

- pregledni rad -

## LEČENJE AKUTNOG POGORŠANJA HRONIČNE OBSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Tanja PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, Elena JORDANOVA<sup>2</sup>, Dejan PAVLOVIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Služba pulomologije, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija, <sup>2</sup>Služba nefrologije, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija, <sup>3</sup>Ginekološko akušerska klinika Narodni Front, Beograd, Srbija

### Sažetak

Akutno pogoršanje hronične opstruktivne plućne bolesti (AECOPD) je kritičan događaj u prirodnom toku hronične obstruktivne bolesti (HOBP), koji dovodi do lošeg ishoda u odnosu na modalitete lečenja i doprinosi većoj i ranjoj stopi smrtnosti, padu plućne funkcije, smanjenju kvaliteta života kod pacijenata sa HOBP. Osim proaktivnih preventivnih mera namenjenih da spreče AECOPD-a, rani oporavak od teških AECOPD-a je važno pitanje u određivanju dugoročne prognoze pacijenata sa dijagnozom HOBP. Ažurirane smernice globalne inicijative za upravljanje i lečenje HOBP (GOLD) i nedavno objavljena klinička preporuka Američkog torakalnog udruženja/Evropskog respiratornog udruženja ističu važnost korištenja farmakološkog lečenja, uključujući bronhodilatatore, sistemske steroide i / ili antibiotike. Kao nefarmakološka strategija za borbu protiv efekata AECOPD-a, preporučuje se neinvazivna ventilacija (NIV) kao tretman izbora, jer se smatra da je ova terapija najefikasnija u smanjenju rizika za intubaciju kod pacijenata sa AECOPD-om sa akutnom respiratornom insuficijencijom.

### Ključne reči

**HOBP, Akutna egzacerbacija, lečenje**

### UVOD

Hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), karakteriše neutrofilno zapaljenje disajnih puteva i nepotpuno reverzibilno ograničenje protoka vazduha. Trenutno oko 5-10% odrasle populacije pati od HOBP širom sveta. HOBP je takođe četvrti vodeći uzrok smrti u svetu. Akutno pogoršanje HOBP-a (AECOPD) je događaj u prirodnom toku HOBP-a. Pogoršanje može uticati na normalan tok bolesti i ozbiljno smanjiti kvalitet života pacijenata. Negativno utiče na zdravstveni status, stopu hospitalizacije, napredovanje bolesti i stopu smrtnosti[1,2]. Pogoršanja HOBP-a su složeni događaji, koji su obično povezani sa povećanjem upale

disajnih puteva, povećanom produkcijom mukusa, povećanjem hiperinflacije i zarobljavanjem vazduha. Ove promene doprinose pojačanju dispneje koja je ključni simptom pogoršanja. Drugi simptomi uključuju promenu količine i kvaliteteta sputuma, zajedno sa povećanim kašljem i vizingom[3]. Kako su komorbiditeti česti kod pacijenata sa HOBP, egzacerbacije moraju biti klinički izdiferencirane od drugih događaja, kao što su akutni koronarni sindrom, pogoršanje kongestivne srčane slabosti, plućna embolija i pneumonija.

### CILJ

Upoznavanje lekara urgentne medicine sa najnovijim smernicama lečenja AECOPD-a.

## METODOLOGIJA

Pretraživanje dostupne baze podataka Pubmed i Medline ubacivanjem ključnih reči.

## REZULTATI

Prema definiciji globalne inicijative za vođenje i lečenje HOBP (GOLD) pogoršanja HOBP-a su definisana kao akutno pogoršanje respiratornih simptoma, koji zahtevaju dodatnu terapiju [1,2]. Egzacerbacije su klasifikovane kao:

- Blage (lečene samo sa kratkotrajnim bronhodilatatorima, SABA)
- Srednje (tretirane sa SABA plus antibiotici i / ili oralni kortikosteroidi) ili
- Teške (pacijent zahteva hospitalizaciju ili posete urgentnoj ambulanti). Teška pogoršanja takođe mogu biti povezana sa akutnom respiratornom insuficijencijom.

**Etiologija:** Egzacerbacije se uglavnom pokrenute respiratornim virusnim infekcijama, bakterijskim infekcijama i faktorima okruženja, kao što su zagađenje i temperatura okoline [6]. Najčešće izolovan virus je ljudski rinovirus (uzrok obične prehlade), koji se može otkriti do nedelju dana nakon pojave pogoršanja [6,9]. Kada su povezana sa virusnim infekcijama, pogoršanja su često ozbiljnija, traju duže i rezultiraju sa više hospitalizacija, što se vidi tokom zimskog perioda godine. Tokom pogoršanja broj eozinofila, povećava se zajedno sa neutrofilima i drugim zapaljenskim ćelijama [11-13].

**Prisustvo eozinofilije** sputuma povezano je sa podložnošću virusnoj infekciji [10]. Egzacerbacije mogu biti povezane sa povećanom produkcijom sputuma. Ukoliko je purulentan, onda je posledica povećanog prisustva bakterija u sputumu [3,9,10].

Postoje dokazi da se kod značajnog procenta pacijenata sa HOBP u disajnim putevima, plućnom tkivu i krvi nalazi povećan broj eozinofila. Pretpostavlja se, da pogoršanja povezana sa povećanjem produkcije sputuma, ili eozinofila u krvi, mogu imati bolji odgovor na terapiju sistemskim steroidima, ali je potrebno više prospektivnih studija koji bi potvrdili ovu hipotezu. Broj eozinofila u krvi bi mogao da bude biomarker rizika egzacerbacije, kod pacijenata sa istorijom pogoršanja, i može predvideti efekte inhalacije kortikosteroida (ICS) na prevenciju egzacerbacije [40,41].

**Kratkoročna izloženost finim česticama** (od 2.5  $\mu\text{m}$ ) je povezana sa povećanim brojem hospitalizacija, zbog akutne egzacerbacije i povećanjem mortaliteta HOBP [7,8]. Tokom egzacerbacije HOBP simptomi obično traju između 7 i 10 dana, ali neki događaji mogu trajati duže. Oporavak traje narednih 8 nedelja, međutim istraživanja su pokazala, da se u tih 8 nedelja 20% pacijenata ne oporavi, do nivoa stanja pre egzacerbacije [15]. Dokazano je da egzacerbacije HOBP doprinose progresiji bolesti, koja je veća što je oporavak od egzacerbacija sporiji. Kada jednom pacijent sa HOBP doživi pogoršanje, on se nalazi u riziku za sledeće pogoršanje [17,18]. Najjači prediktor pogoršanja, je sam broj pogoršanja koje je bolesnik imao u prethodnoj godini [17,39]. Neki pacijenti sa HOBP su naročito podložni čestim egzacerbacijama (definisani kao dva ili više pogoršanja godišnje), i oni imaju lošiji zdravstveni status, i veći morbiditet od pacijenata sa manje čestim egzacerbacijama [2]. Pacijenti sa visokim rizikom od čestih pogoršanja, mogu biti prepoznati u svim grupama težine bolesti. Percepcija dispnee je veća kod čestih

egzacerbatora nego retkih egzacerbatora [19]. Prepoznato je da ovi pacijenti formiraju umereno stabilan fenotip, mada su neke studije pokazale da značajan procenat pacijenata postaje frekventni egzacerbator posebno sa pogoršanjem FEV1[20].

**Značaj pogoršanja i prisustvo simptoma** su prepoznate kao ključne stavke u toku i lečnju HOBP, pa je i aktuelna revizija GOLD-a koncipirala težinu bolesnika sa HOBP i aktuelni princip lečenja prema njima.

Ostali faktori koji su povezani sa povećanim rizikom od akutnih egzacerbacija i/ili ozbiljnosti egzacerbacija, uključuju:

1. povećanje odnosa plućne arterije prema dimenziji preseka aorte (tj. odnos  $> 1$ ) [21],
2. veći procenat emfizema ili debljina zida vazdušnog puta merenih CT pregledom toraksa [22],
3. prisustvom hroničnog bronhitisa [23,24].

Mnoga pogoršanja se ne prijavljaju zdravstvenim radnicima, a ovi događaji, iako često kratko traju, imaju značajan uticaj na zdravstveni status [4,5]. Zato je jako bitno da pacijenti sa HOBP-om, dobiju edukaciju o značaju razumevanja simptoma pogoršanja, i potrebi da zatraže stručnu pomoć. Ciljevi lečenja pogoršanja HOBP-a, su da se smanji negativan uticaj trenutnog pogoršanja, i preveniraju buduća pogoršanja [25]. U zavisnosti od težine pogoršanja i/ili težine osnovne bolesti, pogoršanje se može tretirati u ambulantnim ili bolničkim uslovima. Više od 80% egzacerbacija se tretira ambulantnim putem sa farmakološkom terapijom, uključujući bronhodilatatore, kortikosteroide i antibiotike [15,23,24]. Kada se pacijenti sa pogoršanjem HOBP-a jave lekaru (hitna pomoc ili ambulante za hitne slučajeve), treba im obezbediti dodatni kiseonik i

podvrgnuti ih proceni težine pogoršanja. Ako postoji povećan disajni rad, ili je poremećena razmene gasava, potrebno je razmotriti neinvazivnu ventilaciju, prijem u jedinicu respiratorne ili intenzivne nege u bolnici, u suprotnom, pacijent se može tretirati u kućnim uslovima ili prijemnim ambulantama.

### **Indikacije za procenu potrebe hospitalizacije tokom pogoršanja su sledeće:**

1. teški simptomi kao što je naglo pogoršanje dispneje, visoka frekvencija disanja, smanjena zasićenost kiseonikom, konfuzija, pospanost
2. akutna respiratorna insuficijencija (ARI)
3. promena u fizikalnom nalazu (npr. de novo cijanoza, periferni edemi)
4. izostanak odgovora na inicijalno započet tretman pogoršanja

5. prisustvo ozbiljnih komorbiditeta (srčano popuštanje, de novo poremećaji ritma, itd..)

6. nemogućnost lečenja u kućnim uslovima  
Klinička prezentacija pogoršanja HOBP je heterogena, pa se preporučuje da procena težine pogoršanja kod hospitalizovanih bolesnika, treba da bude zasnovana na kliničkim znacima pacijenta i preporučuje se sledeća klasifikacija:

1. Pogoršanje bez akutne respiratorne insuficijencije: - broj respiracija : 20-30 udisaja u minuti; bez upotrebe pomoćne respiratorne muskulature; nema promena u mentalnom statusu; hipoksemija se poboljšava pomoću dodatnog kiseonika datog preko Venturi maske 28-35% FiO<sub>2</sub>; bez povećanja PaCO<sub>2</sub>.
2. Pogoršanja sa akutnom respiratornom insuficijencijom - koja vitalno ne ugrožava bolesnika: broj respiracija:> 30 udisaja u minuti; upotreba pomoćne disajne muskulature; nema promene u mentalnom

statusu; hipoksemija se poboljšava dodatnim kiseonikom preko Venturi maske 25-30% FiO<sub>2</sub>; hiperkapnija tj. PaCO<sub>2</sub> je povećana u poređenju sa baznim vrednostima ili povišena 50-60 mmHg.

3. Pogoršanje sa akutnom respiratornom insuficijencijom - koja vitalno ugrožava bolesnika broj respiracija: > 30 udisaja/minuti; upotreba pomoćne disajne muskulature; akutne promene u mentalnom statusu; hipoksemija nije poboljšana pomoću dodatnog kiseonika preko Venturi maske ili zahteva FiO<sub>2</sub>> 40%; hiperkapnija tj. PaCO<sub>2</sub> je povećana u poređenju sa osnovnom ili povišenom > 60 mmHg ili uz prisustvo acidoze pH <7,25.

### **Lečenje AECOPD-a se najčešće bazira na sledećim grupama lekova:**

#### **1. BETA-AGONISTI - ANTIHOLINERGICI**

Terapija sa inhaliranim beta-agonistom sa kratkim dejstvom (SABA), sa ili bez muskarinskih antagonista kratkog delovanja (SAMA), i dalje predstavlja glavnu ulogu u terapiji AECOPD-a. Nema dokaza da je kombinovana terapija SABA/SAMA superiornija od monoterapija u AE COPD. Međutim pokazalo se, da je kombinacija albuterola i ipratropiuma superiornija u odnosu na bilo koji agens kod stabilnih bolesnika sa HOBP-om, što ukazuje na to da se sličan efekat može videti kod pacijenata sa AECOPD-om [8]. Ne preporučuje se upotreba dugotrajnih bronhodilatatora u akutnoj fazi pogoršanja [1].

Optimalna metoda isporuke bronhodilatatora obimno je proučavana, ali meta-analize nisu pokazale nikakve konzistentne razlike, između inhalatora sa doziranim dozama (MDIs) i nebulizatora [9,10]. Nedavni

sistemski pregled Cochrane-a analizirao je 8 studija koje su upoređivale efikasnost MDI-a sa nebulizatorom, i nije nađeno dovoljno dokaza koji bi dali prednost jednom metodu isporuke, u odnosu na drugi [10]. Upotreba nebulizovanih bronhodilatatora može biti poželjna, kod pacijenti sa teškim stepenom HOBP-a, jer oni mogu imati problema sa upotrebom MDI uređaja. Međutim, faktori kao što su troškovi, potreba za brzom isporukom, dostupnost osoblja mogu biti u korist upotrebe MDI-a u određenim okolnostima. Mnogi AECOPD pacijenti koji su primljeni u jedinicu intenzivne nege (JIN) zahtevaju mehaničku ventilaciju i terapiju bronhodilatatorima. U ovom okruženju se mogu koristiti metode isporuke MDI ili nebulizera; međutim, neki MDI uređaji možda nisu kompatibilni sa svim respiratorima [10]. Zbog turbulentnog vazdušnog strujanja stvorenog mehaničkom ventilacijom, primećeno je da je isporuka lekova u distalnim disajnim putevima samo 2,9% od isporučene doze, u poređenju sa 11,9% u odsustvu ventilacije [11].

#### **2. KORTIKOSTEROIDI**

Pokazano je da je upotreba kortikosteroida u AECOPD značajno poboljšava funkciju pluća (FEV<sub>1</sub>), smanjuje neuspeh lečenja, i skraćuje boravak u bolnici, ali ne utiče na smanjenje stope smrtnosti [13]. Zbog potencijalno ozbiljnih neželjenih događaja, kao što je hiperglikemija, treba koristiti najnižu efikasnu dozu i najkraće vreme trajanja terapije. GOLD smernice trenutno preporučuju terapiju prednizona 40 mg dnevno, oralnim putem tokom 5 dana za AECOPD, ali se smernice ne razlikuju između ambulantnih, bolničkih i JIN [1]. Studije koje upoređuju različite doze glukokortikoida, kod bolesnika AECOPD-a

su dosledno pokazale da niže doze (20-80 mg dnevno) ekvivalenta prednizona, imaju jednaku efikasnost, i uzrokuju manje neželjene efekte od većih doza [14,15]. Slično tome, studije koje procenjuju trajanje glukokortikoidnog tretmana u bolničkim uslovima, potvrđuju da kraće trajanje terapije (kraće od 5 dana), ima jednaku efikasnost u poređenju sa dužim trajanjem terapije [16,17]. Studije koje procenjuju optimalnu terapiju u AECOPD-u ukazuje na to da je oralni put unosa podjednako efikasan kao intravenozni put, a nedavni dokazi ukazuju na to da nebulizovani glukokortikoidi, mogu imati efikasnost sličnu onoj kod oralnih glukokortikoida [18,19]. Smernice GOLD preporučuju nebulizovani budezonid, kao alternativu oralnim kortikosteroidima za tretman AECOPD [1]. Dokaz o upotrebi glukokortikoida u ICU je ograničen, jer većina studija isključuje ove pacijente.

### 3. ANTIBIOTICI

Upotreba antibiotika u AECOPD-u je kontroverzna; međutim, neki podaci ukazuju na dobrobit kod pacijenata koji su primljeni u JIN [4,21]. Prema smernicama GOLD-a, antibiotici se preporučuju za pacijente koji pokazuju karakteristične simptome infekcije. Ukratko, antibiotike treba dati pacijentima sa egzacerbacijama HOBP, koji imaju:

1. tri kardinalna simptoma (povećanje dispneja, zapremine sputuma i purulentan sputum),
2. ako imaju dva od tri kardinalna simptoma, ali je povećana purulentnost sputuma jedan od ta dva; ili
3. zahtevaju mehaničku ventilaciju (invazivnu ili neinvazivnu) [3,6].

Preporučena dužina terapije za antibiotike je 5-7 dana [64]. Izbor antibiotika treba da

bude zasnovan prema lokalnoj rezistenciji. Obično početni empirijski tretman je aminopenicilin sa klavulanskom kiselinom, makrolidom ili tetraciklinom. Uobičajeni bakterijski patogeni u AECOPD su Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae i Staphylococcus aureus [1]. Ako pacijent ima česte egzacerbacije, ili višestruko pogoršanje koje zahteva mehaničku ventilaciju, pokrivanje antibiotika treba proširiti na gram-negativne i rezistentne bakterije. Primenom antibiotske terapije kod pacijenata primljenih u JIN, znatno su smanjeni smrtnost u bolnici, neuspeh lečenja, vreme mehaničke ventilacije i dužina boravka u bolnici [21]. Isto, nije dokazano kod pacijenata koji su ambulantno lečeni, ili su hospitalizovani ali nisu kritično oboleli. Antibiotsku terapiju treba započeti samo kod pacijenata koji ispunjavaju kriterijume kako bi se smanjio rizik od razvoja rezistentnosti antibiotika [1,21]. Antibiotska terapija treba da bude deeskalaciona po dobijanju kulture sputuma.

Nekoliko biomarkera infekcije disajnih puteva su ispitivana kod pogoršanja COPD-a. Studije C-reaktivnog proteina (CRP) su prijavile kontradiktorne nalaze. Pokazano je da je CRP povišen u bakterijskim i virusnim infekcijama, pa se njegova upotreba kao markera u ovom stanju ne preporučuje [36,37]. Drugi proučavan biomarker je prokalcitonin. Prokalcitonin je biomarker koji se može koristiti za donošenje odluke o uvođenju antibiotske terapije u AECOPD-u. Specifičan je za bakterijske infekcije, tako da upotreba ovog testa može sprečiti prekomernu upotrebu antibiotika i nastanak rezistentnih patogena [58], ali ovaj test je skup, i često nije dostupan.

#### 4. DERIVATI TEOFILINA

Intravenozni metilksantini (teofilin ili aminophilline) se ne preporučuju za primenu kod ovih pacijenata zbog značajnih neželjenih efekata [34,35].

#### 5. TERAPIJA KISONIKOM

Terapija kisonikom je ključna komponenta bolničkog lečenja egzacerbacija. Dodatni kiseonik treba titrirati, kako bi se poboljšala hipoksemija pacijenta, sa ciljem postizanja zasićenja kisonikom od 88 do 92% [72]. Kada se započne kiseonična terapija, često se moraju proveravati gasovi u krvi, kako bi se osigurala zadovoljavajuća oksigenacija, bez zadržavanja ugljen-dioksida i / ili pogoršanja acidoze. Nedavna studija, pokazala je da su gasne analize venskog uzorka krvi za procenu nivoa bikarbonata i pH u korelaciji sa arterijskim [42]. Venturi maske, (uređaji sa visokim protokom) nude precizne i kontrolisane isporuke kiseonika, više nego nazalni nastavci [34]. Kod pacijenata sa akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom, terapija kiseonikom visokog protoka pomoću nazalne kanile (HFNC) može biti alternativa standardnoj terapiji kiseonikom ili neinvazivnoj ventilaciji pozitivnim pritiskom. Neke studije su pokazale da HFNC može smanjiti potrebu za intubacijom, ili mortalitet kod pacijenata sa akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom (ARI) [43].

Kod bolesnika sa akutnom globalnom (hipoksemično/hiperkarbično) respiratornom insuficijencijom u pogoršanju HOBP, ventilaciona podrška može da se obezbedi ili neinvazivnom (maska za nos ili masku lica) ili invazivnom (oro-trahealna cev ili traheostomija) ventilacijom

#### NEINVAZIVNA

#### MEHANIČKA

#### VENTILACIJA

Korišćenje neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) je poželjno pre invazivne ventilacije, kao početni način ventilacije za lečenje akutne respiratorne insuficijencije kod hospitalizovanih pacijenata zbog akutne egzacerbacije HOBP. U randomiziranim studijama, dokazana je uspešnost NIV od 80-85% [44-51]. Pokazano je da NIV poboljšava hipoksemiju i akutnu respiratornu acidozu, tj. NIV povećava pH i smanjuje PaCO<sub>2</sub>. NIV smanjuje frekvencu disanja, napor respiratorne muskulature i težinu dispneje, komplikacije kao što su pneumonije udružene sa respiratornom podrškom, i dužinu boravka u bolnici. Što je još važnije, stopa smrtnosti i potreba za intubacijom se smanjuje sa ovom intervencijom [44,49,51].

Indikacije za NIV 40 su:

1. respiratorna acidoza pCO<sub>2</sub> > 6.0 kPa ili 45 mmHg i arterijski pH < 7.35
2. teška dispnea sa kliničkim znacima, koji upućuju na zamor respiratorne muskulature, povećan mišićni rad pri disanju, (upotreba pomoćne respiratorne muskulature, paradoksalni pokreti abdomena i uvlačenje interkostalnih prostora)
3. perzistentna hipoksemija uprkos suplementnoj oksigenoterapiji.

#### INVAZIVNA

#### MEHANIČKA

#### VENTILACIJA

Vremenom stečeno iskustvo sa generalizovanom kliničkom upotrebom NIV-a u HOBP, dovelo je do eliminacije invazivne mehaničke ventilacije, kao prve linija lečenja akutne respiratorne insuficijencije, kod hospitalizovanih bolesnika zbog pogoršanja HOBP [85]. Dokazano je da kod pacijenata kod kojih se

ne sprovodi neinvazivna ventilacija kao početna terapija, i započene invazivna ventilacija, morbiditet, dužina bolničkog lečenja i mortalitet su veći [80]. Najveća opasnost je rizik od pneumonija udruženih sa respiratornom potporom, barotrauma i volutrauma, kao i rizik od traheostomije i posledično produžene ventilacije.

Indikacije za pokretanje invazivne mehaničke ventilacije [40] su netolerisanje NIV-a ili neuspeh NIV-a:

1. stanje nakon kardioulmonalnog aresta
2. pomućeno stanje svesti, agitiranost, koja ne može adekvatno da se kontroliše sedativima
3. masivna aspiracija ili uporna nauzeja
4. stalna nemogućnost uklanjanja respiratornog sekreta
5. teška hemodinamska nestabilnost koja nema odgovor na volumnu podršku i vazoaktivne lekove
6. teška ventrikularna i supraventrikularna aritmija
7. životno ugrožavajuća hipoksemija kod bolesnika koji ne mogu da tolerišu NIV

#### DODATNA TERAPIJA

U zavisnosti od kliničke procene potreba pacijenta, odgovarajućeg balansa tečnosti, treba razmotriti upotrebu diuretika kada su klinički indikovani, antikoagulantne terapije, lečenje komorbiditeta i nutricionere potrebe. Obzirom na to da su pacijenti, hospitalizovani zbog pogoršanja HOBP-a, u većem riziku od nastanka tromboze dubokih vena, potrebno je sprovesti profilaktičke mere za prevenciju nastanka tromboembolije [40].

#### PREVENCIJA

Prestanak pušenja može smanjiti rizik od pogoršanja HOBP za čak 22%, i treba na njemu insistirati kod svih pacijenata sa rizikom za AECOPD [23]. Značajno smanjenje rizika se može pojaviti tek 5 godina nakon prestanka pušenja. Upotreba azitromicina za prevenciju AECOPD-a i dalje je kontroverzna. Istorijski korišćeni zbog imunomodulatornih i antimikrobnih efekata kod cistične fibroze, ovi lekovi po rezultatima nekih studija mogu smanjiti broj i učestalost egzacerbacija HOBP [24]. Iako su korisni za prevenciju AECOPD-a, mora se voditi računa o potencijalno smrtonosnim kardiovaskularnim događajima, mogućoj pojavi otpornosti na makrolide, oštećenju sluha [25,26]. Odluke o uvođenju dugotrajne terapije azitromicinom, trebalo bi donositi na osnovu specifičnog fenotipa pacijenta, uzimajući u obzir rizike i koristi.

#### PULMONALNA REHABILITACIJA

Pacijentima koji imaju doživljaj kratakog daha tokom hoda ili određenih aktivnosti treba savetovati pulmonalnu rehabilitaciju. Prosečna dužina programa rehabilitacije je 4 do 10 nedelja. Treba je pokrenutu u periodu nakon 4 nedelje po otpustu. Rehabilitaciona struktura podrazumeva obuke vežbi, savetovališta za ishranu, strategije za prestanak pušenja i edukacija o ukupnom zdravlju i lekovima. Ciljevi rehabilitacije uključuju smanjenje simptoma, poboljšanje kvaliteta života i poboljšanje sposobnosti za obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Klinička ispitivanja pokazala su da programi za rehabilitaciju pluća mogu povećati vreme izdržljivosti, maksimalno opterećenje i potrošnju kiseonika, produžuju vreme preživljavanja i smanjuju mortalitet [1].

#### VAKCINACIJA

Vakcinacija protiv sezonskog gripa i pneumokoknom vakcinom su važne da bi se izbegle ozbiljne komplikacije i hospitalizacije zbog pogoršanja. Pacijenti starije dobi 65 i više godina, se podstiču da dobiju i pneumokoknu konjugatnu vakcinu (PCV13) i pneumokoknu polisaharidnu vakcinu (PPSV23). Pacijenti mlađi od 65 godina sa FEV1 ispod 40% takođe su podstaknuti da dobiju PPSV23, jer se pokazalo da smanjuje incidencu pneumonije stečene u zajednici, u ovoj populaciji. U poslednjim preporukama se savetuju da pacijenti dobiju TDap vakcinu i zoster vakcinu [27].

#### PROGNOZA

Dugotrajna prognoza nakon hospitalizacije zbog pogoršanja HOBP je loša, sa petogodišnjom smrtnošću od oko 50% [27]. Faktori nezavisno povezani sa lošim ishodom uključuju stariju životnu dob, niži indeks telesne mase, prisustvo komorbiditeta (npr. kardiovaskularne bolesti ili rak pluća), prethodne hospitalizacije zbog egzacerbacije HOBP i potrebu za dugotrajnom terapijom kiseonikom [28-30].

Pacijenti koje karakteriše veća prevalenca i težina respiratornih simptoma, slabiji kvalitet života, lošija funkcija pluća, niži kapacitet vežbanja, niža gustina parenhima pluća i zadebljali bronhijalni zidovi verifikovani CT pregledom, su takođe sa povećanim rizikom za smrtni ishod nakon akutnog pogoršanja HOBP-a [31]. Nedavno ažurirani Cochrane pregled je zaključio da korišćenje akcionih planova za pogoršanje HOBP, smanjuje broj hospitalizacija. Takve obrazovne intervencije su takođe utvrdile da je povećavan tretman egzacerbacija HOBP sa kortikosteroidima i antibiotikom u ambulantnim uslovima [32].

#### ZAKLJUČAK

Pogoršanja HOBP su povezana sa značajnim negativnim uticajem na plućnu funkciju, kvalitet života, morbiditet i mortalitet i povećanje troškova zdravstvene zaštite. Sprečavanje pogoršanja HOBPa treba da bude ključna komponenta, sa naglaskom na preventivnim farmakološkim i nefarmakološkim strategijama za smanjenje ili sprečavanje pogoršanja HOBP. Farmakološka terapija pogoršanja je bronhodilatatorna terapija kratkodelujućim beta agonistima ili muskarinskim antagonistima koji se apliciraju preko MDI ili nebulizatora. Terapija kortikosteroidima u dozi od 20-80mg dnevno ekvivalent metroprednizolona se sprovodi u trajanju od 5 dana, oralnim ili intravenskim putem. Antibiotiku terapiju, ukoliko ima znakova bakterijske infekcije, sprovoditi u trajanju od 5-10 dana pri čemu se u odabiru antibiotika treba voditi lokalnim obrascima osetljivosti patogena. Teofilinski preparati se ne preporučuju u terapiji AECOPD. Kao glavna nefarmakološka strategija za borbu protiv efekata AECOPD-a, preporučuje se neinvazivna ventilacija (NIV) kao tretman izbora.

#### LITERATURA

1. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; **370**(9589): 786-96.
2. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**(5 Pt 1): 1418-22.
3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of



- chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**(2): 196-204.
4. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; **169**(12): 1298-303.
5. Vijayasaritha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; **133**(1): 34-41.
6. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; **26**(6): 1138-80.
7. Li MH, Fan LC, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016; **149**(2): 447-58.
8. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; **72**(9): 788-95.
9. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; **58**(1): 73-80.
10. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; **173**(10): 1114-21.
11. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **184**(6): 662-71.
12. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; **18**(11): 1264-8.
13. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *The Lancet Respiratory medicine* 2015; **3**(8): e26.
14. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(1): 48-55.
15. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**(5): 1608-13.
16. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **192**(8): 943-50.
17. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1128-38.
18. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; **179**(5): 369-74.
19. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; **72**(2): 117-21.
20. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in

exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; **14**: 79.

21. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; **367**(10): 913-21.

22. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; **261**(1): 274-82.

23. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; **140**(3): 626-33.

24. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; **135**(4): 975-82.

25. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; **4**(1): 101-24.

26. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; **29**(6): 1224-38.

27. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; **37**(3): 508-15.

28. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; **42**(4): 946-55.

29. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the*

*American Thoracic Society* 2013; **10**(2): 81-9.

30. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(28): e4225.

31. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; **66**(7): 585-90.

32. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **12**: Cd005074.

33. Celli BR, MacNee W, ATS ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23**(6): 932-46.

34. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; **327**(7416): 643.

35. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; **60**(9): 713-7.

36. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; **45**(1): 76-86.

37. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of the medical sciences* 2013; **345**(3): 190-4.
38. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; **363**(9409): 600-7.
39. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; **18**(6): 503-12.
40. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; **141**((2 Suppl)): e195S-226S.
41. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c5462.
42. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; **71**(3): 210-5.
43. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of translational medicine* 2017; **5**(14): 297.
44. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; **333**(13): 817-22.
45. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; **326**(7382): 185.
46. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; **120**(9): 760-70.
47. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(2): 152-9.
48. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; **116**(2): 521-34.
49. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; **341**(8860): 1555-7.
50. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation

in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **151**(6): 1799-806.

51. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; **355**(9219): 1931-5.

52. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure

of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; **28**(12):1701-7.

**Adresa autora / Corresponding address**

**Tanja Pavlović Služba pulomologije,  
Klinika za internu medicinu, Kliničko  
bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija  
email:tanjap2002@yahoo.com**

- review article -

## **MANAGEMENT ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

*Tanja PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, Elena JORDANOVA<sup>2</sup>, Dejan PAVLOVIĆ<sup>3</sup>*

*University hospital center Zemun, internal medicine department, section of pulmonology*

### **Abstract**

Acute exacerbation(s) of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) tend to be critical and debilitating events leading to poorer outcomes in relation to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment modalities, and contribute to a higher and earlier mortality rate in COPD patients. Besides pro-active preventative measures intended to obviate acquisition of AECOPD, early recovery from severe AECOPD is an important issue in determining the long-term prognosis of patients diagnosed with COPD. Updated GOLD guidelines and recently published American Thoracic Society/European Respiratory Society clinical recommendations emphasize the importance of use of pharmacologic treatment including bronchodilators, systemic steroids and/or antibiotics. As a non-pharmacologic strategy to combat the effects of AECOPD, noninvasive ventilation (NIV) is recommended as the treatment of choice as this therapy is thought to be most effective in reducing intubation risk in patients diagnosed with AECOPD with acute respiratory failure.

### **Key words**

**COPD, Acute exacerbation, treatment**