. Faktori koji potiču od domaćina su: geni, hiperreaktivnost disajnih puteva, pol, ishrana i razvoj pluća.

Cljučne reči: HOBP, faktori rizika

ABSTRACT

Risk factors for COPD include both host factors and environmental exposures, and the disease usually arises from an interaction between these two types of factors. Exposures include tobacco smoke, occupational dusts and chemicals, outdoor and indoor air pollution, infections and socioeconomic status. Host factors include genes, airway hyperresponsiveness, gender, nutrition and lung growth.

Key words: COPD, risk factors

Izučavanje faktora rizika za nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) je već više godina unazad u žiži interesovanja brojnih studija koje se bave ovim pitanjima, obzirom na to da je identifikacija faktora rizika važan korak u razvijanju strategija za prevenciju i lečenje svake bolesti. Najkorisnije informacije o faktorima rizika dobijene su longitudinalnim studijama velikih populacionih grupa. Najbolje studije su one koje obuhvataju opštu populaciju, tako da se rezultati mogu generalizovati. U ovom poglavlju će biti reči o glavnim faktorima rizika za nastanak HOBP čija je podela prikazana na tabeli 1.

Tabela 1. — Faktori rizika za nastanak HOBP

	Faktori spoljašnje sredine	Faktori domaćina
Pušenje	Aktivno pušenje	Deficit alfa-1 antitripsina
	Pasivno pušenje	Genetski faktori
	Pušenje u trudnoći	Porodična anamneza

Nastavak **Tabele 1.** na strani 37

Faktori spoljašnje sredine	Faktori domaćina
Spoljašnje i unutrašnje aerozagadenje	Životno doba
Profesija	Hiperreaktivnost disajnih puteva
Socioekonomski faktori	Niska telesna masa na rođenju
Ishrana(so,polinezasićene masne kiseline)	
Infekcije	

FAKTORI SPOLJAŠNJE SREDINE

Pušenje

Pušenje cigareta je jedini spoljašnji agens za koji se sa sigurnošću zna da je uzročno vezan sa nastankom HOBP. Podaci o značaju pušenja u nastanku ovog oboljenja počeli su da se akumuliraju još pre 110 godina, a objavio ih je Mendelson 1897. godine. Međutim, oni se sistematski sakupljaju poslednjih 45 godina. Studije su dokazale da su simptomi hroničnog kašlja i hipersekrecije češći kod pušača nego kod nepušača kao i da pušači (naročito oni stariji od 40 godina) imaju teže poremećaje plućne funkcije u poređenju sa nepušačima iste starosti. Takođe, pušači imaju veći godišnji pad FEV₁ (forsirani ekspirijumski volumen prve sekunde) i veći mortalitet od HOBP nego nepušači. Ove razlike između pušača i nepušača se povećavaju direktno proporcionalno broju popušanih cigareta. Mnogobrojne epidemiološke studije su se bavile odnosom količine popušanih cigareta i stanjem plućne funkcije. Uticaj broja popušanih cigareta se može posmatrati na tri načina:

- Broj dnevno popušanih cigareta je indikator intenziviteta izloženosti duvanskom dimu
- Broj godina pušenja je indikator dužine izloženosti duvanskom dimu
- Broj paklo/ godina je indikator kumulativne doze izloženosti duvanskom dimu

U proceni uticaja pušenja na nastanak i razvoj bolesti respiratornog sistema i poremećaja funkcije pluća najčešće se koristi broj paklo/godina.

Prema velikoj studiji populacije SAD prevalenca HOBP je 2,8 puta veća kod pušača nego kod nepušača[1]. Mortalitet je, prema ovoj studiji, 20 puta veći kod pušača koji puše više od 25 cigareta dnevno, nego kod nepušača[2]. Takođe, dokazano je da na godišnji pad FEV₁ utiče ukupni broj popušanih cigareta.

Uporan, produktivni kašalj je mnogo češći kod pušača nego kod nepušača ili bivših pušača. Prevalenca se povećava sa brojem popušanih cigareta. Ostali respiratorni simptomi, kao što su zviždanje u grudima, osećaj nedostatka vazduha, manje su povezani sa brojem popušanih cigareta. Osobe koje puše lulu i cigare obično imaju manje respiratornih simptoma od pušača cigareta.

Uzrast u kome osoba počinje da puši, broj popušanih paklo/godina i trenutni pušački staž jesu faktori na osnovu kojih se predviđa mortalitet od HOBP.

Iako je pušenje cigareta označeno kao najvažniji faktor rizika za nastanak HOBP, smatra se da relativno mali procenat pušača razvije klinički značajnu HOBP. Moguće objašnjenje treba tražiti u uticaju genetskih faktora, kao i u do sada neistraženim aspektima pušenja, kao što je količina katrana u cigaretama i dubina inhalacije duvanskog dima.

Pasivno pušenje može uticati na razvoj respiratornih simptoma i HOBP[3, 4]. Povećana je prevalenca simptoma, naročito kašlja i zviždanja u grudima, a plućna funkcija je smanjena kod dece čiji su roditelji pušači. Pušenje u trudnoći predstavlja rizik za plod, jer utiče na rast i razvoj pluća u toku njihovog razvoja. Postoje male, ali značajne razlike u prevalenciji plućnih simptoma i poremećaja plućne funkcije između dece i odraslih nepušača koji su redovno bili izloženi tuđem duvanskom dimu i onih koji to nisu.

AEROZAGAĐENJE U OTVORENOM I ZATVORENOM PROSTORU

Aerozagađenje u otvorenom prostoru

Aerozagađenje se sastoji od čvrstih partikula, gasova i radioaktivnosti. Čvrste partikule su suspendovane u vazduhu i čine ih dim, materije rastvorljive u vodi (amonijum-sulfat i druge) i one u vodi nerastvorljive (male količine gvožđa, arsena). Gasna komponenta se sastoji od sumpor-oksida, azota ili ugljen-monoksida stvorenog sagorevanjem uglja ili petroleja.

Najviše informacija o udruženosti aerozagađenja, respiratornih simptoma i poremećaja plućne funkcije dobijeno je iz studija obavljenih u Velikoj Britaniji na populacionim grupama koje žive na staništima sa različitim stepenom aerozagađenja. Istraživanja su pokazala veću prevalencu simptoma kašlja i lučenja sputuma u osoba koje žive u zagađenijim sredinama. Takođe, zaključeno je da stepen oštećenja plućne funkcije korelira sa stepenom aerozagađenja[5]. Ako je aerozagađenje veoma izraženo ili traje dugo, može voditi razvoju kliničkih znakova HOBP.

Četrdesetih i pedesetih godina prošlog veka, aerozagađenje se uglavnom sastojalo od crnog dima i sumpor-dioksida koji su poticali od sagorevanja fosilnih goriva, koja se koriste u industriji ili domaćinstvima. U Londonu je 1952. godine primećeno povećanje smrtnosti od HOBP devet puta više u odnosu na ranije godine, dok se broj hospitalizacija zbog ove bolesti te godine povećao 160%. Prepoznavanje štetnih efekata aerozagađenja na zdravlje ljudi dovelo je do uvođenja novih zakona u mnogim zemljama, koji su značajno smanjili oslobađanje štetnih čestica, naročito iz industrijskih postrojenja. Međutim, paralelno sa smanjivanjem ovih tradicionalnih aerozagađivača, povećao se nivo nekih drugih čestica, na prvom mestu izduvnih gasova saobraćajnih vozila. Ranije merenje nivoa crnog dima zamenjeno je merenjem PM 10, koje podrazumevaju organske i neorganske čestice aerodinamičkog dijametra manjeg od 10 μm [6]. Brojne epidemiološke studije pokazuju udruženost povećanih koncentracija ozona i smanjenja plućne funkcije kao i pogoršanja već postojećih plućnih bolesti, uz povećanje smrtnosti od ovih oboljenja. Smatra se da su PM 10 visoko toksične materije, što potiče uglavnom od njihove veoma male veličine a ne od njihovog hemijskog sastava. Mogući mehanizmi koji utiču na toksičnost ovih mikronskih čestica su: 1) broj čestica, 2) površina čestica, 3) hemijski sastav čestica, 4) oksidativni stres.

Pokušavajući da fagocituju veliku količinu čestica, makrofagi mogu biti stimulisani za oslobađanje inflamatornih medijatora kao što su faktor tumorske nekroze (TNF), hemokini (naročito interleukin 8). Oksidativni stres čine same partikule, oslobađanjem visokih koncentracija metala i reaktivnih kiseoničkih radikala iz leukocita. PM10 uslovljavaju nakupljanje neutrofila u disajnim prostorima, potom i oksidativnog stresa, dovodeći do

deplecije glutationa. Takođe, PM10 povećavaju epitelnu permeabilnost disajnih puteva, uslovljavajući intersticijsku inflamaciju.

U toku poslednje dve decenije aerozagađenje u mnogim gradovima razvijenih zemalja je značajno smanjeno, dok je primećeno značajno povećanje aerozagađenja u zemljama u razvoju.

Aerozagađenje u zatvorenom prostoru

Ne treba zaboraviti i aerozagađenje u zatvorenom prostoru, koje potiče od sagorevanja organskih goriva koja se koriste za kuvanje ili grejanje u nedovoljno provetrenim prostorijama. To dovodi do visokog nivoa čestica u zatvorenom prostoru i na taj način predstavlja faktor rizika za razvoj HOBP[7].

Prašina i hemikalije na radnom mestu

Plućni odgovor na profesionalnu ekspoziciju zavisi od: fizičko-hemijske prirode agensa, mesta zadržavanja ili kontakta sa bronhijalnom sluznicom, kao i odgovora na inhalirani agens. Pored toga, drugi faktori, kao što je pušenje, mogu takođe igrati značajnu ulogu u vrsti i jačini odgovora na profesionalne agense. Postoje dokazi da početni odgovor na inhalirane čestice može biti izraženiji kod nepušača nego kod pušača, najverovatnije zbog toga što su disajni putevi pušača već zaštićeni mukusnom hipersekrecijom.

Izloženost parama, iritansima i dimovima na radnom mestu mora biti dovoljno intenzivna i dugotrajna da bi dovela do razvoja HOBP. Rizik se znatno povećava ukoliko je osoba pušač.

Nemaju svi profesionalni agensi isti učinak. Ugljena prašina pokazuje svoj najjači efekat na donje disajne puteve izazivajući hipersekreciju sluzi, dok organska prašina, kao što je pamuk, može dovesti do aktiviranja medijatora imunoloških reakcija. Smatra se da je ekspozicija silicijumskoj prašini daleko opasnija od izloženosti ugljenim česticama.

Istraživanja obavljena krajem devedesetih godina prošlog veka, ukazuju na to da inhaliranje ugljene prašine dovodi do značajnog smanjenja plućne funkcije i povećanog mortaliteta od HOBP. Dokazano je da je 1) centroacinusni emfizem znatno češće utvrđen post mortem u plućima rudara nego kod osoba iste životne dobi i istih pušačkih navika koji nisu bili rudari ; 2) FEV₁ je značajno smanjen kod rudara (kako pušača tako i nepušača); 3) mortalitet od HOBP u najnovijim studijama u Velikoj Britaniji je značajno viši kod rudara nego u drugim profesijama[8].

FAKTORI DOMAĆINA

Genetski faktori

Smatra se da neki genetski faktori povećavaju rizik za nastanak HOBP. Istraživanja su pokazala da postoji povećan rizik za obolevanje od HOBP u porodicama u kojima već ima bolesnika sa HOBP. Ovi faktori se mogu objasniti uticajem zajedničkog okruženja ali mogu ukazivati i na zajedničke genetske faktore[9,10].

Jedini faktor rizika koji potiče od domaćina, tj čoveka, za koga se sa sigurnošću zna da je uzročno vezan sa nastankom HOBP je genetski determinisana deficijencija alfa-1 antitripsina (AAT).

AAT je glikoprotein sastavljen od jednog peptidnog lanca i niza bočnih lanaca ugljenih hidrata. On obezbeđuje oko 90% serumskog inhibitornog kapaciteta. U zdravih osoba AAT se sintetisuje u jetri. On je reaktant akutne faze i njegova koncentracija se povećava u brojnim situacijama, kao što su: akutna ili hronična inflamacija, neoplazme, hirurške intervencije, trudnoća. Sposobnost da se AAT brzo oslobodi iz jetre, kao odgovor na razne vrste stresa, obezbeđuje organizmu značajan zaštitni mehanizam od oštećenja proteolitičkim enzimima. Izostajanje takvog odgovora kod nedostatka AAT kao i njegov nizak nivo u serumu je značajan faktor u patogenezi emfizema pluća.

AAT ima reaktivno mesto smešteno na metionin-serinskoj peptidnoj vezi na poziciji 358. Ova veza može biti oksidisana što rezultira kompletnim gubitkom inhibitorne funkcije AAT. Oksidacija aktivnih inhibitora dešava se uglavnom kod osoba koje puše. Vodonič peroksid povećava oksidantni kapacitet duvanskog dima i njegovu sposobnost inaktiviranja AAT. Istraživanja ukazuju na mogućnost postojanja mehanizma koji sprečava nagomilavanje oksidisanog oblika AAT i njegovo vraćanje u aktivni oblik delovanjem enzima metionin-sulfoksid-reduktaze, tj. redukciju oksidisanog inhibitora. Alveolni epitel je direktno izložen oksidantnim faktorima iz atmosferskog zagađenja, koji oštećuju i inhibiraju sistem antiproteaza. U serumu zdravih osoba AAT je uspešno zaštićen od oksidacije moćnim antioksidantima- ceruloplazminom, askorbinskom kiselinom i vitaminom E.

AAT se u toku elektroforeze u agaroznom gelu pokreće različitim brzinom. Kao rezultat te analize dobijaju se slike karakteristične za svaki AAT fenotip. Svaka varijanta fenotipa AAT se obeležava alfabetskim slovima na osnovu pokretljivosti u kiselom gelu skroba. Najznačajniji oblici AAT su: M, Z, S. Na osnovu velikog broja populacionih ispitivanja u različitim delovima sveta utvrđeno je da je najčešći fenotip PiMM homozigot, koji ima normalnu koncentracijom AAT u serumu. Fenotip heterozigota PiMZ se karakteriše manjim sadržajem AAT u serumu i iznosi oko 60 % normalnih vrednosti. Homozigotni fenotip PiZZ je vrlo često udružen sa razvojem emfizema pluća. Ovaj fenotip ima veoma nisku koncentraciju AAT (10-20% od normalne). Smatra se da niska koncentracija AAT varijante Z nastaje zbog nemogućnosti sekrecije iz jetre, a ne zbog smanjene sinteze ili pojačane razgradnje. Još uvek postoje kontroverzna mišljenja da li osobe sa heterozigotnim fenotipom AAT (naročito osobe sa PiMZ fenotipom) imaju predispoziciju za razvoj emfizema. Najverovatnije da te osobe pokazuju sklonost za nastanak emfizema pluća, naročito ukoliko su pušači.

Urođeni deficit AAT je recesivna osobina i češće se viđa u populaciji severne Evrope, a sve je ređi što se više ide prema jugu, tako da je u Africi i Aziji veoma redak. Ove osobe pokazuju rani i ubrzani razvoj panacinusnog emfizema pluća a opadanje plućne funkcije se dešava kako kod pušača tako i kod nepušača, s tim što pušenje znatno povećava rizik.

Kod osoba sa deficitom AAT se primenjuju nespecifične preventivne mere ali i terapijski postupak, koji podrazumeva specifičnu nadoknadu ovog inhibitora enzima. Nadoknada se sprovodi prečišćenim humanim AAT, koji se primenjuje u obliku intravenske infuzije, jednom nedeljno ili jednom mesečno. Jedina randomizirana studija o efektu ove terapije sprovedena je 1999. godine i pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika u opadanju FEV₁ kod bolesnika koji su lečeni nadoknadom AAT i onih koji su primali placebo.

Međutim, značajna razlika je primećena na kompjuterizovanoj tomografiji na preseccima 5 cm ispod karine, gde je viđena znatno manja destrukcija plućnog tkiva kod bolesnika koji su lečeni supstitucionom terapijom AAT od onih koji su primali placebo[11].

Otkriveni su i neki geni koji mogu uticati na povećanje rizika za nastanak HOBP: ABO sekretorni status, mikrozomalna epoksid hidrolaza, glutation-S-transferaza, alfa-1 antihimotripsin, citokin TNF α [12].

Infekcije

Istraživanja jasno dokazuju da akutne epizode respiratornih infekcija ne ubrzavaju opadanje FEV₁ pa prema tome i ne predstavljaju faktor rizika za nastanak HOBP kod odraslih[13]. Međutim, podatak o teškim infekcijama u detinjstvu udružen je sa smanjenom plućnom funkcijom i češćim respiratornim simptomima u odraslom dobu. Zna se da neke virusne infekcije češće dovode do razvoja hroničnih respiratornih simptoma nego druge. Infekcije respiratornim sincicijalnim virusom prati vizing ili poremećaj plućne funkcije koji se mogu javiti u toku infekcije. Virusne infekcije mogu biti u vezi i sa nekim drugim faktorom kao što je mala telesna težina na rođenju, koja takođe, predstavlja faktor rizika za HOBP.

HIV infekcija ubrzava početak emfizema uzrokovanog pušenjem.

Ishrana

Mnoga istraživanja su pokazala da sastojci hrane, kao što su antioksidantni vitamini C i E, riblje ulje i magnezijum, mogu predstavljati zaštitu od razvoja HOBP. Studije su pokazale lošiju plućnu funkciju osoba koje ne konzumiraju dovoljno svežeg voća, bogatog vitaminima C i E, kao i zelenog povrća (bogatog magnezijumom). Hipoteza da riblja ulja mogu štiti od razvoja HOBP proizašla je iz uloge metabolita prostaglandina i arahidonske kiseline, aikozanoida, u patofiziologiji plućnih obolenja. Riblja ulja sadrže visoke koncentracije polinezasićenih ω -3 masnih kiselina, koje igraju ulogu u inhibiciji metabolizma arahidonske kiseline. Prema tome, ishrana bogata ω -3 masnim kiselinama smanjuje inflamatorni potencijal endogeno nastalih aikozanoida čime umanjuje prevalencu i težinu HOBP.

Uloga uhranjenosti kao faktora za nastanak HOBP nije još uvek sasvim jasna. Pothranjenost i gubitak telesne mase mogu da smanje snagu i izdržljivost respiratornih mišića, tako što smanjuju masu mišića i snagu preostalih mišićnih vlakana.

Socioekonomsko stanje

Najjači dokazi o povezanosti socioekonomskog statusa i životnog standarda sa HOBP su dobijeni studijama pedesetih i šezdesetih godina prošlog veka, u Velikoj Britaniji. Ova istraživanja su pokazala jasan gradijent socijalne strukture u javljanju HOBP- prevalenca obolenja je značajno veća u nižim nego u višim socijalnim klasama. Zanimanja sa visokom ekspozicijom prašini i gasovima imaju najviše uticaja na oštećenje respiratornog sistema. Ove profesije su udružene sa nižim socioekonomskim statusom i samim tim, većom pojavom HOBP. Niži socioekonomski status je takođe povezan i sa većom izloženošću aerozagadenju u zatvorenom i otvorenom prostoru, gustom naseljenošću, slabom ishranom.

Pol

Gotovo sva epidemiološka ispitivanja na velikim populacionim grupama pokazuju veću prevalenciju HOBP kod muškaraca nego kod žena. Skorašnje studije iz razvijenih zemalja pokazuju da je prevalencija gotovo jednaka kod muškaraca i žena, što, verovatno, odražava promenu navike pušenja. Neke studije su čak pokazale da su žene osetljivije na delovanje duvanskog dima od muškaraca.

Bronhijalna hiperreaktivnost

Još uvek nije sasvim jasno da li bronhijalna hiperreaktivnost predstavlja pravi faktor rizika za HOBP ili je rezultat oboljenja disajnih puteva uzrokovanih pušenjem. Pušači sa bronhijalnom hiperreaktivnošću pokazuju blago ubrzan gubitak plućne funkcije u odnosu na pušače kod kojih ne postoji hiperreaktivnost disajnih puteva. Bronhijalna hiperreaktivnost se može razviti i posle izloženosti duvanskom dimu ili drugim faktorima spoljašnje sredine i na taj način dovesti do razvoja bolesti disajnih puteva uzrokovanih pušenjem.

ZAKLJUČAK

Pušenje cigareta je glavni uzrok HOBP, kao i mnogih drugih bolesti. Smanjivanje pušenja cigareta će rezultovati povoljnim efektima na zdravlje i smanjivanjem prevalencije HOBP i drugih bolesti povezanih sa pušenjem. Međutim, pušenje cigareta nije jedini uzrok HOBP. U svih pušača ne razvija se klinički značajna HOBP, što ukazuje da i dodatni faktori učestvuju u određivanju individualne osetljivosti. Prema tome, istraživanje faktora rizika za HOBP i načina da se smanji ekspozicija raznim štetnim činiocima treba da predstavlja jedan od glavnih aspekata u borbi protiv ove bolesti.

LITERATURA

1. Burchfiel CM, Marcus EB. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1778-1785.
2. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 40 years observation on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309: 901-911.
3. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Envir Res* 1994; 65: 161-171.
4. Leuenberger P, Schwartz J. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222-8/
5. Reid DD, Anderson DO. An Anglo-American comparison of the prevalence of bronchitis. *Br Med J* 1974; 1: 1487-1491.
6. Pope CA, Dockery DW. Epidemiology of particle effects. In: *Air Pollution and Health*. Holgate ST, Sarnet JM, eds. London, Academic Press, 1999; pp. 673-705.
7. Li XY, Gilmour PS. Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air-pollution (PM10) in vivo and in vitro. *Thorax* 1996; 51: 1216-22.
8. Soutar C, Campbell S. Important deficits of lung function in three modern colliery populations: relations with dust exposure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 797-803.

9. Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 501-22.
10. Chen Y. Genetics and pulmonary medicine. Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999; 54: 818-24.
11. Dirksen A, Dijkman JH. A randomised clinical trial of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1468-1472.
12. Tashkin DP, Altose MD. Metacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1802-11.
13. Fletcher C, Peto R, Tinker C. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford. Oxford University Press. 1976.

SISTEMSKI EFEKTI U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

Vesna Bošnjak-Petrović

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd

Višegradska 26, 11000 Beograd

SYSTEMIC EFFECTS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Vesna Bošnjak-Petrović

Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia

N° 26, Višegradska str, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) se karakteriše ograničenjem protoka vazduha koje nije potpuno reverzibilno. Ograničenje protoka vazduha je obično progresivno i udruženo sa poremećenim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove.

Pored tipičnih patoloških promena u HOBP se konstatuju i sistemski (ekstrapulmonalni) poremećaji. Ovi vanplućni efekti su značajni jer menjaju tok i klasifikaciju bolesti kao i lečenje.

U HOBP postoji sistemska inflamacija, poremećaj uhranjenosti i gubitak u težini, disfunkcija skeletnih mišića, a mogući su i drugi sistemski efekti. Još uvek nisu u potpunosti jasni mehanizmi njihovog nastanka.

Adekvatna procena obolelih od HOBP uključuje ispitivanje i sistemskih komponenti bolesti. Nove strategije lečenja imaju za cilj ne samo primarni organ (disajne puteve) već i sistemske efekte i takav pristup će verovatno poboljšati kvalitet života i prognozu kod većine bolesnika.

Ključne reči: Hronična opstruktivna bolest pluća, sistemska inflamacija, pothranjenost, poremećaj funkcije skeletnih mišića

ABSTRACT

According to the definition chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disorder characterised by airflow limitation which is chronic and progressive. Airflow limitation is associated with abnormal inflammatory respons of the lung parenchyma to noxious particles or gases.

Besides the typical pulmonary pathology of COPD, several effects occurring outside the lungs have been described, the so-called systemic effects. These include: systemic inflammation, nutritional abnormalities and weight loss, dysfunction of skeletal muscles and others.

Adequate assessment of COPD patients have to include consideration of systemic components of the disease. New treatment strategies targeting systemic effects may offer new perspective in the management in order to achieve a better health status and prognosis for the majority of these very disabled patients.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, weight loss, skeletal muscle dysfunction.

Prema dosadašnjim saznanjima, hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) se karakteriše ograničenjem protoka vazduha koje nije potpuno reverzibilno. Ograničenje protoka vazduha je progresivno i udruženo je sa poremećenim inflamacijskim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove. Inflamacijski odgovor predstavlja fiziološku reakciju

organizma s ciljem da se zaštiti struktura i funkcija različitih tkiva kada su izloženi štetnim agensima[1]. Međutim, ako je inflamacijski odgovor prekomeran (bilo po intenzitetu ili trajanju), fiziološka namera se gubi i dolazi do oštećenja tkiva.

Klinički sindrom HOBP se manifestuje dispnojom, kašljem i smanjenim podnošenjem napora i obuhvata različite oblike bolesti – od hroničnog opstruktivnog bronhitisa sa opstrukcijom malih disajnih puteva, do emfizema koga karakteriše uvećanje disajnih protosora i destrukcija plućnog parenhima, gubatak plućne rastegljivosti i zatvaranje malih disajnih puteva. Ishod prirodnog toka različitih podtipova HOBP još uvek je velikim delom nerazjašnjen, iako su nove metode vizualizacije omogućile bolje poznavanje patoloških posledica. S obzirom da primarna lokalizacija promena u HOBP u disajnim putevima, pažnja je još uvek najvećim delom usmerena na adekvatno postavljanje dijagnoze ispitivanjem plućne funkcije. U određivanju stepena težine i prognoze bolesti najčešće se koriste forsirani ekspirijumski volumen prve sekunde (FEV₁) ili parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (P_{a,O₂}), a sadašnja terapija bolesti usmerena je skoro isključivo na pluća.

Promene u shvatanju HOBP nastaju od pojave rezultata mnogobrojnih istraživanja koja su pokazala da u ovom oboljenju često postoje vanplućni poremećaji zbog sistemske inflamacije, tzv. „sistemski efekti HOBP“ (Tabela 1)

Danas je poznato da su sistemski efekti klinički značajni i da njihovo poznavanje doprinosi boljem razumevanju bolesti i efikasnijem lečenju. Slabo podnošenje napora predstavlja čestu tegobu u HOBP i utiče negativno na kvalitet života obolelih, a najčešće se objašnjava povećanim disajnim radom i dinamskom hiperinflacijom zbog ograničena protoka vazduha, što je karakteristično za HOBP. Uz to, skorašnjim istraživanjima je pokazano da poremećaj funkcije skeletnih mišića utiče na ograničenje aktivnosti obolelih[2,3]. Saznanje da je disfunkcija skeletnih mišića sistemski efekat bolesti povećalo je interesovanje za fiziologiju skeletnih mišića u HOBP i doprinelo je boljem definisanju uloge fizičkog vežbanja u programima rehabilitacije u zbrinjavanju ovih bolesnika. Među navadenim poremećajima neobjašnjivi gubitak telesne težine se klinički najlakše uočava. Ova pojava je češća kod bolesnika sa teškom HOBP i hroničnom respiratornom insuficijencijom, a takav stepen težine ima oko 50% obolelih, mada se može konstatovati i kod 10 do 15% bolesnika sa blagim do srednje teškim stepenom bolesti.

Tabela 1. – Sistemski efekti hronične opstruktivne bolesti

Sistemska inflamacija	Poremećaj funkcije skeletnih mišića
Oksidativni stres	Gubitak mišićne mase
Aktivirane ćelije inflamacije (neutrofili/limfociti)	Poremećana struktura/funkcija
Povišen nivo citokina u plazmi i proteina akutne faze	Ograničenje podnošenja napora
Poremećaji ishrane i gubitak u težini	Drugi mogući sistemski efekti
Povećana potrošnja energije u mirovanju	Kardiovaskularni efekti
Poremećen sastav tela	Efekti na nervnom sistemu
Poremećen metabolizam aminokiselina	
Koštanoskeletni efekti	

SISTEMSKA INFLAMACIJA

Prekomerna plućna inflamacija (kao odgovor na različite poznate agense, kao što su duvanski dim, alergeni, infekcije, čestice aerozagađenja i minerali, ili nepoznate agense) je oznaka mnogih hroničnih respiratornih oboljenja, uključujući hroničnu opstruktivnu bolest pluća, bronhijalnu astmu, cističnu fibrozu i intersticijsku plućnu fibrozu. Međutim, od nedavno je poznato da se ove bolesti odlikuju postojanjem sistemske (to znači ekstrapulmonalne) inflamacije i što je još važnije, sistemska inflamacija ima značajne kliničke posledice.

U definiciji HOBP navodi se postojanje prekomernog i neadekvatnog inflamacijskog odgovora pluća na različite štetne udahnute gasove ili čestice (uglavnom duvanski dim) kao ključnog patogenetskog mehanizma ove bolesti. Inflamacijski odgovor u plućima karakteriše: 1) povećanje broja neutrofila, makrofaga i CD8+ T-limfocita; 2) povećanje koncentracije proinflamacijskih citokina, kao što su leukotrien B₄, interleukin (IL)-8 i faktor tumorske nekroze (TNF)- α i drugi i 3) oksidativni stres usled inhalacije oksidanasa (duvanski dim) i /ili dugih aktiviranih inflamacijskih ćelija.

Slične inflamacijske promene otkrivene su i u sistemske cirkulaciji obolelih od HOBP i uključuju oksidativni stres, prisustvo ćelija inflamacije i porast nivoa proinflamacijskih citokina u plazmi. Ovaj koncept predstavlja ključ za razumevanje sistemskih efekata HOBP.

Izraz oksidativni stres obuhvata sva funkcijska ili strukturna oštećenja izazvana oksidacijom različitih komponenti ćelija (proteina, lipida, nukleinskih kiselina) usled prisustva visoko reaktivnih pro-oksidantnih supstanci (reaktivne kiseoničke vrste). Ove pro-oksidantne supstance se mogu udahnuti iz spoljašnje sredine ili nastaju endogeno. Duvanski dim sadrži hiljade različitih hemijskih supstanci sa pro-oksidantnim aktivnostima, i prema svom sastavu predstavlja veoma dobar primer egzogenog izvora oksidativnog stresa. Pored toga, inflamacijske ćelije, kao što su makrofage i neutrofil, su značajan endogeni izvor ovih supstanci. Direktno merenje kiseoničkih vrsta *in vivo* je teško zbog njihovog kratkog poluživota i procena nivoa ovih supstanci se zasniva na identifikaciji njihovih bioloških posledica ili „otisaka“. Jedan takav otisak je merenje tzv. Troloksovog ekvivalenta oksidativnog kapaciteta (TEAC) u plazmi. Niska vrednost TEAC (u poređenju sa zdravim) ukazuje da je upotrebljen deo bolesnikovog antioksidantnog kapaciteta plazme (ili ukupan), najverovatnije zbog oksidativnog stresa. Koristeći ovu tehniku dokazano je da kod bolesnika s HOBP i astmom postoji sistemske oksidativni stres[4,5]. Oksidativni stres je teži u egzacerbacijama bolesti.

U više istraživanja je dokazano da postoje promene u cirkulišućim inflamacijskim ćelijama, pre svega neutrofilnim leukocitima i limfocitima u HOBP, a neutrofil, su znatno više istraživani kod ovih bolesnika.

U perifernoj cirkulaciji obolelih od HOBP povišeni su citokini i proteini reaktanti akutne faze. Povećane su koncentracije TNF- α i njegovih receptora, IL-6, IL-8, C-reaktivni protein, protein za vezivanje lipopolisaharida, Fas i Fas ligand. Ovi poremećaji su uočeni u stabilnoj fazi bolesti, ali su veoma potencirani u pogoršanju[6].

Mehanizmi sistemske inflamacije u HOBP nisu potpuno jasni, ali je sigurno da deluju isključivo međusobno povezani mehanizmi. Prvo, sam duvanski dim izaziva ekstrapulmo-

nalna oštećenja u HOBP, dobar primer za to je bolest koronarnih arterija. Kod mladih pušača, čak i pasivnih pušača, postoji disfunkcija endotela sistemskih krvnih sudova i sistemski oksidativni stres. Nema sumnje da duvanski dim ima snagu da doprinese sistemskoj inflamaciji u HOBP. Drugi potencijalni mehanizam je da plućni inflamacijski proces u HOBP predstavlja izvor sistemske inflamacije. Inflamacijske ćelije pluća oslobađaju inflamacijske citokine, kao TNF- α , IL-6, IL-8, makrofagni inflamacijski protein 1 α i GM-CSF, i povećavaju stvaranje oksidanta u interakciji sa amtosferskim česticama, nekrotičnim ćelijama i drugim inflamacijskim medijatorima. Kada se proinflamacijski medijatori nađu u sistemskoj cirkulaciji oni doprinose aktivaciji inflamacijskih ćelija za vreme prolaska kroz plućnu cirkulaciju. Treća mogućnost je da su neki od poremećaja u perifernoj cirkulaciji bolesnika sa HOBP (na primer povećana površinska ekspresija više neutrofilnih adhezivnih molekula i nishodna regulacija subjedinic G-proteina) pre uzrok, a ne posledica HOBP. Ova mogućnost se bazira na zapažanju da samo kod jednog procenta pušača nastaje HOBP, što ukazuje da u patogenezi bolesti participiraju i drugi faktori, verovatno genetski. Uz to, moguće je da su poremećaji neutrofila u HOBP odraz genetske predispozicije zbog koje su ove ćelije osetljivije na duvanski dim i druge proinflamacijske činioce. Predpostavlja se da na isti stepen stimulacije neutrofilni intenzivnije reaguju, uključujući i veću ekspresiju površinskih adhezivnih molekula, što obezbeđuje njihovu regrutaciju na mesto inflamacije i pojačava im moć okolnog oštećenja. Međutim, pošto još uvek nije poznato da li kod osetljivih pušača ovi poremećaji postoje pre pojave HOBP, neophodna su dalja istraživanja tri izneta mehanizama[7].

POREMEĆAJI UHRANJENOSTI I GUBITAK U TEŽINI

Iako je opšta premisa da će svaki živi organizam umreti ako mu se ne obezbedi adekvatna ishrana, terapijsko zbrinjavanje gubitka telesne težine i gubitka mišića u bolesnika sa hroničnim respiratornim poremećajima privuklo je pažnju nedavno kada je uočeno da označava fazu terminalne progresije bolesti. Patogeneza gubitka težine i gubitka mišića uklapa se u koncept HOBP kao sistemske bolesti, i veoma dobro ilustruje da u HOBP postoji multikomponentni patološki poremećaj[8]. Prvi klinički opisi poremećaja uhranjenosti u HOBP potiču s kraja devetnaestog veka i služili su za klasifikaciju oboljenja prema kojoj je telesna težina bila važna za fenotipsko razlikovanje. Ponovni interes za nutritivnu potporu, kao terapijsku meru u HOBP, javio se paralelno s promenom koncepta lečenja prema kome nije jedini cilj lečenje slabosti primarnog organa, već i sistemskih posledica bolesti, uključujući i pothranjenost.

Pothranjenost se u ovom kontekstu odnosi ne samo na gubitak težine per se, već posebno na smanjenje ćelijske mase organizma. Ćelijska masa organizma se definiše kao metabolički (organi) i kontraktilno (mišići) aktivno tkivo, a s funkcionalne tačke gledanja predstavlja najvažnije tip tkiva.

Za stabilnost telesne težine tokom godina potreban je uravnotežen odnos između energetskeg unosa i potrošnje energije. Gubitak težine je moguć kad u nekom periodu energetska potrošnja nadjača energetskeg unos, što vodi ka negativnoj energetskeg ravnoteži. U ukupnoj energetskeg homeostazi ova neravnoteža može nastati pri niskoj, normalnoj ili

visokoj energetskej potrošnji. U HOBP je povećana energetska potrošnja. Iako je hipermetabolizam preduslov za gubitak težine u HOBP, on nije dovoljan za potpuno objašnjenje događanja. Moguće je da je poremećena fiziološka regulacija između potrošnje i unosa energije od kojih je svaka zbir više komponenti izmenjenih u HOBP.

Energetski metabolizam organizma je funkcija njegove veličine, telesnog sastava, ponašanja, uključujući unosa hrane i fizičke aktivnosti i zdravstvenog stanja. Telesni sastav *in vivo* meri se samo indirektno. Opšti model telesnog sastava je model dva odeljka (kompartmenta), masne mase (engleski: fat mass – FM) i bezmasne mase (engleski: fat-free mass – FFM). Masnu masu čine masti triglicerida bez vode i kalijuma, a bezmasna masa sadrži oko 73% vode i kalijuma 60-70 mmol x kg⁻¹.

Ako se ljudsko telo posmatra kao jedan odeljak, merenje težine i visine omogućava jednostavnu procenu stanja uhranjenosti. Ponavljana merenja težine tela mogu da otkriju progresivni gubitak, a smatra se da je gubitak značajan ako je tokom godine veći od 5-10%. Da bi se procenilo stanje uhranjenosti, težinu tela neke osobe treba uporediti sa normalnim vrednostima. Najčešće se koriste dva modela. Prema prvom aktuelna težina se posmatra u odnosu na „idealnu težinu tela“ izvedenu iz visine, oblika veličine i pola na osnovu posebnih tablica i pothranjenost se arbitrarno definiše kao telesna težina <90% idealne težine tela. Drugi metod korisiti „indeks telesne mase“ (BMI), koji predstavlja odnos telesne težine podeljen visinom na kvadrat: BMI: težina/visina². Smatra se da je organizam pothranjen kada je BMI < 20 kg x m⁻² ili 18,5 kg x m⁻²[9].

Glavni uzrok gubitka telesne težine u HOBP je gubitak mase skeletnih mišića, a u manjoj meri tome doprinosi i gubitak masne mase. Interesantno je da promene u telesnom sastavu mogu nastati u HOBP i kada gubitak telesne težine nije klinički značajan. Međutim, za otkrivanje ovih promena potrebne su vrlo sofisticirane metode, kao što je merenje bioelektrične impenance i druge.

Kada se razmatra pothranjenost u HOBP obično se ne pravi razlika pri upotrebi termina „malnutricija“ i „kaheksija“ iako među njima postoji značajna razlika. Kao što je prikazano na tabeli 2, oba termina obuhvataju više biohemijskih karakteristika, ali njihovo poreklo i, ono što je posebno značajno, reagovanje na dijetetsku nadoknadu je vrlo različito.

Tabela 2. – Poređenje između malnutricije i kaheksije

	Malnutricija	Kaheksija
Sadržaj masti triglicerida	↓	↓
Sadržaj proteina u skeletnim mišićima	↓	↓
Nastanak	Smanjen unos	?
Odgovor na dijetetsku nadoknadu	Dobar	Slab

↓: vrlo smanjen

Neki istraživači smatraju da se kod bolesnika sa HOBP radi o kaheksiji, a ne malnutriciji. U prilog tome se navodi da je kalorijski unos kod bolesnika sa HOBP normalan ili čak

veći od normalnog, a ne manji kao što je slučaj sa malnutricijom; njihov metabolizam je obično povećan, dok je kod bolesnika sa malnutricijom smanjen; odgovor na nutritivnu podršku je često slab.

Uzroci gubitka telesne težine u HOBP su mnogobrojni i vrlo kompleksni. Kao što je spomenuto, smanjen kalorijski unos izgleda da nije ubedljiv činilac kod ovih bolesnika, osim u toku epizoda egzacerbacija bolesti. Nasuprot tome, kod većine bolesnika sa HOBP povećan je bazalni metabolizam, a zbog toga što povećan metabolički zahtev nije praćen paralelnim povećanjem kalorijskog unosa, nastaje gubitak telesne težine. Uzrok povećanog metabolizma isto tako, nije jasan. Do sada je objašnjavan povećanjem potrošnje kiseonika od strane respiratornih mišića zbog povećanog disajnog rada, što je karakteristika bolesti. Međutim, nedavno je pokazano da je potrošnja kiseonika skeletnih nerespiratornih mišića veća kod bolesnika sa HOBP nego kod zdravih osoba kontrolne grupe iste starosti, što ukazuje da postoje bioenergetski poremećaji i u nerespiratornim mišićima i da verovatno doprinose povećanju metabolizma[10].

Predpostavlja se da više različitih mehanizama učestvuje u povećanju metabolizma u HOBP. Prvo, lekovi koji se često koriste u HOBP (na primer β_2 –agonisti) pojačavaju metabolizam stimulacijom termonegeneze. S teorijskog aspekta, ovi lekovi utiču na gubitak telesne težine povećavanjem energetske potrošnje u kontekstu smanjenog unosa. Drugo, moguće je da sistemska inflamacija igra značajnu ulogu, na to ukazuje odnos između metaboličkih poremećaja i povećanja nivoa inflamacijskih medijatora u HOBP, (pre svega TNF- α , i drugi citokini). Treće, verovatno doprinosi i tkivna hipoksija pošto je metabolizam povećan i u drugim bolestima sa hipoksijom tkiva, kao što je kongestivna srčana slabost. Zatim, moguće je da ima uticaja i hormonska termogeneza. Kateholamini deluju termogenetski, noradrenalin povećava energetske potrošnje u mirovanju oko 20%, a hipoksija, hiperkapnija i stres povećavaju nivo kateholamina. Utvrđeno je da u HOBP postoji direktan odnos između aktivnosti citohrom oksidaze (mitohondrijalni enzim koji troši kiseonik) u skeletnim mišićima i stepena arterijske hipoksemije. Slična nishodna regulacija citohrom oksidaze je konstatovana i u cirkulišućim limfocitima bolesnika sa HOBP, što ukazuje da ovaj bioenergetski poremećaj, osim skeletnih mišića, može zahvatati i druga tkiva[11].

Skorašnja istraživanja ukazuju da leptin, protein koji se sintetiše u masnom tkivu, igra značajnu ulogu u energetske ravnoteži. Pored njegove dobro poznate uloge kao hormona sitosti, leptin je isto tako, vrlo moćan respiratorni stimulans. On povećava energetske potrošnje i preko povećanja fizičke aktivnosti i termogenezom nevezanom za fizičku aktivnost, on ima ulogu i u sistemu anaboličkih hormona. Definitivno mesto leptina u nevoljnom gubitku telesne težine određiće mnogobrojna istraživanja koja su u toku[12].

Gubitak u težini predstavlja važan prognostički faktor kod bolesnika sa HOBP i njegova patogenetska značajnost je nezavisna od drugih prognostičkih pokazatelja, kao što su FEV₁ ili P_{a,O₂} koji procenjuju stepen poremećaja plućne funkcije. Prema tome, preko pokazatelja „gubitak u težini“ ustanovljava se novi sistemski poremećaj u HOBP koji nije bio obuhvaćen tradicionalnim merenjem plućne funkcije. Prognoza HOBP se poboljša kada se odgovarajućim merama poveća telesna težina, iako se plućna funkcija se promeni u znatnoj meri. Prema

tome, pri kliničkoj proceni bolesnika sa HOBP potrebno je uzeti u obzir, zajedno s težinom plućne bolesti, i ekstrapulmonalne sistemske posledice HOBP od kojih je gubitak težine od posebne važnosti.

POREMEĆAJ FUNKCIJE SKELETNIH MIŠIĆA

Karakterisitika HOBP je da s godinama ubrzano opadaju parametri plućne funkcije zbog čega se bolesnici često žale na dispnoju i nepodnošenje fizičkog napora. Dugo vremena se smatralo da je nepodnošenje napora u HOBP posledica dispnoje nastale pri povećanom disajnom radu zbog opstrukcije protoku vazduha kroz disajne puteve. Zatim je uočeno da su mnogi bolesnici s HOBP fizički neaktivni više zbog zamora nogu nego osećaja dispnoje. Ovo zapažanje je verovatno bila prva indicija da u HOBP postoji disfunkcija skeletnih mišića, što je bio podstrek za mnogobrojna istraživanja u ovoj oblasti. Interesantno je da se kod ovih bolesnika respiratorni mišići, naročito dijafragma, ponašaju sasvim drugačije od skeletnih mišića kako u strukturnom tako i u funkcionalnom pogledu, verovatno zbog različitih uslova rada dve grupe mišića. Skeletni mišići se uglavnom nedovoljno koriste, dok dijafragma radi konstantno nasuprot povećanom opterećenju[2].

I pored činjenice da je poremećaj funkcije skeletnih mišića najviše ispitivani sistemski efekat HOBP, mehanizmi njegovog nastanka još uvek su nejasni. Potrebno je imati na umu da disfunkciju skeletnih mišića u HOBP odlikuju dva različita, ali verovatno povezana fenomena: 1) gubitak mase mišića, unutrašnji mišićni fenomen; i 2) poremećaj funkcije preostalih mišića. Poremećaj funkcije može biti sekundarna pojava bilo usled unutrašnjih promena mišića (poremećaj mitohondrija i gubitak kontraktilnih proteina) ili promena u spoljašnjoj sredini u kojoj mišići rade zbog poremećaja razmene gasova (hipoksija, hiperkapnija i acidoza). Iako je navedeni koncept značajan, veoma je teško odvojiti ova dva aspekta poremećaja funkcije skeletnih mišića i verovatno oba igraju određenu ulogu kod individualnih bolesnika[13]. Potencijalni mehanizmi oštećenja skeletnih mišića su mnogobrojni i prikazani su u tabeli 3.

Tabela 3. - *Mogući mehanizmi poremećaja funkcije skeletnih mišića u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća*

Fizički neaktivan način života	Poremećena regulacija azot monoksida
Poremećaj uhranjenosti / kaheksija	Duvanski dim
Hipoksija tkiva	Individualna osetljivost
Sistemska inflamacija	Hormonske promene
Apoptoza skeletnih mišića	Elektrolitske promene
Oksidativni stres	Lekovi

Zbog nedostatka vazduha pri naporu bolesnici s HOBP se često prihvate fizičku neaktivnost kao životni stil, tj. što je moguće manje naprezanja. Fizička inaktivnost prouzrokuje gubitak mišićne mase, smanjuje snagu koja generiše mišićni kapacitet i smanju-

je podnošaje napora. Fizičko vežbanje može da popravi mišićnu funkciju kod bolesnika s HOBP što ukazuje da nekretanje znatno doprinosi poremećaju funkcije skeletnih mišića. Uz to, posle rehabilitacije nikada se ne postiže potpuna normalizacija fiziološke funkcije mišića, a neki biohemijski poremećaji konstatovani u mišićima ne mogu se objasniti isključivo neaktivnošću. To se odnosi na povećanje aktivnosti citohrom oksidaze uočene u skeletnim mišićima obolelih od HOBP.

Tkivna hipoksija ima potencijalnu patogenetsku ulogu u nastanku disfunkcije skeletih mišića. Hronična hipoksija suprimira sintezu proteina u mišićnim ćelijama, izaziva gubitak amino kiselina i smanjuje ekspresiju izoformi teških lanaca miozina. Skeletni mišići bolesnika s HOBP i hroničnom respiratornom insuficijencijom pokazuju strukturne promene (smanjenje tipa I vlakana) i funkcijske (ushodna regulacija mitohondrijalne citohrom oksidaze) promene proporcionalne težini arterijske hipoksemije. Ako se potvrdi da tkivna hipoksija igra ulogu u patogenezi, dugotrajna terapija kiseonikom u kućnim uslovima mogla bi imati koristan efekat na poremećaj funkcije skeletnih mišića.

Važan patogenetski mehanizam mišićne disfunkcije u HOBP je verovatno sistemska inflamacija. Poznato je da je povišen nivo TNF- α , a to može oštetiti mišićne ćelije na više načina. Uz to, ovaj proinflamatorni citokin indukuje apoptozu u nekoliko ćelijskih sistema, a kod obolelih od HOBP s gubitkom telesne težine nastaje prekomerna apoptoza skeletnih mišića.

Kod bolesnika s HOBP sistemski oksidativni stres izaziva mišićni zamor i olakšava proteolizu. Ovo može biti izuzetno značajno zbog toga što je regulacija glutaciona, najvažnijeg intracelularnog antioksidanta, poremećena u skeletnim mišićima obolelih od HOBP. Uz to, oksidativni stres je učesnik u normalnom procesu starenja koga pored ostalog, karakteriše i gubitak mišićne mase.

Azot monoksid (NO) je slobodni radikal koji nastaje endogeno iz molekula kiseonika i aminokiseline L-arginin putem reakcije katalizovane enzimom azot monoksid sintazom kojih ima najmanje tri i nalaze se u skeletnim mišićima. U patogenezi poremećaja funkcije skeletnih mišića NO ima verovatno mehanističku ulogu na više načina, a to su kontrola mikrocirkulacije i dopremanje kiseonika mišićima koji rade, stvaranje pogodnih uslova za razgradnju proteina i indukovanjem kontraktilne slabosti mišića.

Mada je poznato da je duvanski dim glavni faktor rizika za nastanak HOBP, mnogo manje pažnje se poklanja mogućim uticajima duvanskog dima na strukturu i funkciju skeletnih mišića. Sastojci duvanskog dima dospevaju u sistemsku cirkulaciju, što je dokazano povećanom prevalencom oboljenja koronarnih arterija i poremećajem funkcije endotela kod pušača. Duvanski dim sadrži mnogobrojne supstance potencijalno štetne za skeletne mišiće. Tako, nikotin menja ekspresiju važnih faktora rasta, kao što je TGF- β 1, koji ima funkciju u održavanju mišićne mase, a na neuromišićnom spoju je u kompeticiji sa acetilholinom za njegov receptor. Ovaj faktor rasta verovatno ima potencijal da direktno utiče na kontraktilnost mišića. Zbog toga je moguće da duvanski dim doprinosi disfunkciji skeletnih mišića u HOBP, što treba dalje istraživati[14].

Za nastanak HOBP potreban je dug pušački staž, ali to nije jedini faktor rizika pošto samo određeni procent pušača oboli. Sličan je koncept da tokom bolesti samo jedan broj

bolesnika sa HOBP gubi mišićnu masu. Iako gubitak mišićne mase može biti povezan s težinom bolesti ili fenotipom, ne može se isključiti ni genetska komponenta, iako za sada nisu poznati geni odgovorni za ovaj poremećaj[7].

Postoje i drugi mnogobrojni mehanizmi koji sami ili u kombinaciji, doprinose poremećaju funkcije mišića obolelih od HOBP. Naprimer, u HOBP je poremećena regulacija nekoliko hormonskih puteva, uključujući nizak nivo testosterona i hormona rasta kao i sniženje koncentracije leptina u plazmi. Svi su potencijalno važni u kontroli mišićne mase i telesne težine i zbog toga kod bolesnika sa HOBP mogu uticati na poremećaj metabolizma amino-kiselina. Uz to, poremećaji elektrolita, nastali iz različitih razloga (dijeta, neaktivnost, primena lekova) i to niska koncentracija kalijuma, fosfora, kalcijuma i magnezijuma, nisu retki u bolesnika s HOBP i mogu biti uzrok poremećaja kontraktilnosti i mišićne slabosti. Zatim, mnogi lekovi koji se koriste u lečenju HOBP mogu ometati funkciju skeletnih mišića. Tako, naprimer, β_2 -adrenergički lekovi povećavaju potrošnju kiseonika, što samo po sebi može izazvati oksidativni stres, a dugotrajno lečenje sistemskim kortikosteroidima u HOBP može imati za posledicu slabost skeletnih mišića.

DRUGI MOGUĆI SISTEMSKI EFEKTI HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Osteoporoza

Osteoporoza je jedan od sistemskih efekata HOBP. Etiologija osteoporoze u HOBP je verovatno kompleksna i u njoj patogenezi sudeluju različiti faktori. Neki od njih su posledica hroničnog inflamacijskog oštećenja pluća (smanjena fizička aktivnost zbog dispnoje, smanjena masa skeletnih mišića i promena telesnog sastava, sistemska inflamacija), terapije primenjivane tokom bolesti (kortikosteroidi) i prirodnog procesa starenja (hipogonadizam, smanjenje mišićne mase, neaktivnost). Faktori spoljašnje sredine i navike (pušenje) u toku života, isto tako utiču na patogenezu osteoporoze. U slučaju preloma kosti kao komplikacije osteoporoze, još više se snižava kvalitet života obolelih. Interesantno je napomenuti da se emfizem i osteoporoza karakterišu gubitkom mase plućnog ili koštanog tkiva, slikovito prikazano, osteoporotična kost izgleda slično emfizemskom pluću! Moguće je da oba poremećaja imaju slične mehanizme koji objašnjavaju ubrzani gubitak tkivne mase ili njenu defektnu obnovu[15].

Neuropsihički efekti

Različiti aspekti nervnog sistema mogu biti poremećeni u HOBP. Bioenergetski metabolizam mozga je izmenjen kod obolelih od HOBP pokazano je spektroskopijom pomoću magnetne rezonance. Međutim, nije jasno da li je to fiziološka adaptacija na hroničnu hipoksiju ili je možda još jedan sistemski efekat HOBP nedovoljno poznatog mehanizma[16].

Skorašnjim istraživanjima je otkriveno da kod obolelih od HOBP postoje promene u autonomnom nervnom sistemu, naročito kod pothranjenih, a odnose se poremećaj regulacije normalnog cirkadijanog ritma leptina. Ako se zna da je leptin važan u neuroendokrinoj funk-

ciji, regulaciji apetita, kontroli telesne težine i termogenezi i da su rezultati nekih ispitivanja pokazali da je snižena koncentracija leptina kod bolesnika sa HOBP, sve navedeno može biti relevantno u patogenezi poremećaja skeletnih mišića i gubitka težine u HOBP[12].

U vezi s funkcijom centralnog nervnog sistema moguće je da visoka prevalenca depresije registrovana kod ovih bolesnika ukazuje na sistemski efekat HOBP. Možda je depresija jednostavno odraz fiziološkog odgovora na hroničnu bolest koja onesposobljava. Međutim, moguće je da je u vezi sa sistemskom inflamacijom u HOBP, pošto TNF- α i drugi citokini i molekulu, kao azot monoksid, učestvuju u patogenezi depresije.

Kardiovaskularni efekti

Bolest koronarnih arterija je česta kod obolelih od HOBP jer obe bolesti dele slične faktore rizika, pušenje cigareta, starije godine života i fizičku neaktivnost. Međutim, jedan broj bolesnika kod kojih se može dijagnostikovati hronično plućno srce nema koronarnu bolest što nameće pitanje da li je funkcija leve komore normalna u stabilnom stanju HOBP. Pošto je minutni volumen povećan u toku napora, čak i u teškom HOBP, verovatno je očuvana veza između minutnog volumena srca i perfuzije kiseonika.

Endotel se više ne smatra pasivnom barijerom već vrlo aktivnim tkivom sa ključnim fiziološkim funkcijama u kontroli vaskularnog tonusa i perfuzije tkiva. U istraživanjima *in vivo* je pokazano da je funkcija endotela u plućnom tkivu poremećena u HOBP. Slične promene su konstatovane i u vaskularnoj mreži bubrega[17]. Još uvek nije jasno da li ovi poremećaji mogu nastati i na drugim sistemskim vaskularnim područjima.

Prema aktuelnim stavovima hronična opstruktivna bolest se više ne može smatrati isključivo plućnim oboljenjem. Podaci koji su na raspolaganju ukazuju da: 1) hronična opstruktivna bolest ima značajne sistemske komponente; 2) klinička procena hronične opstruktivne bolesti uključuje ispitivanje sistemskih efekata bolesti a u zbrinjavanju obolelih važno je lečenje ekstrapulmonalnih promena. Bolje razumevanje sistemskih efekata hronične opstruktivne bolesti pluća omogućiće nove terapijske strategije koje će rezultirati boljim zdravstvenim stanjem i boljom prognozom za ove bolesnike.

LITERATURA

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverly PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop summary, 2002.
2. Anonymous. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S1 -S40.
3. Agusti AGN. A systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. U: Chadwick D, Goode JA eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pathogenesis to Treatment*. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, 2001; 242- 254.

4. Repine JE, Bast A, Lankhorst et al. The Oxidative Stress Study Group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 165: 341-357.
5. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055 - 1060.
6. Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S17- S20.
7. Barnes PJ. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 245-252.
8. Schools AM. Nutrition in chronic obstructivw pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 110-115.
9. Jonnes WPT, Ferro-Luzzi A, Waterslow JC. Definition of chronic energy deficiency in adults. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42: 969-981.
10. Sala E, Roca J, Marrads RM, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care med* 1999; 159: 1726-1734.
11. Jagol RT, Engelen MPKJ, Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl 46, 52s- 63s.
12. Creutzburg E. Leptin in relation to systemic inflammation and regulation of the energy balance. *Eur Respir Mon*, 2003, 24: 56-67.
13. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pones J, Bousquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
14. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 269-280.
15. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 46, 64s-75s.
16. Mathur R, Cox II, Oatridge A, Shepard DT, Shaw RJ, Taylor-Robinson SD. Cerebral bioenergetics in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1994-1999.
17. Howes TQ, Deane CR, Levin GE, Baudouin SV, Moxham J. The effects of oxygen and dopamine on renal and aortic blood flow in chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia and hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 378-383.

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Predrag Rebić

*Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije
Kneginje Zorke, Beograd, Srbija*

DIAGNOSTICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Predrag Rebić

*Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia
Kneginje Zorke str., Belgrade, Serbia & Montenegro*

SAŽETAK

Na hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP) često se nedovoljno misli i prečesto ostaje nedijagnostikovana. Na HOBP treba da se posumnja u bolesnika koji duže vremena kašlju i iskašljavaju, bilo da imaju ili da nemaju dispnoju, pod uslovom da su izloženi faktorima rizika. U cilju potvrde dijagnoze, neophodno je verifikovati nepotpuno reverzibilnu bronhoopstrukciju. Spirometrija je idealna i nezaobilazna alatka da se to postigne i stoga mora da bude na raspolaganju svim lekarima koji se bave hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, počevši od lekara opšte prakse koji treba da zbrinu najveći broj obolelih. Kako je pokazano da preventivno urađena spirometrija malo doprinosi otkrivanju nedijagnostikovanih bolesnika, aktivno traganje je adekvatniji pristup u cilju češćeg dijagnostikovanja HOBP. U radu su prikazane i diskutovane savetovane dijagnostičke procedure HOBP.

Ključne reči: dijagnostika, hronična opstruktivna bolest pluća, HOBP, spirometrija

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is too often underdiagnosed. The diagnosis of COPD is to be suspected in persons with a prolonged cough, sputum production, with or without dyspnoea, and a history of exposure to risk factors. To confirm the diagnosis of COPD it is necessary to confirm the airflow limitation that is not fully reversible. Spirometry is the ideal and unavoidable tool for this purpose and it should be at disposal to all health care workers involved in the management of COPD, starting from general practitioners that are to deal with the majority of patients. Since it was found that simply screening spirometry was not very productive in detecting undiagnosed patients with COPD, a case finding approach is the one favoured in increasing the diagnosis of patients with COPD. The suggested diagnostic procedures of COPD are presented and discussed in this paper.

Key words: diagnostics, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, spirometry

UVOD

Hronične bolesti spore evolucije često se dugo vremena potcenjuju i samo se povremeno simptomatski leče pogoršanja, a da se i na pokušava da se sagleda celina problema i postavi prava dijagnoza. Ovakvu bolest potcenjuju i bolesnici i lekari, tako da ona na sebe skrene pažnju tek kada je proces veoma odmakao i kada se malo može suštinski učiniti u saniranju oboljenja. Upravo je to i slučaj s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP). Pokazano je da se samo kod 15 do 20% pušača cigareta razvija HOBP i to tek posle dugotrajnog pušačkog staža. Smatra se da je potrebno prosečno 20 paklo godina pušenja cigareta da bi nastala bolest. Pridružene nokse, najčešće aerozagadenje na radnom mestu, ili urođeni

nedostaci odbrane organizma, kao što je to insuficijencija alfa1-antitripsina, mogu znatno da skrate vreme do nastajanja bolesti i da ubrzaju njen tok. Mada je pušenje cigareta osnovni uzrok nastajanja bolesti, pokazalo se da preventivni pregledi pušača malo doprinose boljem otkrivanju nedijagnostikovanih bolesnika od HOBP. Smatra se da se u uslovima dobre zdravstvene zaštite ne otkriva do 12% onih koji imaju bronhoopstrukciju[1]. Bolest se uglavnom dijagnostikuje u osoba koje su izložene faktorima rizika i koje već imaju neke tegobe koje bi mogle da ukažu na oboljenje disajnog sistema. Skoro polovina bolesnika koje se javljaju lekaru zbog upornog kašljanja imaju astmu ili HOBP[2]. Sledi da je aktivno traganje za obolelima metod izbora za poboljšanje dijagnostikovanja HOBP. Dodatni razlozi za aktivno otkrivanje obolelih su često potcenjivanje tegoba od strane bolesnika i lekara i činjenica da se bolest teško leči, ali relativno lako sprečava ili bar zaustavlja u početnim stadijumima.

Prema preporukama najprihvaćenijih smernica za zbrinjavanje HOBP, Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća – (engleski: Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease - GOLD)[3], dijagnoza bolesti postavlja se na osnovu podatka o izoženosti agresivnim respiracijskim noksama i ispoljenim simptomima bolesti s tim što bronhoopstrukcija mora da se dokaže spirometrijskim ispitivanjem. Preporučuje se da je to sasvim dovoljno za lakše bolesnike, dok se dopunska ispitivanja predlažu samo za obolele od umereno teških ili teških oblika bolesti. Pod dopunskim ispitivanjima u fazi postavljanja dijagnoze podrazumevaju se bronhodilatatacijski i glikokortikosterodini test, rendgenski snimak pluća, merenje respiracijskih gasova arterijske krvi i određivanje alfa1-antitripsina. Drugi dijagnostički postupci predviđeni su tokom praćenja bolesti i ispitivanja u nekim posebnim okolnostima, kao što je to preoperacijska procena i sl. Ovakvo, izrazito pojednostavljenje dovoljnih dijagnostičkih procedura učinjeno je da bi se standardizovalo zbrinjavanje u svim zemljama, počevši od najsiromašnijih do najbogatijih. Jasno je da ovaj pristup ne sprečava primenu dodatnih dijagnostičkih procedura kada su one na raspolaganju, naravno bez prelaska u drugu krajnost preterano ekstenzivnog i prečesto ponavljano dijagnostikovanja. Kada se postavi dijagnoza u cilju praćenja dovoljno je spirometriju ponoviti jednom godišnje, ako nema kliničkih razloga da se to ranije učini. Ipak čini se da bi se među obaveznim procedurama i za lakše bolesnike trebalo da nađu bar rendgenski snimak pluća i bronhodilatatacijski test, pre svega iz diferencijalno-dijagnostičkih razloga. Bitno je istaći i da se ne možemo uvek osloniti samo na jedan pregled. Često tek praćenje bolesti i ponavljani pregledi definitivno isključe ili potvrde dijagnozu. To se posebno odnosi na astmu, „sestru“ HOBP. Ponekad je potrebno dosta vremena da se naizgled ireverzibilna bronhoopstrukcija popravi, a ponekad i normalizuje i na taj način isključuje HOBP.

OSNOVNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Simptomi bolesti

Kašalj, iskašljavanje i perzistentna, progredirajuća dispnoja su osnovni simptomi HOBP. Interesanto je da ima osoba s patohistološki potvrđenom dijagnozom HOBP koje nemaju simptoma.

Kašalj i iskašljavanje, koji i godinama prethode dispnoji, često se smatraju normalnim pojavama u pušača i tada ne pobude potrebu da se bolesnik detaljnije pregleda. Kašalj je veoma retko neproduktivan. U početku je samo povremen, da bi tokom bolesti postao svakodnevan. Za razliku od astmatičnog kašljanja, nije vezan za cikardijalni ritam. Pokazalo se da je da dugotraniji kašalj najbolji prediktor bronhoopstrukcije[4]. Udruženost s nekim drugim simptomom samo malo poboljšava verovatnoću da neko ima HOBP.

Ni blaže limitiranje protoka vazduha koje već dovodi do nešto lakšeg umaranja bolesnika obično ne pobudi pažnju. Objašnjenje je da se teško prepoznaju tegobe koje lagano nastaju. Kada se i shvati da se radi o posledici pušenja cigareta obično se misli da je u pitanju prolazna pojava koja će prestati čim se prestane s pušenjem cigareta, a ne shavata se da se radi o progredirajućim, uglavnom ireverzibilnim promenama u disajnim putevima. Za razliku od gušenja u astmi koje često nastaje u miru, obično pred zoru ili rano jutro, dispnoja u HOBP se u početnim fazama bolesti ispoljava samo pri izrazitijem fizičkom naprezanju. Bolesnici često i nesvesno prilagode svoje ponašanje otežanom disanju, laganije hodaju, češće koriste prevoz i sl., da bi umanjili fizičko naprezanje i izbegli tegobe. Dispnoju češće osete u zagađenoj i maglovitoj atmosferi ili kada se menja vreme. Lekarima se javljaju tek kada znatnija dispnoja počne da im ometa svakodnevne aktivnosti ili kada dođe do akutizacije dispnoje zbog neke interkurentne infekcije. Adaptacija na stalnu ometenost protoka vazduha kroz disajne puteve i disanje na nivou blizu totalnog plućnog kapaciteta umanjuju percepciju dispnoje i čine da se, dok miruju, na teško disanje ne žale ni bolesnici kod kojih se vidi naporan rad i pomoćnih disajnih mišića. Zamaranje potencira percepciju dispnoje tako da ovi bolesnici naglo osete izrazito teško disanje čim naprave i nekoliko koraka po ravnom.

Pored ovih tegoba bolesnici mogu da kažu da osećaju sviranje u grudima. Navodi se da zbog izometrijske kontrakcije interkostalnih mišića, mogu da osete bolove i stezanje u grudima, obično pri fizičkom naprezanju, mada neki misle da je to isključiva karakteristika astme.

U odmakloj bolesti pojavljuju se i dodatni simptomi. Anoreksija i mršavljenje vode gubitku mišićne mase i dodatno otežavaju ovim bolesnicima da podnose fizička naprezanja. Napadi kašlja mogu da prouzrokuju sinkope i lomove rebra, koji su ponekad i asimptomatski. Depresivnost i anksioznost doprinose prepuštanju bolesnika toku bolesti.

Objektivni pregled

Većim delom toka bolesti nalazi objektivnog pregleda odgovaraju zdravim osobama. Cijanoza, vidljiv napor disajnih mišića, bačvast grudni koš, spuštene i slabo pokretne baze pluća, hipersonornost, oslabljen osnovni disajni šum, produžen ekspirijum, polifono ekspirijumsko zviždanje i inspirijumski pukoti mogu da se nađu u odmakloj bolesti i van egzacerbacija. Na opstrukciju strujanju vazduha kroz disajne puteve može da ukazuje sviranje u grudima koje se čuje tokom mirnog disanja, ili još bolje merenja vremene izdaha posle punog udaha. Ako bolesnik posle punog udaha ne može za manje od 6 sekundi da izduva vazduh iz pluća skoro sigurno postoji značajna opstrukcija u njegovima disajnim putevima. S pojavom prateće respiracijske insuficijencije dolazi do ispoljavanja znakova od drugih organa.

Spirometrija

Mada sviranje u grudnom košu pri mirnom disanju i produžen ekspirijum mogu da navedu da se posumnja na bronhoopstrukciju, jedino ispitivanje disajne funkcije može da potvrdi dijagnozu HOBP. Na primer u akutnim virusnim oboljenjima može da se čuje sviranje u grudima i kada nema bronhoopstrukcije. Zbog toga je neophodno da spirometar bude dostupan svim lekarima koji se bave ovom bolešću. To ne znači da svaki lekar mora da ima spirometar, ali bi trebalo da mu bude na raspolaganju u što bližoj ustanovi. Slanje u udaljene laboratorije za ispitivanje disajne funkcije vodi gubljenju mnogih bolesnika. Veliki broj obolelih čini neminovnim da i veliki broj lekara primarne zdravstvene zaštite bude što više bude uključen u zbrinjavanje obolelih od HOBP, tako da i oni moraju da budu obučeni u korektnom izvođenju testa. Pokazano je da se spirometrijski pregledi indikovani i urađeni kod lekara opšte prakse mogu da otkriju mnoge bolesnike[5], mada se ti nalazi obično u potpunosti ne podudaraju s nalazima specijalizovanih laboratorija. Nedostupna, ili još gore, loše urađena spirometrija onemogućuje pravilno dijagnostikovanje i bitno umanjuje napore da se reši problem HOBP[6].

Za spirometriju se prečesto misli da se radi o jednostavnom testu. Međutim, da bi se dobila reproduktivna i uporediva merenja neophodno je da se u potpunosti poštuju sve predviđene procedure. Pravilno obavljanje spirometrije počinje od nabavke pouzdanih aparata. Niže cene čine da se često kupuju nedovoljno pouzdani uređaji. Treba voditi računa i da savremeni elektronski aparati olakšavaju rad, ali i čine da se tehničke greške teže uočavaju. Esencijalno je da tehničari koji obavljaju testove prođu adekvatnu i dovoljno dugotrajnu obuku u referentnoj laboratoriji za ispitivanje disajne funkcije[7] i da potom primenjuju stečeno znanje, počevši od redovnog održavanja higijene i baždarenja aparata. Bitno je i da lekar stalno nadgleda izvođenje testova, za koje je u krajnjoj liniji i odgovoran. Pokazalo se da i tehničari koji u početku korektno obavljaju merenja, vremenom počinju da prave sve više grešaka[8]. Saradnja ispitanika je takođe od presudnog značaja. Da bi se to ostvarilo neophodno je ispitaniku već pri upućivanju na testiranje objasniti o čemu se radi. Naravno, puno objašnjenje testiranja obavlja tehničar koji ga obavlja[9].

Prema preporukama GOLD-a, spirometrija je veoma pojednostavljena. Dovoljno je da ispitanik udahne punim plućima i da se zatim izmeri ukupna količina vazduha koju je maksimalno brzo uspeo da izduva iz pluća, što se naziva forsirani vitalni kapacitet (FVC). Deo FVC koji se izduva u prvoj sekundi naziva se forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi (FEV_1). Pošto se u opstrukcijskim bolestima više smanjuje FEV_1 nego FVC, odnos FEV_1 / FVC manji od 0,7 potvrđuje bronhoopstrukciju. Izračunavanjem odnosa FEV_1 i sporog vitalnog kapaciteta (VC) sigurnije se i češće dijagnostikuje bronhoopstrukcija jer je VC manje podložan smanjivanju u odmaklijoj bronhoopstrukciji nego FVC. U veoma teškoj bolesti znatno se smanjuje i FVC tako da odnos FEV_1 / FVC nesigurno ukazuje na bronhoopstrukciju[10]. U mnogim Evropskim zemlja se zbog toga još uvek češće koristi odnos FEV_1/VC , mada to zahteva više vremena jer se mora nezavisno izmeriti VC.

Količnik FEV_1 / FVC i FEV_1 , upotpunjeni simptomima bolesti, koriste se i za stepenovanje bolesti (Tabela 1). Bitno je istaći da se u stepenovanju bolesti koristi vrednost

FEV₁ ostvarena pod dejstvom bronhodilatacijskog sredstva. Smanjen FEV₁ / FVC i poslebronhodilatacijski FEV₁ < 80% potvrđuju nedovoljno reverzibilnu bronhoopstrukciju.

Tabela 1. Klasifikacija težine bolesti. FVC: forsirani vitalni kapacitet, FEV₁: forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi. Za stepenovanje se koristi poslebronhodilatatorski FEV₁.

Stadijum	Karakteristike
0 : Pod rizikom	Normalna spirometrija Hronični kašalj i iskašljavanje
I : Blaga	FEV ₁ /FVC < 70%; FEV ₁ ≥ 80% predviđenog Sa ili bez kašlja i iskašljavanja
II : Umerena	FEV ₁ /FVC < 70%; 50% ≤ FEV ₁ < 80% predviđenog Sa ili bez: kašlja, iskašljavanja i dispnoje
III: Teška	FEV ₁ /FVC < 70%; 30% ≤ FEV ₁ < 50% predviđenog Sa ili bez kašlja, iskašljavanja i dispnoje
IV: Vrlo teška	FEV ₁ /FVC < 70%; FEV ₁ < 30% ili FEV ₁ < 50% + hronična respiracijska insuficijencija

Mnogi lekari pokušavaju da spirometrijsko merenje zamene merenjem vršnog protoka pomoću pikfloumetara. Ovo je neopravdano, ne samo zbog tehničkih problema i nemogućnosti procene saradnje ispitanika, već i zbog toga što vrednosti PEF-a mogu da budu relativno očuvane i kada postoji značajna bronhoopstrukcija. Pikfloumeri mogu da služe samo da bi se isključila astma, kod koje se očekuje znatno variranje nalaza, za razliku od HOBP gde je variranje malo, ili nedovoljno veliko da bi se detektovalo meračem vršnog protoka.

DOPUNSKA ISPITIVANJA

Bronhodilatacijski test

Sastavni deo spirometrijskih merenja je bronhodilatacijski test (BDT). Zasniva se na poređenju vrednosti spirometrije ostvarenih pod uticajem bronhodilatacijskog sredstva s vrednostima izmerenim u bazalnim uslovima. Test omogućuje da se:

- isključi dijagnoza astme, gde se očekuje burnije reaganja nego u HOBP,
- proceni najbolja moguća disajna funkcija bolesnika u tom trenutku,
- predvidi prognoza bolesti jer poslebronhodilatacijske vrednosti bolje pokazuju prognozu nego bazalne,
- da se predvidi efekat predviđenih lekova, mada se na taj zaključak ne smemo strogo osloniti i samo na osnovu njega isključiti određeni lek iz terapije.

U GOLD-u se predlaže da se test obavlja u stabilnom stanju bolesnika i to samo u bolesnika koji već imaju najmanje umerene tešku bolest. Taj pristup je dobar za predviđanje toka bolesti,

ali kada bi ga se u potpunosti pridržavali izgubili bi mnogo u diferencijalnoj dijagnozi astme. Često upravo znatno popravljajući nalaza pod lekom uputi da se radi o astmi, a ne o HOBP.

Da bi se obezbedili bazalni uslovi testiranja, ispitanik ne sme da bude pod dejstvom bronhodilatacijskih sredstava. Od uzimanja ovih lekova treba da prođe 6 sati posle kratkododelujućih bronhodilatatora, 12 sati posle dugododelujućih β_2 agonista i 24 sata posle retardiranih teofilina i dugododelujućih antiholinergika. Zbog zavisnosti bronhodilatacijskog odgovora od date doze leka i male promene disajne funkcije, kada je u pitanju HOBP savetuje se da se u cilju testiranja aplikuje najmanje 400 mcg β_2 -agonista ili 80 mcg antiholinergika ili kombinacija ovih lekova. Primena komore za udisanje ili spejsera pomaže preciznijem doziranju, ali usporava i poskupljuje testiranje, sem ako ispitanik nema svoj produžetak usnika spreja. U cilju što sigurnije procene bronhodilatacije, prema Britanskim preporukama[11] predlažu da se još veće doze lekova date pomoću nebulizatora: 2,5 mg salbutamola ili 0,5 mg ipratropium bromida. Posle aplikacije salbutamola do ponovnog testiranja valja sačekati najmanje 30 minuta, a posle ipratropijuma 45 minuta. Posmatra se promena FEV_1 i FVC. Kod HOBP pozitivnost bronhodilatacijskog testa označava povećanje FEV_1 ili VC za više od 0,2 l i za više od 12% od početne vrednosti. Korišćenje samo testova forsiranog ekspirijuma, gde kod obolelih od HOBP može da dominira kompresibilnost disajnih puteva ili veliki otpori u srednjim disajnim putevima, vodi češćem beleženju negativnih nalaza nego što je to realno. Poređenjem promene FEV_1 s promenom specifične konduktanse (sG_{aw}) koja se meri pri mirnom disanju našli smo značajnu nepodudarnost zaključaka u grupi od 104 pušača cigareta bolela od HOBP s prosečnim bazalnim FEV_1 53 ± 15 . 9% predviđenog[12]. Podudarni zaključci oba testa nađeni su od dve trećine bolesnika: pozitivni testovi kod 36 (35,3%) bolesnika a negativni kod 32 (31,4%). Kod jedne trećine ispitanika nađena je nepodudarnost nalaza: 20 (19,6%) bolesnika imalo je pozitivan odgovor sudeći prema FEV_1 i negativan prema sG_{aw} , a 14 (13,7%) pozitivna po sG_{aw} i negativna prema promeni FEV_1 . O'Donenell i saradnici našli su još drastičnije razlike u teških bolesnika[13]. Pozitivan odgovor na osnovu promene FEV_1 imalo je 10-20% obolelih, ali kada su posmatrane i promene statičkih volumena, doduše uz možda preblage granice značajnosti promene, kod približno 85% bolesnika. Očito je da u cilju poboljšanja pouzdanosti BDT, kad god je to moguće, treba pratiti bar promene inspirijuma koji ne zavise od kompresibilnosti disajnih puteva i dobro ukazuju na smanjenje dinamske hiperinflacije pluća. Od testova forsiranog udaha savetuje se primena forsiranog inspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FIV_1) i vršnog inspirijumskog protoka (PIF), a od testova sporog udaha, inspirijumski kapacitet (IC). Pokazalo se da promena FIV_1 najbolje prati promenu subjektivnog osećaja promene pod lekom[14]. Sigurno je da je još pouzdanije praćenje svih statičkih volumena, ali to zahteva i znatnu dodatnu opremu i bitno produžava vreme testiranja. Ima ideja, mada još nisu konsekusno prihvaćene, da se bronhodilatacijski test upotpunjuje i nekom od metoda za ispitivanje promena dispnoje. Najjednostavnije su desetostepena Borgova skala na kojoj se bolesnik opredeljuje za verbalnu odrednicu dispnoje koja najviše odgovara njegovom doživljaju težine disanja. Slično može da se koristi i vizuelna analogna skala, na kojoj bolesnik dispnoju iskazuje označavanjem veličine odsečka na 100 mm dugoj liniji. Postoji

dobra povezanost ove dve skale, ali i slabija povezanost s testovima disajne funkcije[15]. Ovo je razumljivo kada se ima u vidu da su testovi disajne funkcije usmereni na jednu fazu disanja, dok merenje dispnoje ukazuje na integralno funkcionisanje svih struktura uključenih u akt disanja. No koji god da se metod primeni, uvek treba imati u vidu da razdvajanja na one s pozitivnim i na one s negativnim testom, ne treba da zavede jer na osnovu ovoga nije moguće predvideti prognozu bolesti[16].

Glikokortikosterodni test

Dugotrajna primena inhalacijskih glikokortikosteroida kod obolelih opravdana je samo kod teških bolesnika, ako se testovima dokaže pozitivan odgovor na glikokortikosteroide ili ako imaju učestale egzacerbacije bolesti. Reagovanje na glikokortikosteroide ispituje se tako što se upoređuju *poslebronhodilatatorne* vrednosti FEV₁ pre i posle 6 nedelja do 3 meseca davanja adekvatnih doza inhalacijskih kortikosteroida. Značajnim poboljšanjem smatra se povećanje poslebronhodilatatornog FEV₁ za 200 ml i najmanje 15%. Iz istih razloga koji su diskutovani u delu o bronhodilatacijskom testu, precizniji zaključak o delovanju kortikosteroida postiže se ako se posmatraju i promene ostalih plućnih volumena i protoka, promene respiracijskih gasova i promene nekih od testova ispitivanja podnošenja fizičkog napora, kao što je šestominutni test opterećenja hodanjem, koji se pokazao boljim od klasičnog ergometrijskog ispitivanja[17]. Poslednje navedeni test obavlja se tako što se od ispitanika traži da hoda 6 minuta po ravnom i izmeri se koliko je distancu prešao. Ako ispitanik prekine ispitivanje pre isteka 6 minuta, zabeleži se i vreme hodanja i pređeni put.

Rendgenski snimak pluća

Na preglednom snimku grudnog koša mogu da se vide promene tek kod odmaklije bolesti, ali je bitno i kod ovih bolesnika načiniti snimak pluća iz diferencijalno dijagnostičkih razloga. Uvek treba imati u vidu da kašljanje može da bude posledica nekog drugog oboljenja (tabela 2), a ne HOBP, pre svega karcinoma pluća s kojim HOBP deli zajedničke faktore rizika. Na ovo treba misliti i kada se tegobe bolesnika znatnije promene ili se pojave neke nove.

Tabela 2. Uzroci kašlja s normalnim rendgenogramom pluća pluća.

Unutargrudni		Vangrudni
HOBP	Bronhiektazije	Slivanje sekreta iz sinusa
Astma	Slabost levog srca	Gastroezofagusni refluks
Centralni Ca	Intersticijske bolesti pluća	ACE inhibitori
Endobronhna TB	Cistična fibroza	

Kod odmaklije bolesti na snimku pluća mogu da se vide znaci hiperinflacije, zadebljanja zidova bronha, gubitak vaskulature pluća ili bulozne promene, tokom bolesti i posledične promene na srcu. Interesanto je da možda se se nađe i normalan rendgenogram teških bolesnika gde nalazi disajne funkcije i/ili CT ukazuju na znatne promene u plućima[18].

Analiza gasova u krvi

Merenje respiracijskih gasova u arterijskog krvi indikovano je samo kada postoji znatiji poremećaj disajne funkcije, na primer $FEV_1 < 40\%$ predviđenog, ili se kliničkim pregledom vide znaci na osnovu kojih se posumnja na respiracijsku insuficijenciju ili insuficijenciju desnog srca. Na respiracijsku insuficijenciju ukazuju vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika ispod 8 kPa, sa ili bez povećanja parcijalnog pritiska ugljen-dioksida preko 6 kPa.

U primarnoj dijagnostici ili nekim okolnostima, kao što je to preoperacijska procena, neophodno je neposredno merenje respiracijskih gasova u arterijskoj ili arterijalizovanoj krvi. Kada je potrebno ponavljanje respiracijskih gasova može da pomogne i pulsni oksimetar kojim se beskrvno, fotometrijski, procenjuje saturacija hemoglobina u arterijskoj krvi, a vađenju arterijske krvi se pristupa samo ako se pulsni oksimetrom zabeleže vrednosti saturacije hemoglobina ispod 92%. Mana pulsne oksimetrije je da ne meri ugljen-dioksid. Kapnometrija omogućuje da se tokom mirnog disanja meri koncentracija ugljendioksida u izdahnutom vazduhu koja se vrlo malo razlikuje od one koja postoji u arterijskoj krvi.

Merenje alfa1-antitripsina

Preporučuje se da se kod osoba koje obolele od HOBP pre 45. godine ili imaju pozitivnu porodičnu anamnezu izmeri alfa1-antitripsin. Vrednosti manje od 20% od predviđenih ukazuju da se radi o urođenom nedostatku ovog enzima čiji je zadatak da štiti pluća od štetnih agenasa. Radi se o veoma retkom poremećaju, posebno na našim prostorima.

DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI TOKOM PRAĆENJA BOLESTI

Do sada navedeni testovi disajne funkcije i dodatne metode za oslikavanje promena u plućima ne preporučuju se u rutinskoj dijagnostici. Rezervisana su za nejasne bolesnike i bolesnike koje se pripremaju za hiruršku intervenciju.

Ima dosta njih koji misle kao i autor ovog testa da je krivulja protok-volumen neopravdano zapostavljena i da ona pokazuje senzitivniju i pouzdaniju sliku nego merenja PEF-a, FEV_1 i VC[19]. Savremeni spirometri, koji se danas uglavnom upotrebljavaju, omogućuju se da se klikom miša ili pritiskom dugmeta odabere da li će se test forsiranog udara ili izdaha, predstaviti krivuljom volumena u vremenu ili krivuljom protok-volumen. Sledi da uglavnom nema tehničkih prepreka da se registruje krivulja protok-volumen, čiji prvi zadatak je da pomogne da se mnogo lakše proceni tehnička validnost urađenog testa forsiranog disanja. Zatim, svojim oblikom dosta pouzdano skreće pažnju na vrstu poremećaja ventilacije, a omogućuje i da se otkriju početne promene u manjim disajnim putevima. Merenje transfer-faktora izgubilo je na značaju kada je napušteno razdvajanje HOBP na hronični opstruktivni bronhitis i emfizem pluća. U kliničkoj praksi napušteno je merenje pritiska u plućnoj arteriji, pošto malo doprinosi podacima koji se dobijaju merenjem parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi. Plućna hipertenzija se očekuje samo u bolesnika koji imaju ispoljenu respiracijsku insuficijenciju. Posledično plućno srce dijagnostikuje se na osnovu kliničkih znakova (povećanih juguralnih venskih pritisaka,

otoka potkolenica) i na osnovu dopunskih pregleda, pre svega ehosonografije, rendgenskog snimka i elektrokardiograma, a u obzir dolaze scintigrafija i složenije metode za oslikavanje promena u srcu. Neophodno je oprezno tumačenje ovih nalaza jer svi navedeni metodi u sebi nose određene nesigurnosti. Ispitivanja inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka u ustima uglavnom se koriste u toku rehabilitacije bolesnika. Slično je i testovima pod fizičkom opterećenjem, koji nalaze mesta i pri ispitivanju nejasnoća vezanih za dispnoju i u preoperacijskoj pripremi ovih bolesnika. Merenje hematokrita neophodno je za bolesnike kod kojih se posumnja na prekomernu policitemiju (hematokrit > 55%) u cilju venepunkcije. Kompjuterizovanom tomografijom moguće je dosta precizno merenje ukupnih volumena pluća, ali se uglavnom obavljaju da bi se bolje oslikale promene u plućima. Posebno se od kompjuterizovane tomografije visoke rezolucije (HRCT) očekuje da tačnije ukaže na promene u plućnom parenhimu. Ima i mišljenja da je to najsenzitivniji metod za rano otkrivanje promena u dispnoičnih pušača[20]. Najbolji rezultati se postižu ako se istovremeno i spirometrijski odredi volumen pluća pri kome se vrše merenja parenhima[21]. Ispitivanje u toku spavanja treba obavljati kad god na mogućnost postojanja apnoje u spavanju ukaže klinički pregled i/ili neusaglašenost posledičnog oštećenja desnog srca i relativno očuvane disajne funkcije.

LITERATURA

1. Coultas DB, Mapel DW. Undiagnosed airflow obstruction: prevalence and implications. *Curr Opin Pulm Med.* 2003; 9: 96-103.
2. Thiadens HAM deBock GH, Dekker FW, Huysman HAN, van Hauwellingen JC, Springer MP. Asthma in adult patients presenting with symptoms of acute bronchitis in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 2000; 18: 188-92.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report - updated 2003. [www. goldcopd. com](http://www.goldcopd.com)
4. Van Schayk CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesselin GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002; 324: 1370-6.
5. Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shirato K, Hattori T, Takishima T. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology* 2003; 8: 504-8.
6. Schremer T, Eaton T, Pauwels R, van Weel C. Spirometry in primary care: is it good enough to face demands like World COPD Day? *Eur Respir J* 2003; 22: 725-7.
7. ATS guidelines: Pulmonary function laboratory personnel qualifications. *Am Rev Respir Dis* 1982.
8. Korsten AMMH, van Schayck CP. New International Primary Care Airways Guidelines (IPAG). *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologi Clinique* 2003; 43: 246-8.
9. Rebić P. Spirometrija u praksi. Edukativni seminar povodom Dana astme. Beograd 2003. 2-13.
10. Barnes P, Godfrey S. Chronic obstructive pulmonary disease. *Martin Dunitz.* London 1997: 14.

11. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. BTS Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 53 Suppl 5, S1-28.
12. Rebic P, Zugic V, Grujic M. How often FEV₁ underestimates bronchodilator response?. *Eur Respir J* 2003; 22 (suppl 45): s275.
13. O'Donnell DE, Lam MIU, Webb KA. Evaluation of bronchodilator response in patients with „irreversible“ emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914-20.
14. Taube C, Lehnigk B, Paasch K, Kirsten DK, Jorres RA, Magnussen H. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilatation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2000; 162: 216-220.
15. Rebic PM, Žugić VM, Milenkovic BA. Borg score (BS) and visual analogue scale (VAS) change during a negative bronchodilator response test in COPD. *Eur Respir J* 2000; 16 (suppl 31): 314s.
16. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659-64.
17. Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, Prefaut C. 6-minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest*. 2003; 123: 1401-7.
18. Halpin MG. COPD. Mosby. London 2001: 51-2.
19. Vaessen MHJ. Additional diagnostic measures in general practice. U. Van Herwaerden CLA, Repine JE, Vermeire O, van Weel C. COPD: diagnosis and treatment. *Excerpta Medica Amsterdam* 1996.
20. Srinakaran J, Thammaroj J, Boonsawat W. Comparison of high-resolution computed tomography with pulmonary function testing in symptomatic smokers. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86: 522-8.
21. Moroni C, Mascalchi M, Camiciottoli G, Bartolucci M, Falaschi F, Battolla L, Orlandi I, Pistolesi M, Villari N. Comparison of spirometric-gated and -ungated HRCT in COPD. *J Comput Assist Tomogr*. 2003; 27: 375-9.

MEHANIZMI NASTANKA DISPNOJE U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

Tijana Cvok¹, Predrag Rebić²

¹Student poslediplomske nastave iz pulmologije; ²Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije Rudo 1, 11050 Beograd, Srbija

THE MECHANISM OF DYSPNEA IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Tijana Cvok¹, Predrag Rebić²

¹Student of pulmonology graduate studies; ²Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia; N^o1, Rudo str., 11050 Belgrade, Serbia & Montenegro

SAŽETAK

Dispnoja je subjektivni doživljaj nelagodnosti pri disanju i predstavlja simptom, a ne znak bolesti. Dispnoja je najčešći simptom obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Osećaj napornog i teškog disanja može da varira u HOBP. Dominantni mehanizam nastajanja dispnoje leži u pokretačkim impulsima motorne aktivnosti respiratornog sistema i povratnim informacijama iz hemoreceptora i mehanoreceptora pluća i zida grudnog koša. Kod bolesnika s mehaničkim opterećenjem respiratornog sistema, bilo zbog povećanog otpora ili smanjene elastičnosti, postoji disocijacija između eferentnih i aferentnih informacija tokom disanja. Sledi da neusklađenost nervne aktivnosti i posledičnih mehaničkih ili ventilatornih odgovora intezivira dispnoju.

Izgleda da projekcije u mozgu aferentnih signala iz mehanoreceptora u zglobovima, tetivama i mišićima grudnog koša imaju ulogu u oblikovanju doživljaja disanja. Među ovim signalima, kao najvažnije za nastajanje dispnoje izdvajaju se draži iz receptora koji se nalaze u disajnim mišićima. Dispnoja, udružena sa hipoksemijom i hiperkapnijom, uglavnom je rezultat hemijski indukovano povećanja respiratorne motorne aktivnosti putem stimulacije hemoreceptora. Aferentne informacije iz vagusnih receptora pluća projektuju se do mozga, tako da i vagusni signali takođe mogu doprineti osećaju dispnoje. Način ponašanja i emocionalno stanje obolelih od HOBP značajno utiču na doživljavanje načina disanja.

Ključne reči: dispnoja, mehanizam nastanka, HOBP, receptori

ABSTRACT

Dyspnea is the subjective experience of breathing discomfort and it is a symptom, not a sign of the illness. In patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), breathlessness is the most common symptom. The sense of increased effort or work of breathing is a common feature in COPD. The predominant mechanisms involve corollary discharges of respiratory motor activity and feedback from chemoreceptors and mechanoreceptors in the lung and chest wall. Patients with a mechanical load on the respiratory system, either resistive or elastic, will have a dissociation between the efferent and afferent information during breathing. The mismatch of neural activity and consequent mechanical or ventilatory outputs may contribute to the intensity of dyspnea under these conditions.

Projections to the brain of afferent signals from mechanoreceptors in the joints, tendons, and muscles of the chest all appear to play a role in shaping respiratory sensations. Receptors in the respiratory muscles are the most important among all receptors which are contributing to sensation of dyspnea. The dyspnea associated with hypoxia and hypercapnia is largely the result of the chemically induced increases in respiratory motor activity by inputs from chemoreceptors. Afferent information from pulmonary vagal receptors project to the brain, and vagal inputs may also contribute to the sensation of dyspnea. Behavioral style and emotional state in patients with COPD also exert important influences on the expression of respiratory sensations.

Key words: dyspnea, mechanism of dyspnea, COPD, receptors

UVOD

Dispnoja predstavlja neprijatan osećaj teškoća pri disanju[1]. Može se definisati i kao doživljavanje nesklada između disajnih mogućnosti i potreba organizma. Ona je simptom, ne znak, i jedna je od nekoliko doživljavanje tegoba koje bolesnik može opisati. Dispnoja je jedan od najčešći simptoma obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Često ograničava fizičke aktivnosti obolelih od HOBP i stoga je dispnoja glavni razlog obraćanja ovih bolesnika centrima za lečenje respiratornih bolesti[2].

Najnoviji stav Američkog torakasnog društva (ATS) sugerise da je „dispnoja termin koji se koristi za karakterisanje subjektivnog doživljaja nelagodnosti pri disanju i koji obuhvata kvalitativno različite senzacije promenljivog intenziteta. To iskustvo nastaje kao rezultat interakcije između fizioloških, psiholoških, socijalnih faktora kao i faktora sredine, i može da indukuje sekundarni fiziološki odgovor i da promeni ponašanje bolesnika“[3].

Dispnoja nije blaga, jednostavna senzacija već grupa senzacija čija osnova leži u patološkom procesu osnovne bolesti. Modifikuju je raznovrsni faktori, kao npr. kulturološke osobine socijalne sredine i lično iskustvo bolesnika. Bolesnici koriste različite termine da bi opisali svoje doživljavanje tegoba: teško dišem, gušim se, ne mogu da udahnem, ne mogu da udahnem punim plućima, osećam stezanje u grudima, boli me u grudima, steže me u grlu, dahćem, ne mogu da se nadišem, nemam vazduha (kiseonika), zaptiva me, tera me da brzo dišem, zamaram se kad dišem, plitko dišem, mislim da bih mogao više da udahnem... Razumevanje ovog „jezika dispnoje“ ima značaja u kliničkom radu pri postavljanju dijagnoze, kao i pri ordiniranju i praćenju efekata terapije. I u HOBP i u astmi bolesnici prijavljuju osećaj povećanog „napora pri disanju“, ali je, prema većini autora samo astma udružena sa osećajem „stezanja u grudima“, dok kongestivnoj srčanoj slabosti ide u prilog opis „osećaj gušenja“[4].

RESPIRATORNI KONTROLNI SISTEM

Zadatak respiratornog kontrolnog sistema je da obezbedi zadovoljenje metaboličkih zahteva organizma. Respiratorna motorna aktivnost proističe iz skupa neurona u meduli. Pražnjenja eferentnih respiratornih neurona aktiviraju disajne mišiće koji omogućuju ventilisanje pluća. Rezultat je disanje koje reguliše pritisak respiracijskih gasova, kiseonika i ugljen-dioksida, i koncentraciju vodonikovog jona u krvi i tkivima organizma. Hemoreceptori u krvi i mozgu, kao i mehanoreceptori u disajnim putevima, plućima i zidu grudnog koša, uključeni su u automatsku regulaciju nivoa i načina disanja. Promene P_{CO_2} i P_{O_2} registruju centralni hemoreceptori u meduli[5] i periferni hemoreceptori u karotidnom i aortnom telu[6]. Signali iz ovih hemoreceptora prenose se u respiratorne centre u moždanom stablu koji prilagođavaju disanje u cilju održavanja homeostaze respiracijskih gasova i acidobaznog statusa u skladu s akutelnim potrebama organizma.

Aferentni impulsi iz vagusnih receptora u disajnim putevima i plućima takođe vrše značajan uticaj na nivo i način disanja. Kako se pluća šire, aktiviraju se receptori za rastezanje pluća. Takođe, receptori za iritaciju, koji se nalaze oko epitelijalnih ćelija zida bronha, aktiviraju se taktilnom stimulacijom u bronhnoj mukozii i povećanim protokom vazduha kroz disajne puteve, što dovodi do povećavanja tonusa glatke muskulature bronha. Utiču i C- vla-

kna, nađena blizu alveola i plućnih kapilara u intersticijumu pluća, koja reaguju na povećanje plućnog intersticijumskog i kapilarnog pritiska.

U respiratornim mišićima se nalaze i razni senzorni receptori. Mišićna vretena su brojna u interkostalnim mišićima, i njihova aferentna aktivnost je uključena i u spinalne i u supra-spinalne reflekse. Dijafragma ima tetivni deo koji registruje mišićnu napetost i ispoljava inhibitorni uticaj na centralnu respiratornu aktivnost.

Povratnu spregu aferentnim informacijama mehanoreceptora iz pluća i zida grudnog koša obezbeđuju motorni i pre-motorni neuroni ukazujući na mehanički status ventilatorne pumpe, kao i na dužinu i snagu respiratornih mišića. Ovi signali omogućuju prilagođavanje nivoa i načina respiratorne motorne aktivnosti moždanog stabla u cilju kompenzacije eventualne promene funkcije respiratornih mišića ili ventilatorne sistemske impedance[7].

Brojnost navedenih mehanizama jasno pokazuje koliko je složeno nastajanje dispnoje. Dakle, dispnoja je percepcija koja je rezultat kaskade neurofizioloških zbivanja, počevši od stimulusa koji deluju na receptore i dovode do depolarizacije njihovih membrana. Depolarizacija lokalnih receptora, čiji intezitet zavisi od draži koja ih je izazvala, izvor je akcionih potencijala. Akcioni potencijali se prenose u mozak, gde se u senzornom korteksu integrišu sa dodatnim informacijama. Pored pražnjenja respiracijskih receptora, i aktivacija brojnih somatskih i visceralnih refleksa, koji se direktno menjaju pod uticajem disanja, može uticati na doživljavanje disanja. Dodatne informacije stižu i iz čula i iz psihe dalje upotpunjujući percepciju dispnoje, odnosno stvarujući vrlo subjektivan i lični doživljaj objektivnih teškoća tokom disanja[8].

PATOFIZIOLOGIJA DISPNOJE

Zanimljiva je objedinjujuća teorija da je dispnoja rezultat disocijacije ili nesklada između centralne respiratorne motorne aktivnosti i dolazećih aferentnih informacija iz receptora u disajnim putevima, plućima i strukturama zida grudnog koša[9,10].

Aferentna povratna sprega sa perifernih senzornih receptora može da omogući mozgu da proceni efektivnost motorne komande izdate disajnim mišićima, npr. mozak procenjuje da li postignuti protok vazduha i volumen pluća odgovaraju datoj komandi. Kada promene u respiratornom pritisku, vazdušnom protoku ili kretanju pluća i zida grudnog koša nisu odgovarajuće izlaznoj motornoj draži povećava se intezitet dispnoje. Drugim rečima, disocijacija između motorne komande i mehaničkog odgovora respiratornog sistema može prouzrokovati osećaj disajne nelagodnosti. Ovaj mehanizam su prvi predstavili Campbell i Howell 60-tih godina prošlog veka kada su objavili teoriju o „neusklađenosti dužine i napetosti mišića“. Teorija ne samo da obuhvata informacije koje potiču iz disajnih mišića, već i informacije koje polaze iz receptora širom respiratornog sistema, i okarakterisana je kao „neuro- mehanička“[11], ili „eferentno- reafherentna disocijacija“[12]. Bolesnici s mehaničkim opterećenjem respiratornog sistema, bilo zbog povećanog otpora ili smanjene elastičnosti, imaće disocijaciju između eferentnih i aferentnih informacija tokom disanja. Neusklađenost nervne aktivnosti i posledičnih mehaničkih ili ventilatornih odgovora mogu doprineti intezitetu dispnoje pri ovim uslovima.

Receptori zida grudnog koša. Projekcije u mozgu aferentnih signala iz mehanoreceptora u zglobovima, tetivama i mišićima grudnog koša izgleda da igraju ulogu u oblikovanju doživljavanja disanja. Među ovim signalima ističu se aferentni signali iz interkostalnih mišića koji se projektuju u moždanom korteksu i doprinose proprioceptiji i kinesteziji[13,14].

Smatra se da su receptori u disajnim mišićima najodgovorniji za nastajanje dispnoje. Na to ukazuje otklanjanje dispnoje mehaničkim ventilisanjem, čak i kada se ne menjaju stimuli iz pluća. Takođe, dispnoični su i bolesnici s transplantiranim plućima. Dispnoja je više povezana sa elektromiografski registrovanim nepreznjem sternokleidomastoidnog mišića nego sa napreznjem dijafragme u kojoj ima malo receptora.

Odmakla HOBP se često karakteriše prekomernom inflacijom pluća i prekomernom ekspanzijom grudnog koša. Ovo dovodi do povećanja funkcionog rezidualnog kapaciteta (FRC) i totalnog plućnog kapaciteta (TLC) sa posledičnim skraćivanjem inspirijumskih mišića. Shodno teoriji o odnosu dužine i napetosti mišića, dodatno skraćenje inspirijumskih mišića u HOBP može bitno smanjiti njihovu sposobnost razvijanja dovoljne snage i znatno doprineti ispoljavanju dispnoje[15]. Nestanak dispnoje po hirurškom smanjenju volumena pluća, može se delimično objasniti posledičnim promenama u veličini i obliku toraksa s pratećim povećanjem dužine opuštenih inspiratornih mišića.

Ograničenost protoka vazduha vodi dinamičkoj hiperinflaciji u HOBP, najviše tokom fizičkog napreznja. Nekoliko posledica dinamičke hiperinflacije pogoršava dispnoju. Povećanje plućnog volumena doprinosi da se disanje nađe na strmijem delu krivulje pritisak-volumen što stvara dodatno elastično opterećenje. Ranije pomenuto skraćenje inspirijumskih mišića zbog hiperinflacije dodatno se pogoršava u dinamskim uslovima i dalje smanjuje mehaničku efikasnost mišića. Prestanak dispnoje po inhalisanju bronhodilatacijskih sredstava pripisuje se smanjenju dinamičke hiperinflacije tokom fizičke aktivnosti[16].

Zamaranje mišića progresivno povećava dispnoju. Shodno Stivensovom zakonu o percepciji ispoljene dispnoje, stalno disanje na višem nivou i hronično povećani otpori strujanju vazduha kroz disajne puteve umanjuju percepciju dispnoje, ali je zamaranje bitno povećava. Imajući ovo u vidu, ne čudi da se pojedini bolesnici ne žale na teško disanje i pored vidljivog napora osnovnih i pomoćnih disajnih mišića, a da zbog gušenja nisu u stanju da naprave ni nekoliko koraka po ravnom. Bolesnici podnose progresivno fizičko opterećenje dok im intenzitet dispnoje ili zamor nogu ne postanu neizdrživi (disproporcionalan porast napora u odnosu na rad koji se obavlja). Povezanost između intenziteta dispnoje i zamora nogu ukazuje da su mehanizmi koji dovode do ograničenja fizičke aktivnosti u vezi sa aktivnošću mišića.

Vagusni receptori pluća. Dokazano je i da vagusni uticaji, nezavisno od bilo kog drugog uticaja na nivo i način disanja, mogu takođe doprineti osećaju dispnoje. Aferentne informacije iz vagusnih receptora pluća projektuju se do mozga, i stoga su i vagusni signali značajni za oblikovanje načina disanja.

Receptori pluća osetljivi na pritisak: unutar disajnih puteva i u intersticijumu. Izgleda da percepcija odnosa protok-volumen potiču iz ovih receptora. Moguće je da doprinose dispnoji menjajući stimulaciju disajnih mišića iz centra za disanje. Da se pretpostavi da

oslobađanje histamina, neurokinina, serotonina ili metabolita arahidonske kiseline može da potencira informacije koje dolaze iz ovih receptora. To bi objasnilo neusaglašenost promena plućne funkcije i dispnoje u toku inflamacije bronha. No, ovo se pre sveg sreće u astmi.

Hemoreceptori. Poremećaj gasova u krvi, jedna od najozbiljnijih posledica kardiorespiratornih bolesti, slabo koreliše s dispnojom u pojedinih bolesnika. Dispnoja udružena s hipoksemijom i hiperkapnijom je uglavnom rezultat hemijski indukovano povećanja respiratorne motorne aktivnosti putem stimulacije hemoreceptora.

Hipoksija može imati i direktni dispnoični efekat. Ovo potkrepljuje zapažanje da dodatna primena kisonika smanjuje dispnoju u nekih bolesnika sa plućnim oboljenjima, čak i kada nema promena ventilisanja pluća.

Takođe, na određenom nivou ventilisanja pluća, dispnoja je intenzivnija kada je posledica hiperkapnije nego kada do tog istog nivoa ventilisanja dovedu fizičko vežbanje ili voljno hiperventilisanje[17].

Naposletku, potvrđeno je da smanjenje osetljivosti na hipoksemiju (ne i hiperkapniju) u obolelih od visokorizične astme korelira sa slabim prepoznavanjem dispnoje, ali nisu jasne uzročno-posledične veze. Jedino je sigurno da kombinacija neosećanja tegoba i nereagovanja na hipoksemiju lako vodi fatalnom ishodu[8].

Poremećaj ventilatorne impedance. Respiratorna oboljenja, kao astma i HOBP, koja akutno sužavaju disajne puteve i povećavaju otpor u disajnim putevima često izazivaju dispnoju. Kada se ventilatorna impedanca poveća, povećava se i nivo centralnog respiratornog motornog odgovora, potrebnog da se postigne taj nivo ventilisanja pluća. Dispnoja se ispoljava kada se respiratorni napor poveća nesrazmerno s postignutim nivoom ventilisanja pluća.

Disanje kroz skupljena usta doprinosi smanjenju inteziteta dispnoje u obolelih od HOBP. Mogući razlozi za to su smanjenje frekvence disanja, promenjen način angažovanja disajnih mišića, duže trajanje ekspirijuma i veći disajni volumeni.

PSIHOLOŠKI EFEKTI I UTICAJI VIŠIH MOŽDANIH CENTARA

Oboleli od HOBP koji pate od dispnoje često su izloženi anksioznosti i/ili depresivnim simptomima. Tačni odnos posledica-efekat nije sasvim jasan. Disanje je pod značajnom tkontrolom kortikalnih i subkortikalnih centara mozga tako da jače emocije mogu voditi povećanju ventilisanja pluća i pogoršanju dispnoje. Anksioznost, bes i depresija mogu da povećaju dispnoju i neproporcionalno pogoršanju kardiorespiratorne funkcije, odnosno emocionalne promene mogu da menjaju dispnoju[18, 19, 20]. I obrnuto, dokazano je da stres hronične respiratorne bolesti i pridružena fizička limitiranost mogu da menjaju raspoloženje bolesnika. Kvalitet i intezitet dispnoje na datom nivou respiratorne aktivnosti je misao koja se oblikuje pacijentovim očekivanjem, iskustvom, stilom ponašanja, emocionalnim stanjem[21], čime se delimično može objasniti zašto odnos dispnoje i stepena pogoršanja plućne funkcije nije jak. Bolesnici koji teže da se adaptiraju i budu nezavisni, tolerišu ventilatorno opterećenje sa relativno malo dispnoje. Drugi koji su više zavisni, anksiozni, prekomerno fokusirani na svoje zdravlje mogu doživeti ozbiljnu dispnoju pri relativno

malom porastu ventilacijske impedance[22]. Očito je da jake emocije mogu da pogoršaju disanje, a pogoršano disanje da utiče na formiranje emocija, tako da se na taj način zatvara krug koji bitno pogoršava stanje bolesnika.

Spoznaja faktora koji doprinose dispnoji je ključno za razvoj i selekciju terapijski intervencija koje bi ublažile disajnu nelagodnost[23]. Dispnoja je odlika odmakle HOBP, kada se malo može suštinski popraviti u plućima i kada se većina terapijskih mera usmerava ka smanjenju tegoba, pre svega pomoću širenja disajnih puteva i olakšavanja rada i ojačavanja disajnih mišića. Sigurno je da tada smanjenje dispnoje, makar i neposrednim simptomatskim lečenjem, bitno olakšava život obolelih od HOBP. Zbog toga se danas odvijaju brojna istraživanja koja bi trebalo bolje da definišu i razjasne fiziološke i psihološke faktore koji su u osnovi dispnoje da bi osigurali racionalni pristup tretmanu ovog upornog simptoma.

LITERATURA

1. Manning HL, Schwartzstein R. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 23:1547-1553.
2. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119.
3. Thoracic American Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340.
4. Schwartzstein RM. The language of dyspnoea. *Eur Respir Rev* 2002; 12:82, 28-3.
5. Nattie EE. Central chemoreceptors. U: Dempsey JA, Pack AL, eds. *Regulation of Breathing*, 2nd ed, New York: Marcel Dekker, 1995: 473-510.
6. Fitzgerald RS, Lahiri S. Reflex response to chemoreceptor stimulation. U: Cherniack NS, Widdicombe JG, eds. *Handbook of Physiology, Sec 3: The Respiratory System, Vol. 2*, Bethesda: Control of Breathing. American Physiological Society, 1986: 313-362.
7. Younes M. Mechanisms of respiratory load compensation. U: Dempsey JA, Pack AL, eds. *Regulation of Breathing*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, 1995: 867-922.
8. Rebić P. Procenjivanje dispnoje i astma. U: Bošnjak V, editor. *Nova saznanja o astmi i hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća*. Beograd: Medicina Moderna, 2002: 47-63
9. Schwartzstein RM, Simon PM, Weiss JW, Fencl V, Weinberger SE. Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1231-1237.
10. Schwartzstein RM., Manning HL, Weiss JW, Weinberger SE. Dyspnea: a sensory experience. *Lung* 1990; 168: 185-199.
11. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1351-1357.
12. Banzett RB, Lansing RW, Brown R. 'Air hunger' from increased PCO₂ persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990; 81: 1-17.
13. Gandevia SC, Macefield G. Projection of low threshold afferents from human intercostal muscles to the cerebral cortex. *Respir Physiol* 1989; 77: 203-214

14. Homma I, Kanamaru A, Sibuya M. Proprioceptive chest wall afferents and the effect on respiratory sensation. U: von Euler C, Katz-Salamon M, eds. *Respiratory Psychophysiology*. New York: Stockton Press, 1988: 161-166.
15. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2021-2031.
16. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-975.
17. Chonan T, Mulholland MB, Leitner J, Altose MD, Cherniack NS. Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2100-2106.
18. Burns BH, Howell JBL. Disproportionately severe breathlessness in chronic bronchitis. *Q J Med* 1969; 38: 277-294.
19. Altose MD, Cherniack NS. Respiratory sensation and respiratory muscle activity. *Adv Physiol Sci* 1981; 10: 111-119.
20. Dales RE, Spitzer WO, Schechter MT, Suissa S. The influence of psychological status on respiratory symptom reporting. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1459-1463.
21. Guenard H, Gallego J, Dromer C. Exercise dyspnoea in patients with respiratory disease. *Eur Respir Rev* 1995; 5: 6-13.
22. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, Casaburi R. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 94: 93-98.
23. Mahler DA. *Lung Biology in Health and Disease*, Vol. 111: Dyspnea., New York: Marcel Dekker, 1998.

EGZACERBACIJA HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Ljudmila Nagorni-Obradović

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu u Beogradu, Klinički Centar Srbije

Višegradska 26/20, 11000 Beograd, Srbija i Crna Gora

EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Ljudmila Nagorni-Obradović

Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia

N° 26/20, Višegradska str, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) i astma su dva najčešća uzroka pojave opstrukcije protoka vazduha u disajnim putevima kod odraslih osoba. HOBP je jedna od najčešćih hroničnih bolesti u svetu. Ona je vodeći uzrok oboljevanja i smrti među hroničnim bolestima, ali se često zaboravlja da je njen nastanak moguće sprečiti. Mnogi bolesnici nisu svesni da imaju hroničnu bolest i zato očekuju jedan, jednostavan tretman koji će ukloniti njihove simptome. Veliki broj bolesnika javlja se samo u vreme pogoršanja bolesti i zato neće biti obuhvaćeni programom lečenja hroničnog oboljenja. Bolesnici treba da budu edukovani o znacima i simptomima koji ukazuju na pogoršanje bolesti. Ovaj prikaz opisuje definiciju egzacerbacije HOBP, dijagnostiku i procenu stepena težine egzacerbacije, kao i uzroke i terapiju bolesti.

Cljučne reči: Pogoršanje, hronična opstruktivna bolest pluća.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma are two commonest causes of adult airflow obstruction. COPD is one of the most common chronic diseases in the world. It is a major cause of morbidity and mortality, but it is often forgotten that it is preventable. Many patients are unaware that they have a chronic disease and expect simple, one-off treatments to cure their symptoms. The majority of patients will only present at the time of an exacerbation and will not be part of a chronic disease management programme. The patients should be instructed on the signs and symptoms which indicate a worsening of the condition. This review described definition of COPD exacerbation, diagnosis and assessments of severity, causes and management of COPD exacerbation.

Key words: Exacerbation, chronic obstructive pulmonary disease.

UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je četvrti vodeći uzrok smrtnosti u svetu, a predviđa se i moguće povećanje prevalencije i smrtnosti u narednoj deceniji[1].

U studiji Svetske zdravstvene organizacije posvećenoj globalnom opterećenju bolesti predviđa se da će 2020. godine u svetu ova bolest izbiti na peto mesto po učestalosti posle ishemijskih srčanih poremećaja, depresije, saobraćajnih nesreća i cerebrovaskularnih oboljenja[2].

U HOBP moguća je pojava egzacerbacije simptoma. U toku jedne godine bolesnik sa HOBP u proseku ima od 1 – 4 egzacerbacije bolesti[3]. Potreba za medicinskom intervencijom je veća kako se ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima pogoršava. Egzacerbacija HOBP dovodi do pojave brojnih fizioloških posledica koje dovode do razvoja

respiracijske insuficijencije što zahteva u teškim slučajevima intubaciju i mehaničku ventilaciju bolesnika[4]. Bolnička smrtnost u epizodama pogoršanja kreće se od 10-30% a povećana je kod obolelih koji su indikovani za mehaničku ventilaciju[5]. Smrtnost dostiže 40% u toku jedne godine, čak i više (do 59%) kod bolesnika koji su stariji od 65 godina[6].

DEFINICIJA EGZACERBACIJE HOBP

Za sada još uvek ne postoji jednostavna, opšte prihvaćena definicija egzacerbacije HOBP[7]. Većina popularnih definicija se zasnivaju na simptomima pogoršanja HOBP, mada se samo jedna polovina obolelih sa pogoršanim simptomima bolesti javlja na pregled lekaru. Danas najbolje prihvaćena definicija egzacerbacije HOBP glasi: „pogoršanje bolesti u odnosu na stabilni stadijum oboljenja i na dnevne uobičajene varijacije, koje je akutnog toka a zahteva povećan terapijski tretman bolesnika sa HOBP”[8].

PROCENA TEŽINE EGZACERBACIJE

Procena težine egzacerbacije se zasniva na kliničkom nalazu pre pogoršanja bolesti, simptomima, fizičkom pregledu, rezultatima plućne funkcije, merenju respiracijskih gasova u arterijskoj krvi i drugim laboratorijskim testovima.

Tabela 1. Kriterijumi za egzacerbaciju HOBP (8).

Tip		
1	Klasični kriterijumi	Povećanje volumena sputuma Povećanje gustine sputuma Povećanje dispneje
2	Jedan klasični plus najmanje jedan pomoćni kriterijum:	
	Pomoćni kriterijumi	Gušobolja ili nazalna kongestija poslednjih 5 dana, Povišena temperatura Povećano zviždanje u grudima Povećan kašalj Povećana respiratorna frekvencija > 20% iznad normalne Povećana srčana frekvencija > 20% iznad normalne

Povećanje dispnoje, glavnog simptoma egzacerbacije, često je udruženo sa zviždanjem i teskobom u grudima, povećanjem kašlja i iskašljavanjem, promenom boje i/ili gustine sputuma i povišenom temperaturom[3]. Veoma su dragoceni podaci o simptomima koje bolesnik ima u stabilnom stanju bolesti jer mogu da se uporede sa onim u fazi egzacerbacije. Ove epizode pogoršanja mogu biti praćene brojnim nesprecifičnim tegobama kao što su nelagodnost, pospanost, nesanica, umor, depresija i konfuzija. Smanjenje podnošenja napora, povišena temperatura i/ili novi radiološki poremećaji ukazuju na plućnu bolest koja nagoveštava egzacerbaciju HOBP. Na tabeli 1 prikazani su kriterijumi za dijagnostiku egzacerbacije HOBP koji se zasnivaju na klasičnim ili pomoćnim simptomima[8]. Posebno su značajni opisi bolesnika o učestalosti i dužini trajanja pogoršanja HOBP, pojavi novih simptoma u odnosu na stabilno

stanje bolesti, kao i da li su ranije hospitalno lečeni u prethodnim egzacerbacijama HOBP. Kod osoba sa veoma teškom HOBP, najvažniji klinički znak težine egzacerbacije je promena stanja svesti i on ukazuje na potrebu za hitnim bolničkim ispitivanjem. Težinu egzacerbacije HOBP možemo proceniti i testovima plućne funkcije. Kada postoje prethodni podaci o rezultatima plućne funkcije ili nalazima respiracijskih gasova u arterijskoj krvi njih treba uporediti sa rezultatima dobijenim u toku akutne epizode pogoršanja HOBP. Akutna promena u rezultatima ovih testova značajnija je od utvrđenih u datom trenutku ispitivanja. Zbog toga lekar treba uvek da upozori bolesnika da sa sobom nosi prethodne rezultate kako bi se utvrdio stepen pogoršanja bolesti. Ponekad je u fazi akutnog pogoršanja bolesnicima teško da pravilno izvedu testove plućne funkcije. Po pravilu, vršni ekspirijumski protok (PEF) < 100 L/min ili forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁) < 1.00 L ukazuju na tešku egzacerbaciju. Analiza respiracijskih gasova u arterijskoj krvi je osnovna metoda za procenu težine egzacerbacije u bolničkim uslovima. Parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (P_{a,O₂}) < 8 kPa (60 mmHg) i/ili saturacija hemoglobina kiseonikom (S_{a,O₂}) < 90% pri udisanju sobnog vazduha ukazuje na respiratornu insuficijenciju, dok P_{a,O₂} < 6,7 kPa (50 mmHg), P_{a,CO₂} > 9,3 kPa (70 mmHg) i pH < 7,30 ukazuju na epizodu koja ugrožava život bolesnika, te je neophodno lečenje u jedinici intenzivne nege[9]. Rendgenogram grudnog koša može da bude veoma koristan u utvrđivanju drugih bolesti koje mogu da imitiraju simptome egzacerbacije. Ispitivanjem krvne slike moguće je utvrditi policitemiju (hematokrit > 55%). Biohemijskim testovima se ponekad otkrivaju elektrolitski poremećaji (hipokalijemija, hiponatremija itd.), dijabetesna kriza ili malnutricija (hipoproteinemija) koji su doprineli pojavi egzacerbacije.

UZROCI EGZACERBACIJE

Najčešći uroci egzacerbacije su infekcija traheobronhijalnog stabla i aerozagadenje, ali kod jedne trećine obolelih uzrok ostaje neutvrđen[1]. U oko 40% su virusi uzročnici respiratorne infekcije, dok su bakterije ređi etiološki faktori infekcije, a među njima najzastupljeniji su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*[10]. Iskašljavanje veće količine purulentnog sputuma treba da navede na sumnju da se radi o bakterijskoj infekciji traheobronhijalnog stabla. Akutnu egzacerbaciju mogu da imitiraju: pneumonija, kongestivna insuficijencija srca, pneumotoraks, pleuralni izliv, plućna embolija i aritmije.

TERAPIJA

Veoma je važno da se dobro proceni kada je moguće da se bolesnik sa egzacerbacijom HOBP leči u kućnim uslovima odnosno koje su indikacije za hospitalno lečenje[11] (tabela 2).

Tabela 2. Indikacije za hospitalnu procenu ili prijem bolesnika sa egzacerbacijom HOBP[11]

- Značajno pogoršanje simptoma, kao što je nagli razvoj dispnoje u mirovanju
- Prethodno teška HOBP
- Pojava novih fizičkih znakova (cijanoza, periferni edemi)
- Bez odgovora na inicijalno lečenje pogoršanja

- Značajne pridružene bolesti
- Novonastale srčane aritmije
- Starije životno doba
- Neadekvatna kućna nega.

Kućno lečenje

Danas postoji povećan interes za kućno lečenje bolesnika u terminalnoj fazi HOBP, s obzirom na veću ekonomičnost u odnosu na bolničko lečenje. Smatra se da je i kvalitet života obolelog bolji sprovođenjem ovakvog lečenja.

BRONHODILATACIONA TERAPIJA

U kućnom lečenju pogoršanja pre svega će se povećati doze i/ili učestalost već korišćene bronhodilatacione terapije. Ako prethodno nisu korišćeni, antiholinergici se mogu dati do poboljšanja simptoma.

GLIKOKORTIKOSTEROIDI

Sistemske glikokortikosteroidi imaju prednost u lečenju egzacerbacija HOBP. Preporučuje se doza od 40 mg prednizolona dnevno u toku 10 dana[12]. Sistemske glikokortikosteroide uz bronhodilatacionu terapiju treba primeniti ako je bazni FEV₁ kod bolesnika < 50 % od predviđenog.

ANTIBIOTICI

Antibiotici su korisni samo u slučaju pojačanog kašlja sa iskašljavanjem veće količine purulentnog sadržaja i pogoršanja dispnoje. Izbor leka bi trebao da bude prema lokalnim podacima o osetljivosti *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis* na antibiotike.

Bolničko lečenje

Prijem u bolnicu treba razmotriti kod svih bolesnika koji imaju indikacije navedene u tabeli 2[11].

KONTROLISANA TERAPIJA KISEONIKOM

Kontrolisana kontinuirana oksigenoterapija je najvažniji oblik hospitalnog lečenja egzacerbacije HOBP. Cilj oksigenoterapije je postizanje P_{a,O2} > 8 kPa i S_{a,O2} > 90% bez značajnijeg porasta hiperkapnije. U početku hospitalnog lečenja nalaze respiracijskih gasova u arterijskoj krvi treba ponavljati na 30 min. Kada se klinička slika polako poboljša analiza se vrši ređe.

BRONHODILATACIONA TERAPIJA

Kratkodujući inhalacioni β₂-agonisti su bronhodilatacioni lekovi prvog reda u terapiji egzacerbacije HOBP. Ako izostane brzi odgovor na ove lekove preporučuje se dodavanje i antiholinergika. U težim egzacerbacijama se savetuje dodavanje metilksantina intrevenskim putem. Da bi se izbegli slučajevi pojave neželjenih efekata ovog leka treba pratiti koncentraciju teofilina u serumu.

GLIKOKORTIKOSTEROIDI

Glikokortikosteroidi oralni ili intravenski dodaju se uz bronhodilatacionu terapiju u bolničkom lečenju egzacerbacije HOBP. Preporučuju se doze od 30 do 40 mg prednizolona dnevno u toku 10 do 14 dana[12].

ANTIBIOTICI

Antibiotska terapija se primenjuje u slučaju bakterijskog uzroka infekcije traheo-bronhijalnog stabla koja je uzrokovala pojavu egzacerbacije HOBP, najbolje prema nalazima antibiograma.

VENTILACIONA PODRŠKA

Ventilaciona podrška podrazumeva primenu neinvazivne (neinvazivna intermitentna ventilacija sa pozitivnim pritiskom – NIPPV)[13] ili invazivne (konvencionalne) mehaničke ventilacije[3]. Indikacije za neinvazivnu mehaničku ventilaciju su opisane u drugom radu. U slučaju neefikasne primene NIPPV, pojave respiratorne frekvence > 35 udaha/min. kao i teške hipoksemije koja ugrožava život bolesnika ($P_{a,CO_2} < 5,3$ kPa, 40 mmHg ili teške acidoze ($pH < 7,25$) i hiperkapnije ($P_{a,CO_2} > 8$ kPa, 60 mmHg) savetuje se primena invazivne mehaničke ventilacije[3].

DRUGE MERE

Druge mere lečenja u hospitalnim uslovima podrazumevaju i primenu korektnog unosa tečnosti i pravilne ishrane obolelog, primenu niskomolekulsnog heparina kod nepokretnih sa ili bez anamneze o tromboembolijskoj bolesti, eliminaciju sputuma stimulacijom kašlja i forsiranim ekspirijumom.

Kliničke studije su ukazale na pojavu različitih faktora koji se dovode u vezu sa povećanom učestalošću egzacerbacije HOBP kao što su: aktivno pušenje cigareta, nesprovođenje pravilne plućne rehabilitacije, neadekvatna inhalaciona terapija[8]. Lekari treba da objasne obolelima o različitim potencijalnim rizicima za pojavu pogoršanja bolesti kao i o mogućnostima njihove prevencije. Ispitivanja su pokazala da je kod 86% obolelih sa egzacerbacijom HOBP registrovana nepravilna plućna rehabilitacija što se dovodi u vezu sa pojavom pogoršanja bolesti, zatim je kod 43% uočena nepravilna tehnika primene inhalacione terapije, 26% je bilo aktivnih pušača a 28% nije primilo vakcinu protiv influence[14]. S obzirom da se radi o hroničnoj bolesti pluća indikovana je vakcinacija protiv gripa svake godine.

Kontinuirana i pravilna terapija obolelih pod nadzorom lekara uz sprovođenje mera prevencije pogoršanja bolesti mogu da uspešno spreče pojavu egzacerbacije HOBP

LITERATURA:

1. National Institutes of Health NHLaBI. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, (Updated 2003), 2001. (www.goldcopd.com)
2. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. Science 1996; 274: 740-3.

3. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 7: 264-277.
4. Calverley PM, Rennard S, Agusti AG, Anthonisen N, Celli B, Cosio M et al. Current and future management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1999; 9 (67): 193-205.
5. Connors AF, Dawson NV, Thomas C. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
6. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852-7.
7. Camargo CA. The relationship between COPD exacerbation and other outcome. *Eur Respir Rev* 2002; 12 (82): 9-10.
8. Burge S, Wedzich JA. COPD exacerbation: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21 (Suppl 41): 46s- 53s.
9. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Effron D, Maz ME. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 523- 7.
10. Wedzicha JA. Acute Exacerbations-Microbial and Other Trigger Factors, Pathology and Treatment. COPD- Diagnosis, Pathogenesis and the Role of Primary Relative to Secondary Care in Management. European Respiratory Society Annual Congress 2003, Postgraduated Course 12;67-86.
11. Shepperd S, Harwood D, Jenkinson C, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital and home care with inpatients hospital care: three month follow up of health outcomes. *BMJ* 1998; 316:1786-91.
12. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-7.
13. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation- a consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521-34.
14. Garcia- Aymerich J, Barrerio E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antono JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000; 16: 1037-1042.

ANTIMIKROBNA TERAPIJA U AKUTNOJ EGZACERBACIJI HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Olgica Gajović,¹ Zorica Lazić²

Interna klinika — Odeljenje za infektivne bolesti¹ KBC „Kragujevac“

Odeljenje za plućne bolesti² KBC „Kragujevac“

Kazimira Veljkovića 14, Kragujevac, Srbija

ANTIMICROBIAL THERAPY IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OPSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Olgica Gajović,¹ Zorica Lazić²

Clinic for Internal Diseases – Infectious¹ Disease Ward; Clinical Hospital Center „Kragujevac“

Pulmonary² Disease Ward; Clinical Hospital Center „Kragujevac“

N^o 14 Kazimira Veljkovića str., Kragujevac, SCG

SAŽETAK

Bakterijske infekcije imaju značajnu ulogu u egzacerbaciji hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). Infekcije bronhija, izazvane virusima ili bakterijama, čest su uzrok pogoršanja HOBP, mada nisu jedini. Antibiotici su pokazali efikasnost u lečenju teških infektivnih pogoršanja bolesti. Akutna egzacerbacija HOBP se karakteriše pogoršanjem dispnoje, pojačanim kašljem i iskašljavanjem povećane količine purulentnog sputuma. Na osnovu ovih simptoma moguće je odrediti stepen težine egzacerbacije i predvideti odgovor na antimikrobnu terapiju. Najčešći uzročnici infekcije su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*. Ovi uzročnici se mogu izolovati iz sputuma bolesnika koji nemaju znake egzacerbacije bolesti, i tada predstavljaju traheobronhijalnu kolonizaciju. Povećanje purulentne ekspektoracije je dobar indikator bakterijske infekcije i pouzdan znak za empirijsku terapiju antibioticima. Izbor antimikrobnog leka zavisi od lokalnih podataka o osetljivosti najčešćih patogenih uzročnika na antibiotike, načina i učestalosti primene, penetracije u tkiva i podnošenja leka.

Cljučne reči: hronična opstruktivna bolest pluća, infekcija, antimikrobna terapija

ABSTRACT

Bacterial bronchial infection in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been discussed extensively. Although the precise role of infection in causing exacerbation of COPD remains somewhat debatable and controversial, certain patients with more severe illness and worse dyspnea benefit from antibiotic treatment. An acute COPD exacerbation is characterized by symptoms of increased dyspnea, increased sputum volume, and increased sputum purulence. The severity of the acute process can be graded by how many of these symptoms are present. The most frequent pathogens in COPD exacerbations are: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis*. The same organisms may be present when the patient is clinically stable, reflecting the fact that these patients have chronic tracheobronchial colonization. If bacteria are important in COPD exacerbation antibiotic therapy would be indicated to prevent treatment failures. An antibiotic does hasten recovery and improve clinical outcome. There are many considerations in selecting an appropriate antibiotic. These include the spectrum of activity, mode of action, tissue penetration, tolerance of the drug by the patient, frequency of administration, modification of dose – based mechanism of excretion or inactivation, and cost. The array of acceptable antibiotics is large and new agents are constantly being introduced.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, infection, antimicrobial therapy

UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svetu, te predstavlja značajan i rastući medicinski i socioekonomski problem. U nastanku hronične opstruktivne bolesti pluća, pored pušenja cigareta koje je najznačajniji faktor rizika, značajnu ulogu imaju i drugi faktori spoljne sredine kao što su: različite prašine i gasovi na radnom mestu, hemikalije, infekcije (virusna i bakterijska), i aerozagađenje. Međutim, najčešće je udruženo više faktora. Savremeno tumačenje uloge infekcije u nastanku i brzini evolucije HOBP dosta je kontroverzno. Obzirom da pokušaji energičnog lečenja respiratornih infekcija nisu usporili razvoj ove bolesti, sve je više stavova da infekcija nema velikog uticaja na evoluciju HOBP. Sigurno je, međutim, da bronhopulmonalna infekcija značajno doprinosi akutnim pogoršanjima ove bolesti.

PATOGENEZA BRONHIJALNE INFEKCIJE

U fiziološkim uslovima u gornjim disajnim putevima prisutno je mnoštvo bakterija, dok se u donjim delovima respiratornog sistema ne nalaze patogene klice. Odbrana respiratornog trakta zavisi od efikasnosti čitavog niza funkcija koji su međusobno povezane kao karike u lancu. Čine ih lokalni i sistemski mehanizmi odbrane gornjih i donjih disajnih puteva koji nespecifično ili specifično mogu eliminisati štetne čestice i infektivne patogene agense. Lokalnu odbranu disajnog sistema predstavlja neoštećen respiratorni epitel, očuvana funkcija mukocilijarnog klirensa, alveolne makrofage i lokalno stvaranje imunoglobulina A (IgA). U slučaju neadekvatne lokalne odbrane respiratornog trakta aktiviraju se sistemski mehanizmi odbrane i to neutrofilni leukociti, komplement i cirkulišući imunoglobulini.

Infekcije nastaju zbog urođenog ili stečenog poremećaja funkcije odbrane ili zbog virulencije i prisustva velikog broja pojedinih mikroorganizama. Ponavljane virusne infekcije i pušenje cigareta oštećuju respiratornu sluznicu i remete funkciju mukocilijarnog eskalatora. Stagnacija sekreta pogoduje razmnožavanju bakterija. Njihovo zadržavanje u disajnim putevima stimuliše inflamacijsku reakciju, koja dodatno doprinosi oštećenju respiratorne sluznice. Iz bakterija prisutnih u respiratornom sistemu oslobađaju se toksini, oni oštećuju treplje i inhibiraju njihovu pokretljivost.

U početnom stadijumu infekcije, bakterije se nalaze u sluznom pokrivaču koji leži na trepljama bronhijalnog epitela. Oslobođeni bakterijski toksini oštećuju epitelne ćelije i dovode do ekspresije ćelijskih receptora za koje se vezuju bakterije i na taj način započinje proces inflamacije. Proinflamatorni medijatori oslobođeni iz inflamacijskih ćelija, kao što su IL-8, faktor tumorske nekroze α i neutrofilni hemotaktički faktor privlače neutrofile iz sistemske cirkulacije. Iz neutrofila se oslobađaju proteaze i toksični kiseonički radikali koji oštećuju epitel i pojačavaju sekreciju sluzi. Inflamacija napreduje i zatvara krug događaja koji vodi ka progresiji bolesti disajnih puteva[1]. Pod dejstvom medijatora inflamacije pojavljuje se edem, hipersekrecija sluzi i klinički simptomi bolesti.

KLINIČKE MANIFESTACIJE RESPIRATORNE INFEKCIJE U HOBP

U obolelih od HOBP infekcija se najčešće javlja u vidu povremenih egzacerbacija. U periodima akutne infekcije sputum menja izgled, boju, količinu i viskoznost. Mogu se javiti i sistemski znaci inflamacije: povišena telesna temperatura, pogoršanje opšteg stanja, ubrzana sedimentacija eritrocita i leukocitoza. Infekcija respiratornog sistema u bolesnika sa HOBP uvek je praćena pogoršanjem bronhoopstrukcije što se često odražava i na gasnu razmenu u plućima. U kliničkoj proceni egzacerbacije HOBP najvažnija su tri sledeća simptoma bolesti: 1) pogoršanje dispnoje; 2) pojačan kašalj i 3) povećanje količine purulentnog sputuma. Anthonisen i saradnici su predložili kategorizaciju težine egzacerbacije HOBP na osnovu ispoljenih simptoma bolesti. Pogoršanje teškog stepena (Tip I) karakteriše prisustvo sva tri simptoma; srednje teško pogoršanje (Tip II) karakteriše prisustvo dva simptoma, dok lako pogoršanje (Tip III) podrazumeva prisustvo jednog od tri simptoma i jednog od sledećih znakova bolesti: povišena temperatura bez drugog uzroka, infekcija gornjih disajnih puteva, pojačan vizing, ubrzana respiratorna ili srčana frekvencija[2]. Učestalost egzacerbacija HOBP je veoma važan faktor u određivanju težine HOBP. Više od četiri egzacerbacija godišnje karakteristika su teškog oblika bolesti koji ima lošu prognozu[3].

UZROČNICI INFEKCIJE

Najčešći uzročnici egzacerbacije infekcije u HOBP su *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catarrhalis*. Prema dosadašnjim ispitivanjima navedeni patogeni agensi se nalaze u 30 do 50% bolesnika[4]. Analizom transtrahealnog aspirata utvrđeno je prisustvo anaerobnih bakterija u 17% bolesnika[5]. *H. influenzae* i *S. pneumoniae* se često nalaze u sputumu bolesnika u stabilnoj fazi HOBP[6]. Pojava purulentnog sputuma nije u korelaciji sa prisustvom jedne ili druge bakterije, već odražava kvantitativno povećanje broja pomenutih mikroorganizama. Zastupljenost *Mycoplasma pneumoniae* u egzacerbaciji HOBP je mala i prema nekim studijama postoji kod 1 do 10% obolelih osoba[7].

Gram-negativni enterični bacili i *Staphylococcus aureus* nisu česti uzročnici akutne egzacerbacije HOBP i obično se izoluju kod 5 do 10% bolesnika[6].

U odmaklim stadijumima HOBP, kod bolesnika koji su često bolnički lečeni, najčešće se izoluju Gram-negativne bakterije (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* i dr.) koje su vrlo adaptibilne i brzo razvijaju rezistenciju prema antibioticima.

Prouzrokovajući pogoršanja su često virusi različitih tipova i oni su neosetljivi na delovanje antibiotika. Virusne infekcije gornjih i donjih disajnih puteva nekada predhode bakterijskim infekcijama pošto stvaraju pogodan teren za njihov razvoj.

Za efikasno lečenje bronhopulmonalne infekcije veoma je važna identifikacija njenog uzročnika. Međutim, u svakodnevnoj kliničkoj praksi to predstavlja problem. Za utvrđivanje izazivača respiratorne infekcije najčešće se koristi metod bakteriološkog pregleda iskašljanog sputuma. Ovaj način otkrivanja uzročnika respiratorne infekcije ima niz nedostataka usled kojih se mogu dobiti lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati. Nedostaci bakteriološkog pregleda sputuma nastaju zbog: nepravilnosti pri uzimanju uzorka sputuma, transportu i

obradi biološkog materijala, kontaminaciji sputuma oralnom florom, predhodne antimikrobne terapije i dr. Stoga se rezultat bakteriološkog pregleda sputuma ne može uzeti kao jedini kriterijum postojanja infekcije, već ga treba razmatrati u sklopu celokupnog kliničkog stanja[8]. Ipak, uprkos svim navedenim nedostacima, bakteriološki pregled sputuma treba obaviti u svakom slučaju sumnje na bronhopulmonalnu infekciju koja ne reaguje na empirijsko lečenje, i pri tome je neophodno da se poštuju uslovi za prikupljanje reprezentativnog uzorka sputuma. Reprezentativnost dobijenog uzorka se procenjuje na osnovu broja ćelija u vidnom polju pod mikroskopom i velikim uvećanjem (sputum označava manje od 10 pločastih ćelija i više od 25 neutrofilnih leukocita)[9].

Bojenje sputuma po Gramu je često važnije od bakteriološkog zasejavanja sputuma. Ovaj pregled je veoma jednostavan i brz, dobiju se podaci o prisustvu bakterija, a istovremeno se prema bojenju uzročnika može proceniti njihov tip.

ANTIMIKROBNA TERAPIJA

Primena antibiotika u lečenju HOBP je kontroverzna i prema mnogobrojnim sprovedenim kliničkim studijama njihova efikasnost je različita. Postoji dilema da li je ova terapija obavezni deo lečenja akutnih egzacerbacija HOBP. Imajući u vidu da bronhijalna infekcija ima važnu ulogu u HOBP (pogoršanje i evolucija osnovnog oboljenja), jasno je da postoji konsenzus o ulozi i značaju bakterijskih mikroorganizama kao i potrebi njihove eradikacije primenom odgovarajuće antimikrobne terapije[10]. Pri donošenju odluke o primeni antimikrobne terapije neophodna je pažljiva procena kliničkog stanja bolesnika. Poštujući Anthonisenove kriterijume (pogoršanje dispneje, kašlja i povećana količina purulentnog sputuma), primena antibiotika je pokazala veću efikasnost kod teških pogoršanja HOBP (Tip I)[2]. Ne treba izgubiti iz vida da su virusi često izazivači egzacerbacija HOBP i da su tada antimikrobni lekovi neefikasni.

Infekcija u HOBP zahvata celo bronhijalno stablo ali je dominantna lokalizacija procesa u sluznici. Stoga pri izboru leka treba voditi računa da antibiotik u terapijskoj koncentraciji dopre do uzročnika, tj. do površnih slojeva sluznice i u sputum. Pri donošenju odluke da li će se lek primeniti oralnim ili parenteralnim putem ovo treba imati na umu. Zbog toga je potrebno poznavati farmakološke osobine antimikrobnih sredstava.

Idealan antimikrobni lek treba da se dobro podnosi, da ima nisku minimalnu inhibitornu koncentraciju (MIK) za određenu bakteriju, da je stabilan na dejstvo beta-laktamaze, dobro penetrira u epitel i sluz i da ima malo neželjenih efekata.

Izbor antimikrobnog leka je najbolje izvršiti na osnovu dokazanog uzročnika i njegove osetljivosti na antibiotike. Međutim, u kliničkoj praksi ovo nije uvek moguće. U tom slučaju lečenje se sprovodi empirijski, na osnovu pretpostavke o mogućem uzročniku infekcije. Polazeći od činjenice da su kod bolesnika sa HOBP najčešći uzročnici infekcije H. influenzae, S. Pneumoniae i M. Catarrhalis, u blagim ili srednje teškim pogoršanjima primenjuju se aminopenicilini (ampicilin i amoksicilin). Produkcija beta-laktamaza koje navedene bakterije izlučuju, sva više isključuju primenu ampicilina kao leka izbora u lečenju infekcija u HOBP. U ovom slučaju efikasni su amoksicilin ili ampicilin plus inhibitori beta-laktamaza

(Amoxicilline-clavulanat) što čini ove lekove superiornim u lečenju respiratornih infekcija. Iako se postavlja pitanje efikasnosti fluorohinolona prema *S. Pneumoniae*, njihova primena u pogoršanju HOBP je opravdana ako se ima u vidu dobra penetracija leka u sputum i bronhijalnu sluznicu, kao i dobra osetljivost *H. influenzae* i *M. catarrhalis* na fluorohinolone. Antimikrobni lekovi se primenjuju sedam do deset dana. Uz njih se koriste bronhodilatatori radi poboljšanja opstrukcije protoka vazduha kroz disajne puteve i mere respiratorne rehabilitacije s ciljem da se omogući što bolja i potpunija eliminacija sekreta iz bronhijalnog stabla.

Stariji makrolidi (eritromicin) se ne mogu smatrati lekovima izbora u lečenju egzacerbacija HOBP, zbog slabog dejstva na *H. influenzae* i rezistencije *S. Pneumoniae*. Noviji makrolidi (azitromicin i klaritromicin) imaju veću aktivnost prema *H. influenzae* i bolju moć penetracije u bronhopulmonalno tkivo. Prednost ove terapije predstavlja kratak period lečenja i komforno doziranje leka, jednom dnevno ili na 12 sati, zavisno od polu-života lekova[11].

Zbog ispoljavanja visoke aktivnosti protiv *H. influenzae*, *M. catarrhalis* i *S. Pneumoniae* kao i Gram-negativnih bakterija, značajno mesto u lečenju teških infekcija ima intravenska primena cefalosporina II i III generacije.

Efikasnost antimikrobnog lečenja treba pažljivo procenjivati, a primenjeni lek ne treba menjati bez jasno definisanog razloga. Inicijalna terapija se može promeniti u slučaju da se ukaže potreba, odnosno ako se izoluje uzročnik rezistentan na primenjeni lek i ako nema povoljnog efekta empirijske terapije. Ovu odluku treba doneti uz istovremeno razmatranje rezultata bakteriološke kulture sputuma, izgleda sputuma, kliničkog toka i odgovora na terapiju. Ako se uzročnik ne izoluje započeto lečenje treba nastaviti uz stalno praćenje kliničkog efekta. Dužina trajanja lečenja zavisi od težine infekcije kao i odgovora na terapiju. Redovno praćenje kliničkih pokazatelja infekcije sprečava neracionalnu i dugotrajnu antimikrobnu terapiju, na taj način se sprečava razvoj rezistencije bakterija i smanjuju nepotrebno visoki troškovi lečenja.

LITERATURA

1. Vesna Bošnjak-Petrović. Akutna bronhijalna infekcija i njeno lečenje u egzacerbaciji hronične obstruktivne bolesti pluća. *Arh. Farm.* 2000; 5-6: 441-451.
2. Anthosen NR et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
3. Douglas Campbell. The role of infectious agents in bronchitis. *International congress and symposium, 1997; series 251: 49-55.*
4. Murphy TF, Setli S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease-State of the Art. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 1067-1083.
5. Hiss H, Morris JF, Samson S, et al. Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis. Comparison of transtracheal, fiber-bronchoscopic and oropharyngeal sampling methods *Am Rev Respir Dis.* 1997; 116: 41-47.
6. Gump DW, Philips CA, Forsyth BR, et al. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis.* 1996; 113: 465-474.

7. Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med.* 1995; 292: 563-571.
8. Saints S, Bent S, Vittinghol e, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A meta -analysis. *JAMA.* 1995; 273: 957-960.
9. Murray P. R, Washington J. A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1995; 5: 339-344.
10. Murphy TF, Setlis S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. *Chest* 2000; 118: 193-203.
11. European Study on community-acquired pneumonia Committee. Guidelines for management of adult community acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11: 986-991.

OKSIGENOTERAPIJA U HRONIČNOJ OPSTRUKCIJSKOJ BOLESTI PLUĆA

Marija Mitić – Milikić

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu Kliničkog centra Srbije, Beograd

Višegradska 26/20; Beograd, Srbija

OXYGEN THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Marija Mitić – Milikić

Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia

N° 26/20, Višegradska str, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Kiseonička terapija je osnovna terapijska mera u lečenju bolesnika sa hipoksemijskom hipoksijom teškog stepena. Apsolutna indikacija za primenu kiseonika je parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (P_{a,O_2}) < 8 kPa (60 mmHg), odnosno saturacija hemoglobina kiseonikom (S_{a,O_2}) < 90%. Kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) u egzacerbaciji teškog stepena oksigenoterapija je prva terapijska mera. Ovi bolesnici zahtevaju hospitalizaciju u Jedinici intenzivne nege, praćenje respiratornih gasova u arterijskoj krvi i kliničkog stanja bolesnika do poboljšanja, a posebno u toku prvih sati lečenja. Doze kiseonika zavisi od stepena hipoksemije i hiperkapnije. Cilj je postići adekvatnu oksigenaciju; $P_{a,O_2} > 8$ kPa, bez značajnog porasta P_{a,CO_2} (< 1,3 kPa) i bez značajne respiracijske acidoze ($pH > 7,3$). Stabilno stanje se obično postiže za 1-2 nedelje. Kod bolesnika sa HOBP vrlo teškog stepena (IV stadijum bolesti) u stabilnom stanju oksigenoterapija je trajna terapijska mera i naziva se dugotrajna oksigenoterapija (DOT). Indikacije za ovu terapiju su: 1. P_{a,O_2} jednak ili manji od 7,3 kPa ili S_{a,O_2} jednak ili manji od 88% sa ili bez hiperkapnije, 2. P_{a,O_2} između 7,3 i 8 kPa ili S_{a,O_2} 89% uz znake plućne hipertenzije, periferne edeme koji ukazuju na kongestivnu slabost srca ili policitemiju (hematokrit > 55%). Primenjuje se najmanje 15 sati dnevno doživotno. Najpodesniji uređaj za DOT u kućnim uslovima je koncentrador kiseonika. DOT produžava život bolesnika sa teškom HOBP, poboljšava kvalitet života i utiče na hemodinamske i hematološke karakteristike, povećava toleranciju na napor i poboljšava mentalni status.

Cljučne reči: oksigenoterapija, dugotrajna oksigenoterapija, hronična opstruktivna bolest pluća, stabilno stanje, egzacerbacija

ABSTRACT

Oxygen therapy is the cornerstone of treatment of patients with severe degree of hypoxemic hypoxia. Absolute indication for introduce oxygen therapy based on arterial blood oxygen tension (P_{a,O_2}) < 8 kPa (60 mmHg) or hemoglobin oxygen saturation (S_{a,O_2}) < 90%. In patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with severe exacerbation of the disease oxygen therapy is the first measure of the treatment. These patients are treated in Respiratory Intensive Care Unit (RICU), with closely monitoring gases in arterial blood and clinical feature all time during treatment, with special attention during the first few hours after admission in RICU. Doses of oxygen depends on the level of hypoxemia and hypercapnia. The aim of the therapy is to achieve adequate level of oxygenation; $P_{a,O_2} > 8$ kPa, without severe increase P_{a,CO_2} (< 1,3 kPa) and without severe acidosis ($pH > 7,3$). Stable stage has usually achieved for 1-2 weeks of treatment. In patients with very severe COPD (stage IV) in stable state oxygen therapy is long term therapy and is named long-term oxygen therapy at home (LTOT). The indications for LTOT are: 1. P_{a,O_2} at or below 7.3 kPa or S_{a,O_2} at or below 88% with or without hypercapnia. 2. P_{a,O_2} between 7,3 and 8,0 kPa or S_{a,O_2} of 89%, if there is evidence of pulmonary hypertension, peripheral edema suggesting congestive cardiac failure, or polycythemia (hematocrit > 55%). This therapy the patients use at least 15 hours during the day to the end of life. The most convenient device for LTOT at home is oxygen concentrator. It has been shown that LTOT increase survival of

patients with very severe COPD, improved quality of lives, and have a beneficial impact on hemodynamics and hematological characteristics, exercise capacity, lung mechanics and mental state.

Key words: oxygen therapy, long-term oxygen therapy, chronic obstructive pulmonary disease, stable stage, exacerbation

Kiseonička terapija je prva i osnovna terapijska mera u lečenju bolesnika sa hipoksemijom hipoksijom teškog stepena. Kada se hipoksemija razvija naglo (akutna hipoksemija) cilj kiseoničke terapije je uklanjanje hipoksije tkiva koja može da ugrozi život bolesnika dok se drugim terapijskim merama ne postigne poboljšanje osnovne bolesti ili stanja, odnosno ukloni uzrok nastanka ili pogoršanja hipoksemije. U bolestima i stanjima u kojima postoji trajna teška hipoksemija (hronična hipoksemija) kiseonička terapija usporava tok bolesti, sprečava pojavu nagle smrti i poboljšava kvalitet života[1,2,3,4,5].

Apsolutna indikacija za primenu kiseonika je $P_{a,O_2} < 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg), odnosno $S_{a,O_2} < 90\%$ [3,4].

Kod bolesnika s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) oksigenoterapija se primenjuje kao akutna u egzacerbaciji bolesti ili kao hronična, dugotrajna kod bolesnika koji u stabilnom stanju bolesti imaju tešku respiracijsku insuficijenciju, odnosno tešku hipoksemiju.

OKSIGENOTERAPIJA U EGZACERBACIJI BOLESTI

Hronična opstrucijska bolest pluća je bolest progresivnog i varijabilnog toka. U svojoj evoluciji prolazi kroz faze egzacerbacije i stabilnog stanja. U egzacerbaciji bolesti težeg stepena razvija se ili pogoršava već postojeća hipoksemija. Naglo nastala hipoksemija dovodi do tkivne hipoksije i stoga primena kiseonika je osnovna i prva terapijska mera kod ovih bolesnika. Treba imati u vidu da osim hipoksemijske hipoksije mogu biti prisutni i dugi uzroci tkivne hipoksije nastale zbog oštećenja ostalih transportnih sistema kiseonika, što još više ističe značaj primene oksigenoterapije.

Pod egzacerbacijom teškog stepena, što predstavlja indikaciju za hospitalizaciju u Jedinicu intenzivna nege, podrazumeva se: 1. hipoksemija koja perzistira ili se pogoršava ($P_{a,O_2} < 6,7 \text{ kPa}$, 50 mmHg) 2. i/ili teško pogoršanje hiperkapnije ($P_{a,CO_2} > 9,3 \text{ kPa}$, 70 mmHg) 3. i/ili teško pogoršanje respiratorne acidoze ($pH < 7,3$), pri udisanju sobnog vazduha[6,7]. Prva terapijska mera je oksigenoterapija, i u daljem toku ostale terapijske mere uz praćenje kliničkog stanja i respiratornih gasova u arterijskoj krvi. Kiseonik se primenjuje preko nazalne kanile (binazalne sonde ili nazofaringealnog katetera) u inspiratornoj koncentraciji koja se reguliše protokom kiseonika na minut. Koncentracija kiseonika u udahnutom vazduhu (FiO_2) aproksimativno se izračunava iz jednačine: $FiO_2 = 20\% + (4 \times \text{protok kiseonika u litrima})$. Vrednosti su aproksimativne jer koncentracija kiseonika u udahnutom vazduhu zavisi od brojnih faktora, kao što su oblik nosa, disanje na usta, respiratorna frekvencija, disajni volumen, oblik disanja i drugi, zbog čega FiO_2 varira praktično pri svakom disajnom ciklusu. Kada se kiseonik primenjuje putem maske npr. Venturi maska onda se koncentracija kiseonika u udahnutom vazduhu precizno dozira. Cilj kiseoničke

terapije je poboljšanje gasne razmene u plućima tako da se u arterijskoj krvi postigne povećanje $S_{a,O_2} > 90\%$ ili $P_{a,O_2} > 8\text{kPa}$, bez značajnog porasta P_{a,CO_2} (najviše 1,3 kPa ili 10 mmHg), odnosno sniženja pH ispod 7,3[6,7]. Dobro kontrolisanom oksigenoterapijom se prema ovim postavkama smatra održavanje P_{a,O_2} oko 60 mmHg, S_{a,O_2} oko 90% i P_{a,O_2} do 70 mmHg. Ovakav stepen oksigenacije kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća se obično postiže pomoću nazalne sonde s protokom od 1-2 l/min ili pomoću Venturi maske sa 24% kiseonikom (nekada je primena maske neophodna radi pouzdanijeg doziranja kiseonika mada je manje komforna za bolesnika). Kontrola kliničkog stanja bolesnika i saturacije hemoglobina kiseonikom (pulsni oksimetar) vrši se kontinuirano, a kontrola respiratornih gasova u arterijskoj krvi nakon 30 min od uključivanja terapije[4,6]. Kasnije kontrole respiratornih gasova u arterijskoj krvi vrši se na svakih 30 min ili ređe zavisno od kliničkog stanja bolesnika i vrednosti respiratornih gasova u arterijskoj krvi, dok se ne postigne zadovoljavajuća oksigenacije, bez značajne retencije ugljendioksida i acidoze. Ako se kliničkog stanje bolesnika poboljša i ako se postignu zadovoljavajuće vrednosti respiracijskih gasova u arterijskoj krvi pod oksigenoterapijom ovu terapiju treba primenjivati dalje u istoj dozi. Ukoliko se ne postiže zadovoljavajuća oksigenacija arterijske krvi, a ne dolazi do značajnog porasta hiperkapnije može se povećati koncentracija kiseonika u udahnutom vazduhu do 30% odnosno do 3 l/min ili više. Međutim, kod nekih bolesnika (obično oko 20-25% bolesnika) dolazi do izrazitog porasta hiperkapnije pod oksigenoterapijom[1,2,4]. Prema rezultatima naših ispitivanja porast P_{a,CO_2} nakon 1 h i 24 h po uključivanju oksigenoterapije bio je statistički značajan u odnosu na početnu vrednost P_{a,CO_2} [8]. Porast P_{a,CO_2} veći od 1,3 kPa uočen je kod 1/3 obolelih. Ne postoji nijedan klinički znak niti neki drugi pokazatelj kojim se može odrediti koji su to bolesnici kod kojih će doći do većeg porasta P_{a,CO_2} pod oksigenoterapijom. Visok P_{a,CO_2} pre terapije nije znak da će kod tih bolesnika doći do izrazitog porasta P_{a,CO_2} , mada kod bolesnika sa visokom hiperkapnijom pre oksigenoterapije treba biti oprezan pri doziranju kiseonika. Uzrok hiperkapnije pod oksigenoterapijom je pre svega poremećaj ventilaciono-perfuzionog odnosa, a u manjoj meri smanjena aktivnost respiracijskih centara usled gubitka hipoksičnog stimulusa ventilacije. Međutim, ako se u toku prvih sati primene kiseonika ne postiže zadovoljavajuća oksigenacija arterijske krvi ($P_{a,O_2} < 6,7\text{kPa}$) a P_{a,CO_2} raste i dolazi do respiracijske acidoze ($\text{pH} < 7,3$) uz stalnu kontrolu bolesnika neophodno je primeniti neinvazivnu mehaničku ventilaciju. Prema savremenim stavovima indikacije za primenu neinvazivne mehaničke ventilacije su, osim stepena oksigenacije umerena i teška dispnoja sa upotrebom pomoćne disajne muskulature i paradoksalnim abdominalnim pokretima, umerena ili teška acidoza ($\text{pH} 7,30 - 7,35$), hiperkapnija ($P_{a,CO_2} > 6-8\text{kPa}$, 45-60 mmHg) i respiracijska frekvencija > 25 udisaja/min[6]. Ovom terapijom se često postiže poboljšanje. U slučaju daljeg pogoršanja gasne razmene i ispoljavanja kliničkih znakova teške hipoksemije i hiperkapnije, odnosno komplikacija ovih poremećaja, treba razmotriti primenu invazivne mehaničke ventilacije. Indikacija za primenu ove terapije date su u savremenim smernicama za dijagnostiku i terapiju hronične opstruktivske bolesti pluća[6]. Što se tiče stepena poremećaja gasne razmene indikacije za intubaciju i mehaničku ventilaciju su: teška hipoksemija koja ugrožava život ($P_{a,O_2} < 5,3\text{kPa}$,

40 mmHg ili $P_{a,O_2}/F_iO_2 < 200$ mmHg) teška acidoza ($pH < 7,25$) i hiperkapnija ($P_{a,CO_2} > 8$ kPa, 60 mmHg)[6]. Odluka o uključivanju mehaničke ventilacije, kada postoje indikacije za njenu primenu, donosi se prema raspoloživim mogućnostima, proceni pozitivnog efekta terapije u svakom pojedinačnom slučaju i proceni rizika od njenog sprovođenja, što je detaljno sagledano u savremenim smernicama[6].

Oksigenoterapija se primenjuje do poboljšanja bolesti, odnosno dok se ne postigne zadovoljavajuća oksigenacija arterijske krvi kiseonikom iz atmosferskog vazduha ($S_{a,O_2} > 90\%$). To se obično postiže za 10 – 15 dana, koliko je potrebno da se uklone etiološki faktori koji su doveli do egzacerbacije bolesti ili dok se uspostavi srčana kompenzacija. Kada se i u stabilnom stanju bolesti ne postigne zadovoljavajuća gasna razmena u plućima, odnosno zadovoljavajuća oksigenacija arterijske krvi kiseonikom iz atmosferskog vazduha tada treba razmotriti uslove i indikacija za propisivanje dugotrajne oksigenoterapije.

DUGOTRAJNA OKSIGENOTERAPIJA

Dugotrajna oksigenoterapija (DOT) se primenjuje kod bolesnika kod kojih u stabilnom stanju bolesti postoji teška respiracijska insuficijencija, odnosno teška hipoksemija. Kriterijumi za propisivanje ove terapije proistekli su iz dve velike studije koje su dokazale da je preživljavanje bolesnika sa teškom hipoksemijom znatno duže ako se primeni kontinuirana oksigenoterapija u kućnim uslovima. To su Medical Research Council (MRC) studija i National Heart, Lung and Blood Institute's nocturnal oxygen therapy trial (NOTT) radene 1980. i 1981. godine kod bolesnika sa HOBP[1,2,6]. Zahvaljujući ovim studijama i brojnim kasnijim dokazima potvrđeno je da je preživljavanje bolesnika sa DOT produženo, da je usporeno napredovanje bolesti i smanjen rizik od komplikacija, smanjena učestalost egzacerbacija i na kraju, što je veoma bitno, znatno poboljšan kvalitet života.

Indikacije za propisivanje DOT utvrđene ovim prvim studijama postale su definitivne preporuke u sklopu savremenih stavova za terapiju HOBP[6]. Dugotrajna oksigenoterapija se primenjuje kod bolesnika u IV stadijumu HOBP odnosno, veoma teškom stadijumu bolesti[6]. Indikacije su sledeće:

- P_{a,O_2} jednak ili manji od 7,3 kPa (55 mmHg) ili S_{a,O_2} jednak ili manji od 88% sa hiperkapnijom ili bez hiperkapnije
- P_{a,O_2} između 7,3 kPa (55 mmHg) i 8 kPa (60 mmHg) ili S_{a,O_2} od 89% uz znake plućne hipertenzije, periferne edeme koji ukazuju na kongestivnu slabost srca ili policitemiju (hemotkrit $> 55\%$).

Odluka o propisivanju DOT donosi se u budnom stanju bolesnika i stabilnom stadijumu bolesti. Oksigenoterapija se može propisati i bolesnicima koji u miru ili budnom stanju imaju P_{a,O_2} veći od 8 kPa (60 mmHg) ali kod kojih dolazi do razvoja hipoksemije težeg stepena u toku fizičkog napora. Kod ovih bolesnika obično se propisuje cilindar sa komprimovanim gasom (kiseonikom) koji bolesnik koristi u slučaju potrebe.

Dugotrajna oksigenoterapija ima efekat samo ako se pravilno sprovodi. Zbog toga prilikom propisivanja ove terapije treba proceniti uslove za njeno sprovođenje a to su: saglasnost bolesnika i njegove okoline za primenu ove terapije, 2. redovno sprovođenje medikamentne

i druge terapije, 3. edukacija bolesnika i njegove porodice, 4. redovne kontrole od strane stručnog tima, 5. prestanak pušenja i 6. stambeni i socijalni uslovi za posedovanje uređaja za DOT[5].

Poštujući indikacije i uslove za propisivanje DOT komisija formirana 1990 godine od strane Republičkog zavoda za zdravstvenu zaštitu za teritoriju Republike Srbije (bez Vojvodine) dala je predlog za nabavku uređaja (koncentrator kiseonika) kod 339 bolesnika; 270 sa teritorije Grada Beograda. Predlog je dat samo onim bolesnicima koji su osim indikacija za propisivanje DOT imali i psihičke i socijalne uslove za njeno sprovođenje[9]. Osnovna bolest koja je dovela do teška respiratorne insuficijencije od 270 bolesnika sa teritorije Grada Beograda u 206 bolesnika ili 76% bila je HOBP[9,10].

Kiseonik se u kućnim uslovima primenjuje s protokom od 1,5 do 2,5 l/min. Protok se može povećavati ili smanjivati zavisno od kliničkog stanja bolesnika, parcijalnog pritiska respiracijskih gasova u arterijskoj krvi ili eventualno oksimetrijskog merenja. Protok kiseonika se povećava za 1 l/min u toku spavanja ili fizičkog napora. Cilj terapije je da se protok kiseonika podesi tako da P_{a,O_2} bude > 60 mmHg u miru, odnosno $S_{a,O_2} > 90\%$. Oksigenoterapija se primenjuje kontinuirano, 24 časa, minimum 15 časova dnevno uključujući spavanje. U toku sprovođenja oksigenoterapije potrebne su redovne lekarske kontrole od strane stručnog tima svakih 1-3 meseca, ili češće zavisno od kliničkog stanja bolesnika. Zapaženo je da se kod nekih bolesnika u toku prvih meseci primene oksigenoterapija gasna razmena poboljšava što je nazvano „reparativni efekt kiseonika“ i objašnjeno efektom kiseonika na plućnu cirkulaciju, odnosno dejstvom kiseonika na uklanjanje hipoksičke vazokonstrikcije i time pobojšanje ventilacino-perfuzionog odnosa[5,7,10,11,12]. Ovaj efekt



Slika 1. Boce sa tečnim kiseonikom

traje nekoliko meseci, najduže godinu dana a zatim dolazi do značajnog pada P_{a,O_2} . Jednom propisana oksigenoterapija primenjuje se doživotno.

Mogu se koristiti tri vrste uređaja za primenu kiseonika u kućnim uslovima: boce sa komprimovanim gasom, tečni kiseonik i koncentrator kiseonika (Slike 1 i 2). Danas se najčešće predlaže koncentrator kiseonika jer je on najjednostavniji za primenu i najlakši za održavanje. Savremeni koncentratori poseduju manje boce koje omogućuju boravak bolesnika van stana u toku nekoliko sati.

Naša studija praćenja 27 bolesnika sa HOBP na dugotrajnoj oksigenoterapiji pokazala je blag porast P_{a,O_2} posle 6 meseci primene kiseonika što nije bilo statistički značajno (objašnjeno je teškim, uznapredovalim stadijumom bolesti; u trenutku propisivanja DOT svi bolesnici su imali razvijeno plućno srce). Broj hospitalizacija je bio smanjen, godinu dana je preživelo 17 bolesnika (63%), dve godine 8 bolesnika (30%) a tri godine 2 bolesnika (7%)[10].

Dosadašnja iskustva u primeni DOT pokazala su da je ova terapija ima višestruke prednosti kod bolesnika sa teškom hroničnom hipoksemijom. DOT produžava preživljavanje, poboljšava kvalitet života, poboljšava neuropsihički status, dolazi do nestanka eritrocitoze, smanjuje se učestalost hospitalizacija, smanjuje stepen dispnoje i poboljšava tolerancija na napor[6,11,12].

Iz svega izloženog o primeni oksigenoterapija kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća može se zaključiti sledeće:

1. Oksigenoterapija je prva terapijska mera u lečenju bolesnika sa egzacerbacijom hronične opstruktivne bolesti pluća teškog stepena, i sprovodi se dok se ne postigne stabilni stadijum bolesti.
2. Oksigenoterapija je neophodna i trajna terapijska mera u lečenju bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća veoma teškog stepena (IV stadijum).

LITERATURA

1. Flenley DC. Principles of oxygen therapy. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM, eds. Respiratory medicine. London: Bailliere Tindall, 1990:370-384.



Slika 2. Koncentrator kiseonika

2. Petty TL. Pulmonary rehabilitation. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia:WB Saunders, 1988: 2055-2068.
3. AARC clinical practice guideline. Oxygen therapy in acute care hospital. Resp Care 1991; 36:1410-1413.
4. Mitić-Milikić M. Kiseonička terapija u pulmologiji. U: Varagić V, Stevanović M. eds. Farmakoterapija u pulmologiji. Beograd: Elit Medica, 1998:97-107.
5. Mitić-Milikić M. Akutna i hronična oksigenoterapija u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća i hroničnoj respiratornoj insuficijenciji Zbornik radova sa simpozijuma Hronične opstruktivne bolesti pluća i astma: Beograd 1994: 90-94.
6. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institutes of Health. Pub. No 2701, 2001.
7. Tzanakis N, Mitrouska I, Siafakas NM. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM. eds. Management of chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph 1988;3:169-179.
8. Vukčević M, Radosavljević T, Mitić-Milikić M, Raljević S. Sprovođenje oksigenoterapije u akutnom pogoršanju hronične respiratorne insuficijencije. Simpozijum“ Stremljenja i novine u medicini“ (abstract). Medicinska istraživanja 2002;36:39
9. Mitić-Milikić M, Bošnjak-Petrović V, Vukčević M, Stanković V. Indikacije za oksigenoterapiju. Simpozijum“ Stremljenja i novine u medicini“. (abstract). Medicinska istraživanja 2002;36:35.
10. Vukčević M, Mitić-Milikić M, Đorđević R, Nagorni-Obradović Lj, Bošnjak-Petrović V, Grujić M. Dugotrajna oksigenoterapija kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Simpozijum“ Stremljenja i novine u medicini“ (abstract). Medicinska istraživanja 2002;36:39.
11. Chen B, Guber A, Marom Z. Advance long-term oxygen therapy. RT Intern 995;4:55-60.
12. Mitić-Milikić M. Značaj kiseoničke terapije u tretmanu HOBP i astme. Zbornik radova sa simpozijuma „Uloga i značaj balneoklimatskog lečenja i rehabilitacije u tretmanu HOBP i astme“. Sokobanja 1998:46-51.

NEINVAZIVNA MEHANIČKA VENTILACIJA KOD OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Branka Bulajić-Subotić

*Institut za plućne bolesti KC Srbije
Višegradska 26/20, Beograd*

NONINVASIVE MECHANICAL VENTILATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Branka Bulajić-Subotić

*Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia
N° 26/20, Višegradska str, Belgrade, Serbia*

SAŽETAK

Primenom neinvazivne ventilacije pozitivnim pritiskom (NPPV) kao inicijalnog terapijskog postupka, kod preko 50% bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) i akutnom respiracijskom insuficijencijom (ARI) moguće je izbeći endotrahealnu intubaciju. Suština dugotrajne mehaničke ventilacije kod obolelih od HOBP i hronične respiracijske insuficijencije (HRI) je korekcija noćne hipoventilacije. NPPV se preporučuje kod bolesnika sa teškom HOBP kod kojih postoji hronična hipoksija i hiperkapnija, što predstavlja vrlo nestabilno stanje. Ovaj vid ventilacije preporučuje se i posle epizode ARI koja je uspešno rešena invazivnom ventilacijom, ali uz nemogućnost skidanja sa mašine.

U tekstu su diskutovane indikacije za pojedine vidove ventilacije uz podatke iz literature.

U celini, preživljavanje bolesnika sa NPPV bolje je nego kod bolesnika kako na medikamentnoj terapiji, tako i onih na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji.

Ključne reči: neinvazivna mehanička ventilacija, respiracijska insuficijencija

ABSTRACT

With noninvasive positive pressure ventilation (NPPV), when used as initial treatment, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with acute respiratory failure (ARF), endotracheal intubation may be avoided in more than 50% patients. The benefit of long term mechanical ventilation in COPD patients with chronic respiratory failure (HRF) is a correction of nocturnal hypoventilation. NPPV should be considered for severe COPD patients presenting with chronic hypoxia and hypercapnia, thus developing an unstable respiratory condition. It should also be considered after an ARF episode successfully treated by invasive ventilation, but with the impossibility of weaning from the ventilator.

In this paper, indications for particular modes of ventilations are discussed together with literature data concerning different discussed issues.

As a whole, the short- and long-term survival rate with NPPV is greater than with medical therapy alone, and seems greater than reported with invasive mechanical ventilation.

Key words: noninvasive mechanical ventilation, respiratory failure

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I AKUTNA RESPIRACIJSKA INSUFICIJENCIJA

Karakteristike hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) u uznapredovaloj, stabilnoj fazi su plućna hiperinflacija i ograničenje ekspirijumskih protoka. Postojeći poremećaj

ventilaciono-perfuzionog odnosa (\dot{V}/Q) utiče na gasnu razmenu. U egzacerbaciji HOBP, zbog dodatnog poremećaja \dot{V}/Q i povećanja otpora u disajnim putevima dolazi, s jedne strane do hipoksemije, a s druge do zamora disajnih mišića, porasta hiperkapnije i moguće respiracijske acidoze. Zbog usporenog protoka vazduha, normalan izdisaj se ne može završiti u intervalu između dva udisaja. Volumen pluća na kraju izdaha se stabilizuje iznad nivoa funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) u mirovanju. Alveolarni pritisak ostaje pozitivan na kraju izdaha zbog dejstva sila elastične retraktilnosti, a prema novim saznanjima i usled dejstva ekspiratornih mišića[1]. Dinamička hiperinflacija smanjuje prvobitnu dužinu inspiratornih mišića i menja geometrijsku interakciju između grupa respiratornih mišića. Većina pacijenata sa egzacerbacijom HOBP i akutnom respiracijskom insuficijencijom (ARI) ima smanjen disajni volumen (V_T) i povećanu frekvencu disanja (f). Verovatna svrha toga je smanjenje energetske potrebe inspiratornih mišića i sprečavanje njihovog zamora. U stvari, povećana frekvencija disanja skraćuje vreme izdaha, povećava dinamičku plućnu hiperinflaciju, i pozitivan end-ekspiratorni pritisak (PEEP), dodatno smanjuje kapacitet inspiratornih mišića[2]. Smanjenje V_T povećava odnos mrtvi prostor/disajni volumen (V_D/V_T), smanjujući tako alveolarnu ventilaciju, a povećavajući parcijalni pritisak ugljen dioksida (P_{a,CO_2}).

U navedenim uslovima nije dovoljna uobičajena medikamentozna terapija bronhodilatatorima, kortikosteroidima, antibioticima i kiseonikom, već može biti potrebna i mehanička ventilacija sa ciljem da se: 1) poboljša gasna razmena; 2) održi alveolarna ventilacija; 3) rasterete inspiratorni mišići.

Neinvazivna mehanička ventilacija (NIMV) uvedena je da bi se izbegle komplikacije invazivne mehaničke ventilacije vezane za endotrahealni tubus ili traheostomiju, uz sličan funkcionalni rezultat.

OBLICI NEINVAZIVNE VENTILACIJE (NIV)

NIV se obično primenjuje u vidu asistiranog ventiliranja, pri čemu je svaki udah potpomognut mašinom, tj. ventilatorom. Ređe se koristi kontrolisana mehanička ventilacija. Asistirana kontrolisana ventilacija je kompromis između dve navedene vrste ventilacije. Mogu se primeniti dve vrste kontrolisane ventilacije – ventilacija kontrolisana volumenom i ventilacija kontrolisana pritiskom.

Ako se primenjuje ventilacija kontrolisana volumenom, ubacuje se prethodno zadati disajni volumen, obično sa podešenim vršnim protokom i kontrolisanom krivuljom protoka, tokom fiksiranog inspiracionog vremena. Nažalost, neki od ventilatora starije generacije (naročito oni predviđeni za kućnu upotrebu ili za anesteziju), nisu imali mogućnost da savladaju spoljnu impendancu, tako da je vreme inspiriranja moralo biti produženo da bi se ubacio zadati volumen, ako nisu mogli da održe protok. Moderni ventilatori imaju mogućnost održavanja vršnog protoka u svim okolnostima.

Adekvatan vršni protok je osnov smanjenja pacijentovog inspiratornog napora tako da se za intubirane pacijente preporučuju protoci $\geq 45-60$ Lmin⁻¹. Prevelik protok može imati neželjene efekte kao što je pogoršanje osećaja dispnoje (bolesnik dobija „suviše vazduha“)[3]. Smanjenjem inspiratornog vremena na < 1 s. spontana frekvencija pacijentovog disanja može se povećati

i dovesti do respiratorne alkaloze[4]. Tokom NIV ovo podešavanje nije lako, jer vršni protok preko maske može varirati. Visok vršni protok koji je u tim uslovima potreban za pacijenta može dovesti do visokog pritiska pod maskom i curenja vazduha pored maske. Prema podacima iz literature, efikasnost ove vrste ventilacije je u rasponu od odlične do nedovoljne[5].

Pri ventilaciji kontrolisanoj pritiskom, ventilator održava konstantan zadati pritisak pošto je udisaj započet od strane pacijenta, a isključuje se kad se protok smanji do određene granice (pressure – support ventilation PSV) što označava prestanak pacijentovog disajnog napora, ili se isključuje posle određenog, prethodno zadatog inspirijumskog vremena. U svakom slučaju, iznenadan porast pritiska može zaustaviti rad ventilatora. Postoji nekoliko potencijalnih prednosti pri korišćenju NIV kontrolisane pritiskom: 1) u slučaju curenja vazduha pored maske održava se zadati pritisak, što olakšava ubacivanje odgovarajućeg volumena; 2) pošto je pritisak ograničen na masku, mogućnost curenja vazduha i drugih neželjenih efekata je smanjena; 3) usklađenost između mašine i pacijenta je obično dobra, jer je sama konstrukcija usmerena da olakša pacijentov disajni napor; 4) kombinacija PSV i PEEP pokazala se kao vrlo efikasna u pogledu smanjenja disajnog rada i napora[6].

Započinjanje disajnog ciklusa (triggering) kod asistirane ventilacije

Pošto je asistirana ventilacija osnovni vid ventilacije koji se primenjuje tokom NIV, ventilator mora prepoznati početak inspiratornog napora. To je zadatak „triggering funkcije“ ventilatora. Opisuju se klasično dva tipa trigera. Prvi se zasniva na signalu pada pritiska u proksimalnim disajnim putevima, što pretpostavlja zatvoren sistem u kome pacijent pokušava da udahne. Negativni otklon koji tada nastaje ukazuje da je inspiratorni napor započeo, tako da se otvara odgovarajuća valvula kada se dostigne zadati prag. Amplituda pada pritiska u disajnom putu zavisi od zadate „senzitivnosti“, ali i od pacijentovog respiratornog pogona. Što je viši pogon, pad je negativniji. Vreme posle koga se valvula otvara zavisi od same valvule, od senzitivnosti čitavog sistema, a obrnuto je proporcionalno pacijentovom respiratornom drive-u. Što je viši drajv, kraće je vreme.

Drugi sistemi se zasnivaju na detekciji inspiratornog protoka nastalog kod samog pacijenta, obično u prisustvu konstantnog i kontinuiranog protoka. Pošto curenje u sistemu može maskirati inspiratorni protok, pojedini ventilatori imaju i mogućnost kompenzacije gubitka.

Više studija na pacijentima na mehaničkoj ventilaciji u jedinicama za intenzivnu negu pokazalo je da je napor koji pacijent treba da učini da bi se ventilator uključio manji kod sistema regulisanih protokom nego kod sistema regulisanih pritiskom[7],[8],[9].

Pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma (end-ekspiratorni pritisak)

PEEP, koji se obično primenjuje radi poboljšanja oksigenacije i povećanja plućnog volumena u slučaju respiratorne insuficijencije, danas se često primenjuje kod obolelih od HOBP ili kod bolesnika sa sleep apneom, u prvom slučaju kao protivteža PEEPi (intrinsic), a u drugom da bi se održala prolaznost disajnih puteva. Drugi indirektan razlog za primenu PEEP je potreba za malim turbinskim ventilatorima, specijalno dizajniranim za NIV, kako bi se održavao dovoljan protok tokom ekspirijuma da bi se isprao preostali izdahnuti gas. Pri niskom nivou PEEP, dolazi do ponovnog udisanja (rebreathing) CO₂ u ventilatorima bez ekspiratorne valvule.

Glavna indikacija za primenu PEEP-a je smanjenje napora potrebnog da se uravnoteži PEEPi. Drugim rečima, to omogućava ventilatoru da prepozna sam početak inspirijuma, tj. sam početak inspiratornog napora. U stvari, vreme koje je zbog PEEPi potrebno da se obrne smer ekspiratornog protoka može biti 300-400 ms, tj. predstavljati 40-60% ukupnog napora[14]. Primena PEEP niskog nivoa od koristi je u cilju smanjenja ovog dela napora[10].

Ventilacija negativnim pritiskom

Ova vrsta ventilacije zasniva se na delovanju subatmosferskog pritiska na zid grudnog koša tokom udisaja što dovodi do ulaska vazduha u pluća. Kada se pritisak vrati na nivo atmosferskog, izdisaj se odvija pasivno zahvaljujući elastičnoj retraktilnosti pluća i zida grudnog koša. Postoje tri vida ove ventilacije: ventilacija intermitentnim negativnim pritiskom (INPV), negativno/pozitivnim pritiskom i kontinuirano negativnim spoljnim pritiskom (CNEP). Predlaže se i uvođenje visoko frekventne ventilacije ovog tipa.

Indikacije za NIV u egzacerbaciji HOBP su: teška dispnoja u mirovanju, $P_{a,O_2} < 45$ mmHg, Fr disanja $> 30/min$, $pHa < 7.35$, $P_{a,CO_2} > 55$ mmHg.

Cilj NIV kod egzacerbacije HOBP je: smanjenje disajnog rada, smanjenje P_{a,CO_2} , normalizacija pH, smanjenje aktivnosti dijafragme.

Kontraindikacije za NIV su: srčani ili respiratorni zastoj, insuficijencija drugih organa, teška encefalopatija, konfuzija/agitacija, teški komorbiditet, teško krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, hemodinamska nestabilnost ili nestabilna aritmija, povrede, deformiteti i hirurške intervencije na licu, fiksirana opstrukcija gornjih disajnih puteva, nemogućnost saradnje, visok rizik od aspiracije, nedrenirani pneumotoraks, povraćanje, kao i patološka gojaznost (više od 200% idealne TT).

Teškoće pri NIV su: teška hipoksemija $P_{a,O_2}/FiO_2 < 60$, nestabilna angina, svež infark miokarda, prisustvo brade na licu, kao i klaustrofobija.

Skidanje sa NIV vrši se ako je: disajna frekvenca $< 30/min$, $P_{a,O_2} > 75$ mmHg pri $FiO_2 0.5$, ako je $PH > 7.35$ i ako ne postoji dispnoja.

Kriterijumi za prekid NIV su: nepodnošenje maske, erozije na nosu, izostanak poboljšanja gasne razmene ili dispnoje, nemogućnost eliminacije sekreta, hemodinamska nestabilnost, ishemija miokarda, značajne komorske aritmije, izostanak poboljšanja mentalnog statusa, letargija usled retencije CO_2 , agitacija usled hipoksemije, nepodnošenje ventilatora i više od 18 h neprekidne NIV tokom više od 4 dana.

Indikacije za intubaciju kod pacijenata na NIV su: nemogućnost održavanja $P_{a,O_2} > 65$ mmHg pri $FiO_2 \geq 0.6$, koma, nemogućnost eliminacije obilnog sekreta, nemogućnost korekcije dispnoje ili hipoksije, hemodinamska ili EKG nestabilnost, nepodnošenje maske

NEINVAZIVNA VENTILACIJA U HOBP SA HRI

Optimalno lečenje teške HOBP podrazumeva dugotrajnu oksigenoterapiju (DOT), lekove za respiratornu stimulaciju, reduktivnu hirurgiju i mehaničku asistiranu ventilaciju. Samo kod malog procenta pacijenata sa HOBP potrebna je asistirana ventilacija, bilo u akutnoj fazi, bilo dugotrajna.

Dugotrajna kućna mehanička ventilacija (engleski: long term home mechanical ventilation LTHMV) obično se primenjuje kod bolesnika sa HOBP i hroničnom respiracijskom insuficijencijom, kao i u slučaju progresivnog pogoršanja opšteg i respiratornog statusa sa čestim epizodama ARI, u slučaju neuspeha dugotrajne oksigenoterapije. Kućna mehanička ventilacija primenjuje se kod bolesnik kod kojih je asistirana ventilacija već primenjena u bolnici, a kod kojih je potrebna dalja dugotrajna, bilo intermitentna, bilo kontinuirana primena ventilatora (≥ 3 h dnevno), uz traheotomiju, nastavak za usta, nazalnu ili masku za lice. Ipak, LTHMV kod obolelih od teške HOBP, još uvek nema jasno mesto, zbog oskudnih podataka u literaturi o ovoj populaciji pacijenata. DOT ostalje i dalje zlatni standard za tretman HRI u HOBP, a NIV je opravdana ako postoje simptomi noćne hipoventilacije i pored maksimalne bronhodilatatorne terapije i kod netolerancije DOT.

ISTORIJAT

Posle ere čeličnih pluća, tokom pedesetih godina, u kliničku praksu je uvedena LTHMV sa intermitentnom ventilacijom pozitivnim pritiskom (IPPV). Tome je pogodovao razvoj tehnologije ventilatora i poboljšanje preživljavanja bolesnika ventiliranih uz primenu traheotomije. Posle epidemije poliomijelitisa, LTHMV bila je dalje indikovana kod bolesnika sa hroničnom respiracijskom insuficijencijom usled različitih restriksijskih poremećaja, kao npr. mišićne distrofije, tuberkuloznih sekvela, ali i HOBP. Početkom šezdesetih godina prošlog veka, Sadoul je dokazao zadovoljavajuću efikasnost volumenskih ventilatora sa facijalnom maskom u pogledu oksigenacije kod obolelih od HOBP[11]. Ipak, ova tehnika je napuštena usled dominacije ventilacije putem traheotomije u tom periodu.

Primena ventilacije sa intermitentno pozitivnim pritiskom (IPPV) ponovo je aktuelizovana ranih sedamdesetih godina prošlog veka. Krajem sedamdesetih, multicentrična studija British Medical Research Council-a (BMRC) potvrdila je prve rezultate grupe iz Denvera o značajnom poboljšanju preživljavanja bolesnika sa HOBP koji su bili na dugotrajnoj oksigenoterapiji u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika bez ove terapije[12]. Izgledalo je da će primena oksigenoterapije rešiti teškoće dugotrajne mehaničke ventilacije, za koju indikacije kod obolelih od HOBP nisu nikad bile jasno definisane. Tokom poslednje decenije, zbog napretka respiratorne rehabilitacije i usavršavanja portabilnih ventilatora, dugotrajna mehanička ventilacija ponovo je postala aktuelna. Sada se u celom svetu hiljade bolesnika, sa pretežno restriksijskim poremećajima, leče primenom LTHMV. U Francuskoj je krajem 2000. godine oko 5000 osoba lečeno dugotrajnom IPPV.

NPPV se može primeniti na različite načine. Postoje dva osnovna metoda: interni – primena IPPV i eksterni – primena ventilacije negativnim pritiskom sa primenom peritorakalnih proteza.

VENTILACIJA INTERMITENTNIM POZITIVNIM PRITISKOM

Preživljavanje bolesnika sa IPPV u kućnim uslovima kraće je kod bolesnika sa HOBP u odnosu na bolesnike sa restriktivnim poremećajima torakalnog zida ili neuromišićnim oboljenjima (10-godišnjim preživljavanje od oko 10%, nešto kraća hospitalizacija i lako poboljšanje oksigenacije i insuficijencije desnog srca[13],[14].

Ventilacija pozitivnim pritiskom preko usta

Intermitentna primena pozitivnog pritiska preko usta obično se označava kao IPPB, tj. kao disanje sa intermitentno pozitivnim pritiskom kada se primenjuje tokom kraćeg perioda i uz upotrebu ventilatora kontrolisanih pritiskom, a kao „mouth intermittent positive pressure ventilation“ (MIPPV) kada se primenjuje tokom dužeg perioda putem ventilatora kontrolisanih volumenom[15]. MIPPV je napuštena ranih sedamdesetih godina prošlog veka, jer nije omogućavala dugotrajnu ventilaciju[16]. Verovatno bi mnogim bolesnicima koji su na taj način lečeni bila dovoljna obična dugotrajna oksigenoterapija. Prospektivnim studijama nije potvrđena prednost IPPB u odnosu na terapiju nebulizatorima kod obolelih sa lakšim oblicima HOBP[17].

Neinvazivna ventilacija sa pozitivnim pritiskom nazalnim putem

IPPV se može primeniti preko nazalne maske, facijalne maske ili uz upotrebu nazalnih jastučića za LTHMV kod obolelih od mišićne distrofije. Jedna od novijih mogućnosti u tom smislu je i primena putem kacige. Od ranih osamdesetih godina prošlog veka, nazalna IPPV je dosta ispitivana kod bolesnika sa restrikcijom hroničnom respiratornom insuficijencijom, kao i kod bolesnika sa drugim akutnim i hroničnim stanjima. Posle 1-2 meseca primene nazalne IPPV tokom noći, konstatovano je poboljšanje saturacije u arterijskoj krvi kao i sniženje parcijalnog pritiska CO₂.

Značajni rezultati dobijeni su kod obolelih od HOBP sa ARI, kod kojih je primenom nazalne NPPV kao početnog vida lečenja moguće izbeći endotrahealnu intubaciju u preko 50% slučajeva. Iako se zbog toga primena dugotrajne NPPV učinila atraktivnom, ovakav pristup još nije definitivno sagledan. Prva ispitivanja obolelih od HOBP lečenih tokom 3-9 meseci primenom NPPV pokazale su značajno poboljšanje oksigenacije tokom dana, poboljšanje kvaliteta spavanja, s tim što su rezultati bili najbolji kod bolesnika sa većom hiperkapnijom, ali ipak uz nepovoljnije prihvatanje od strane pacijenta (compliance) u odnosu na bolesnike sa restrikcijom.

Za sada postoje samo oskudni podaci o proceni koristi od dugotrajne primene NPPV kod obolelih od HOBP[18]. U seriji od 276 pacijenata sa NPPV(od kojih 50 sa HOBP), Leger je konstatovao poboljšanje oksigenacije posle 1 i 2 godine. Posle 1 godine konstatovano je izrazito smanjenje dužine bolničkog lečenja zbog akutne respiratorne insuficijencije[19]. Retrospektivna studija u Velikoj Britaniji sa 33 bolesnika sa HOBP koji su praćeni tokom 5 godina, pokazala je da je verovatnoća za nastavak ventilacije niža (oko 43%), ali se ovde radilo o pacijentima u odmakloj fazi bolesti[20]. U grupi od 14 bolesnika sa HOBP i hiperkapnijom praćenih tokom 6 meseci, Perrin je konstatovao poboljšanje dnevne oksigenacije primenom NPPV[21].

Postoje i kontrolisane studije ovog problema, ali bez definitivnih stavova. U randomiziranoj studiji 23 pacijenta sa HOBP, Strumpff nije konstatovao jasno poboljšanje primenom mehaničke ventilacije[22]. Utvrđeno je jedino poboljšanje na neuropsihičkom planu. Samo 7 pacijenata je završilo studiju što se pripisuje primeni nazalne maske. U skorašnjoj randomiziranoj studiji, Meecham-Jones je upoređivao prednosti primene NPPV uz

oksigenoterapiju u odnosu na samo dugotrajnu oksigenoterapiju kod 18 bolesnika praćenih tokom dva sukcesivna perioda od po 3 meseca primene svakog od navedenih vidova lečenja. Tokom primene NPPV konstatovano je značajno poboljšanje saturacije u arterijskoj krvi sa padom P_{a,CO_2} kao i poboljšanje noćne oksigenacije i parametara spavanja. Nađena je i korelacija između poboljšanja dnevne oksigenacije i promena P_{a,O_2} tokom noći[23]. Pošto je poboljšana i kvaliteta života, autori su to pripisali poboljšanju oksigenacije i kvaliteta spavanja. U prospektivnoj studiji, Lin je poredio razlike tokom primene samo DOT, i samo NPPV kod obolelih od HOBP. Nije utvrđena razlika u pogledu testova plućne funkcije, saturacije u arterijskoj krvi, indeksa snage respiratornih mišića i ventilatornog pogona. Kvalitet spavanja je bio slabiji tokom NPPV. U analizi 35 bolesnika sa HOBP i teškom hiperkapnijom, Gay je ispitivao tokom 3 meseca primenu kako NPPV sa BiPAP pri 10cmH₂O IPAP tako i simulirane NPPV sa IPAP pri 0cmH₂O. Ispitivanje su završila samo 4 od 7 pacijenata iz NPPV grupe i svih 6 pacijenata iz „lažne“ NPPV grupe. Nije bilo značajne razlike između analiziranih grupa u pogledu oksigenacije, plućne funkcije, noćne saturacije u arterijskoj krvi i kvaliteta spavanja. Ipak, broj pacijenata u ovoj studiji je mali, a period primene NPPV kratak[24].

Od najnovijih studija, Casanova je analizirao 52 pacijenta sa teškom HOBP kod kojih je randomizirano primenjivana bilo NPPV i standardna nega u odnosu na primenu samo standardne nege (93% sa DOT) tokom godinu dana. Posle godinu dana preživljavanje je bilo podjednako (78%), kao i broj akutnih pogoršanja. Broj prijema u bolnicu značajno je smanjen posle 3 meseca u grupi NPPV (5% vs. 15%), ali posle tri meseca u tom pogledu više nije bilo razlike. Jedine prednosti u grupi NPPV bile su smanjenje dispnoje i poboljšanje jednog od neuropsihičkih testova (psihomotorna koordinacija) posle 6 meseci. Ponovo je zaključeno da je korist od primene NPPV minimalna kod bolesnika sa teškom HOBP, doduše na malom uzorku i tokom kratkog perioda ispitivanja od godinu dana[25].

Analiza primene NPPV kod bronhiektazija i cistične fibroze ukazuje da bi primena NPPV mogla biti od koristi kod bolesnika sa teškom opstrukcijom protoka vazduha i hiperkapnijom.

Potrebne su dalje prospektivne studije poređenja primene DOT i NPPV kod bolesnika sa najtežim oblicima HOBP.

Principi primene hronične mehaničke ventilacije kod bolesnika sa HOBP

Hronična respiratorna insuficijencija zbog HOBP je složeno stanje gde je poremećaj parenhima udružen sa njegovom smanjenom sposobnošću vršenja gasne razmene. Hipoksemija je pokazatelj poremećaja ventilaciono-perfuzionog odnosa, a hiperkapnija pokazatelj hronične insuficijencije i alveolarne hipoventilacije. Kako oksigenoterapija malim protokom obično kompenzuje hipoksemiju kod obolelih od HOBP, spoljna mehanička ventilacija treba da kompenzuje hipoventilaciju. Tako je poboljšanje vrednosti gasova arterijske krvi jedan od osnovnih principa koji određuje tip ventilatora.

U opticaju je više hipoteza o objašnjenju koristi od primene dugotrajne mehaničke ventilacije kod obolelih od HOBP i hronične respiratorne insuficijencije. Primena NPPV je najpoželjnija tokom perioda spavanja, da bi trajanje ventilacije bilo duže; ovo je verovatno

potrebno da bi se kompenzovala noćna hipoventilacija i epizode desaturacije u arterijskoj krvi koje nastaju najčešće tokom REM spavanja pri udisanju sobnog vazduha[26]. U stvari, glavni povoljan efekat NPPV je korekcija noćne hipoventilacije, a smanjenje Pa,O₂ je znak poboljšanja alveolarne ventilacije kod svih tipova mehaničke ventilacije. Takvo poboljšanje moglo bi se održati i po prekidu ventilacije zbog poboljšanja osetljivosti respiratornog centra na CO₂, koja je često poremećena kod obolelih od HOBP. Ipak, isti efekat mogao bi se dobiti tokom 8h primene NPPV danju[27].

Poboljšanje Pa,O₂ tokom noći pripisuje se korekciji alveolo-arterijskog gradijenta tokom NPPV i poboljšanju spontanog disanja posle mehaničke ventilacije. Ovo je posledica poboljšanja komplijanse zida grudnog koša i pluća, funkcije disajnih mišića, povećanja respiratornog pogona i smanjenja potrošnje kiseonika. (smanjenje disajnog rada ili povećanje efikasnosti disajnih mišića)[28],[29]. Eliminisanje hroničnog zamora respiratornih mišića ostaje nepotpuno razjašnjeno, kao i koncept hroničnog zamora ovih mišića. U stvari, teško je proceniti da li je promena snage disajnih mišića uzrok ili posledica poboljšanja vrednosti gasova u arterijskoj krvi pod NPPV. Zamor disajnih mišića verovatno ne doprinosi značajno pri proceni stanja pacijenata tokom klinički stabilne faze. Tako su pacijenti sa teškom retencijom ugljen dioksida, naročito oni sa noćnom desaturacijom kiseonika, upravo ona grupa bolesnika kod kojih bi se očekivao povoljan odgovor na noćnu primenu NPPV.

Izbor bolesnika sa HOBP za neinvazivnu PPV

Na skorašnjoj Konsenzusnoj konferenciji predloženo je da se NPPV indikuje kod obolelih od HOBP sa karakteristikama kao na tabeli 1[30]. Ipak, ove preporuke nisu idealno primenjive na bolesnike sa HOBP. Teško je skorovati simptome hronične noćne hipoventilacije kod bolesnika sa lošim kvalitetom spavanja, čestim jutarnjim glavoboljama i hroničnim zamorom koji je u vezi sa njihovim lošim opštim i respiratornim stanjem. Mada je prema konsenzusu hiperkapnije obavezna, hronična hiperkapnija sama po sebi nije indikacija za NPPV ako je stabilna i ako se dobro toleriše. Postojanje noćne desaturacije često je kod ovih pacijenata i ne popravlja se uvek primenom noćne oksigenoterapije. Nasuprot tome, postojanje čestih epizoda dekompenzacije predstavljaju dobar kriterijum, ukoliko postoji optimalna DOT i druga medikamentna terapija.

Da bi se indikovala primena NPPV kod bolesnika sa HOBP i hroničnom respiratornom insuficijencijom, treba da postoji progresivno pogoršanje respiratornog statusa procenjenog na osnovu kliničkih i bioloških kriterijuma. Tako, i pored kontroverznih objavljenih rezultata, NPPV se preporučuje kod obolelih od HOBP sa teškom hipoksemijom i hiperkapnijom u nekim konkretnim situacijama. To su pre svega bolesnici sa HOBP tipa „blue bloater“ sa hipoksemijom i hiperkapnijom kod kojih nastaje nestabilno respiratorno stanje. To se klinički procenjuje na osnovu pogoršanja stanja i pored propisno primenjene i kontrolisane medikamentne terapije, fizioterapije i DOT. Nestabilnost se može potvrditi progresivnim pogoršanjem parcijalnih pritisaka gasova u arterijskoj krvi što dovodi do čestih kardiorespiratornih dekompenzacija i epizoda akutne respiratorne insuficijencije. NPPV omogućava prevenciju budućih opasnih epizoda ARI. Postojanje gojaznosti je argument više u prilog primene NPPV,

čak i kod overlap-sindroma; u tom slučaju ekspiratorni pozitivan pritisak u disajnim putevima (EPAP) podešava se prema rezultatima polisomnografskog ispitivanja, koje je obavezno u takvim slučajevima[26]. Primenu NPPV treba razmotriti i posle epizode ARI koja je uspešno rešena neinvazivnom ventilacijom, ukoliko nije moguće pacijenta skinuti sa ventilatora, kao i kod bolesnika koje treba skinuti sa endotrahealne mehaničke ventilacije. U takvim akutnim stanjima, NPPV treba održavati i posle rešavanja ARI i razmotriti njenu dugotrajnu primenu posle nekoliko nedelja ili meseci. Indikacije za ventilaciju putem traheotomije su sužene na neuspeh NPPV kao i na nemogućnost skidanja sa endotrahealne ventilacije.

Tabela 1. Indikacije za PPV nazalnim putem kod bolesnika sa HOBP

Postavljanje odgovarajuće dijagnoze	Anamneza Pregled Rezultati dijagnostičkih testova
Najčešće opstruktivske bolesti obuhvataju	Hronični bronhitis Emfizem Bronhiektazije Cistična fibroza
Obezbediti optimalno lečenje HOBP	Bronhodilatatori Oksigenoterapija po potrebi
Optimalno lečenje pridruženih bolesti	Polisomnografija da se isključi OSAS*
Indikacije za primenu	
Simptomi	Zamor Dispnoja Jutarnje glavobolje
Fiziološki kriterijumi	$P_{a,CO_2} \geq 55$ mmHg P_{a,CO_2} od 50-54 mmHg sa noćnom desaturacijom (Sa,O_2 pulsnom oksimetrijom $\leq 88\%$ tokom 5 min. kontinuirano pri $O_2 \geq 2L/min$) P_{a,CO_2} od 50-54 mmHg sa hospitalizacijama usled ponavljanih epizoda hiperkapnijske RI (≥ 2 tokom 12 meseci)

* OSAS: sindrom opstruktivne sleep-apnee

NPPV se može preporučiti kao preventivna mera kod bolesnika sa teškom nestabilnom HOBP kod kojih varira parcijalni pritisak CO_2 pre, za vreme i posle epizode ARI, da bi se izbegla traheotomija.

Ventilatori

Ventilatori za NPPV namenjeni obolima od HOBP obično su predviđeni za dugotrajnu primenu i najčešće tokom cele noći. Tako, oni treba da su jednostavni, pouzdani i laki za rukovanje što se postiže čestim tehnološkim poboljšanjima. Kako su bolesnici sa HOBP kojima je potrebna primena NPPV delimično zavisni od mašine, ventilator na baterije neophodan je jedino za ventilaciju tokom najmanje 12 sati dnevno. Ventilatori treba da budu

laki i portabilni. Alarmi kako za niski, tako i za visok pritisak treba da ukažu na opstrukciju protoka, diskonekciju ili problem u samom ventilatoru. Aktuelni stav je da se pritiskom kontrolisani ventilatori primenjuju kao prva linija lečenja, jer ih je lakše prilagoditi i sinhronizovati sa pacijentom. Drugo, u slučaju neuspeha, slabe tolerancije ili neefikasnosti ventilacije kontrolisane pritiskom, ventilatori kontrolisani protokom mogu doći u obzir, jer pacijent može, ali i ne mora dobro reagovati bilo na volumenom-kontrolisanu, bilo na pritiskom-kontrolisanu ventilaciju. Najnoviji dvojni-portabilni ventilatori, koji omogućavaju oba vida ventilacije, mogu biti rešenje za najteže pacijente. Koncept profilaktičke intermitentne NPPV (jednu ili dve noći tokom nedelje) kod teških pacijenata, ostaje tek da se sagleda.

Pri primeni pressure-support ventilacije nivo pomoći pri udahu je od 10-20 cmH₂O zavisno od pacijentove tolerancije. Povratna (back-up) frekvencija se obično podesi na 12 udaha u minutu uz što je moguće kraće trajanje udaha. Komfor bolesnika je osnovni kriterijum za podešavanje parametara.

Kod protokom kontrolisane ventilacije, primenjuju se jednostavni oblici ventilacije po tipu asistirane ventilacije. Podešavanje je slično kao kod mehaničke ventilacije kod obolelih od HOBP i ARI (disajni volumen 10-20 ml/kg sa ventilacijom preko nazalne maske; odnos inspiririjum:ekspiririjum je 1:2 do 1:3; frekvencija disanja je 12-14 udaha u minutu; FiO₂ je <35%. Distribucija kiseonika se obično vrši cilindrima, tečnim kiseonikom ili koncentratorom.

Započinjanje NPPV i praćenje kod obolelih od HOBP

Najbolje je ventilaciju započeti tokom boravka u bolnici od nedelju dana da bi se pacijent i porodica navikli na ovaj način lečenja koji predstavlja deo programa rehabilitacije. Pacijent mora naučiti kako da upotrebljava nazalne konekcije što je vrlo važno za terapiju. Od koristi je noćno registrovanje kliničkog skora, praćenje saturacije u arterijskoj krvi kao i pulsna oksimetrija. Sumnja na overlap-sindrom zahteva primenu polisomnografije. Dugotrajno praćenje ovih pacijenata podrazumeva redovne posete bolnici svakih 3-6 meseci.

LITERATURA:

1. Similowski T, Milic-Emili J, Derenne JP: Respiratory mechanics during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. In: Derenne JP, Whitelaw WA, Similowski T eds. Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. New York, Marcel Dekker 1996; 23-46.
2. Rossi A, Polese G, Brandi G, Coni G: Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). Intensive Care Med 1995; 21: 522-536.
3. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 283-291.
4. Mehta S, Hill NS: Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 540-577.
5. Bott J, Carroll MP, Conway JH et al: Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airway disease. Lancet 1993; 341: 1555-1557.

6. Derenne JP, Whitelaw WA, Similowski T: Introduction: Definition and clinical presentation. In: Derenne JP, Whitelaw WA, Similowski T eds. *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease*. New York, Marcel Dekker 1996; 1-12.
7. Slutsky AS: Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 1993; 104: 1833-1859.
8. Thurlbeck WM: Pathophysiology of chronic obstructive disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 389-403.
9. Vitacca M, Foglio K, et al: Time course of pulmonary function before admission into ICU. A two year retrospective study of COPD patients with hypercapnia. *Chest* 1992; 102: 1737-1774.
10. Ambrosino N: Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Eur Resp J* 1996; 9: 795-807.
11. Sadoul P, Aug MC, Gay R: Traitement par ventilation instrumentale de 100 cas d'insuffisance respiratoire aigue sévère (Pa_{o2} supérieure ou égale à 70 mmHg) chez des pulmonaires chroniques. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1965; 1: 519-546.
12. Petty TL. In: Petty TL ed. *Intensive and rehabilitative respiratory care*. 2nd Ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1974.
13. Kauffmann F, Drouet D et al: La prescription en France de la ventilation a domicile dans le traitement des insuffisants respiratoires chroniques. *Rev Fr Mal Respir* 1979; 7: 370-376.
14. Kinnear WJ, Shneerson JM: Assisted ventilation at home: is it worth considering? *Br J Dis Chest* 1985; 79: 313-351.
15. Muir JF: Intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Resp Rev* 1992; 2: 335-345.
16. Anonymous. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. The IPPB Trial Group. *Ann Intern Med* 1983; 99: 612-620.
17. Leger P, Jennequin J et al: Acute respiratory failure in COPD patients treated by home IPPV via nasal mask. *Eur Resp J* 1989; 3: 683S.
18. Simonds AK, Elliot MW: Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; 50: 604-609.
19. Leger P, Bedicam JM, Cornette A et al: Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long term follow up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105: 100-105.
20. Perrin C, El Far Y, Vandebos F et al: Domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in severe COPD: effects on lung function and quality of life. *Eur Resp J* 1997; 10: 2835-2839.
21. Strumpf DA, Millman RP et al: Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe COPD. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 1234-1239.
22. Douglas NJ, Calverley PM et al: Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979; 1: 1-4.

23. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA: Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared to oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 199; 152: 538-544.
24. Gay PC, Hubmayer RD, Stroetz RW: Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 533-542.
25. Casanova C, Celli BR, Tost L et al: Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-1590.
26. Schonhofer B, Geibel M, Sonneborn M, Haidl P, Kohler D: Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur Resp J* 1997; 10: 2840-2846.
27. Levi-Valensi P: Traitement ambulatoire des IRC graves. In: Boehringer ed. *Actes du Colloque d'Amiens* 1973.
28. Ambrosino N et al: Physiologic evaluation of pressure support ventilation by nasal mask in patients with stable COPD. *Chest* 1992; 101: 385-391.
29. Fletcher EC et al: Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989; 95: 757-764.
30. ACCP Consensus report. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD and nocturnal hypoventilation. *Chest* 1999; 11: 521-534.

POREMEĆAJI DISANJA U SPAVANJU – POSEBNO KOD BOLESNIKA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA

Biljana Penčić¹, Vesna Bošnjak²

KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“¹, Institut za plućne bolesti KC Srbije²

M. Tepića 1; Beograd, Srbija; Višegradaska 26/20, Beograd

SLEEP-RELATED BREATHING DISORDERS – PARTICULARLY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Clinical Hospital Center „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“¹; Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia²; N° 1 M. Tepića str. 1; N° 26/20, Višegradaska str, Belgrade, Serbia²

SAŽETAK

Poremećaji disanja u spavanju (SRBD) obuhvataju sledeće sindrome: 1. sindrom opstruktivne apneje-hipopneje u spavanju (OSAHS) 2. sindrom centralne apneje-hipopneje u spavanju (CSAHS), oblik sa hiperkapnijom (preklapa sa alveolarnom hipoventilacijom) ili oblik CSAHS sa normokapnijom ili hipokapnijom, 3. Cheyne-Stokesovo disanje, 4. Sindrom hipoventilacije u spavanju (SHVS), 5. Sindrom otpora u gornjim disajnim putevima. Postoje i kombinovani SRBD (OSAHS i CSAHS), sindrom preklapanja OSAHS i najčešće hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP).

Kontrola disanja u HOBP je izmenjena. Hiperkapnijski i hipoksemijski ventilatorni odgovor su slabiji, kao i smanjen odgovor faringealnih dilatatora u hiperkapniji i zato su u HOBP najčešći SHVS i OSAHS. Fragmentisano spavanje u SRBD i česta buđenja mogu izazvati hiperventilaciju i hipokapnijsku CSAHS. Epizode značajne desaturacije hemoglobina kiseonikom i dodatni patofiziološki mehanizmi naročito zbog povećanja intratorakalnog pritiska kod OSAHS dovode kako do prolaznog povećanja plućnog pritiska u toku spavanja, tako i do hroničnog efekta i ubrzanja pojave plućne hipertenzije.

Zlatni standard studija spavanja za dijagnozu SRBD i kod bolesnika sa HOBP je kompletna polisomnografija. U uporebi su takođe limitirane studije spavanja bez elektroencefalograma. Najjednostavniji skrining za SRBD predstavlja pulsna oksimetrija.

Lečenje SRBD u HOBP zavisi od sindroma koji preovlađuje. Mišljenja o terapiji kiseonikom bolesnika sa HOBP i izolovanom hipoksemijom u spavanju su podeljena. Bolesnici sa teškim oblikom SHVS mogu imati poboljšanja od neinvazivne ventilacije sa pozitivnim pritiskom. Farmakološka stimulacija ventilacije predviđena je za bolesnike sa očuvanom rezervom ventilatorne pumpe. Bolesnici sa OSAHS najbolje reaguju na terapiju kontinuiranim pozitivnim pritiskom u disajnim putevima. Manje efikasne su hirurške i konzervativne korekcije gornjih disajnih puteva.

Ključne reči: poremećaji disanja u spavanju, apneja, desturacija, hipoventilacija, hronična opstruktivna bolest pluća

ABSTRACT

Sleep-related breathing disorders (SRBD) include following syndromes: 1. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS), 2. Central apnea-hypopnea syndrome (CSAHS) hypercapnic type (overlapped with hypoventilation syndrome) and normocapnic or hypocapnic CSAHS type, 3. Cheyne-Stokes breathing, 4. Sleep hypoventilation syndrome (SHVS), 5. Upper airways resistance syndrome. Mixed SRBD (OSAHS and CSAHS), and overlap syndrome including OSAHS and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are noticed too.

In COPD control of breathing is impaired. Hypercapnic and hypoxic ventilatory response are diminished, as well as reduced response of pharyngeal dilators in hypercapnia causing OSAHS and CSAHS to be the most frequent

SRBD in COPD. In SRBD sleep fragmentation and frequent arousals may lead to hyperventilation and hypocapnic CSAHS. Significant oxyhemoglobin desaturation episodes and additional pathophysiological mechanism, particularly with high intrathoracic pressure in OSAHS may contribute to a transitory increase of nocturnal pulmonary pressure and chronic effects related to development of pulmonary hypertension.

Complete polysomnography (PSG) is considered golden standard in sleep studies for SRBD diagnosis in COPD patients. Sleep limited studies without electroencephalogram are used, too. Pulse oxymetry is the simplest screening tool.

Treatment of SRBD in COPD patients depends on the main syndrome. Oxygen therapy in isolated nocturnal hypoxemia in COPD patients is still under discussion. Severe CSAHS patient conditions may be improved with non-invasive positive pressure ventilation. Pharmacological stimulation of ventilation is acceptable for patients with ventilatory pump reserve. The best improvement in OSAHS patients has been achieved with continuous positive airway pressure. Surgical and other conservative corrections of upper airways have been proved less successful.

Keywords: sleep related breathing disorders, apnea, desaturation, hypoventilation, chronic obstructive pulmonary disease.

POREMEĆAJI DISANJA U SPAVANJU

Poremećaji disanja u spavanju (SRBD) se opisuju kao posebni entiteti u poslednjih tridesetak godina. Prema preporukama Američke Akademije Medicine Spavanja iz 1999. godine SRBD obuhvataju četiri sindroma:

1. Sindrom opstruktivne apneje-hipopneje u spavanju (OSAHS), koji se karakteriše rekurentnim epizodama parcijalne (hipopneja) ili potpune (apneja) opstrukcije gornjih disajnih puteva u toku spavanja uprkos očuvanim disajnim-inspiratornim naporima. *Guilleminault* je prvi 1976. godine upotrebio termin «obstructive sleep apnea syndrome». Opstrukcija gornjih disajnih puteva u toku spavanja je posledica neravnoteže tonusa faringealnih dilatatora i negativnog pritiska u gornjim disajnim putevima. Prema polisomnografskom (PSG) nalazu kriterijumi za OSAHS su: **1.** smanjenje (<50%) amplitude disanja u odnosu na bazalnu liniju. Bazalna linija disanja se definiše kao srednja amplituda stabilnog disanja u toku spavanja ili u intervalu od najmanje dva minuta pre pogoršanja disanja ili kao srednja amplituda tri poslednja disanja (kod nestabilnog disanja) **2.** smanjenje saturacije hemoglobina kiseonikom (SaO₂) za više od 3%, ako nije zadovoljen gornji kriterijum **3.** hipopneja ili apneja i/ili desaturacija >3% u trajanju od najmanje 10s, **4.** povećani disajni naponi koji dovode do buđenja ili do nagle promene intratorakalnog pritiska i traju najmanje 10s[1].

Normalan nalaz predstavlja do 30 apneja/hiponeja u toku spavanja odnosno indeks apneja/hiponeja u jednom satu (AHI) manji od 5/h. Prema AHI težina OSAHS može biti blaga (AHI= 5-15/h), umerena (AHI= 15-30/h) i teška (AHI>30/h). Sa OSAHS mogu biti povezani: hrkanje, gojaznost, arterijska hipertenzija, plućna hipertenzija, fragmentisano spavanje, poremećaji ritma u spavanju, noćna angina, gastroezofagealni refluks, dnevna pospanost i umor u toku dana[1,2]. Predisponirajući faktori su: gojaznost, posebno gornjeg dela tela, muški pol, kraniofacijalne abnormalnosti, povećana faringealna meka tkiva uključujući i tonzile, nazalna opstrukcija, endokrinološka oboljenja (hipotireoidizam, akromegalija), hereditet[2]. Prevalencija OSAHS sa kriterijumom AHI>15 može biti od 2% kod žena i oko 4% kod muškaraca; dok je sa kriterijumom AHI >5 prevalencija za muškarce

24% i 9% za žene. Najčešće se kod pojedinaca sa OSAHS nailazi na AHI od 20 do 60/h u trajanju od po 15 do 60 s[3].

2. Sindrom centralne apneje-hipopneje u spavanju (CSAHS) se odlikuje rekurentnim epizodama apneje-hipopneje u odsustvu opstrukcije gornjih disajnih puteva u toku spavanja i takođe mogu dovesti do desaturacije, intermitentnih buđenja i pospanosti u toku dana. Uglavnom se dešavaju u non rapid eyes movement (NREM) fazi spavanja i posledica su ekstrema u metaboličkoj kontroli ventilacije[4,5]. Opisuje se kod neuroloških oboljenja koja dovode do oštećenja centralne respiratorne aktivnosti i/ ili u sklopu poremećene funkcije respiratorne muskulature. Prevalencija CSAHS je oko 10 puta manja u poređenju sa OSAHS. Razlikuju se:

1. **CSAHS sa hiperkapnijom** (preklapa sa alveolarnom hypoventilacijom) i
2. **CSAHS sa normokapnijom ili hipokapnijom** (idiopatska CSAHS, i hipokapnijska apneja u spavanju na velikim nadmorskim visinama). Idiopatska CSAHS je posledica povećanog ventilacionog odgovora na ugljen dioksid (CO₂) koji dovodi do hiperventilacije i do hipokapnije. Često je i u budnom stanju prisutna hipokapnija jer ovakve osobe imaju veći hipokapnijski respiratorni odgovor odnosno dišu blizu praga za apneju. Kriterijumi za idiopatsku CSAHS su:
 - normokapnija u budnom stanju,
 - polisomnografski AHI>5 u trajanju od najmanje 10s,
 - dnevna pospanost,
 - fragmentacija spavanja[1].

3. Cheyne-Stokesovo disanje sa promenama disanja tipa krešćendo-dekerešćendo (periodi centralne apneje ili hipopneje koji se smenjuju sa hiperpnejom). Udruženi su sa teškom srčanom slabošću i cerebrovaskularnim bolestima[1].

4. Sindrom hypoventilacije u spavanju (SHVS) se odlikuje:

- hiperkapnijom u toku budnog stanja
- povećanjem parcijalnog pritiska CO₂ (Pa,CO₂) i hipoksemijom u toku spavanja
- hroničnim plućnim srcem; plućnom hipertenzijom; poliglobulijom; dnevnom pospanošću.

Odvija se uglavnom u *rapid eye movement* (REM) fazi spavanja. Ne zna se tačna prevalencija, SHVS je česta kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP); poremećenim mehaničkim svojstvima pluća ili zidova grudnog koša; neuromuskularnim bolestima;hipoteroidizomom[1].

5. Sindrom otpora u gornjim disajnim putevima (UARS). Kod UARS postoji povećanje negativnog pritiska u ezofagusu u toku inspirijuma koji traje do kratkotrajnih buđenja. Opisao ga je 1992. godine Guilleminault na seriji ispitanika koji su imali tipične simptome OSAHS, ali nisu imali potvrđen nalaz apneje/hipopneje na PSG[6]

Posebnu grupu SRBD predstavljaju:

1. Kombinovani poremećaji disanja u spavanju (OSAHS i CSAHS). Često hiperventilacija, potencirana mikrobuđenjima, na kraju apneje kod OSAHS dovodi do smanjenja PaCO₂ i sledstveno do CSAHS[5].

2. Sindrom preklapanje OSAHS i nekog od oboljenja pluća najčešće HOBP (Overlap sy)

Kliničke karakteristike bolesnika sa najčešćim SRBD se delimično međusobno preklapaju, ali postoje i značajne razlike koje su prikazane na tabeli 1.

Tabela 1. Kliničke karakteristike bolesnika sa najčešćim poremećajima disanja u spavanju

CSAHS Hiperkapnijska	CSAHS Normokapnijska	OSAHS
respiratorna slabost	dnevna pospanost	dnevna pospanost
plućno srce	insomnija	
policitemija	povremeno hrkanje	izraženo hrkanje
dnevna pospanost	buđenja sa osećajem nedostatka vazduha	apneje/ otežana disanja
insomnija	normalni habitus	gojaznost
hrkanje		

Legenda: CSAHS, Sindrom centralne apneje-hipopneje u spavanju, OSAHS, Sindrom opstruktivne apneje-hipopneje u spavanju.

POREMEĆAJI DISANJA U SPAVANJU I HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I

Patofiziološki mehanizmi u HOBP pogoduju pogoršanju disanja u toku spavanja. **Kontrola disanja** u HOBP je delimično izmenjena. Kod hiperkapnijskih bolesnika sa HOBP uticaj hemoreceptora je manje efikasan. Oni imaju slabiji hiperkapnijski i hipoksemijski odgovor minutne ventilacije. Ako su odgovori hemoreceptora i respiratornog centra na hiperkapniju očuvani ventilacija ipak može biti poremećena zbog opstrukcije disajnih puteva; hiperinflacije; i/ili disfunkcije respiratornih mišića; poremećenog acido-baznog statusa, neželjenih efekata diuretika i oralnih kortikosteroida[7].

Promene ventilacije koje su posledica metaboličke kontrole NREM faze spavanja slične su kod bolesnika sa HOBP i kod zdravih osoba. U stadijumu 1 NREM faze spavanja, koji traje svega nekolikom minuta, javlja se nestabilnost disanja. Od 2. do 4. stadijuma disanje je pravilno, pravilnije nego u budnom stanju; a u toku 3. i 4. stadijuma NREM faze spavanja tonus respiratorne muskulature je smanjen, što može dovesti do hipoventilacije. Pojavi smanjenja ventilacije za 10-15% pogoduju gubitak bihejvoralnih stimulusa koji postoje u budnom stanju i smanjeni hipoksemijski, a posebno hiperkapnijski ventilatorni odgovor[7].

Otpor u supraglotisnim disajnim putevima raste u toku spavanja slično kod zdravih i kod bolesnika sa HOBP. Međutim odgovor faringealnih dilatatora pri povećanju PaCO₂ je smanjen kod bolesnika sa HOBP. Zato u spavanju kada hiperkapnija bolesnika sa HOBP progredira, ne samo da je ventilatorni odgovor smanjen, već je poremećen i odgovor faringealne muskulature

Disanje u REM fazi spavanja je nepravilno. Postoji značajni uticaj spavanja, prestaje aktivnost interkostalne kao i pomoćne respiratorne muskulature. U toničnoj REM fazi spavanja dijafragma je jedini aktivni respiratorni mišić. Kod bolesnika sa HOBP dijafragma je uglavnom već spuštena i oslabljena u zavisnosti od stepena hiperinflacije, što vodi ka daljoj hipoventilaciji. Prosečna noćna desaturacija kod HOBP u korelaciji je sa maksimalnim inspiratornim pritiskom i maksimalnim transdijafragmalnim pritiskom. U REM fazi spavanja kod bolesnika sa HOBP funkcionalni rezidualni kapacitet je manji u ležećem položaju, disanje je površno što doprinosi alveolarnoj hipoventilaciji, (tabela 2)[7].

Tabela 2. Faktori koji doprinose razvoju hipoksemije u spavanju kod bolesnika sa HOBP

	NREM 1,2 spavanje	NREM 3,4 spavanje	REM tonično spavanje	REM fazično spavanje
Regulacija disanja	metabolička	metabolička	bihejvoralna	metabolička
Disanje	periodično pravilno	pravilno	nepravilno pravilno	nepravilno
Ventilacioni odgovor na O ₂ i CO ₂	↓	↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓ / 0
Otpor u gornjim disajnim putevima	N	↑↑	↑↑	↑↑↑
Pokreti grudnog koša	N	N ↑	↓	0
Abdominalni pokreti	N	↓	0	0 paradokсни
Minutna ventilacija	↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓	↑ ↓
Pa CO ₂	↑	↑↑	↑↑↑	↑ ↓
Pa O ₂	↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓	↑ ↓

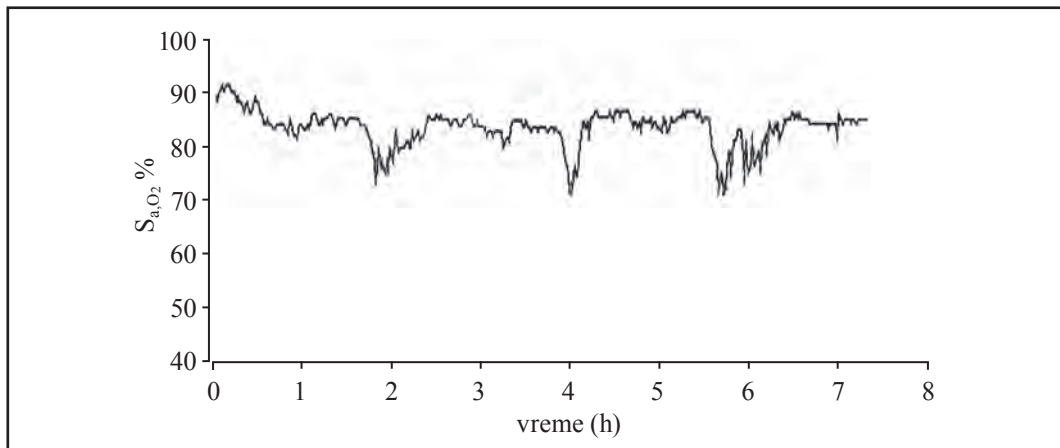
Legenda: NREM, non rapid eye movement; REM, rapid eye movement; N, normalno.

SINDROM HIPOVENTILACIJE U SPAVANJU I HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA

Promene SaO₂ u toku spavanja kod bolesnika sa HOBP su veoma karakteristične, obično su 3-4 epizode desaturacije u trajanju od 30-45min, između kojih su intervali od oko 1,5h bez značajnijeg variranja SaO₂ (slika 1). U osnovi ovih epizoda desaturacije je hipoventilacija i to u REM spavanju[7,8].

Stepen desaturacije hemoglobina kiseonikom u toku spavanja zavisi od početnog nivoa na krivoj parcijalnog pritiska kiseonikom (PaO₂) i SaO₂. Zato bolesnici sa HOBP i sa dnevnom hipoventilacijom imaju težu hipoventilaciju noću. Smanjeni hiperkapnijski ventilatorni odgovor danju u korelaciji sa desaturacijom, kao i niži hipoksemijski ventilatorni odgovor od značaja su za pojavu hipoksemije u toku spavanja kod bolesnika sa HOBP. U zavisnosti

od težine HOBP hipoksemija u toku spavanja je prisutna kod 67% do 100% bolesnika sa HOBP[7]. U toku epizoda značajnih desaturacija u spavanju dolazi do prolaznog povećanja plućnog pritiska i tada se kod bolesnika sa HOBP može povećati potreba miokarda za kiseonikom(O_2) kao pri maksimalnom naporu. Neke studije izražene hipoksemije u spavanju dovode u vezu i sa čestim umiranjem bolesnika sa HOBP u toku spavanja[7].



Slika 1 Kriva SaO_2 bolesnika sa sindromom hipoventilacije u spavanju

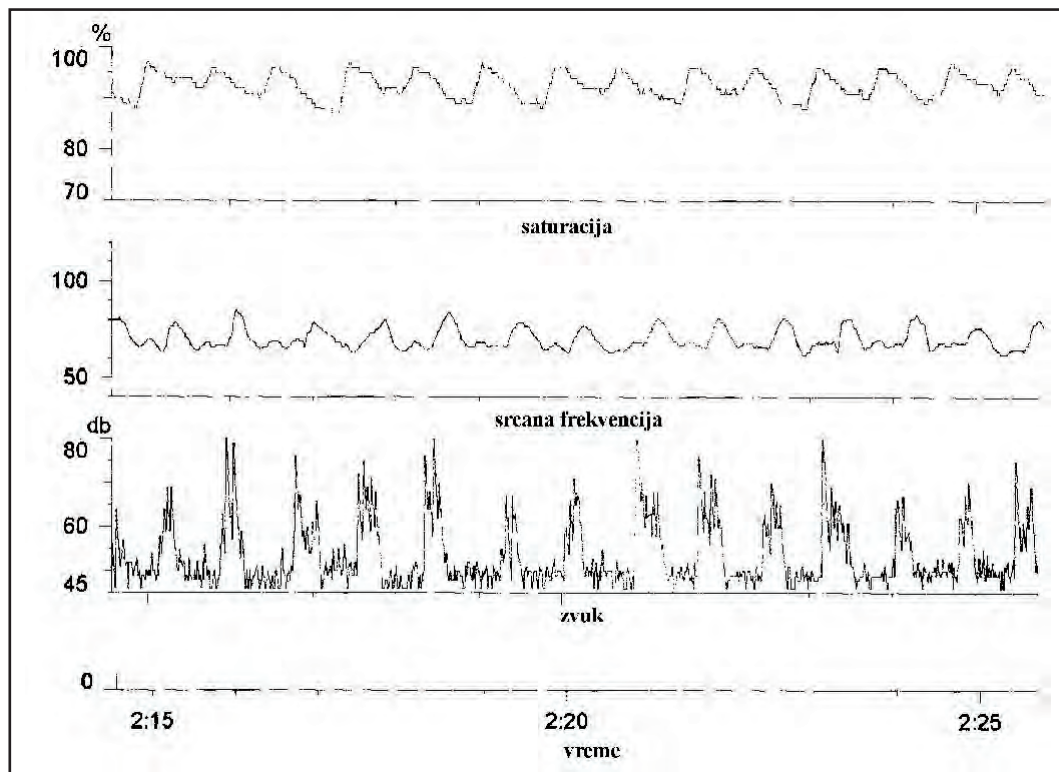
SINDROM OPSTRUKTIVNE APNEJE I HIPOPNEJE I HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA

Oslabljen tonus gornjih farinegalnih mišića u toku spavanja može biti povezan sa pojavom OSAHS. Učestanost sindroma preklapanja nije veća nego što bi se očekivala na osnovu učestanosti OSAHS i HOBP u opštoj populaciji. Ispitanici sa sindromom preklapanja imaju niži Pa,O_2 u toku spavanja i povišen plućni pritisak za 20mmHg u odnosu na bolesnike sa OSAHS (15mmHg)[7]. Krive SaO_2 u OSAHS, je “testerastog” oblika (slika 2)[9].

Akutni efekat OSAHS na plućne krvne sudove i desnu komoru (DK) se ispoljava u naglom variranju plućnog pritiska tj. u intermitentnom porastu u toku spavanja i to paralelno sa promenama arterijskog pritiska. Maksimum plućnog pritiska se poklapa sa minimumom SaO_2 [10]. Faktori koji dovode do akutnog povećanja plućnog pritiska i opterećenja (DK) su:

- plućna vazokonstrikcija (hipoksija, hiperkapnija, acidoza),
- povećan negativni intratorakalni pritisak u apneji,
- povećan transmuralni pritisak u plućnoj arteriji i u desnoj komori u toku OSAHS,
- smanjena i komplijansa leve komore (LK) zbog hipoksije, povećanje pritiska punjenja LK i pasivno povećanje plućnog pritiska,
- smanjena komplijansa DK zbog dilatacije LK usled povećanog arterijskog pritiska i povećanog negativnog intratorakalnog pritiska i potiskivanja septuma u diastoli.

Izgleda da kod bolesnika sa OSAHS postoji i povećan odgovor na hiperkapnijsku hipoksemiju u smislu vazokonstrikcije tj. hiperkapnija doprinosi daljem povećanju plućnog pritiska, dok sama normoksemijska hiperkapnija ima slab vazokonstriktorni efekat[11].



Slika 2. Deo zapisa pulsne oksimetrije i nivoa zvuka učinjen kod bolesnika sa sindromom opstruktivne apneje-hipopneje u spavanju.

Brojni autori su pokazali da je trajna plućna hipertenzija (**hronični efekat**) kod bolesnika sa OSAHS povezana i sa dnevnom hipoksemijom i hiperkapnijom. Iako se kod 15-20% bolesnika sa OSAHS može konstatovati i povišen plućni pritisak danju često se otkriju i pridružene bolesti pluća. Subklinička disfunkcija LK može takođe doprineti razvoju plućne hipertenzije. Smatra se da izolovana intermitentna hipoksemija noću ne može da indukuje dovoljno remodelovanje plućne cirkulacije da bi dovela do stalne plućne hipertenzije ako nema sindroma preklapanja sa HOBP. Kombinacija hronične opstrukcije, gojaznosti, opstrukcije gornjih disajnih puteva je odgovorna za hiperkapniju kod bolesnika sa OSAHS i HOBP[11].

POREMEĆAJI SPAVANJA

Normalna strukturu spavanje je značajno izmenjena u SRBD. Dolazi do čestih mikrobuđenja (dužih od 3 s), odnosno do fragmentisanog spavanja koja su tipična za OSAHS. SRBD remete funkciju i efikasnost disajne muskulature i indirektno, preko narušene arhitekture spavanja doprinose pogoršanju HOBP. Česta buđenja izazivaju hiperventilaciju koja može doprineti pojavi hipokapnijskog CSAHS[11]. Dnevna pospanost je karakteristična posledica poremećnog spavanja i jedno od objašnjenja polazi od disbalnsa biohumoralnih medijatora. Koncentracija citokina koji poseduju i somnogene osobine

(interleukina 1, „tumor necrosing“ faktora, interferona) je povećana kod bolesnika sa povećanom dnevnom pospanošću[12].

DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA DISANJA U SPAVANJU U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

Zlatni standard studija spavanja za potvrdu i diferenciranje poremećaja disanja u spavanju predstavlja kompletna **polisomnografija**. Sastoji iz: elektroencefalograma (EEG), elektrookulograma, elektromiograma sa elektrodama postavljenim submentalno, maske ili nazalne kanile preko kojih se registruje oronazalni protok vazduha; pulsno oksimetra; pletizmografskih senzora za merenje respiratornih napora grudnog koša i abdomena; eventualno ezofagealnog katetera ili balona kojim se meri indirektno intratorakalni pritisak i elektrokardiograma (EKG)[9].

Ova dijagnostička procedura je veoma složena, skupa i zato nedostupna većem broju klinika. Analiza podataka zahteva mnogo vremena, a posebno interpretacija hipnograma na osnovu EEG. To je navelo istraživače da osmisle sisteme bez EEG (**limitirane studije spavanja ili tzv. kardiorespiratorne poligrafe**). Svi ovi sistemi sadrže obavezno pulsni oksimetar; prate oronazalni protok vazduha (sve češće termistorom koji reaguje na promenu temperature izazvanu izdisanjem vazduha), registruju disajne pokrete, promene polažaja tela, (videokamerom, aktigrafom, elektrostatičkim krevetom); mikrofonom registruju nivo hrkanja; prate vreme prostiranja pulsno talasa što se koristi indirektno za procenu krvnog pritiska, a često i EKG[9].

Pošto Pa,CO₂ najbolje odražava alveolarnu ventilaciju nabolje bi bilo određivati i Pa,CO₂ noću. Transkutani sensori nisu dovoljno precizni i udobni za masovniju upotrebu. Nešto bolje je iskustvo sa merenjem pritiska CO₂ na kraju disanja[8,9]. Najjednostavnija i najjeftinija skrining procedura je pulsna oksimetrija sa značajnom senzitivnošću (87,4-97%) i nešto manjom specifičnošću (65-75%) koja bi trebalo da predstavlja prvi korak u dijagnostikovanju poremećaja disanja u spavanju[13].

Douglas preporučuje PSG kod HOBP bolesnika samo ako postoje simptomi OSAHS ili prisustvo hipoksemijskih komplikacija (cor pulmonale, policitemija) kod bolesnika sa Pa,O₂>8. 0kPa[14].

Posebnu grupu čine dijagnostičke procedure- upitnici, testovi kojima se procenjuje dnevna pospanost, a koja je od značaja za procenu radne sposobnosti ovih bolesnika[9].

TERAPIJA POREMEĆAJA DISANJA U SPAVANJU U HRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ BOLESTI PLUĆA

Lečenje poremećaja disanja u spavanju zavisi od toga koji sindrom prevladuje.

Mišljenja su podeljena o tretmanu izolovane hipoksemije u spavanju. Efekat **terapije kiseonikom** je različit u različitim studijama pa još nema preporuka za kontinuiranu terapiju O₂ bolesnika sa izolovanom hipoksemijom u toku spavanja ako ne zadovoljavaju uobičajene kriterijumu za terapiju O₂. Terapija O₂ često dovodi do povećanja, mada ne progresivnog Pa,CO₂ što je posledica smanjene stimulacije perifernih hemoreceptora. Određena poboljša-

nja su zabeležena i kod bolesnika sa kombinovanim SHVS i OSAHS. Terapija O₂ kod normokapnijskih bolesnika sa OSAHS ne smanjuje dnevnu pospanost iako može da redukuje ukupno vreme provedeno u apneji[8].

Bolesnici sa teškim oblikom HOBP ili sa udruženim SHVS mogu imati korist od od **neinvazivne ventilacije** sa pozitivnim pritiskom zahvaljući “odmaranju” inspiratorne muskulature i hemoreceptora[7].

Farmakološka stimulacija ventilacije je predviđena za bolesnike ako postoji realna mogućnost da ventilatorna pumpa odgovori povećanoj stimulaciji medikamentima kao što su: acetazolamid, doksapram, almitrin, amonium hlorid, teofilin, progesteron, protriptilin. Istovremeno treba izbegavati sedative, diuretike Henlijeve petlje, alkohol[7,8].

Kontinuirani pozitivan pritisak u disajnim putevima (CPAP)

Bolesnici sa SHVS, posebno udruženi sa OSAHS mogu da očekuju poboljšanje sa CPAP i to pod većim pritiskom. CPAP pokazuje najbolji efekat kod bolesnika sa OSAHS, jer se na ovaj način gornji disajni putevi održavaju prohodni u toku spavanja[2,7].

Takođe bolesnici sa OSAHS i hiperkapnijskom HOBP imaju korist od CPAP[7,8]

Hirurške korekcije gornjih disajnih puteva i oralne korektivne “proteze” predviđene su kod bolesnika sa težim oblikom OSAHS ako nema mogućnosti primene CPAP[2].

Složenost SRBD, a posebno značajna pridruženost u grupi bolesnika sa HOBP zahteva da se kod bolesnika sa HOBP rezistentnih na standardnu terapiju razmišlja i o eventualnim SRBD i u tom smislu preduzmu dijagnostički i terapijski postupci.

LITERATURA

1. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22:667-89.
2. Bassiri A., Guilleminault C. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. U: Kryger MH, Roth T., Dement WC. Principles and practice of sleep medicine, 3d ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000: 868- 78.
3. Brijker F., Elshout F., Heijdra Y. et al. Underestimation of nocturnal hypoxemia due to monitoring conditions in patients with COPD. *Chest* 2001;119: 1820-26.
4. Cherniack N. Apnea and periodic breathing during sleep. *N Engl J Med* 1999; 23:985-7.
5. White D. Central sleep apnea. U: Kryger MH, Roth T., Dement WC. Principles and practice of sleep medicine, 3d ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000: 827-39.
6. Guilleminault C., Stoohs A., Clerk M. et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781-87.
7. Folgering H. and Vos P. Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease. U: Mc Nicholas W. European Respiratory Monograph, Respiratory Disorders during Sleep. European Respiratory Society Journals, 1998:303-23.
8. De Backer W. S Central sleep apnoea. U: Mc Nicholas W. European Respiratory Monograph, Respiratory Disorders during Sleep. European Respiratory Society Journals, 1998:266-84.

9. Pepperell J., Davies J. Stradling J. Sleep studies for sleep apnoea. *Physiol Meas* 2002;23:39-74
10. Lorenzi-Filho G., Bradley D. Cardiac function in sleep apnea. U: Pack A.. *Sleep apnea Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, New York, Basel, Marcel Dekker, 2002:376-409.
11. Horner R. Arousal mechanisms and autonomic consequences U: Pack A. *Sleep apnea. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, New York, Basel, Marcel Dekker, 2002: 179-216.
12. Orp M. Cytokines and sleep promotion. A potential mechanism for disorders of excessive daytime sleepiness U: Pack A. *Sleep apnea Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*, New York, Basel, Marcel Dekker, 2002: 327-51.
13. Kendrick AH. Noninvasive blood gas measurements. I. Pulse oximetry. *The Journal for Respiratory Care Practitioners* 1998;6:15-35.
14. Douglas N. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1988 ;19:115-25.

PREOPERATIVNA PULMOLOŠKA PROCENA OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Vladimir Žugić

*Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd
Višegradska, 26, 11000 Beograd, Srbija*

PREOPERATIVE PULMONARY ASSESSMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Vladimir Žugić

*Institute for pulmonary diseases and tuberculosis, Clinical Center of Serbia;
N° 26, Višegradska str., 11000 Belgrade, Serbia*

SAŽETAK

Postoperativne pulmološke komplikacije su vrlo česte. Od faktora rizika koji doprinose njihovom nastanku najvažniji su anatomske mesto hirurške intervencije i prethodna plućna oboljenja, posebno HOBP.

Učestalost postoperativnih komplikacija najveća je kod torakohirurških i abdominalnih intervencija, dok je znatno manja kod drugih hirurških intervencija.

HOBP prestavlja značajan faktor rizika za nastanak ovih komplikacija, i zato je kod ovih bolesnika neophodno detaljno ispitivanje radi procene veličine rizika. Pored detaljne anamneze i fizičkog pregleda, testovi plućne funkcije su ključni za preoperativnu procenu. Bolesnici sa težim oblikom HOBP i/ili sa poremećajem gasne razmene ($FEV_1 < 0,8$ l i/ili $PaCO_2 > 6,1$ kPa) imaju visok rizik od perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Bolesnici sa blažim oblicima bolesti moraju imati detaljnu procenu plućne funkcije, uključujući perfuzioni scintigram pluća i kardiopulmonalne testove opterećenja.

Pored pulmološkog ispitivanja, kod svakog bolesnika je neophodno proceniti i dodatne faktore rizika za nastanak postoperativnih pulmoloških komplikacija, koji zavise od anatomske lokalizacije i tipa hirurške intervencije.

Ključne reči: hronična opstruktivna bolest pluća, HOBP, preoperativna procena

ABSTRACT

Postoperative pulmonary complications are very often, and in a large percent are responsible for perioperative and postoperative morbidity and mortality. The most important risk factors are anatomic site of surgery and pre-existed lung disease, especially COPD.

Thoracic and upper abdominal surgeries have the highest incidence of postoperative pulmonary complications, while their incidence is significantly lower after other surgical procedures.

COPD is main risk factor for developing these complications, and these patients should undergo detailed examination to establish risk quantity. Besides full history and thorough clinical examination, lung function tests play key role in preoperative risk assessment.

Patients with severe COPD with or without gas exchange disturbance ($FEV_1 < 0,8$ l and / or $PaCO_2 > 6,1$ kPa) have high risk of perioperative morbidity and mortality. Patients with moderate COPD should undergo complete lung function testing, including lung perfusion scan and cardio-respiratory exercise testing.

Besides complete lung examination, in every patient supplemental risk factors (dependent on anatomical site and planned surgical approach) should be assessed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, preoperative assessment

UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) jedan je od najčešćih uzroka oboljevanja i smrtnosti u svetu. Kod ovih bolesnika čest je i komorbiditet od strane kardiovaskularnog, respiratornog i drugih sistema, koji zahteva hiruršku intervenciju.

Na učestalost nastanka postoperativnih pulmoloških komplikacija utiču brojni faktori. Od posebnog je značaja anatomsko mesto hirurške intervencije, pri čemu učestalost postoperativnih pulmoloških komplikacija posle hirurških intervencija u grudnom košu ili gornjem abdomenu može biti i do 70%[1], dok je znatno niža kod drugih vrsta operacija. Hitne hirurške intervencije imaju znatno veći rizik od nastanka ovih komplikacija nego elektivne[2]. Dužina trajanja opšte anestezije takođe utiče na pojavu pulmoloških komplikacija[3]. Međutim, prethodno plućno oboljenje, posebno HOBP, je daleko najvažniji faktor rizika za nastanka ovih komplikacija[2,4,5].

Preoperativna pulmološka procena obolelih od HOBP ima za cilj identifikaciju bolesnika sa visokim rizikom od nastanka ovih komplikacija. Pri tome, najveća pažnja mora se obratiti na otkrivanje prethodno neprepoznatog, odnosno na procenu težine dokazanog plućnog oboljenja. Detaljni anamnestički podaci, kompletan fizikalni pregled, radiografija grudnog koša i testovi plućne funkcije su nezaobilazni činioci u preoperativnoj pulmološkoj proceni.

TORAKOHIRURŠKE INTERVENCIJE

Torakohirurške intervencije kod obolelih od HOBP nose veliki rizik od postoperativnih komplikacija. U velikoj većini slučajeva radi se o resekcionim procedurama sa posledičnim postoperativnim gubitkom funkcionalnog plućnog parenhima, a time i gubitkom dela plućne funkcije. Preoperativna procena mora identifikovati pacijente kod kojih su resekcione intervencije *a priori* kontraindikovane usled lošeg preoperativnog stanja respiratornog sistema, kao i pacijente kod kojih postoji visok rizik od pojave intraoperativnih i postoperativnih komplikacija.

Detaljna anamneza je presudna za dobru preoperativnu procenu. Najvažniji anamnestički podaci su o starosti pacijenta, prethodnom plućnom oboljenju, prisustvu težeg oboljenja kardiovaskularnog ili drugog sistema i pušenju. Detaljan fizički pregled i posteriorno-anteriorna (PA) radiografija grudnog koša pomažu u otkrivanju novog plućnog ili vanplućnog oboljenja i u detekciji pogoršanja postojećih plućnih oboljenja.

Testovi plućne funkcije su nezaobilazni u preoperativnoj proceni. U većini slučajeva ovi testovi služe za otkrivanje bolesnika kod kojih je torakohirurški zahvat privremeno ili trajno kontraindikovan, i za procenu stepena postoperativnog smanjenja funkcije pluća. U poslednje vreme ovi testovi služe i za postavljanje indikacija za hirurško smanjenje plućnih volumena, odnosno za procenu poboljšanja plućne funkcije posle ovih intervencija.

Resekcione torakohirurške procedure

Preoperativna pulmološka procena indikovana je kod svih bolesnika sa operabilnim karcinomom bronha. Karcinom bronha je u najvećem broju slučajeva povezan sa dugogodišnjim pušenjem, a samim tim i sa koegzistirajućom HOBP. Kod tih bolesnika

potrebno je proceniti da li je resekcija pluća izvodljiva, bez obzira na hiruršku operabilnost, kao i da li će postoperativna plućna funkcija zadovoljiti potrebe bolesnika. Testovi plućne funkcije su ključni za ovu procenu.

Spirometrijsko ispitivanje u kombinaciji sa bronhodilatatornim testom je i dalje najvažnije u preoperativnoj pulmološkoj proceni kod svih bolesnika koji se pripremaju za resekciju pluća.

Sve torakohirurške intervencije uzrokuju izraženo smanjenje vitalnog kapaciteta (VC) i, u nešto manjoj meri, funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC). Sam čin torakotomije uzrokuje prolazni pad VC koji se vraća na normalne vrednosti posle 3-6 meseci. Međutim, postoperativno smanjenje FRC i povećanje volumena zatvaranja (closing volume – CV), koji postoji u obolelih od HOBP, su najvažniji patofiziološki mehanizmi koji dovode do prevremenog zatvaranja disajnih puteva, atelektaze, pneumonija, poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije i respiratorne insuficijencije[6].

Spirometrija je osnovni test kojim se otkrivaju bolesnici sa visokim rizikom od nastanka postoperativnih plućnih komplikacija. Granične vrednosti kod kojih je postoperativni rizik prihvatljiv zavise od tipa planirane resekcije pluća. Pneumonektomija je najobimnija resekcija pluća i intervencija kod koje je učestalost postoperativnih komplikacija najveća. Smatra se da je donja granica niskog rizika preoperativna vrednost FEV_1 posle primene bronhodilatatora od 2,0 L[7,8]. Donju granicu prihvatljivog rizika predstavlja predviđeni postoperativni FEV_1 od 0,8 L[9], mada je operativna smrtnost pri toj vrednosti oko 15%[10]. Oboleli od HOBP sa vrednošću postbronhodilatatornog FEV_1 između 2,0 i 0,8 L imaju umeren rizik od nastanka postoperativnih komplikacija i kod njih je indikovana procena postoperativnog gubitka funkcionalnog plućnog parenhima.

Postoperativna plućna funkcija procenjuje se na osnovu preoperativne vrednosti FEV_1 (posle bronhodilatatora) i perfuzionog scintigrama pluća prema sledećoj formuli:

$$\text{Postoperativni } FEV_1 = \text{Preoperativni } FEV_1 * \% Q$$

gde je Q procenat perfuzije u plućima koji preostaje posle operacije.

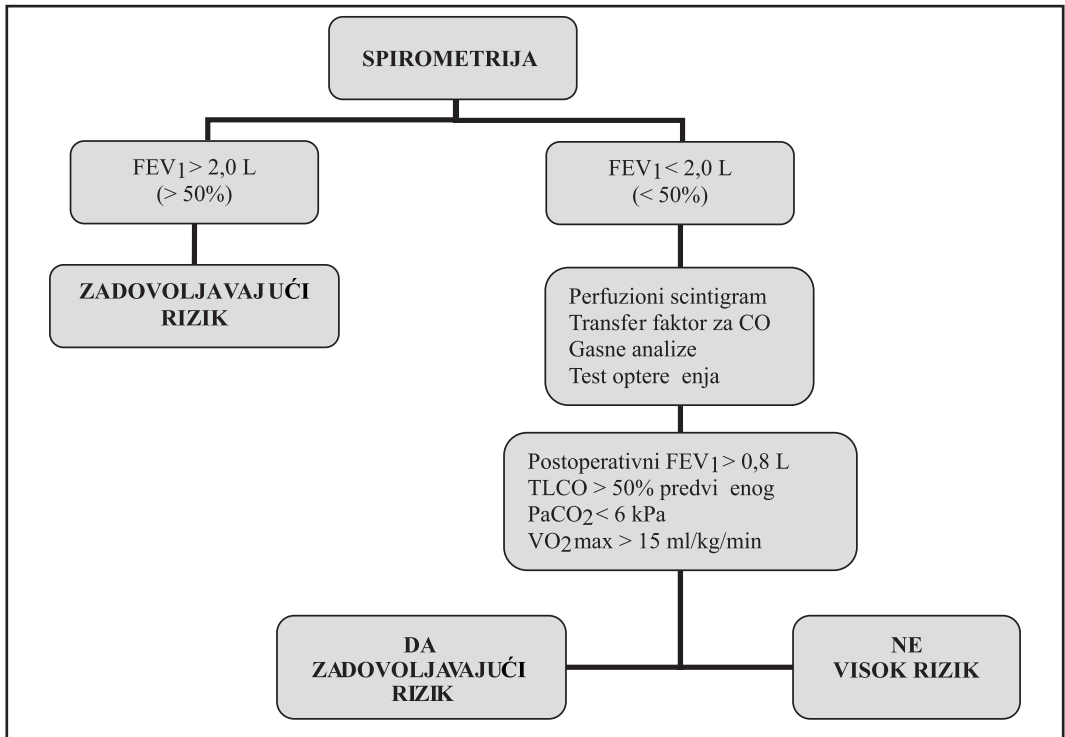
Transfer faktor pluća za ugljen-monoksid (TLco) posle pneumonektomije pada na 60-80% od bazalnih vrednosti, a koeficijent transfera (Kco) je često povišen. Određivanje TLco je indikovano kod težih oblika HOBP ($FEV_1 < 30\%$ predviđenog) i kod fibroznih promena u plućnom parenhimu. Preoperativni TLco manji od 50% predviđenog nosi visok rizik od nastanka postoperativnih pulmoloških komplikacija[11].

Gasne analize arterijske krvi indikovane su kod svih obolelih od HOBP čiji je postbronhodilatatorni FEV_1 manji od 50% predviđenog. Kod bolesnika sa hiperkapnijom ($Pa,CO_2 > 6.1$ kPa) postoji preveliki rizik za pneumonektomiju, jer je kod njih postoperativni mortalitet veoma visok[12,13].

Kardiopulmonalni testovi opterećenja indikovani su određenog broja bolesnika sa HOBP koji imaju granične vrednosti plućne funkcije koje dozvoljavaju pneumonektomiju. Najvažniji parametar koji se pri tome posmatra je maksimalna potrošnja kiseonika (VO_2

max). Vrednosti VO_{2max} veće od 15 ml/kg/min označavaju prihvatljiv postoperativni rizik[14].

Imajući u vidu ove činjenice, napravljen je praktični algoritam za preoperativnu procenu rizika kod bolesnika koji se planiraju za pneumonektomiju (slika 1.) [7,8,15].



Slika 1. Algoritam za procenu rizika kod planirane pneumonektomije

U slučaju da se planira lobektomija, predviđanje postoperativnog FEV_1 vrši na isti način kao kod planirane pneumonektomije. Predviđeni postoperativni FEV_1 veći od 1,5 L nosi mali rizik od nastanka postoperativnih pulmoloških komplikacija posle lobektomije[8]. Međutim, često se preceni ili potceni doprinos zahvaćenog lobusa ukupnoj plućnoj funkciji ako postoji poremećaj odnosa ventilacije i perfuzije, što je čest slučaj kod obolelih od HOBP. Zato je kod bolesnika sa graničnom plućnom funkcijom indikovano i ventilacioni plućni scintigram da bi se tačnije odredio stepen disproporcije ventilacije i perfuzije u plućima.

HIRURŠKO SMANJENJE PLUĆNIH VOLUMENA

Hirurško smanjenje plućnih volumena je relativno nova torakohirurška procedura koja se primenjuje kod obolelih od težih oblika HOBP[16]. Cilj ove intervencije je redukcija ekstremno uvećanih plućnih volumena. Smanjenjem hiperinflacije respiratorni mišići se dovode u povoljniji položaj, čime se smanjuje rad potreban za disanje i ekstremna dispneja kod ovih bolesnika. Osnovni kriterijumi za ovu hiruršku intervenciju su[17]:

- preoperativni postbronhodilatatorni FEV₁ < 35% od predviđenog,
- rezidualni volumen (RV) i FRC > 220% od predviđenog,
- totalni plućni kapacitet > 125% od predviđenog,
- heterogenost emfizema na kompjuterizovanoj tomografiji ili perfuzionom scintigramu pluća
- Pa,CO₂ < 7,5 kPa
- starost ispod 75 godina.

Kardiovaskularne hirurške intervencije

Učestalost postoperativnih pulmoloških komplikacija posle kardiohirurških intervencija je velika, posebno posle koronarnog “by-pass-a”. Najčešće pulmološke komplikacije su pneumonije, bronhospazam, atelektaze i respiratorni distres[18,19]. Etiologija ovih poremećaja je praktično ista kao kod plućnih resekcija. Dopunski faktori rizika su postoperativno smanjenje FRC usled sternotomije, starost bolesnika i korišćenje grafta unutrašnje mamalne arterije[20,21].

Dva nezavisna faktora koji utiču na povećanu učestalost postoperativnih pulmoloških komplikacija kod kardiohirurških intervencija su primena “topical slush-a” za zaštitu miokarda i trajanje kardiopulmonalnog “by-pass-a”. Primena “topical slush-a” dovodi do povećane incidence paralize levog n. phrenicus-a i kolapsa levog donjeg plućnog režnja[22]. Produženo trajanje “by-pass-a” tokom operacije uzrokuje postoperativni pad PaO₂ i povećanje alveolo-arterijalnog kiseoničnog gradijenta i plućnog šanta koji se vraćaju na bazalne vrednosti tek za 6 nedelja posle operacije[23].

Resekcija jednjaka

Postoperativne pulmološke komplikacije nastaju u 25-50% bolesnika posle resekcije jednjaka i 40-60% uzrok su postoperativnog mortaliteta[24]. Preoperativni faktori rizika i pulmološka procena isti su kao kod bolesnika kod kojih se planira resekcija pluća. Specifične intraoperativne i postoperativne faktore rizika čine: način operativnog pristupa, intraoperativni gubitak krvi i produžena postoperativna mehanička ventilacija[25].

ABDOMINALNE HIRURŠKE PROCEDURE

Učestalost postoperativnih pulmoloških komplikacija posle abdominalnih hirurških intervencija kreće se i do 30%. Brojni faktori utiču na pojavu ovih komplikacija, od kojih je najvažniji smanjenje FRC-a usled disfunkcije abdominalnih mišića, ležećeg položaja, i ascitesa. Disfunkcija dijafragme dodatno doprinosi smanjenju FRC-a[6]. Ove promene, posebno disfunkcija dijafragme znatno su češće kod intervencija u gornjem abdomenu, pa je i pojava pulmoloških komplikacija znatno češća nego kod intervencija u donjem delu abdomena.

Testovi plućne funkcije samo delimično doprinose predviđanju pojave postoperativnih pulmoloških komplikacija, pri čemu se koriste isti kriterijumi kao za plućne resekcije. Dodatni faktori koje treba uzeti u obzir kod abdominalnih intervencija su: starost i opšte stanje bolesnika, gojaznost, produženo bolničko lečenje i korišćenje nazogastričnih sondi.

ZAKLJUČAK

Postoperativne pulmološke komplikacije vrlo su česte i u visokom procentu su odgovorne za perioperativni i postoperativni mortalitet. Najčešće se javljaju posle torakohirurških i abdominalnih intervencija, dok je prilikom drugih hirurških intervencija njihova učestalost niska. Pored specifičnih faktora rizika, starost, opšte stanje bolesnika i prethodna plućna oboljenja, a posebno HOBP znatno utiču na pojavu ovih komplikacija.

Preoperativna plućna procena kod obolelih od HOBP ima za cilj prepoznavanje bolesnika koji imaju visok rizik od nastanka ovih komplikacija, pa čak i kod kojih je planirana hirurška intervencija privremeno ili trajno kontraindikovana. Detaljna anamneza, fizički pregled i ispitivanje plućne funkcije znatno poboljšavaju ovu procenu i pomažu u sprečavanju postoperativnih pulmoloških komplikacija. Korišćenje navedenih algoritama i preporuka je poželjno, ali je, pored toga, potrebno kod svakog bolesnika posebno odrediti dopunske faktore rizika.

LITERATURA

1. Wightman JA. A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1968; 55:85-91.
2. Wong DH, Weber EC, Schell MJ, et al. Factors associated with postoperative pulmonary complications in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Anesth Analg* 1995; 80:276-284.
3. Garibaldi RA, Britt MR, Coleman ML, et al. Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981; 70:677-680.
4. Tarhan S, Mottitt E, Sessler AD, et al. The risk of anesthesia and surgery in patients with chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Surgery* 1973; 74:720-726.
5. Gracey DR, Divertie MB, Didier EP. Preoperative pulmonary preparation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979; 76:123-129.
6. Ferguson ML: Preoperative assessment of pulmonary risk. *Chest* 1999; 115:58S-63S.
7. British Thoracic Society and Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain and Ireland Working Party: Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56:89-108.
8. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM: The Physiologic Evaluation of Patients with Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest* 2003; 123(Suppl):105S-114S.
9. Miller JI, Grossman GD, Hatcher CR. Pulmonary function test criteria for operability and pulmonary resection. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153:893-895.
10. Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton K. Indications for pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990; 112:763-761.
11. Ogilvie C, Harris LH, Meecham J, Ryder G. Ten years after pneumonectomy for carcinoma. *Br Med J* 1963; 1:1111-15.

12. Tisi GM. Preoperative identification and evaluation of the patient of lung disease. *Med Clin North Am* 1987; 71:399-412.
13. Zibrak JD, O'Donnell CR. Indications for preoperative pulmonary function testing. *Clin Chest Med* 1993; 14:227-236.
14. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1472-1480.
15. Wyser C, Stulz P, Soler M, et al. Prospective evaluation of an algorithm for the functional assessment of lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1450-1456.
16. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou An, et al. : Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:106-19.
17. Corris PA: Pre-operative evaluation for thoracic surgery. In Hughes JMB, Pride NB (eds.): *Lung Function Tests. Physiological Principles and Clinical Applications*. WB Saunders Co, London, 2001, 233-244.
18. Hammermeister KE, Burchfiel C, Johnson R, et al. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation* 1990; 82 (Suppl IV): 380-389.
19. Taggart DP, El-Fiky M, Carter R, et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1123-1128.
20. Shapira N, Zabatino SM, Ahmed S, et al. Determinants of pulmonary function in patients undergoing coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:268-273.
21. Berrizbeitia LD, Tessler S, Jacobowitz IJ, et al. Effect of sternotomy and coronary bypass surgery on postoperative pulmonary mechanics. *Chest* 1989; 96:873-876.
22. Efthimiou J, Butler J, Woodham C, et al. Diaphragm paralysis following cardiac surgery: role of phrenic nerve cold injury. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:1005-1008.
23. Taggart DP, El-Fiky M, Carter R, et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1123-1128.
24. Hennessy TPJ. Respiratory complications in oesophageal surgery. In: Peracchia A, Rosati R, Bonavina L, et al, eds. *Recent advances in diseases of the esophagus*. Milan, Italy: Monduzzi Editore, 1996; 533-535.
25. Ferguson MK, Martin TR, Reeder LB, et al. Mortality after esophagectomy: risk factor analysis. *World J Surg* 1997; 21:599-604.

PRIPREMLJENO IZ SMERNICA GLOBALNE INICIJATIVE ZA DIJAGNOSTIKOVANJE, LEČENJE I PREVENCIJU HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA (GOLD), OBNOVLJENO 2003. GODINE

Vesna Bošnjak-Petrović

*Institut za plućne bolesti i tuberkulozu, Klinički centar Srbije, Beograd
Višegradska 26, 11000 Beograd*

KOMPONENTA 3. ZBRINJAVANJE STABILNE HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Ključne tačke

- Opšti pristup zbrinjavanju stabilne HOBP treba da se karakteriše stepenastim povećanjem terapije, zavisno od težine bolesti.
- Zdravstvena edukacija bolesnika sa HOBP ima ulogu u poboljšanju veština i sposobnosti da se izbori s bolešću i zdravstvenim stanjem. Efikasna je u postizanju određenih ciljeva, uključujući prestanak pušenja (Dokaz A).
- Ni jedan od postojećih lekova za HOBP nije dokazano da može dugoročno da izmeni opadanje plućne funkcije što je obeležje ove bolesti (Dokaz A). Prema tome, farmakološka terapija u HOBP se koristiti za smanjivanje simptoma i / ili komplikacija.
- Bronhodilatacioni lekovi su osnov simptomatskog lečenja HOBP (Dokaz A). Oni se primenjuju po potrebi, ili redovno za prevenciju ili smanjivanje simptoma.
- Redovno lečenje dugodelujućim bronhodilatatorima je efikasnije i pogodnije nego lečenje kratkodelujućim bronhodilatatorima, ali je skuplje (Dokaz A).
- Dodatak inhalacionih kortikosteroida bronhodilatatorima je odgovarajući za obolele od HOBP sa simptomima i $FEV_1 < 50\%$ predviđenog (stadijum III: teška HOBP i stadijum IV: vrlo teška HOBP) i ponavljanih egzacerbacija (Dokaz A).
- Hronično lečenje sistemskim kortikosteroidima treba izbegavati zbog nepovoljnog odnosa rizik-korist (Dokaz A).
- Svim bolesnicima sa HOBP koristi program fizičkog vežbanja, koje poboljšava podnošenje napora i simptome dispnoje i zamora (Dokaz A).
- Pokazano je da dugotrajna primena kiseonika (> 15 sati dnevno) produžava preživljavanje bolesnika sa hroničnom respiratornom insuficijencijom (Dokaz A).

UVOD

Opšti pristup u zbrinjavanju stabilne HOBP treba da se karakteriše stepenastim povećanjem terapije, zavisno od težine bolesti. Strategija lečenja zasniva se na individualnoj proceni težine bolesti i odgovora na različite terapije. Težina bolesti se određuje prema težini simptoma i ograničenja protoka vazduha, kao i drugim faktorima, kao što su učestalost i

težina egzacerbacija, komplikacije, respiratorna insuficijencija, pridružene bolesti, poremećaji disanja u spavanju, itd.), i opšteg zdravstvenog stanja bolesnika i njegove spremnosti da prihvati predloženo lečenje, kulturoloških i lokalnih uslova, i dostupnosti lekova.

EDUKACIJA

Iako sama edukacija bolesnika ne poboljšava podnošenje napora ili plućnu funkciju, ona može da igra ulogu u poboljšavanju veština, sposobnosti da se izbori s bolešću i zdravstvenim stanjem. Pored toga, edukacija bolesnika je efikasna u ostvarivanju određenih specifičnih ciljeva, uključujući prestanak pušenja (Dokaz A), započinjanje razgovora i razumevanje uputstva i odluka o terminalnoj fazi bolesti (Dokaz B), i poboljšavanje reagovanja bolesnika u egzacerbaciji (Dokaz B).

Edukacija se odvija u mnogim okolnostima: konsultacije sa lekarom ili drugim zdravstvenim radnicima, kroz rad patronažne službe, i sveobuhvatnim programima respiratorne rehabilitacije. Treba je prilagoditi potrebama i okruženju svakog bolesnika; edukacija treba da je interaktivna, usmerena na poboljšanje kvaliteta života, jednostavna za praćenje, praktična i odgovarajuća intelektualnim i socijalnim mogućnostima bolesnika i osobama koje neгуju bolesnike. Najprikladnije teme za program edukacije treba da obuhvate: prestanak pušenja; osnovne informacije o HOBP i patofiziologiji bolesti; opšti pristup terapiji i posebne aspekte medicinskog zbrinjavanja; veštinu samolečenja; strategije za smanjivanje dispnoje; savet o tome kada tražiti pomoć; samolečenje i odlučivanje u toku pogoršanja; i dalja uputstva u vezi sa terminalnom fazom bolesti.

FARMAKOLOŠKO LEČENJE

Farmakološka terapija (tabela 1) se koristi za prevenciju i kontrolu simptoma, smanjivanje učestalosti i težine egzacerbacija, poboljšanje zdravstvenog stanja i poboljšanje podnošenja napora. Nijedan od postojećih lekova za HOBP nije dokazano da može dugoročno da

Stadijum	0: U riziku	I: Blaga	II: Sr. teška	III: Teška	IV: Vrlo teška
Karakteristike	<ul style="list-style-type: none"> • Hr. simptomi • Izloženost fakt. rizika • Normalna spirometrija 	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $FEV_1 \geq 80\%$ • Sa ili bez simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ • Sa ili bez simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ • Sa ili bez simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • $FEV_1/FVC < 70\%$ • $FEV_1 < 30\%$ • Respiratorna insuficijencija ili slabost desnog srca
Izbegavanje rizika; vakcinacija protiv gripa					
Dodati kratkododelujući bronhodilatator po potrebi					
Dodati redovno lečenje sa jednim ili više dugododeljućih bronhodilatatora i dodati rehabilitaciju					
Dodati inhalacione gliko-kortikoide ako se ponavljaju egzacerbacije					
Dugotrajno O₂ kod HRI, razmotriti hirurško lečenje					

Tabela 1. Terapija u svakom od stadijuma HOBP

izmeni opadanje plućne funkcije što je osnovno obeležje ove bolesti (Dokaz A). Međutim, to ne treba da obeshrabri korišćenje lekova za kontrolu simptoma.

Bronhodilatatori

Bronhodilatatori su osnovni lekovi za simptomatsko lečenje HOBP (Dokaz A) (tabela 2). Oni se daju bilo po potrebi za otklanjanje stalnih simptoma ili simptoma koji se pogoršavaju, ili redovno za sprečavanje ili smanjivanje simptoma. Odnos doza-odgovor, ako se kao ishod koristiti FEV₁, kod svih klasa bronhodilatatora je relativno ravan. Spredni efekti su farmakološki predvidljivi i zavise od doze. Neželjeni efekti su ređi i brže se povlače posle prestanka primene kada se bronhodilatatori daju inhalacionim, nego oralnim putem. Kada se lečenje sprovodi inhalacionim putem, veoma je važno efikasno dospevanje leka i ispravna tehnika inhalacije.

Tabela 2 –

Bronhodilatatori u stabilnoj HOBP
<ul style="list-style-type: none">● Bronhodilatatori su osnov lečenja simptoma u HOBP.● Prednost ima inhalacioni put primene.● Izbor između β_2-agonista, antiholinergika, teofilina ili kombinovane terapije zavisi od raspoloživosti i individualnog odgovora u pogledu ublažavanja simptoma i neželjenih efekata.● Bronhodilatatori se propisuju po potrebi, ili redovno za prevenciju i smanjivanje simptoma.● Pogodniji su dugodelujućim inhalacionim bronhodilatatori.● Kombinovanje bronhodilatatora može da poboljša njihovu efikasnost i smanji rizik od neželjenih efekata u poređenju sa povećanjem doze pojedinačnih bronhodilatatora.

Bronhodilatacioni lekovi koji se često koriste u lečenju HOBP su: β_2 -agonisti – kratkog i dugog delovanja, antiholinergici- kratkog i dugog delovanja i metilksantini- produženog i oralni oblici kratkog delovanja i za intravensku primenu, kao različite fiksne kombinacije ovih grupa lekova u jednom inhalatoru. Izbor zavisi od raspoloživosti lekova i odgovora bolesnika. Pokazano je da sve kategorije bronhodilatatora povećavaju kapacitet podnošenja napora u HOBP, ali ne dolazi do značajnih promena FEV₁ (Dokaz A). Redovno lečenje dugodelujućim bronhodilatatorima je efikasnije i pogodnije nego lečenje kratkododelujućim bronhodilatatorima, ali skuplje (Dokaz A). Redovna primena dugodelujućeg β_2 -agonista ili dugodelujućeg antiholinergika popravljaju zdravstveno stanje. Teofilin je efikasan u HOBP, ali zbog njegove moguće toksičnosti, inhalacioni bronhodilatatori imaju prednost kada su na raspolaganju. Sva ispitivanja koja su pokazala efikasnost teofilina u HOBP urađena su sa preparatima sporog oslobađanja.

Kombinovanje lekova različitih mehanizama i trajanja delovanja može da poveća stepen bronhodilatacije, uz ekvivalente ili manje neželjenih efekata. Kombinacija kratkododelujućeg β_2 -agonista i antiholinergičkog leka, dovodi do boljeg i dužeg poboljšanja FEV₁, nego svaki lek pojedinačno, i ne dovodi do tahifilaksije tokom 90 dana lečenja (Dokaz A).

Kombinacija β_2 -agonista, antiholinergika i /ili teofina može dodatno poboljšati plućnu funkciju i zdravstveno stanje. Povećanje broja lekova obično povećava cenu, a sličan efekat se postiže povišenjem doze jednog bronhodilatatora, kada sporedna dejstva ne ograničavaju njegovu primenu. Detaljna procena ovog pristupa nije obavljena.

Povišenje doze, bilo β_2 -agonista ili antiholinergika, naročito ako se daju putem nebulizatora, izaziva subjektivno poboljšanje u akutnim epizodama (Dokaz B). Nekim bolesnicima je potrebno redovno lečenje visokim dozama bronhodilatatora putem nebulizatora, naročito ako su tokom egzacerbacija osetili subjektivno poboljšanje od ovog načina lečenja. Za navedeni pristup nedostaju jasni naučni dokazi, ali jedna mogućnost je da se poboljšanje ispituje prema srednjem dnevnom vršnom ekspirijumskom protoku beleženom tokom dve nedelje kućnog lečenja, i ako nastane značajno poboljšanje, nastaviti terapiju nebulizacijom. Uopšte, terapija putem nebulizatora nije podesna za stabilnu fazu bolesti, osim ako se pokazala bolja od uobičajenih terapijskih doza.

Glikokortikosteroidi

Produženo lečenje inhalacionim glikokortikosteroidima ne menja dugoročno opadanje vrednosti FEV₁ u bolesnika sa HOBP. Međutim, prema podacima četiri velika ispitivanja dobijeni su podaci da je redovna primena inhalacionih glikokortikoida odgovarajuća za bolesnike sa simptomima HOBP sa FEV₁ < 50% predviđenog (stadium III: teška HOBP i stadium IV: vrlo teška HOBP i ponavljanim egzacerbacijama (naprimer, 3 u poslednje tri godine). Pokazano je da ovo lečenje smanjuje učestalost egzacerbacija i poboljšava zdravstveno stanje (Dokaz A). U tri od ovih ispitivanja glikokortikosteroidi u kombinaciji sa dugodelujućim β_2 -agonistom bili su efikasniji od pojedinačnih komponenti (Dokaz A). Odnos doza-odgovor i dugotrajna sigurnost inhalacionih glikokortikoida u HOBP nisu poznati.

Sadašnje smernice preporučuju probni test sa inhalacionim glikokortikoidima u trajanju od 6 nedelja do 3 meseca da bi se identifikovali bolesnici koji reaguju povoljno na dugotrajnu inhalacionu glikokortikoidnu terapiju. Mnoge postojeće smernice predlažu primenu kratke kure oralnim glikokortikoidima (dve nedelje) da bi se identifikovali bolesnici sa HOBP kojima bi koristilo dugotrajno lečenje oralnim ili inhalacionim glikokortikoidima. Prema nekim podacima, na osnovu kratke kure oralnim glikokortikoidima se slabo predviđa dugotrajn odgovor na inhalacione glikokortikode u HOBP.

Dugotrajno lečenje oralnim glikokortikoidima ne proporučuje se u HOBP (Dokaz A). Nema dokaza o dugotrajnom korisnom efektu ovog lečenja. Osim toga, sporedni efekat dugotrajnog lečenja sistemskim glikokortikoidima je steroidna miopatija, koja doprinosi mišićnoj slabosti, smanjivanju funkcionalnosti i respiratornoj insuficijenciji kod bolesnika sa odmaklom HOBP.

Druga farmakološka sredstva

Vaccine: Vakcina protiv gripa može da smanji teška pogoršanja i smrt u oko 50% bolesnika sa HOBP. Preporučuju se vaccine koje sadrže mrtve ili žive inaktivirane viruse i treba ih davati jednom (u jesen) ili dva puta (u jesen i zimu) svake godine (Dokaz A).

Primenjuje se pneumokokna vakcina koja sadrži 23 virulentna serotipa, ali nema dovoljno podataka da se podrži upotreba kod bolesnika sa HOBP (Dokaz B).

Terapija nadoknade alfa 1-antitripsina: Mladi bolesnici sa urođenim deficitom alfa 1-antitripsina i postojećim emfizemom mogu biti kandidati za terapiju nadoknade alfa 1-antitripsina. Međutim, ova terapija je veoma skupa, nije na raspolaganju u mnogim zemljama, i ne predlaže se bolesnicima sa HOBP koja nije u vezi sa deficitom alfa 1-antitripsina (Dokaz C).

Antibiotici: Primena antibiotika, osim za lečenje egzacerbacija HOBP izazvanih infekcijom i drugih bakterijskih infekcija, ne preporučuje se (Dokaz A),

Mukolitička sredstva (mukokinetici, mukoregulatori) (ambroksol, erdostein, karbocistein, jodirani glicerol): Iako nekim bolesnicima sa žilavim sputumom mogu da koriste mukolitička sredstva, izgleda da je opšta korist veoma mala. Zbog toga se, na osnovu sadašnjih podataka, ne može preporučiti široka primena ovih sredstava (Dokaz D).

Antioksidantna sredstva: Pokazano je da antioksidansi, posebno N-acetilcistein, smanjuju učestalost egzacerbacija i mogu imati ulogu u lečenju bolesnika sa ponavljanim pogoršanjima (Dokaz B). Međutim, pre nego što se preporuču njihova rutinska primena, treba da budu detaljno procenjeni rezultati ispitivanja koja su u toku.

Imunoregulatori (imunostimulatori, imunomodulatori): U studiji u kojoj je ispitivana primena imunostimulatora u HOBP pokazano je smanjenje težine (mada ne i učestalosti) egzacerbacija, ali ovi rezultati nisu ponovljeni. Zato, redovna upotreba ne može se preporučiti na osnovu sadašnjih podataka (Dokaz B).

Antitusici: Kašalj, iako ponekad mučan simptom u HOBP, ima važnu protektivnu ulogu. Prema tome, redovna primena antitusivnih lekova je kontraindikovana u stabilnoj HOBP (Dokaz D).

Vazodilatatori: Kod bolesnika u stabilnoj HOBP, inhalacija azot monoksida može pogoršati razmenu gasova zbog izmenjene hipoksičke regulacije ventilaciono-perfuzione ravnoteže i stoga je kontraindikovana.

Respiratorni stimulansi: Primena doksaprama, nespecifičnog, sigurnog respiratornog stimulansa, koji postoji u intrvenskom obliku, ne preporučuje se u stabilnoj HOBP (Dokaz D). Almitrin bismesilat se ne preporučuje za redovnu primenu kod bolesnika u stabilnoj HOBP (Dokaz B).

Narkotici: Narkotici su kontraindikovani u HOBP zbog njihovog depresivnog delovanja na respiraciju i mogućeg pogošanja hiperkapnije. Klinička ispitivanja ukazuju da primena morfina za smanjivanje dispnoje može imati teške neželjene efekte i njegova korist je ograničena na mali broj osetljivih osoba. Kodein i druge narkotičke analgetike treba, takođe izbegavati.

Ostalo: Nedokromil, inhibitori leukotriena i alternativne metode lečenja (na primer, biljni lekovi, akupunktura, homeopatija) nisu adekvatno ispitani u bolesnika sa HOBP, tako da se za sada ne mogu preporučiti.

Rehabilitacija

Osnovni ciljevi respiratorne rehabilitacije su smanjivanje simptoma, poboljšanje kvaliteta života, i povećanje fizičkog i emocionalnog učešća u svakodnevnom aktivnostima. Da bi se postigli ovi ciljevi, respiratorna rehabilitacija obuhvata niz neplućnih problema, uključujući gubitak kondicije za fizički napor, relativnu socijalnu izolaciju, promjenljivo raspoloženje (posebno depresija), gubitak mišića i telesne težine. Bolesnicima sa HOBP u svim stadijumima težine bolesti koriste programi fizičkog vežbanja, poboljšanjem podnošenja napora i simptoma dispnoje i zamora (Dokaz A). Najkraće trajanje efektivnog programa respiratorne rehabilitacije je dva meseca; što se program duže sprovodi, to su efektivniji rezultati (Dokaz B). Međutim, još uvek nema mogućnosti da se tokom vremena održe postignuti efekti. Korisni efekti su zabeleženi od rehabilitacionih programa sprovedenih u bolnici, ambulantno, ili u stanu bolesnika.

Bilo bi idealno da respiratorna rehabilitacija uključi više specijalnosti zdravstvene profesije. Obimni program respiratorne rehabilitacije uključuje fizičko vežbanje, savete o ishrani, i edukaciju. Za svakog učesnika u programu respiratorne rehabilitacije potrebna je početna procena i procena ishoda sprovedenog programa kako bi se kvantifikovali individualni rezultati, a cilj poboljšanja čine:

- Detaljna istorija bolesti i fizički pregled.
- Spirometrijsko ispitivanje pre i posle primene bronhodilatacionog leka.
- Procena fizičke sposobnosti.
- Procena stanja zdravlja i uticaj nedostatka vazduha.
- Ispitivanje snage inspiratornih i ekspiratornih mišića i snage mišića donjih ekstremiteta (npr. mišića kvadricepsa) kod bolesnika koji imaju gubitak mišićne mase (neoba-vezno).

Prva dva ispitivanja su značajna za određivanje podobnosti za ulazak u program i polaznog stanja, ali se ne koriste u proceni ishoda. Tri poslednja merenja su bazna i ishodna.

Terapija kiseonikom

Pokazano je da dugotrajna primena kiseonika (> 15 sati dnevno) produžava preživljavanje kod bolesnika sa hroničnom respiratornom insuficijencijom (Dokaz A). Ova terapija može takođe povoljno da utiče na hemodinamiku, hematološke karakteristike, fizičku sposobnost, plućnu mehaniku i mentalno stanje.

Dugotrajna terapija kiseonikom se obično uvodi u stadijumu IV:vrlo teška HOBP, kod bolesnika koji imaju:

- PaO₂ jednak ili manji od 7,3 kPa (55 mmHg) ili SaO₂ jednaku ili manju od 88%, sa ili bez hiperkapnije; ili
- PaO₂ između 7,3 kPa (55 mmHg) i 8 kPa (60 mmHg) ili SaO₂ od 89%, uz znake plućne hipertenzije, periferne edeme koji ukazuju na kongestivnu slabost srca, ili policitemiju (hematokrit > 55%).

Cilj dugotrajne terapije kiseonikom je povećanje bazne vrednosti PaO₂ na najmanje 8,0 kPa (60 mmHg) na nivou mora, i u mirovanju i/ili postizanje SaO₂ od najmanje 90%, što će zaštititi funkcije vitalnih organa obezbeđenjem adekvatnog dopremanja kiseonika.

Odluka o primeni dugotrajne terapije kiseonikom trebalo bi da bude zasnovana na vrednostima PaO₂ u budnom stanju. Propisivanje terapije kiseonikom uvek uključuje i izvor dodatnog kiseonika (gas ili tečni), način primene, dužinu korišćenja, protoke u mirovanju, tokom fizičkog napora, i u snu.

Ventilaciona podrška

Do danas nema uverljivih dokaza da mehanička ventilaciona podrška ima mesta u rutinskom lečenju stabilne HOBP.

Hirurško lečenje

Bulektomija: U pažljivo odabranih bolesnika ova procedura je efikasna u smanjivanju dispoje i poboljšanju plućne funkcije (Dokaz C). CT grudnog koša, analize gasova iz arterijske krvi, i detaljni testovi plućne funkcije su neophodni pre donošenja odluke da bolesnik ispunjava kriterijume za resekciju bula.

Hirurška redukcija plućnih volumena (Lung Volume Reduction Surgery – LVRS):

Premda ima više ohrabrujućih izveštaja (Dokaz C), LVRS još uvek predstavlja eksterimentalnu palijativnu hiruršku proceduru. U toku je više randomizovanih opsežnih studija koje ispituju efikasnost i cenu LVRS u odnosu na maksimalnu konvencionalnu terapiju. Prema do sada poznatim rezultatima ovih studija, široka primena LVRS se ne može preporučiti.

Transplantacija pluća: Pokazano je da transplantacija pluća poboljšava kvalitet života i funkcionalni kapacitet (Dokaz C) kod ogovarajuće odabranih bolesnika sa vrlo uznapredovalom HOBP. Kriterijumi za upućivanje na transplantaciju pluća podrazumevaju FEV₁ < 35% predviđene vrednosti, PaO₂ < 7,3 – 8,0 kPa (55-60 mmHg), PaCO₂ > 6,7 kPa (50 mmHg), i sekundarnu plućnu hipertenziju.

LITERATURA

1. Globalna strategija za dijagnostikovanje, lečenje i prevenciju hronične opstruktivne bolesti pluća: Izveštaj Radionice NHLBI/WHO, 2001.
2. www.goldcopd.com

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na disketi od 3. 5“ (inča) za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by Toxoplasma gondii (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders, 1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California, 1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 4, Broj 1
Februar 2004.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji