Testovi opterećenja kronične opstruktivne bolesti pluća u stabilnom stanju i u egzacerbacijama

Ferara, Nikola

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:579615

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Nikola Ferara

Testovi opterećenja kronične opstruktivne bolesti pluća u stabilnom stanju i u egzacerbacijama

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti 'Jordanovac' Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Sanje Popović-Grle i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica korištenih u radu

ATS – Američko torakalno društvo

BODE (indeks) - *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise index*

BNP – moždani natrijuretski peptid

CAT – *COPD Assessment Test*

CI –interval pouzdanosti

CPET – kardiopulmonalno testiranje

CRP – C-reaktivni protein

CRQ – *Chronic Respiratory Disease Questionnaire*

CT – kompjuterizirana tomografija

DLCO – difuzijski kapacitet za kisik

ERS- Europsko respiratorno društvo

ESWT – *Endurance Shuttle Walk Test*

FEV_1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

GOLD – *Global Initative for Chronic Obstructive Lung Disease*

GUK – glukoza u krvi

HGS- *Hand Grip Strenght Test*

HR – srčani puls

HRR – oporavak srčanog pulsa

HRQoL – sa zdravljem povezana kvaliteta života

ICF – internacionalna klasifikacija funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja

ICS – inhalacijski kortikosteroidi

IGF1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 ili somatomedin

IL-6/8 – interleukin 6/8

ISWT – *Incremental Shuttle Walk Test*

ITM – indeks tjelesne mase

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LAMA – dugodjelujući muskarinski antagonisti

LABA – dugodjelujući $beta_2$ agonisti

MID/MIDC – minimalno (klinički) značajna razlika

mMRC -*Modified Medical Research Council* skala dispneje

NIV –neinvazivna ventilacija

OR – omjer rizika

PAP – srednji tlak u plućnoj arteriji

$PaCO_2$ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida arterijske krvi

PaO_2 – parcijalni tlak kisika arterijske krvi

RR – relativni rizik

SABA – kratkodjelujući $beta_2$ agonist

SAMA – kratkodjelujući muskarinski antagonist

SGRQ - *St George's Respiratory Questionnaire*

SpO_2 – saturacija hemoglobina kisikom

STVR-6 – 6-minutni stacionarni test hoda povezan s virtualnom stvarnosti

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TNF-α- *Tumor necrosis factor- α*

VO_2 max – maksimalna potrošnja kisika ili maksimalni aerobni kapacitet

V'O2 – prosječna potrošnja kisika

5R- STST – *Sit-to-stand test* s 5 ponavljanja

6MWT – 6-minutni test hoda

6MWD – udaljenost odhodana u 6-minutnom testu hoda

Sadržaj

Sažetak

Summary

1.Kronična opstruktivna plućna bolest 1

1.1. Uvod – epidemiologija i etiopatogeneza 1

1.2. Klinička slika 2

1.3. Dijagnostika i ocjena bolesti 3

1.4. Liječenje 9

2. Egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti 11

2.1. Definicija i klinička slika 11

2.2. Terapija 11

3. Testovi opterećenja u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti 14

3.1. Uvod 14

3.2. 6-minutni test hoda 15

3.3. *Shuttle walk* test (SWT) 20

3.4. Test uspinjanja stepenicama (*stair-climbing test*) 21

3.5. Jednostavni testovi: Test 'sjedni – ustani' (*Sit-to-stand test - STST*) i Test 'snage stiska ruke' (*Handgrip strenght test - HGS*) 22

3.6. Kardiopulmonalno testiranje (CPET) 23

4. Značenje testova opterećenja u stabilnom stanju KOPB-a 26

4.1. Uvod 26

4.2. Značenje 6-minutnog testa hoda 29

4.3. Značenje SWT-a 33

4.4. Značenje testa penjanja stepenicama 34

4.5. Značenje STST-a i HGS-a 34

4.6. Budući aspekti testova opterećenja 37

5. Testovi opterećenja i egzacerbacije KOPB-a 39

5.1. Svrha i sigurnost 39

5.2. Učinak vježbanja u periodu nakon egzacerbacije KOPB-a 41

5.3. Plućna rehabilitacija i egzacerbacija KOPB-a 43

6. Zaključak 45

7. Zahvale 47

8. Literatura 48

9. Životopis.....58

Sažetak

Testovi opterećenja kronične opstruktivne bolesti pluća u stabilnom stanju i u egzacerbacijama

Nikola Ferara

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) jedna je od najčešćih kroničnih bolesti u svijetu, a odlikuje je visoki morbiditet i moralitet, s tendencijom rasta broja oboljelih u budućnosti. Glavni etiološki faktor je dugogodišnje pušenje, no općenito je riječ o stanju koje odlikuje reakcija dišnog sustava na škodljive čestice i plinove iz okoline. Glavni simptomi bolesti su dispneja, kašalj i stvaranje sputuma, a egzacerbacija bolesti podrazumijeva pogoršanje simptoma koje zahtijeva promjenu pacijentove terapije.

Testovi opterećenja korisni su dijagnostički alati koji služe za ocjenu funkcionalnog statusa pacijenta, usporedbu stanja prije i poslije neke terapijske intervencije, ali i za prognozu bolesti. Postoji veliki broj različitih testova opterećenja, a svima je zajedničko pacijenta podvrgnuti naporu i paralelno bilježiti odgovore njegovih organskih sustava. 6-minutni test hoda je najčešće upotrebljavan test opterećenja, a riječ je o standardiziranom, pouzdanom i jednostavnom testu, koji se može izvoditi u većini kliničkih uvjeta. Njegov glavni ishod je odhodana udaljenost (6MWD), ali prate se i drugi parametri poput srčanog ritma, krvnog tlaka, saturacije kisikom te subjektivnog osjećaja dipneje i umora. Njegovi rezultati dobro koleriraju s mortalitetom, morbiditetom, razinom funkcioniranja, kvalitetom života, a može se koristiti i za ocjenu terapijskih intervencija u KOPB-u.

Drugi testovi opterećenja često se uspoređuju sa 6-minutnim testom hoda kao referentnom točkom, a nešto veći stupanj standardiziranosti od njega postigli su ISWT i ESWT, kod kojih su ritam i razina napora unaprijed podešeni. Jednostavniji testovi opterećenja poput testa uspinjanja stepenicama, STST-a ili HGS-a, pronalaze svoju upotrebu, a mogu se, kao i ostali testovi, proširiti složenijim sustavom mjerenja. Tako se približavaju kardiopulmonalnom testiranju (CPET) kao najpreciznijem, ali zbog kompleknosti, rjeđe korištenom vidu testiranja pacijenata.

Izvođenje testova opterećenja u periodu nakon egzacerbacije KOPB-a je sigurno, a rano započeto vježbanje donosi brojne dobrobiti. Prilikom odabira testa opterećenja, liječnik se treba voditi prvotnim kliničkim pitanjem na koje traži odgovor.

Ključne riječi : **KOPB, egzacerbacija KOPB-a, testovi opterećenja**

Summary

Functional exercise tests in stable state and in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Nikola Ferara

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common chronic diseases in the world, with high morbidity, mortality and probable increase of patients suffering from it in the future. The main etiological factor is smoking, but generally, this is a condition characterised by a reaction of airways to harmful enviromental particles and gases. The major symptoms are dyspnea, cough and sputum production, while exacerbation is defined as a worsening of these symptoms that requires a change of therapy.

Functional exercise tests are useful tools for assessment of patient's functional status, comparison before and after some COPD intervention and for disease prognosis. There is a number of functional exercise tests, but they all share an unique feature of exercising patient and measuring the responses of his/her organ systems. The most used one is 6-minute walk test (6MWT), that is standardised, reliable and simple test, which can be conducted in most clinical features. The main result of the test is 6-minute walk distance (6MWD), but other parameters, such as heart rate, blood pressure, SpO_2 and subjective feeling of dypsnea and fatigue, are observed as well. The results of 6MWT correlate well with mortality, morbidity, level of functioning and quality of life, but can also be used to evaluate a therapeutic intervention in COPD.

Other test are often compared to 6MWT and ISWT and ESWT are tests with higher level of standardization, beacuase they are externally paced. Simpler tests like stair-climbing test, STST or HGS, are often found useful and can be, like the other tests, paired with complex measurements. That way all these tests are getting close to CPET (cardiopulmonal testing), which is the most precise way of testing, but beacuse of its complexity, not used so often. Functional exercise tests are safe in the period following an exacerbation of COPD and early initiated exercise can benefit the patients in many ways. When choosing functional exercise test, physician should choose the one that anwers the clinical question he/she seeks answer to.

Key words: **COPD, exacerbation of COPD, functional exercise tests**

1.Kronična opstruktivna plućna bolest

1.1. Uvod – epidemiologija i etiopatogeneza

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) trenutno je četvrti vodeći uzrok smrti u svijetu, a u 2012. bila je odgovorna za 6% smrti globalno. Ova bolest je vodeći uzrok kroničnog morbiditeta i mortaliteta u svijetu, budući da od nje pati veliki broj ljudi, dugi niz godina, a umiru prerano, zbog same bolesti ili njenih komplikacija (1). Velike epidemiološke studije procijenile su kako je 2010. u svijetu bilo 384 milijuna slučajeva ove bolesti, s globalnom prevalencijom od 11.7% (2) Godišnje od KOPB-a umre oko tri millijuna ljudi. Procjenjuje se kako će se opterećenje ovom bolesti u budućnosti samo povećati – ponajviše zbog kontinuiranog izlaganja rizičnim faktorima za razvoj KOPB-a, ali i trendu starenja cjeloukupne populacije (1).

KOPB je česta, preventabilna i liječiva bolest koju karakteriziraju perzistentni respiratorni simptomi i ograničenje protoka zraka zbog abnormalnosti dišnih puteva ili alveola, koje su uzrokovane značajnom izloženosti škodljivim česticama ili plinovima. Kronično ograničenje protoka zraka koje nalazimo u KOPB-u rezultat je miješanog utjecaja bolesti malih dišnih puteva (npr. opstruktivni bronhiolitis) i destrukcije plućnog parenhima (emfizem), no prevladavajući utjecaj jednog od procesa razlikuje se od pacijenta do pacijenta, a oni se ne moraju odvijati istovremeno, nego različito napreduju tijekom vremena. Kronična upala uzrokuje strukturne promjene, suzuje male dišne puteve i uništava plućni parenhim, što rezultira gubitkom alveolarnog priključka na male dišne puteve i smanjuje elastičnost pluća. Naposlijetku, ove promjene završavaju nemogućnošću dišnih puteva da ostanu otvoreni tijekom ekspirija. Gubitak malih dišnih puteva također može doprinjeti ograničenju protoka zraka, a mukocilijarna disfunkcija poznata je odlika ove bolesti. Ograničenje protoka zraka mjeri se spirometrijom jer je riječ o široko dostupnoj i reproducibilnoj pretragi, a tako se i dijagnosticira, odnosno i definira bolest. GOLD (***G**lobal **I**nitiative for chronic **O**btructive **L**ung **D**isease*) definicija KOPB-a ne uključuje prije često upotrebljavanje pojmove poput 'emfizema' ili 'kroničnog bronhitisa', ponajviše zbog nepreciznosti (1). Razlog je što 'emfizem' podrazumijeva patološki nalaz samo jedne od više mogućih strukturnih abnormalnosti pluća u bolesnika s KOPB-om, a 'kronični bronhitis', iako klinički i epidemiološki i dalje koristan, zapravo se opaža kod samo manjeg broja pacijenta, a podrazumijeva prisutnost kašlja i stvaranje sputuma kroz najmanje tri mjeseca u svakoj od dvije susljedne godine (3).

Patogeneza KOPB-a općenito uključuje abnormalni upalni odgovor pluća na udisanje štetnih čestica i plinova podrijetlom iz cigaretnog dima, zagađenog zraka ili radne okoline (profesionalna izloženost). Svi pušači razviju upalni odgovor u plućima, ali je on pojačan i ne uspijeva se adekvatno sanirati nakon prestanka pušenje kod onih koji imaju KOPB. To bi značilo da u pušača koji razviju KOPB postoji abnormalna regulacija upalnog odgovora u plućima (4). Tako se može govoriti o susceptibilnim pušačima, a faktori koji ih čine izglednijima za razvoj bolesti jesu genetski i epigentski, infekcije, alterirana imuna regulacija i rezolucija upale, kao i abnormalni mehanizmi popravka (5). Zapravo se smatra kako je KOPB rezultat složene interakcije između gena i okoliša. Glavni etiološki faktor bolesti jest pušenje cigareta, no činjenica je da, čak i u skupini teških pušača, samo 50 % njih razvije KOPB tijekom svog životnog vijeka (6). Razlog varijabilnosti pojave bolesti u skupini pušača može se tražiti u genima, spolu, profesionalnoj ili okolišnoj izloženosti drugim štetnim plinovima i česticama, socio-ekonomskom statusu i drugima faktorima (1).

1.2. Klinička slika

Tri glavna simptoma KOPB-a jesu dispneja, kronični kašalj i stvaranje (iskašljavanje) sputuma, a najčešći rani simptom bolesti je dispneja pri naporu. Nešto manje česti simptomi su piskanje (*wheezing*) i zatezanje u prsima. Svaki od ovih simptoma može se razvijati neovisno o drugome i s varijabilnim intezitetom što KOPB čini heterogenom bolesti (7). Oprilike 62 % pacijenata s umjerenim do teškim KOPB-om javlja varijabilnost u simptomima (npr. u dispneji, kašlju, sputumu, zatezanju u prsima i dr.) kroz dan i od tjedna do tjedna, s napomenom da je za većinu jutro najteži dio dana (8).

Pacijenti s KOPB-om mogu dobiti na tjelesnoj masi, poglavito zbog ograničenog kretanja uvjetovanog prisustvom bolesti. Mršavi i astenični izgled, koji se tradicionalno pripisuje kliničkoj slici KOPB-a, prisutan je u svega 20% pacijenata i zapravo je karakterističan za terminalni stadij bolesti, a povezan je s lošijom prognozom. Međutim, gubitak na tjelesnoj masi moguć je i u ranijoj fazi bolesti, a jednim od značajnijih razloga za to smatra se dispneja prikom hranjenje. Ipak, bitno je istaknuti kako je većina pacijenta s KOPB-om ustvari prekomjerne tjelesne težine ili pretila (9). Komorbiditeti bolesti uključuju kardiovaskularne bolesti, karcinom pluća, bronhiektazije, osteoporozu, metabolički sindrom, slabost skeletnih mišića, anksioznost, depresiju i kognitivnu disfunkciju (10). Važno je napomenuti kako pušači i bivši pušači mogu imati značajnije respiratorne simptome i radiografski dokaz bolesti i bez spirometrijskog dokaza optrukcije dišnog puta (3). Isto tako,

pacijenti s KOPB-om često imaju smanjenu toleranciju napora, a istraživanja su pokazala da je u manje od trećine pacijenata uzrok dispneja, dok je većina razlog pronašla u zamoru muskulature (do 43 %)(11). To ide u prilog činjenici da je KOPB uistinu sistemska bolest, da se simptomi javljaju prije spirometrijskih dokaza te da bi pretrage koje istražuju taj aspekt bolesti trebalo čim više implementirati u standardnu obradu pacijenata s KOPB-om. Upravo će se zato u ovom diplomskom radu obraditi testovi opterećenja.

1.3. Dijagnostika i ocjena bolesti

Na kroničnu opstruktivnu bolest pluća trebalo bi se posumnjati u svakog pacijenta s dispnejom, kroničnim kašljem ili iskašljavanjem sputuma i/ili s povijesti ekspozicije rizičnim faktorima bolesti. Za dijagnozu je potreban spirometrijski nalaz, gdje se značajnim rezultatom smatra $FEV_1/FVC < 0.70$, budući da on potvrđuje perzistentno ograničenje protoka zraka, a u kombinaciji s odgovarajućim simptomima i anamnezom izloženosti štetnim agensima, ispunjava kriterije za dijagnozu (1).

Fizikalni pregled često nije od velike koristi za dijagnozu KOPB-a, budući da se značajnije promjene mogu detektirati tek u podmakloj fazi bolesti. Tada se mogu otkriti sljedeće promjene: hiperinflacija, tihi šum disanja, 'bronhalniji šumovi' , krepitacije u plućnim bazama i/ili daleki srčani tonovi (12). Odlike teške bolesti uključuju povećani anterioposteriorni promjer prsišta (tzv. 'bačvasti toraks') i spušteni ošit s ograničenim pokretima. Pacijent u terminalnoj fazi bolesti zauzima položaje koji mu olakšavaju dispneju, poput naginjanja prema naprijed s ispružanjem ruku i prijenosom težine na dlanove i laktove. Ovakav se položaj lako opaža, a na njega mogu upućivati i otvrdnuća ili oteknuća burzi na ekstenzornim stranama podlaktice. Mogu se naći i pojačana upotreba pomoćne dišne muskulature vrata i ramenog obruča, izdisaj kroz stisnuta usta, paradoksalno uvlačenje donjeg dijela toraksa prilikom disanja (Hooverov znak) (13), cijanoza, 'flapping' tremor (zamahivanje uzdignutim rukama poput pljuskanja) zbog teške hiperkapnije i uvećana, na dodir osjetljiva, jetra zbog desnostranog srčanog zatajenja. Mogu biti naglašene i vratne vene zbog povišenog intratorakalnog tlaka, posebno tijekom izdisaja (10).

Dakle, dijagnostička osnova KOPB-a jesu plućni funkcionalni testovi kojima su podvrgnuti svi oni pacijenti kod kojih se sumnja na KOPB, a nakon njih dio pacijenata usmjerava se k laboratorijskom testiranju i slikovnim metodama, kako bi se isključile najčešće diferencijalne dijagnoze, koje uključuju: zatajenje srca, kroničnu remodeliranu astmu,

bronhiektazije, tuberkulozu, konstriktivni bronhiolitis, difuzni panbronhiolitis, intersticijsku bolest pluća i tromboebolijski incident (1).

Osim dijagnostičkog značaja, funkcionalni plućni testovi, pogotovo spirometrija, izrazito su važni i u ocjeni težine ograničenja protoka zraka, kao i odgovora na lijekove te u praćenju progresije bolesti (14). Prilikom sumnje na KOPB u pacijenta, spirometrija se izvodi prije i nakon inhalacije bronhodilatatora (npr. salbutamol 400 μg) kako bi se odredilo je li je ograničenje protoka zraka uopće prisutno te je li djelomično ili potpuno reverzibilno. Ograničenje protoka zraka koje je ireverzibilno ili djelomično reverzibilno odlika je KOPB-a (15). Najvažniji paramteri koji se mjere spirometrijom su forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (FEV_1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC). Postbronhodilatacijski omjer FEV_1/FVC određuje postoji li ograničenje protoka, a postbronhodilatacijski postotak predviđene vrijednosti FEV_1 određuje težinu tog ograničenja, koja se koristi za klasifikaciju i ocjenu težine bolesti (tablica 1.). Kako je već napomenuto omjer FEV_1/FVC koji je < 0.7 upućuje na ograničenje protoka i takav nalaz se smatra dijagnostičkim, a upotrebu takve standardne granice podupiru i GOLD smjernice (1). Naime, tijekom života dolazi do fiziološkog smanjenja FEV_1/FVC omjera pa se predlagala upotreba pete percentile niže od normale (*LNN – lower limit of normal*), kao svojevrsne korekcije promjena uzrokovanih starenjem (16), no pokazalo se da takav pristup spirometriji nema nikakvu prednost u odnosu na GOLD pristup, pogotovo jer se dijagnoza prema potonjem pristupu upotpunjuje simptomima i anamnezom.

Tablica 1: Klasifikacija težine ograničenja protoka zraka u KOPB-u temeljena na postbronhodilatacijskoj vrijednosti FEV_1, nakon što se se utvrdi postojanje ograničenja protoka, odnosno FEV_1/FVC <0.7. *Tablica je izrađena prema podatcima GOLD smjernica (1)*

GOLD 1	**Blagi KOPB**	$FEV_1 \geq 80\%$ predviđenog
GOLD 2	**Umjereni KOPB**	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predviđenog
GOLD 3	**Teški KOPB**	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predviđenog
GOLD 4	**Vrlo teški KOPB**	$FEV_1 < 30\%$ predviđenog

Ne postoji laboratorijski test koji je dijagnostički za KOPB, ali neki od testova mogu se upotrijebiti kako bi se isključili drugi uzroci dispneje i komorbiditetnih bolesti. U tu je svrhu u okviru laboratorijske obrade uputno ocijeniti anemiju te odrediti vrijednosti sljedećeg:

moždanog natrijuretskog peptida ili BNP-a ili N-terminalnog pro-BNP-a (suspektno zatajenje srca), GUK-a, ureje, kreatinina, elektrolita, kalcija, fosfora, TSH-a, serumskih bikarbonata (kronična hiperkapnija), alfa-1 antitripsina ili AAT (17).

Difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid (DLCO) odličan je indeks stupnja anatomskog emfizema u pušača s ograničenim protokom zraka, ali se rutinski ne izvodi za ocjenu KOPB-a. On se smanjuje proporcionalno težini emfizema, međutim ne može se koristiti za otkrivanje blagog emfizema jer nije dovoljno osjetljiv ni specifičan (1).

Pulsna oksimetrija je neinvazivna i lako izvediva metoda koja ocjenjuje saturaciju krvi kisikom trasnkutano i ona je smanjila broj pacijenata kod kojih treba odrediti arterijsku vrijednost plinova. Pulsna oksimetrija je korisna utoliko što izmjerene vrijednosti više od 88 % (SpO_2 > 88%) ne zahtjevaju primjenu suplementarnog kisika pacijentima s KOPB-om. Međutim, pulsna oksimetrija ne pruža dovoljno informacija o alveolarnoj ventilaciji ili hiperkapniji ($PaCO_2$ > 45mmHg), a u slučaju akutne egzacerbacije KOPB-a saturacija kisikom koju ona pokazuje često je netočna (18). U takvim slučajevima treba pristupiti mjerenju respiracijskih plinova iz arterijske krvi (PaO_2, $PaCO_2$ i pH), a indikacije za to su sljedeće : niski FEV_1 (<50 % predviđenog), niska SpO_2 (<92 %), smanjena razina svijesti, akutna egzacerbacija KOPB-a te procjena hiperkapnije u rizičnih pacijenata 30 do 60 minuta nakon početka suplementacije kisikom (R)

Od slikovnih metoda koriste se rentgenogram (RTG) pluća i kompjuterizirana tomografija (CT), i to kad je uzrok dispneje ili stvaranja sputuma nepoznat i tijekom akutnih egzacerbacija da bi se isključile komplikacija poput pneumonije, pneumotoraksa ili zatajenja srca. Ipak, slikovne metode nisu esencijalne u dijagnozi KOPB-a, no u pacijenata s teškom bolesti, CT snimke mogu identificirati pojedince s bolesti predominantno gornjeg režnja pluća, koji mogu biti kandidati za operaciju redukcije plućnog volumena, u sklopu kirurškog liječenja KOPB-a (1).

Svrha ocjene kronične opstruktivne bolesti pluća je odrediti razinu ograničenja protoka zraka, utjecaj na pacijentovo zdravstveno stanje i rizik od budućih događaja (egzacerbacija, hospitalizacija, smrti), a kako bi se na adekvatan način vodila terapija ove bolesti. Kako bi se prethodno navedeno postiglo, valjana ocjena KOPB-a treba u obzir uzeti sljedeće: 1) prisutnost i težinu spirometrijskih abnormalnosti; 2) Trenutno stanje i magnitudu pacijentovih simptoma; 3) Povijest umjerenih do teških egzacerbacija bolesti i budući rizik; 4) Prisutnost komorbiditeta (1). Stavka pod 1) podrazumijeva određivanje vrijednosti FEV1 kao postotka od predviđene vrijednosti (prikazano u tablici 1.) i pacijent obzirom na nalaz može imati GOLD 1-4.

Za ocjenu pacijentovih simptoma koriste se različiti upitnici koje ispunjavaju pacijenti. U početku se ciljalo uglavnom na simptom dispneje, pa je jedan od prvih takvih upitnika *Modified British Medical Research Council (mMRC) Questionnaire*. Poslije su se razvili i kompleksniji upitnici poput *Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)* (19) i *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)* (20), koji su uključili i druge simptome, ali su za svakodnevnu praksu prekompleksni. Danas se najviše upotrebljavaju *COPD Assessment Test* (CAT) i *The COPD Control Questionnaire* (The CCQ). CAT su razvili Jones i suradnici u svojoj studiji (21), a svrha je bila stvoriti kratki i jednostavni upitnik za procjenu i praćenje KOPB-a. Oni su u svojoj studiji procijenili kako ima dobra svojstva mjerenja, osjetljiv je na razlike u stanju pacijenta i pruža valjanu, pouzdanu i standardiziranu mjeru zdravstvenog stanja u KOPB-u. To su potvrdile i brojne studije, o čemu govori i meta-analiza iz 2016. (22). Upitnik prikuplja informacije o kašlju, dispneji, stvaranju mukusa, razini energije, kvaliteti sna i dr, a rezultat mu može biti od 0 do 40 (21). Primjer CAT upitnika na hrvatskom prikazan je na slici 1.

Nadalje, što se predviđanja rizika za egzacerbaciju tiče, pokazalo se je da je najbolji prediktor za to pozitivna anamneza prethodno liječenih egzacerbacija (23). Rizik za egzacerbaciju značajno je viši u pacijenata s GOLD 3 i 4, međutim FEV_1 je, zbog svoje nepreciznosti, sam po sebi, manjkav da bi se iskoristio klinički kao prediktor egzacerbacija ili mortaliteta u pacijenta s KOPB-om (14).

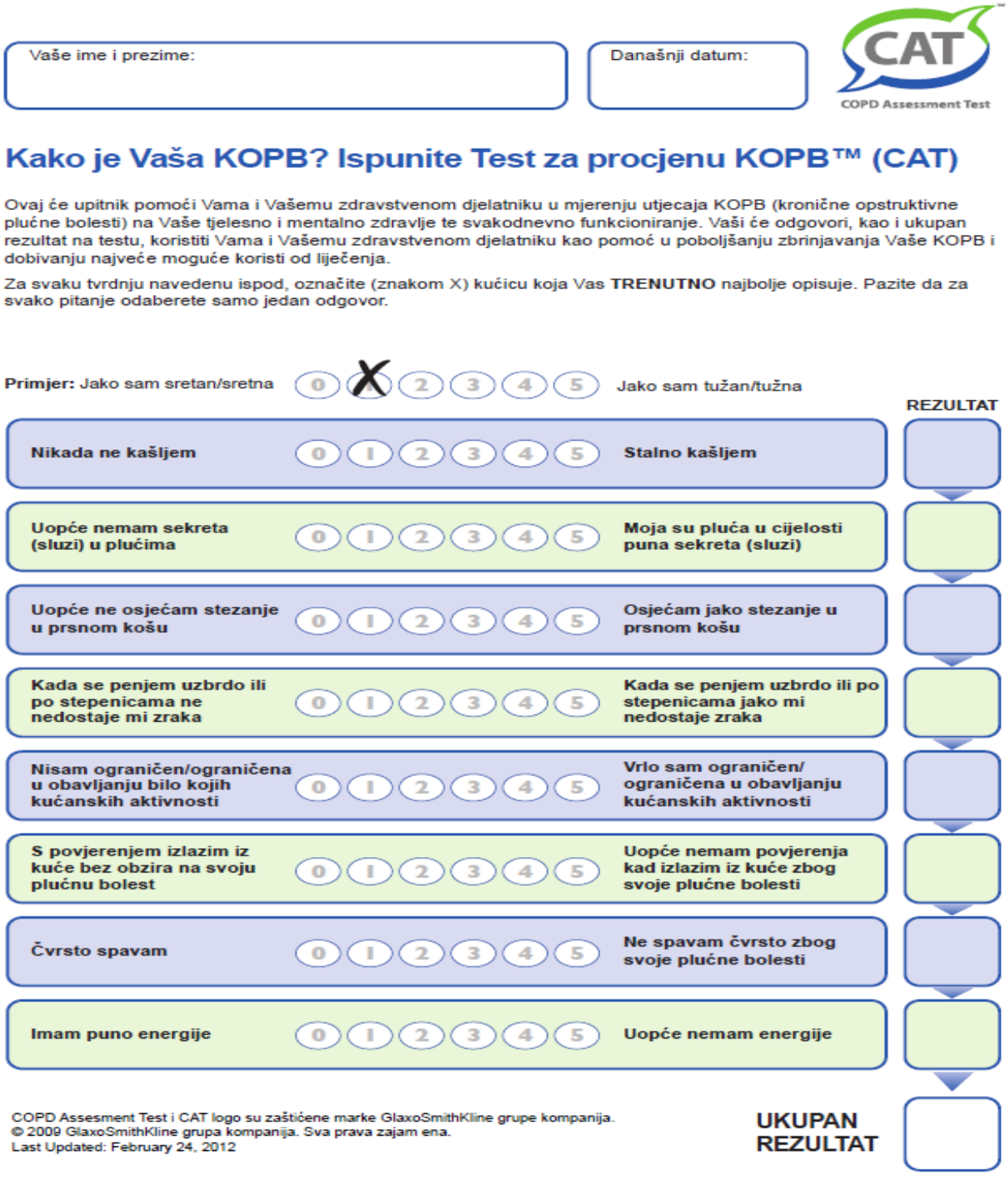
Naposlijetku, komorbiditeti mogu biti prisutni u pacijenata s blagim, umjerenim ili teškim ograničenjem protoka zraka (7), neovisno utječu na mortalitet i stopu hospitalizacije te zaslužuju specifični tretman (24). Zato bi se za njima trebalo rutinski tragati i adekvatno liječiti u svakog pacijenta s KOPB-om.

Uzevši u obzir sve prethodno navedene aspekte bolesti, GOLD je 2011. predložio novu, kombiniranu ocjenu bolesti, tzv. ABCD klasifikaciju, koja je sadržavala spirometrijski utvrđen stupanj opstrukcije s pacijentovim simptomima i povijesti egzacerbacije. Međutim, u 2019. ova je ocjena doživjela preinaku i sada se mogu posve odvojeno gledati postotne vrijednosti FEV_1 (kao mjerilo opstrukcije) i pacijentovi simptomi te rizik za egzacerbacije i povijest egzacerbacija (ABCD grupe). To je učinjeno jer se pokazalo kako FEV1 nije dovoljno dobar prediktor pacijentovog stanja na individualnoj razini, a stoga ni adekvatan alat za odluku o terapijskim opcijama, za razliku od ABCD ocjene, koja polazi od pacijentovih simptoma i rizika, te se na temelju nje može djelotvornije odlučiti o terapiji, posebno tijekom egzacerbacije bolesti (Tablica 2.). FEV1 je i dalje dijagnostički esencijalan, kao i za odluku oko operacije redukcije plućnog volumena i transplantacije pluća (1).

Postoji još i BODE indeks za procjenu mortaliteta, koji između ostalog u obzir uzima i podnošenje tjelesnog napora, a što se ocjenjuje izvođenjem testova opterećenja pa će stoga o njemu više biti u nastavku, u dijelu 'Značenje testova opterećenja u stabilnom stanju KOPB-a'.

Tablica 2: ABCD ocjena pacijenata s KOPB-om koja u obzir uzima povijest i rizik za egzacerbaciju, kao i simptome, ocijenjene CAT ili mMRC testovima. *Tablica je izrađena po GOLD 2019. smjernicama (1).*

Grupa A	Niski rizik za egzacerbaciju, manje simptoma: 0 do 1 egzacerbacija godišnje i negativna anamneza hospitalizacije zbog egzacerbacije; CAT <10 ili mMRC 0 do 1
Grupa B	Niski rizik za egzacerbaciju, više simptoma: 0 do 1 egzacerbacija godišnje i negativna anamneza hospitalizacija radi egzacerbacije; CAT ≥10 ili mMRC ≥2
Grupa C	Visoki rizik za egzacerbaciju, manje simptoma: ≥ 2 egzacerbacije godišnje ili ≥1 hospitalizacija radi egzacerbacije; CAT <10 ili mMRC 0 do 1
Grupa D	Visoki rizik, više simptoma: ≥2 egzacerbacije godišnje ili ≥1 hospitalizacije zbog egzacerbacije; CAT ≥10 ili mMRC≥2



Slika 1. : CAT (*COPD Assessment Tool*) upitnik preveden na hrvatski jezik. *Preuzeto s web-stranice HUOM-a (Hrvatske udružba obiteljske medicine)* (25)

1.4. Liječenje

Prema GOLD-u farmakološka i nefarmakološka terapija za KOPB trebale bi se voditi obzirom na težinu bolesti, a cilj terapije je smanjiti pacijentove simptome u sadašnjosti, smanjiti učestalost egzacerbacija radi smanjenja budućeg rizika, te unaprijediti pacijentovo sveukupno funkcioniranje i kvalitetu života. Nefarmakološke intervencije uključuju: prestanak pušenja, reduciranje drugih rizičnih faktora (izloženost drugim štetnim česticama i plinovima), cijepljenje, oksigenoterapija i plućna rehabilitacija.

Farmakološka terapija se uvodi postupno, ovisno o razini simptoma, riziku za egzacerbaciju i odgovoru na terapiju. Za pacijente s KOPB-om koji prema GOLD-u spadaju u skupinu A (objašnjeno u 1.4.) preporuča se upotreba kratkodjelujućih $beta_2$-agonista ili SABA (salbutamol) te kratkodjelujućih muskarinskih agensa ili SAMA (ipratropij), i to samo po potrebi, a ne dugoročno. Za pacijente koji pripadaju skupini B preporuča se prvo monoterapija dugodjelujućim bronhodilatatorima, bilo LABA ili dugodjelujućim $beta_2$-agonistima (salmeterol, formeterol) ili LAMA, odnosno dugodjelujućim muskarinskim agensima (tiotropij, umeclidinium). Ukoliko i uz takvu terapiju imaju simptome, preporuča se dodatak kratkodjelujućih bronhodilatatora po potrebi, i to SABA ako je osnovna terapija lijek iz skupine LAMA, odnosno SAMA, ako je osnovni lijek LABA. Pacijenti iz skupine C trebali bi prvo pokušati s LAMA monoterapijom, budući da su LAMA superiorniji od LABA u sprječavanju egzacerbacija, a ako se simptomi nastave, preporuča se dualna bronhodilatatorska terapija (LAMA+LABA). Međutim, ako ni to ne pomogne, uvodi se kombinacija s inhalacijskim glukokortikosteroidom (ICS) - LABA + ICS (npr. salmeterol + flutikazon ili budezonid + formoterol). Kod pacijenata iz skupine D prva terapijska opcije je dualna bronhodilatatorska terapija (LAMA+LABA), a ako simptomi perzistiraju, prelazi se na trojnu terapiju (LAMA+LABA+ICS) (1).

Prestanak pušenja kapitalna je nefarmakolška intervencija u liječenju KOPB-a jer smanjuje morbiditet i mortalitet u skupini pacijenta s KOPB-om (4). Pokazalo se da prestanak pušenja nepobitno blagotvorno djeluje na tijek bolesti jer smanjuje opadanje vrijednosti FEV1 tijekom vremena u pacijenata s KOPB-om (26). .

Za sve pacijente s KOPB-om preporuča se cijepivo protiv gripe (27). Cjepiva protiv pneumokoka, PCV13 (pneumokokno konjugirano cjepivo) i PPSV23 (pneumokokno polisaharidno cjepivo), preporučaju se za sve starije od 65. PPSV23 preporuča se i za mlađe pacijente s KOPB-om koji imaju značajne komorbiditete, poput kronične srčane ili plućne bolesti (28).

Dugoročna oksigenoterapija indicirana je za pacijente koji imaju sljedeće: vrijednosti PaO_2 ispod 7.3 kPa (55 mmHg) ili SaO_2 88 % i niže, sa ili bez hiperkapnije, potvrđene dvaput tijekom perioda od dva ili tri tjedna; ili PaO_2 između 7.3 kPa (55 mmHg) i 8.0 kPa (60 mmHg), ali ukoliko postoji dokaz plućne hipertenzije, perifernog edema koji navodi na kongestivno srčano zatajenje ili ako postoji dokaz policitemije (hematokrit >55%). Nakon što se uvede dugoročna oksigenoterapija, uputno je nakon 60 do 90 dana iz vrijednosti saturacije ili razine arterijskih plinova, provjeriti učinkovitost i potrebu za ovim vidom terapije (1).

Plućna rehabilitacija, kao važan dio nefarmakološkog liječenja bolesti, bit će predstavljen u odlomku ' Testovi opterećenja i egzacerbacija KOPB-a' .

2. Egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti

2.1. Definicija i klinička slika

Egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća definira se kao akutno pogoršanje respiratornih simptoma koje rezultira dodatnom terapijom. Analogno toj definiciji, težina egzacerbacije se onda klasificira obzirom na tu dodatnu terapiju, te tako egzacerbacija može biti blaga (liječi se samo sa SABA po potrebi), umjerena (liječi se kombinacijom SABA i antibiotika i/ili kortikosteroida) i teška (pacijent zahtjeva hospitalizaciju ili posjet hitnoj službi (1). Egzacerbacije su kompleksan događaj obično popraćen upalom dišnih puteva, povećanim stvaranjem mukusa i značajnom retencijom zraka u plućima (*air trapping*). Sve navedeno doprinosi dispneji koja je ključni simptom egzacerbacije. Drugi simptomi jesu povećana proizvodnja sputuma (i povećanje njegove purulencije), kašalj i sviranje u prsima (29). Glavni okidači egzacerbacije su respiratorne virusne infekcije, a poznato je kako i bakterijske infekcije i okolišni faktori (zagađenje, temperatura) također mogu inicirati i/ili pojačati ove događaje. Najčešće izolirani virus je humani rhinovurs koji je uzročnik obične prehlade (30).

Egzacerbacije obično traju 7 do 10 dana, a u nekih se pacijenta znaju javljati u ciklusima (*cluster*), tj nakupiti se u jednom periodu, tako da jedna egzacerbacija čini pacijenta podložnijim razviti sljedeću. Teške egzacerbacije mogu biti povezane s akutnim respiratornim zatajenjem. Zbog učestalosti komorbiditeta u KOPB-u, egzacerbacije se moraju diferencijalno dijagnostički razlikovati od akutnog koronarnog sindroma, pogoršanja kongestivnog srčanog zatajenja, plućne embolije i pneumonije (1).

2.2. Terapija

Cilj terapije je smanjiti negativan učinak egzacerbacije koja se odvija, ali i spriječiti razvoj posljedičnih događaja. Ovisno o težini egzacerbacije, ona se može liječiti izvanbolnički ili uz primitak u bolnicu. Statistika otkriva kako je 80% pacijenta s egzacerbacijom KOPB-a liječeno vanbolnički, uz upotrebu bronhodilatatora, kortikosteroida i antibiotika (31) (32). Kad se pacijent s KOPB-om pojavi na hitnom prijemu, prvo mu se treba dati suplementni kisik i prosuditi je li riječ o životno ugrožavajućem napadu i zahtijevaju li pojačan rad disanja i poremećena izmjena plinova primjenu neinvazivne ventilacije (NIV). Dakle, uz

farmakološku terapiju, pacijentu je važno pružiti i potporu disanja (suplementni kisik, NIV) (1).

Što se farmakološke terapije tiče, ustaljeno je započeti terapiju egzacerbacije primjenom kratkodjelujućih bronhodilatatora, SABA i SAMA (33), a poslije kao terapiju održavanja uvesti dugodjelujuće bronhodilatatore, preferabilno muskarinske agense (LAMA), zbog njihovog već spomenutog boljeg spriječavanja egzacerbacija (1). Nadalje, u standardnu terapiju egzacerbacije spadaju i sistemski kortiskosteroidi, za koje se pokazalo da poboljšavaju plućnu funkciju i oksegenaciju, smanjuju vrijeme oporavka te trajanje hospitalizacije, ali i reduciraju neuspjehe u terapiji. Međutim, danas se umjesto nekadašnje dvotjedne terapije, preporuča čim kraća terapija, koja po nekim studijama ne bi trebala biti dulja od 5 -7 dana (34). GOLD-ova preporuka je 40 mg prednizolona dnevno kroz 5 dana, oralno ili intravenski (1). Treća važna skupina lijekova za egzacerbaciju su antibiotici, koji se u terapiju uvode većinom kad se pojačaju respiratorni simptomi u pacijenta, a terapija traje 5-7 dana (35). ERS/ATS smjernice za terapiju egzacerbacije KOPB-a preporučuju upotrebu antibiotika kod ambulantnih pacijenata s KOPB-om, iako se neki zalažu za minimalistički pristup, odnosno za uvođenje antibiotika kad postoji sumnja na bakterijsku infekciju. To se klinički može zaključiti na temelju iskašljavanja purulentnog sputuma, a kod nedoumica se može izmjeriti razina prokalcitonina, koji ako je visok, sugerira da bi se trebali uvesti antibiotici (36)(37). Obično je uvodna terapija aminopenicilin s klavulonskom kiselinom, makrolid ili tetraciklin (1).

Oksigenoterapija jedna je od ključnih komponenata bolničkog liječenja egzacerbacije. Kisik bi se trebao titrirati kako bi se smanjila pacijentova hipoksemija, s ciljnom saturacijom od 88 do 92% (38). Jednom kad se pacijentu pusti kisik, trebalo bi učestalo provjeravati plinove kako bi se osigurala zadovoljavajuća oksigenacija bez retencije ugljikovog dioksida ili pogoršanja acidoze.

Ventilacijska potpora u egzacerbaciji može biti neivazivna (nazalna ili facijalna maska) ili invazivna ventilacija (oro-trahealni tubus ili traheostomija). Respiratorni stimulansi nisu preporučljivi kod akutnog respiratornog zatajenja (39). Neinvazivna ventilacija (NIV) smatra se, uz uobičajnu skrb, prvolinijskom intervencijom kod pacijenta s egzacerbacijom KOPB-a (40). Njena upotreba ima prednost pred invazivnim modusima ventilacije i prema GOLD-u to je prvi modus ventilacijske potpore za liječenje respiratornog zatajenja u pacijenata koji su hospitalizirani zbog egzacerbacije KOPB-a. Pokazala se uspješnom u 80-85% slučajeva, ali se s njom treba započeti u ranijem tijeku bolesti. Indikacija za upotrebu

NIV-a ispunjena je ako se nađe barem jedan od sljedećih nalaza: respiratorna acidoza (arterijski pH ≤7.35 i PaCo2 ≥6.0 kPa ili 45 mmHg), teška dispneja s kliničkim znakovima zamora dišne muskulature, povećanim radom disanja ili oboje (npr. upotreba pomoćne dišne muskulature, paradoksalno gibanje abdomena ili retrakcija interkostalnih prostora) i perzistentna hipoksemija, unatoč oksigenoterapiji (1). U slučajevima kad je riječ o izrazito teškom stanju pacijenta (npr. poremećaj svijesti), a NIV nije od koristi ili ne postoje uvjeti za njeno izvođenje, pristupa se invazivnoj mehaničkoj ventilaciji. Ona se nastoji izbjeći te je zato zadnja opcija ventilacije, a neki od velikih rizika su: pneumonija povezana s umjetnom ventilacijom (posebno kad je riječ o multirezistentnim uzročnicima), barotrauma i volotrauma te rizici traheostomije i posljedične produljene ventilacije (41).

3. Testovi opterećenja u kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti

3.1. Uvod

Generalno, i u zdravih pojedinaca, tolerancija tjelesnog napora ograničena je oksidativnom sposobnosti skeletne muskulature, što se često naziva areobnim kondicioniranjem. Uz napredujuću bolest pluća sve su izraženija ograničenja zbog plućne ventilacije i izmjene plinova, no ta ograničenja mogu postati apsolutna tek pred terminalni stadij bolesti. Kroz vrijeme, inaktivnost koja prati uznapredovalu bolest pluća, reducira mišićnu snagu i kondicioniranje te tako doprinosi daljnjoj redukciji tolerancije tjelesnog napora. Nadalje, ono što dodatno narušava toleranciju jesu i stanja koja prate kroničnu plućnu bolest, kao što su bolesti srca ili neoplazme, kao stanja koja negativno utječu na snagu i toleranciju tjelesnog napora, ali ne mijenjaju bitno vrijednosti parametara plućne funkcije (FVC, FEV_1). Upravo iz tog razloga ne čudi što ocjena funkcije dišnih puteva, mjerenja plućnih volumena i karakteristika izmjene plinova u plućima, često nisu dovoljni za ocjenu funkcionalnog statusa (42). Iz potrebe za obuhvatom onog dijela ocjene funkcionalnog stutusa, koji nije dostupan plućnim funkcionalnim testovima, nastali su testovi opterećenja, i to u različitim formama, od jednostavnijih do složenijih. Iako je ocjena funkcionalnog statusa jedna od najbitnijih svrha ovih testova, danas je njihova upotreba mnogo šira, a podrobnije je opisana u poglavlju 4. i 5., gdje se opisuje kakvo je značenje ovih testova u stabilnom stanju KOPB-a, kao i za egzacerbacije.

Najčešče upotrebljavan i centralni test opterećenja koji se koristi u KOPB-u, ali i u drugim stanjima, je 6-minutni test hoda ili 6MWT (*6-minute walk test*), koji je nastao skraćenjem izvornog 12-minutnog testa hoda (43). Postoje još i test penjanja stepenicama (*stairclimbing test*), STST (*sit-to-stand*) test , ISWT (*incremental shutle walk test*), ESWT (*endurance shuttle walk test*), HGS (*handgrip strenght test*) i drugi. Svi prethodno navedeni testovi često se u anglo-američkoj literaturi nazivaju '*field tests*', a vjerojatno kako bi se istaknula razlika u odnosu na kardiopulmonalno testiranje ili CPET (*cardiopulmonary exercise test*), kao puno kompleksniju metodu kojom se može ocijeniti tolerancija fizičkog napora.

U nastavku ovog poglavlja bit će predstavljeni testovi i njihova metodologija, a obradit će se i CPET. Ipak fokus će biti na 6-minutnom testu hoda i sličnim testovima, budući

da se na njih tradicionalno misli prilikom korištenja termina 'testovi opterećenja'. Drugi je razlog i široka upotreba takvih testova u našim klinikama. Značenje testova bit će predstavljeno u poglavljima iza metodologije.

3.2. 6-minutni test hoda

6-minutni test hoda (*6-minute walk test ili 6MWT*) osnovni je test opterećenja, a služi procjeni funkcionalnog kapaciteta, procjeni prognoze, određivanju ishoda kliničkih pokusa i ocjeni odgovora na terapiju u širokom spektru kroničnih respiratornih bolesti, uključujući i KOPB (44). U procjeni funkcionalnog kapaciteta ovaj test često i bolje odražava pacijentovu aktivnost, u usporedbi s mnogo kompleksnijim testovima opterećenja, budući da je razina aktivnosti potrebna za njegovo izvođenje usporediva s pacijentovom svakodnevnom aktivnosti. Također, ovo je često i jedini test opterećenja koji neki pacijenti mogu izvesti, što posebno vrijedi za skupine pacijenata s intektualnim oštećenjima i mentalnim poremećajima (45). 6-minutni test hoda je jednostavan, jeftin i ne zahtijeva nikakvu posebnu oprema i stoga se može izvoditi u većini medicinskih ustanova. Njegov nedostatak je to što rezultat testa, npr. smanjena tolerancija podnođenja napora, često ne otkriva mnogo o uzroku. Zaključivanje o etiologiji rezultata olakšano je kad se pojave incidentni događaji, poput boli u prsima, koja će liječnika usmjeriti k istraživanju srčane bolesti, dok će izražena desaturacija kisikom (SpO_2), koja se može pojaviti tijekom testa , ukazati na respiratornu bolest (45).

Najvažnija i definicijska indikacija za 6-minutni test hoda je mjerenje odgovora na medicinsku intervenciju u pacijenata s umjerenom do teškom bolesti srca ili pluća. Indikacije za 6-minutni test možemo, ovisno o svrsi provedbe testa, svrstati u neku od sljedećih triju skupina: usporedba (stanja) prije i nakon liječenja, procjena funkcionalnog statusa te predviđanje mordbiditeta i mortaliteta. Neke od najvažnijih indikacija razvrstane su i prikazane u tablici 3. (46).

Postoje apsolutne i relativne kontraindikacije za izvođenje 6-minutnog testa hoda. Apsolutne kontraindikacije su nestabilna angina i infarkt miokarda tijekom prethodnog mjeseca. Relativne kontraindikacije su puls u mirovanju veći od 120 otkucaja, sistolički krvni tlak viši od 180 mmHg i dijastolički tlak viši od 100 mmHg. Pacijenti koji imaju bilo što od navedenog trebali bi se javiti liječniku, koji ih je uputio na izvođenje testa, radi daljnje kliničke ocjene i odluke oko izvođenja samog testa. Rezultati elektrokardiograma učinjeni tijekom prethodnih 6 mjeseci također bi se trebali pregledati prije testiranja. Treba

napomenuti kako stabilna (provocirajuća) angina nije apsolutna kontraindikacija za 6-minutni test hoda, ali je uputno da pacijenti s ovom dijagnozom pristupe izvođenju testa nakon uzimanja antianginalne terapije, dok za vrijeme izvođenja testa trebaju pri ruci biti dostupni i nitrati, u slučaju pogoršanja simptoma (46).

Tablica 3. Prikaz najvažnijih indikacija za 6-minutni test hoda. *Tablica je izrađena po uzoru na izjavu Američkog torakalnog društva (American Thoracic Society)o preporukama za 6-minutni test hoda* (46).

Usporedba prije i poslije liječenja	• Transplantacija pluća • Resekcija pluća • LVRS (operacija redukcije plućnog volumena) • Plućna rehabilitacija • KOPB • Plućna hipertenzija • Zatajenje srca
Procjena funkcionalnog kapaciteta (pojedinačno mjerenje)	• KOPB • Cistična fibroza (CF) • Zatajenje srca • Periferna vaskularna bolest • Fibromialgija • Stariji pacijenti
Predviđanje morbiditeta i mortaliteta	• Zatajenje srca • KOPB • Primarna plućna hipertenzija

Metodologija testa je u osnovi jednostavna, a podrazumijeva da pacijent u vremenskom periodu od 6 minuta odhoda najveću udaljenost koju može/koju mu njegovo stanje dozvoljava. Ipak, kako bi se smanjile varijabilnosti između pacijenata koji mu pristupaju, kao i zbog poboljšanja reproducibilnosti, Američko torakalno društvo (ATS) je 2002. godine objavilo smjernice za izvođenje 6-minutnog testa hoda, koje se koriste i danas

(46). Smjernice predviđaju hodanje po 30 metara dugom ravnom koridoru, ravne, čvrste i za hodanje sigurne podloge. Poželjna širina koridora je 2 do 3 metra, a svaka 2 metra njegove duljine postoji oznaka za to. Dva obojena i jasno vidljiva čunja označavaju početak i kraj jednog kruga u testu. Pacijentu je potrebno osigurati stolicu na kojoj će sjediti prije izvođenja testa, a od opreme su potrebni: štoperica, tlakomjer, pulsni oksimetar te papiri za bilježenje krugova. (45).

Pacijent bi trebao nositi udobnu odjeću i obuću, koristiti pomagala za hod ako ih inače koristi (npr. štap ili hodalica), nastaviti s uobičajnom terapijom koju uzima, a može pojesti lagani obrok prije ranojutarnjih ili ranih poslijepodnevnih testova. Ne bi smio raditi iscrpljujeće/žestoke vježbe barem dva sata prije početka testa, niti se zagrijavati netom prije izvođenja testa, kako je navedeno i poslije (46).

Testiranje bi se trebalo provoditi u prostoriji adekvatnoj za izvedbu testa. Bitna je ugodna temperatura i prostorija se treba klimatizirati, ukoliko je to potrebno. Lokacija bi trebala imati pristup brzoj i adekvatnoj hitnoj pomoći, u slučaju naglog pogoršanja pacijentovog stanja. Trebaju biti dostupni kisik, sublingvalni nitroglicerin i salbutamol (inhalator ili nebulizator) te telefon ili drugi modusi dozivanja hitne pomoći. Tehničar koji s pacijentom izvodi test trebao bi imati certifikat iz kardiopulmonalne resusitacije, a minimum je certifikat iz osnovnog održavanja života (*basic life support*). Liječnik ne treba biti prisutan tijekom izvođenja testa, no onaj kliničar koji indicira izvođenje testa može odlučiti o tome je li potrebna liječnikova prisutnost (47).

Ako se test ponavlja, poželjno je da se radi o istom razdoblju dana kako bi se minimalizirale varijabilnosti tijekom dana koje mogu utjecati na rezultat testa. Pacijent se ne smije zagrijavati prije testa, kao što je to običaj prije različitih vrsta vježbanja, nego bi se trebao sjedeći odmarati barem 10 minuta prije početka testiranja. Tijekom tog razdoblja kod pacijenta se traga za kontraindikacijama, mjere se puls i krvni tlak te se provjerava adekvatnost odjeće i obuće. Prije početka testiranja trebaju se očitati bazalne vrijednosti pulsa, tlaka i saturacije kisikom (SpO_2) te upitati pacijenta da ocijeni svoju dispneju i sveukupni umor po Borg skali (vidjeti poslije kod mjerenja). Cilj testa je odhodati najduže moguće (koliko to pacijentu dozvoljava njegovo stanja) u zadanom vremenu od šest minuta. Poslije testa pacijentu se očitavaju vrijednosti pulsa, krvnog tlaka, saturacije kisika i upita ga se da ponovno ocijeni svoju dispneju i umor po Borgu. Tijekom testa osoba koja ga provodi mora brojati krugove koje je pacijent odhodao, a nakon isteka vremena ukupno pređenoj udaljenosti dodati i onu koju je prešao u finalnom krugu (za to služe oznake na koridoru za svaka dva metra puta) (46). Nakon završetka testa pacijenta je potrebno priupitati što ga je zaustavilo u

daljnjem hodanju (ukoliko je uopće došlo do takvog načina prekida testa) te pacijentov odgovor zabilježiti (45).

Prema preporukama ATS-a (*American Thoracic Society*) izvođenje testa trebalo bi prekinuti ukoliko se pojavi neki od sljedećih simptoma: bol u prsima, nepodnošljiva dispneja, grčevi u nogama, posrtanje, diaforeza (ekcesivno znojenje bez očitog razloga) te blijed ili pepeljast izgled pacijenta. Tehničari koji nadziru izvođenje testa trebali bi biti educirani za prepoznavanje i adekvatan odgovor na ove pojave (46).

Poljsko respiratorno društvo (*Polish respiratory society*) predložilo je kako bi finalni rezultat 6-minutnog testa hoda trebao sadržavati sljedeće: osnovne informacije o pacijentu, indikaciju za test, metodologiju, prijeđenu udaljenost i rezultate sljedećih mjerenja (tijekom mirovanja i na vrhuncu vježbanja, npr. nakon 6 minuta): pulsa, krvnog tlaka, saturacije kisikom i dispneje. Tablica 4. preglednije prikazuje parametre koji se tijekom testa mjere, odnosno bilježe.

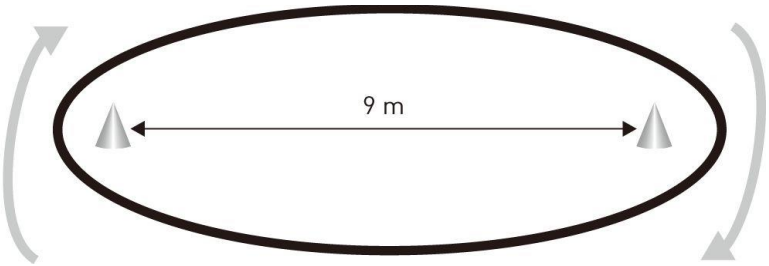
Jedan od najvažnijih paramatera 6-minutnog testa je ukupno odhodana udaljenost u 6 minuta (eng. *distance walked in 6 minutes*) ili 6MWD. Ona se izražava kao apsolutna (u metrima) i postotna vrijednosti (%). Apsolutna vrijednost može se izračunati odmah po završetku testa, kako je već opisano u paragrafu o metodologiji, no za izražavanje relativne vrijednosti potrebna je i referentna vrijednost 6MWD. Referentna vrijednost ovisi o brojnim faktorima, poput dobi, visine, težine, ITM-a (indeks tjelesne mase), spola te demografskim i antropometrijskim značajkama. Primjerice, indijski istraživači su zaključili kako formule za referentnu vrijednost koje su dizajnirane za zapadnjačku populaciju precijenjuju 6MWD izmjerenu u njihovoj populaciji (48) te su zato radeći 6-minutne testove na zdravim subjektima pokušali iznaći optimalnu referentu vrijednost. Na taj način olakšava se procjena KOPB-a u njihovoj populaciji jer su rezultati jednostavno točniji. Upravo zbog prethodno navedenog, trebalo bi uz postotnu 6MWD vrijednost naznačiti i koja se formula za njeno računanje koristila, odnosno njen izvor i autor (45). Ovdje treba spomenuti 'efekt učenja' (*learning effect*) kao fenomen koji značajno može utjecati na rezultat, a radi se o tome da pacijenti često u drugom izvođenju testa postignu bolje rezultate. Prema literaturi taj 'probni test' (*practice test*) može povećati 6MWD za 7 do 17%, što kliničare često dovodi do nedoumice treba li onda prilikom svakog testiranja to učiniti dvaput. Prema preporukama ATS-a u većini slučajeva ne treba, no ako se liječnik odluči za probni test, razmak između testiranja mora biti barem sat vremena, a bilježi se uvijek viši rezultat odhodane udaljenosti (45).

Tablica 4. : Prikaz stavki koje bi rezultat 6-minutnog testa trebao sadržavati.*[1]- vrijedi za testove koji se izvode na traci za trčanje *[2] – vrijedi za testove koji se izvode uz suplementaciju kisikom *[3] – treba naznačiti autora i izvor referentnu vrijednost (vidi objašnjenje u nastavku) *Prema smjernicama Poljskog respiracijskog društva iz 2015. godine* (45)

Osnovni podatci o pacijentu	• Ime i prezime • Dob • Visina i težina
Indikacija za 6-minutni test hoda	• KOPB, srčano zatajenje, procjena statusa...
Podatci o metodologiji testa	• duljina koridora, • brzina i ubrzanje*[1] • izvor i protok kisika*[2]
Odhodana udaljenost (6MWD)	• apsolutna vrijednost i postotak procijenjene vrijednosti*[3] • broj zaustavljanja i odmaranja tijekom testa
Puls (HR)	• tijekom odmora • na vrhuncu vježbanja (6.minuta)
Krvni tlak (RR)	• tijekom odmora • na vrhuncu vježbanja (6.minuta)
Saturacija kisikom (SpO_2)	• tijekom odmora • najniža izmjerena vrijednost • na vrhuncu vježbanja (6.minuta) • desaturacija (razlika između saturacije tijekom odmora i na vrhuncu vježbanja)
Dispneja prema Borg skali	• tijekom odmora • na vrhuncu vježbanja
Komentari tehničara	

3.3. *Shuttle walk* test (SWT)

Singh i suradnici su 1992. godine razvili SWT (*shuttle walk test*), s temeljnim ciljem da to bude 'jednostavan, standardizirani test opterećenja za određivanje funkcionalnog kapaciteta u pacijenata s KOPB-om, a koji će nadići ograničenja prijašnjih testova' (49). Pod tim 'ograničenjima' podrazumijevao se 6-minutni test hoda i njegov nedostatak u obliku varijabilnosti između ispitivanih pacijenata, koja proizlazi iz određivanja brzine hoda od strane samog pacijenta (tzv. *self-pacing*), na što u velikoj mjeri utječu pacijentova motivacija i ohrabrenje. Prema tome, takav test onda ima veliku mogućnost varijabilnosti, a u samoj metodologiji nedostaje mu standardiziranosti. Zato se i rodila ideja za razvojem SWT, kao inkrementalnog (s brzinom koja se povećava) i pregresivnog testa, koji će pacijenta izlagati maksimalnom naporu, sa simptomima kao limitirajućim čimbenikom. Prvi takav test se zbog navedenih karakteristika zvao *Incremental shuttle walk test* (ISWT). Protokol testa je preuzet i modificiran od progresivnog, vanjski kontroliranog (brzinu određuje ispitivač) 20-metarskog *shuttle* testa, koji se naširoko upotrebljavao za određivanje funkcionalnog kapaciteta u atletičara. SWT od pacijenta traži da hoda gore-dolje po koridoru dugom 10 metara, brzinom određenom audiosignalom kojeg proizvodi uređaj (metronom). *'Shuttle'* je zapravo ova udaljenost od 10 metara, koju pacijent u testu prelazi, a omeđena je uz pomoć dvaju čunjeva. Postojalo je više načina izvođenja, no najčešće upotrebljavani je modificirani način, s 12 faza, gdje se u svakoj novoj fazi testa, koja traje po jednu minuta, brzina testa uvećava za 0.17 m/s. Tako se broj *'shuttlova'* koje pacijent treba preći povećava u svakoj sljedećoj fazi.



Slika 2. : Shematski prikaz postavke ISWT-a. Napomena: udaljenost između čunjeva je 9 m, ali oni su namjerno postavljeni 0.5 m od ruba zamišljenog puta kako pacijent ne bi trebao naglo mijenjati smjer, nego samo zaobići čunjeve, što onda jedan potez ('*shuttle*') stvarno čini dugim ukupno 10 m. *Preuzeto iz zajedničkog ARS/ERS tehničkog standarda* (47).

Test se izvodi sve dok (a) pacijent ne dobije zaduhu zbog koje neće više moći pratiti traženu brzinu u testu; (b) se test ne prekine zato što pacijent nije uspio završiti potez u dozvoljenom vremenu (tj. ako je pacijent udaljen više od 0.5 metara od čunja kad se oglasi audiosignal za tu fazu testa) i (c) dok se ne postigne 85% predviđenog maksimalnog srčanog pulsa po formuli [210 - (0-65 x age)] (49). Slično kao i u 6-minutnom testu hoda, glavni rezultat je odhodana udaljenost.

Kako bi se proširio spektar informacija koje pruža SWT, a posebno kako bi se dobio uvid u pacijentovu izdržljivost i kapacitet izvođenja neprekinute aktivnosti, uvedena je modifikacija testa – *endurance shutlle-walk test* (ESWT). Kod ove vrste SWT-a, pacijent postiže i zadržava prethodno određeno submaksimalno opterećenje, ali uz očuvanu karakteristiku vanjskog zadavanja ritma/brzine hoda, kako bi se reducirala varijabilnost zbog motivacije, ohrabljivanja ili individualnog pristupa različitih pacijenata. Izvođenje ESWT-a zahtijeva prethodno izvođenje ISWT-a, budući da se potonjim testom treba odrediti maksimalna neprekinuta brzina hoda. Brzina hoda se onda računa kao 85 % od maksimuma i održava se tijekom trajanja testa, do maksimalno 20 minuta. Kod ove vrste testa, dopušteno je inicijalno 2-minutno zagrijavanje reduciranom brzinom hoda, kako bi se pacijent upoznao sa svojstvima površine i drugim uvjetima testa. Nakon što test otpočne, pacijent započne hodati brzinom koja se odredila prije testa i hoda sve dok ga u tome ne spriječe simptomi (teška zaduha ili umor) ili dok ne prođe 20 minuta, što je već spomenuto maksimalno trajanje testa. Za razliku od ISWT-a i 6-minutnog testa, ovdje je glavni rezultat odhodano vrijeme u sekundama. Opcionalno, kao i svaki jednostavniji test opterećenja, može se proširiti mjerenjem srčanog ritma, saturacije kisikom, subjektivnim indeksima dispneje ili zamora i dr. (50).

3.4. Test uspinjanja stepenicama (*stair-climbing test*)

Test uspinjanja stepenicama je jednostavan, ali slabo standardiziran test opterećenja, koji se razvio ponajviše kao preoperativna procjena za pacijente prije zahvata u torakalnoj kirurgiji. Metodologija testa je iznimno jednostavna, a podrazumijeva da se pacijent popne uz što više stepenica sve do kraja vježbe ili dok ga u tome ne ograniče simptomi, poput vrtoglavice, boli u prsima, dispneje ili zamora nogu. Rezultati testa mogu biti različiti, i to kao broj stepenica koje je pacijent prešao, broj poteza stepenica ili vrijeme potrebno da se uspenje preko zadanog broja stepenica (51). Osim toga, neki su istraživači mjerili i sljedeće: dispneju,

saturaciju kisikom (SpO_2), puls (HR), a vršili su i procjenu maksimalne potrošnje kiska (VO_2max) te indek fiziološke potrošnje (PCI). Jedna takva studija pokazala je kako ne postoje statistički značajne razlike između 6-minutnog testa hoda i testa uspinjanja stepenicama u sljedećim segmentima: procijenjenom VO_2 max, SpO_2 i razlici pulsa između odmora i napora (ΔHR). Također se pokazalo kako ovi testovi dobro koleriraju za dispneju te se zaključilo kako je test uspinjanja stepenicama komplementaran 6-minutnom testu hoda i da je njime moguće evaluirati restrikciju aktivnosti u pacijenata s KOPB-om (52). Iako nije toliko široko upotrebljavan u entitetu KOPB-a, još je uvijek alat kojim se koriste iskusni kirurzi koji cijene njegovu jednostavnost i globalni karakter.

3.5. Jednostavni testovi: Test 'sjedni – ustani' (*Sit-to-stand test - STST*) i Test 'snage stiska ruke' (*Handgrip strenght test - HGS*)

STST je prvi put u literaturi opisan 1985. i tada je pobudio interes mnogih istraživača kao jednostavan test koji štedi vrijeme i ne zahtijeva posebnu opremu (53). Temelji se na jednostavnom pokretu ustajanja sa stolice, koji se izvodi svakodnevno, a pokazao se važnim u ocjeni samostalnosti starijih ljudi (54). Isto tako, na STST se može gledati kao na test opterećenja koji može služiti za ocjenu funkcionalnog kapaciteta osoba s nesposobnostima, ali i pružiti korisne informacije o njihovoj samostalnosti i ograničenosti u svakodnevnom životu. Razvijene su brojne inačice ovog testa koje različito dugo traju - od kratkih inačica (5 do 10 ponavljanja), preko srednjih (30 sekundi do 1 minute) do dugih inačica (3 minute). Literaturni pregled iz 2017. otkriva kako se najviše upotrebljava 1-minutni STST. Fizički zahtjevi ovih inačica su različiti, pa su zato i informacije koje pružaju različite. Kraći STST-ovi relevantnija su mjera fizičkih kvaliteta koje se mogu vidjeti kroz kraći vremenski period, a to su snaga i brzina, ili onih koje pogoduju brzini, kao što su koordinacija i posturalna kontrola. Kako se trajanje testa produljuje ili se povećava broj ponavljanja, test bolje ocjenjuje mogućnosti izvođenja aktivnosti visoke snage i izdržljivosti. Kod dužih testova (1- ili 2-minutni) prilikom izvođenja vježbe bilježi se doprinos laktatnih anaerobnih procesa, a kod još dužih testova (3-minutni) uključuju se i aerobni procesi (55).

Oprema za izvođenje STST-a može se svesti na jedan predmet - stolicu. Iako je visina stolice standardizirana, u većini studija je udaljenost od sjedišta do poda od 46 do 48 cm. Standardizacija visine stolice nije toliko bitna, koliko je bitno prilagoditi visinu stolice morfologiji pacijenta koji pristupa izvođenju testa. Dakle, bilo bi dobro da se visina stolice

namjesti prema duljini pacijentove potkoljenice, tako da u koljenom zglobu i gležnju bude kut od 90 ° (56). Ako je visina stolice niža nego što bi trebala biti, dolazi do 'zatvaranja' u zglobovima kuka, koljena i gležnja, što posljedično može dovesti do tog da mišići (ekstenzori i fleksori) trebaju razviti veću snagu za izvođenje pokreta. Isto tako, težinu testa može modificirati tjelesna težina pacijenta, budući da je napor u težih osoba puno veći. Treba postići konzensus oko upotrebe ruku tijekom testa, budući da se pokazalo kako odmor ruku utječe na pokret i modificira ritam kojim pacijent izvodi test (57). Standardizacija je posebno bitna za starije osobe jer u njih često dolazi do kompenzatornih ili sekundarnih pokreta kako bi se nadoknadila snaga oslabljenih mišića. Rezultat STST ovisi o inačici testa, no najčešće je riječ o vremenu ('STST time') koje je pacijentu potrebno da napravi određeni broj pokreta ili o maksimalnom broju pokreta ustajanja u danom periodu, obično 30 ili 60 sekundi (58). Spomenuti parametri koreliraju s brojnim stanjima, uključujući i KOPB, o čemu će više biti u sljedećem pogavlju rada.

HGS ili *handgrip strenght test* u prijevodu bi značio 'test snage stiska ruke'. Predstavljen je zajedno s STST-om budući da su oba jednostavni funkcionalni testovi. Metodologija HGS-a je jednostavna i većini kliničara poznata, budući da je riječ o široko korištenom testu. Za mjerenje snage stiska potreban je dinamometar. Pacijent se posjedne, aduciranih ramena, s laktovima pod kutem od 90^{o} i podlakticama u neutralnoj poziciji. Obučena medicinska sestra poručuje pacijentu da stisne dršku dinamometra najjače što može, a ona pritom očitava vrijednost kilograma koja je najdulje bila na ekranu. Preporučljivo je u podatcima koristiti najbolju od ukupno 6 izmjerenih vrijednosti (3 su za svaku ruku) (59). Ovaj test mjeri snagu mišića donjih udova, a njegova uloga u KOPB-u bit će predstavljena u sljedećem poglavlju (4.).

3.6. Kardiopulmonalno testiranje (CPET)

Kardiopulmonalno testiranje (*Cardiopulmonary exercise testing*) omogućuje sveukupnu ocjenu zajedničkog odgovora na napor nekoliko različitih sustava organa – dišnog, kardiovaskularnog, hematopoetskog, neurofiziološkog i mišićnog sustava, a koji nisu adekvatno manifestirani u testovima koji ispituju funkciju navedenih sustava pojedinačno. Vrijednost ove vrste testiranje leži u tome da je riječ o relativno neivazivnom i dinamičkom fiziološkom pregledu koji omogućuje ocjenu odgovora na jednako submaksimalan, ali i maksimalan napor, što liječniku pruža relevantne informacije za donošenje odluka u kliničkoj

praksi (60). Upotreba ove vrste testiranja dobila je na važnosti kada se prepoznalo da cjeloviti zdravstveni status bolje kolerira s testovima koji ispituju podnošenje napora, nego s parametrima prikupljenima na 'mirnom' pacijentu (poput parametara plućne funkcije u standardnoj spirometriji).

Dakle, cilj CPET-a je ocijeniti organe i organske sustave koji su uključeni u odgovor na napor (ili vježbanje) pod uvjetima pregresivnog i intezivnog fizičkog napora. Prema tome, testiranje zapravo podrazumijeva velike mišićne skupine, obično mišiće nogu pa su stoga dva najčešća modaliteta CPET-a , test na traci za trčanje i na biciklu - ergometru. Obično je najkorisnije koristiti protokol gdje se progresivno pojačava opterećenje, kako bi se omogućilo proučavanje odgovora na napor u kratkim periodima (60). CPET može uključivati veliki broj mjerenja, što ponajviše ovisi o prvotnoj indikaciji za njegovo izvođenje, a ovdje ćemo ukratko predstaviti onaj set mjerenja koji se koristi u plućnoj patologiji. Pacijent obično ima facijalnu masku za mjerenje minutne ventilacije (VE), primitka kisika ($V'O_2$) i primitka ugljikovog dioksida ($V'CO_2$). Navedeni parametri se mjere posebnim mjernim sistemom (*breath-by breath respiratory gas analysis system*), dok u jednostavnijoj izvedbi testa postoji mogućnost skupljanja plinova u vreću (tzv. Douglasova vreća) i naknadnog izračuna parametara. Pacijent je spojen na 12-kanalni EKG, a saturacija mu se mjeri pulsnom oksimetrijom. Mjere se još i puls i krvni tlak, a prate se i pacijentovi simptomi, pogotovo dispneja, koristeći Borgovu skalu dispneje (61). Dodatno mjerenje uključuje određivanje arterijske vrijednosti plinova za ocjenu alveolarno-arterijske razlike u vrijednosti kisika, kao i acidobazne ravnoteže. U okviru navedenog važno je odrediti razliku u serumskom pH i serumskim bikarbonatima (HCO_2). Umjesto postavljanja invazivnog arterijskog katetera, dostatno je pacijentu uzorak krvi uzeti prije početka testa i na samom njegovom kraju (42).

Široki je spektar indikacija za CPET, a uključuje sljedeće:

1. ocjenu tolerancije napora;
2. ocjenu nedijagnosticirane smanjene tolerancije napora;
3. ocjenu pacijenata s kardiovaskularnim bolestima;
4. ocjenu pacijenata s respiratornim bolestima/simptomima;
5. preoperativna ocjena;
6. ocjena odgovora na napor i upućivanje na program plućne rehabilitacije;
7. ocjena nesposobnosti/invalidnosti ;
8. procjena prije transplantacije pluća, srca ili srca i pluća zajedno.

Budući da je u ovom radu riječ o testovima opterećenja u KOPB-u, treba reći kako je jedna od najvažnijih indikacija iz gore navedene skupine (4.) upravo KOPB, a CPET se u okviru te indikacije koristi za određivanje uzroka ograničenja u podnošenju napora, ali ispitivanje drugih potencijalnih faktora koji tom ograničenju doprinose (okultna bolest srca – ishemija), za određivanje veličine hipoksemije i pripisivanje trajne oksigenoterapije te kad postoji snažna potreba za objektivnom ocjenom neke terapijske intervencije, a ocjena je majnkava uz upotrebu standardnih testova za ocjenu plućne funkcije. U praksi, CPET bi se u dijagnostičkom postupku trebao uzeti u obzir, ukoliko ne dobijemo odgovor na specifična klinička pitanja nakon što smo u obzir uzeli anamnezu, fizikalni pregled, RTG toraksa te plućne funkcionalne testove i EKG u mirovanju (62).

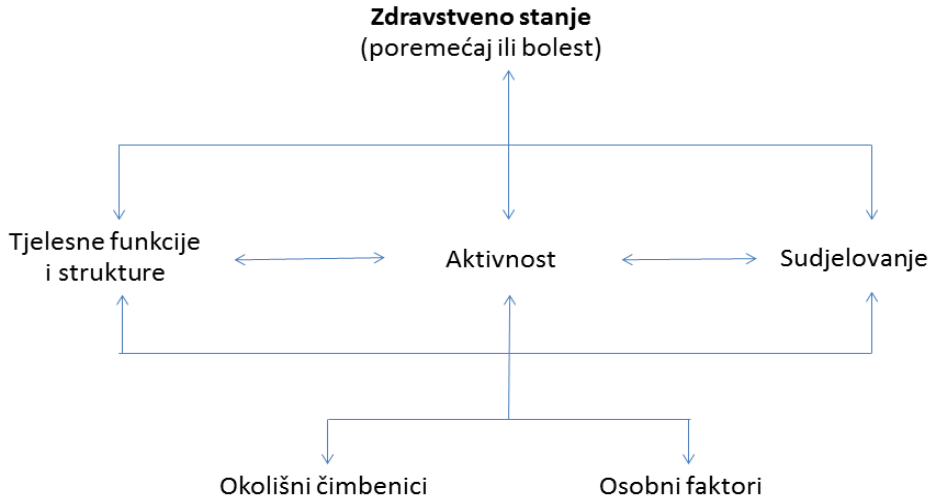
Dakle, iako predstavlja nepobitno koristan alat u dijagnostici plućnih bolesti, CPET je u usporedbi s drugim testovima opterećenja skup, zahtjeva puno opreme i kompleksnu interpretaciju rezultata. Zbog navedenog nije široko dostupan svim klinikama i to je razlog zašto se rijetko upotrebljava u kliničkoj praksi (60)

4. Značenje testova opterećenja u stabilnom stanju KOPB-a

4.1. Uvod

Kao što je već navedeno u 3. poglavlju, testovi opterećenja nastali su prvenstveno iz potrebe za potpunijom ocjenom funkcionalnog statusa pojedinca. Iskustvo je pokazalo kako se zdravstveno stanje pojedinca bolje ogleda u dinamičnim testovima, kao što tu testovi opterećenja, nego li testova koji se izvode na mirnom pacijentu. Druga važna upotreba testova opterećenja je ocjena različitih terapijskih intervencija u KOPB-u, počevši od upotrebe lijekova, preko ocjene učinaka operativnih zahvata (npr. operacija redukcije plućnog volumena) do ocjene učinaka plućne rehabilitacije i drugih. Isto tako, služe i za postavljanje indikacija za te iste terapijske intervencije. Naposlijetku, treći važan način upotrebe je kao prediktivni alat za mortalitet, morbiditet, invalidnost, mobilnost i dr. U ovom poglavlju bit će predstavljeno značenje testova opterećenja u stabilnom stanju KOPB-a.

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) 2001. razvila je internacionalnu klasifikaciju funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja ili ICF (*International Classification of Functioning, Disability and Health*), prema kojoj su funkcioniranje i nesposobnost pojedinca s danim zdravstvenim stanjem posljedica interakcije između 5 različitih domena: tjelesnih funkcija i struktura, aktivnosti, sudjelovanja te okolišnih i osobnih faktora. Domena tjelesnih funkcija i struktura podrazumijeva anatomiju i fiziološke funkcije različitih organskih sustava. Deficiti u ovoj domeni nazivaju se pogoršanjima (funkcije), što bi bio približan prijevod engleskog izraza '*impairments*'. Može biti riječ o opstrukciji dišnog puta, mišićnoj slabosti, slaboj kardiorespiratornoj spremnosti i dr. Domena aktivnosti podrazumijeva sposobnost pojedinca da izvede specifične i izolirane zadatke. Odstupanja u ovoj domeni nazivaju se ograničenjima (*limitations*), a opisuju poteškoće koje doživljava pojedinac tijekom izvođenja određenog zadatka u kontroliranim uvjetima (npr. spuštanje ili podizanje predmeta, hodanje po sliskoj površini). Domena sudjelovanja opisuje sposobnost pojedinca da se uključi u životne situacije.



Slika 3. : Shema internacionalne klasifikacije funkcioniranja, nesposobnosti i zdravlja (*International Classification of Functioning, Disability and Health*) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). (63)

Restrikcije u ovoj domeni zapravo opisuju smanjenu sposobnost pojedinca da zadrži normalni nivo funkcioniranja i interakcije s društvom (npr. sudjelovanje u rekreaciji, obavljanje zadataka o okviru radnog mjesta i sl.). Isto tako, u ICF su uključeni i okolišni (kvaliteta zraka, proizvodi i tvari osobne upotrebe i dr.) i osobni (dob, psihosocijalni status i dr.) koji utječu na prethodne tri domene (63). ICF je ovom klasifikacijom postavio temelje standardnog jezika kad govorimo o nesposobnosti zbog specifične bolesti, pa bi stoga bilo uputno ovakvu terminologiju koristiti i kod KOPB-a, kao sistemske bolesti koja utječe na brojne aspekte života pacijenata koji od njega boluju. Istraživanja su pokazala kako su najčešća ograničenja pacijenata s KOPB-om zabilježena u sljedećim aktivnostima : hodanje (100% ispitanih u studiji), kretanja uokolo (100%), obavljanje rutinskih aktivnosti (58%), kućanski poslovi (58%) i odijevanje (50%) (64).

Klinički rad najviše se bavi fizičkim komponentama funkcionalnog statusa, kojih ima tri – kapacitet podnošenja napora (*exercise capacity*), funkcionalni kapacitet (*functional capacity*) i funkcionalna izvedba (*functional performance*), a svaka od njih odnosi se na jednu specifičnu domenu (od gore nabrojenih 5). Dakle, redom kako su iznesene, bave se tjelesnim funkcijama i strukturama, aktivnostima i sudjelovanjem. Kapacitet podnošenja napora odnosi se na maksimalan fiziološki odgovor na napor (npr. maksimalna potrošnja kisika ili maksimalni otkucaji srca) ili na maksimalnu sposobnost neke tjelesne strukture da ispuni

svoju vlastitu funkciju (npr. maksimalna kontrakcija skeletnog mišića). Funkcionalni kapacitet definira se kao maksimalni potencijal da se ostvari funkcionalna aktivnost u standardiziranoj okolini (npr. odhodana udaljenost tijekom 6-minutnog testa hoda). Funkcionalna izvedba odnosi se na sposobnost pojedinca da obavi fizičke, psihološke, socijalne, profesionalne i duhovne aktivnosti koje ljudi inače obavljaju tijekom normalnog tijeka svog života kako bi ispunili osnovne potrebe, zadovoljili uobičajene uloge i održali svoje zdravlje i blagostanje. Jedan od primjera ovog je odijevanje i obuvanje bez pomoći. Dakle, funkcionalna izvedba odnosi se na sudjelovanje u svakodnevnim aktivnostima i obično se izvodi na razini aktivnosti koja ne zahtjeva maksimalni kapacitet podnošenja napora (65).

Kad govorimo o testovima opterećenja, trebalo bi istaknuti kako oni, od triju fizičkih komponentni funkcionalnog statusa, najviše ispituju funkcionalni kapacitet i u okviru toga ispituju maksimalnu sposobnost pacijenta da obavi neku funkcionalnu aktivnost, no oni se mogu u modificiranim uvjetima koristiti i za ispitivanje kapaciteta podnošenja napora. Ipak, u takvim uvjetima karakter testa treba biti maksimalan, u smislu da pacijenta izlaže takvim uvjetima vježbanja prilikom kojih u njega izaziva napor, veći od onog tijekom obavljanja funkcionalne aktivnosti, a uključuju složeno karidopulmonalno monitoriranje (66). Dobar primjer za to su CPET i SWT.

Treba istaknuti kako KOPB preko smanjenja tolerancije fizičkog napora drastično smanjuje kvalitetu života, ograničavajući pacijente u svakodnevnim aktivnostima s progresijom bolesti. Ocjena funkcionalnog kapaciteta pacijenata s KOPB-om omogućuje individualizaciju terapijskih programa i ponašanja (67). Brojne su studije pokazale poveznicu tolerancije fizičkog napora s mortalitetom, egzacerbacijama i sa zdravljem povezane kvalitete života (*HRQoL – health-related quality of life*) u pacijenata s KOPB-om (68). Zapravo, pokazalo se je kako je tolerancija fizičkog napora među najjačim prediktorima mortaliteta, a s njim ima jaču poveznicu nego plućna funkcija ili dispneja (69). To je razlog zašto su istraživači kapacitet podnošenja napora (vježbanja) uključili u prediktivne indekse, a primjer toga je BODE indeks za procjenu mortaliteta, o kojem će više riječi biti u nastavku, a koji osim kapaciteta podnošenja napora, uključuje i indeks tjelesne mase (ITM), opstrukciju protoka zraka i dispneju. Takvi multivarijabilni indeksi daju informaciju pacijentima o njihovoj prognozi i pomažu im razumjeti što dijagnoza KOPB-a znači za njih. Uz to, kapacitet podnošenja napora kao prediktor može pomoći u procjeni ishoda, apsolutnim učincima terapije za pojedinca, a tako i dobrobitima i štetnim učincima neke terapijske opcije. Zato je

ocjena prognoze od izrazite važnosti, i to ne samo za pacijente, nego i za pružatelje osiguranja, regulatorne agencije, kao i one koji formiraju kliničke smjernice (59).

4.2. Značenje 6-minutnog testa hoda

U tablici 4. pregledno je prikazano koja se mjerenja mogu vršiti tijekom izvođenja 6-minutnog testa hoda. Značajni parametri su: 6MWD, 6MWW, desaturacija, razlika pulsa, razine dispneje i umora, a na temelju rezultata testa dobija se i vrijednost BODE indexa (47).

6MWD je odhodana udaljenost (u periodu od 6 minuta) i to je osnovni i najvažniji parametar koji proizlazi iz 6-minutnog testa hoda. Zajednički tehnički standardi Europskog i Američkog respiratornog društva (ERS/ARS) ukazuju kako 6MWD najbolje kolerira s funkcionalnim kapacitetom i fizičkom aktivnosti (koeficijent korelacije 0.4 – 0.93), dok su mu korelacije s dišnom funkcijom (FEV_1, FVC, DLCO) i sa zdravljem povezanom kvalitetom života (HRQoL) slabe do srednje jakosti (0.31 – 0.55 i 0.03 – 0.65), što vrijedi za cijelu skupinu kroničnih respiratornih bolesti (47). Tijekom interpretacije testa trebalo bi u obzir uzeti jednako i apsolutnu vrijednost 6MWD, kao i postotak predviđene vrijednosti. Unatoč tome što postoje brojni faktori koji mogu modificirati 6MWD, od čega je jedan od važnijih 'efekt učenja', apsolutna vrijednost 6MWD pruža korisne informacije. Granične vrijednosti koje se koriste u stratifikaciji težine funkcionalnog ograničenje jesu vrijednosti 6MWD od 350, 250 i 150 m. U pacijenata s KOPB-om apsolutna vrijednost 6MWD snažan je prediktor mortaliteta, gdje se pokazalo da najmanji rizik za smrt imaju pacijenti koji prijeđu više od 400 m u 6-minutnom testu hoda (70).

Dok ga u tome nisu zamijenili precizniji testovi, 6-minutni test hoda i 6MWD koristili su se kao pomoćni alat u kliničkom odlučivanju o upućivanju pacijenta na operativni zahvat resekcije pluća, a korištenjem ovog testa Holden i suradnici došli su do granične vrijednosti od 300 m (71). Isto tako, jedna je studija na svojim ispitanicima ustanovila da je udaljenost veća od 450 m povezana s manjim rizikom od postoperativnih komplikacija nakon takvih operacija (72). Iako postoje referentne vrijednosti i formule za njihove izračune (opisano u poglavlju o 6-minutnom testu) predložene od strane različitih autora, ne postoji jedinstvena interpretacija postotnog 6MWD-a. Primjer jedne formule za izračun predviđene vrijednosti 6MWD može se naći u studiji Casanove i suradnika, koji su dizajnirali formulu na temelju ispitivanja u 10 kliničkih centara i ukupno 7 zemalja (SAD, južnoameričke države, Španjolska), a ide ovako:

predviđena 6MWD = 361 – (dob u godinama x 4) + (visina u cm x 2) + (HR_{max}/HR_{max} % x 3) – (težina u kg x 1.5) – 30 (kod žena) (73).

U situacijama kada se rezultati 6-minutnog testa hoda koriste za usporedbu stanja prije ili poslije neke terapijske intervencije, tj. kad se neka intervencija želi ocijeniti, nužno je poznavati minimalno značajnu razliku ili MID/MCID (*minimally (clinically) important difference*). MID opisuje minimalno značajnu razliku u vrijednosti 6MWD-a koja se povezuje s poboljšanjem ili pogoršanjem funkcionalne izvedbe koju javlja pacijent. Prema ARS/ERS zajedničkom tehničkom standardu, uvidom u studije koje su se time bavile, medijan MID-a je 30 m. To je brojka proizašla predominantno iz studija provedenih na pacijentima s KOPB-om koji su sudjelovali u programu plućne rehabilitacije. Teoretski bi za svaku intervenciju trebalo definirati MID pa je onda potrebno provesti čim više studija na tom području (47). Tiong i suradnici pronašli su da je prosječno povećanje 6MWD-a 55 m nakon operacije redukcije plućnog volumena (74). Dakle, smisao MID-a je da promjenu odhodane udaljenosti učini releventnom, kako bi onda 6-minutni test hoda postao valjan alat za ocjenu intervencije.

O svekupnom značaju 6MWD-a saznaje se iz tzv. ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*) studije, a riječ je o velikoj prospektivnoj longitudinalnoj studiji koja je u početku uključivala 2 747 sudionika, izvodila se u ukupno 46 medicinskih centara i u 12 zemalja svijeta. Jedan dio te studije bavio se i odrednicama lošeg rezultata 6MWD-a, kao i značajkama pacijenata koji ga ostvare. Taj dio studije uključivao je 1 795 sudionika, dobi između 40 i 75, s pušačkom anamenzom duljom od 10 godina i s potvrđenom dijagnozom KOPB-a. Rezultati su pokazali da 41% pacijenata ima 6MWD <350 m, a u toj skupini pacijenata pronađena je veća učestalost egzacerbacija koje su rezultirale hospitalizacijom, vrlo ozbiljnih emfizema, suspektne depresije, mMRC skale dispneje 2 i viših, subjektivnih javljanja simptoma kardiovaskularnih bolesti, kao i veća učestalost pacijenata na oksigenoterapiji. Nadalje, ta je skupina imala i težu optrukciju dišnih puteva, u odnosu na skupinu kojoj je 6MWD > 350m te je 23% ispitanih te skupine imalo GOLD IV, dok taj postotak u skupini s većim 6MWD bio svega 7%. Generalni zaključak je bio kako je su odrednice 6MWD kompleksne, ali se taj parametar može u srednjem teškom i teškom KOPB-u promijeniti bez značajnije promjene spirometrijskih nalaza, što znači da odražava ekstrapulmonalne manifestacije bolesti. Završna hipoteza je da bi s većom pažnjom trebalo razmotriti loše rezultate 6MWD-a u pacijenata s GOLD2, budući da se smatra da će kod njih ciljanje izvanplućnih manifestacija bolesti u terapijskom planu imati najviše odjeka (75). Postoji i 6MWW (*6-minute walk work*) ili rad 6-minutnog testa hoda. Ustvari, taj

parametar je produkt 6MWD-a i tjelesne težine, što može pružiti bolju procjenu rada potrebnog za izvođenje testa, u usporedbi sa samo 6MWD. 6MWW bolje od 6MWD kolerira s DCLO i vršnim $V'O_2$ (76), (77).

Desaturacija tijekom 6-minutnog testa hoda može upućivati na pogoršanje funkcije izmjene plinova tiijekom napora. Značajan je pad saturacije ≥ 4% ili kad je tijekom vježbanja SpO_2 < 88% ili 90% (78). Vježbom izazvana desaturacija tijekom 6-minutnog testa hoda povezana je s ograničenjem dnevnih fizičkih aktivnosti, bržim opadanjem FEV_1 vrijednosti te lošijom prognozom za pacijente, što govori u prilog njenoj važnosti. Nadalje, 6-minutni test hoda je osjetljiviji u detektiranju te vježbom izazvane desaturacije nego test s biciklom (47). Vježbom izazvana desaturacija posljedica je nepoklapanja između ventilacije i perfuzije tijekom fizičkog napora. Ograničenje protoka zraka, kao i gubitak elastičnosti pluća, dovode do zadržavanja zraka u plućima i dinamičke hiperinflacije, što pacijentu s KOPB-om povećava dišni rad i na taj način povećava potrošnju kisika. Jedna je studija izvršila podjelu na 'rane desaturatore' i 'ne-rane desaturatore', gdje se pod ranom desaturacijom smatra značajni pad saturacije unutar prve minute izvođenja 6-minutnog testa hoda. Takva podjela je svrsishodna budući da je logična pretpostavka da će 'rani desaturatori' zbog lošijeg općeg stanja iskusiti i ograničenja u svakodnevnom životu. Studija je u skupini 'ranih desaturatora' pronašla povišeni ITM (indeks tjelesne mase), niži FEV_1/FVC indeks i niži 6MWD. Prema tome, prekomjerna težina i pretilost mogu se smatrati markerima rane desaturacije (79). Razvijeni su i neki prognostički indeksi koji sadržavaju saturaciju kao jednu od komponenti. Jedan od njih je i DSP (*distance-saturation product*), koji se dobije umnoškom odhodane udaljenosti u 6-minutnom testu i najniže zabilježene vrijednosti saturacije tijekom njegovog izvođenja. Ako je primjerice prijeđena udaljenost 300m, a najniža vrijednost saturacije 88%, DSP će biti jednak 264 m% (300x0.88). Tako se pokazalo da pacijenti s DSP-om nižim od 280 m% imaju značajno veći rizik za smrtni ishod u grupi pacijenata s bronhiektazijama (nepovezane s CF-om) (80). Monitoriranje pulsa tijekom 6-minutnog testa hoda ima smisla, budući da je reducirana stabilizacija pulsa ili HRR (*heart rate recovery*) povezana s lošim ishodom bolesti, uključujući i povećani mortalitet u idiopatskoj plućnoj fibrozi. Općenito je HRR, a posebno nemogućnost stabilizacije pulsa 1 do 2 minute nakon vježbanja, povezana s povećanim mortalitetom (81). U pacijenata s KOPB-om nemogućnost stabilizacije (opadanja) pulsa za više od 14 otkucaja, minutu nakon vježbanja, povezano je s 5 puta većim rizikom smrtnog ishoda tijekom perioda praćenja od 43 mjeseci. Smatra se da je za tu slabiju mogućnost stabilizacije pulsa u pacijenata s KOPB-om odgovorna automna disregulacija

(82).

Dispneja je jedna od važnih odrednica za 6MWD u pacijenata s kroničnim dišnim bolestima, budući da odražava jednako fiziologiju smanjene tolerancije fizičkog napora, kao i utjecaj te smanjene tolerancije na svakodnevni život. Za mjerenje stupnja dispneje najviše se koristi modificirana Borgova skala za dispneju. Subjektivni umor je česta značajka u pacijenata s KOPB-om, s dva značenja – lokalnim, u smislu da je riječ o mišićnom umoru, te općem umoru. U 6-minutnom testu hoda pacijenti s KOPB-om češće javljaju umor u odnosu na zdrave starije pojedince. Umor koji javljaju pacijenti najčešće se mjeri Borgovom skalom za umor, i to na početku i na kraju izvođenja 6-minutnog testa hoda. Umor koji se mjeri tijekom 6-minutnog testa hoda povezan je s niskim 6MWD-om, manjom brzinom izvođenja, težom optrukcijom dišnih puteva, većom dipsnejom prilikom napora, kao i s niskim HRQoL-om (47). Recentna studija pokazala je kako bi umor mogao imati gotovo podjednako važan utjecaj na funkcionalno ograničenje pacijenata s KOPB-om, kao i naširoko proučavana dispneja, za koju se tradicionalno misli da je glavni uzrok funkcionalnog ograničenja. Štoviše, ta je studija pokazala da bi umor mogao biti centralni pokretač ograničenja u pacijenata te da mu je utjecaj jači od onog koji ima dispneja. Naime, u ispitivanju na 119 ispitanika, umor je sam mogao objasniti ograničeni kapacitet podnošenja napora u čak 22% slučajeva. Ova je povezanost ostala statistički značajna čak i nakon obrade faktora zabune (*confounding factors*) poput: dispneje, smanjenja mišićne mase, depresivnih simptoma, opadanja dišne funkcije, dobi, spola i markera upale. Prema tome, ocjenu dispneje valjalo bi nadopuniti s ocjenom umora, pogotovo prilikom upućivanja pacijenta na plućnu rehabilitaciju, ali i svakodnevnoj kliničkoj praksi (83).

Bartolome Celli i suradnici u svojoj su studiji 2004. godine dizajnirali jednostavan sustav i prognostički indeks za KOPB – skraćenog imena BODE (*the **B**ody-mass index, the degree of airflow **O**bstruction, functional **D**yspnea, **E**xercise capacity*). Riječ je o multiparametarskom indeksu koji, između ostalog, sadrži i rezultat 6-minutnog testa opterećenja. Naime, indeks je kreiran na poman način, tako da reflektira značajke KOPB-a. Zato uključuje sljedeće parametre: FEV_1, kao parametar koji kvantificira stupanj pogoršanja plućne funkcije, MMRC skalu dispneje, kao parametar koji odražava pacijentovu percepciju simptoma te dva nezavisna parametra – 6MWD ili udaljenost odhodanu u 6-minutnom testu hoda te ITM ili indeks tjelesne mase, koji odražavaju sistemske posljedice KOPB-a. Dakle, cilj istraživača je bio kreairati indeks koji će biti bolji prediktor mortaliteta, nego što je to sami FEV_1, budući da taj parametar, iako esencijalan u postavljanju dijagnoze bolesti, vrlo slabo kolerira sa sistemskim značajkama bolesti, koje i ne utječu značajno na plućnu funckiju

(68). Prilikom izračunavanja indeksa pacijent za svaki parametar (osim ITM-a za koji može dobiti 0 ili 1 bod) može imati od 0 do 3 boda. Konačni rezultat BODE indeksa zato može biti od 0 do 10, a što je viša vrijednost, gore je pacijentovo stanje. Pacijenti se mogu podijeliti u četiri skupine ovisno o rezultatu : 0-2 , 3-4, 5-6 i 7-10 (84). Nakon njegova dizajna, BODE indeks se evaluirao u nizu studija i, osim što se pokazalo da je bolji prediktor mortaliteta od FEV_1, otkrilo se i da predviđa hospitalizacije, osjetljiv je na terapijske intervencije u KOPB-u (operacija redukcije plućnog volumena i plućna rehabilitacija), a uspješno kolerira i sa zdravstvenim statusom (85).

4.3. Značenje SWT-a

SWT se može smatrati relativno puzdanim testom te se u sedam studija s KOPB-om pokazalo kako vršni V'O2, procijenjeni V'O2, vršni rad i izmjerena udaljenost ISWT-a pokazuju srednju do jaku povezanost s mjerama maksimalnog opterećenja u preciznome CPET-u, s napomenom da između ova dva testa ne postoji razlika u primitku kisika (V'O2). To ide u prilog činjenici da SWT u pacijenta izaziva kardiopulmonalno opterećenje slično onome u CPET-u, no u usporedbi s njim jednostavnije je izvedbe. Statistički značajna razlika ili MID za ISWT je 47.5 m, a procjena za ESWT je oko 180 s (parametar je vrijeme) (47). Prvu studija koja je istražila povezanost između ISWT-a i preživljenja pacijenata s KOPB-om proveli su danski istraživači, a uključivala je izvođenja ISWT-a na populaciji od 416 pacijenata prije uključenja u program plućne rehabilitacije. Njihovo je preživljenje promatrano kroz period od 4.5 godine, a rezultati i multivarijantna analiza koja je usljedila, pokazali su kako je niski rezultat ISWT-a nezavisno i značajno povezan s preživljenjem (P=0.001), ali poveznica nije linearna, budući da je drugo saznanje da je rizik za smrtni ishod gotovo tri puta veći (RR=2.84) kad je rezultat ISWT-a niži od 170 m (86). Tradicionalno se u SAD-u za mjerenje kapaciteta podnošenja napora najviše koristi 6-minutni test hoda, dok se u Ujedinjenom Kraljevstvu i većem dijelu Europe u tu svrhu češće koristi ISWT. Kako je pokazao dobru poveznicu s preživljenjem, europski istraživači su došli na ideju da 6-minutni test u multiparametarskom BODE indeksu zamijene s ISWT-om te su tako kreirali i-BODE, gdje 'i' u nazivu upućuje na korištenje ISWT-a. U jednoj takvoj studiji, gdje se istraživanje provelo na velikoj kohorti od 674 pacijanata, i-BODE se pokazao valjanim prognostičkim alatom za smrtnost i hospitalizaciju pacijenata s KOPB-om. Za obe značajke ISWT je, uz MRC skalu, bio glavni nositelj prediktivne moći. Povišenje za jedan bod u i-BODE indeksu

za pacijente je značio 1.28 puta veći rizik za smrtni ishod. Isto tako, i-BODE se pokazao snažnim prediktorom hospitalizacije u pacijenata s KOPB-om, i to za hospitalizaciju svih uzroka, a ne samo zbog egzacerbacije KOPB-a. Tako je medijan vremena do prve hospitalizacije za četvrtu kvartilnu skupinu i-BODE (7 do 10 bodova) 17 mjeseci, u usporedbi s prvom kvartilnom skupinom (0 do 4 boda), gdje je to vrijeme 51 mjesec (87).

4.4. Značenje testa penjanja stepenicama

Već je u opisu metodologije testa penjanja stepenicama napomenuto kako je glavna njegova primjena danas u torakalnoj kirurgiji. Rad kojeg su objavili Brunelli i suradnici pokazao je da je test penjanja stepenicama, ali izveden tako da se izvođenje nastavlja sve dok pacijenta ne ograniče simptomi, ustvari siguran i jednostavan instrument sposoban za predviđanje postoperativnih srčano-plućnih komplikacija u pacijenata starijih od 70 godina, koji se podvrgavaju plućnoj resekciji zbog karcinoma pluća (88). Penjanje stepenicama sastavni je dio velikog broja rehabilitacijskih programa, a ponajviše jer je riječ o aktivnosti s kojom će se pacijent svakodnevno susretati. U jednoj su manjoj studiji istraživači uparili test penjanja stepenicama s naprednim sustavom mjerenja plinova (udahnutog kisika i izdahnutog ugljikova dioksida), slično kao što se to radi i kod CPET-a. Dobili su rezultate koji su pokazali da je vršni $V'O_2$ u testu penjanja stepenicama značajno viši nego kod CPET-a izvedenog na bicikli (16.7 ml/kg/min nasuprot 12.0 ml/kg/min), a višom se pokazala i vršna ventilacija (39.5 L/min nasuprot 31.1 L/min) (89). Ovo govori u prilog tome da je test penjanja stepenicama maksimalan test koji može dati korisne informacije o različitim mišićnim skupinama u uvjetima kad se njegova jednostavna izvedba proširi s kompleksnim, ali korisnim sustavom mjerenja.

4.5. Značenje STST-a i HGS-a

STST je prvo uveden kao prognostički alat za preživljenje u KOPB-u. Puhan i suradnici (59) su na studiji od 409 pacijenata pronašli kako su pacijenti koji su preminuli unutar dvije godine istraživanja imali lošije rezultate 1-minutnog STST-a, u usporedbi s pacijentima koji su tad bili još živi. Za pacijente koji nisu bili u stanju izvesti više od 12

ponavljanja unutar jedne minute pokazalo se da imaju nisku metaboličku snagu, što je stanje koje predviđa rizik za mortalitet. Pronađena je i snažna poveznica između STST-a i četiriju domena kvalitete života – dispneje, umora, emocionalne domene i vještine) u sklopu CRQ *(Chronic Respiratory Questionnaire*) (59). Vaidya i suradnici u svojoj su studiji 1-minutni STST upotrijebili za mjerenje učinkovitosti programa plućne rehabilitacije i došli su do saznanja da je MID za STST 2.5. U prijevodu, poboljšanje rezultata STST-a za barem tri ponavljanja vjerno je povezano s fizičkom dobrobiti plućne rehabilitacije. Tako se pokazalo da STST može biti jednostavan, a učinkovit alat u procjeni terapijske intervencije (90). Nadalje, kako je već napomenuto u opisu metodologije, namjena STST-a ovisi o njegovu dizajnu, odnosno o duljini njegova trajanja. Kraće verzije testa obično su pogodnije za ocjenu snage mišića nogu, dok se dulje verzije primjerenije za ocjenu tolerancije podnošenja napora. Roig i suradnici su u svojoj studiji pokazali kako najkraća inačica STST-a, 5R-STST, kolerira sa smanjenom mobilnosti u pacijenata s KOPB-om. Naime, rezultati su pokazali da je pacijentima s KOPB-om, u odnosu na zdravu kontrolu, potrebno 21% više vremena da odrade pet ponavljanja u sklopu 5R-STST-a. Međutim, studija naposlijetku nije pokazala značajnu povezanost između snage mišića ekstenzora koljena (kvadricepsa) i mobilnosti mjerene 5R-STST-om (91). Temetljitu ocjenu 5R-STST-a i njegovu vrijednost u KOPB-u ocijenila je studija koju su proveli Jones i suradnici. Rezultati su pokazali kako je 5R-STST pouzdan test, a na kohorti pacijenata sa stabilnim KOPB-om bio je značajno povezan s mjerama kapaciteta podnošenja napora (*exercise capacity*), snagom donjih udova, sa zdravljem povezanom kvalitetom života i dispnejom. Obrada pacijenata koji nisu uspjeli obaviti testiranje pokazala je kako je kod njih riječ o značajnom pogoršanju kapaciteta podnošenja napora i teškoj slabosti kvadricepsa. Pokazao se osjetljivim i na plućnu rehabilitaciju, a identificirana je i MID od oko 1.7 (58). Nešto duža inačica testa, 30-sekundni STST pokazao je poveznicu s anerobnim vježbanjem i ekcentričnom kontrakcijom mišića, u studiji koju su proveli Butcher i suradnici. Anerobni matabolizam koji se javlja tijekom tijekom testa posljedica je njegova duljeg trajanja (30 s), u usporedbi s prethodnim testom od samo pet ponavljanja. Ekcentrična kontrakcija mičića može se objasniti specifičnošću samog pokreta na kojem se test zasniva (sjedenje-ustajanje), budući da se prilikom njegovog izvođenja javljaju brojne ekscentrične kontrakcije mišića. Rezultati spomenute studije nisu pronašli poveznicu testa s aerobnom komponentom vježbanja, a to je u skladu s duljinom testa, budući da većinom uključuje anaerobne procese. Konačni zaključak je bio da se visoko-funkcionalna izvedba u pacijenata s KOPB-om bolje ocijenjuje ekscentričnim mišićnim kontrakcijama, u usporedbi s koncentričnim te koncentričnim kontrakcijama pri niskim

brzinama, u usporedbi s koncentričnima pri visokim brzinama. I naposlijetku, ocjena je bolja pri anaerobnom, nego pri aerobnom vježbanju. Kako 30-sekundni STST sadrži dvije od navedenih karakteristika, ovom je studijom opravdana i ohrabrena njegova upotreba u kliničkoj praksi (92). Već u početku spomenuti 1-minutni STST prigodan je kao test za ocjenu kapaciteta i tolerancije podnošenja napora ili dnevnih aktivnosti, a jedna studija provedena na manjem broju ispitanika s KOPB-om (N=23) pokazala je da (skupa s 6MWD-om 6-minutnog testa) broj ustajanja u STST-u dobro kolerira sa snagom kvadricepsa (93). Studija iz 2014. ocijenila je 3-minutni STST, najdužu inačicu ove vrste testiranja i pokazalo se kako je taj test izazvao reproducibilne senzorne i fiziološke odgovore na prigodnom uzorku pacijenata (N=40) s KOPB-om te da su fiziološki odgovori mjereni na kraju testiranja slični i usporedivi s onima u 6-minutnom testu hoda, s napomenom da su Borgova dispneja i umor bili viših vrijednosti u 3-minutnom STST-u. Istraživači su zato s pravom zaključili kako bi 3-minutni STST mogao biti barem podjednako uspješan u ocjeni simptoma koji se javljaju u naporu, kao i za detekciju značajnog gubitka kapaciteta podnošenja napora, što su u suštini dvije glavne komponente ograničenja jednog pacijenta s KOPB-om (94). Dakle, STST obuhvaća različite inačice testa koje ovisno o svojoj duljini pružaju različite informacije, no svima je zajednička ekonomičnost, jednostavnost i osnovni pokret.

HGS se podrobno i na većoj skupini pacijenata ispitivao u istoj kohortnoj studiji od 409 pacijenata, koju su proveli Puhan i suradnici, a već je spomenuta gore, u dijelu o STST-u. U toj su studiji bazalni rezultati bili niži kod žena, pacijenata s većim stupnjem dispneje i više komorbiditeta, dok se isto nije nalazilo kod pacijenata s višim GOLD-om. HGS je bio niži i kod pacijenata koji su nakon perioda od dvije godine preminuli, u usporedbi s onima koji su tad još bili živi (30.1 kg naspram 36.5 kg). Pronađena je i statistički značajna poveznica HGS-a s mortalitetom, s omjerom rizika od 0.97 po vrijednosti od 1 kilograma (95% CI 0.94–0.99; p =0.04), odnosno 0.84 (95% CI 0.72–1.00; p=0.04) po vrijednosti od pet kilograma. Isto tako, HGS je bio povezan s tri CRQ domene, što je slabije nego u STST-a. Konačni zaključak je bio kako je HGS sam po sebi nedovoljan za ocjenu kapaciteta podnošenja napora, a to najviše duguje činjenici da ne testira velike ili multiple skupine mišića, kao što je to slučaj s drugim testovima. To je vjerojatan razlog zašto nije tako dobar u davanju prognoze. Međutim, može biti koristan u vidu identifikacije pacijenata sa slabom mišićnom snagom gornjih udova, koji se onda mogu podvrgnuti iscprnijim i preciznijim testovima za određivanja kapaciteta podnošenja napora (95).

4.6. Budući aspekti testova opterećenja

Frade i suradnici u 2019. objavili su studiju koja je predstavila 6-minutni stacionarni test hoda povezan s virtualnom stvarnosti ili STVR-6 (*The 6-minute stationary walk test associated with virtual reality*). Riječ je o testu koji kombinira 'stacionarno hodanje' ili hodanje u mjestu s 3-D virtualnim okolišem, što doprinosi imerzivnom i interaktivnom iskustvu u stvarnom vremenu. Također, ovakav način testiranja stimulira aktivno sudjelovanje pacijenta, čak i onih s fizičkim ili kognitivnim nesposobnostima, a ne zahtijeva veliki prostor za izvođenje ili sofisticiranu opremu. Kako bi ocijenili ovaj inovativni način testiranja, istraživači su skupinu pacijenata s KOPB-om podvrgli STVR-6–u i 6-minutnom testu hoda, koji je služio kao referentna točka za usporedbu. Rezultati su pokazali kako STVR-6 ima dobru do odličnu reproducibilnost, ali visoke vrijednosti pogreška mjerenja pokazale su da postoji značajan efekt učenja, slično kao i kod 6-minutnog testa hoda. Međutim, krajnji zaključak je bio da se STVR-6 pokazao valjanim i reproducibilnim za ocjenu funkcionalnog kapaciteta pacijenata s KOPB-om (67). Naravno, trebalo bi provesti čim veći broj studija s ovakvim modalitetom testiranja kako bi se njegova valjanost ocijenila na većem broju ispitanika – kao što je to slučaj s već utabanim i standardiziranim testovima opterećenja.

Važnost dinamičkih testova i vježbanja pronađena je i u entitetu plućne hipertenzije. Povišenje srednjeg tlaka plućne arterije (PAP) u mirovanju predstavlja ozbiljno medicinsko stanje koje je nazavisno povezano s povišenim mortalitetom. U pacijenata s normalnim PAP-om u mirovanju, njegovo abnormalno povšenje tijekom vježbanja kao posljedica povećanja protoka arterijske krvi u plućnoj arteriji, često se nazivalo 'plućna hipertenzija zbog vježbanja' ili 'PH u naporu'. Trenutno dostupni podatci definiraju PH u naporu kao povećanje srednjeg PAP-a >30 mmHg, u kombinaciji s ukupnim plućnim otporom >3. Dugo vremena sukobljavala su se klinička mišljenja oko postojanja i definiranja ove vrste plućne hipertenzije, no s vremenom se prepoznala važnost entiteta, budući da se pokazalo kako PH u naporu može ukazivati na rani stadij plućne vaskularne bolesti, ali i drugih patoloških mehanizama u srcu i/ili plućima. Svi ovi mehanizmi mogu dovesti do dispneje u naporu, što je jedan od zabrinjavajućih simptoma u respiratornoj medicini općenito. Zbog toga je Europsko respiratorno društvo (*European Respiratory Society*) iniciralo osnivanje istraživačke mreže PEX-NET (*Pulmonary haemodinamics during exercise-research network*), čiji je glavni cilj istražiti prognostičku važnost plućne hemodinamike tijekom vježbanja u pacijenata koji su podvrgnuti kateterizaciji desnog srca (96). Dakle, osim prikupljanja korisnih informacija u

vezi same plućne hipertenzije, cilj ove istraživačke mreže je i otkriti koje sve prognostičke informacije mogu proizaći iz praćenja plućne hemodinamike. Možemo reći da je takvo nastojanje posljedica činjenice da se prilikom izlaganja pacijenta naporu može dobiti puno više korisnih dijagnostičkih informacija, nego kad je pacijent u mirovanju. Upravo će zato i u budućnosti testovi opterećenja dobiti na sve većem značaju.

5. Testovi opterećenja i egzacerbacije KOPB-a

5.1. Svrha i sigurnost

Egzacerbacije KOPB-a epizode su bolesti karakterizirane pogoršanjem simptoma, napredovanjem ograničenja ventilacije pluća te mogućim brzim dekompenziranjem koje može rezultirati zatajenjem disanja. Unatoč ovoj nepobitnoj činjenici, sve se više smatra kako je tijekom bolničkog boravka potrebno ocijeniti pacijentovu toleranciju fizičkoga napora. Glavni razlozi za to su sljedeći :

1. Ocjena pacijentovih potreba za rehabilitacijom
2. Pripisivanje odgovarajućih programa vježbi za izvođenje nakon otpusta iz bolnice (pogotovo kad je pacijentu otežan dolazak na neki od programa plućne rehabilitacije)
3. Ocjena rizika potencijalne rehospitalizacije, odnosno rizika za egzacerbaciju
4. Ocjenu učinkovitosti programa plućne rehabilitacije

Ipak, razumno je pretpostaviti kako se fiziološki odgovor pacijenta na napor tijekom egzacerbacije jamačno razlikuje od onog u stabilnom stanju bolesti i razumljivo je zašto se veliki broj liječnika boji nuspojava i dodatnog pogoršanja stanja pacijenta (97). Ovakav stav kliničara vjerojatno je podebljao rad kojeg su objavili Morrison i suradnici 2015. godine. Naime, riječ je o prikazu triju slučaja ozbiljnih nuspojava tijekom izvođenja 6-minutnog testa hoda. Sva tri slučaja dogodila su se u velikoj specijalističkoj plućnoj bolnici u Australiji i sva tri pacijenta imali su dijagnozu plućne hipertenzije, a 6-minutni test hoda u toj se klinici rutinski izvodio kao alat za ocjenu farmakološke terapije koju su pacijenti uzimali. Nijedan od pacijenata nije imao kontraindikaciju za izvođenje 6-minutnog testa hoda i nije bilo povijesti nestabilne angine ili infarkta prethodnog mjeseca. Tijekom izvođenja testa sva tri pacijenta imala su ozbiljne znakove i simptome te je kod svih riječ o životno-ugrožavajućem događaju, od čega je jedan završio smrtnim ishodom (98). Ono je što je važno napomenuti je da je ovo prvi spomen ovoliko ozbiljnih i za život opasnih događaja tijekom izvođenja 6-minutnog testa, što objašnjava zašto je rad imao veliki odjek. Međutim, i sami su autori naveli kako je riječ o pacijentima koji su imali podležeću bolest (plućna hipertenzija u kombinaciji s disfunkcijom desnog ventrikula i posljedičnim rizikom za aritmiju) u kojoj treba tražiti uzrok tako dramatičnom razvoju događaja i predložili su dodatni oprez i proširene kontraindikacije za takvu skupinu pacijenata. Unatoč ovome, veći broj istraživanja pokazao je da su rizici za

rano izvođenje testova opterećenja u periodu nakon akutne egzacerbacije puno manji nego što se mislilo. Neki mogući simptomi koji se mogu smatrati pogoršanjem pacijentovog stanja tijekom izvođenja testova opterećenja jesu tahikardija, bradikardija, stenokardija, nepodnošljiva dispneja, grčevi u nogama, teturanje, dijaforeza (neobjašnjivo pretjerano znojenje) te blijed ili pepeljast izgled bolesnika, od čega su svi navedeni znakovi i simptomi, osim prva dva, prema ATS-u indikacije za prekid 6-minutnog testa hoda (46). Inače, jedna od preporuka koju su izdali ATS i ERS bila je da se 6-minutni test hoda prekine ukoliko saturacija kisikom padne ispod 80% tijekom izvođenja testa, budući da se ispod te vrijednosti saturacije očekivala veća pojavnost nekih od gore navedenih simptoma. Međutim, recentna studija koju su 2018. godine objavili Afzal i suradnici ispitivala je učestalost pojavnosti neželjenih simptoma i znakova u slučaju da se 6-minutni test hoda nastavi i kad saturacija padne ispod 80%. Naime, studija se temeljila na 672 testova koji su testirali ukupno 549 pacijenata, od čega su 70%-tni dio činili pacijenti s KOPB-om. Od brojnih korisnih rezultata, najzanimljivi je onaj gdje se pokazalo kako je stopa neželjenih događaja (znakova i simptoma) u slučaju da se test nastavi i sa saturacijom ispod 80% gotovo identična stopi tih događaja u velikim kohortnim studijama u kojima se test prekidao ispod te vrijednosti saturacije, a iznosila je 0.003%. Iako je test uključivao pacijente u stabilnom stanju KOPB-a, vrlo je jasno pokazano, i to na velikom broju ispitanika, da je najšire upotrebljavani test opterećenja siguran i pri nižim vrijednostima saturacije, što bi moglo ohrabriti kliničare da testiranje opterećenja ne smatraju 'dolijevanjem ulja na vatru'. Nadalje, recentna studija iz 2017. istražila je sigurnost fizičkog opterećivanja pacijenata netom nakon egzacerbacije KOPB-a, istražujući učinak aerobne aktivnosti na njihove vitalne znakove. Istraživanje je uključivalo 11 pacijenata, a aerobno vježbanje (na traci za hodanje/trčanje) započelo je 72 sata nakon primitka pacijenata u bolnicu. Brzina vježbe dobivena je iz odhodane udaljenosti 6-minutnog testa hoda ili 6MWD, a vitalni znakovi su ocijenjeni prije i nakon završetka vježbanja. Aktivnost koju su obavljali pacijenti smatrala se intezivnom, uz očekivana kolebanja vrijednosti vitalnih parametara – krvnog tlaka (125-138 mmHg), frekvencije disanja (20.9 – 24.2 po minuti), saturacije mjerenje pulsnom oksimetrijom (93.8 – 88.5 %) te pulsa (99.2 – 119.1), s tim da je većina pacijenata postigla 76% svojih maksimalnih srčanih otkucaja. Generalni zaključak je bio kako je aerobna aktivnost provedena 72 sata nakon hospitalizacije zbog KOPB-a posve sigurna, budući da se nije dogodio nijedan neželjeni događaj (99). Iako je riječ o malom broju ispitanika, i veće studije su potvrdile sigurnost vježbanja u periodu rano nako egzacerbacije KOPB-a, od čega su neke studije spomenute i u sljedećem poglavlju, a svrstane su tamo jer govore i o utjecaju vježbanja na pacijente s

egzacerbacijom KOPB-a. Da se izvođenje testova opterećenja ne razlikuje drastično od njihovog izvođenja u stabilnom stanju KOPB-a, mogla bi nam potvrditi i studija iz 2016. koja je ustvrdila da, unatoč velikoj kliničkoj razlici između stabilnog stanja KOPB-a i njegove egzacerbacije, postoji jako sličan 'efekt učenja' u oba slučaja. Istraživači su zaključili kako bi prilikom primitka pacijenta zbog egzacerbacije KOPB-a trebalo 6-minutni test hoda uraditi dvaput, isto kako se preporuča u slučaju stabilnog KOPB-a (100).

5.2. Učinak vježbanja u periodu nakon egzacerbacije KOPB-a

Nakon što sam objasnio izvor bojazni od izvođenja testova opterećenja prilikom egzacerbacije KOPB-a, sada ću predstaviti moguće prednosti fizičkog opterećivanja pacijenata u ranom periodu poslije egzacerbacije KOPB-a. Poznato je kako pacijenti s KOPB-om i u stabilnoj fazi svoje bolesti imaju nisku razinu upale koja se prolazno pojačava tijekom akutne egzacerbacije bolesti, a neke su prijašnje studije pronašle kako vježbanje (npr na bicikli-ergometru) može povisiti razinu nekih upalnih parametara (npr. TNF-α) (101). Kako testovi opterećenja uključuju izlaganje pacijenta fizičkom naporu i vježbanju, stvorila se bojazan da bi i testovi opterećenja, ako se izvode u periodu nakon egzacerbacije, mogli pojačati ionako egzacerbacijom razbuktanu upalu u KOPB-u. Zato su Spruit i suradnici odlučili provesti studiju, čiji je jedan od ciljeva bio provjeriti dolazi li u pacijenata s KOPB-om do značajnog povišenja upalnih parametara zbog vježbanja te postoji li ikakva razlika u tom aspektu između pacijenata sa stabilnim KOPB-om i onih s egzacerbacijom bolesti. Studija je uključivala 16 pacijenata sa stabilnim KOPB-om i 14 onih s egzacerbacijom KOPB-a. Mjerile su se razine CRP-a, IL-6, IL-8 i IGF1, i to na početku, na kraju i dvije do 30 minuta nakon završetka simptomima ograničenog vršnog testa bicikliranja te na početku, na kraju i dvije do 30 minuta nakon završetka simptomima ograničenog testa bicikliranja s konstantnim naporom (70% vršnog napora). Nisu pronađene značajne razlike u cirkulirajućim upalnim i anaboličkim markerima u periodu do 30 minuta nakon završetka navedenih testova, niti se sistemski odgovor pacijenata hospitaliziranih radi egzacerbacije KOPB-a razlikovao od onog kojeg su imali pacijenti sa stabilnim KOPB-om (101). Dakle, ova je studija pokazala kako pacijenti hospitalizirani radi egzacerbacije imaju sličan akutni sistemski odgovor na visokointezivnu vježbu (bicikliranje) kao i pacijenti sa stabilnom bolesti. Ovo saznanje ide u prilog zagovaranju izvođenja testova opterećenja u periodu nakon egzacerbacije. Studija koju su proveli brazilski istraživači Borges i Carvalho bila je randomizirani kontrolirani pokus na

ukupno 46 pacijenata hospitaliziranih zbog egzacerbacije KOPB-a, od kojih su 29 uspjelo dovršiti studiju, a glavni je cilj bio ocijeniti učinke vježbe cijelog tijela na nekoliko parametara : 6MWD, HRQL, mišićnu snagu, sistemske upalne markere i razinu fizičke aktivnosti u svakodnevnom životu. U tu su svrhu istraživači pacijente podijelili na ispitivanu skupinu, koja je uz standardne mjere brige u sklopu terapijskog zbrinjavanja egzacerbacija obavljala i vježbe cijelog tijela, te na kontrolnu skupinu, koja te vježbe nije izvodila. Vježbanje se sastojalo od vježbi podizanja težine za šest mišićnih grupa za gornje i donje udove (dva seta od 8 ponavljanja svaki), a inicijalna težina dobila se kao 80% od maksimalne težine koju pacijent može podignuti u jednom ponavljanju. Naposlijetku, kontrolna skupina pokazala je redukciju u snazi mišića donjih udova, ali ne i za 6MWD ($p<0.05$ za oba), dok je ispitivana skupina povećala snagu mišića donjih udova i 6MWD-a tijekom, ali i 30 dana nakon hospitalizacije ($p<0.05$), a niže su bile i vrijednosti upalnih paramaetara u toj skupini (102). Dakle, sveukupno se izlaganje pacijenata naporu kroz vježbanje pokazalo korisnim na više razina. Za rano uvođenje programa vježbanja u pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a založili su se i Tang i suradnici koji su u svome kontroliranome randomiziranome pokusu na ukupno 32 pacijenta pokazali kako uvođenje programa vježbanja nije rezultiralo ni povećanom učestalosti neželjenih događaja (u vidu pogoršanja stanja pacijenta ili dovođenja u životnu opasnost), niti produljenjem vremena provedenog u bolnici zbog egzacerbacije. Nadalje, u skupini pacijenata koja je vježbala, detektirano je poboljšanje izvedbe u 3-minutnom testu hoda, a istraživači se sukladno svojim rezultatima predložili kako bi najviše dobrobiti pružila vježba niskog inteziteta (103). Ali i suradnici su istražili korisnost kratkotrajnog (3 tjedna) programa plućne rehabilitacije u pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a. U tom su se istraživanju pacijenti zaprimljeni zbog egzacerbacije KOPB-a naizmjenično razvrstavali u ispitivanu i kontrolnu grupu, tako da je naposlijetku svaka od grupa imala 15 sudionika. Ispitivana skupina je, osim standardne njege koju je dobivala i kontrolna skupina, bila podvrgnuta vježbama u sklopu plućne rehabilitacije, koje su trajale 20 minuta, a uključivale su hodanje, bicikliranje na ergometru te vježbe otpora i izvodile su se tri puta tjedna, kroz razdoblje od tri tjedna. Nakon otpuštanja iz bolnice ispitivana skupina je nastavila s vježbama narednih 3 tjedna, ali svakog drugog dana. Nakon 3 tjedna ispitanici obje skupine su ispitani, a rezultati su pokazali kako je devet seansi vježbi u sklopu plućne rehabilitacije značajno poboljšalo opće stanje pacijenata, FEV_1, parametre 6-minutnog testa hoda, kapacitet podnošenja napora te vršni primitak kisika i volumen potrošnje kiska u CPET-u, u pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a (104).

5.3. Plućna rehabilitacija i egzacerbacija KOPB-a

Plućna rehabilitacija definira se kao cjelovita terapijska intervencija temeljena na opširnoj ocjeni stanja pacijenta koja je popraćena s pacijentu prilagođenom terapijom što uključuje, ali nije ograničeno na, izvođenje vježbi, edukaciju te promjene ponašanja, a s ciljem poboljšanja fizičkog i psihičkog stanja ljudi s kroničnim respiratornim bolestima i promocije dugoročnog pridržavanja onih obrazaca ponašanja koji pogoduju zdravlju (1). Iako je plućna rehabilitacija dio integrirane skrbi o pacijentu te, kao takva, podrazumijeva suradnju širokog spektra zdravstvenih radnika, u ovom poglavlju usmjerit ćemo se na dio koji se najviše tiče teme rada, a to je vježbanje u sklopu iste, kao i selekcija pacijenata s KOPB-om za plućnu rehabilitaciju, budući da se taj dio tiče testova opterećenja. Naposlijetku, učinit ću i osvrt na plućnu rehabilitaciju u svijetlu egzacerbacije KOPB-a.

Prije uključivanja u program plućne rehabilitacije pacijent bi trebao proći temeljitu ocjenu koja uključuje: pacijentove ciljeve, specifične zdravstvene potrebe, status pušenja, nutritivno zdravlje, kapacitet brige o sebi, zdravstvenu 'pismenost', psihološki status i socijalne uvjete, komorbiditete, ali i mogućnosti vježbanja te ograničenja u istom. Zadnje navedeno ocjenjuje se testovima opterećenja, a najčešće korišteni testovi u tu svrhu jesu 6-minutni test hoda te ISWT i ESWT, iako se recentno i 1-minutni STST pokazao kao pouzdan, no jednostavan alat za to (90). Ipak, dugo godina kardiopulmonalno testiranje ili CPET bilo je metoda zlatnog standarda za ocjenu kapaciteta podnošenja napora u pacijenata s KOPB-om, i to koristeći ergometarski bicikl za mjerenje indeksa srčane i plućne izvedbe, kao što je maskimalna potrošnja kisika (VO_2max) (105).

Što se samog vježbanja u okviru programa plućne rahabilitacije tiče – ono uključuje bilo koji režim vježbanja iz područja treniranja izdržljivosti, intervalnog treninga te treninga snage, a idealno bi trebao uključivati gornje i donje udove, kao i vježbe hodanja. Uz to, mogu još biti uključene vježbe fleksibilnosti, vježbe dišnih mišića i neuromuskularna električna stimulacija. U svakom slučaju, rehabilitacija bi trebala biti sadržajem, obuhvatom, frekvencijom te intezitetom prilagođena pacijentu u svrhu maksimaliziranja dobrobiti. Optimalna dobrobit postiže se programom koji traje od 6 do 8 tjedana, a dostupni dokazi ne govore o dodatnoj dobrobiti produženog programa od 12 tjedana (1). Plućna rehabilitacija esencijalni je dio kontrole KOPB-a, a dokazana je njena učinkovitost u olakšavanju dispneje i umora, poboljšanju tolerancije podnošenja napora i sa zdravljem povezane kvalitete života, reduciranju stope hospitalizacija, kao i smanjenju mortaliteta u pacijenta s KOPB-om (105). Međutim, nadevene dobrobiti vrijede za pacijente sa stabilnim KOPB-om, dok je puno manje

studija koje govore o učinku plućne rehabilitacije u egzacerbaciji KOPB-a. Štoviše, u prethodnom paragrafu istaknut je i strah kliničara od podvrgavanja pacijenata vježbanju u periodu oporavka od egzacerbacije. Tri autora, Puhan, Gimeno-Santos i Cates, te njihovi suradnici, 2016. naparavili su pregled literature koji imao za cilj ocijeniti učinke plućne rahabilitacije nakon egzacerbacije KOPB-a na učestalost hospitalizacije, mortalitet, sa zdravljem povezanu kvalitetu života i kapacitet vježbanja (podnošenje napora). U svoj su pregled uključili randomizirane kliničke pokuse koji su uspoređivali plućnu rehabilitaciju (bilo kojeg trajanja) nakon egzacerbacije KOPB-a s konvencionalnom brigom za pacijente s egzacerbacijom. Meta-analiza je pokazala sljedeće:

- Postoje dokazi umjerene kvalitete koji upućuju na to da plućna rehabilitacija reducira učestalost hospitalizacije (OR =0.44, 95%-tni CI =0.21-0.91), dobijeno na temelju podataka 8 studija s 810 sudionika
- Plućna rehabilitacija nema statistički značajnog učinka na mortalitet (OR =0.68, 95%-tni CI =0.28-1.67), dobijeno na temelju podataka 6 studija sa 670 sudionika
- Postoje dokazi visoke kvalitete koji govore kako plućna rehabilitacija nakon egzacerbacije popravlja sa zdravljem povezanu kvalitetu života, što je najviše uočljivo kad se razmatra SGRQ upitnik, koji je bio iznad MID od 4 bodova (srednja razlika ili MD = -7.8, 95%-tni CI= -12.12 do -3.47, I2= 64%)
- Postoje dokazi visoke kvalitete koji pokazuju da je plućna rehabilitacija povezana s poboljšanjem 6MWD-a za prosječno 62 metra (95%-tni CI=38-86, I2= 87%)
- 5 studija (koje su ukupno imale 278 sudionika) javilo je neželjene događaje tijekom programa plućne rahabilitacije, 4 studije su bile bez neželjenih događaja, a jedna je studija prijavila ozbiljan neželjeni događaj (106).

Važno je naglasiti kako sve navedene rezultate odlikuje izrazita heterogenost, što bi značilo da su se njihovi ishodi uvelike razlikovali. To je vjerojatno proizašlo iz drugačije metodologije, broja ispitanika i obrade podataka. Ono što su autori zaključili je da bi trebalo provesti dodatne studije na ovu temu, a pogotovo da bi se razmotrio utjecaj plućne rehabilitacije u pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a na mortalitet i učestalost hospitalizacije, budući da su ti rezultati bili najkontroverzniji.

6. Zaključak

Testovi opterećenja korisni su dijagnostički alati koji omogućuju ocjenu funkcionalnog statusa, usporedbu stanja prije ili poslije odgovarajuće intervencije i prognozu bolesti. Iako su upotrebljivi za široki spektar bolesti, uključujući kardiovaskularne, dišne ili bolesti s mišićnom slabosti, upravo su u KOPB-u postigli svoju najveću upotrebljivost. Povijesno su nastali iz potrebe za podrobnijom ocjenom funkcionalnog statusa pacijenata s KOPB-om, budući da mjera opstrukcije dišnog puta tj. forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (FEV_1), koji je i dijagnostička osnova KOPB-a, ne kolerira s razinom funkcioniranja pacijenata s KOPB-om. Dakle, temelj opravdanosti njihove upotrebe u kliničkom radu leži u činjenici da se ukupni zdravstveni status pacijenta s KOPB-om bolje može ocijeniti kad je pacijent u pokretu jer se onda naporu izlažu dišni, kardiovaskularni, mišićno-skeletni i drugi organski sustavi, a mjerenjem odgovarajućih parametara tijekom izvođenja ovih testova dobijamo informacije o odgovorima tih sustava. To daje puno detaljniju sliku o stanju bolesnika, nego puko mjerenje stupnja optrukcije, a poznato je kako pacijenti s KOPB-om mogu imati značajne simptome bolesti i prisutan radiografski nalaz i bez nalaza značajnijeg stupnja opstrukcije. Pacijenta možemo podvrgnuti većem ili manjem naporu, što ovisi o vrsti testa opterećenja. Često se ističe kontrast između CPET-a i jednostavnijih testova opterećenja koji se u anglo-američkoj literaturi označavaju s *'field tests'*. CPET je složeni oblik testiranja koji dominantno podrazumijeva maksimalno opterećenje i sa svojim je multiplim mjerilima i složenim interpretacijama rezultata dizajniran za detektiranje jednog ili više izvora funkcionalnog ograničenja. Riječ je o preciznoj vrsti testiranja koja se ipak rijetko koristi, ponajviše zbog složenosti, zahtjevne opreme, troškova i dodatne edukacije zdravstvenog osoblja. S druge strane, 6-minutni test hoda najučestalije je korišten test opterećenja, a riječ je o standardiziranome, pouzdanome, sigurnome i osjetljivom testu opterećenja koji se može koristiti za ocjenu funkcionalnog statusa u širokome spektru kroničnih respiratornih bolesti. Njegov primarni rezultat jest odhodana udaljenost (6MWD), čije je niža vrijednost povezana s ograničenjem u funkcionalnim aktivnostima, učestalim hospitalizacijama te povišenim mortalitetom. Ona je i dio multiparametarskog BODE indexa, za kojeg se pokazalo da je odličan prediktor mortaliteta. 6-minutni test hoda je bolji u detektiranju vježbanjem izazvane desaturacije nego test bicikliranja, a ona se povezuje s reduciranom fizičkom aktivnosti, nižim vrijednostima FEV_1 i lošijom prognozom KOPB-a. Svi drugi testovi opterećenja u različitoj su mjeri uspješni u aspektima u kojima je 6-minutni test koristi i redom se uvijek uspoređuju s njim kao referentnom točkom. Usporedivu važnost imaju ISWT i ESWT, iako zbog drugačije

metodologije (veće opterećenje) daju i drugačije informacije. Također, pokazalo se i da jednostavniji testovi opterećenja mogu biti korisni kad se upare s pomnim sustavom mjerenja (mjerenje izdahnutih plinova, puls, saturacija kisikom, krvni tlak i dr.). U mnoštvu testova opterećenja i različitih modaliteta njihove izvedbe, potrebno je naglasiti kako je prilikom odabira vrste testiranja razumno odlučiti se za onaj test koji će pružiti odgovor na postavljeno dijagnostički pitanje. Iako je često odluka o vrsti testiranja određena lokalnim mogućnostima , u vidu opreme i prostora, to ne treba obeshrabrivati kliničare jer i jednostavniji testovi opterećenja mogu dati vrijedne kliničke informacije. Naposljetku, važno je istaknuti kako se izvođenje testova opterećenja u periodu nakon egzacerbacije KOPB-a pokazalo posve sigurnim, ali i korisnim, jer omogućuje uvid u zdravstveno stanje pacijenta i pruža pomoć u kliničkoj odluci oko terapijskog tijeka. Analogno tome, pacijente bi nakon egzacerbacije trebalo čim prije uključiti u program plućne rehabilitacije, s naglaskom na vježbe cijelog tijela, zbog svih mogućih dobrobiti tog pristupa.

7. Zahvale

Želim se od srca zahvaliti svojoj mentorici, prof.dr.sc. Sanji Popović-Grle, na pruženoj pomoći, korisnim savjetima, korekcijama i nepopustljivom zalaganju da ovaj diplomski rad bude čim bolji. Otvorenost, strpljivost, dostupnost – sve su to odlike profesorice Grle kao mentora koje treba istaknuti.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno roditeljima, koji su mi tijekom šest godina studiranja bili bezuvjetna potpora u svim mojim nastojanima, od onih obrazovnih do privatnih.

Naposlijetku, ali i ne i najmanje važno, želim se zahvaliti svojim prijateljima koji su bili dio svega onoga što nije bio diplomski rad i fakultet, a značili su i znače mnogo.

8. Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive L ung D isease [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 23]. Available from: www.goldcopd.org

2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2019 Apr 24];380(9859):2095–128. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245604

3. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JHM, Grenier PA, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. JAMA Intern Med [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2019 Apr 24];175(9):1539. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098755

4. Willemse BWM, Postma DS, Timens W, ten Hacken NHT. The impact of smoking cessation on respiratory symptoms, lung function, airway hyperresponsiveness and inflammation. Eur Respir J [Internet]. 2004 Mar [cited 2019 Apr 24];23(3):464–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15065840

5. MacNee W. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clin Chest Med [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Apr 24];28(3):479–513. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720039

6. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2019 Apr 24];367(9518):1216–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631861

7. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res [Internet]. 2010 Dec 10 [cited 2019 Apr 24];11(1):122. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20831787

8. Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. Eur Respir J [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2019 Apr 24];37(2):264–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115606

9. Verberne LDM, Leemrijse CJ, Swinkels ICS, van Dijk CE, de Bakker DH, Nielen MMJ. Overweight in patients with chronic obstructive pulmonary disease needs more attention: a cross-sectional study in general practice. npj Prim Care Respir Med [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2019 Apr 24];27(1):63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29167434

10. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J [Internet]. 2009 May 1 [cited 2019 Apr 24];33(5):1165–85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407051

11. Aliverti A, Macklem PT. How and Why Exercise Is Impaired in COPD. Respiration [Internet]. 2001 [cited 2019 Apr 7];68(3):229–39. Available from: https://www.karger.com/Article/FullText/50502

12. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Jelley MJ, Feinberg LE, Steiner JF, et al. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? Am J Med [Internet]. 1993 Feb [cited 2019 Apr 27];94(2):188–96. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8430714

13. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Clin Pract [Internet]. 2006 May 2 [cited 2019 Apr 27];60(5):514–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700846

14. Brusasco V, Martinez F. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Comprehensive Physiology [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014 [cited 2019 Apr 27]. p. 1–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692133

15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2019 Apr 24];26(2):319–38. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/26/2/319

16. Vaz Fragoso CA, Gill TM, McAvay G, Quanjer PH, Van Ness PH, Concato J. Respiratory impairment in older persons: when less means more. Am J Med [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Apr 24];126(1):49–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177541

17. Chen Y-WR, Leung JM, Sin DD. A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. PLoS One [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 3];11(7):e0158843. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27434033

18. KELLY A-M, MCALPINE R, KYLE E. How accurate are pulse oximeters in patients with acute exaceKELLY, A.-M., MCALPINE, R., & KYLE, E. (2001). How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? Respiratory Medicine, 95(5), 336–340. Respir Med [Internet]. 2001 May [cited 2019 Apr 24];95(5):336–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11392573

19. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. Thorax [Internet]. 1987 Oct [cited 2019 Apr 28];42(10):773–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3321537

20. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis [Internet]. 1992 Jun [cited 2019 Apr 28];145(6):1321–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1595997

21. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 Apr 6];34(3):648–54. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720809

22. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far? Chest [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 25];149(2):413–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26513112

23. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med [Internet]. 2010 Sep 16 [cited 2019 Apr 28];363(12):1128–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843247

24. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J [Internet]. 2008 May 14 [cited 2019 Apr 27];32(4):962–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579551

25. Hrvatska udružba obiteljske medicine (HUOM) [Internet]. [cited 2019 Apr 27]. Available from: http://www.huom.org/hr/sadrzaj/pregled/cat-test-za-procjenu-kopb-a/555

26. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA [Internet]. 1994 Nov 16 [cited 2019 Apr 28];272(19):1497–505. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966841

27. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster J-M, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. BMC Pulm Med [Internet]. 2017 Dec 3 [cited 2019 Apr 28];17(1):79. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28468650

28. Bischoff EWMA, Akkermans R, Bourbeau J, van Weel C, Vercoulen JH, Schermer TRJ. Comprehensive self management and routine monitoring in chronic obstructive pulmonary disease patients in general practice: randomised controlled trial. BMJ [Internet]. 2012 Nov 28 [cited 2019 Apr 28];345:e7642. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23190905

29. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med [Internet]. 1987 Feb [cited 2019 Apr 28];106(2):196–204. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3492164

30. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2019 Apr 28];26(6):1138–80. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319346

31. SEEMUNGAL TAR, 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 [Internet]. 2000 May [cited 2019 Apr 28];161(5):1608–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10806163

32. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes. Radiology [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Apr 28];261(1):274–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788524

33. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2019 Apr 28];23(6):932–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15219010

34. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs Conventional Glucocorticoid Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. JAMA [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2019 Apr 28];309(21):2223. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.5023

35. 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 [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Apr 28];18(6):503–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738336

36. Niewoehner DE. Procalcitonin level-guided treatment reduced antibiotic use in exacerbations of COPD. ACP J Club [Internet]. [cited 2019 Apr 28];146(3):57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17474666

37. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD. Chest [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Apr 28];131(1):9–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218551

38. 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 [Internet]. 2010 Oct 18 [cited 2019 Apr 28];341(oct18 2):c5462–c5462. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959284

39. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management | Guidance | NICE. [cited 2019 Apr 28]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg101

40. Lightowler J V, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FSF. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ [Internet]. 2003 Jan 25 [cited 2019 Apr 28];326(7382):185. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543832

41. Bezzant TB, Mortensen JD. Risks and hazards of mechanical ventilation: a collective review of published literature. Dis Mon [Internet]. 1994 Nov [cited 2019 Apr 28];40(11):581–638. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7924834

42. Pichurko BM. Exercising Your Patient: Which Test(s) and When? Respir Care [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2019 Apr 7];57(1):100–13. Available from: http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.01428

43. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. Br Med J (Clin Res Ed) [Internet]. 1982 May 29 [cited 2019 Apr 8];284(6329):1607–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6805625

44. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandes NA, Mitchell KE, Hill CJ, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Mar 25];44(6):1447–78. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359356

45. Przybyłowski T, Tomalak W, Siergiejko Z, Jastrzębski D, Maskey-Warzęchowska M, Piorunek T, et al. Polish respiratory society guidelines for the methodology and interpretation of the 6 minute walk test (6MWT). Pneumonol Alergol Pol. 2015;83(4):283–97.

46. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test T HIS O FFICIAL S TATEMENT OF THE A MERICAN T HORACIC S OCIETY WAS APPROVED BY THE ATS B OARD OF D IRECTORS M ARCH 2002. [cited 2019 Mar 24]; Available from: www.atsjournals.org

47. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Mar 25];44(6):1428–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359355

48. Palaniappan Ramanathan R, Chandrasekaran B. Reference equations for 6-min walk test in healthy Indian subjects (25-80 years). Lung India [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Apr 3];31(1):35–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24669079

49. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test

of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax [Internet]. 1992 Dec 1 [cited 2019 Apr 7];47(12):1019–24. Available from: http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.47.12.1019

50. Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2019 Apr 7];54(3):213–22. Available from: http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.54.3.213

51. Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS, Hornung CA. Stair Climbing as an Exercise Test to Predict the Postoperative Complications of Lung Resection*. Chest [Internet]. 1991 Mar [cited 2019 May 16];99(3):587–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1995212

52. Villiot-Danger E. [A stairclimbing test in COPD patients assessment]. Rev Mal Respir [Internet]. 2009 May [cited 2019 May 8];26(5):530–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19543172

53. Csuka M, McCarty DJ. Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. Am J Med [Internet]. 1985 Jan [cited 2019 May 11];78(1):77–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3966492

54. Lord SR, Murray SM, Chapman K, Munro B, Tiedemann A. Sit-to-stand performance depends on sensation, speed, balance, and psychological status in addition to strength in older people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 May 11];57(8):M539-43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145369

55. Vaidya T, Chambellan A, de Bisschop C. Sit-to-stand tests for COPD: A literature review. Respir Med [Internet]. 2017 Jul [cited 2019 Mar 23];128:70–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610673

56. Chorin F, Cornu C, Beaune B, Rahmani A. Determination of force platform parameters during sit-to-stand movement in elderly: a preliminary study. Comput Methods Biomech Biomed Engin [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 May 10];15(sup1):374–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23009546

57. Etnyre B, Thomas DQ. Event Standardization of Sit-to-Stand Movements. Phys Ther [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2019 May 11];87(12):1651–66. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17940102

58. Jones SE, Kon SSC, Canavan JL, Patel MS, Clark AL, Nolan CM, et al. The five-repetition sit-to-stand test as a functional outcome measure in COPD. Thorax [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 May 11];68(11):1015–20. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783372

59. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. Eur Respir J [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2019 Mar 15];42(4):956–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23520321

60. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2003 Jan 15 [cited 2019 May 12];167(2):211–77. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.167.2.211

61. Mirdamadi M, Rahimi B, Safavi E, Abtahi H, Peiman S. Correlation of cardiopulmonary exercise testing parameters with quality of life in stable COPD patients. J Thorac Dis [Internet]. 2016 [cited 2019 May 12];8(8):2138. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4999753/

62. Mohammad MM, Dadashpour S, Adimi P. Predicted values of cardiopulmonary exercise testing in healthy individuals (a pilot study). Tanaffos [Internet]. 2012 [cited 2019 May 12];11(1):18–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191396

63. WHO | International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO [Internet]. 2018 [cited 2019 May 16]; Available from: https://www.who.int/classifications/icf/en/

64. Grill E, Müller M, Quittan M, Strobl R, Kostanjsek N, Stucki G. Brief ICF Core Set for patients in geriatric post-acute rehabilitation facilities. J Rehabil Med [Internet]. 2011 [cited 2019 May 13];43(2):139–44. Available from: https://www.medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.2340/16501977-0618

65. Bui K-L, Nyberg A, Maltais F, Saey D. Functional Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Part 1: Clinical Relevance and Links to the International Classification of Functioning, Disability, and Health. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2017 May [cited 2019 Mar 23];14(5):778–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28244799

66. Palange P, Ward SA, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. Eur Respir J [Internet]. 2006 Sep 27 [cited 2019 May 16];29(1):185–209. Available from: http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00046906

67. Frade MM, dos Reis IM, Basso-Vanelli RP, Brandão AF, Jamami M. Reproducibility and Validity of the 6-Minute Stationary Walk Test Associated With Virtual Reality in Subjects With COPD. Respir Care [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2019 Mar 15];respcare.06237. Available from: http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.06237

68. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med [Internet]. 2004 Mar 4 [cited 2019 Apr 6];350(10):1005–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999112

69. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh Muscle Cross-Sectional Area Is a Better Predictor of Mortality than Body Mass Index in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2002 Sep 15 [cited 2019 Apr 8];166(6):809–13. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231489

70. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 Apr 6];23(1):28–33. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14738227

71. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. Chest [Internet]. 1992 Dec [cited 2019 May 14];102(6):1774–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1446488

72. van Tilburg PMB, Stam H, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of the literature. Eur Respir J [Internet]. 2009 May 1 [cited 2019 May 14];33(5):1206–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407054

73. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. Eur Respir J [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2019 May 14];37(1):150–6. Available from:

http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.00194909

74. Tiong LU, Gibson PG, Hensley MJ, Hepworth R, Lasserson TJ, Smith B, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. In: Tiong LU, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2019 May 16]. p. CD001001. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17054132

75. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PMA, Pinto-Plata V, et al. Determinants of poor 6-min walking distance in patients with COPD: The ECLIPSE cohort. Respir Med [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Apr 3];104(6):849–57. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471236

76. CHUANG M-L, LIN I-F, WASSERMAN K. The body weight–walking distance product as related to lung function, anaerobic threshold and peakV̇O2in COPD patients. Respir Med [Internet]. 2001 Jul [cited 2019 May 14];95(7):618–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11453321

77. Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Grothues C, Tiep B. 6-minute walk work for assessment of functional capacity in patients with COPD. Chest [Internet]. 2003 May [cited 2019 May 14];123(5):1408–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12740255

78. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby T V., Travis WD, Long Q, et al. Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2003 Nov 1 [cited 2019 May 14];168(9):1084–90. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917227

79. García-Talavera I, Figueira-Gonçalves JM, Gurbani N, Pérez-Méndez L, Pedrero-García A. Clinical characteristics of COPD patients with early-onset desaturation in the 6-minute walk test. Pulmonology [Internet]. [cited 2019 Apr 5];24(5):275–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29910123

80. Hsieh M-H, Fang Y-F, Chung F-T, Lee C-S, Chang Y-C, Liu Y-Z, et al. Distance-saturation product of the 6-minute walk test predicts mortality of patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. J Thorac Dis [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Apr 5];9(9):3168–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29221293

81. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, Sprunger D, du Bois R, Fischer A, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest [Internet]. 2009 Sep [cited 2019 May 14];136(3):841–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395579

82. Lacasse M, Maltais F, Poirier P, Lacasse Y, Marquis K, Jobin J, et al. Post-exercise heart rate recovery and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 May 14];99(7):877–86. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939250

83. Al-shair K, Kolsum U, Singh D, Vestbo J. The Effect of Fatigue and Fatigue Intensity on Exercise Tolerance in Moderate COPD. Lung [Internet]. 2016 Dec 22 [cited 2019 Apr 5];194(6):889–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27549363

84. Khan NA, Daga MK, Ahmad I, Mawari G, Kumar S, Kumar N, et al. Evaluation of BODE index and its relationship with systemic inflammation mediated by proinflammatory biomarkers in patients with COPD. J Inflamm Res [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 4];9:187–98. Available

from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27920567

85. de Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. Thorax [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Apr 4];69(9):799–804. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969641

86. Ringbæk T, Martinez G, Brøndum E, Thøgersen J, Morgan M, Lange P. Shuttle Walking Test as Predictor of Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Enrolled in a Rehabilitation Program. J Cardiopulm Rehabil Prev [Internet]. 2010 [cited 2019 May 16];30(6):409–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20551830

87. Moberg M, Vestbo J, Martinez G, Williams JEA, Ladelund S, Lange P, et al. Validation of the i-BODE index as a predictor of hospitalization and mortality in patients with COPD participating in pulmonary rehabilitation. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis. 2014;11(4):381–7.

88. Brunelli A, Monteverde M, Al Refai M, Fianchini A. Stair climbing test as a predictor of cardiopulmonary complications after pulmonary lobectomy in the elderly. Ann Thorac Surg [Internet]. 2004 Jan [cited 2019 May 16];77(1):266–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726076

89. Jacquemin V, Parent A-A, Comtois A-S, Houle Peloquin M, Poirier C. Biking or climbing in COPD patients: The stair test. In: 41 Clinical respiratory physiology, exercise and functional imaging [Internet]. European Respiratory Society; 2015 [cited 2019 May 16]. p. PA1551. Available from: http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2015.PA1551

90. Vaidya T, de Bisschop C, Beaumont M, Ouksel H, Jean V, Dessables F, et al. Is the 1-minute sit-to-stand test a good tool for the evaluation of the impact of pulmonary rehabilitation? Determination of the minimal important difference in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2016 Oct 19 [cited 2019 May 17];Volume 11(1):2609–16. Available from: https://www.dovepress.com/is-the-1-minute-sit-to-stand-test-a-good-tool-for-the-evaluation-of-th-peer-reviewed-article-COPD

91. Roig M, Eng JJ, MacIntyre DL, Road JD, Reid WD. Deficits in Muscle Strength, Mass, Quality, and Mobility in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Cardiopulm Rehabil Prev [Internet]. 2011 [cited 2019 May 17];31(2):120–4. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037481

92. Butcher S, Pikaluk BJ, Chura R, Walkner MJ, Farthing JP, Marciniuk DD. Associations between isokinetic muscle strength, high-level functional performance, and physiological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2012 Aug [cited 2019 May 18];7:537. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22973094

93. Rausch-Osthoff A-K, Kohler M, Sievi NA, Clarenbach CF, van Gestel AJ. Association between peripheral muscle strength, exercise performance, and physical activity in daily life in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Multidiscip Respir Med [Internet]. 2014 Dec 3 [cited 2019 May 18];9(1):37. Available from: https://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-6958-9-37

94. Aguilaniu B, Roth H, Gonzalez-Bermejo J, Jondot M, Maitre J, Denis F, et al. A simple semipaced 3-minute chair rise test for routine exercise tolerance testing in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2014 [cited 2019 May 18];9:1009–19. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25285001

95. Puhan MA, Siebeling L, Zoller M, Muggensturm P, ter Riet G. Simple functional performance tests and mortality in COPD. Eur Respir J [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 23];42(4):956–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23520321

96. Kovacs G, Herve P, Olschewski H, PEX-NET Clinical Research Collaboration. The pulmonary haemodynamics during exercise - research network (PEX-NET) ERS Clinical Research Collaboration: investigating the prognostic relevance of exercise haemodynamics. Eur Respir J [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2019 May 21];53(4):1900458. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30975765

97. Osadnik CR, Borges RC, McDonald CF, Carvalho CRF, Holland AE. Two 6-minute Walk Tests Are Required During Hospitalisation for Acute Exacerbation of COPD. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis [Internet]. 2016 May 3 [cited 2019 Apr 16];13(3):288–92. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15412555.2015.1082541

98. Morris NR, Seale H, Harris J, Hall K, Hopkins P, Kermeen F. Serious adverse events during a 6-min walk test in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2019 May 19];45(4):1179–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614170

99. Dourado VZ, Caram LMO, Mesquita CB, Ferrari R, Knaut C, Tanni SE, et al. Assessment of Aerobic Exercise Adverse Effects during COPD Exacerbation Hospitalization. Can Respir J. 2017;2017(2012):1–5.

100. Osadnik CR, Borges RC, McDonald CF, Carvalho CRF, Holland AE. Two 6-minute Walk Tests Are Required During Hospitalisation for Acute Exacerbation of COPD. COPD J Chronic Obstr Pulm Dis [Internet]. 2016 May 3 [cited 2019 Apr 7];13(3):288–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26643192

101. Spruit MA, Troosters T, Gosselink R, Kasran A, Decramer M. Acute inflammatory and anabolic systemic responses to peak and constant-work-rate exercise bout in hospitalized patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2007 [cited 2019 May 19];2(4):575–83. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18268931

102. Borges RC, Carvalho CR. Impact of Resistance Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients During Periods of Acute Exacerbation. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 May 19];95(9):1638–45. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879965

103. Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, Taylor NF. Early Rehabilitation Exercise Program for Inpatients During an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Cardiopulm Rehabil Prev [Internet]. 2012 [cited 2019 May 19];32(3):163–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22561417

104. Ali MS, Talwar D, Jain SK. The effect of a short-term pulmonary rehabilitation on exercise capacity and quality of life in patients hospitalised with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Indian J Chest Dis Allied Sci [Internet]. [cited 2019 May 19];56(1):13–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930202

105. Zeng Y, Jiang F, Chen Y, Chen P, Cai S. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2018 [cited 2019 May 20];13:2013–23. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29983556

106. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2016 [cited 2019 May 19];12(12):CD005305. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27930803

9. Životopis

Rođen sam 23. kolovoza 1994. u Šibeniku, Republika Hrvatska. Osnovnu i srednju školu (Gimnazija Antuna Vrančića) završio sam u rodnom gradu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam 2013. godine. 2014. primio sam Dekanovu nagradu za uspjeh u 2013/2014.

Član sam Vijeća Studentske sekcije za dermatovenerologiju i aktivno sam sudjelovao u njenom radu.

Područja mojih interesa jesu dermatovenerologija, endokrinologija, pulmologija i imunologija. Koautor sam nekoliko znanstvenih radova koji se tiču pulmologije.