

# Hitna stanja u pulmologiji

---

**Gasparini, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:035885>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Gasparini**

# **Hitna stanja u pulmologiji**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice –  
Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Marije  
Gomerčić Palčić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## KRATICE:

KOPB = kronična opstruktivna plućna bolest

RTG = rendgenska snimka

CT = kompjuterizirana tomografija

SaO<sub>2</sub> = saturacija kisikom arterijske krvi

PaCO<sub>2</sub> = parcijalni tlak ugljikovog dioksida arterijske krvi

FiO<sub>2</sub> = frakcija kisika u udahnutom zraku

pH (lat. *potentia hydrogenii*) = snaga vodika, mjera kiselosti odnosno lužnatosti

SABA (engl. *short-acting β2-agonist*) = kratkodjelujući β2-agonisti

LABA (engl. *long-acting β2-agonist*) = dugodjelujući β2-agonisti

SAMA (engl. *short-acting muscarinic antagonist*) = kratkodjelujući muskarinski antagonist

LAMA (engl. *long-acting muscarinic antagonist*) = dugodjelujući muskarinski antagonist

FABA (engl. *fast-acting β2-agonist*) = brozodjelujući β2-agonist

MDI (engl. *metered dose inhalers*) = raspršivač fiksnih doza

HFNC (engl. *high flow nasal cannula*) = nosna kanila visokog protoka

NIV (engl. *non-invasive ventilation*) = neinvazivna mehanička ventilacija

mMRC (engl. *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*) = modificirana ljestvica zaduhe

CAT (engl. *COPD Assessment Test*) = test za procjenu KOPB-a

IKS = inhalacijski kortikosteroidi

PEF (engl. *peak expiratory flow*) = vršni protok zraka

FEV1 (engl. *forced expiratory volume in first second*) = forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi

GERB = gastroezofagealna refluksna bolest

GINA (engl. *Global Initiative for Asthma*) = Globalna inicijativa za astmu

LTRA = antagonisti leukotrijenskih receptora

OKS = oralni kortikosteroidi

MART (engl. *maintenance and reliever therapy*) = IKS-formoterol kao terapija održavanja i terapija za brzo olakšavanje simptoma

VTE = venska tromboembolija

PE = plućna embolija

DVT = duboka venska tromboza

UZV = ultrazvuk

MSCT (engl. *multislice computed tomography*) = višeslojna kompjutorizirana tomografija

PERC (engl. *The Pulmonary Embolism Rule-out Criteria*) = kriteriji za isključivanje PE

DOAK (engl. *direct oral anticoagulants*) = direktni oralni antikoagulantni lijekovi

PVR (engl. *pulmonary vascular resistance*) = plućni vaskularni otpor

DV = desni ventrikul

CT = kompjutorizirana tomografija

PESI (engl. *Pulmonary Embolism Severity Indeks*) = indeks za procjenu težine plućne embolije

LMWH (engl. *low molecular weight heparin*) = niskomolekularni heparin

UFH (engl. *unfractionated heparin*) = nefrakcionirani heparin

VKA (engl. *vitamin K antagonists*) = antagonisti vitamina K

INR (engl. *international normalized ratio*) = internacionalno ujednačen omjer

ECMO (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*) = izvantjelesna membranska oksigenacija

rtPA = rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena rtPA

TIA = tranzitorna ishemična ataka

CNS = centralni živčani sustav

CTEPH (engl. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) = kronična tromboembolijska plućna hipertenzija

RA = reumatoidni artritis

SLE = sistemski eritemski lupus

LDH = laktat dehidrogenaza

VATS (engl. *videoassisted thoracoscopy*) = video-asistirana torakoskopska kirurgija

CAP (engl. *community-acquired pneumonia*) = izvanbolnička pneumonija

HAP (engl. *hospital-acquired pneumonia*) = bolnička (nozokomijalna) pneumonija

tPA (engl. *tissue plasminogen activator*) = tkivni aktivator plazminogena

CHF (engl. *congestive heart failure*) = kongestivno zatajenje srca

IPC (engl. *intrapleural catheter*) = intrapleuralni kateter

ARDS (engl. *acute respiratory distress syndrome*) = akutni respiratorni distresni sindrom

NSAIL = nesteroidni protuupalni lijekovi

PSP (engl. *primary spontaneous pneumothorax*) = primarni spontani pneumotoraks

SSP (engl. *secondary spontaneous pneumothorax*) = sekundarni spontani pneumotoraks

LVRS (engl. *lung volume reduction surgery*) = operacija smanjenja volumena pluća

# Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EGZACERBACIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI.....	2
2.1. Uvod .....	2
2.2. Klinička slika .....	4
2.3. Liječenje .....	5
3. EGZACERBACIJA ASTME.....	10
3.1. Uvod .....	10
3.2. Liječenje .....	11
4. PLUĆNA EMBOLIJA .....	16
4.1. Uvod .....	16
4.2. Klinička slika .....	17
4.3. Dijagnostika .....	18
4.4. Prognoza i liječenje .....	21
4.4.1. Akutna terapija .....	23
4.4.2. Kronična terapija.....	25
5. PLEURALNI IZLJEV .....	27
5.1. Uvod .....	27
5.2. Klinička slika .....	28
5.3. Dijagnostika .....	28
5.4. Liječenje .....	30
5.5. Etiologija pleuralnog izljeva .....	32
5.5.1. Nemaligni pleuralni izljev .....	32
5.5.2. Parapneumonijski pleuralni izljev i empijem .....	33
5.5.3. Maligni pleuralni izljev .....	36
6. PNEUMOTORAKS .....	38
6.1. Uvod .....	38
6.2. Dijagnostika .....	38
6.3. Liječenje .....	39
6.4. Klasifikacija .....	40

7. ZAKLJUČAK .....	44
8. LITERATURA.....	45
9. ZAHVALA .....	58
10. ŽIVOTOPIS .....	59



# SAŽETAK

## Hitna stanja u pulmologiji

### Martina Gasparini

Najčešća hitna, životno ugrožavajuća stanja u pulmologiji su: egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, egzacerbacija astme, plućna embolija, pleuralni izljev i pneumotoraks. Iako su im patogenetski mehanizmi, uzroci i modaliteti liječenja različiti svi se mogu prezentirati naglo nastalom zaduhom odnosno respiratornom insuficijencijom koja zahtijeva promptno postavljanje dijagnoze i liječenje jer u protivnom može doći do smrti.

Egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti je često hitno stanje, a definira se kao pogoršanje respiratornih simptoma koje zahtijeva dodatnu terapiju koja uključuje oksigenoterapiju, bronhodilatatore, sistemske kortikosteroide i antibiotike ako postoji indikacija. Cilj liječenja je prevencija egzacerbacija čiji su najčešći uzrok respiratorne infekcije. Težina egzacerbacije varira od blage do teške, a svaka dovodi do dodatnog narušavanja plućne funkcije i povećanja rizika od recidiva.

Egzacerbaciju astme karakterizira brzo i progresivno pogoršanje simptoma bolesti, a težina egzacerbacije varira od blage do životno ugrožavajuće. Ona zahtijeva hitnu intervenciju koja podrazumijeva ponavljanu primjenu inhalacijskih bronhodilatatora brzog djelovanja i sistemskih kortikosteroida uz kontroliranu oksigenoterapiju, a cilj liječenja je ublažiti stupanj bronhoopstrukcije i korigirati hipoksemiju u što kraćem vremenskom periodu.

Plućna embolija uglavnom nastaje kao posljedica embolizacije tromba iz duboke vene donjeg ekstremiteta koji dospije u plućnu cirkulaciju. Terapijske opcije su brojne, ali temelj je antikoagulantna terapija.

Pleuralni izljev je stanje koje može uzrokovati postepeno ili naglo nastalu zaduhu s posljedičnom respiratornom insuficijencijom čime je indicirana neodgodiva torakodrenaža koja može biti jednokratna ili dugotrajna putem torakalnog drena.

Pneumotoraks je naziv za stanje kojem je u podlozi zrak u pleuralnom prostoru nastao spontano zbog rupture bule, kao komplikacija druge plućne bolesti, medicinskih zahvata ili traumatski. Postoji više terapijskih pristupa i metoda liječenja, ali temelj je torakodrenaža nakupine zraka sa ciljem olakšavanja simptoma i promptnog rješavanja respiracijske insuficijencije.

Ključne riječi: egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, egzacerbacija astme, plućna embolija, pleuralni izljev, pneumotoraks

# SUMMARY

## **Pulmonary emergencies**

### **Martina Gasparini**

The most common, potentially life-threatening pulmonary emergencies are: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, asthma exacerbation, pulmonary embolism, pleural effusion and pneumothorax. Although their pathogenetic mechanisms, causes and treatment modalities are different, they can all present by sudden onset of dyspnea or respiratory failure, which requires prompt diagnosis and treatment to prevent lethal outcome.

An exacerbation of chronic obstructive lung disease is a common emergency and is defined as an acute worsening of respiratory symptoms which requires additional therapy including supportive oxygen therapy, bronchodilators, inhaled or intravenous corticosteroids and antibiotics if indicated. The goal of treatment is to prevent exacerbations that are mostly induced by infections. The severity of the exacerbation varies from mild to severe, and every exacerbation leads to additional lung function impairment and increased risk of recurrence.

Asthma exacerbations are characterized by a progressive increase of symptoms, and the severity of exacerbation varies from mild to life-threatening. It requires prompt intervention with the repeated doses of short-acting inhaled bronchodilators, systemic corticosteroids and controlled oxygen therapy. The aim of asthma exacerbation management is to rapidly relieve airway obstruction and hypoxemia.

Pulmonary embolism is usually caused by thrombus embolization from the deep vein of the lower limb that enters the pulmonary circulation. There are many treatment options, but the main one is anticoagulant therapy.

Pleural effusion is a condition that can cause gradual or sudden dyspnea with consequent respiratory failure indicating immediate thoracic drainage which may be short-term or long-term via chest tube/catheter thoracostomy.

Pneumothorax is defined as a gas in the pleural space derived from the spontaneous bulla rupture, due to a complication of underlying lung disease, medical procedures, or a chest trauma. There are many therapeutic approaches and treatment methods, but the most important one is chest drainage with the aim of symptoms improvement and prompt respiratory failure resolving.

Key words: exacerbation of chronic obstructive lung disease, asthma exacerbation, pulmonary embolism, pleural effusion, pneumothorax

# 1. UVOD

Hitna stanja u pulmologiji obuhvaćaju široki spektar bolesti ili njihovih pogoršanja i česta su u hitnoj službi, a ona najčešća su: egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti, egzacerbacija astme, plućna embolija, pleuralni izljev i pneumotoraks. Hitno stanje je ono koje je životno ugrožavajuće ili na bilo koji način dovodi do akutne respiratorne insuficijencije i zahtijeva promptnu terapiju, a po potrebi i hospitalizaciju. Respiratorna insuficijencija podrazumijeva nemogućnost adekvatne izmjene kisika između krvi i tkiva, odnosno ugljikovog dioksida između tkiva i krvi, što rezultira hipoksemijom ( $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ ), a u određenim slučajevima i hiperkapnijom. Prevladavajući simptom kod svih navedenih stanja je akutna zaduha, a osnovne pretrage su acidobazna ravnoteža i pulsna oksimetrija.

Cilj ovog rada je prikazati najčešća hitna stanja u pulmologiji i njihovu etiologiju, kliničku prezentaciju, dijagnostičke postupke i terapijske mogućnosti.

## 2. EGZACERBACIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

### 2.1. Uvod

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je multisistemska upalna bolest dišnih puteva i plućnog parenhima koja ima kroničan i progresivan tijek, a uzrokovana je kroničnim upalnim odgovorom dišnih puteva i plućnog parenhima na dugotrajnu izloženost štetnim tvarima i plinovima. Najčešće je posljedica dugogodišnjeg pušenja, ali može ju uzrokovati i dugotrajna izloženost zagađenom zraku. Dodatni rizični čimbenici su: genetski (nasljedni manjak  $\alpha$ 1-antitripsina), dob i spol (starenje i ženski spol), mala porođajna težina, teške respiratorne infekcije u djetinjstvu, slabiji socioekonomski status i astma. Karakterizirana je trajno prisutnim respiratornim simptomima kao što su zaduha, kašalj, produktivni iskašljaj i pritiskom u prsištu uz ireverzibilnu bronhoopstrukciju. Egzacerbacije i komorbiditeti pridonose sveukupnoj težini bolesti, a egzacerbacija KOPB-a smatra se jednim od hitnih stanja u pulmologiji.

Egzacerbacija je definirana kao akutno pogoršanje respiratornih simptoma koje zahtijeva dodatno liječenje. Mogu ju uzrokovati razni čimbenici, ali najčešće je uzrokovana respiratornom infekcijom (virusnom, bakterijskom, gljivičnom) i to prvenstveno rinovirusima koji su ujedno i najčešći uzročnici obične prehlade (1,2) iako ju mogu potaknuti i/ili pogoršati i okolišni čimbenici poput onečišćenog zraka. Povećani rizik od akutne egzacerbacije, ali i od teže kliničke slike, imaju osobe čiji je omjer promjera pulmonalne arterije i aorte veći od 1, odnosno što je omjer veći, proporcionalno je veći i rizik. (3) Uz navedeni omjer, rizik povećavaju i veći postotak emfizema ili bronhiektazije, a upravo ta dva klinička entiteta i čine KOPB. (4) Egzacerbacije karakterizira izražena upala dišnih puteva, pojačana sekrecija sluzi i zadržavanje zraka u alveolama. Posljedica navedenih promjena je progresija zaduhe koja je jedan od simptoma egzacerbacije zajedno s pogoršanjem kašlja i pojačanom proizvodnjom sputuma (iskašljaja) koji može biti purulentan što je sve praćeno auskultatornim zvučnim fenomenima. Purulentni je iskašljaj znak bakterijske infekcije, a u njemu je tijekom egzacerbacije moguće izolirati patogene, ali i neutrofile te eozinofile. (5–7) Tijekom egzacerbacije simptomi uglavnom traju sedam do deset dana, iako u nekim slučajevima mogu trajati i dulje. Oporavak može biti dugotrajan. Dokazano je da čak 20% bolesnika niti nakon 8 tjedana od egzacerbacije nije postiglo potpuni oporavak, odnosno zdravstveno stanje kakvo je bilo prije nastupa egzacerbacije. (8) Sporiji oporavak dodatno doprinosi progresiji bolesti.

Jedna egzacerbacija povećava mogućnost za nastanak iduće. Bolesnici sa češćim egzacerbacijama (više od dvije godišnje) imaju veću stopu morbiditeta i lošijeg zdravstvenog stanja od bolesnika s manje učestalim egzacerbacijama (9). Upravo je najznačajniji prediktor za učestalost budućih egzacerbacija njihov broj u protekloj godini (10). Broj egzacerbacija unatrag godinu dana uz mMRC (modificiranu ljestvicu zaduhe) i CAT upitnik koristi se za svrstavanje bolesnika u grupe A, B, C i D što je važno za odabir terapije te procjenu rizika od budućih egzacerbacija.

Tablica 1. Prilagođeni (refined) ABCD pristup. Preuzeto i modificirano prema 2022 GOLD Report (11)

Stupanj	FEV1 (%)
GOLD 1	$\geq 80$
GOLD 2	50 - 79
GOLD 3	30 - 49
GOLD 4	$< 30$

  

C	D	$\geq 2$
A	B	$\geq 1$ uz hospitalizaciju
mMRC 0-1	mMRC $\geq 2$	$\leq 1$ bez hospitalizacije
CAT $< 10$	CAT $\geq 10$	Težina egzacerbacija
Simptomi		

Ova podjela omogućava individualizirani pristup liječenju bolesnika. Naime, otkriveno je da takvi bolesnici imaju podosta stabilan obrazac pojavljivanja akutnih egzacerbacija iako neka istraživanja pokazuju da se taj obrazac učestalosti znatno mijenja s pogoršanjem FEV1 (12). Svaka egzacerbacija negativno utječe na zdravstveno stanje bolesnika, plućnu funkciju i progresiju bolesti te povećava broj hospitalizacija i rehospitalizacija.

## 2.2. Klinička slika

Budući da je klinička prezentacija egzacerbacija KOPB-a šarolika, određivanje težine egzacerbacije bazira se na kliničkim znakovima. Prema težini kliničke slike, ali i načinu liječenja, egzacerbacije u hospitaliziranih bolesnika se klasificiraju kao blage (bez respiratornog zatajenja), umjerene (akutno respiratorno zatajenje koje nije životno ugrožavajuće) i teške (životno ugrožavajuće akutno respiratorno zatajenje). Blaga egzacerbacija je ona u kojoj je frekvencija disanja 20-30 udisaja u minuti, bolesnik ne koristi dišnu muskulaturu, nema promjena mentalnog statusa, nema hiperkapnije ( $\text{PaCO}_2$  je uredan) i hipoksemija se popravljaju na oksigenoterapiju putem Venturi maske ( $\text{FiO}_2 = 24 - 35\%$ ). Kod umjerene egzacerbacije postoji značajna tahipneja (frekvencija disanja je veća od 30 udisaja u minuti), bolesnik koristi pomoćnu respiratornu muskulaturu, nema promjena u mentalnom statusu i hipoksemija se popravljaju na oksigenoterapiju putem Venturi maske ( $\text{FiO}_2 > 35\%$ ), hiperkapnija ( $\text{PaCO}_2 = 50-60 \text{ mmHg}$ ). Teška egzacerbacija prezentira se značajnom tahipnejom (više od 30 udaha u minuti), korištenjem pomoćne respiratorne muskulature, akutnim promjenama u mentalnom statusu (konfuzija, poremećaj stanja svijesti), hipoksemija se ne popravljaju s kisikom na Venturi masku ili zahtijeva  $\text{FiO}_2 > 40\%$ , postoji hiperkapnija ( $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ ) i/ili postoji acidoza ( $\text{pH} \leq 7.25$ ). Više od 80% bolesnika s egzacerbacijom ne zahtijeva hospitalizaciju. Indikacije za hospitalizaciju su: teški simptomi (tahipneja  $> 30/\text{min}$ , perzistentna/progresivna hipoksemija, konfuzija, naglo pogoršanje zaduhe u mirovanju, teška respiratorna acidoza ( $\text{pH} < 7.25$ ), vrtoglavica), akutna respiratorna insuficijencija ili progresija kronične respiratorne insuficijencije, novonastali simptomi (cijanoza i periferni edemi), izostanak odgovora na primijenjenu terapiju, prisutnost komorbiditeta (kronično zatajivanje srca, aritmije i slično), potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom, hemodinamski nestabilni bolesnici koji zahtijevaju vazopresore te nemogućnost adekvatnog liječenja u kućnim uvjetima. Hospitalizacija u egzacerbaciji KOPB povezana je s lošom prognozom te povećava rizik od smrti s petogodišnjim mortalitetom od 50%. (13) Uz potrebu za hospitalizacijom, lošijoj prognozi doprinose starija dob bolesnika, smanjen indeks tjelesne mase (ITM), komorbiditeti (npr. kardiovaskularna bolest, karcinom pluća), prethodne hospitalizacije zbog egzacerbacija, umjerena ili teška egzacerbacija te potreba za dugotrajnom oksigenoterapijom. (14–16) Veliko istraživanje na bolesnicima s KOPB-om i akutnim respiratornim zatajenjem pokazalo je mortalitet u bolnici od 17-49%. (17) Ostale smrti bile su prijavljene u idućih 12 mjeseci, posebno kod bolesnika sa slabom plućnom funkcijom prije potrebe za ventilacijom ( $\text{FEV}_1 < 30\%$ ), prisutnim komorbiditetima ili kod nepokretnih bolesnika. Za razliku od njih dobar ishod

nakon ventilacije imali su bolesnici bez ranije dijagnosticiranih komorbiditeta, s respiratornom insuficijencijom reverzibilnog uzroka (kao npr. infekcije), pokretni bolesnici i oni koji nisu zahtijevali dugoročnu oksigenoterapiju. Mortalitet je u korelaciji s godinama bolesnika, postojanjem acidoze s respiratornom insuficijencijom, potrebom za ventilacijskom potporom te komorbiditetima kao što su depresija i anksioznost. (18) Veći rizik od mortaliteta imaju i bolesnici s češćim i težim respiratornim simptomima, lošijom kvalitetom života, lošijom plućnom funkcijom i slabijom kondicijom. Zabilježen je veći rizik od smrtnosti tijekom nižih okolišnih temperatura, odnosno zimi.

### 2.3. Liječenje

Ciljevi liječenja KOPB-a su neposredno olakšavanje simptoma i smanjenje njihovog utjecaja na zdravstveno stanje bolesnika, ali i smanjenje rizika za nastanak nepovoljnih zdravstvenih događaja u budućnosti kao što su egzacerbacije. Važno je upoznati bolesnika s važnošću simptoma egzacerbacije kako bi znao kada je nužno zatražiti liječničku pomoć. Prije započinjanja bilo kakve terapije egzacerbacije važno je procijeniti težinu simptoma, saturaciju kisika pulsним oksimetrom i, ako je moguće, snimiti rendgen pluća. (19)

Ukoliko postoji hipoksemija (saturacija kisikom,  $SaO_2$ , < 88%), potrebna je oksigenoterapija sa ciljnim vrijednostima  $SaO_2$  88-92% te u međuvremenu procijeniti je li bolesnik životno ugrožen i je li mu potrebna neinvazivna ventilacija (ako koristi pomoćnu dišnu muskulaturu, hipoksemija, hiperkapnija...), odnosno klasificirati ga kao blagu, umjerenu ili tešku egzacerbaciju kako bi se ispravno postupilo u daljnjim koracima zbrinjavanja bolesnika. Tri najčešće skupine lijekova koje se koriste u egzacerbaciju su: bronhodilatatori (kratkodjelujući i dugodjelujući), kortikosteroidi i antibiotici. Po potrebi uvode se diuretici (ukoliko su klinički indicirani), antikoagulansi, kronična terapija za komorbiditete ukoliko postoje, ali ne smije se zaboraviti i na adekvatnu nadoknadu tekućine i nutrijenata. Bolesnici koji su hospitalizirani zbog egzacerbacije pod povećanim su rizikom od duboke venske tromboze i plućne embolije zato antikoagulansi moraju biti razmotreni kao mjera profilakse. (20,21)

Od glavnih skupina lijekova osnovna terapija svake egzacerbacije su kratkodjelujući bronhodilatatori ( $\beta_2$ -agonisti i muskarinski antagonisti) zbog njihovog brzog djelovanja. Učinak kratkodjelujućih  $\beta_2$ -agonista (SABA), poput salbutamola, traje 4-6 sati, a mogu se primijeniti na dva načina, pomoću raspršivača fiksnih doza (MDI) i putem nebulizatora.

Ne postoji razlika u FEV1 ako su se kratkodjelujući bronhodilatatori uzimali pomoću raspršivača fiksni doza (MDI) ili nebulizatora koji je puno jednostavnija metoda uzimanja lijeka kod bolesnika s težom egzacerbacijom. (22,23) Ukoliko se koristi MDI potrebno je uzeti dva potiska lijeka do maksimalno četiri puta u 24 sata kada je riječ o salbutamolu ili tri puta u 24 sata kada je riječ o ipratropij bromidu. Ako se ipak odlučimo za nebulizator za inhalaciju lijeka preporučljivije je dati lijek u smjesi s običnim zrakom nego s kisikom tijekom akutne egzacerbacije kako bi se izbjegao rizik od povišenja PaCO<sub>2</sub>. Postoje i dugodjelujući β<sub>2</sub>-agonisti (LABA) čiji učinak traje 12 i više sati pa se i nazivaju dugodjelujućima. Salmeterol i formoterol su dugodjelujući β<sub>2</sub>-agonisti koji se mogu koristiti više od jedanput dnevno, a uspješno smanjuju zaduhu, poboljšavaju FEV1 i plućne volumene, smanjuju rizik od egzacerbacija i broj hospitalizacija. Postoje i LABA-e koje se primjenjuju jedanput dnevno, a to su indakaterol i vilanterol. Preporučuje se korištenje inhalacijskih kratkodjelujućih β<sub>2</sub>-agonista, uz ili bez kratkodjelujućih muskarinskih antagonista, kao inicijalni bronhodilatator za terapiju akutne egzacerbacije KOPB-a. (24,25) Kratkodjelujući bronhodilatatori se koriste kao glavna terapija kod blage egzacerbacije, odnosno one bez respiratorne insuficijencije, dok se za umjerenu i tešku egzacerbaciju koriste u kombiniranoj terapiji s drugim lijekovima jer kao monoterapija nisu dovoljni. Nuspojave koje mogu uzrokovati su: sinusna tahikardija, tremor kod starijih ljudi, a rjeđe hipokalijemiju. (19) Postoje kratkodjelujući muskarinski antagonisti (SAMA) kao što je npr. ipratropij i dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA) kao što su npr. tiotropij i aklidinij. Rezultati randomiziranih ispitivanja pokazali su manju prednost muskarinskih antagonista u odnosu na SABA-e s obzirom na zdravstveni status, plućnu funkciju i potrebu za primjenom peroralnih kortikosteroida, dok primjena tiotropija poboljšava učinkovitost plućne rehabilitacije i smanjuje broj egzacerbacija kao i potrebu za hospitalizacijom. Najčešća nuspojava je suhoća usta.

Iduća skupina lijekova koja se koristi u egzacerbacijama su glukokortikoidi. Podaci iz istraživanja pokazali su da primjena peroralnih kortikosteroida, točnije 32 - 40 mg prednizolona tijekom 5 - 7 dana, u egzacerbaciji skraćuje vrijeme oporavka, poboljšava plućnu funkciju (FEV1), oksigenaciju, smanjuje rizik od ranog relapsa egzacerbacije, sprječava loš odgovor na terapiju i skraćuje trajanje hospitalizacije. (26) Jedna opservacijska studija sugerira kako je dulje korištenje oralnih kortikosteroida u egzacerbaciji KOPB-a povezano s povećanim rizikom od pneumonije i mortaliteta. (27) Čak je i kratka primjena udarnih doza kortikosteroida povezana s naknadnim povećanim rizikom od pneumonije, sepse i smrti (28) pa njihova



primjena mora biti ograničena na bolesnike sa značajnom egzacerbacijom. Peroralna primjena kortikosteroida jednako je učinkovita kao i intravenska. (29)

Antibiotike u egzacerbaciji KOPB-a potrebno je uvesti u slučaju pogoršanja zaduhe i povećanja količine i promjene boje sputuma (purulentan), kao i onima koji uz minimalno dva navedena simptoma zahtijevaju i mehaničku ventilaciju (invazivnu ili neinvazivnu) (30,31). U istraživanjima se pokazalo da antibiotici smanjuju rizik od mortaliteta za 77%, lošeg odgovora na terapiju za 53% i purulenciju sputuma za 44%. (32) Podatci govore da bi korištenje antibiotika moglo biti sigurno reducirano s 77,4% na 47,7% kada je CRP nizak (33). S druge strane, kod bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a na intenzivnoj njezi vođenje algoritmom za uvođenje antibiotika na temelju razine prokalcitonina bilo je povezano s većim mortalitetom u odnosu na standardni algoritam primjene antibiotika za KOPB egzacerbaciju. (34) Od antibiotika se najčešće primjenjuje kombinacija amoksicilina i klavulonske kiseline, koja je ujedno i inicijalna empirijska terapija, zatim makrolidi ili tetraciklini iako izbor antibiotika mora biti utemeljen na rezistenciji bakterijskih uzročnika na određenom području. Kod bolesnika sa čestim egzacerbacijama, teškom bronhopneumonijom ili onih kojima je potrebna mehanička ventilacija potrebno je učiniti mikrobiološku kulturu sputuma jer mogu biti prisutne gram-negativne bakterije ili rezistentni patogeni neosjetljivi na spomenutu antibiotsku terapiju. Preporučeno trajanje antibiotske terapije je pet do sedam dana. (35) Način primjene (peroralno ili intravenski) ovisi o sposobnosti bolesnika da jede i farmakokinetici antibiotika iako se preferira davati peroralnu terapiju u odnosu na intravensku. Smanjenje zaduhe i purulencije sputuma govore u prilog uspješno primijenjene terapije.

Oksigenoterapija je ključna kod hospitaliziranih bolesnika zbog egzacerbacije. Kisik mora biti pažljivo titriran kako bi se postigla periferna saturacija kisikom od 88-92%. Tijekom oksigenoterapije moraju se redovito i često pratiti plinovi u arterijskoj krvi kako bi se osigurala zadovoljavajuća oksigenacija bez retencije ugljikovog dioksida i/ili pogoršanja acidoze. Istraživanja su pokazala da se bikarbonati i pH mogu mjeriti iz venske krvi jer daju točne rezultate kao što bi bili iz uzorka arterijske krvi. Venturi maska je bolji izbor za oksigenoterapiju jer uspješnije i pod većom kontrolom dovodi kisik u pluća od nosnih kanila. Postoje dvije metode primjene kisika: nosne kanile visokog protoka (HFNC) te invazivna i neinvazivna ventilacija. Nosna kanila visokog protoka (HFNC) dovodi 60 L/min ugrijanog i vlažnog zraka putem posebnog uređaja. (36) HFNC je povezan sa smanjenom frekvencijom i naporom

disanja, smanjenim radom disanja, poboljšanom izmjenom plinova, povećanim plućnim volumenom i dinamikom i transpulmonalnim tlakom. (37,38) Ovi fiziološki benefiti poboljšavaju oksigenaciju i klinički ishod kod bolesnika s akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom. Zabilježeno je poboljšanje oksigenacije i ventilacije, poboljšanje akutne hiperkapnije i poboljšanje zdravlja, odnosno kvalitete života, kod bolesnika s akutnom hiperkapnijom tijekom akutne egzacerbacije, ali i kod bolesnika sa stabilnom hiperkapnijom u sklopu KOPB-a. (37,39–41) Ventilacijska potpora u egzacerbaciji može biti neinvazivna ili invazivna. Neinvazivna mehanička ventilacija (NIV) se više preferira od invazivne u inicijalnoj terapiji za akutnu respiratornu insuficijenciju kod hospitaliziranih bolesnika. Randomizirane kliničke studije pokazale su uspješnost NIV-a od 80-85%. (42–45) Indikacije za NIV su: respiratorna acidoza ( $\text{PaCO}_2$  6.0kPa ili 45mmHg i arterijski pH 7.35), teška zaduha s kliničkim znakovima umora dišne muskulature, povećanog rada disanja ili oboje, korištenje pomoćne dišne muskulature, paradoksalno izdizanje abdomena ili retrakcija međurebrenih prostora te perzistentna hipoksemija uz oksigenoterapiju. NIV poboljšava oksigenaciju i akutnu respiratornu acidozu, povećava pH i smanjuje  $\text{PaCO}_2$ , frekvenciju i rad disanja te smanjuje komplikacije kao što su pneumonije povezane s ventilatorom i duljina hospitalizacije. Najvažnije je da smanjuje mortalitet i potrebu za intubacijom. (43,46–48) Kada bolesnik uspije 4 sata disati bez asistencije, NIV se može ukinuti bez potrebe za odvikavanjem bolesnika od ventilacije. (49) Invazivna mehanička ventilacija se koristi kao zamjena za NIV ukoliko nije postignuto poboljšanje. Osim toga, indikacije za invazivnu ventilaciju su i: smanjena svijest, psihomotorna agitacija neadekvatnog odgovora na sedaciju, masivna aspiracija ili perzistentno povraćanje, perzistentna nemogućnost izbacivanja respiratornog sekreta, teška hemodinamska nestabilnost bez odgovora na nadoknadu ekstracelularnog volumena ili vazoaktivne lijekove, teške ventrikularne ili superventrikularne aritmije te životno ugrožavajuća hipoksemija kod bolesnika koji ne podnose NIV.

Pri otpustu iz bolnice važno je prekontrolirati sve kliničke i laboratorijske nalaze bolesnika, educirati bolesnike, optimizirati i prilagoditi terapiju i tehniku inhaliranja, procijeniti i optimalno liječiti komorbiditete, uputiti ih na ranu rehabilitaciju uz redovito praćenje bolesnika. Rano praćenje, unutar prvih mjesec dana od otpusta iz bolnice, povezano je s manjom stopom egzacerbacija koje zahtijevaju rehospitalizaciju (50), a važno je kako bi se pažljivo pratio učinak propisane terapije te po potrebi uvele promjene.

Kasno praćenje, odnosno do tri mjeseca nakon otpusta iz bolnice, poželjno je kako bi se osiguralo stabilno zdravstveno stanje bolesnika te dobilo uvid u simptome, plućnu funkciju (spirometrija) i prognozu pomoću BODE indeksa. (51) Kod bolesnika s rekurentnim egzacerbacijama i/ili hospitalizacijama poželjno je napraviti CT kako bi se utvrdilo postoje li bronhiektazije ili emfizem pluća (52,53) i po potrebi modificirati terapiju komorbiditeta. Nakon svake egzacerbacije cilj je spriječiti buduće egzacerbacije, a to se postiže adekvatnom terapijom i praćenjem bolesnika.

### 3. EGZACERBACIJA ASTME

#### 3.1. Uvod

Astma je heterogena kronična respiratorna bolest u kojoj dolazi do reverzibilne bronhoopstrukcije uslijed upale i hiperreaktivnosti bronhalnog stabla, a uzroci opstrukcije su: spazam glatkih mišića bronhalne stijenke, edem bronhalne sluznice, upala bronha i prekomjerno izlučivanje sluzi u lumen bronha zbog upalnih stanica u bronhalnoj stijenki koje luče brojne upalne medijatore. Upalna reakcija može biti alergijska ili nealergijska. Čimbenici koji mogu potaknuti egzacerbaciju su: emocionalni stres, alergeni, teška astma, neadekvatna uporaba lijekova, komorbiditeti (debljina, kronični rinosinuitis, GERB), promjena u temperaturi okoliša, određena tjelesna aktivnost i neki lijekovi (aspirin,  $\beta$ -adrenergički blokatori). Egzacerbacije astme se svrstavaju u hitna stanja u pulmologiji.

Egzacerbacije astme su epizode akutnog ili subakutnog napadaja karakterizirane progresijom simptoma poput kratkoće daha, kašlja, sviranja ili stezanja u prsima uz pogoršanje plućne funkcije, odnosno predstavljaju promjenu bolesnikovog uobičajenog zdravstvenog statusa koje zahtijeva promjenu terapije. (54) Smanjenje vršnog protoka zraka (PEF) i forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) u usporedbi s prethodnom plućnom funkcijom vjerodostojniji je pokazatelj težine egzacerbacije od simptoma iako promjena simptoma može biti osjetljivija mjera početka egzacerbacije od plućne funkcije. (55) Egzacerbacije se mogu pojaviti kao prva prezentacija astme ili kod bolesnika kojima je ona već ranije dijagnosticirana. Iako većina bolesnika zna koji je alergen ili infektivni agens bio okidač egzacerbacije, manji dio bolesnika negira izloženost. To su bolesnici koji su ranije već imali teške egzacerbacije, češće su to muškarci i smatra se da su to oni koji loše percipiraju ograničenje protoka zraka, odnosno imaju značajno slabljenje plućne funkcije bez promjene u simptomima (56–58). Takvi bi bolesnici trebali redovito pratiti PEF. Teške egzacerbacije mogu biti životno ugrožavajuće te zahtijevaju pažljivo zbrinjavanje i monitoring. Životno ugrožavajuća egzacerbacija je ona kod koje je bolesnik pospan, konfuzan ili postoji fenomen tihih pluća (engl. *silent chest*).

Tablica 2. Procjena težine egzacerbacije astme. Podatci u tablici preuzeti iz teksta: Biserka Bergman Marković i sur. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika (59)

težina egzacerbacije	blaga-umjerena	teška
govor	bolesnik priča u frazama ili sintagmama	bolesnik uspijeva izgovarati samo riječi
frekvencija disanja	tahipneja < 30/minuti	> 30/minuti
položaj	preferira sjedenje od ležanja	sjedi nagnut prema naprijed
agitacija	nema	agitiran
pomoćna respiratorna miškulatura	Ne koristi	koristi
puls	100-120/minuti	> 120/minuti
SaO <sub>2</sub>	90-95%	< 90%
PEF	> 50% predviđene/najbolje vrijednosti	≤ 50% predviđene/najbolje vrijednosti

### 3.2. Liječenje

Ciljevi liječenja astme su postizanje dobre kontrole simptoma, održavanje normalne razine tjelesne aktivnosti, smanjenje rizika od smrti prouzročene astmom, smanjenje učestalosti egzacerbacija i trajnog ograničenja plućne funkcije te smanjenje nuspojava. Za postizanje takvog učinka važno je bolesnika upoznati sa značajkama bolesti, čimbenicima rizika, terapijskim mogućnostima i nuspojavama lijekova. Poželjno je napraviti individualizirani plan liječenja astme za svakog bolesnika, kao i akcijski plan za kontrolu astme kako bi bolesnici znali prepoznati i odgovoriti na svako pogoršanje. Akcijski je plan baziran na promjenama u simptomima i PEF-u, a mora sadržavati specifične upute o promjenama lijekova za kontrolu bolesti i olakšavanje simptoma, način korištenja oralnih kortikosteroida (OKS) ukoliko su uvedeni u terapiju te kada i kako zatražiti medicinsku pomoć.

U liječenju astme koriste se tri skupine lijekova, a to su: lijekovi za kontrolu bolesti (inhalacijski kortikosteroidi (IKS), sami ili u kombinaciji s LABA-om (formoterol i slično), antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA), LAMA), lijekovi za olakšavanje simptoma (SABA) i dodatna terapija (tiotropij, anti-IgE, anti-interleukin 5/5R, anti-interleukin 4R, oralni kortikosteroidi) koja je rezervirana za bolesnike s teškom astmom. Uz medikamentoznu terapiju i nefarmakološki pristup liječenju može pridonijeti poboljšanju kontrole simptoma i smanjiti rizik za egzacerbaciju. Nefarmakološko liječenje uključuje: umjerenu tjelesnu aktivnost, zdravu prehranu, smanjenje tjelesne težine, prestanak pušenja/izlaganja duhanskom dimu, identifikaciju i izbjegavanje alergena, onečišćivača zraka i lijekova koji pogoršavaju simptome te vježbe disanja.

Kako bi se izbjegle teške egzacerbacije astme, bolesnika je potrebno upozoriti na nužnost žurne liječničke kontrole unutar 48 sati ukoliko dođe do pogoršanja simptoma, sniženih vrijednosti PEF-a za više od 20% tijekom dva uzastopna dana, izostanka odgovora na liječenje ili pogoršanja bolesti. Ponavljajuće korištenje SABA-e dulje od jednog do dva dana signal je za kontrolu učinkovitosti trenutno propisane terapije i mogućeg povećanja doza lijekova za kontrolu bolesti ako to već nije učinjeno. Odluka o načinu liječenja temelji se na procjeni težine egzacerbacije (težina zaduhe, frekvencija disanja i pulsa, saturacija kisika) i duljini trajanja pogoršanja jer se simptomi uglavnom razvijaju postupno tijekom nekoliko dana iako u 20% slučajeva mogu nastupiti naglo. Kod bolesnika koji koriste IKS kao terapiju održavanja, dozu je potrebno povećati ako postoji klinički značajna promjena u inače kontroliranoj astmi, npr. ako simptomi astme počnu interferirati s normalnom fizičkom aktivnosti ili ako PEF padne za više od 20% u vremenskog periodu od minimalno dva dana. (60) Terapija IKS-ima značajno smanjuje rizik od smrti povezane s astmom i potrebu za hospitalizacijom. (61) Kod bolesnika s umjerenom astmom koji u terapiji uzimaju kombinaciju niske doze IKS-formoterola povećanje te doze, odnosno uvođenje kombinacije brzodjelujućeg  $\beta$ 2-agonista formoterola (FABA) i male doze IKS-a (budesonida ili beklometazona) u jednoj inhalaciji po MART konceptu (engl. *Maintenance and Reliever Therapy*) kod pogoršanja kliničke slike bolesti učinkovito je u poboljšanju kontrole simptoma, smanjenju rizika od teške egzacerbacije koja bi zahtijevala OKS za gotovo 70% (2/3) i smanjenju broja hospitalizacija (62–66) u usporedbi s monoterapijom SABA-om. (67) Terapija kombinacijom IKS-formoterol nije inferiorna u sprječavanju progresije bolesti do teške egzacerbacije u usporedbi s terapijom IKS-om na dnevnoj bazi u kombinaciji sa SABA-om po potrebi. (67,68) Štoviše, nakon jednog dana malog

povećanja njene doze smanjen je rizik od teške egzacerbacije u periodu od iduća tri tjedna u usporedbi s jednakom dozom isključivo SABA-e. Prednost je ovog terapijskog režima prevencija egzacerbacija još u vrlo ranom stadiju pogoršanja bolesti. Maksimalna preporučena doza IKS/formoterol u jednom danu je 48 mikrograma formoterola za beklometazon-formoterol kombinaciju, odnosno 72 mikrograma formoterola za budesonid-formoterol kombinaciju. Kod bolesnika koji imaju propisane SABA kao lijekove koji ublažavaju simptome, ponavljajuće korištenje SABA-e privremeno olakšava simptome egzacerbacije dok se uzrok pogoršanja ne ukloni ili dok povećana doza lijekova koji kontroliraju bolest ne počne djelovati. Kod bolesnika s umjereno teškom egzacerbacijom astme terapija kombinacijom SABA-e i ipratropija bila je povezana s manjim brojem hospitalizacija (69,70) i većim poboljšanjem PEF i FEV1 u odnosu na monoterapiju SABA-om. (69–71)

Bolesnici s umjereno teškom astmom koji koriste LTRA kao lijekove za kontrolu bolesti, nema specifičnih istraživanja kako pristupiti pogoršanju bolesti, već je najvažnija klinička prosudba. Aminofilin i teofilin imaju brojne teške i potencijalno kobne nuspojave, a kod odraslih s teškom egzacerbacijom nisu utjecali na povoljniji ishod u usporedbi s monoterapijom SABA-om. (72) Magnezij se ne preporuča u rutinskoj primjeni, ali može biti koristan u nekim slučajevima kao npr. kod bolesnika s lošim odgovorom na inicijalnu terapiju s perzistentnom hipoksemijom. (73–75) Sedative je potrebno izbjegavati jer su oni depresori disanja. Dokazi glede uloge NIV-a u astmi su slabi.

Dokazi ne podržavaju korištenje antibiotske terapije u terapiji akutne egzacerbacije astme osim ako ne postoji jaki dokaz o plućnoj infekciji (povišena tjelesna temperatura, purulentni iskašljaj, radiološki dokazana pneumonija).(76)

Svaki akcijski plan trebao bi sadržavati upute kada i kako započeti terapiju OKS-om. Kratkotrajno uzimanje OKS-a (40-50mg/dan, 5-7 dana) koristi se kod: lošeg odgovora na povećanje doze lijekova za olakšavanje simptoma i kontrolu bolesti po MART konceptu nakon 2-3 dana terapije, naglog pogoršanja stanja ili promjene vrijednosti PEF-a ili FEV1 < 60% u odnosu na njihove uobičajene ili predviđene rezultate te kod bolesnika koji u povijesti bolesti imaju naglo nastalu tešku egzacerbaciju. Preporučeno trajanje terapije OKS-ima je 5-7 dana, a dnevne doze su od 32 do 50 mg prednizolona kao jedinstvena jutarnja doza ili 200 mg hidrokortizona u podijeljenim dozama. Kod odraslih bolesnika s akutnim pogoršanjem bolesti visoke doze IKS u trajanju od 7-14 dana imaju jednaku korist kao i kratkotrajna terapija

OKS-ima. (77) OKS-ima je potrebno minimalno 4 sata da bi doveli do kliničkog poboljšanja. Važno je da bolesnici obavijeste svog doktora obiteljske medicine ukoliko krenu s terapijom OKS-ima. Sistemski kortikosteroidi mogu se primijeniti i intravenski. Intravenska primjena rezervirana je za bolesnike koji su previše dispnoični za oralnu terapiju, povraćaju ili zahtijevaju neinvazivnu ventilaciju ili intubaciju.

Ovisno o težini kliničke slike bolesnik se liječi ambulantno ili se šalje u hitnu medicinsku službu. Na početku je važno anamnestički ispitati bolesnika o egzacerbaciji (vrijeme, uzrok, težinu simptoma uključujući poteškoće u spavanju i ograničenje tjelesne aktivnosti, simptome anafilaksije ukoliko postoje, rizične čimbenike za astmom prouzrokovanu smrt, terapiju) i napraviti fizikalni pregled. Objektivna mjerenja koja je potrebno napraviti su: pulsna oksimetrija (saturacija kisikom  $< 90\%$  signal je za potrebu za agresivnom terapijom) i PEF (kod bolesnika starijih od pet godina). Rendgen može biti koristan kod starijih bolesnika ako se postavi sumnja na neki drugi kardiopulmonalnih proces koji je u pozadini egzacerbacije ili kod onih koji ne odgovaraju na inicijalnu terapiju. Ukoliko bolesnik pokazuje znakove teške, životno ugrožavajuće egzacerbacije potrebno je odmah započeti s terapijom kratkodjelujućim bronhodilatatorima preko nebulizatora, sistemskim kortikosteroidima i oksigenoterapijom. Također, ukoliko dođe do pogoršanja blage do umjerene egzacerbacije unatoč početnoj terapiji, pristupit će se kao kod teške egzacerbacije iako se u praksi blaže egzacerbacije uglavnom rješavaju u primarnoj zdravstvenoj skrbi.

Prvi korak u liječenju egzacerbacije astme je dodatna ponavljana primjena inhalacijskog salbutamola (SABA) koji je ujedno i najčešće korišteni bronhodilatator u zbrinjavanju akutnog stanja kod astme, odnosno kako je već navedeno bolji su izbor dodatni udisaji fiksne kombinacije IKS/formoterola prema MART konceptu koju bolesnik treba započeti bez odgađanja. Pri blagim do umjerenim egzacerbacijama mogu se primijeniti 2 potiska salbutamola (SABA) svakih 20 minuta tijekom prvog sata putem raspršivača (MDI), odnosno inhalacija 2,5-5 miligrama 0,5% otopine. Također, osim pri blagim egzacerbacijama, potrebno je primijeniti sistemski kortikosteroid tijekom 5-7 dana, a trebalo bi ih primijeniti unutar prvog sata od prezentacije simptoma uslijed egzacerbacije. Primjena OKS-a posebno je važna za bolesnike kod kojih inicijalna terapija SABA-om nije dovela do olakšavanja simptoma, egzacerbacija je započela dok je bolesnik koristio OKS u terapiji te s prethodnom egzacerbacijom koja je zahtijevala OKS-e. Ako bolesnik ima tešku egzacerbaciju moguća je intravenska primjena metilprednizolona. Važno je pratiti simptome i saturaciju kisika bolesnika



(ciljna saturacija je 93-95%) te nakon jednog sata ponovno procijeniti simptome, perifernu saturaciju arterijske krvi kisikom i plućnu funkciju. Pad parcijalnog tlaka kisika na manje od 60 mmHg uz normalne ili povišene vrijednosti parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub> (> 45mmHg) pokazatelji su parcijalne ili globalne respiratorne insuficijencije.

U okviru hitne službe u bolničkim uvjetima analiza plinova u arterijskoj krvi pogotovo je korisna kod bolesnika s PEF-om ili FEV<sub>1</sub> < 50% od predviđene vrijednosti te onih koji ne odgovaraju na inicijalnu terapiju ili čije se stanje pogoršava. Ako se ne postigne poboljšanje simptoma i zadovoljavajuća saturacija kisikom, a radi se o teškoj egzacerbaciji, bolesnika treba hospitalizirati te pratiti zbog mogućeg pogoršanja stanja, somnolencije i umora zbog rizika od hiperkapnije i respiratorne insuficijencije. Siguran kriteriji za hospitalizaciju je i vrijednost PEF ili FEV<sub>1</sub> < 25% predviđene ili najbolje osobne vrijednosti prije započinjanja terapije, odnosno FEV<sub>1</sub> ili PEF < 40% predviđene ili najbolje osobne vrijednosti nakon započinjanja terapije. Ako je plućna funkcija bolesnika nakon primijenjene terapije 40-60% predviđene vrijednosti, potrebno je dodatno procijeniti rizične faktore i mogućnost praćenja te se na temelju toga donosi odluka o hospitalizaciji. Ostali faktori koji se povezuju s povećanom vjerojatnošću potrebe za hospitalizacijom su (78–80): ženski spol, starija dob, pripadnici koji nisu bijele rase, korištenje više od osam potisaka SABA-e u prethodna 24 sata, težina egzacerbacije (tahipneja > 22/minuti, SaO<sub>2</sub> < 95%, PEF < 50% predviđenog), pozitivna povijest bolesti na tešku egzacerbaciju i korištenje OKS u prošlosti, a bolesnik čije se stanje pogoršava unatoč intenzivnoj terapiji bronhodilatatorima i kortikosteroidima mora biti transportiran na jedinicu intenzivne njege.

Nakon uzimanja u obzir čimbenika rizika i dostupnosti praćenja bolesnika u kućnim uvjetima s plućnom funkcijom > 60% od predviđene ili najbolje osobne vrijednosti preporučeno je otpust bolesnika iz bolnice. Ukoliko se bolesnika otpusti iz bolnice, potrebno ga je naručiti na kontrolu za 2-7 dana, a terapija koja ostaje nakon otpusta iz bolnice su: kratkotrajni OKS-i, regularna terapija kontrole bolesti te terapija olakšavanja simptoma koja se koristi po potrebi (SABA ili IKS-formoterol). Bolesnike je potrebno podučiti kako pravilno uzimati inhalacijske lijekove, tehniku inhaliranja te ih savjetovati da lijekove za olakšavanje simptoma uzimaju samo po potrebi. Bitno je ispitati rizične faktore za ponovnu egzacerbaciju, istražiti mogući uzrok egzacerbacije te pregledati napisani akcijski plan za astmu, odnosno napisati ga ukoliko ga bolesnik nema. Mjesec dana nakon egzacerbacije doze se lijekova za kontrolu bolesti mogu vratiti na doze prije egzacerbacije, osim ako uzrok egzacerbacije nije bila astma loše kontrolirana terapijom i tada je potrebno modificirati dotadašnju terapiju. Bolesnika je potrebno pratiti dok se ne postigne potpuna kontrola simptoma i dosegne zadovoljavajuća plućna funkcija ili čak bolja od prijašnje.

## 4. PLUĆNA EMBOLIJA

### 4.1. Uvod

Plućna embolija, preciznije rečeno embolija plućne arterije, začepljenje je plućne arterije ili njenih ogranaka solidnom, plinovitom ili tekućom masom. Embolusi u 99% slučajeva nastaju od tromba pa se taj proces naziva tromboembolija. (81) Osim plućne embolije uzrokovane krvnim ugruškom, moguća je i masna embolija nakon prijeloma dugih kostiju, embolija uzrokovana mjehurićima zraka ili dušika, stranim tijelima ili komadićima koštane srži, zatim embolija plodovom vodom tijekom porođaja koje su ipak dosta rjeđe. Postoje tri skupine čimbenika rizika za razvoj PE, a to su: hereditarni (trombofilije: mutacije protrombina, deficit proteina C, S ili antitrombina III, Leiden mutacija, itd.), stečeni trajni (starija dob, ranija PE ili DVT, pozitivna obiteljska anamneza hiperkoagulabilnosti, hiperviskozni sindrom, pareza/paraliza udova, maligna bolest, kronična srčana dekompenzacija, varikozne vene, ekscesivno pušenje, prekomjerna pretilost) i stečeni prolazni (trudnoća i puerperij, nedavna ozljeda ili operacija, imobilizacija ekstremiteta, dugotrajno putovanje (osobito avionom), oralna kontracepcija, hormonsko nadomjesno liječenje, centralni venski kateter). (82) Od malignoma najveći rizik za nastanak VTE s posljedičnom PE nose karcinom gušterače, hematološki malignomi, karcinom pluća, karcinom želudca i tumori mozga, odnosno rizik od VTE ovisi o tipu karcinoma. (83,84) Najčešći uzrok VTE kod žena reproduktivne dobi korištenje je kontracepcijske terapije, dokazano je da je kontracepcijska terapija koja sadrži estrogene povezana s povećanim rizikom za VTE. (85–87) Ipak, kod 40% bolesnika s PE nije pronađen ni jedan predisponirajući čimbenik. (88) PE je veliki dijagnostički izazov, ali i jedan od najčešćih uzroka iznenadne smrti. Prema nekim studijama premortalno se dijagnosticira samo 30% bolesnika s PE (82), a oko 10% bolesnika s PE umre unutar prvog sata od početka simptoma.

Većina plućnih embolusa potječe od tromba iz dubokih potkoljениčnih vena. Fibrinolitički enzimi razgrade više od 80% takvih tromba pa do embolije ni ne dođe, ali oni nerazgrađeni perzistiraju unutar vena i pogoduju daljnjoj propagaciji tromba koji postaje krhak i često se fragmentira u emboluse koji mogu dospjeti u plućnu cirkulaciju. (81) Stvaranju venskih tromba pogoduje promjena sastava krvi u vidu hiperkoagulabilnosti, oštećenje endotela krvnih žila i hemodinamski čimbenici (vrtložni tok krvi, staza), a ta tri čimbenika čine Virchowljev trijas. Smatra se da je glavni uzrok smrti kod PE zatajenje desne strane srca zbog akutnog preopterećenja visokim tlakom u plućnoj arteriji zbog njene okluzije.

Tlak se u plućnoj arteriji povisi ako je više od 30-50% plućne cirkulacije okludirano embolusima. (89) PE inducira vazokonstrikciju zbog otpuštanja tromboksana A2 i serotonina koji dovode do inicijalnog porasta plućnog vaskularnog otpora (PVR). Ukoliko dođe do naglog porasta PVR nastat će dilatacija desnog ventrikula te poremećaj kontraktilnosti miokarda zbog povećane napetosti i istežanja miocita. Vrijeme kontrakcije bit će produljeno, a uz to zbog smanjenog dotoka krvi u lijevi ventrikul, zbog opstrukcije plućne cirkulacije, smanjit će se i srčani minutni volumen što će doprinijeti sistemske hipotenziji i posljedičnoj hemodinamskoj nestabilnosti. Tome dodatno doprinosi i pomak interventrikularnog septuma prema lijevo zbog prenapunjenosti desne klijetke, ali i desinkronizacija kontrakcija klijetki koja može biti pogoršana novonastalim blokom desne grane kao posljedicom PE. Neurohormonalna aktivacija djelovat će kronotropno i inotropno što će donekle kompenzirati takvo stanje koje bi brzo prešlo u stanje šoka, ali te mogućnosti kompenzacije su ograničene zbog naglo nastalih promjena pa nema dovoljno vremena za potpunu adaptaciju organizma. Osim što akutna PE utječe na plućnu cirkulaciju, ona ima učinak i na izmjenu plinova. Respiratorna insuficijencija prvenstveno je posljedica hemodinamskog poremećaja. Zone sa smanjenim protokom zbog opstrukcije arterija u kombinaciji sa zonama povećanog protoka u kapilarnom sloju bez opstrukcije protoka rezultirat će ventilacijsko-perfuzijskim neskladom koji doprinosi hipoksemiji. U čak trećine bolesnika desno-lijevi shunt kroz foramen ovale može se ehokardiografski detektirati zbog promjene gradijenta tlaka između lijevog i desnog atrija te može dodatno pogoršati hipoksemiju, ali i povećati rizik od paradoksalne embolizacije i posljedičnog infarkta organa. Klinička slika ovisit će o veličini i lokalizaciji embolusa, općem stanju cirkulacije, ali i brzini kojom je nastala opstrukcija plućne arterije.

#### 4.2. Klinička slika

Klinička slika PE dosta je nespecifična i simptomi mogu varirati od vrlo blagih kod mlađih bolesnika s velikom srčanom rezervom do teških kod starijih bolesnika s komorbiditetima, ali može se i prezentirati kao pogoršanje osnovne bolesti (bolesnici s kroničnim popuštanjem srca ili KOPB-om). Ponekad PE može biti asimptomatska ili se slučajno pronaći tijekom dijagnostičkih postupaka za drugu bolest. Ipak, u kliničkoj je slici najčešće prisutna naglo nastala zaduha uz hiperventilaciju/tahipneju i tahikardiju (više od 50% bolesnika) te nelagoda u prsima, odnosno treba posumnjati na PE ako se bolesnik prezentira s naglo nastalom zaduhom, bolovima u prsima, presinkopom/sinkopom ili hemoptizom.

Zaduha može biti akutna i teška kod centralne PE, dok je kod periferne PE ona uglavnom blaga ili prolazna. Ponekad pogoršanje zaduhe može biti i jedini znak PE kod bolesnika s kroničnim zatajenjem srca ili kroničnom plućnom bolesti. Bol i nelagoda u prsima čest su simptom plućne embolije kao posljedica zahvaćanja pleure zbog infarkta pluća uzrokovanog distalnim embolusom. Od ostalih simptoma mogu biti prisutni kašalj, hemoptiza i febrilitet. Kod centralne PE bol u prsima može imati karakter anginozne boli, vjerojatno zbog ishemije desnog ventrikula, i stvarati dijagnostički problem prema akutnom koronarnom sindromu. Hemodinamska nestabilnost je rjeđa pojava i ukazuje na postojanje centralne ili masivne PE s jako smanjenom hemodinamskom rezervom. Sinkopa je povezana s većom prevalencijom hemodinamske nestabilnosti i disfunkcije desnog ventrikula, a ako se javi pri minimalnom tjelesnom naporu znak je masivne plućne embolije. Tahikardija, nizak sistolički tlak, respiratorna insuficijencija (tahipneja i/ili snižena SaO<sub>2</sub>) i sinkopa, zasebno ili u kombinaciji, povezane su s nepovoljnom kratkoročnom prognozom akutne PE.

#### 4.3. Dijagnostika

Veliki je izbor dijagnostičkih postupaka koji se mogu koristiti u dijagnostici PE, ali kao i kod ostalih stanja uvijek je potrebno krenuti s anamnezom i statusom. Pri kliničkom pregledu potrebno je obratiti pažnju na vitalne parametre tlak, puls i disanje. Kod submasivne i masivne PE očekuje se nalaz proširenih vratnih vena, ali i bolna jetra zbog hemostaze, odnosno akutnog desnostranog srčanog popuštanja. Na plućima se auskultatorno može čuti pleuralno trenje, hropci, znakovi konsolidacije ako je nastao infarkt pluća, ali auskultacijski nalaz može biti i potpuno uredan. Često je prisutna tahikardija, iako ona može biti odsutna, pogotovo kod mlađih osoba. Ukoliko su vrijednosti sistoličkog tlaka niske, odnosno bolesnik je hipotenzivan, potrebno je imati na umu mogućí razvoj kardiogenog šoka. Na donjim ekstremitetima mogu postojati varikoziteti, ali i znakovi DVT-a. Na ozbiljnost situacije upozoravaju izrazita tahikardija i tahipneja, hipotenzija i hipoksemija koja je najčešće posljedica ventilacijsko-perfuzijskog nesklada. Za utvrđivanje vjerojatnosti plućne embolije korisni su Geneva ili Wells kriteriji.

Tablica 3. Geneva kriteriji i Wells kriteriji. Podatci preuzeti i modificirani prema: Konstantinides S i sur. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) (90)

Geneva kriteriji:

- 65 godina
- ranija PE/DVT
- operacija/prijelom donjeg ekstremiteta unatrag mjesec dana
- aktivna maligna bolest
- jednostrana bol donjeg ekstremiteta
- hemoptiza
- srčana frekvencija
- bolna palpacija donjeg ekstremiteta i jednostrana oteklina ekstremiteta

Wells kriteriji:

- klinički znakovi i simptomi DVT-a
- PE kao najizglednija dijagnoza
- Srčana frekvencija > 100/minuti
- imobilizacija u trajanju od minimalno 3 dana ili operaciju unatrag 4 tjedna
- prethodno potvrđenu dijagnozu preboljele PE/DVT-a
- hemoptiza
- aktivna maligna bolest i liječenje u tijeku, unutar 6 mjeseci ili palijativna skrb

Laboratorijska pretraga koja može biti od pomoći jesu d-dimeri (razgradni produkti fibrina zbog djelovanja plazmina na lizu ugruška), ali oni nisu dovoljno specifični, odnosno ne treba svako povišenje d-dimera biti znak PE, ali ako je nalaz normalan s velikom se vjerojatnošću može isključiti dijagnoza PE. Specifičnost d-dimera pada proporcionalno s godinama života, točnije specifičnost d-dimera kod bolesnika starijih od 80 godina pada čak do 10%. No uz kliničku sliku i postojanje čimbenika rizika, povišena koncentracija d-dimera usmjerit će liječnika na daljnje dijagnostičke postupke za potvrdu PE. Od biokemijskih laboratorijskih nalaza korisni mogu biti i laktati koji su rezultat pojačanog anaerobnog metabolizma u organizmu, a koncentracija u krvi  $\geq 2$  mmol/L signalizira postojanje komplikacija povezanih s PE. Mogu biti povišene i koncentracije transaminaza zbog akutne hemostaze u jetri.

Zatim, povišene razine NTproBNP-a pokazatelji su težine disfunkcije DV i hemodinamske komponente u akutnoj PE i ako su povišene prediktor su lošeg ishoda i jedan od parametara za odluku o primjeni fibrinolitičke terapije. Niske razine NTproBNP-a isključuju, s visokom osjetljivošću i negativnom prediktivnom vrijednošću, nepovoljni rani klinički ishod. Analizom plinova iz arterijske krvi obično se otkrije hipokapnija i hipoksemija. Od radioloških metoda kolor-dopler vena donjih ekstremiteta i zdjelice može dati podatak o izvoru embolusa koji je doveo do PE, odnosno prisutnosti DVT-a koja je najčešće ishodište embolusa koji može uzrokovati PE. EKG promjene koje su pokazatelji naprezanja desnog ventrikula (DV) su inverzija T valova u prekordijalnim odvodima V1-V4, pojava QR obrasca u odvodu V1, S1Q3T3 obrazac i kompletni ili nepotpuni blok desne grane, ali oni se javljaju kod težih slučajeva plućne embolije. Kod blažih oblika PE jedina abnormalnost u EKG koju možemo vidjeti je sinusna tahikardija koja je prisutna kod 40% bolesnika. Također, atrijske aritmije, prvenstveno fibrilacija atrija, mogu biti povezane s akutnom PE. Osim EKG-om i ultrazvukom (UZV) srca mogu se vidjeti znakovi preopterećenja ili disfunkcije desne strane srca, identificirati desno-lijevi shunt preko foramena ovale, a rijetko i trombu u plućnoj arteriji. Dilatacija DV nađena je u  $\geq 25\%$  bolesnika s PE na transtorakalnom UZV i korisna je za procjenu rizika bolesti. (91) Ehokardiografija može biti korisna u diferencijalnoj dijagnozi akutne zaduhe. Iduća dijagnostička mogućnost, ventilacijsko-perfuzijska (V/Q) scintigrafija pluća, upućuje na ispad perfuzije s očuvanom ventilacijom u području koje je zahvaćeno embolijom. Normalan nalaz isključuje dijagnozu PE, dok patološki upućuje na visoku vjerojatnost PE, ali veliki se postotak bolesnika nađe u kategoriji srednje vjerojatnosti PE pa se ona sa sigurnošću ne može ni potvrditi ni isključiti. (82) Rendgen pluća često je abnormalan iako nalaz nije dovoljno specifičan za PE, ali može biti koristan za isključivanje drugih uzroka zaduhe ili boli u prsima. Na rendgenskoj snimci srca i pluća može se vidjeti tipičan znak plućne embolije s razvojem plućnog infarkta, Hamptonov znak, trokutasta sjena s bazom okrenutom prema periferiji, odnosno poplućnici, i vrhom okrenutim prema plućnom hilusu. MSCT plućna angiografija je zlatni standard za dokazivanje PE. Ona adekvatno prikazuje plućne arterije do subsegmentalnih razina, ima visoku specifičnost i osjetljivost po PIOPED (engl. *The Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis*) II opservacijskoj studiji osjetljivost MSCT plućne angiografije je 83%, a specifičnost 96%. (92)), a uz to lako je dostupna metoda, brza i s malo nelagode za bolesnika. Još jedna prednost je što je moguće otkriti i drugu patologiju koja uzrokuje bolove u prsima.

#### 4.4. Prognoza i liječenje

Ishod PE ovisi o veličini embolusa, njegovoj lokalizaciji u plućnoj cirkulaciji i općem stanju bolesnika. Važno je odrediti težinu PE i rizik od rane smrti (smrt u bolnici ili u prvih 30 dana od PE) kako bi se odabrala adekvatna terapija. Inicijalna stratifikacija rizika bazira se na kliničkim simptomima i znakovima hemodinamske nestabilnosti, koja je indikator visokog rizika od rane smrti. Ostali dio bolesnika bez hemodinamske nestabilnosti klasificira se prema dva prognostička kriterija, prvi su klinički, slikovni i laboratorijski pokazatelji težine PE, a drugi je prisutnost komorbiditeta i drugih otežavajućih stanja koja mogu negativno utjecati na prognozu. Klinički indeks koji obuhvaća težinu PE i komorbiditete je PESI (engl. *Pulmonary Embolism Severity Index*) i jedan je od najopsežnije potvrđenih i najšire korištenih kliničkih indeksa. Glavna snaga PESI-ja je u pouzdanoj identifikaciji bolesnika s niskim rizikom od 30 dnevnog mortaliteta (PESI razred 1 i 2). Zbog složenosti originalnog PESI-ja koji uključuje 11 varijabli, razvijena je i vrednovana pojednostavljena verzija (sPESI) koja ima istu snagu detekcije bolesnika s niskim rizikom od ranog mortaliteta.

Tablica 4. sPESI – klinički indeks za procjenu težine plućne embolije. Podatci iz tablice preuzeti i modificirani prema: Konstantinides S i sur. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) (90)

sPESI:	> 80 godina
	maligna bolest / kronična kardiopulmonalna bolest u anamnezi
	puls $\geq$ 110/minuti
	sistolički tlak < 100 mmHg
	arterijsku saturaciju kisikom < 90%

Ako bolesnik ima 0 bodova, rizik od 30 dnevnog mortaliteta je 1%, odnosno PE je niskorizična, a ako ima  $\geq$  1 boda taj rizik raste i iznosi približno 11%. Ipak, najvažniji klinički pokazatelj težine i prognoze PE je akutno zatajenje desnog ventrikula definirano kao brzo progresivan sindrom sa sistemskom kongestijom zbog oslabljenog punjenja i/ili smanjenog outputa DV-a.

Visoki rizik od rane smrti povezane s PE imaju bolesnici koji su hemodinamski nestabilni s potvrđenom dijagnozom PE (MSCT angiografijom) i/ili ehokardiografski utvrđenom disfunkcijom DV uz povišene vrijednosti troponina koje nije potrebno mjeriti ako su prethodna stanja dokazana. Srednje-visokom riziku pripadaju bolesnici kojima su dokazane disfunkcija DV i povišene razine troponina i njih treba pažljivo pratiti kako bi se rano detektirala progresija i hemodinamska nestabilnost i eventualna potreba za fibrinolizom. Bolesnici s ehokardiografski i MSCT angiografski urednim DV i/ili s normalnim razinama troponina, ali uz prisutne kliničke parametre teške PE, spadaju u kategoriju srednje-niskog rizika. Nizak rizik od smrtnosti imaju bolesnici koji su po dolasku u hitnu hemodinamski stabilni, nemaju disfunkciju DV (ehokardiografski ili MSCT angiografijom dokazano), nemaju kliničke znakove teške PE i nemaju povišene razine troponina, iako ih nije potrebno mjeriti u ovom slučaju.

Komplikacija PE je kronična tromboembolijska plućna hipertenzija (CTEPH, engl. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) koja je uzrokovana perzistentnom opstrukcijom pulmonalnih arterija organiziranim trombima koji dovode do redistribucije krvotoka i sekundarnog remodeliranja plućnog mikrovaskularnog bazena s posljedičnim porastom plućnog vaskularnog otpora. Cilj učinkovitog praćenja bolesnika je rano prepoznati one sa CTEPH kako bi se što ranije podvrgnuli dijagnostičkoj obradi i terapiji te osigurati odgovarajuću skrb (rehabilitaciju, liječenje komorbiditeta, modificiranje čimbenika rizika). Preporučuje se evaluacija bolesnika 3-6 mjeseci nakon PE s ciljem otkrivanja postoji li perzistentna/teška zaduha ili ograničena fizička aktivnost, postoje li znakovi recidiva VTE, tumor ili neka komplikacija antikoagulantne terapije kao što je krvarenje. Aktivni je karcinom glavni čimbenik rizika za recidiv VTE, ali i za krvarenje tijekom antikoagulantne terapije. Korisno je testirati bolesnike s VTE mlađe od 50 godina na trombofiliju, antifosfolipidna protutijela i lupus antikoagulantna protutijela, pogotovo ako nemaju identificirane druge čimbenike rizika uz pozitivnu obiteljsku anamnezu na VTE, a rezultat tih pretraga može pomoći u odabiru dugoročnog terapijskog režima i doziranja. Rizik od krvarenja najveći je tijekom prvog mjeseca antikoagulantne terapije i nakon toga opada i stabilizira se. Dodatni rizični čimbenici za krvarenja kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji su: dob (>75 godina), prethodno krvarenje ili anemija, aktivni karcinom, preboljeli infarkt, kronična bubrežna ili jetrena bolest, istodobna antitrombocitna ili NSAID terapija (poželjno izbjegavati), druge ozbiljne akutne ili kronične bolesti i slaba antikoagulantna kontrola. Prije započinjanja terapije potrebno je procijeniti rizik od krvarenja kod svakog bolesnika i ponoviti ga jednom godišnje



kod bolesnika s niskim rizikom, odnosno svakih 3-6 mjeseci kod bolesnika s visokim rizikom od krvarenja. On se mora izračunati kako bi se identificirali i liječili promjenjivi čimbenici rizika, ali može utjecati i na donošenje odluke o duljini, režimu i doziranju antikoagulantnih lijekova. Osim rizika od krvarenja, kod svih bolesnika koji uzimaju produljenu antikoagulantnu terapiju bilo kojeg oralnog antikoagulantnog lijeka, potrebno je redovito pratiti jetrenu i bubrežnu funkciju.

#### 4.4.1. Akutna terapija

Budući da je PE životno ugrožavajuća bolest, a rizik se od smrti smanjuje do sedam put ako se pravodobno i pravilno započne s terapijom, ona se ne bi smjela predvidjeti. Preporučuje se započinjanje antikoagulantne terapije bez odgađanja još tijekom dijagnostičkih postupaka kod bolesnika s visokom ili srednjom kliničkom mogućnosti za PE. Bolesnika je nužno hospitalizirati, postaviti intravenski put i eventualno monitorirati (EKG), omogućiti adekvatnu oksigenaciju (terapija kisikom 2-4 L/min putem nosnog katetera) i medikamentno zbrinuti. Od medikamentozne terapije najvažnija je antikoagulantna terapija. Uglavnom se koristi supkutano primijenjeni niskomolekularni heparin (LMWH) ili fondaparinuks, a još jedna mogućnost je intravenska primjena nefrakcioniranog heparina (engl. *unfractionated heparin*, UFH). Prema podacima o farmakokinetici, jednak učinak može se ostvariti i s direktnim oralnim antikoagulantnim lijekovima (DOAK). LMWH i fondaparinuks su poželjniji od UFH u inicijalnoj antikoagulantnoj terapiji zbog jednostavnosti primjene i manjeg rizika od velikog krvarenja i heparinom inducirane trombocitopenije i jer ne zahtijevaju rutinsko praćenje razine anti-Xa razina u krvi. Uporaba UFH danas je ograničena na bolesnike s izrazitom hemodinamskom nestabilnosti i neposrednom hemodinamskom dekompenzacijom za koje je neophodna primarna reperfuzijska terapija, ali i preporučuje se bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  mL/min) ili teškom pretilosti. Na početku antikoagulantne terapije LMWH se primjenjuje u terapijskoj dozi (1 mg/kg tjelesne težine u dvije dnevne doze), a kasnije se zamjenjuje varfarinom (sa ciljnim vrijednostima INR-a između 2 i 3) ili DOAK-ima. DOAK-i (apiksaban, edoksaban i rivaroksaban) su male molekule koje direktno inhibiraju aktivan oblik koagulacijskog faktora X (Xa) ili trombin (dabigatran). Prednost DOAK-a je što se propisuju u fiksnoj dozi bez potrebe za rutinskim laboratorijskim mjerenjima. Bolesnici koji su u terapiji koristili DOAK-e rjeđe su razvili velika krvarenja, odnosno pokazalo se smanjenje rizika od krvarenja za približno 40% kod terapije DOAK-ima tijekom 3-12 mjeseci u odnosu na terapiju VKA (engl. *vitamin K antagonists*), odnosno varfarinom, a posebno su imali

smanjenu incidenciju intrakranijalnih i značajnih krvarenja (93). Kada se varfarin uvedi u terapiju, antikoagulantna terapija UFH-om, LMWH-om ili fondaparinuksom mora se paralelno nastaviti uzimati minimalno 5 dana, odnosno dok vrijednosti INR-a ne budu između 2 i 3 minimalno dva dana zaredom.

U slučaju masivne PE s kardiogenim šokom indiciran je fibrinolitik, odnosno reperfuzijska terapija. (82) Reperfuzijska terapija obuhvaća sistemsku trombolizu, mehaničku reperfuziju i kiruršku embolektomiju, a preporučuje se bolesnicima koji se hemodinamski pogoršavaju unatoč antikoagulantnoj terapiji. Rutinska primjena primarne sistemske trombolize nije preporučljiva za bolesnike sa srednje-rizičnom ili nisko-rizičnom PE. Trombolitička terapija brže dovodi do uklanjanja opstrukcije plućne cirkulacije, poboljšanja plućnog vaskularnog otpora i plućnog arterijskog tlaka u usporedbi s monoterapijom UFH-om. Najbolji učinak bio je kod bolesnika kojima je trombolitička terapija uvedena unutar 48 sati od početka simptoma PE. Ubrzana intravenska primjena rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rtPA), 100 mg unutar 2 sata, više se preferira od produljene infuzije prve generacije trombolitičkih agensa (streptokinaza i urokinaza). Apsolutne kontraindikacije za fibrinolizu su: ishemijski moždani udar unatrag 6 mjeseci, preboljeli hemoragični infarkt ili infarkt nepoznatog uzroka, neoplazma centralnog živčanog sustava (CNS), velika trauma, operacija ili ozljeda glave unatrag 3 tjedna, hemofilija i aktivno krvarenje. Relativne kontraindikacije za fibrinolizu su: trudnoća ili prvi tjedan postpartalno, oralna antikoagulantna terapija, traumatska resuscitacija, refraktorna hipertenzija (sistolički tlak > 180 mmHg), uznapredovala jetrena bolest, infektivni endokarditis, aktivni peptički ulkus i TIA u posljednjih 6 mjeseci.

Još jedna terapijska metoda je vena kava filter koji mehanički prevenira ulazak venskih ugrušaka u plućnu cirkulaciju. Uglavnom se aplicira perkutano i može se ukloniti nakon nekoliko tjedana ili mjeseci ili po potrebi dugoročno ostaviti u veni. Potencijalne indikacije za kava filter su VTE i apsolutna kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju, rekurentna PE unatoč adekvatnoj antikoagulantnoj terapiji i kao primarna profilaksa kod bolesnika s visokim rizikom od VTE.

Osim antikoagulantne terapije, potrebno je osigurati i respiratornu potporu bolesnicima budući da je hipoksemija jedan od znakova teške PE. Oksigenoterapija je indicirana kod bolesnika s PE i  $\text{SaO}_2 < 90\%$ . Teška hipoksemija/respiratorna insuficijencija koja je refraktorna na konvencionalnu terapiju kisikom može se javiti kod postojanja desno-lijevog shunta kroz ASD, odnosno perzistentnog foramena ovale i tada je potrebna oksigenacija putem HFNC-a i/ili mehanička ventilacija (invazivna ili neinvazivna), kao i u slučaju hemodinamske

nestabilnosti. Bolesnici sa zatajenjem DV-a često su hipotenzivni ili su pod visokom rizikom za razvoj teške hipotenzije tijekom uvođenja u anesteziju, intubacije ili ventilacije pozitivnim tlakom, stoga se preferira neinvazivna mehanička ventilacija, a intubacija je rezervirana samo za bolesnike koji ne reagiraju na neinvazivnu ventilaciju i tada se moraju izbjegavati anestetici koji snižavaju sistolički tlak.

#### 4.4.2. Kronična terapija

Ciljevi antikoagulantne terapije nakon akutne PE su završiti liječenje akutne bolesti i dugoročno prevenirati rekurentnu VTE. Stopa smrtnosti od rekurentne VTE kod bolesnika koji su prethodno imali PE dvostruko je veća od one kod rekurentne VTE nakon DVT-a. (94,95) Svi bolesnici koji su imali PE moraju biti na antikoagulantnoj terapiji minimalno 3 mjeseca. Tijekom liječenja oralnim antikoagulantima smanjen je rizik od recidiva VTE  $\leq 90\%$ , ali ta je korist u protuteži s povećanim rizikom od krvarenja, stoga se postavlja važno pitanje kada ukinuti, odnosno kako izabrati kandidate za produljenu ili neodređeno dugu antikoagulantnu terapiju. Randomizirana ispitivanja tijekom zadnjih 15 godina klasificirala su bolesnike u 6 grupa baziranih na riziku od recidiva VTE nakon prekida antikoagulantne terapije.

Tablica 5. Podjele bolesnika prema riziku od recidiva VTE. Preuzeto i modificirano prema: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) (90)

1. bolesnici kod kojih postoji snažan dokaz postojanja prolaznog i reverzibilnog rizični čimbenik, poput traume/ operacije, koji je bio uzrok PE
2. bolesnici čiji se uzrok PE može djelomično objasniti postojanjem slabog prolaznog ili reverzibilnog čimbenika rizika ili ako perzistira nemaligni čimbenik rizika za trombozu
3. bolesnici kod kojih se PE dogodio bez identificiranog čimbenika rizika
4. bolesnici s jednom ili više prethodnih epizoda VTE i oni s više prisutnih protrombotskih stanja poput antifosfolipidnog sindroma
5. bolesnici s aktivnim karcinomom

Bolesnicima s prvom epizodom PE/VTE uzrokovanom glavnim čimbenikom rizika preporučuje se ukinuti antikoagulantnu terapiju nakon 3 mjeseca. Oralna antikoagulantna terapija neodređenog trajanja preporučuje se bolesnicima s rekurentnom VTE koji su prethodno imali barem jednu epizodu PE ili DVT-a koji nije povezan s glavnim ili prolaznim čimbenikom rizika te bolesnicima s antifosfolipidnim sindromom. Produljenu terapiju oralnim antikoagulansima neodređenog trajanja trebalo bi uzeti u obzir i kod bolesnika s prvom epizodom PE bez identificiranog rizičnog faktora za njen nastanak, kod bolesnika s prvom epizodom PE povezanom s trajnim rizičnim čimbenikom koji nije antifosfolipidni sindrom te kod bolesnika s prvom epizodom PE uzrokovanom manje značajnim prolaznim rizičnim čimbenikom. Šest mjeseci oralne antikoagulantne terapije nakon epizode PE kod bolesnika bez maligniteta trebalo bi uzeti u obzir zamjenu terapije smanjenom dozom DOAK-a (apiksaban 2.5 mg/2x dan ili rivaroksaban 10 mg/dan).

## 5. PLEURALNI IZLJEV

### 5.1. Uvod

Pleuralni izljev je patološko nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru, točnije između visceralne i parijetalne pleure, a nastaje kao posljedica raznih podležećih bolesti. Najčešći uzrok pleuralnog izljeva je kongestivno zatajenje srca (engl. CHF), karcinom, pneumonija i plućna embolija. (96) Tekućina u izljevu može biti transudat ili eksudat. Transudat se najčešće javlja kod stanja kao što su CHF i tada je najčešće bilateralan, zatim kod ciroze jetre, nefrotskog sindroma, PE kod koje je moguć i eksudat, miksedema ili sarkoidoze koji su rijetki. Eksudat se očekuje kod tumora, infekcije u pleuralnom prostoru (pneumonija, empijem, tuberkuloza), PE, gastrointestinalnih bolesti (pankreatitis, intraabdominalni apscesi, perforacija jednjaka), reumatskih bolesti ili vaskulitisa (RA, SLE, Sjögrenov sindrom, amiloidoza, Wegenerova granulomatoza, sistemska skleroza), limfangiolejomiomatoze, Meigsovog sindroma, radijacijske bolesti i kao posljedica korištenja određenih lijekova. Lijekovi koji su potencijalni uzročnici pleuralnog izljeva su: nitrofurantoin, dantrolen, amiodaron, interleukin-2, prokarbazin, metotreksat, klozapin, fenitoin i beta-blokatori. Izljev može biti i hilozan, gnojan (empijem pleure) ili hemoragičan.

Visceralna i parijetalna pleura imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze tekućine u pleuralnom prostoru, ali je parijetalna pleura važnija za stvaranje i apsorpciju tekućine. Pleuralni izljev uzrokovan lijevostranim zatajenjem srca je iznimka od tog pravila jer u takvom stanju visceralna pleura producira većinu tekućine. Volumen pleuralne tekućine određen je ravnotežom hidrostatskog i onkotskog tlaka između sistemske i plućne cirkulacije i pleuralnog prostora. Pleuralna se tekućina resorbira putem limfnih žila iz parijetalne pleure čiji se protok može povećati za 20 ako se stvara veća količina tekućine. Kod zdravih ljudi je produkcija i apsorpcija pleuralne tekućine u ravnoteži. Pleuralni izljev predstavlja poremećaj te ravnoteže zbog povećane produkcije uz smanjenu apsorpciju tekućine. Snižen onkotski tlak (npr. zbog hipoalbuminemije), povišen kapilarni tlak, povećana propusnost krvnih žila, opstrukcija limfnih žila i smanjen negativni intrapleuralni tlak su komponente koje dovode do klinički relevantnih i razlikovnih značajki pleuralnog izljeva.

## 5.2. Klinička slika

Klinička prezentacija pleuralnog izljeva određena je osnovnom bolešću koja je i rezultirala izljevom, ali tipični simptomi uključuju postupnu zaduhu, bol u prsima i kašalj te febrilitet ako se radi o upalnoj bolesti ili infekciji. Ipak, veliki broj bolesnika nema simptome koji bi se mogli isključivo pripisati pleuralnom izljevu, a ako oni ipak postoje, tada ukazuju na upalno stanje pleure, poremećaj mehanike pluća ili smetnju izmjene plinova. Najčešći simptom koji nastaje zbog upalnog odgovora pleure je pleuralna bol koja potječe od parijetalne pleure jer visceralna pleura nije inervirana. Pleuralna bol je lokalizirana na mjestu patološkog procesa pleure, a poboljšava se ili nestaje čim nastane pleuralni izljev. Neki bolesnici se žale na difuzan i bolan osjećaj pritiska u prsima, pogotovo ako patološki proces direktno zahvaća parijetalnu pleuru (npr. empijem, mezoteliom, karcinoma pleure). Sljedeći najčešći simptom je zaduha, a pojedini se bolesnici žale i na suhi podražajni kašalj koji se može objasniti upalom pleure i kompresijom pluća zbog velike količine izljeva. Pleuralni izljev također može značajno narušiti kvalitetu sna. (97)

## 5.3. Dijagnostika

U dijagnostici važnu ulogu ima dobro uzeta anamneza. Potrebno je ispitati bolesnika o kroničnim bolestima, pogotovo kardiološkim budući da je kongestivno zatajenje srca najčešći uzrok bilateralnog pleuralnog izljeva, ispitati o respiratornim infekcijama, febrilitetu, značajnom gubitku na težini, izloženosti azbestu, slabosti/malaksalosti, zatim ispitati jesu li simptomi krenuli naglo ili su se postupno razvijali (danima, tjednima), ispitati terapiju koju bolesnik uzima te odrediti je li izljev unilateralan ili bilateralan. Što je izljev veći i pogotovo ako je unilateralan, veća je mogućnost da je njegov uzrok tumor. U fizikalnom statusu auskultacijski se čuje oslabljen ili odsutan šum disanja, unilateralno ili bilateralno bazalno, a u početnom stadiju izljeva može se čuti pleuralno trenje. Perkusijom bazalnog dijela čuje se muklina i može se odrediti granica izljeva. Kod velikog izljeva bolesnik može biti tahipnoičan. Anamneza i status su korisni za odabir daljnjih dijagnostičkih. Precizna diferencijalna dijagnoza je bitna jer terapija i prognoza ovise o uzroku izljeva, a dijagnoza se potvrđuje rendgenskom snimkom prsnog koša koja otkriva je li izljev unilateralan ili bilateralan te UZV-om pluća. Posteroanteriorni snimak otkriva volumene  $\geq 200$  mL, a postranični  $\geq 50$  mL. UZV pluća je jako korisna metoda, bolja od CT-a, za prikaz pleuralnih septa. UZV je osobito koristan kod ležećih bolesnika koji su kritično bolesni ili kod onih na ventilaciji kod kojih je rendgen

pluća manje osjetljiva metoda. (98) MSCT toraksa može potvrditi pleuralni izljev koji se ne može vidjeti na konvencionalnom rendgenu, razlikovati radi li se o pleuralnom izljevu ili proliferaciji pleuralnog tkiva i pomaže u otkrivanju potencijalnih uzroka izljeva. MSCT toraksa je osobito koristan u dijagnostici pleuralnog empijema i za razgraničenje plućnog apscesa, ali ne može razlikovati karcinomatozu pleure od mezotelioma. Dijagnostičkom punkcijom (oko 50 mL uzorka) moguće je dobiti uzorak za analizu kako bi se otkrila etiologija izljeva i razlikovao transudat od eksudata što je ključno za iduće dijagnostičke i terapijske postupke. Indicirana je uvijek kada je uzrok izljeva nepoznat, ako su simptomi u nesrazmjeru s količinom izljeva, postoji pleuralna bol ili bolesnik neobjašnjivo ne odgovara na primijenjenu terapiju (99). Punkcije i postavljanje drenova koji se ne moraju izvoditi u hitnim slučajevima treba provesti uz INR koji je manji od 1.5 i u aseptičkim uvjetima. Uzeti uzorak podijeljen je na uzroke za mikrobiološku (5 mL), biokemijsku (2-5 mL), citološku (20-40 mL) analizu te za *M.tuberculosis*. Acidoza pleuralnog izljeva nađena je kod kompliciranih pleuralnih infekcija, tuberkuloze, RA i malignih izljeva i povezana je s kraćim preživljenjem jer takvi bolesnici imaju prošireniju bolest i manju šansu za uspješnom pleurodezom. (100) Ukoliko je pH vrijednost niža od 7.2 potrebno je bez odgađanja drenirati izljev. (101) Metaanaliza je pokazala da je niski pH najbolji indikator kompliciranog tijeka parapneumonijskog pleuralnog izljeva. Koncentracija glukoze je uobičajeno jednaka u krvi i pleuralnoj tekućini, ali niže vrijednosti glukoze u pleuralnoj tekućini se nalaze kod empijema, tuberkuloze, malignoma i RA. (99) Svaki drugi bolesnik s akutnim pankreatitisom ima povišene vrijednosti amilaze u izljevu. (99) Povećan broj neutrofila u izljevu je čest u akutnim procesima kao što je empijem, izljev povezan s PE ili kod parapneumonijskog izljeva. S druge strane, dominacija limfocita je češća kod tuberkuloze, CHF-a, dugotrajnog izljeva i maligne etiologije. Mikrobiološka analiza može pomoći u otkrivanju patogena, ali mikrobiološka identifikacija patogena u nepurulentnom parapneumonijskom izljevu uspijeva u samo 25% slučajeva (102), PCR povećava osjetljivost u usporedbi s konvencionalnom tehnikom s kulturama. (103,104) U otprilike 50% karcinoma pluća i 60% svih ostalih tumora zajedno (99) maligna priroda izljeva može biti citološki potvrđena. Najčešće pozitivnu dijagnozu daju, a najmanju kod mezotelioma, karcinoma pločastih stanica, limfoma i sarkoma. Lightovi kriteriji određivanja radi li se o transudatu ili eksudatu imaju vrlo visoku osjetljivost (99,5%) u dokazivanju eksudata. Ako je koncentracija kolesterola viša od 55 mg/dL u kombinaciji s koncentracijom LDH većom od 200 U/mL nalaz je visoko specifičan za postojanje eksudata.

Tablica 6. Lightovi kriteriji, preuzeto i modificirano prema: Light RW i sur.: Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates (105)

Pleuralni izljev je eksudat ako ima barem 1 od navedenih kriterija:	
koncentracija proteina u izljevu/koncentracija proteina u serumu	> 0.5
koncentracija LDH u izljevu	>200 IU (> 2/3 vrijednosti normalne koncentracije LDH)
koncentracija LDH u izljevu/koncentracija LDH u serumu	> 0.6

Komplikacije povezane s punkcijom su infekcija i iatrogeni pneumotoraks čiji se rizik smanjuje ako se punkcija izvodi uz pomoć UZV-a. Bolesnicima bi trebalo nakon punkcije s drenažom napraviti CT jer izljev može prikriti podležeću pleuralnu ili plućnu patologiju koja je i uzrok izljeva. Makroskopski izgled izljeva također može pomoći u dijagnostici. Mliječni izgled izljeva tipičan je za hilotoraks, gnoj je dokaz empijema, krvavi je češći kod tumorskih zbivanja, iako može biti i traumatski prilikom punkcije što se mora isključiti. Ako su slikovne pretrage i laboratorijske analize pleuralnog izljeva neuvjerljive, mora se napraviti pleuralna biopsija.

#### 5.4. Liječenje

Uz terapiju osnovne bolesti terapijske opcije za liječenje pleuralnog izljeva su torakocenteza, pleurodeza (kemijska i mehanička), torakoskopija ili VATS postavljanje trajnog pleuralnog katetera i pleurektomija s dekortikacijom, a taj je izbor u zadnje vrijeme sve veći. (96) Kod većih izljeva koji kompromitiraju disanje nužno je evakuirati izljev jednokratnom punkcijom (torakocenteza) ili postavljanjem torakalnog drena, a preciznost i sigurnost punkcije/drenaže izljeva povećava UZV. (106) Drenažom se smanjuje pritisak izljeva na okolno plućno tkivo i dijafragma postaje mobilnija pa se poboljšava mehanika disanja i olakšava zaduha. Inicijalno se odjednom ne smije ukloniti više od 1.5 litre izljeva, ali u opetovanim punkcijama da. Postekspanzijski edem pluća može se javiti kao komplikacija evakuacije izljeva, ali se događa iznimno rijetko (<1%) ako se ukloni manje od 1.5 litre izljeva odjednom.



Veći se volumeni smiju ukloniti ukoliko je benefit olakšavanja simptoma veći od potencijalnog rizika od razvoja postekspanzijskog plućnog edema. Preporučuje se praćenje bolesnika 1-4 sata nakon intervencije jer je to vrijeme potrebno da eventualni pneumotoraks postane klinički evidentan i koji se potvrdi UZV-om toraksa pa rendgenom prsnog koša. (107) Terapijska je punkcija često praćena recidivom izljeva i dovodi do stvaranja adhezija i septiranja izljeva pa potpuno pražnjenje pleuralnog prostora nije moguće. Postavljanje torakalnog drena je nužno kad bolesnika s velikim izljevom koji vodi prema kardijalnoj i respiratornoj dekompenzaciji. Bolesnici s pneumonijom koji razviju parapneumonijski pleuralni izljev imaju veću stopu mortaliteta, a ona je pogotovo veća kod nozokomijalne (HAP, engl. *hospital-acquired pneumonia*) u odnosu na vanbolničke pneumonije (CAP, engl. *community-acquired pneumonia*) (108), a taj se izljev mora evakuirati kako bismo spriječili razvoj empijema (101,109) čija je incidencija u porastu, a odgođeno postavljanje dijagnoze i drenaže empijema su opasni pa ona mora biti učinjena čim se započne s antibiotskom terapijom. U novije vrijeme, kod bolesnika s rekurentnim malignim pleuralnim izljevom može se uvesti pleurostomijski kateter (IPC) koji rezultira poboljšanjem kvalitete života bolesnika. Uglavnom se ostavljaju tjednima ili dulje koliko ih bolesnik tolerira. Prednost IPC-a je što može inducirati spontanu pleurodezu što je zabilježeno u više od 40% bolesnika, a ona se događa unutar prvih 6 tjedana od zahvata. IPC je odlična opcija za bolesnike koji odbijaju, ne odgovaraju dobro ili nisu kandidati za pleurodezu, ali nije preporučljiv za bolesnike kod kojih se očekuje potreba za drenažom dulja od 6 mjeseci. IPC je također koristan kod bolesnika sa slabijom prognozom preživljenja (< 2 mjeseca), onih koji odbijaju hospitalizaciju i preferiraju minimalno invazivni zahvat, bolesnika na kemoterapiji (110,111) i onih s MPE kao komplikacijom hematoloških malignoma (112) te kod bolesnika koji nisu dobro odgovorili na inicijalnu pleurodezu, iako je moguća kombinirana terapija IPC i pleurodeze talkom koja je pokazala bolji uspjeh u usporedbi sa terapijom isključivo IPC-om (113). Pleurodeza talkom i stalna drenaža putem katetera su usporedivo učinkoviti, ali bolesnici s kateterom imaju manji broj hospitalizacija. (114) Nedostatci IPC-a su dulje vrijeme drenaže, veći rizik od infekcije i krvarenja, začepljenje ili oštećenje katetera i uglavnom ga postavlja torakalni kirurg, intervencijski pulmolog ili radiolog. VATS je indiciran kad simptomatski bolesnici ne odgovaraju dobro na prethodno primijenjenu terapiju (bilo koju od navedenih). Novo istraživanje o VATS-u u terapiji parapneumonijskih pleuralnih empijema pokazuje visoku stopu uspjeha rane intervencije, ali unatoč tome i visoku stopu mortaliteta (u bolnici 8,1%), posebno kada su postavljanje dijagnoze i započinjanje terapija bile odgođene. (115)

## 5.5. Etiologija pleuralnog izljeva

Budući da uzroci pleuralnog izljeva mogu biti različiti, dijagnostika i terapija pojedinih se također razlikuje.

### 5.5.1. Nemaligni pleuralni izljev

Nemaligni pleuralni izljev ima široku etiologiju među kojima su najčešći uzrok pleuralna infekcija i CHF, a uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet. Manje česti uzroci su kronična bolest jetre, bubrežna bolest, azbestoza, RA, SLE, pankreatitis, PE i kardiokirurška operacija, a rijetke su lijekovi, hipotireoidizam, hilotoraks i kolesterolski pleuralni izljev. Ponekad je NMPE idiopatski, odnosno nepoznate etiologije. Među nabrojenim uzrocima CHF i hepatalni hidrotoraks najčešći su uzroci rekurentnog i perzistentnog pleuralnog izljeva. Zabilježen je jednogodišnji mortalitet od 25-57%. (116)

Inicijalna terapija uključuje liječenje primarnog poremećaja koji je rezultirao izljevom i torakocentezu s drenažom uz pomoć UZV-a unutar 12-24 sata od prezentacije kod simptomatskih bolesnika. Pluća se u određenog broja bolesnika ne mogu potpuno reekspandirati na što upućuje i dalje prisutna zaduha, a uzrok tog stanja može biti fibroza. Češće se javlja kod upalnog ili infektivnog stanja pleure i u većini slučajeva se može dokazati klinički i radiološkim metodama (CT) na kojima se može vidjeti zrak koji je zamijenio tekućinu nakon torakocenteze i taj se fenomen naziva "pneumothorax ex vacuo". U slučaju recidiva tog stanja ne preporučuje se pleurodeza, ali korisnim se pokazala insercija IPC-a ako su se nakon inicijalne torakocenteze smanjili simptomi. Jedina indikacija za torakocentezu kod takvih bolesnika je dijagnostika ili ako se sumnja na razvoj komplikacije poput krvarenja. Prva linija liječenja za bolesnike s rekurentnim i perzistentnim nemaligim pleuralnim izljevom je ponavljajuća terapijska torakocenteza pod kontrolom UZV-a. Ona je najbolja opcija za bolesnike koji osjete olakšanje simptoma nakon evakuacije, zatim za bolesnike sa sporim nakupljanjem izljeva (dulje od 4 tjedna) i onima s lošim preživljenjem (< 2 tjedna). Recidiv izljeva unatoč terapiji osnovne bolesti znak je krive inicijalne dijagnoze i postojanja druge etiologije izljeva, neadekvatne inicijalne terapije ili postojanja druge podležeće etiologije. Kod svih bolesnika s rekurentnim nemaligim pleuralnim izljevom potrebno je isključiti infekciju zbog drugačijeg pristupa liječenju. Bolesnici sa simptomatskim nemaligim pleuralnim izljevom koji recidivira unatoč ponavljanim torakocentezama (> 2-3) i optimalnoj terapiji trebali bi biti podvrgnuti postavljanju IPC-a i/ili pleurodezi. Ponavljane torakocenteze su opcija

za bolesnike s lošom prognozom (< 2 tjedna) ili one koje odbijaju neku od navedenih metoda. Također, kad postoji visoki rizik od infekcije pleuralnog prostora više se preferira pleurodeza naspram ostalih metoda, osim u slučaju velike količine dnevne sekrecije pleuralnog izljeva (> 300 mL/dan). Za bolesnike koji i nakon IPC-a ili pleurodeze imaju simptomatski nemaligni pleuralni izljev terapijska opcija bi bila kombinirana pleurodeza i IPC ili ponavljane pleurodeze, a krajnja opcija je pleuroperitonealni ili pleurovenski shunt ili pleurektomija. (117)

### 5.5.2. Parapneumonijski pleuralni izljev i empijem

Parapneumonijski izljev je nakupina tekućine u pleuralnom prostoru koja je povezana s okolnom pneumonijom. Ako mikroorganizmi inficiraju pleuralni prostor komplikacija može biti parapneumonijskim izljev ili empijem, a promptna terapija može biti spasonosna. Nekompliciran ili jednostavni parapneumonijski izljev odnosi se na malu ili umjerenu količinu (manje od pola hemitoraksa) slobodne tekućine u pleuralnom prostoru koja je sterilna, odnosno kultura je negativna i nema kemijskih znakova upale, dok je komplicirani inficiran bakterijama ili ostalim mikroorganizmima (gram pozitivnim bakterijama ili biokemijskim dokazima upale). Kada izljev nastaje u podlozi pneumonije, ne smije se zanemariti mogućnost razvoja empijema. Empijem je nakupina gnoja u pleuralnom prostoru koja može nastati kad piogena bakterija iz podležće pneumonije, direktnom inokulacijom (npr. trauma) ili iz drugog izvora invadira pleuralni prostor. Empijem koji se razvije iz podležće pneumonije je podvrsta kompliciranog parapneumonijskog izljeva. Kompleksni izljev je izljev s unutarnjim septama.

Bolesnici s parapneumonijskim izljevom ili empijemom zahtijevaju hitnu intravensku antibiotsku terapiju i drenažu bez odgode. Uglavnom se odmah kreće s empirijskom antibiotskom terapijom, a ona je bazirana na mjestu (bolnička ili izvanbolnička pneumonija) i načinu stjecanja pneumonije (aspiracija, trauma i sl.), ozbiljnosti bolesti, lokalnoj epidemiološkoj situaciji i rizičnim faktorima kod bolesnika za mikroorganizme neosjetljive na antibiotike ili infekciji drugim specifičnim organizmima. Parapneumonijski izljev ili empijem koji je nastao kao komplikacija CAP-a empirijski se liječi intravenskom antibiotskom terapijom koja pokriva pneumokoka, streptokoke i anaerobne bakterije, odnosno lijekovi izbora bili bi treća generacija cefalosporina u kombinaciji s metronidazolom ili beta laktamski antibiotik s inhibitorom beta laktamaze. Za bolesnike alergične na penicilin moguća je monoterapija karbapenemom, kombinacija respiratornih fluorokinolona i metronidazola ili monobaktam s metronidazolom. Klindamicin se više ne koristi jer je rezistencija na njega među anaerobima premašila 20%. Za HAP empirijska intravenska antibiotska terapija uključuje lijekove koji

pokrivaju MRSA-u, gram negativne bakterije uključujući *Pseudomonas* i anaerobne bakterije pa bi terapija izbora bila kombinacija vankomicina i metronidazola i antipseudomonasnog cefalosporina (npr. cefepim), a kao alternativna opcija može se koristiti kombinacija vankomicina i beta-laktama s inhibitorom beta laktamaze (npr. piperacilin-tazobaktam), ali ta je kombinacija nefrotoksična (118) pa neki kliničari vankomicin zamjenjuju linezolidom. Za bolesnike alergične na penicilin preporučuje se kombinacija vankomicina s metronidazolom i antipseudomonasnim fluorokinolom (pr. ciprofloksacin) ili vankomicin i antipseudomonasni karbapenem. Bolesnicima sa sumnjom ili dijagnosticiranim nekomplikiranim izljevom terapija može biti jednaka kao kod drugih bolesnika sa CAP-om. Izuzetak su stabilni bolesnici s indolentnim početkom bolesti bez znakova ili simptoma sistemske infekcije, odnosno kod njih se preporučuje drenaža i slanje uzorka na mikrobiološko testiranje prije započinjanja antibiotske terapije, a ta odgoda započinjanja terapije može poboljšati dijagnostičku vrijednost i omogućiti ciljanu terapiju. Gotovo svi antibiotici dobro penetriraju u pleuralni prostor, osim aminoglikozida koji još i mogu biti inaktivirani u kiselj oj okolini (često kod empijema) pa se oni izbjegavaju kad su dostupne alternativne opcije. (119) Patogeni koji uzrokuju subakutni i kronični parapneumonijski izljev ili empijem razlikuju se od onih koji dovode do akutnog empijema i uključuju mikobakterije i gljive. Kada je sumnja na monobakterijsku infekciju visoka razumno je primijeniti direktnu terapiju za izolirani patogen, ali u većini drugih okolnosti (aspiracijska pneumonija, negativne kulture, izolirana sastavna bakterija oralnog ili gastrointestinalnog trakta) preporučuje se polimikrobna terapija koja uključuje multiple anaerobne bakterije jer se one teže izoliraju u kulturama, a čest su uzrok izljeva i empijema. Trajanje terapije se bazira na tipu izljeva, adekvatnosti drenaže, kliničkom i radiološkom praćenju odgovora bolesnika na terapiju i bolesnikovom imunološkom statusu. Odnosno, terapija kod samostalne resorpcije nekomplikiranog bakterijskog izljeva traje 1-2 tjedna, a kod kompliciranog izljeva duže (2-3 tjedna za parapneumonijski izljev, 4-6 tjedana za empijem), a budući da kompletna rezolucija izljeva može trajati tjednima ili mjesecima duljina trajanja terapije se ne bazira na potpunoj rezoluciji izljeva dobivenog radiološkim metodama. Kod bolesnika s malim nekomplikiranim parapneumonijskim izljevom drenaža nije potrebna ako izljev ne narušava respiratornu funkciju i on se uglavnom izliječi empirijskom antibiotskom terapijom. Indikacije za torakocentezu kod nekomplikiranog izljeva su bolesnici s teškom kliničkom slikom i oni kod kojih se sumnja da je pleuralni prostor izvor infekcije, štoviše ako se ni nakon torakocenteze ne dokaže uzročnik ni infekcija, a i dalje ostane sumnja da je pleuralni prostor izvor infekcije bolesniku se pristupa kao da je riječ o kompliciranom

parapneumonijskom izljevu. Bolesnike s nekompliciranim izljevom je potrebno klinički i radiološki pratiti, a prva kontrolna snimka se preporučuje unutar 48 sati ako nije napravljena torakocenteza, a ako je izljev potvrđen torakocentezom radiološke pretrage se preporučuju unutar prvog tjedna od početka simptoma i ponavljaju svakih 1-2 tjedna do rezolucije izljeva. Ako ne dođe do poboljšanja, količina izljeva se poveća ili se pojavi febrilitet preporučuje se CT toraksa kako bi se procijenilo je li došlo do razvoja kompliciranog parapneumonijskog izljeva. Za bolesnike s kompliciranim izljevom ili empijemom drenažu je potrebno napraviti što je ranije moguće uz adekvatnu antibiotsku terapiju, pogotovo kod empijema koji znači lošiju prognozu i ima visoku stopu mortaliteta. Drenaža je uvijek indicirana ako postoji empijem, pozitivne mikrobiološke kulture, septirani pleuralni izljev, velika količina izljeva (više od 50% hemitoraksa) i sepsa čiji je izvor pleuralni prostor. Ako je izljev septiran najčešće se dren postavlja u najveći džep, a po potrebi uz pomoć UZV-a ili CT-a stavlja se i drugi ili treći dren tijekom kliničkog i radiološkog praćenja bolesnika te je potrebno obavijestiti kirurga da bude u pripravnosti jer neki od tih bolesnika će trebati torakoskopsku ili otvorenu operaciju. Dren se može ukloniti kada drenažni volumen padne ispod 50-100 mL/dan u periodu od bar 2-3 dana, zatim kad slikovne pretrage pokažu značajno smanjenje količine izljeva i kad bolesnik više nema znakova infekcije. Bronhoskopija je rijetko indicirana osim u slučaju endobronhale opstrukcije ili bronhopleuralne fistule. Bolesnik se uglavnom otpušta uz antibiotsku terapiju uz praćenje slikovnim metodama. Antibiotska terapija se treba ukinuti kada postoji kliničko i radiološkim metodama dokazano poboljšanje i kada je utvrđeno da ne postoji ponovno nakupljanje tekućine. Ukoliko bolesnik ne odgovori na antibiotsku terapiju i drenažu, odnosno izljev, povišena temperatura, leukocitoza i dalje postoje ili se pogoršavaju unatoč terapiji, moguće je da se radi o neadekvatnoj antibiotskoj terapiji ili drenaži te je potrebno pokušati modificirati antibiotsku terapiju, postaviti dodatne drenove i/ili injicirati u intrapleuralni prostor tPA s deoksiribonukleazom koja dokazano skraćuje vrijeme hospitalizacije i smanjuje potrebe za daljnjim intervencijama, ali ako se ni nakon ovih metoda ne postigne poboljšanje, krajnja opcija je kirurška intervencija, prvenstveno VATS. Indikacije za intrapleuralnu primjenu tPA/DNaze je komplicirani parapneumonijski izljev ili empijem koji ne odgovara na antibiotsku terapiju ili inicijalnu drenažu, ali dobra je opcija i za bolesnike koji nisu kandidati ili odbijaju kirurško liječenje jer smanjuju potrebu za operacijom za 30-80%. Fibrinolitički agensi razgrađuju fibrinske adhezije koje se stvaraju u procesu organiziranja i formiranja izljeva, a DNaza razgradnjom DNA iz tkiva i bakterija smanjuje viskoznost izljeva pa je važno da se oni daju u kombinaciji, a ne oba lijeka pojedinačno.

Dugoročne komplikacije infekcije pleuralnog prostora uključuju stanjenje pleure koje je uglavnom reverzibilno, ali ponekad može progredirati do fibroze pleure, a ako se infekcija ne liječi moguć je fibrotoraks i kalcifikacija pleure. Promjene na pleuri uglavnom nestaju nakon 3-6 mjeseci, a ako se ni nakon 6 mjeseci ne povuku, bolesnike je moguće kirurški liječiti (dekortikacija). Jako rijetko nastaje bronhopleuralna fistula. Dugoročno preživljenje bolesnika s parapneumonijskim izljevom i empijemom je dobra ako se pravodobno zbrine. Mortalitet je najveći kod onih s empijemom i onih koji zahtijevaju otvorenu operaciju ili dekortikaciju pleure i to unutar prve godine od pojave simptoma, iako su češće razlog komorbiditeti ili kirurške komplikacije od samog izljeva ili empijema. (120)

### 5.5.3. Maligni pleuralni izljev

Maligni pleuralni izljev karakterizira invazija pleuralnog tkiva malignim stanicama što se može dokazati biopsijom i pozitivnom citološkom analizom. Torakoskopska inspekcija pleuralnog prostora i biopsija su zlatni standard u dijagnostici malignoma pleure. Citološka analiza nije ni osjetljiva (60%) ni specifična kao torakoskopska biopsija. Gotovo 15% bolesnika s karcinomom pluća razvije maligni pleuralni izljev, ali on može nastati i kao komplikacija malignog mezotelioma, metastatskih tumora, limfoma i drugih hematoloških malignoma. Maligni pleuralni izljev je znak uznapredovalog tumora i indikator je loše prognoze. Najčešći uzrok malignog pleuralnog izljeva je karcinom pluća, drugi najčešći karcinom dojke pa limfomi. Zbog očekivanog smrtnog ishoda u kratkom vremenskom periodu od postavljanja dijagnoze za maligni pleuralni izljev je rezervirana palijativna skrb, odnosno olakšavanje simptoma, poboljšanje kvalitete života bolesnika te pomno biranje intervencija i manje invazivnih zahvata. Odluka o inicijalnoj drenaži MPE-a ili prevenciji recidiva donosi se na temelju postojanja respiratornih simptoma (zaduhe, nelagode u prsima i kašlja) pa MPE dijelimo na simptomatski i asimptomatski, iako većina malignih izljeva stvara simptome.

Simptomatski maligni pleuralni izljev karakterizira umjereni do veliki volumen izljeva, a težina respiratornih simptoma ne ovisi nužno o količini izljeva nego i o komorbiditetima koji doprinose zadusi. Simptomatski bi bolesnici trebali biti podvrgnuti jednokratnoj evakuaciji pleuralnog izljeva, a ako su potrebne česte evakuacije ili se inicijalno radi o velikoj količini izljeva potrebno je postaviti dren. Izbor terapijske metode kod ostalih ovisi o prognozi i zdravstvenom statusu bolesnika, brzini produkcije izljeva, odgovoru na onkološku terapiju, težini simptoma, sposobnosti toleriranja određenih intervencija i željama bolesnika.

Terapijska torakocenteza je prva linija liječenja za simptomatski maligni pleuralni izljev i uglavnom se izvodi pomoću igle pod kontrolom UZV-a do maksimalno 1.5 litre izljeva u jednoj drenaži kako bi se izbjegle komplikacije, iako je često potrebno uklanjanje većeg volumena tekućine, ali već i drenaža manjeg volumena može osigurati olakšavanje simptoma kod bolesnika s podležećom plućnom bolesti. Čak više od 50% malignih pleuralnih izljeva recidivira, a od njih 2/3 unutar mjesec dana. (121) Terapijske opcije kod recidiva su: ponavljene torakocenteze, IPC, pleurodeza ili njihova kombinacija, zatim kompletna ili djelomična pleurektomija s dekortikacijom i pleuroperitonijski shunt iako se oni rijetko koriste kod bolesnika s refraktornim malignim pleuralnim izljevom.

Asimptomatski maligni pleuralni izljev uglavnom je manjeg volumena i ne zahtijeva terapijsku drenažu jer rana drenaža ne sprječava progresiju izljeva koji komprimira plućni parenhim. (122) Gotovo svi bolesnici s malignim pleuralnim izljevom u jednom trenutku razviju simptome i zahtijevaju intervenciju pa je važno kontinuirano kliničko i radiološko praćenje, pogotovo kod bolesnika s tumorima koji odgovaraju na kemoterapiju (npr. karcinom dojke, jajnika, prostate, limfomi, sitnostanični karcinom pluća, karcinom zametnih stanica i sl.) kod kojih antitumorska terapija može dovesti do nestanka izljeva bez dodatnih mehaničkih intervencija. (123)

## 6. PNEUMOTORAKS

### 6.1. Uvod

Pneumotoraks još je jedno potencijalno životno ugrožavajuće stanje akutnog početka, a označava kolekciju zraka u pleuralnom prostoru koja komprimira pluća uzrokujući parcijalni ili totalni kolaps. Pneumotoraks se klasificira kao: primarni spontani, sekundarni spontani, traumatski, tenzijski i ijtrogeni. Spontani pneumotoraks je onaj koji nastaje uz odsustvo vanjskog čimbenika. U hitnu službu najčešće se javljaju bolesnici s primarnim (PSP) i sekundarnim spontanim pneumotoraksom (SSP). (106)

Prezentira se iznenadnom jednostranom oštrom boli u prsnom košu koja se obično širi u rame uz otežano disanje. Bol se pojačava prilikom svakog udaha, a stanje se brzo progresivno pogoršava ako postoji tenzijski pneumotoraks s ventilnim mehanizmom. Uz jake bolove, bolesnici se žale na progresivnu zaduhu. Kod spontanog parcijalnog pneumotoraksa bol se može pojaviti samo u području ramena i to se stanje može krivo interpretirati kao muskuloskeletna bol. (106)

### 6.2. Dijagnostika

Nakon uzete anamneze, u fizikalnom statusu obično postoji tahikardija i tahipneja. Važno je procijeniti stabilnost bolesnika.

Tablica 7. Kriteriji određivanja stabilnosti bolesnika. Preuzeto i modificirano prema: YC Gary Lee MbcP. Treatment of primary spontaneous pneumothorax in adults (124)

Stabilan bolesnik	Frekvencija disanja < 24/minuti
	Srčana frekvencija 60-120/minuti
	Uredne vrijednosti krvnog tlaka
	Saturacija kisikom > 90%
	Sposobnost izgovaranja cijelih rečenica



Oni koji nisu zadovoljili navedene uvjete su nestabilni bolesnici i zahtijevaju agresivniju terapiju. Inspekcijom je moguće otkriti da bolesnik "štedi" zahvaćenu stranu prsnog koša. Perkusija prsnog koša (jednostrani hipersonoran plućni zvuk) i auskultacija (oslabljen ili odsutan šum disanja na istoj strani) ključni su u postavljanju dijagnoze pneumotoraksa, a ona se potvrđuje radiološkim metodama od kojih je najznačajnija rendgenska snimka pluća u uspravnom položaju (106) pomoću koje je moguće procijeniti veličinu pneumotoraksa. Granična vrijednost u Europi za PSP je 2 cm između pleuralne linije i prsnog zida u razini hilusa, odnosno pneumotoraks manji od 2 cm smatra se malim, a onaj veći od 2 cm velikim pneumotoraksom. Važno je odrediti veličinu pneumotoraksa, procijeniti stupanj težine simptoma i klasificirati pneumotoraks kako bi se odabrala primjerena terapija.

### 6.3. Liječenje

Oksigenoterapija ili torakodrenaža su terapijske opcije. Odabir terapijske metode ovisi o težini simptoma bolesnika (teški, životno ugrožavajući ili asimptomatski), odluci specijalista i bolesnika, potencijalnoj potrebi za transplantacijom pluća u budućnosti, broju prethodnih recidiva pneumotoraksa, težini podležće plućne bolesti ili postojanju cisti, sposobnosti bolesnika da podnese operacijski zahvat, procijenjenom riziku od recidiva, riziku povezanom s VATS-om i prethodnim pleurodezama ukoliko su bile učinjene. Prva terapijska mogućnost je opservacija s oksigenoterapijom. Oksigenoterapija kao potporna terapija djeluje povoljno na olakšavanje simptoma i može ubrzati reekspanziju pluća kod manjeg pneumotoraksa jer olakšava apsorpciju zraka iz pleuralnog prostora. (106) Zatim, aspiracija zraka iz pleuralnog prostora koja je posebno pogodna za simptomatske bolesnike ili one koji zahtijevaju oksigenoterapiju, a izvodi se dok se ne dostigne otpor (uklonjen je sav zrak) ili ukloni 4 L jer veći volumeni govore u prilog razvoja PAL-a i nemogućnosti daljnje ekspanzije pluća. Metaanaliza govori u prilog iglenoj aspiraciji nakon koje je stopa recidiva bila jednaka kao i kod drena, ali s kraćim trajanjem hospitalizacije, manjim rizikom od komplikacija i manje je bolna procedura. Ipak, većina doktora odabire dren zbog manjeg neuspjeha metode u usporedbi s aspiracijom i mogućnosti kontinuirane drenaže. Nedostatci iglene aspiracije uključuju povećani rizik od perforiranja visceralne pleure s posljedičnim stvaranjem kroničnog pneumotoraksa jer se ona uglavnom izvodi na slijepo i veću inicijalnu stopu neuspjeha (stopa djelotvornosti 30-80%) koja onda zahtijeva novu proceduru. Indikacije za postavljanje drena su bolesnici s teškim simptomima koji loše odgovaraju na aspiraciju ili opservaciju, hematotoraksom ili pleuralnim izljevom koji zahtijeva drenažu, nestabilni bolesnici te oni s

bilateralnim i velikim, rekurentnim ili kompleksnim pneumotoraksom zbog većeg rizika od kliničkog pogoršanja i recidiva. U današnje vrijeme više se preferiraju mini torakalni drenovi zbog jednostavnijeg postavljanja, manje bolnosti i jednake djelotvornosti kao i torakostomija, ali neke indikacije za one širokog otvora su: veliki protok zraka, konkomitantni empijem ili hemotoraks, nestabilni bolesnici s tenzijskim pneumotoraksom i oni s barotraumom zbog mehaničke ventilacije. Postavljaju se uz pomoć UZV-a, pogotovo kad je pneumotoraks septiran. Za sve bolesnike koji zahtijevaju definitivniju terapiju preporučljiviji je kirurški od nekirurškog pristupa zbog visoke učinkovitosti operacija kod bolesnika s visokim rizikom od recidiva. VATS-om se može učiniti kemijska i mehanička pleurodeza, pleurektomija i klemanje/ligacija/uklanjanje bula. Najčešći operacijski zahvati su pleurodeza i blebektomija/bulektomija. Čestim RTG snimkama i UZV pregledima prati se ekspanzija pluća. Ako se razvije produljeni protok zraka (PAL, air leak > 5 dana) ili recidiv pneumotoraksa unatoč pleurodezi, zbrinjavanje bolesnika može biti otežano zbog prethodnog pokušaja pleurodeze. Svaki pneumotoraks s razvojem PAL-a s velikim defektom liječi se definitivnim zahvatom kao terapijskom i preventivnom mjerom jer je mala vjerojatnost da će brzo zacijeliti sam od sebe. PAL se češće javlja kod SSP-a nego PSP-a. Takvi bolesnici zahtijevaju agresivniji terapijski pristup zatvaranja defekta jer što dulje perzistira protok zraka manja je vjerojatnost da će se defekt spontano zatvoriti, a veća da će biti potrebno definitivno kirurško zbrinjavanje.

Svaki, pa i najmanji, pneumotoraks može se pogoršati do tenzijskog pneumotoraksa koji je životno ugrožavajuće stanje koje najčešće nastaje pri mehaničkoj ventilaciji uz visoki tlak pri udahu, a rjeđe kod ozljede torakalne stijenke. Pri svakom udahu zrak prodire u pleuralni prostor, a tijekom izdaha se ne uspijeva ukloniti što dovodi do progresivnog povećanja tlaka s posljedičnim kolapsom pluća i pomaka medijastinalnih struktura u suprotnu stranu uz smetnje dotoka krvi u srce, kolapsa cirkulacije, kardijalnog i respiratornog aresta unutar nekoliko minuta. Prezentira se pogoršanjem do intolerancije bilo kakvog napora uz često prisutan potkožni emfizem supraklavikularno i prema pazuhu. (106)

#### 6.4. Klasifikacija

PSP se povezuje s naslijeđem, pušenjem i bolestima vezivnog tkiva, prvenstveno Marfanovim sindromom. Najčešće se javlja kod zdravih mladih asteničnih osoba (dvadesetogodišnjaka) bez plućne bolesti u mirovanju ili pri fizičkim aktivnostima, a nastaje zbog pucanja subpleuralne bule s posljedičnim prodorom zraka u pleuralni prostor. Prezentira se naglo nastalom zaduhom uz snažnu pleuralnu bol u mirovanju.

Procijenjena jednogodišnja stopa recidiva PSP-a nakon prve epizode iznosi između 10 i 30% s najvećim rizikom unutar prvih 30 dana pa bolesnike dijelimo na one s visokim i one s niskim rizikom od recidiva. 1,2 Čimbenici rizika za recidiv PSP-a su: ženski spol, visoki muškarci, mala tjelesna težina, pušenje ili postojanje respiratornog bronhiolitisa, veliki primarni pneumotoraks, bule ili ciste (vidljivi CT-om) i prethodni pneumotoraksi. Budući da je rizik od recidiva kod bolesnika s PSP-om nizak, većina se bolesnika nakon prve epizode ne podvrgava kirurškom zbrinjavanju dok se ne pojavi recidiv, iako mali postotak bolesnika zahtijeva preventivnu intervenciju kako bi se izbjegao recidiv ili potreba za torakoskopijom. To su bolesnici s PAL-om, visokorizičnim poslom ili hobiem (npr. piloti, ronionci i sl.), velikim brojem cista, velikim, bilateralnim ili životno ugrožavajućim PSP-om kod kojeg je bila nužna drenaža, oni koji zbog komplikacija ili drugih indikacija (hemotoraks, biopsija pluća) zahtijevaju torakoskopiju te oni koji su bili hemodinamski nestabilni tijekom prve epizode PSP-a. Također, bolesnicima sa strukturalnim ireverzibilnim abnormalnostima, kao npr. kod Marfanovog sindroma, definitivni zahvat za prevenciju recidiva može biti od koristi. Odabir inicijalne terapije za stabilne bolesnike ovisi o veličini pneumotoraksa, simptomima i radi li se o prvoj epizodi ili recidivu te dodatnim čimbenicima poput postojanja bilateralnog pneumotoraksa, pleuralnog izljeva koji treba izdrenirati i kompleksnih septi. Klinički stabilne bolesnike s prvom epizodom PSP-a ( $\leq 3$  cm apikalno ili  $\leq 2$  cm hilarno) treba samo opservirati s oksigenoterapijom i otpustiti ako je moguće, a ovakav pristup temelji se na istraživanjima u kojima se većina takvih bolesnika oporavila bez invazivne intervencije. Kod odabira metode oksigenoterapije ne preporučuje se HFNC jer bi mali pozitivni tlak koji se dovodi u gornje dišne puteve mogao pogoršati pneumotoraks. Najbolje je primjenjivati oksigenoterapiju putem binazalnog katetera/maske sa ciljnom vrijednosti  $SpO_2 > 96\%$ . Opservacija bolesnika na oksigenoterapiji trebala bi trajati narednih 4-6 sati nakon čega treba napraviti RTG pluća. S druge strane, bolesnici sa značajnim simptomima unatoč malom pneumotoraksu, što je rijetko kod PSP-a, moraju biti podvrgnuti torakodrenaži. Terapijske opcije za bolesnike s prvom epizodom velikog pneumotoraksa ( $> 3$  cm apikalno ili  $> 2$  cm hilarno) uključuju aspiraciju iglom ili torakodrenažu, a odabir najviše ovisi o težini simptoma. Za većinu klinički stabilnih bolesnika s prvom epizodom velikog PSP-a terapijski standard je aspiracija iglom ili kateterom. Opservacija se pokazala ekvivalentnom aspiraciji i torakodrenaži kod bolesnika s velikim PSP-om (125), ali ona se preporučuje samo kod hemodinamski stabilnih bolesnika s blagim simptomima bez potrebe za oksigenoterapijom. Nakon reekspanzije pluća mora se osigurati stalni kateter i 4 sata nakon postavljanja katetera snimiti RTG pluća.

Ako su pluća potpuno ekspanzirana i simptomi poboljšani kateter se može ukloniti, u suprotnom se mora postaviti dren. Ako je RTG toraksa nakon 2 sata jednak, bolesnika se može otpustiti s praćenjem narednih 24-48 sati, a u slučaju recidiva ili razvoja PAL-a mora se postaviti dren kao i u slučaju pomaka medijastinalnih struktura, kompletnog kolapsa pluća, teških simptoma, hematotoraksa ili pleuralnog izljeva koji zahtijeva drenažu ili kompleksnog septiranog pneumotoraksa. Ako pneumotoraks perzistira dren se ne zatvara nego se nastavlja s drenažom idućih 24-48 sati, odnosno dok se ne napravi definitivna terapija sa ciljem sprječavanja recidiva, iako neki eksperti izbjegavaju sukciju zraka uz objašnjenje da ona potiče protok zraka kroz defekt i sprječava njegovo zatvaranje. Bolesnicima koji zahtijevaju hospitalizaciju mora biti osigurana oksigenoterapija onoliko dugo koliko su u bolnici i koliko postoji pneumotoraks te je potrebno napraviti RTG snimku nakon 12-48 sati. Ako se pneumotoraks apsorbira bolesnike je potrebno otpustiti i pratiti narednih 2-4 tjedna s ponavljanim RTG pluća i upozorenjem da se jave u hitnu službu ako se simptomi ponovno pojave. CT je indiciran tijekom praćenja bolesnika samo ako je pneumotoraks bio kompleksan ili ako se sumnja na postojanje plućne bolesti koja nije do sad otkrivena. Za bolesnike s PAL-om i ekspanzijom pluća < 90% preferira se VATS pleurodeza sa ciljem uklanjanja defekta. VATS je djelotvornija metoda za smanjivanje stope recidiva kod bolesnika s bulama  $\geq 1$  cm. Metaanalize su pokazale manju stopu recidiva i trajanja hospitalizacije kod bolesnika kojima je učinjen VATS u usporedbi s bolesnicima liječenima samo torakodrenažom. (126)

SSP nastaje kao komplikacija plućnih bolesti kao što su KOPB kojem uglavnom prethodi napadaj jakog kašlja, astma, nekrotizirajuća pneumonija, cistična fibroza, tuberkuloza, sarkoidoza i infekcija s *Pneumocistis jirovecii* kod HIV pozitivnih bolesnika. Rizični čimbenici su slični kao i kod PSP-a, ali su manje proučavani jer je njihova glavna terapija terapija inicijalne bolesti sa ciljem sprječavanja njenih komplikacija među kojima je i pneumotoraks s recidivima. Gotovi svi bolesnici sa SSP-om trebali bi biti hospitalizirani do definitivnog zahvata zbog podležće plućne bolesti koja povećava rizik od nepovoljnog ishoda (respiratorna insuficijencija, kardiovaskularni kolaps, recidiv pneumotoraksa), iznimka mogu biti klinički stabilni bolesnici s minimalnim simptomima i malim pneumotoraksom ili oni kod kojih je izbor terapijske opcije ograničen i njih je dovoljno opservirati s oksigenoterapijom i pratiti. Prilikom oksigenoterapije treba biti oprezan zbog rizika od kisikom inducirane hiperkapnije (npr. bolesnici s KOPB-om) za razliku od PSP-a kod kojeg se mogu primijeniti visoki protoci kisika. Također, važno je klinički i radiološki pratiti bolesnike sa SSP-om 2-4 tjedna nakon

hospitalizacije jer je kod njih veća prevalencija i dulje trajanje PAL-a nego kod onih s PSP-om kao i procijeniti plućnu funkciju, poticati prestanak pušenja i zabraniti letenje, ronjenje i vježbanje na određeni period.

Traumatski PT može biti uzrokovan tupom ili penetrantnom ozljedom prsnog koša, a ijatrogeni se najčešće javlja kao posljedica postavljanja centralnog venskog katetera ili elektrode privremenog elektrostimulatora srca, prilikom intubacije ili barotraume, torakocenteze, transtorakalne aspiracijske punkcije, resuscitacije i mehaničke ventilacije. Bolesnici s traumatskim PT-om ili iscrpljujućim napadajima kašlja mogu razviti i pneumomedijastinum kod kojeg se potkožni emfizem širi na drugu stranu tijela i u vrat. Bolesnicima s ijatrogenim PT-om pristupa se kao bolesnicima s PSP-om. Rizik od recidiva mora biti individualiziran kod bolesnika s traumatskim i ijatrogenim PT-om koji su i najčešći i uglavnom nema potrebe za definitivne terapijske metode, osim u slučaju pojave PAL-a. (124,127,128)

## 7. ZAKLJUČAK

Hitna stanja u pulmologiji spadaju među najčešće, ali i po život opasne, hitnosti u medicini. Gotovo se sve prezentiraju istom ili sličnom kliničkom slikom i upravo zbog te nespecificnosti i široke diferencijalne dijagnoze teško je postaviti definitivnu dijagnozu s velikom sigurnošću. Unatoč tome, izrazito je važno postaviti dijagnozu što je prije moguće jer je najveća opasnost, koja može biti i smrtonosna, kod opisanih hitnih stanja razvoj respiratorne insuficijencije. Kako bi se spriječio takav ishod potrebno je promptno reagirati i adekvatnom terapijom zbrinuti bolesnike. Odnosno, pravodobna kontrolirana potporna oksigenoterapija kod svih stanja budući da se ona često prezentiraju hipoksemijom, zatim inhalacijska terapija bronhodilatatorima i kortikosteroidima u slučaju egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti ili astme, pravovremeno započeta antikoagulantna ili antitrombolitička terapija u slučaju plućne embolije te drenaža nakupine slobodne tekućine/zraka kod pleuralnog izljeva/pneumotoraksa spašavaju živote bolesnika.

## 8. LITERATURA

1. Woodhead M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. 2005 Dec 1;26(6):1138–80.
2. White AJ. Chronic obstructive pulmonary disease \* 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003 Jan 1;58(1):73–80.
3. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, et al. Pulmonary Arterial Enlargement and Acute Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine*. 2012 Sep 6;367(10):913–21.
4. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPD Gene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):274–82.
5. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018 May;Volume 13:1507–14.
6. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Saeedi Moghaddam S, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2019 Jan 1;25(1):47–57.
7. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*. 2005 Nov;366(9500):1875–81.
8. Imperial College London. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage. BOLD. 2021 Oct;
9. SEEMUNGAL TAR, DONALDSON GC, PAUL EA, BESTALL JC, JEFFRIES DJ, WEDZICHA JA. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998 May;157(5):1418–22.
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2010 Sep 16;363(12):1128–38.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Inc. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2022;113–30.
12. Donaldson GC, Müllerova H, Locantore N, Hurst JR, Calverley PM, Vestbo J, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respiratory Research*. 2013;14(1):79.
13. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *European Respiratory Journal*. 2011 Mar 1;37(3):508–15.
14. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *European Respiratory Journal*. 2013 Oct;42(4):946–55.
15. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of Mortality in Hospitalized Adults with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2013 Apr;10(2):81–9.
16. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine*. 2016 Jul;95(28):e4225.
17. Gunen H. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2005 Aug 1;26(2):234–41.
18. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest*. 2016 Apr;149(4):905–15.
19. Kranjčević K OJKTMJ. Smjernice za opstruktivne plućne bolesti. *Medix* 2019. 2019;138–42.
20. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of Pulmonary Embolism in Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2009 Mar;135(3):786–93.
21. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacıevliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. 2010 Jun 1;35(6):1243–8.
22. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Aug 29;2016(8).



23. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Aug 20;2019(3).
24. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115>. 2021 Oct;
25. Celli BR, MacNee W, Agusti 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. *European Respiratory Journal*. 2004 Jun;23(6):932–46.
26. 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*. 2013 Jun 5;309(21):2223.
27. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, Sørensen R, Rasmussen CM, Jensen CB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019 Mar 30;6(1):e000407.
28. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, Louis R, Rakic J, Boeck L, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta_2$ -Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018 May;197(9):1136–46.
29. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HAM, van den Berg JWK. Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1741–7.
30. ANTHONISEN NR. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*. 1987 Feb 1;106(2):196.
31. Woodhead M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. 2005 Dec 1;26(6):1138–80.
32. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Ram FS, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.

33. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jul 11;381(2):111–20.
34. Daubin C, Valette X, Thiollière F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Medicine*. 2018 Apr 16;44(4):428–37.
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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001 Dec;18(6):503–12.
36. Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, Carratalá JM, Gutiérrez RM, Masclans JR. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Critical Care*. 2016 Dec 28;20(1):109.
37. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax*. 2016 Aug;71(8):759–61.
38. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 May;195(9):1207–15.
39. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, Shiraki A, Kitajima T, Kadowaki T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Apr;15(4):432–9.
40. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, Budweiser S, Randerath W, Triché D, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019 Jul;Volume 14:1411–21.
41. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, Murabito P, Astuto M, Navalesi P, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2019 Nov 7;14(4):247–60.

42. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud K v, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Jul 13;2017(7).
43. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*. 1995 Sep 28;333(13):817–22.
44. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, et al. Outcomes of Noninvasive Ventilation for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States, 1998–2008. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012 Jan 15;185(2):152–9.
45. Clinical Indications for Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD, and Nocturnal Hypoventilation—A Consensus Conference Report. *Chest*. 1999 Aug;116(2):521–34.
46. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SEJ, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *The Lancet*. 1993 Jun;341(8860):1555–7.
47. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995 Jun;151(6):1799–806.
48. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2000 Jun;355(9219):1931–5.
49. Sellares J, Ferrer M, Anton A, Loureiro H, Bencosme C, Alonso R, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2017 Jul 5;50(1):1601448.
50. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest*. 2015 Aug;148(2):375–81.

51. Oga T, Tsukino, Hajiro, Ikeda, Nishimura. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2011 Oct;521.
52. Haruna A, Muro S, Nakano Y, Ohara T, Hoshino Y, Ogawa E, et al. CT Scan Findings of Emphysema Predict Mortality in COPD. *Chest*. 2010 Sep;138(3):635–40.
53. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic Value of Bronchiectasis in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013 Apr 15;187(8):823–31.
54. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009 Jul;180(1):59–99.
55. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996 Oct;154(4):889–93.
56. Barnes PJ, Szefler SJ, Reddel HK, Chipps BE. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Nov;144(5):1180–6.
57. KILLIAN KJ, WATSON R, OTIS J, ST. AMAND TA, O'BYRNE PM. Symptom Perception during Acute Bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000 Aug;162(2):490–6.
58. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The Risk of Hospitalization and Near-Fatal and Fatal Asthma in Relation to the Perception of Dyspnea. *Chest*. 2002 Feb;121(2):329–33.
59. Biserka Bergman Marković IDLMK i suradnici. Smjernice u praksi obiteljskog liječnika. Mišak Aleksandra dr. med., editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2020. 128–142 p.
60. Gibson PG. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004 Feb 1;59(2):94–9.

61. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2000 Aug 3;343(5):332–6.
62. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma. *JAMA*. 2018 Apr 10;319(14):1485.
63. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Apr 30;
64. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 Dec 16;2013(12).
65. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013 Mar;1(1):23–31.
66. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide–formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2013 Mar;1(1):32–42.
67. O’Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 17;378(20):1865–76.
68. Bateman ED, Reddel HK, O’Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide–Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2018 May 17;378(20):1877–87.
69. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, Nikel T, Campbell S, Rowe BH. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Jan 11;2017(1).

70. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, Graudins A, Babl FE, Lunny C. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Aug 5;
71. Correction. *Thorax*. 2010 Dec 1;65(12):1118–1118.
72. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta<sub>2</sub>-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Dec 12;
73. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo Jr CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000 Jan 24;
74. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *Western Journal of Medicine*. 2000 Feb 1;172(2):96-a-96.
75. Gallegos-Solórzano MC, Pérez-Padilla R, Hernández-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2010 Oct;23(5):432–7.
76. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Jun 25;2018(6).
77. Reddel HK. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *European Respiratory Journal*. 2006 Jul 1;28(1):182–99.
78. Pollack JC v. A Prospective Multicenter Study of Patient Factors Associated With Hospital Admission From the Emergency Department Among Children With Acute Asthma. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002 Sep 1;156(9):934.
79. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, Stenstrom R, Mackey D, Stiell IG, et al. Admissions to Canadian Hospitals for Acute Asthma: A Prospective, Multicentre Study. *Canadian Respiratory Journal*. 2010;17(1):25–30.
80. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, Pollack C v, Woodruff PG, Clark S, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *The American Journal of Medicine*. 2002 Oct;113(5):371–8.
81. Ivan Domjanov, Sven Seiwert, Stanko Jukić, Marin Nola. *Patologija, peto preuređeno i dopunjeno izdanje*. 2018;886.

82. Vladimir Gašparović i suradnici. HITNA MEDICINA, 2., dopunjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 62–64 p.
83. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):3911–7.
84. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Archives of Internal Medicine*. 2006 Feb 27;166(4):458.
85. Blanco-Molina Á, Rota L, Micco P di, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Nov 22;103(02):306–11.
86. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009 Mar;101(3):478–82.
87. van HYLCKAMA VLIEG A, MIDDELDORP S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011 Feb;9(2):257–66.
88. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23\_suppl\_1).
89. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American Journal of Cardiology*. 1971 Sep;28(3):288–94.
90. Konstantinides S v, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020 Jan 21;41(4):543–603.
91. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016 Sep;29(9):907–13.

92. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jun;354(22):2317–27.
93. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman M v. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014 Mar;12(3):320–8.
94. Carrier M. Systematic Review: Case-Fatality Rates of Recurrent Venous Thromboembolism and Major Bleeding Events Among Patients Treated for Venous Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*. 2010 May 4;152(9):578.
95. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The Risk for Fatal Pulmonary Embolism after Discontinuing Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine*. 2007 Dec 4;147(11):766.
96. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults—Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2019 May 24;
97. Marcondes BF, Vargas F, Paschoal FH, Cartaxo AM, Teixeira LR, Genofre EH, et al. Sleep in patients with large pleural effusion: impact of thoracentesis. *Sleep and Breathing*. 2012 Jun 15;16(2):483–9.
98. Brogi E, Gargani L, Bignami E, Barbariol F, Marra A, Forfori F, et al. Thoracic ultrasound for pleural effusion in the intensive care unit: a narrative review from diagnosis to treatment. *Critical Care*. 2017 Dec 28;21(1):325.
99. Hooper C, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010 Aug 1;65(Suppl 2):ii4–17.
100. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural Fluid pH as a Predictor of Survival for Patients With Malignant Pleural Effusions. *Chest*. 2000 Jan;117(1):79–86.
101. Ewig S, Höffken G, Kern W, Rohde G, Flick H, Krause R, et al. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und Prävention – Update 2016. *Pneumologie*. 2016 Feb 29;70(03):151–200.
102. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3.000 toracocentesis consecutivas. *Archivos de Bronconeumología*. 2014 May;50(5):161–5.



103. Rampini SK, Bloemberg G v., Keller PM, Büchler AC, Dollenmaier G, Speck RF, et al. Broad-Range 16S rRNA Gene Polymerase Chain Reaction for Diagnosis of Culture-Negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 Dec 15;53(12):1245–51.
104. Insa R, Marín M, Martín A, Martín-Rabadán P, Alcalá L, Cercenado E, et al. Systematic Use of Universal 16S rRNA Gene Polymerase Chain Reaction (PCR) and Sequencing for Processing Pleural Effusions Improves Conventional Culture Techniques. *Medicine*. 2012 Mar;91(2):103–10.
105. LIGHT RW. Pleural Effusions: The Diagnostic Separation of Transudates and Exudates. *Annals of Internal Medicine*. 1972 Oct 1;77(4):507.
106. Vladimir Gašparović i suradnici. HITNA MEDICINA, 2., dopunjeno i obnovljeno izdanje. Zagreb: Medicinska nakada; 2019. 68–93 p.
107. Schnell J, Beer M, Eggeling S, Gesierich W, Gottlieb J, Herth F, et al. Management of Spontaneous Pneumothorax and Postinterventional Pneumothorax: German S3-Guideline. *Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. 2018 Sep 24;143(S 01):S12–43.
108. Menendez R. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004 Nov 1;59(11):960–5.
109. Porcel JM. Distinguishing complicated from uncomplicated parapneumonic effusions. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2015 Jul;21(4):346–51.
110. Chan Wah Hak C, Sivakumar P, Ahmed L. Safety of indwelling pleural catheter use in patients undergoing chemotherapy: a five-year retrospective evaluation. *BMC Pulmonary Medicine*. 2016 Dec 11;16(1):41.
111. Mekhaieel E, Kashyap R, Mullon JJ, Maldonado F. Infections Associated With Tunnelled Indwelling Pleural Catheters in Patients Undergoing Chemotherapy. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2013 Oct;20(4):299–303.
112. Faiz SA, Pathania P, Song J, Li L, Balachandran DD, Ost DE, et al. Indwelling Pleural Catheters for Patients with Hematologic Malignancies. A 14-Year, Single-Center Experience. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jun;14(6):976–85.

113. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, Kahan BC, Stanton AE, Haris M, et al. Outpatient Talc Administration by Indwelling Pleural Catheter for Malignant Effusion. *New England Journal of Medicine*. 2018 Apr 5;378(14):1313–22.
114. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, Lee P, Kwan BCH, Yap E, et al. Effect of an Indwelling Pleural Catheter vs Talc Pleurodesis on Hospitalization Days in Patients With Malignant Pleural Effusion. *JAMA*. 2017 Nov 21;318(19):1903.
115. Höfken H, Herrmann D, Ewig S, Volmerig J, Hecker E. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery of Parapneumonic Empyema – a 10-year Single-Centre Experience. *Pneumologie*. 2018 Dec 2;72(12):843–50.
116. Walker SP, Morley AJ, Staddon L, de Fonseka D, Arnold DT, Medford ARL, et al. Nonmalignant Pleural Effusions. *Chest*. 2017 May;151(5):1099–105.
117. David J Feller-Kopman M. Management of nonmalignant pleural effusions in adults. *UpToDate*. 2022 May 22;1–22.
118. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults. *Critical Care Medicine*. 2018 Jan;46(1):12–20.
119. Vaudaux P, Waldvogel FA. Gentamicin Inactivation in Purulent Exudates: Role of Cell Lysis. *Journal of Infectious Diseases*. 1980 Oct 1;142(4):586–93.
120. Charlie Strange M. Management and prognosis of parapneumonic pleural effusion and empyema in adults. *UpToDate*. 2019 Jul 19;1–28.
121. Ost DE, Niu J, Zhao H, Grosu HB, Giordano SH. Quality Gaps and Comparative Effectiveness of Management Strategies for Recurrent Malignant Pleural Effusions. *Chest*. 2018 Feb;153(2):438–52.
122. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018 Oct;198(7):839–49.
123. John E Heffner M. Management of malignant pleural effusions. *UpToDate*. 2022 Feb 15;1–30.
124. YC Gary Lee MbcP. Treatment of primary spontaneous pneumothorax in adults. *UpToDate*. 2022 Jun 14;1–26.

125. Brown SGA, Ball EL, Perrin K, Asha SE, Braithwaite I, Egerton-Warburton D, et al. Conservative versus Interventional Treatment for Spontaneous Pneumothorax. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 30;382(5):405–15.
126. Vuong NL, Elshafay A, Thao LP, Abdalla AR, Mohyeldin IA, Elsabaa K, et al. Efficacy of treatments in primary spontaneous pneumothorax: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Respiratory Medicine*. 2018 Apr;137:152–66.
127. YC Gary Lee MbcP. Pneumothorax: Definitive management and prevention of recurrence. *UpToDate*. 2021 Jul 13;1–18.
128. YC Gary Lee MbcP. Treatment of secondary spontaneous pneumothorax in adults. *UpToDate*. 2022 Jun 14;1–15.

## 9. ZAHVALA

Za početak, najveće hvala mojim najdivnijim roditeljima, mami Ivanki i tati Francu, što su mi bili beskrajna podrška, vjetar u leđa i utočište u svim trenucima moga studiranja, ali i tijekom cijelog života. Zahvalna sam im što su mi omogućili bezbrižno studiranje, što su uvijek tu za mene i što zajedno sa mnom proživljavaju moje snove, bez njih ništa ne bi bilo moguće. Također, želim iznimno zahvaliti ostatku moje obitelji koja je sve proživljavala sa mnom pa tako i pisanje ovog diplomskog rada i što su uvijek vjerovali u mene.

Veliko hvala najboljoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Gomerčić Palčić, dr. med. što je uvijek bila dostupna, na uloženom trudu, svim savjetima i stručnom vodstvu kroz ovaj diplomski i što me naučila vrijednostima koje se ne mogu naučiti iz udžbenika, nadam se da ću i ja imati takav pristup bolesnicima. Pruženo znanje bit će mi sigurno od velike koristi u budućnosti.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama bez kojih mi studentsko doba ne bi ostalo u najboljem mogućem sjećanju.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.07.1997. u Puli. Završila sam opću gimnaziju u Srednjoj školi Mate Balote u Poreču s odličnim uspjehom te iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju, patofiziologiju i internu medicinu u sklopu nastave Kliničke propedeutike. Budući da sam od prve godine fakulteta volonter i aktivni član CroMSIC organizacije (Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatske), u kolovozu 2021. godine imala sam jedinstvenu priliku sudjelovanja na međunarodnoj razmjeni studenata u Španjolskoj na odjelu kardiorakalne kirurgije u trajanju od mjesec dana. Sudjelovala sam u brojnim edukacijama, radionicama i javnozdravstvenim akcijama u sklopu navedene organizacije. Tijekom studiranja nastavila sam se baviti odbojkom koju treniram od osnovnoškolskih dana igrajući u fakultetskoj sekciji s kojom sam se i natjecala. Tijekom klupskog treniranja odbojke, Odbojkaški klub Poreč, ostvarila sam brojne uspjehe na županijskoj i državnoj razini.

Aktivno se služim talijanskim, njemačkim i engleskim jezikom.