

# Komorbiditeti u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću

---

**Vrga, Boris**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:366689>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Boris Vrga**

**KOMORBIDITETI U BOLESNIKA S  
KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM  
PLUĆNOM BOLEŠĆU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**

**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Boris Vrga**

**KOMORBIDITETI U BOLESNIKA S  
KRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM  
PLUĆNOM BOLEŠĆU**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u: Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za pulmologiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Sanda Škrinjarić – Cincar, dr. med.

Rad ima 37 listova, 7 tablica i 1 sliku.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Sandi Škrinjarić – Cincar, dr.med., na uloženom vremenu i trudu, strpljenju, brzom odgovaranju na mailove i korisnim savjetima i sveukupnoj pruženoj pomoći u oblikovanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem prof. Kristini Kralik na savjetima i pomoći tijekom statističke obrade prikupljenih podataka.

Zahvaljujem svojoj majci Tatjani i ocu Borisu na bezuvjetnoj ljubavi i podršci te pružanju primjera kako u nikada ne treba odustati od principa čestitosti, dobrote i altruizma koliko god nas život testirao.

Zahvaljujem svojoj sestri Tatjani i bratu Igoru što me čuvaju od rođenja i što su mi uzori kojima se uvijek mogu obratiti za pomoć i savjet.

Zahvaljujem svojoj djevojci, suputnici i najboljoj prijateljici Moni na neograničenoj ljubavi, potpori i strpljenju posljednjih 13 godina, a posebno tijekom moje studentske Odiseje.

Zahvaljujem i svojim prijateljima, posebno Luki, Filipu i Marku što mi su teškim trenucima nakon katastrofe nesebično pomagali u ispunjavanju studentskih obveza.

# SADRŽAJ

<b>POPIS KRATICA</b> .....	ii
<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest.....	1
1.1.1. Etiologija i patofiziologija .....	1
1.1.2. Klinička slika .....	2
1.1.3. Egzacerbacije .....	3
1.2. Komorbiditeti .....	3
1.2.1. Kardiovaskularne bolesti .....	3
1.2.2. Metaboličke bolesti.....	4
1.2.3. Karcinom pluća.....	5
1.2.4. Anksioznost i depresija.....	6
1.3. Dijagnostika .....	6
1.4. Liječenje .....	8
<b>2. CILJEVI RADA</b> .....	9
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	10
3.1. Ustroj studije .....	10
3.2. Ispitanici i metode .....	10
3.3. Statističke metode .....	12
<b>4. REZULTATI</b> .....	13
<b>5. RASPRAVA</b> .....	19
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	25
<b>7. SAŽETAK</b> .....	26
<b>8. SUMMARY</b> .....	27
<b>9. LITERATURA</b> .....	28
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	36
<b>11. PRILOZI</b> .....	37

## POPIS KRATICA

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

CAT – upitnik za procjenu simptoma kronične opstruktivne bolesti pluća (eng. *COPD Assessment Test*)

CCI – Charlsonov indeks komorbiditeta (eng. *Charlson Comorbidity index*)

FEV<sub>1</sub> – forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (eng. *forced expiratory volume in first second*)

FFM – čista mišićna masa (eng. *fat free mass*)

FFMI – indeks čiste mišićne mase (eng. *fat free mass index*)

FVC – forsirani vitalni kapacitet (eng. *forced vital capacity*)

GOLD – Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (eng. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

ICS – inhalacijski kortikosteroidi (eng. *inhaled corticosteroids*)

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LABA – dugodjelujući  $\beta_2$ -agonist (eng. *long-acting  $\beta_2$ -agonist*)

LAMA – dugodjelujući antikolinergik (eng. *long-acting muscarinic antagonist*)

mMRC – upitnik za procjenu stupnja zaduhe (eng. *Modified British Medical Research Council*)

SABA – kratkodjelujući  $\beta_2$ -agonist (eng. *short-acting  $\beta_2$ -agonist*)

6MWT – šestominutni test slobodnim hodom (eng. *six minute walk test*)

# 1. UVOD

## 1.1. Kronična opstruktivna plućna bolest

Prema definiciji kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je česta bolest koja se može spriječiti i liječiti. Karakterizirana je trajnim respiratornim simptomima i smanjenjem protoka zraka kroz dišne puteve. Smatra se posljedicom kroničnog upalnog odgovora dišnih puteva i pluća na ekspoziciju štetnim česticama i plinovima, među kojima je najčešći rizični čimbenik cigaretni dim. Bolest je progresivna i heterogena, a kao jedna od ključnih stvari u procjeni KOPB-a ističe se da komorbiditeti utječu na težinu bolesti i imaju utjecaj na pobol i smrtnost od KOPB-a (1).

KOPB je naziv koji objedinjuje u prošlosti dominantne pojmove emfizema, kroničnog bronhitisa, te u novije vrijeme bolesti malih dišnih puteva. Emfizem je anatomski definiran kao stanje povećanja i propadanja alveola, dok je kronični bronhitis obilježen kroničnim kašljem i iskašljavanjem sluzi. Zastupljene su patoanatomske promjene svih struktura respiratornog sustava koje su kod različitih bolesnika prisutne u različitom opsegu (2).

Među kroničnim bolestima KOPB je treći uzrok smrtnosti u svijetu, odmah nakon kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (3). Procjenjuje se da KOPB godišnje uzrokuje oko 3 milijuna smrti. U budućnosti se očekuje daljnji rast te su procjene da će do 2060. godine ova bolest godišnje uzrokovati čak oko 5,4 milijuna smrti (1).

### 1.1.1. Etiologija i patofiziologija

KOPB predstavlja kompleksnu bolest u čijem razvoju važnu ulogu igraju i genetski i okolišni čimbenici. Najpoznatiji genetski rizični čimbenik za nastanak ove bolesti je manjak alfa-1 antitripsina, inhibitora neutrofilne elastaze, zbog kojeg dolazi do izostanka zaštite od proteaznog razaranja plućnog tkiva. Što se tiče monogeničnih rizičnih čimbenika, geni koji kodiraju matriks metaloproteinazu 12 i glutation S-transferazu su povezani sa smanjenjem plućne funkcije što predstavlja rizik za razvoj KOPB-a (1).

Od okolišnih čimbenika se glavnim i najvažnijim rizikom smatra pušenje. Među rizične čimbenike još spadaju profesionalna ekspozicija prašini i štetnim isparavanjima te zagađenje zraka izgaranjem biomasa koje se koriste kao gorivo (4). Prema nekim procjenama je više ljudi izloženo česticama i dimu kao posljedicu izgaranja biomasa nego duhanskom dimu (5).



U patogenezi bolesti ključnu ulogu ima upalni proces koji predstavlja modifikaciju normalne upalne reakcije na kronične iritanse poput duhanskog dima. Kao važni modulatori tog upalnog procesa navode se oksidativni stres i višak proteinaza u plućima (1).

Makrofazi, neutrofil i epitelne stanice su aktivirane u dišnim putevima bolesnika s KOPB-om te proizvode slobodne radikale koji generiraju oksidativni stres. Slobodni radikali nastaju i kao nusprodukt duhanskog dima i drugih inhaliranih nečistoća (6).

Patofiziološki dolazi do opstrukcije protoka zraka, hiperinflacije te poremećaja u izmjeni plinova. Opstrukcija protoka je posljedica kronične upale, fibroze te luminalne eksudacije. Zbog opstrukcije naglašene tijekom ekspirija, u perifernim dišnim putevima dolazi do zadržavanja zraka, odnosno povećanja rezidualnog volumena, te posljedične hiperinflacije. Ona smanjuje inspiratorni kapacitet te predstavlja glavni mehanizam razvoja dispneje prilikom napora. Kako bolest napreduje i izaziva značajnija oštećenja i povećanu ventilaciju mrtvog prostora, sve je izraženiji poremećaj izmjene plinova koji rezultira hipoksemijom i hiperkapnijom (2, 7, 8).

U kasnijem stadiju KOPB-a se može razviti i plućna hipertenzija, kao posljedica refleksne vazokonstrikcije i remodelacije malih plućnih arteriola zbog odgovora na kroničnu hipoksiju. Remodelacija uključuje hipertrofične promjene glatkih mišića te hiperplaziju intime. U konačnici plućna hipertenzija može dovesti do hipertrofije desnog ventrikula i zatajenja desne strane srca (9).

### **1.1.2. Klinička slika**

Najvažniji i najteži simptom u bolesnika s KOPB-om je dispneja, posebice tijekom napora. U oko 30 % bolesnika prisutan je i kašalj s iskašljavanjem sputuma (1). Dispneja se najčešće opisuje kao „glad za zrakom“ ili osjećaj težine u prsima. Mnogi bolesnici doživljavaju te simptome mjesecima ili godinama prije nego što se odluče javiti liječniku (2).

Kašalj u početku može biti prisutan povremeno, no s napretkom bolesti postaje svakodnevna. Bolesnici često navode da je jutro najgore doba dana što se tiče ispoljavanja simptoma, s naglaskom na kašalj i iskašljavanje. Opsežnost jutarnjih simptoma pokazuju povezanost s općenito lošijim zdravstvenim stanjem, smanjenjem tjelesne aktivnosti i većim rizikom od egzacerbacija (10).

Simptomi KOPB-a dovode do bitnog smanjenja kvalitete života povezane sa zdravstvenim stanjem budući da utječu i na svakodnevne obveze, kvalitetu sna te razinu fizičke aktivnosti.

Dokazi ukazuju na osobitu važnost simptoma, a njihova kontrola jedan je od glavnih ciljeva liječenja KOPB-a (1, 11).

### **1.1.3. Egzacerbacije**

Egzacerbacije su od osobite važnosti za tijek, prognozu i ishod KOPB-a. Definiraju se kao akutno pogoršanje bolesnikova stanja i simptoma koje zahtijeva promjenu terapije ili hospitalizaciju. One negativno utječu na zdravstveni status, progresiju bolesti te povećavaju broj hospitalizacija. Najčešći uzroci egzacerbacija su virusne i bakterijske infekcije dišnog sustava, dok kod neinfektivne etiologije prevladavaju zagađenje zraka te promjena vanjske temperature u vidu značajnog zahlađenja (12, 13, 14). Uz egzacerbacije, smanjena tjelesna aktivnost i pothranjenost, odnosno smanjena mišićna masa, uz ostale komorbiditete utječu na tijek i prognozu bolesti.

### **1.2. Komorbiditeti**

Komorbiditete definiramo kao pridružene bolesti ili stanja koja postoje uz osnovnu bolest. Postoji više teorija zašto se uz KOPB pojavljuje više pratećih bolesti. Važnim se smatra dijeljenje rizičnih čimbenika poput pušenja ili tjelesne neaktivnosti, no primat ipak preuzima teorija sistemne upale. Naime, KOPB se sve više klasificira kao sistemna bolest koja ostavlja posljedice na mnoge tjelesne sustave. Upravo ta sistemna upala i oksidativni stres predstavljaju zajedničku patogenezu razvoja mnogih pratećih bolesti (15, 16).

O učestalosti komorbiditeta govori i nizozemska studija provedena na 213 bolesnika s KOPB-om gdje je njih čak 97,7 % imalo jedan ili više komorbiditeta, a 53,5 % četiri ili više (17). Prisutnost pratećih stanja je važna jer dodatno snižava kvalitetu života i povećava rizik egzacerbacija i hospitalizacija te smrtnost. Upravo se iz tih razloga rutinski treba ispitivati prisutnost komorbiditeta kod bolesnika s KOPB-om, te ih u slučaju prisutnosti, adekvatno liječiti. Među najčešće komorbiditete spadaju kardiovaskularne bolesti, metaboličke bolesti, karcinom pluća te psihološki poremećaji (1).

#### **1.2.1. Kardiovaskularne bolesti**

Kardiovaskularni komorbiditeti i KOPB su često povezani jer imaju zajedničke rizične čimbenike, patofiziološke procese, kliničke znakove i simptome. Sinergistički djeluju kao negativni prognostički čimbenici (18). Dokazano je da bolesnici s KOPB-om imaju dva do tri puta veći rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti (19).

Endotelna disfunkcija koja doprinosi razvoju ateroskleroze je ubrzana sistemnom upalom i oksidativnim stresom zbog čega jedan od šest bolesnika s KOPB-om ima pridruženu koronarnu

bolest srca. Egzacerbacije dodatno povisuju rizik razvoja infarkta i moždanog udara. Kalcifikacija koronarnih arterija pokazuje korelaciju sa stupnjem zaduhe i razinom tjelesne aktivnosti zbog čega se povezuje s lošim ishodom u bolesnika s KOPB-om. Jedan od problema predstavlja i često nedovoljno doziranje beta-blokatora u koronarnoj bolesti i prilikom zatajenja srčane funkcije zbog postojanje neutemeljene zabrinutosti izazivanja nuspojava poput dispneje i bronhokonstrikcije. Selektivni beta-blokatori se smatraju sigurnom terapijom te se prema GOLD-u preporučuje njihova upotreba i liječenje ovih kardiovaskularnih bolesti prema njihovim ustaljenim smjernicama (1, 20, 21).

Hipertenzija pak predstavlja vjerojatno najčešći komorbiditet u KOPB-u. Razlog su opet dijeljeni čimbenici rizika i patogeneze (22). Važno je da dijastolička disfunkcija kao posljedica nekontrolirane hipertenzije može izazivati simptome povezane s akutnim egzacerbacijama KOPB-a i dovesti do hospitalizacija (23). Time se dodatno daje na važnosti kvalitetnoj kontroli krvnog tlaka u bolesnika koji kao prateću bolest imaju hipertenziju. Ona se treba liječiti po zadanim smjernicama, bez obzira na prisutnost KOPB-a (1, 22).

Što se tiče aritmija, fibrilacija atriya je često dokumentirana kod bolesnika s pogoršanjem zaduhe te se pretpostavlja da može biti ili uzrok ili posljedica akutne egzacerbacijske epizode (24). Njena pojava se povezuje i s nižom vrijednosti FEV<sub>1</sub>. Prisutnost atrijske fibrilacije ne mijenja osnovnu terapiju KOPB-a, ali se preporučuje oprez kod korištenja kratkodjelujućih β<sub>2</sub>-agonista i teofilina jer mogu dovesti do njene pojave (1).

Budući da kardiovaskularne bolesti predstavljaju najčešće komorbiditete, vrlo ih je važno prepoznati na vrijeme te adekvatno liječiti. Također, kvalitetna terapija KOPB-a kroz redukciju hiperinflacije, antiupalne učinke te prevenciju egzacerbacija smanjuje kardiovaskularno opterećenje i rizik razvoja pratećih bolesti u tom sustavu (25).

### **1.2.2. Metaboličke bolesti**

U glavne metaboličke komorbiditete ubrajaju se osteoporoza i šećerna bolest. Meta-analizom 58 studija je zaključeno da bolesnici s KOPB-om imaju veću šansu razvoja osteoporoze nego oni bez KOPB-a. Etiologija ovog pratećeg stanja se pripisuje značajkama KOPB-a poput povišenih biomarkera sistemne upale (C-reaktivni protein, fibrinogen, leukociti, TNF-α). Takvi su isti nalazi redoviti kod bolesnika s osteoporozom te mogu utjecati na remodeliranje kosti. Uz to, dodatni su rizični čimbenik nizak BMI (manje od 18,5 kg/m<sup>2</sup>), koji redovito nalazimo kod bolesnika s težim oblikom KOPB-a, te prisutnost sarkopenije. Značajno je da osteoporozom uzrokovane frakture mogu dodatno pogoršati plućnu funkciju i obavljanje

svakodnevnih aktivnosti što znači da te dvije bolesti zajedno tvore začarani krug koji značajno utječe na kvalitetu života bolesnika s KOPB-om (26, 27). Prema GOLD naputcima, KOPB se treba liječiti kao i inače unatoč prisutnosti osteoporoze, a za nju se terapija kreira prema zadanim smjernicama (1).

Studije su također pokazale veću učestalost metaboličkog sindroma i šećerne bolesti u bolesnika s KOPB-om. S razvojem ovih komorbiditeta povezuju se kronična sistemna upala, hipoksija, slabost respiratornih mišića te neuropatije (28). Poznato je da mikrovaskularna patologija koja se javlja u dijabetesu može uzrokovati oštećenja u plućnom krvotoku i dodatno narušiti plućnu funkciju. Smatra se da dobro kontrolirana šećerna bolest doprinosi održavanju plućne funkcije kod bolesnika s KOPB-om. U međusobnom odnosu ove dvije bolesti je značajno da čak i u bolesnika s dobro kontroliranom šećernom bolesti, tijekom egzacerbacije KOPB-a može doći do poremećaja regulacije glikemije (29). Stoga je važno obje bolesti liječiti po zadanim smjernicama (1).

U metaboličke komorbiditete ubrajamo i pothranjenost te smanjenje mišićne mase. Uzrocima njihova razvoja smatraju se sistemska upala, hipoksija na staničnoj razini te povećana potrošnja energije u mirovanju koja je posljedica povećanog opsega dišnog rada (30). Važno je i što bolesnici s KOPB-om vrlo često unose reducirani broj kalorija zbog gubitka apetita, koji je posljedica smanjene tjelesne aktivnosti, depresije ili razvoja zaduhe tijekom jela (31). Procjenjuje se da su pothranjenost i gubitak mišićne mase prisutni u oko 20 % bolesnika s KOPB-om te često nisu prepoznati. U studiji turskih autora koja je obuhvaćala 105 bolesnika s dijagnozom KOPB-a, pothranjenost je otkrivena kod 17 % bolesnika, a za čak 52,4 % bolesnika je procijenjeno da imaju rizik za njen razvoj. Potrebno je naglasiti da su bolesnici s manjim indeksom tjelesne mase i pothranjenošću imali smanjenu kvalitetu života te veći rizik pojave egzacerbacije i smrtnog ishoda. Kako bi se to izbjeglo, važno je kod svakog bolesnika s KOPB-om procijeniti njegov nutritivni status te odrediti potrebni stupanj nutritivne potpore (32).

### **1.2.3. Karcinom pluća**

Karcinom pluća je u svijetu vodeći uzrok smrti među malignomima te prosječno uzrokuje 1,6 milijuna smrti svake godine (33). Prevalencija karcinoma pluća je znatno viša u bolesnika s KOPB-om nego u prosječnoj nepušačkoj populaciji. Ako su uz dijagnozu KOPB-a bolesnici još i pušači, njihov rizik za razvoj karcinoma pluća raste dva puta. Smatra se da je najvažniji čimbenik u patogenetskom mehanizmu te dvije bolesti pušenje i da od tud proizlazi i njihova

povezanost. No, osim njega se još kao čimbenici razvoja spominju i genetička sklonost te lokalna plućna kronična upala zajedno s oštećenjima parenhima i abnormalnim mehanizmima cijeljenja (34, 35).

Kao najbolja prevencija izdvaja se prestanak pušenja (1, 34, 35), a za metode screeninga se preporučuju pretrage pomoću CT (eng. *computed tomography*) uređaja niske doze zračenja jer su pokazale višu razinu preživljavanja u starijih bolesnika između 55. i 74. godine te kod trenutnih pušača (36).

#### **1.2.4. Anksioznost i depresija**

Trenutno još nije identificiran točan mehanizam koji povezuje anksioznost i depresiju s KOPB-om, no pretpostavlja se da važnu ulogu igraju teška dispneja, nizak BMI, fizička neaktivnost, pušenje te općenito niska kvaliteta života. Iako procjene prevalencije variraju, prihvaćena je činjenica da su ovi komorbiditeti češći u KOPB-u nego u drugim kroničnim bolestima. Problem dijagnostike leži u tome što se mnogi simptomi tih poremećaja preklapaju sa simptomima koje uzrokuje osnovna bolest. U slučaju izostanka njihove dijagnoze i liječenja, dodatno pogoršavaju kvalitetu života i vjerojatnost pridržavanje terapije, te posljedično dovode do povećanja mortaliteta (37, 38).

Značajan je i podatak da bolesnici s KOPB-om imaju 1,9 puta veću vjerojatnost počinuti samoubojstvo u odnosu na one bez KOPB-a (39). Zbog toga bi se još veći naglasak trebao staviti na unaprjeđenje metoda njihove dijagnoze i na kvalitetno liječenje gdje su zasad prestanak pušenja, poticanje tjelesne aktivnosti te primjena antipsihotika i antidepresiva pokazali najbolje rezultate (37, 38).

### **1.3. Dijagnostika**

Dijagnozu KOPB-a treba razmotriti u bolesnika koji imaju simptome te koji su bili izloženi rizičnim čimbenicima, duhanskom dimu, toksičnim parama ili onečišćenom zraku (1).

U bolesnika koji imaju simptome i rizične čimbenike, dijagnoza KOPB-a mora se potvrditi spirometrijski. Za potvrdu dijagnoze KOPB-a je ključan spirometrijski pokazatelj  $FEV_1/FVC$ , omjer forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi ( $FEV_1$ ) i ukupnog volumena izdahnutog zraka (FVC), koji nakon bronhodilatacijskog testa mora biti manji od 70 % ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ) (1, 40).

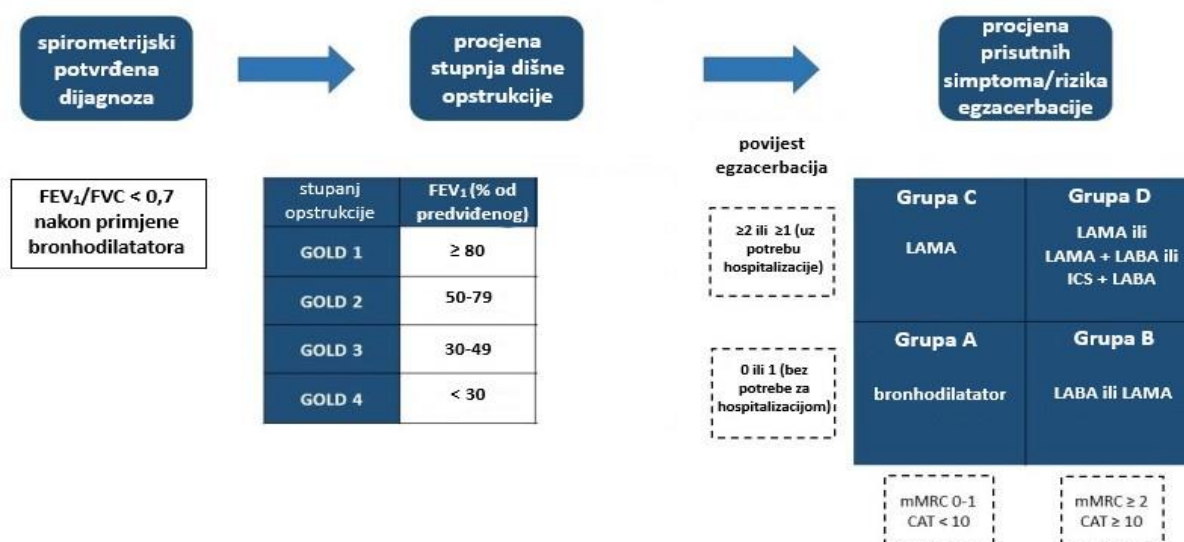
Nakon postavljanja dijagnoze, potrebno je procijeniti stupanj opstrukcije dišnih putova, simptome, povijest egzacerbacija i prisutnost komorbiditeta, pridruženih bolesti koje mogu

dodatno narušiti zdravstveno stanje bolesnike i s tim povezanu kvalitetu života, kao i utjecati na prognozu bolesti (1).

Na temelju spirometrijskog pokazatelja FEV<sub>1</sub> određuje se stupanj bronhoopstrukcije i bolesnike se klasificira u četiri skupine po GOLD-u kao što je prikazano na Slici 1.

Za procjenu simptoma KOPB-a upotrebljavaju se dva upitnika, upitnik CAT (eng. *COPD Assessment test*) te upitnik za procjenu stupnja zaduhe mMRC (eng. *Modified British Medical Research Council*). Ova se dva upitnika koriste za distinkciju bolesnika s lakšim od onih s težim simptomima. Prilikom korištenja CAT upitnika, bolesnici s manje od 10 bodova se smatraju onima s manje izraženim simptomima, dok se za bolesnike s više od 10 bodova zaključuje da imaju više izražene simptome. Kod mMRC skale bolesnici s 0 ili 1 bodom nemaju izraženu klinički bitnu zaduhu, dok oni s 2 ili više boda imaju prisutnu klinički bitnu zaduhu (1, 41).

Od 2011. godine, a revidirano od 2017.g., bolesnici s KOPB-om se prema težini simptoma dijele u četiri skupine ABCD na temelju mMRC i CAT upitnika i broja egzacerbacija. Ova podjela se koristi i za inicijalno uvođenje lijekova (1).



Slika 1. Dijagnoza i procjena težine KOPB-a. Modificirano prema GOLD 2021 smjernicama (42). (CC BY 4.0, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

#### 1.4. Liječenje

Prema smjernicama GOLD-a cilj liječenje KOPB-a je dvojak, olakšanje simptoma i smanjenje rizika loših ishoda bolesti. Pored otklanjanja ili ublažavanja simptoma koje podrazumijeva poboljšanje tolerancije napora i kvalitete života, od osobite je važnosti smanjenje rizika loših ishoda KOPB-a, prevencija progresije bolesti, egzacerbacija i smrti (1).

U liječenju KOPB-a su, pored farmakološkog, gotovo jednako važni nefarmakološki oblici liječenja. Ovisno o stadiju bolesti, uz medikamentozno liječenje je od osobite važnosti plućna rehabilitacija, oksigenoterapija, u nekim slučajevima kirurško liječenje, a u terminalnim fazama palijativna skrb (1, 2).

Inicijalni koraci se sastoje od edukacije bolesnika o njegovoj bolesti te smanjenja izlaganja rizičnim čimbenicima što se posebno odnosi na prestanak pušenja. Predlaže se korekcija prehrane te poticanje tjelesne aktivnosti (1, 2, 43, 44).

Preporučuje se redovito cijepljenje protiv gripe jer se u pojedinim studijama pokazalo da to dovodi do znatnog smanjenja broja egzacerbacija (45). Cijepljenje protiv pneumokoka se pak predlaže svim bolesnicima starijim od 65 godina te mlađim bolesnicima sa značajnim komorbiditetima (46).

Inicijalno farmakološko liječenje određuje se na temelju simptoma prema skupini u koju su bolesnici svrstani prema ABCD procjeni (Slika 1). Osnovni lijekovi za liječenje bolesnika s KOPB-om su bronhodilatatori. Oni uzrokuju relaksaciju glatkih mišića dišnih puteva te dovode do proširenja dišnih puteva, poboljšanja izdisajnog protoka zraka i smanjenja hiperinflacije pluća (47). Glavni predstavnici ove skupine lijekova su  $\beta_2$ -agonisti i antimuskarinski lijekovi.  $\beta_2$ -agonisti uzrokuju bronhodilataciju stimulirajući  $\beta_2$ -adrenergične receptore, a dijele se na kratkodjelujuće (eng. *short-acting  $\beta_2$ -agonist*, SABA), čiji učinak traje od 4 do 6 sati, te dugodjelujuće (eng. *long-acting  $\beta_2$ -agonist*, LABA), čiji učinak traje 12 sati ili dulje. Antimuskarinski lijekovi blokiraju bronhokonstriktivni učinak acetilkolina na muskarinskim receptorima glatkih dišnih mišića te tako dovode do proširenja dišnih puteva (1).

U bolesnika koji imaju egzacerbacije, osnovno liječenje KOPB-a treba korigirati u cilju pokušaja prevencije egzacerbacija. Kada se dogode akutne egzacerbacije, potrebno ih je odgovarajuće liječiti ovisno o tipu i težini u cilju najvećeg mogućeg smanjenja negativnog učinka trenutne egzacerbacije i pokušaja prevencije budućih (48). Činjenica je da egzacerbacije pridonose progresiji same bolesti te je stoga važan kvalitetan pristup u njihovom liječenju i prevenciji (49).

## 2. CILJEVI RADA

Glavni ciljevi ovog rada su:

- Utvrditi u kojoj mjeri su u ispitanih bolesnika komorbiditeti zastupljeni, koji su najčešći komorbiditeti i koliko prosječno komorbiditeta imaju bolesnici u ispitanoj skupini bolesnika s KOPB-om koji se liječe u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Sekundarni ciljevi ovog rada su:

- Istražiti je li prisustvo komorbiditeta povezano s težinom i/ili drugim karakteristikama osnovne bolesti.



## 3. ISPITANICI I METODE

### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje (50).

### 3.2. Ispitanici i metode

Uzorak ispitanika u ovom radu čini 40 bolesnika oba spola starijih od 40 godina s ranije postavljenom dijagnozom KOPB-a svih stupnjeva težine bolesti. Bolesnici su se redovito kontrolirali i liječili u ambulantom Zavoda za pulmologiju KBC-a Osijek, a podatci su sakupljeni u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2020. godine. Svi bolesnici su potpisali informirani pristanak za sudjelovanje u multicentričnom istraživanju nutritivnog stanja bolesnika s KOPB-om na razini Hrvatske, a u ovom radu koristili su se podatci prikupljeni za bolesnike u KBC-u Osijek.

Za potrebe ovog rada analizirani su anamnestički podatci, te podatci dobiveni uobičajenim metodama koje se koriste u kliničkoj praksi, dopunjeni pretragama i upitnicima u sklopu protokola multicentričnog istraživanja.

Od bolesnika su anamnestički prikupljeni podatci o trajanju bolesti, pušenju i pušačkim godinama, broju i težini egzacerbacija kao i eventualnim hospitalizacijama zbog egzacerbacija, te pridruženim bolestima i njihovom liječenju.

U svrhu praćenja rizičnih čimbenika za razvoj bolesti, zabilježeno je jesu li bolesnici aktivni pušači, bivši pušači ili nepušači. Za procjenu stupnja izloženosti duhanu tijekom života, bolesnicima se računao indeks pušačkih godina (eng. *pack/year*, P/Y), koji predstavlja umnožak broja popušanih kutija cigareta dnevno i godina pušačkog staža.

Bolesnicima je spirometrijom izvršena procjena ventilacijske funkcije pluća i stupanj opstrukcije protoka zraka. Spirometrija predstavlja neinvazivnu dijagnostičku metodu kojom se mjere forsirani vitalni kapacitet i forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi. FVC je ukupni volumen forsirano izdahnutog zraka nakon maksimalnog udaha, dok FEV<sub>1</sub> predstavlja volumen izdahnutog zraka u prvoj sekundi tog manevra. Parametri o kojima ovise referentne vrijednosti uključuju rasu, spol, dob, visinu i težinu. Dijagnozu KOPB-a se postavlja kada je omjer FEV<sub>1</sub>/FVC manji od 0,7 (1).

Bolesnici su ispunili dva upitnika, upitnik CAT (eng. *COPD Assessment test*) te upitnik za procjenu stupnja zaduhe mMRC (eng. *Modified British Medical Research Council*). Upitnik

za procjenu stupnja zaduhe mMRC se sastoji od pet izjava koje opisuju stupanj zaduhe te bolesnici izabiru onu s kojom se najviše slažu (Prilog 1) (51).

CAT upitnik obuhvaća osam izbora koji se odnose na snagu kašlja, prisutnost sputuma, zaduhu, stezanje u prsima, kapacitet fizičke aktivnosti, samouvjerenost, kvalitetu sna te razinu energije. Ukupan zbroj bodova iznosi od 0 do 40 (Prilog 2). CAT ima cilj brzo procijeniti učinak KOPB-a na kvalitetu života (52).

Karakteristike bolesti procjenjivale su se prema nalazu spirometrije, upitniku za procjenu simptoma CAT i upitniku za procjenu stupnja zaduhe mMRC. Stupanj opstrukcije dišnih putova (GOLD stupnjevi opstrukcije 1 - 4) izračunao se iz spirometrijskog nalaza na temelju vrijednosti FEV<sub>1</sub>. Prema vrijednostima CAT i mMRC bolesnici su podijeljeni u skupinu bolesnika s mnogo simptoma i skupinu bolesnika s malo simptoma. Na temelju broja egzacerbacija bolesnici su podijeljeni u skupinu s velikim rizikom budućih egzacerbacija i skupinu s malim rizikom budućih egzacerbacija. Prema vrijednosti FEV<sub>1</sub> spirometrijskog nalaza, bolesnici su razvrstani u stupnjeve težine opstrukcije GOLD I - IV, a prema simptomima i egzacerbacijama u skupine GOLD ABCD kao što je prikazano na Slici 1.

Indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*, BMI) izračunan je tako da je masa bolesnika u kilogramima podijeljena s kvadratom njihove visine izražene u metrima. Metodom bioelektrične impedancije se bolesnicima analizirao sastav tijela i izračunala čista mišićna masa (eng. *fat free mass*, FFM). Pretraga se sastoji od protoka slabe električne struje tijelom i mjerenja električnog otpora, a temelji se na činjenici da je većina vode pohranjena u mišićima. Prema tome će mišićavija osoba imati manji električni otpor, a osoba s više udjela masti veći. Indeks čiste mišićne mase (eng. *fat free mass index*, FFMI) izračunan je tako da je FFM bolesnika u kilogramima podijeljena s kvadratom njihovom visine izražene u metrima (53).

Tjelesna kondicija i kapacitet vježbanja su u bolesnika procijenjeni pomoću šestominutnog testa hoda (eng. *six minute walk test*, 6MWT). Ovim se testom određuje najveća udaljenost koju bolesnik može prehodati u vremenu od šest minuta. Bolesnik sam određuje svoj tempo i ako je potrebno, može napraviti pauzu, ali se tijekom nje vrijeme ne zaustavlja.

Svakome od 40 bolesnika se, na temelju vrijednosti indeksa tjelesne mase, stupnja dispneje na mMRC skali, stupnja opstrukcije prema vrijednosti FEV<sub>1</sub> te prehodanom putu tijekom šestominutnog testa, izračunao BODE indeks (Prilog 3). On je koristan za procjenu rizika bolesti i vjerojatnosti preživljenja. BODE indeks može iznositi od 0 do 10, s time da su viši rezultati povezani s lošijom prognozom. Rezultati od 0 do 2 označuju vjerojatnost

četverogodišnjeg preživljenja od 80 %, dok je za rezultate od 3 do 4 šansa preživljenja 67 %. Za dobivene rezultate od 5 do 6 šansa iznosi 57 %, a za najviše rezultate od 7 do 10 šansa četverogodišnjeg preživljenja iznosi 18 % (54).

Na temelju prisutnih komorbiditeta se bolesnicima izračunao Charlsonov indeks komorbiditeta (eng. *Charlson Comorbidity index*, CCI). Kriterij obuhvaća 15 kroničnih bolesti, a uključuje infarkt miokarda, kongestivno srčano zatajenje, KOPB, perifernu vaskularnu bolest, cerebrovaskularnu bolest, demenciju, šećernu bolest, hipertenziju, bolesti jetre i bubrega, solidne tumore, bolesti vezivnog tkiva, HIV, ulkusnu bolest, hemiplegiju, leukemiju i limfome. Vrijednost CCI-a može biti od 0 do 33, a rezultat omogućuje predviđanje kratkoročnih i dugoročnih ishoda. Veći broj bodova označava prisutnost većeg broja komorbiditeta i povezan je s lošijom prognozom (55).

#### **3.3. Statističke metode**

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona (56). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020*) i SPSS 17 (*Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.*)

## 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 40 bolesnika, od kojih je 27 (68 %) muškaraca i 13 (33 %) žena, s dijagnozom KOPB-a koja je postavljena prije najmanje godinu dana. Prosječno trajanje bolesti bilo je 7 i pol godina. Bolesnici su bili u rasponu dobi od 51 do 85 godina (medijan dobi bolesnika je 67 godina).

Medijan indeksa tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) je 27,2, a raspon vrijednosti kreće se od najmanje 16  $\text{kg}/\text{m}^2$  do najviše 36  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Raspon vrijednosti indeksa čiste mišićne mase (eng. *fat free mass index*, FFMI) u ispitanih bolesnika kreće se od 6,8  $\text{kg}/\text{m}^2$  do 27,3  $\text{kg}/\text{m}^2$  (medijan indeksa čiste mišićne mase je 19,3  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Od rizičnih čimbenika se bilježila navika pušenja, samo jedan bolesnik nije pušač, bivših pušača je 26 (65 %), dok je 13 (33 %) aktivnih pušača. Medijan indeksa pušačkih godina (P/Y) je 34, dok je najveći bio 100 P/Y (Tablica 1).

Tablica 1. Obilježja bolesnika

Obilježja	Medijan (interkvartilni raspon)
Dob	67 (61 – 74)
Visina (cm)	170 (161 – 175)
Masa (kg)	79 (67 – 92)
Indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27,2 (23,5 – 31,8)
Indeks čiste mišićne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	19,3 (17,5 – 21,4)
Broj prisutnih komorbiditeta	2 (1 – 3)
Pušačke godine (P/Y)	34 (21 – 54)

Vrijednosti forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi  $\text{FEV}_1$  kreću se u rasponu od 28 % do 100 % očekivane vrijednosti (medijan iznosi 53,7 %).

Medijan prijedene duljine puta u šest minutnom testu hoda (6-MWT) bio je 376 m, vrijednosti u rasponu od 300 m do 420 m.

Zbroj bodova dobivenih CAT upitnikom kretao se od 4 do 34, medijan 17. Broj bodova dobivenih izračunom BODE indeksa kretao se od 0 do 6, medijan 3. Charlsonov indeks komorbiditeta kretao se od 1 do 7, medijan 4 (Tablica 2).

Tablica 2. Spirometrijski pokazatelji, 6MWT, upitnici u ispitanih bolesnika

	Medijan (interkvartilni raspon)
Forsirani vitalni kapacitet FVC (L)	2,69 (2,24 – 3,12)
Forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi FEV1 (L)	1,46 (1,12 – 1,85)
Forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi FEV1 (%)	53,7 (45,9 – 66)
Forsirani izdisajni volumen u 1 sekundi/forsirani vitalni kapacitet; Tiffeneauov index FEV1 / FVC (%)	55 (43,5 – 63,3)
CAT upitnik	17 (13 – 23)
BODE indeks	3 (2 – 4)
Charlson indeks	4 (2 – 5)

Najviše bolesnika, njih 31 (77 %) nije imalo egzacerbacije, a samo je jedan bolesnik imao 2 egzacerbacije (3 %) u proteklih 12 mjeseci.

Devet bolesnika (23 %) nije imalo značajnu dispneju (mMRC stupanj dispneje 0 i 1), dok je 31 bolesnik (77 %) imao klinički značajnu dispneju (mMRC stupanj dispneje 2 ili više).

Prema stupnju opstrukcije najviše bolesnika imalo je stupanj opstrukcije GOLD 2, njih 18 (45 %) i GOLD 3, njih 17 (43 %).

Podjelom u skupine rizika prema ABCD skupinama nađeno je najviše bolesnika u skupini B, njih 28 (70 %).

Analiza BODE indeksa ispitanih bolesnika pokazala je da je najveći broj bolesnike imao broj bodova koji su ukazivali na umjereno smanjene izgleda četverogodišnjeg preživljenja. Po 16 bolesnika (40 %) imalo je broj bodova u rasponu od 0 do 2, odnosno od 3 do 4 (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema broju egzacerbacija, mMRC upitniku, GOLD stupnju opstrukcije, GOLD skupini rizika (ABCD), te BODE indeksu

Obilježja	Broj (%) ispitanika
<b>Broj egzacerbacija</b>	
bez egzacerbacija	31 (77)
< 2 godišnje, bez hospitalizacije	8 (20)
≥ 2x godišnje, bez hospitalizacije	1 (3)
<b>mMRC upitnik</b>	
0 Bez ograničenja	2 (5)
1 Dispneja pri penjanju po stepenicama na četvrti kat ili uz brijeg	7 (18)
2 Bolesnici koji su sporiji pri hodu po ravnom od svojih vršnjaka	21 (52)
3 Ne mogu prehodati više od 100 metara bez zastajanja	7 (18)
4 Nesposoban za izlazak iz kuće zbog nedostatka zraka već pri oblačenju ili hranjenju	3 (7)
<b>GOLD stupanj opstrukcije</b>	
I (FEV1 > 80 % predviđenog)	5 (12)
II (50 % < FEV1 < 80 % predviđenog)	18 (45)
III (30 % < FEV1 < 50 % predviđenog)	17 (43)
IV (< 30 % predviđenog)	0 (0)
<b>GOLD skupina rizika (ABCD)</b>	
A (nizak rizik egzacerbacije, manje simptoma)	8 (20)
B (nizak rizik egzacerbacije, više simptoma)	28 (70)
C (visok rizik egzacerbacije, manje simptoma)	1 (3)
D (visok rizik egzacerbacije, više simptoma)	3 (7)
<b>BODE indeks</b>	
0 – 2	16 (40)
3 – 4	16 (40)
5 – 6	7 (18)
7 – 10	0 (0)

Kod 35 bolesnika (88 %) je nađena prisutnost barem jednog komorbiditeta. Broj prisutnih komorbiditeta bio je najviše sedam, a medijan je 2 komorbiditeta (interkvartilnog raspona od 1 do 3 komorbiditeta). Najčešći komorbiditeti su hipertenzija, kod 25 (63 %) bolesnika, GERB kod 10 (25 %) bolesnika, depresiju ima njih 8 (20 %), a pretilo je 7 (18 %) bolesnika. S obzirom na vrijednosti BMI-a i FFMI-a, pothranjeno je bilo 5 (13 %) bolesnika.

Nije nađena značajna razlika između bolesnika s različitim stupnjem dispneje u mMRC upitniku s obzirom na prisutnost komorbiditeta (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima i mMRC stupnjevima dispneje

Prisutni Komorbiditeti	Broj/ ukupno ispitanika prema stupnjevima mMRC						P*
	0	1	2	3	4	Ukupno (%)	
Hipertenzija	1/2	4/7	14/21	4/7	2/3	25 (63)	0,96
Ishemijska bolest srca	0/2	0/7	3/21	1/7	0/3	4 (10)	0,89
Koronarna bolest	0/2	1/7	2/21	2/7	0/3	5 (13)	0,77
Anksioznost	0/2	0/7	4/21	2/7	0/3	6 (15)	0,66
Depresija	0/2	2/7	4/21	2/7	0/3	8 (20)	0,85
Šećerna bolest	0/2	0/7	2/21	0/7	0/3	2 (5)	>0,99
Pretilost	0/2	0/7	6/21	1/7	0/3	7 (18)	0,53
Osteoporoza	0/2	2/7	1/21	2/7	0/3	5 (13)	0,26
Renalna insuficijencija	0/2	0/7	1/21	0/7	0/3	1 (3)	>0,99
GERB	0/2	2/7	5/21	2/7	1/3	10 (25)	>0,99
Ulkus želuca	0/2	0/7	2/21	0/7	1/3	3 (8)	0,46

0 – bez ograničenja; 1 - dispneja pri penjanju po stepenicama na četvrti kat ili uz brijeg; 2 - bolesnici koji su sporiji pri hodu po ravnom od svojih vršnjaka; 3 - ne mogu prehodati više od 100 metara bez zastajanja; 4 - nesposoban za izlazak iz kuće zbog nedostatka zraka već pri oblačenju ili hranjenju

\*Fisherov egzaktni test

Nije nađena značajna razlika između bolesnika s različitim stupnjem opstrukcije prema GOLD-u obzirom na prisutnosti komorbiditeta (Tablica 5).

Nađena je statistički značajna razlika između bolesnika različitih skupina rizika ABCD u pogledu osteoporoze, od ukupno 5 (13 %) bolesnika s osteoporozom, u skupini D bila su dva od ukupno tri bolesnika, što je statistički značajno više bolesnika u odnosu na ostale skupine (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 6). U odnosu na druge komorbiditete nije nađena značajna razlika između skupina ABCD.

Tablica 5. Bolesnici prema komorbiditetima i GOLD stupnjevima opstrukcije

	Broj/ ukupno ispitanika prema GOLD					P*
	GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3	GOLD 4	Ukupno (%)	
Hipertenzija	4/5	13/18	8/17	0	25 (63)	0,28
Ishemijska bolest srca	0/5	3/18	1/17	0	4 (10)	0,77
Koronarna bolest	1/5	3/18	1/17	0	5 (13)	0,52
Anksioznost	0/5	4/18	2/17	0	6 (15)	0,58
Depresija	2/5	4/18	2/17	0	8 (20)	0,29
Šećerna bolest	0/5	1/18	1/17	0	2 (5)	>0,99
Pretilost	0/5	4/18	3/17	0	7 (18)	0,85
Osteoporoza	1/5	1/18	3/17	0	5 (13)	0,41
Renalna insuficijencija	0/5	1/18	0/17	0	1 (3)	>0,99
GERB	1/5	7/18	2/17	0	10 (25)	0,23
Ulkus želuca	0/5	2/18	1/17	0	3 (8)	>0,99

GOLD 1 – FEV<sub>1</sub> > 80 % predviđenog, GOLD 2 – 50% < FEV<sub>1</sub> < 80% predviđenog, GOLD 3 - 30% < FEV<sub>1</sub> < 50% predviđenog, GOLD 4 - FEV<sub>1</sub> < 30% predviđenog

\*Fisherov egzaktni test

Tablica 6. Bolesnici prema komorbiditetima i skupinama rizika (ABCD)

	Broj/ ukupno ispitanika prema GOLD					P*
	A	B	C	D	Ukupno (%)	
Hipertenzija	4/8	19/28	1/1	1/3	25 (63)	0,50
Ishemijska bolest srca	0/8	4/28	0/1	0/3	4 (10)	0,71
Koronarna bolest	0/8	4/28	0/1	1/3	5 (13)	0,34
Anksioznost	0/8	5/28	0/1	1/3	6 (15)	0,42
Depresija	1/8	6/28	0/1	1/3	8 (20)	0,74
Šećerna bolest	0/8	2/28	0/1	0/3	2 (5)	>0,99
Pretilost	0/8	6/28	0/1	1/3	7 (18)	0,35
Osteoporoza	2/8	1/28	0/1	2/3	5 (13)	0,02
Renalna insuficijencija	0/8	1/28	0/1	0/3	1 (3)	>0,99
GERB	2/8	7/28	0/1	1/3	10 (25)	>0,99
Ulkus želuca	0/8	2/28	0/1	1/3	3 (8)	0,36

A (nizak rizik egzacerbacije, manje simptoma); B (nizak rizik egzacerbacije, više simptoma); C (visok rizik egzacerbacije, manje simptoma); D (visok rizik egzacerbacije, više simptoma)

\*Fisherov egzaktni test



Nije nađena statistički značajna razlika između skupina koje prema zbroju bodova BODE indeksa imaju različitu prognozu četverogodišnjeg preživljenja u odnosu na sve komorbiditete. Blizu statističke značajnosti je razlika među skupinama u odnosu na koronarnu bolest. Svi bolesnici koji su imali koronarnu bolest bili su skupini bolesnika koji su imali 67 %-tne izgleda za četverogodišnje preživljenje (Tablica 7).

Tablica 7. Bolesnici prema komorbiditetima i BODE indeksu

	Broj/ ukupno ispitanika prema približnom četverogodišnjem preživljenju izračunatom na temelju BODE bodova				P*
	0 – 2 boda 80 %	3 – 4 boda 67 %	5 – 6 bodova 57 %	Ukupno (%)	
Hipertenzija	10/16	12/16	2/7	24 (62)	0,13
Ishemijska bolest srca	1/16	3/16	0/7	4 (10)	0,50
Koronarna bolest	0/16	4/16	0/7	4 (10)	0,06
Anksioznost	3/16	2/16	1/7	6 (15)	>0,99
Depresija	4/16	2/16	2/7	8 (20)	0,66
Šećerna bolest	0/16	2/16	0/7	2 (5)	0,66
Pretilost	2/16	3/16	2/7	7 (18)	0,66
Osteoporoza	2/16	1/16	2/7	5 (13)	0,37
Renalna insuficijencija	1/16	0/16	0/7	1 (3)	>0,99
GERB	5/16	3/16	2/7	10 (25)	0,72
Ulkus želuca	0/16	2/16	1/7	3 (8)	0,38

\*Fisherov egzaktni test

## 5. RASPRAVA

Ovim je istraživanjem obuhvaćeno 40 bolesnika s dijagnozom kronične opstruktivne plućne bolesti, od kojih je 27 (68 %) muškaraca i 13 (33 %) žena. Takva raspodjela bolesnika po spolu odgovara svjetskim podacima prema kojima je prevalencija ove bolesti i dalje veća kod muškaraca, iako se u novije vrijeme ta razlika značajno smanjila. Pretpostavlja se da je to posljedica sve češće navike pušenja u žena, iako postoje i kompleksnije teorije koje obuhvaćaju spolnu razliku u osjetljivosti na duhanski dim te anatomske i hormonalne razlike (1, 57).

Medijan dobi bolesnika je 67 godina, a medijan broja godina od postavljanja dijagnoze KOPB je 7,5 godina. Ova bolest dijagnosticira se tek poslije 40. godine života, a najčešće i mnogo kasnije, s čime se slažu i podatci dobiveni u ovom istraživanju (1).

Medijan indeksa tjelesne mase ( $\text{kg/m}^2$ ) je 27,2, što prema raspodjeli odgovara razini prekomjerne tjelesne težine (25,0 – 29,9). Vrijednost BMI-a se različito povezuje s KOPB-om. Istraživanja pokazuju da je nizak BMI (manji od 18,5) povezan s bržim gubitkom plućne funkcije i sniženjem  $\text{FEV}_1$  vrijednosti te češćim egzacerbacijama (58, 59). Pothranjenih je bolesnika u ovom istraživanju bilo 5 (13 %). S druge strana, ista istraživanja zaključuju da postoji tzv. „paradoks pretilosti“ zato što pretilost (BMI veći od 30) ima zaštitni učinak na gubitak plućne funkcije te smanjuje mortalitet (58, 59). Ipak, to je područje prijepora te znanstveni konsenzus nije postignut budući da postoje i istraživanja koje upravo pretilost povezuju s lošijim ishodima KOPB-a (60).

Najčešći čimbenik rizika za KOPB je pušenje cigareta. Među bolesnicima ovog istraživanja samo je jedan nepušač (2 %), dok je bivših pušača 26 (65 %). Iako je među prvim preporukama nakon dijagnosticiranja KOPB-a prestanak pušenja, 13 (33 %) bolesnika još uvijek su aktivni pušači. U sličnoj studiji ispitivanja komorbiditeta provedenoj na 213 bolesnika s KOPB-om, aktivnih pušača je bilo 28 % (17). Aktivni pušači imaju teže i češće respiratorne simptome, brži gubitak funkcije pluća te veći rizik hospitalizacije, uključujući i stavljanje na respirator, u odnosu na osobe koju su prestale pušiti (1, 61). U ovoj je skupini bolesnika su čak njih 98 % aktivni ili bivši pušači, te su ti podatci slični kao i u drugim studijama. Prema podacima *American Lung Associationa*, među bolesnicima s KOPB-om je 85 do 90 % aktivnih ili bivših pušača, a slično pokazuje i studija koja navodi da se oko 85 % smrtnih slučajeva vezanih uz KOPB dogodi u osoba koje su aktivni ili bivši pušači (62).

Prosječni broj pušačkih godina u bolesnika u ovom istraživanju bio je 34. Ovaj indeks pušačkih godina važan je za procjenu rizika pojave bolesti jer se smatra da vrijednost tog indeksa veća od 10 značajno podiže rizik od nastanka KOPB-a (61). U ovom je istraživanju čak njih 38 (95 %) imalo više od 10 pušačkih godina. Neka novija istraživanja pokazuju da je bolje pratiti pušački staž u godinama jer pokazuje bolju povezanost s procjenom rizika komponenti ove bolesti, nego što to čini indeks pušačkih godina (63).

U bolesnika ovog istraživanja medijan  $FEV_1$  u odnosu na očekivanu referentnu vrijednost iznosio je 53,7 %. U studiji talijanskih autora provedenoj na 169 bolesnika koja je proučavala prisutnost komorbiditeta kod bolesnika s KOPB-om, medijan postotka vrijednosti  $FEV_1$  u odnosu na očekivani je iznosio 56,3 % (64). U studiji nizozemskih autora provedenoj na 213 bolesnika, medijan je iznosio 51,2 % (17). U ovom je istraživanju najviše bolesnika pripadalo u GOLD II (45 %) i GOLD III (43 %) grupu, što odgovara stanjima umjereno teške i teške opstrukcije protoka zraka.

Šest minutnim testom hoda (6MWT) medijan prijeđenog puta bio je 376 m. Ako vrijednosti usporedimo s nizozemskom studijom, medijan njihovog testa iznosio je 470 m (17), a u australskoj studiji 353 m (65). Iako ne postoje dogovoreni referentni intervali za duljinu koju su bolesnici prešli, izrađena je zanimljiva studija na oko 15 000 bolesnika s KOPB-om koja je povezala rezultat 6MWT i ishoda bolesti. Kao granica se postavila duljina od 350 m, te se rezultati kraći od te točke povezao s višim mortalitetom, stopom hospitalizacija i učestalošću egzacerbacija (66). Među bolesnicima u ovom istraživanju, njih je 15 (38 %) prehodalo put kraći od 350 m.

Raspon zbroja bodova u CAT upitniku u bolesnika u ovom istraživanju kretao se od 4 do 34 boda. Medijan bodova dobivenih ispunjavanjem upitnika je 17, što odgovara stanju umjereno teških simptoma i odražava njihov umjereni utjecaj na kvalitetu života povezanu sa zdravstvenim stanjem. Samo je jedan bolesnik imao visoki zbroj bodova 34 što označava vrlo visok negativan utjecaj na kvalitetu života povezanu sa zdravstvenim stanjem (1).

Najveći je broj bolesnika, njih 21 (52 %) imao mMRC stupanj dispneje 2 koji navodi da je ispitanik sporiji pri hodu po ravnom od svojih vršnjaka. Samo su tri bolesnika (7 %) imala stupanj dispneje 4 što znači da su nesposobni za izlazak iz kuće zbog nedostatka zraka ili da ostaju bez zraka već pri oblačenju ili hranjenju. Studija australskih autora pokazuje sličnu raspodjelu bolesnika s obzirom na mMRC stupanj zaduhe, 38 % bolesnike imalo je stupanj zaduhe 2, 46 % stupanj zaduhe 3, a svega 5 % stupanj zaduhe 4 (65).

Ponavljanjem i uspoređivanjem vrijednosti za svaki od ova dva upitnika, liječnici mogu pratiti tijek bolesti i procjenjivati učinkovitost propisane terapije. Uz njih je važno pratiti i podatke o egzacerbacijama. U ovom istraživanju najviše bolesnika, njih 31 (77 %) nije imalo egzacerbacije u posljednjih godinu dana, a samo je jedan ispitanik imao 2 egzacerbacije u proteklih 12 mjeseci. Iz toga možemo zaključiti da je većina bolesnika imala stabilnu bolest što je vrlo važno budući da egzacerbacije negativno utječu na zdravstveni status i progresiju bolesti te povećavaju vjerojatnost hospitalizacije (1).

GOLD klasifikacija u skupine rizika ABCD pruža informacije o teretu simptoma i riziku loših ishoda bolesti i koristi se za odabir inicijalnog liječenja (1). Najveći broj bolesnika, njih 20 (70 %), spada u grupu B odnosno ima mnogo simptoma i malo egzacerbacija. To doprinosi tezi da je u ovom istraživanju riječ o stabilnim bolesnicima koji imaju malu vjerojatnost razvoja egzacerbacije. Što se tiče simptoma, kao što se već uvidjelo po rezultatima CAT i mMRC upitnika, potvrđuje se da većina bolesnika ima značajnu prisutnost simptoma koji utječu na njihovu kvalitetu života.

BODE indeks je bolji prediktor i kratkoročnog i dugoročnog preživljenja u odnosu na GOLD klasifikaciju ili vrijednosti  $FEV_1$  (54). Među ispitanim bolesnicima ovog istraživanja se vrijednost BODE indeksa kretala od 0 do 6, s tim da je medijan iznosio 3. U nizozemskoj studiji na 213 bolesnika koja je proučavala komorbiditete kod bolesnika s KOPB-om, medijan BODE indeksa je iznimno sličan i iznosio je 2,9 (17). Rezultate možemo usporediti i s kohortnom studijom, baziranoj u Španjolskoj i SAD-u, koja je provedena na 1969 bolesnika s KOPB-om u svrhu ispitivanja povezanosti među komorbiditetima. Medijan BODE indeksa u toj studiji je bio isti kao i kod bolesnika u ovom istraživanju (67). U studiji provedenoj na 396 bolesnika na Tajvanu, čiji je cilj bio pronaći korelaciju između BODE indeksa, komorbiditeta i zdravstvenih troškova zbrinjavanja bolesnika s KOPB-om, medijan BODE indeksa je također iznosio 3 (68).

Preračunamo li bodove BODE indeksa u vjerojatnost preživljenja, možemo zaključiti da nitko od ispitanih bolesnika u ovom istraživanju ne spada u grupu s najgorom prognozom te da većina njih ima relativno dobre izgleda za preživljenje. Naime, po 16 (40 %) bolesnika ima 80 %-tne i 67 %-tne izgleda za četverogodišnje preživljenje, a izgleda od 57 % za četverogodišnje preživljenje ima 7 (18 %) bolesnika. Usporedimo li ponovno rezultate s kohortnom studijom baziranom u Španjolskoj i SAD-u, također je najveći broj bolesnika, njih 42 %, pripalo u grupu s vjerojatnošću četverogodišnjeg preživljenja od 80 % (67). U studiji

provedenoj na Tajvanu je rezultat sličan, 47,5 % bolesnika je pripalo u grupu s najvećom vjerojatnošću četverogodišnjeg preživljenja (68).

U 35 bolesnika (88 %) nađena je prisutnost barem jednog komorbiditeta. Broj prisutnih komorbiditeta je do najviše sedam, a medijan je 2. Rezultati idu u prilog tezi da su komorbiditeti iznimno česti kod bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (1). Usporedimo li ih s drugim studijama, nalazi su vrlo slični. U nizozemskoj je studiji je barem jedan komorbiditet imalo 97,7 % bolesnika (17), u talijanskoj studiji 94,8 % bolesnika (63), u australskoj 96 % (65). Što se tiče prosjeka komorbiditeta, u dvije studije provedene u Španjolskoj i SAD-u, medijan prisutnih komorbiditeta je bio nešto veći te je u prvoj iznosio 4 (67), a u drugoj čak 6 (69). Jedan od zaključaka druge kohortne studije provedene u Španjolskoj i SAD-u je da je prosječni broj komorbiditeta bio veći u bolesnika s KOPB-om koji su umrli nego kod onih koji su preživjeli (69). Istraživanje turskih autora provedeno na 826 bolesnika s KOPB-om je polučilo sličan zaključak kako povećan broj prisutnih komorbiditeta dugoročno povećava i stopu mortaliteta (70).

U sklopu razumijevanja tereta komorbiditeta se u ovom istraživanju računao i Charlsonov indeks komorbiditeta. On predviđa šansu desetogodišnjeg preživljenja uz prisutnost većeg broja komorbiditeta. Vrijednosti indeksa kretale su se od 1 do 7, a medijan je iznosio 4. Za tu je vrijednost povezana vjerojatnost desetogodišnjeg preživljenja od 53 % (71), što znači da je teret dodatnih komorbiditeta prisutan te će utjecati na preživljenje ovih bolesnika. U već spomenutoj studiji talijanskih autora, medijan Charlsonovog indeksa komorbiditeta je bio nešto veći i iznosio je 4,88 (64).

Najčešći prisutni komorbiditeti među ispitanim bolesnicima ovog istraživanja su hipertenzija, kod 25 (63 %) bolesnika, GERB kod 10 (25 %) bolesnika, depresija kod njih 8 (20 %). Pretilo je bilo 7 (18 %), a pothranjeno 5 (13 %) bolesnika. U talijanskoj studiji su, što se tiče najčešćeg komorbiditeta, dobiveni isti rezultati gdje je također više od 50 % bolesnika imalo hipertenziju (64), kao i u istraživanju turskih autora gdje je hipertenzija dijagnosticirana kod 47,7 % bolesnika (70). U istraživanjima australskih i španjolskih autora su dobiveni isti rezultati koji klasificiraju kardiovaskularne bolesti kao najčešće prisutne komorbiditete (65, 69). Ovo istraživanje doprinosi tezi o kardiovaskularnim komorbiditetima kao najčešće prisutnima, a uzrok tome treba potražiti u činjenici da pored sustavne upale u KOPB-u, kardiovaskularni komorbiditeti i KOPB imaju zajedničke rizične čimbenike i dijele patofiziološke procese (15, 18). Što se tiče ostalih prisutnih komorbiditeta, njihova učestalost varira u različitim

istraživanjima ovisno o veličini i specifičnosti uzorka. U talijanskoj, turskoj i nizozemskoj studiji su poslije kardiovaskularnih najčešće prisutni bili metabolički komorbiditeti, odnosno šećerna bolest (17, 64, 70), dok je u ovom istraživanju šećerna bolest bila slabo zastupljena budući da je dijagnosticirana samo kod 2 (5 %) bolesnika. S druge strane, u japanskoj studiji je drugi najučestaliji komorbiditet bio GERB, kao što je slučaj i u ovom istraživanju (72). On je također značajno bio zastupljen i u australskoj studiji, gdje je bio dijagnosticiran kod 43 % bolesnika (65). Kao mogući uzročni mehanizmi razvoja GERB-a kod bolesnika s KOPB-om se spominju korištenje karakterističnih lijekova za olakšanje dišnih simptoma koji mogu smanjiti tlak donjeg ezofagealnog sfinktera ili motilitet jednjaka. Ujedno se pretpostavlja da bi i promjena u mehanici disanja s posljedičnom hiperinflacijom pluća mogla kompromitirati funkciju antirefluksne barijere (73).

Kako bi se istražila povezanost komorbiditeta s težinom ili drugim karakteristikama osnovne bolesti, uspoređivale su se grupe bolesnika prema mMRC stupnju zaduhe, GOLD stupnjevima opstrukcije, skupinama rizika ABCD i bodovima BODE indeksa u odnosu na prisutnost komorbiditeta. Od svih komorbiditeta jedino je za osteoporozu nađena statistički značajna razlika među skupinama rizika ABCD. Osteoporoza je bila značajno više prisutna u bolesnika skupine D u odnosu na A, B i C (dva bolesnika imalo je osteoporozu od ukupno tri bolesnika u skupini D). Unatoč oprezu zbog vrlo malog uzorka, takav nalaz nije neuobičajen. Problem predstavlja što je u bolesnika s KOPB-om osteoporoza često nedijagnosticirana, a povezana je s lošijom prognozom i lošijim zdravstvenim statusom (1). Smatra se tihom bolešću koja pogoršava već uobičajeno smanjenu fizičku aktivnost zbog KOPB-a i povećava rizik fraktura. Frakture kralježaka i rebara predstavljaju dodatan uzrok smanjenja plućne funkcije i pojave egzacerbacija. Bolesnici mogu razviti egzacerbacije zbog hipoventilacije i smanjene sposobnosti iskašljavanja uzrokovane bolovima zbog spomenutih fraktura. One mogu dovesti i do kifoze koja dodatno ograničava dišne pokrete i negativno utječe na parametre plućne funkcije (27, 74). Također je važno i što je osteoporoza često povezana s nižim indeksom tjelesne mase koji se isto dovodi u vezi s češćim egzacerbacijama i bržim gubitkom plućne funkcije (58, 59, 74). Stoga je rezultat ovog istraživanja, prema kojem većina bolesnika s osteoporozom pripadaju GOLD grupi D koja odražava više simptoma i prisutnost egzacerbacija, u skladu s navedenim.

Komorbiditeti koji se najčešće povezuju s povećanim brojem egzacerbacija su kardiovaskularne bolesti, GERB, anksioznost i depresija (75). U istraživanju francuskih autora koji su proučavali povezanost pojedinih komorbiditeta i težine osnovne bolesti su izvučeni

zaključci kako se bolesnici s hipertenzijom, ishemijskom bolesti srca, anksioznošću i depresijom, osteoporozom češće nalaze u skupinama rizika koje karakterizira više simptoma i egzacerbacije (76). Rezultati ovog istraživanja su slični gore navedenim rezultatima te ukazuju da bi prisutnost pojedinih komorbiditeta mogla nositi rizik češće pojave težih simptoma i egzacerbacija.

Iako u ovom uzorku bolesnika, obzirom na komorbiditete, nema drugih statistički značajnih razlika između skupina u pogledu različitih karakteristika bolesti, postoje naznake o većoj zastupljenosti nekih komorbiditeta, kao npr. veće prisutnosti koronarne bolesti u bolesnika sa 67 %-tnim izgledom za četverogodišnje preživljenje (3 - 4 boda prema BODE indeksu). Rezultate možemo usporediti s istraživanjem indijskih autora koji su došli do zaključka da su prisutnost kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, anksioznosti i depresije povezani s višim vrijednostima BODE indeksa i samim time, manjim šansama preživljenja (77). U kohortnom istraživanju ECLIPSE je zaključeno da bolesnici s pridruženim kardiovaskularnim bolestima i šećernom bolesti imaju znatno viši rizik smrtnog ishoda (78). U preglednom članku o utjecaju komorbiditeta se navode depresija, šećerna bolest, te kardiovaskularne bolesti kao komorbiditeti koji dokazano negativno utječu na ishod i povećavaju mortalitet (79).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su, osim statistički značajno veće zastupljenosti osteoporoze u bolesnika s mnogo simptoma i egzacerbacijama (skupina D), svi ostali komorbiditeti ravnomjerno raspodijeljeni kroz skupine napravljene prema različitim karakteristikama bolesti. Neovisno o tom, prisutnost komorbiditeta povećava težinu simptoma i rizik egzacerbacije te vjerojatnost smrtnog ishoda. Prepoznavanje i liječenja komorbiditeta koji su, kao što je i ovo istraživanje potvrdilo, vrlo česti u bolesnika s KOPB-om, od velike je važnosti za stabilnost bolesti, uspjeh liječenja i prognozu KOPB-a.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci o zastupljenosti komorbiditeta u bolesnika:

- Najčešći komorbiditet je hipertenzija, za kojom slijede GERB, depresija i pretilost;
- Ispitani bolesnici imali su najviše do 7 komorbiditeta, a prosječno 2 komorbiditeta.

Analizirajući povezanost komorbiditeta s karakteristikama bolesti pronađeno je da:

- Osteoporoza je povezana sa simptomima i egzacerbacijama KOPB-a, a osteoporozu su najviše imali teški bolesnici koji su pripadali skupini D koji imaju mnogo simptoma i egzacerbacije. Između skupina rizika nije uočena razlika u pogledu drugih komorbiditeta;
- Nije uočena razlika u pogledu komorbiditeta između različitih skupina bolesnika prema mMRC stupnju dispneje, GOLD stupnju opstrukcije i skupinama prema BODE indeksu.



## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Utvrditi koji su najčešći i koliko prosječno komorbiditeta imaju ispitanici u skupini bolesnika s KOPB-om koji se liječe u KBC Osijek, te ispitati povezanost komorbiditeta s karakteristikama osnovne bolesti.

**Nacrt studije:** Istraživanje je provedeno kao presječno.

**Ispitanici i metode:** Ispitanike predstavljaju bolesnici oba spola s dijagnozom KOPB-a koji su se redovito kontrolirali i liječili u ambulantama Zavoda za pulmologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 2018. do 2020. godine. Analizirani su podatci o karakteristikama bolesti dobiveni iz povijesti bolesti uključujući i komorbiditete, te metodama spirometrije, bioimpedancije, 6-minutnim testom hoda, i upitnicima (mMRC skala dispneje, CAT upitnik, BODE indeks i Charlson indeks o komorbiditetima).

**Rezultati:** Istraživanje je provedeno na 40 bolesnika, prosječne dobi 67 godina, 68 % muškarci i 33 % žene. Kod 88 % bolesnika je dijagnosticirana prisutnost barem jednog komorbiditeta. Medijan broja prisutnih komorbiditeta je 2. Najčešći komorbiditeti su hipertenzija (63 %), GERB (25 %), depresija (20 %) te pretilost (18 %). Nađeno je da su osteoporozi statistički značajno više imali teški bolesnici koji su pripadali skupini D ( $p = 0,02$ ). Nije nađena druga statistički značajna razlika u pogledu komorbiditeta između različitih skupina bolesnika prema mMRC stupnju dispneje, GOLD stupnju opstrukcije, skupinama rizika ABCD i skupinama prema BODE indeksu.

**Zaključak:** Najčešći komorbiditeti među bolesnicima su hipertenzija, GERB, depresija te pretilost, a bolesnici prosječno imaju 2 komorbiditeta. Osteoporoza je nađena statistički značajno više u bolesnika skupine D, najtežih bolesnika koji imaju mnogo simptoma i egzacerbacije. Ostali komorbiditeti su bili ravnomjerno zastupljeni u bolesnika svih stupnjeva težine i karakteristika bolesti.

**Ključne riječi:** egzacerbacije; komorbiditeti; kronična opstruktivna plućna bolest; mortalitet

## 8. SUMMARY

### **Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease**

**Objectives:** The aim of this study was to establish the most common comorbidities among subjects in a group of patients with COPD undergoing treatment in Clinical Hospital Centre Osijek, how many comorbidities subjects have on average, and whether they are connected with the characteristics of the underlying disease.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Patients and methods:** The subjects are patients of both sexes with COPD diagnosis who have had regular check-ups and treatment in outpatient clinics of KBC Osijek Pulmonary Institute from 2018 to 2020. Data on the characteristics of a disease retrieved from case histories have been analysed, including comorbidities. Other methods deployed include spirometry, bioimpedance, the 6-minute walk test, and questionnaires (the mMRC Dyspnea Scale, CAT questionnaire, BODE Index and The Charlson Comorbidity Index).

**Results:** Research has been conducted on 40 patients with the average age of 67, out of which 68 % were men and 33 % women. 88 % of the subjects have been diagnosed with the presence of at least one comorbidity. The median number of present comorbidities is 2. The most common comorbidities are hypertension (63 %), GERD (25 %), depression (20 %) and obesity (18 %). The results show that significantly more, according to statistics, osteoporosis affects patients belonging to risk group D ( $p = 0,02$ ). Another statistically significant difference referring to comorbidity between different groups of patients according to the mMRC degree of Dyspnea, GOLD degree of obstruction, ABCD risk groups and groups according to BODE Index, has not been found.

**Conclusion:** The most common comorbidities among patients are hypertension, GERD, depression and obesity. On average, patients have two comorbidities. Osteoporosis has been found in a statistically more significant percentage in patients in group D who have a lot of symptoms and exacerbations. Other comorbidities were evenly represented in patients suffering from diseases of all severity levels and disease characteristics.

**Key words:** exacerbations; comorbidities; chronic obstructive pulmonary disease; mortality

## 9. LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2021 Report Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease; 2021.
2. J Larry Jameson. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York McGraw-Hill Education; 2018. 1990-9.
3. World Health Organization. COPD predicted to be third leading cause of death in 2030. Dostupno na adresi:[https://www.who.int/respiratory/copd/World\\_Health\\_Statistics\\_2008/en](https://www.who.int/respiratory/copd/World_Health_Statistics_2008/en). Datum pristupa: 05.06.2021.
4. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2015;21(1):14–23.
5. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet*. 2009;374(9691):733–43.
6. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(1):16–27
7. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Advances in Therapy*. 2019;37(1):41–60.
8. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM, i sur. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(12):1384–94.
9. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32(5):1371–85.
10. Roche N, Small M, Broomfield S, Higgins V, Pollard R. Real World COPD: Association of Morning Symptoms with Clinical and Patient Reported Outcomes. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(6):679–86.
11. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respiratory Research*. 2017;18(1).

12. Finch D, Pavord I, Jones P, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11(Spec Iss):21–30.
13. Wedzicha JA, Seemungal TAR. COPD exacerbations: Defining Their Cause and Prevention. *The Lancet*. 2007;370(9589):786–96.
14. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, i sur. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(7):1152–65.
15. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015;20(8):1160–71.
16. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797-9.
17. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, i sur. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728–735.
18. Baum C, Ojeda FM, Wild PS, Rzaeva N, Zeller T, Sinning CR, i sur. Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population. *International Journal of Cardiology*. 2016; 218: 298 – 304.
19. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular Morbidity and Mortality in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2640–6.
20. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019;25(3):168–76.
21. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Current Considerations for Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(1):69.
22. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;31(1):204–12.
23. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med*. 2009;121(4):76-81.
24. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2908-17.

25. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review*. 2018;27(149):180057.
26. Chen Y-W, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD. *Chest*. 2019;156(6):1092–110.
27. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:637-48.
28. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9.
29. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):911-924.
30. Langen RC, Gosker HR, Remels AH, Schols AM. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2245-56.
31. Grönberg AM, Slinde F, Engström CP, Hulthén L, Larsson S. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet*. 2005;18(6):445-52.
32. Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3307-3312.
33. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, i sur. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
34. Eapen MS, Hansbro PM, Larsson-Callerfelt A-K, Jolly MK, Myers S, Sharma P, i sur. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer: Underlying Pathophysiology and New Therapeutic Modalities. *Drugs*. 2018;78(16):1717–40.
35. Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(4):233–45.
36. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, i sur. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513.

37. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, i sur. Anxiety and Depression in COPD. *Chest*. 2008;134(4):43S56S.
38. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *European Respiratory Review*. 2014;23(133):345–9.
39. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino ÍM, Herval ÁM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2019;151:11-18.
40. Finch D, Lange P, Halpin D, O'Donnell D, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV1. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;11(Spec Iss):3–12.
41. Cheng S-L, Lin C-H, Wang C-C, Chan M-C, Hsu J-Y, Hang L-W, i sur. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118(1):429–35.
42. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
43. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory Medicine*. 2020; 166:105938.
44. Roche N. Stable COPD Treatment: Where are We? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;15(2):123–9.
45. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1)
46. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, Moore MR, Whitney CG, i sur.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(37):822-5.

47. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(6):832-40.
48. 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.
49. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, Criner GJ, Dransfield MT, Hilton E, i sur. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res*. 2018;4(2):00119-2017.
50. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
51. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
52. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009;34(3):648-54.
53. de Blasio F, de Blasio F, Miracco Berlingieri G, Bianco A, La Greca M, Franssen FM, i sur. Evaluation of body composition in COPD patients using multifrequency bioelectrical impedance analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2419-2426.
54. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, i sur. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
55. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
56. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.

57. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, i sur. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:1507–14.
58. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Yang CX, Xu F, Li X, i sur. BMI is associated with FEV<sub>1</sub> decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res*. 2019;20(1):236.
59. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, i sur. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*. 2016;95(28):e4225.
60. Lambert AA, Putcha N, Drummond MB, Boriak AM, Hanania NA, Kim V, i sur. Obesity Is Associated With Increased Morbidity in Moderate to Severe COPD. *Chest*. 2017;151(1):68-77.
61. Popović-Grle S. Alergijske bolesti i pušenje. *Acta Med Croatica*. 2011;65(2):141–6.
62. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. 2002;121(5 Suppl):121S-126S.
63. Bhatt SP, Kim Y, Harrington KF, Hokanson JE, Lutz SM, Cho MH, i sur. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of chronic obstructive pulmonary disease than pack-years. *Thorax*. 2018;73(5):414–21.
64. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, Napolitano M, Marinelli P, Palange P, i sur. INDACO project: a pilot study on incidence of comorbidities in COPD patients referred to pneumology units. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2013;8(1).
65. Noteboom B, Jenkins S, Maiorana A, Cecins N, Ng C, Hill K. Comorbidities and medication burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease attending pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34(1):75-9.
66. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciruba F, Casaburi R, i sur. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(12):1483–93.
67. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zulueta JJ, i sur. COPD comorbidities network. *European Respiratory Journal*. 2015;46(3):640–50.



68. Li CL, Lin MH, Chen PS, Tsai YC, Shen LS, Kuo HC, i sur. Using the BODE Index and Comorbidities to Predict Health Utilization Resources in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:389-395.
69. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, i sur. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(2):155–61.
70. Eroglu SA, Gunen H, Yakar HI, Yildiz E, Kavas M, Duman D. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1379-1386.
71. MDCalc. Charlson Comorbidity Index (CCI). Dostupno na adresi: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>. Datum pristupa: 08.06.2021.
72. Miyazaki M, Nakamura H, Chubachi S, Sasaki M, Haraguchi M, Yoshida S, i sur. COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res*. 2014;15(1):13.
73. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1935-49.
74. Cavallès A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, i sur. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):454-75.
75. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:871-88.
76. Raheison C, Ouaalaya EH, Bernady A, Casteigt J, Nocent-Eijnani C, Falque L, i sur. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):117.
77. Luthra K, Gupta NK. Correlation of BODE index with extrapulmonary comorbidities of COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2014;44(Suppl 58).
78. Miller J, Edwards LD, Agustí A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, i sur. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-84.

79. Putchá N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(4):575-91.

## 10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Ime i prezime: Boris Vrga
- Datum i mjesto rođenja: 6. kolovoza 1992., Zagreb, Hrvatska
- Adresa stanovanja: Trg dr. Franje Tuđmana 19 a, 44 250 Petrinja, Hrvatska
- Telefon: +385918875295
- E-mail: borisvrga2@gmail.com

Obrazovanje:

- Prva osnovna škola Petrinja, Petrinja, 1999. – 2007.
- Srednja škola Petrinja, Opća gimnazija 2007. – 2011.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine, 2011. – 2015.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine, 2016. – 2021.

## **11. PRILOZI**

1. mMRC upitnik za procjenu stupnja zaduhe
2. CAT upitnik
3. Izračun BODE indeksa

1.mMRC upitnik za procjenu stupnja zaduhe

stupanj	opis dispneje
0	Nema poteškoća sa zaduhom osim kod napornog vježbanja.
1	Kratkoća daha prilikom žurbe ili uspinjanja blagom uzbrdicom.
2	Sporije hodanje po ravnom zbog zaduhe u odnosu na vršnjake ili potreba za zaustavljanjem zbog hvatanja daha prilikom hoda vlastitim tempom.
3	Ostajanje bez daha i zaustavljanje nakon 100 metara hoda ili nakon nekoliko minuta hoda po ravnom.
4	Prevelika zaduha za izlazak iz kuće ili zaduha prilikom oblačenja i svlačenja.

\*Bolesnik označava tvrdju koja odgovara njegovim simptomima.

## 2. CAT upitnik

Vaše ime i prezime:

Današnji datum:



## Kako je Vaša KOPB? Ispunite Test za procjenu KOPB™ (CAT)

Ovaj će upitnik pomoći Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku u mjerenju utjecaja KOPB (kronične opstruktivne plućne bolesti) na Vaše tjelesno i mentalno zdravlje te svakodnevno funkcioniranje. Vaši će odgovori, kao i ukupan rezultat na testu, koristiti Vama i Vašemu zdravstvenom djelatniku kao pomoć u poboljšanju zbrinjavanja Vaše KOPB i dobivanju najveće moguće koristi od liječenja.

Za svaku tvrdnju navedenu ispod, označite (znakom X) kućicu koja Vas **TRENUTNO** najbolje opisuje. Pazite da za svako pitanje odaberete samo jedan odgovor.

Primjer: Jako sam sretan/sretna  0  1  2  3  4  5 Jako sam tužan/tužna

		REZULTAT	
Nikada ne kašljem	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Stalno kašljem	<input type="text"/>
Uopće nemam sekreta (sluzi) u plućima	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Moja su pluća u cijelosti puna sekreta (sluzi)	<input type="text"/>
Uopće ne osjećam stezanje u prsnoj koži	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Osjećam jako stezanje u prsnoj koži	<input type="text"/>
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama ne nedostaje mi zraka	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama jako mi nedostaje zraka	<input type="text"/>
Nisam ograničen/ograničena u obavljanju bilo kojih kućanskih aktivnosti	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Vrlo sam ograničen/ograničena u obavljanju kućanskih aktivnosti	<input type="text"/>
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti	<input type="text"/>
Čvrsto spavam	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti	<input type="text"/>
Imam puno energije	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Uopće nemam energije	<input type="text"/>
			<b>UKUPAN REZULTAT</b> <input type="text"/>



### 3. Izračun BODE indeksa

### Dodijeljeni bodovi

Varijabla	0	1	2	3
FEV <sub>1</sub> (% predviđenog)	≥ 65	50-64	36-49	≤35
Duljina prijeđena u 6MWT (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤149
mMRC stupanj	0-1	2	3	4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	>21	≤21		

\*Raspon vrijednosti BODE indeksa kreće se od 0 do 10.