

UTICAJ PUŠENJA NA PARAMETRE PLUĆNE FUNKCIJE KOD OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Veroljub Vučić* i Lidija Ristić**

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) ima prevalencu od 6 do 14% u ukupnoj populaciji. HOBP je peti po redu uzrok smrti u svetu. Očekuje se da će do 2020. godine biti treći po redu uzrok smrtnosti. Duvanski dim, najvažniji faktor rizika za nastanak HOBP-a, predstavlja mešavinu od preko 4000 različitih komponenti, od kojih su mnoge karcinogene i iritativne. Utvrđeno je da je duvan uzrok obolevanja od oko 25 po život opasnih bolesti, ili grupa bolesti, od kojih bi se mnoge mogle prevenirati, iskoreniti ili ublažiti prestankom pušenja. Nažalost, broj pušača još uvek raste u mnogim zemljama kako onim u razvoju, tako i u razvijenim zemljama, posebno među ženama. Kada bi samo mali broj od 1,1 milijarde pušača, koliko ih danas u svetu ima, prestao da puši, dugotrajna zdravstvena i ekonomska korist bila bi ogromna. Shodno tim saznanjima, autori za cilj postavljaju ispitivanje parametara plućne funkcije kod bolesnika obolelih od HOBP zavisno od navike pušenja. Retrospektivnom randomiziranom dijagnostičkom studijom obuhvaćeno je 60 (36 m. i 24 ž.) bolesnika ambulatno lečenih u egzacerbacijama HOBP-a, podeljenih u dve grupe od po 30 bolesnika prema pušačkoj navici—30 nepušača i 30 pušača. Analizirani su spirometrijski parametri plućne funkcije (FEV_1/FVC , FEV_1 , FVC) prema GOLD kriterijumima za HOBP. Među pušačima je utvrđen statistički značajno veći broj bolesnika sa teškom HOBP, a kod pušača sa pušačkim stažom manjim od 10 godina parametri plućne funkcije su statistički značajno bolji nego kod onih koji puše više od 20 godina. Zaključuje se da pušenje kao faktor rizika za nastanak HOBP statistički značajno utiče na pogoršanje parametara plućne funkcije proporcionalno dužini pušačkog staža. Svakog obolelog od HOBP-a treba ohrabriti da prestane sa pušenjem, što značajno doprinosi stopi preživljavanja, čak i kod bolesnika sa veoma niskim vrednostima FEV_1 . *Acta Medica Mediana* 2005;44(2): 33–36.

Ključne reči: hronična opstruktivna bolest pluća, pušenje, parametri plućne funkcije

Antituberkulozni dispanzer u Kruševcu
Zdravstvena stanica, Velika Drenova*
Klinika za plućne bolesti i TBC-Knez Selo**

Kontakt: Veroljub Vučić
Zdravstvena stanica
37245 Velika Drenova,
Srbija i Crna Gora
Tel.:037/725-070

Uvod

The Global Initiative for Obstructive Lung Disease – GOLD 2001. g. dala je definiciju hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP). HOBP se definiše kao opstrukcija disajnih puteva, koja nije u potpunosti reverzibilna, već je obično progresivna i udružena sa abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na štetne čestice i gasove (1).

Prema izveštajima Nacionalnog instituta za srce, pluća i krv iz 2000. g. HOBP je četvrti po redu uzrok smrti, posle srčanih bolesti, karcinoma, i cerebrovaskularnih inzulta, jedini je sa tendencijom rasta do 2020. g, kada se smatra da će biti treći po redu uzrok smrtnosti. Naime, prema epidemiološkim istraživanjima od 1965.

do 1998. g., ovo je jedina od pobrojanih bolesti koja ima stopu rasta incidence od 163%, dok su ostale sa tendencijom smanjivanja incidence od - 43 do - 69% (1,2).

Oboleli od HOBP imaju hronični kašalj sa iskašljavanjem, različiti stepen gušenja, a definitivna dijagnoza se postavlja spirometrijskim ispitivanjem parametara plućne funkcije: Tifneau index-a (FEV_1/FVC), forsiranog vršnog protoka u prvoj sekundi (FEV_1), forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC), što predstavlja zlatni standard dijagnostike HOBP (1,2,3).

HOBP se klasifikuje od nultog stadijuma – rizika za HOBP, kada su prisutni respiratorni simptomi i pušenje kao faktor rizika za nastanak HOBP, a spirometrijski nalaz je uredan, preko I stadijuma – laka HOBP – sa vrednostima $FEV_1/FVC < 70\%$; $FEV_1 = 80\%$ od predviđenih vrednosti, sa ili bez simptoma (kašalj, iskašljavanje), II stadijuma – srednje teška HOBP – $FEV_1/FVC < 70\%$; FEV_1 od 80% do 50%, III stadijuma – teška HOBP – $FEV_1/FVC < 70\%$; FEV_1 od 50% do 30%, sa ili bez hroničnih simptoma i IV stadijuma – veoma teška HOBP- $FEV_1/FVC < 70\%$; FEV_1 manji od 30% predviđenih vrednosti, sa ili bez postojanja parcijalne respiracijske insuficijencije sa hipoksemijom bez hiperkapnije (1).

Danas su jasno definisani faktori rizika za nastanak HOBP kao što su životno doba, pol, bronhijalna hiperreaktivnost, alergije i genetska predispozicija, kao i faktori za progresiju HOBP od kojih je najvažnija navika pušenja, kao i izloženost štetnim alergenima u životnoj i radnoj sredini (2). Mnogobrojna istraživanja pokazuju da 75–80% pušača koji boluju od HOBP žele da prestanu sa pušenjem (4), dok je 25% njih 3–4 puta u petogodišnjem periodu lečenja bezuspešno pokušavalo da prestane sa pušenjem (4,5). The Lung Health Study – prospektivna randomizirana studija iz 2001. g., sprovedena na 5887 bolesnika obolelih od HOBP pokazala je da je prestanak pušenja doveo do signifikantnog efekta na smanjenje vrednosti FEV₁ (6,7). U petogodišnjem periodu oboleli od HOBP-a koji su prestali da puše, smanjili su FEV₁ manje od 300 ml, što je signifikantno ($p < 0,001$) bolje za njihovu prognozu, u odnosu na one obolele od HOBP koji su nastavili da puše, i kojima se za isti period FEV₁ smanjio za više od 650 ml (8).

Cilj rada

Autori su u retrospektivnoj randomiziranoj dijagnostičkoj studiji za cilj postavili analizu parametara plućne funkcije (FEV₁/FVC, FEV₁, FVC), kod bolesnika ambulantno lečenih od egzacerbacije HOBP, u odnosu na naviku pušenja i dužinu pušačkog staža.

Materijal i metode

Retrospektivnim istraživanjem je obuhvaćeno 60 randomiziranih ispitanika (36 muškaraca i 24 žene), ambulantno lečenih od HOBP, u periodu od 2002. do 2004. g., u ATD-u Kruševac. Ispitanici su podeljeni u 2 grupe od 30 bolesnika prema pušačkoj navici, tako da grupu I čini 30 nepušača, a grupu II 30 pušača obolelih od HOBP. Iz ispitivanja su isključeni svi bolesnici koji su imali pridruženu srčanu slabost, bronhiektazije i rekurentne pneumonije ili su imali posttuberkulozni opstruktivni sindrom. Statistički su obrađeni demografski podaci (starosna dob, pol, dužina pušačkog staža, dužina trajanja bolesti). Svim ispitanicima su

metodom spirometrije određeni parametri plućne funkcije: FEV₁/FVC, FEV₁ i FVC na aparatu firme Jeger. Dobijeni parametri analizirani su prema GOLD kriterijumima i metodama deksriptivne statistike.

Rezultati

Analizom demografskih parametara dobijeni su sledeći rezultati :

U grupi I sa 30 pušača bilo je 23 muškaraca i 7 žena, prosečne starosti $67 \pm 4,3$ godine, dok je u grupi II od 30 nepušača bilo 13 muškaraca i 17 žena, prosečne starosti $61 \pm 6,9$ godina. Prosečna dužina trajanja kašlja, iskašljavanja i dispneje uz poremećene parametre plućne funkcije u grupi I iznosila je 7,8 g, a u grupi II 6,7 godina.

Utvrđena je statistički značajno ($p < 0,05$) veća zastupljenost muškaraca u grupi bolesnika obolelih od HOBP sa pušačkom navikom, u odnosu na žene. U grupi II – nepušača obolelih od HOBP-a bile su statistički značajnije ($p < 0,001$) zastupljenije žene. Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnoj starosti grupe ispitanika (T-test $-0,762$ $p=450$ $p>0,005$), kao ni u dužini trajanja simptoma HOBP (T test $-1,34$ $p=0,183$, $p > 0,05$).

U grupi I sa 30 pušača lečenih od HOBP bilo je 2 bolesnika sa lakim stepenom HOBP-a prema kriterijumima GOLD-a, 11 sa srednje teškim i 17 bolesnika sa teškim stepenom HOBP. U grupi II sa 30 nepušača bilo je 14 sa lakim stepenom HOBP, 9 sa srednje teškim i 7 bolesnika sa teškim stepenom. Kod naših ispitanika nije utvrđena veoma teška HOBP prema kriterijumima GOLD-a.

Kod pušača je utvrđen statistički značajno veći ($p < 0,01$) broj bolesnika sa teškim stepenom HOBP u odnosu na nepušače, dok je kod nepušača utvrđen statistički značajno veći ($P<0,001$) broj bolesnika sa lakim stepenom HOBP u odnosu na nepušače (Tabela 1).

Statističkom analizom utvrđeno je da su pušači ambulantno tretirani u egzacerbacijama HOBP-a imali statistički značajno ($p < 0,01$) manje vrednosti svih relevantnih parametara plućne funkcije (FEV₁/FVC, FEV₁ FVC) (Tabela 2).

Tabela 1. Prikaz stepena težine HOBP u grupama ispitanika prema pušačkoj navici

Navike pušenja	Lak	Srednji	Težak
Pušači	2	11	17
Nepušači	14	9	7
	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p < 0,01$

Tabela 2. Prikaz parametara plućne funkcije pušača i nepušača

	Nepušači	Pušači	p
FEV ₁ /FVC	66,9%	50,3%	$p < 0,01$
FEV ₁	61,6%	47,8%	$p < 0,01$
FVC	74,2%	54,4%	$p < 0,01$

Grupa ispitanika pušača sa HOBP je tako randomizirana da se broj bolesnika sa pušačkim stažom manjim od 10 godina, od 10 do 20 godina i pušačkim stažom dužim od 20 godina statistički značajno ne razlikuje. Utvrđena je statistički značajno veća vrednost FEV_1/FVC kod pušača sa pušačkim stažom manjim od 10 godina, u odnosu na one koji puše od 10 do 20 godina i duže od 20 godina ($p < 0,001$). Takođe je utvrđena statistički značajno veća vrednost FEV_1 i FVC kod bolesnika sa pušačkim stažom manjim od 10 godina u odnosu na bolesnike koji puše duže od 20 godina (Tabela 3).

U našem istraživanju su ispitanici bili slične prosečne starosti, što je doprinelo boljem sagledavanju efekta pušenja na parametre plućne funkcije, jer su i godine života jedan od endogenih faktora rizika za nastanak HOBP. Kod ispitanika Grupe I – pušača obolelih od HOBP, žene su bile značajno manje zastupljene, nasuprot Grupi II - nepušači oboleli od HOBP-a, gde dominiraju žene. Mnoge studije dokazuju da žene, ukoliko obole od HOBP-a, češće od muškaraca prestaju da puše (2,4,5,6).

Kod naših ispitanika bila je slična prosečna dužina lečenja od HOBP-a. Istraživanje je pokazalo da

Tabela 3. Prikaz parametara plućne funkcije pušača zavisno od dužine pušačkog staža

Vrednosti	Do 10 g.	10-20 g.	>20 g.
FEV_1/FVC	9 / 59,7	11 / 46,4	10 / 44,2
FEV_1	9 / 57,1	11 / 46,6	10 / 39,7
FVC	9 / 60,9	11 / 54,1	10 / 48,2

Diskusija

Duvanski dim je mešavina od preko 4000 različitih komponenti od kojih su mnoge karcinogene i iritativne. Odavno je poznata činjenica da je pušenje glavni i najvažniji faktor rizika za nastanak i progresiju HOBP-a. Dokazano je da pušenje direktno oštećuje građu bronhijalne sluznice, smanjuje reparativne procese i dovodi do imunosupresije. Eksperimentalna istraživanja, i *in vitro* i *in vivo*, dokazala su da nikotin iz duvanskog dima utiče na anergiju T-limfocita, kao i na smanjenu produkciju imunoglobulina od strane B-limfocita (9). Takođe je dokazano da pušenje cigareta sa većom koncentracijom nikotina i katrana ima veće imunosupresivno delovanje. Po jednoj teoriji, nikotin iz duvanskog dima, kao klasičan simpatiko-adrenergičan stimulans, deluje na hipotalamno-hipofizno-adrenalnu osovinu, u krajnjem efektu dovodeći do povećane sekrecije glikokortikoida iz nadbubrežne žlezde što dovodi do supresije imunološkog sistema. Po drugoj teoriji, nikotin dovodi do izmene odnosa Th 1 i Th 2 limfocita (10). Leukociti pušača imaju sposobnost produkcije visoke koncentracije interleukina 4 (IL4) koji stimuliše sintezu IgE i inhibiciju Th 1 ćelija. Takođe se zna da pušenje smanjuje stepen fagocitoze alveolarnih makrofaga. Pobjronjani efekti pušenja, pored toga što su glavni faktor nastanka HOBP-a, u stvari su i najvažniji faktori za brzu evoluciju i progresiju HOBP-a.

Najnovija epidemiološka istraživanja pokazuju da danas u svetu ima oko 1,1 milijarde pušača sa stalnom tendencijom rasta, pre svega, u zemljama u razvoju i među ženama, pa se 2025. g. očekuje da će biti 1,6 milijardi pušača (11). Kod pušača postoji 3–5 puta veća sklonost ka obolevanju od HOBP-a u odnosu na nepušače (12).

se prema vrednostima parametara plućne funkcije u grupi nepušača nalazi znatno veći broj bolesnika sa lakim stepenom HOBP-a. Iz toga se može zaključiti da nepušači ranije obraćaju pažnju na kašalj sa iskašljavanjem i različit stepen dispneje, te se ranije obraćaju lekarima, dok pušači, kojih u našoj grupi ispitanika ima najviše sa teškim stepenom HOBP-a, često suviše dugo zanemaruju svoje tegobe i kasnije dolaze na preglede i lečenje. Slični podaci se sreću i u literaturi (12). Bolesnici su za ovu studiju randomizirani tako da u broju ispitanika – pušača ne bude statistički značajne razlike zavisno od dužine pušačkog staža sa ciljem da bi se adekvatnije sagledali parametri plućne funkcije. Naši rezultati pokazuju da dužina pušačkog staža dovodi do značajnog smanjivanja parametara plućne funkcije, pri čemu su parametri kod bolesnika sa pušačkim stažom do 10 godina značajno bolji u odnosu na one koji puše duže od 20 godina, što se slaže sa rezultatima sličnih istraživanja (8,11).

U Srbiji je prema istraživanjima među odraslim stanovništvom skoro svaki drugi muškarac (48%) i svaka četvrta žena (24,6%) pušač, pri čemu postoji tendencija porasta pušača među mladim starosnim grupama, a po broju pušača Srbija se nalazi na trećem mestu u Evropi (13).

Zaključak

Pušenje kao faktor rizika predstavlja značajan činilac u stepenu težine pogoršanja parametara plućne funkcije (FEV_1/FVC , FEV_1 FVC).

Dužina pušačkog staža značajno utiče na opadanje parametara plućne funkcije.

Prestanak pušenja može biti od značaja za sporišu evoluciju i progresiju HOBP-a.

Literatura

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
2. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest*, 2000; 117: Suppl. 2, 1S–4S.
3. Weiss ST, DeMeo DL, Postma DS. COPD: problems in diagnosis and measurement. *Eur Respir J* 2003; 21;Suppl. 41; 4S–12S.
4. Loverdige B, West P, Kryger Mh, Anthohisen Hr. Alteration of breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:930–4.
5. Burrows B, Knudson RJ, Cline Mg, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:195-205.
6. Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest*, 2000 117:Suppl. 2, 10S–14S.
7. Aouthousen NR, Connet JE, Kiley JP. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. *JAMA* 1994; 272:1497–505.
8. Tashhkin DP, Kanner R, Bailey W. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo controlled, randomized trial. *Lancet* 2001; 367:1571–5.
9. Geng Y, Savage SM, Razani-Bouroujerdi S. Effects of nicotine on the immune response. II chronic nicotine treatment induced T cell anergy. *J Immunol* 1996;156 (7):2384–90.
10. Sopori M, Kozak W. Effects of cigarette on the immune system. *J Neuroimmunol* 1998; 83 (1–2):148–56.
11. Chrer Y. Genetic epidemiology of pulmonary function. *Thorax* 1999; 54:818–24.
12. Mc Crory DC, Brown CG, Gelfoud SE, Bach PB. Management of acute exacerbation of COPD *Chest*, 2002;119:1190-209.
13. Pavlović-Popović Z, Krivokapić M, Pupovac V. Smear positive pulmonary tuberculosis in smokers and non-smokers : radiological evaluation. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl 38):522–5.

THE INFLUENCE OF SMOKING ON THE LUNG FUNCTION PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Veroljub Vucic and Lidija Ristic

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has the prevalence of 6–14% in the whole population. COPD is the fourth most common cause of death worldwide. It is expected to become the third most common cause by the year 2020. Tobacco smoke, the most important environmental risk factor for the development of COPD, is a mixture of more than 4000 different compounds, many of which are carcinogenic or irritative. Tobacco has been shown to cause about twenty five life-threatening diseases or groups of diseases, many of which can be prevented, delayed or mitigated by smoking cessation. Unfortunately, the number of smokers is still increasing in many developing and developed countries, especially among females. If only small portion of today's 1,1 billion smokers were able to stop smoking, long-term health and economic benefits would be immense. According to this data, the authors set the goal to investigate the parameters of lung function in patients with COPD, who are smokers and non-smokers. The retrospective randomized diagnostic study enrolled 60 patients (36 m. and 24 f.) treated ambulatory during exacerbations of COPD, being divided in two groups – 30 smokers and 30 non-smokers. The resulting spirometric parameters of lung function (FEV₁/FVC, FEV₁, FVC), according to GOLD criteria, were analyzed. Smokers with COPD have statistically significant decline of the parameters than non-smokers with COPD. Smokers who smoke less than 10 years have significantly better FEV₁/FVC, FEV₁ and FVC than smokers who smoke for more than 20 years. It may be concluded that smoking as a risk factor significantly influences the impairment of the lung function parameters, proportionally to the duration of smoking history compared to non-smokers. Patients with COPD should be encouraged to stop smoking, which significantly increases the survival rate, even in patients with very low value of FEV₁. *Acta Medica Medianae* 2005;44(2): 33–36.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, smoking, lung function parameters