

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci
AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE- podružnica Rijeka
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U RIJECI
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – podružnica Rijeka

22. simpozij
RESPIRACIJSKA MEDICINA



15. ožujka 2018.
u 11,00 sati

Sveučilišni kampus, Sveučilišni Odjeli, Dvorana O-030,
Radmile Matejčić 2, Rijeka

Informacije

Željana Mikovčić, Zavod za biomedicinske znanosti u Rijeci,
Radmile Matejčić 2, Rijeka; tel. 051 584 826, e-pošta: rimed@hazu.hr

Registracija sudionika: 10,30 – 11,00

Ulaz je slobodan, a sudionici koji žele potvrđnicu HLK o sudjelovanju trebaju se registrirati.

Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se prema Pravilniku Hrvatske liječničke komore.

Parkiranje je besplatno i osigurano u garaži Studentskog centra Rijeka, Radmile Matejčić 5.

P R O G R A M
OTVORENJE (11,00 – 11,15)

Uvodno slovo

Akademik Daniel Rukavina, voditelj Zavoda za biomedicinske znanosti u Rijeci, Rijeka

Riječ organizatora

Izv. prof. dr. sc. Ljiljana Bulat - Kardum, KBC Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Pozdravi uzvanika

Prof. dr. sc. Davor Štimac, ravnatelj Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, Rijeka

Prof. dr. sc. Tomislav Rukavina, dekan Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

11,15 – 12,15 h

I. UVODNA PREDAVANJA

Predsjedaju: Miroslav Samaržija i Ljiljana Bulat – Kardum

Akademik Miroslav Samaržija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb, Zagreb

Transplantacija pluća

Prof. dr. sc. Zlatko Dembić, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Oslu, Oslo, Norveška
Genomika i epigenomika u istraživanju raka: doprinos u dijagnostici, prognostici i terapiji

Stanka za kavu: 12:15 - 12:45

12,45 – 14,50 h

II. NOVIJA DOSTIGNUĆA U RESPIRACIJSKOJ MEDICINI

Predsjedaju: Zlatko Dembić i Dubravka Matanić Lender

Doc. dr. sc. Sanja Pleština, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb, Zagreb,
Karcinom pluća

Izv. prof. dr. sc. Dubravka Matanić Lender, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Dugodjelujući bronhodilatatori u kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (KOPB): gdje smo i gdje idemo?

Izv. prof. dr. sc. Ljiljana Bulat - Kardum, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka

Biološka terapija astme - sljedeći korak prema personaliziranom liječenju

Hrvoje Puretić, dr. med., primarius, Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb, Zagreb

Opstruktivna apneja u spavanju

Dr. sc. Igor Barković, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka, Rijeka
Dugotrajna neinvazivna mehanička ventilacija

Znanstveni odbor

Daniel Rukavina, predsjednik

Miroslav Samaržija, Ljiljana Bulat -
Kardum

Organizacijski odbor

Ljiljana Bulat-Kardum, predsjednica

Dubravka Matanić Lender, Igor
Barković
Luka Zaputović, Srđan Novak

Transplantacija pluća

Miroslav Samaržija^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

Ponukani dobrim rezultatima kirurških metoda iz kasnih 80-ih godina, poglavito rezultatima Cooper-a, Patterson-a i Reitz-a kod transplantacije pluća i srca/pluća u različitim plućnim entitetima, liječnici Klinike za plućne bolesti Jordanovac i Klinike za torakalnu kirurgiju Jordanovac već 90-ih godina počinju razmišljati o transplantaciji pluća kao metodi liječenja terminalne faze različitih plućnih bolesti. Prva transplantacija pluća učinjena je 2003. godine u Klinici za plućne bolesti Jordanovac. Daljni razvoj transplantacijske medicine odvijao se u suradnji s timom prof. Waltera Klepetka iz Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien (AKH) u Beču. Navedena suradnja sastoji se od pet različitih procedura: transplantacije pluća, transplantacije srca i pluća, transplantacije pluća s rekonstruktivnim kardiokirurškim zahvatima, plućnom endarterektomijom i balon dilatacija plućnih arterija. U vremenskom razdoblju od 2011. do kraja 2017. godine više od dvije stotine bolesnika uključeno je u navedene programe te je učinjeno ukupno 67 transplantacija (dvije transplantacije srca i pluća, tri transplantacije pluća s korekcijom srčanih grešaka, 62 bilateralne transplantacije pluća, 1 retransplantacija pluća, 9 endarterektomija i 6 balon dilatacija). Prosječno vrijeme čekanja organa je oko 6 mjeseci te je u direktnoj korelaciji s trenutnim stanjem bolesnika, a sama alokacija organa se odvija putem LAS score-a (LAS – lung allocation score). Najčešće indikacije za transplantaciju pluća su kronična opstruktivna bolest pluća, cistična fibroza, plućna arterijska hipertenzija, intersticijske bolesti pluća, nedostatak alfa-1 antitripsina te niz drugih rijetkih plućnih entiteta. Starosna dob uključenih pacijenata je od 12 do 65 godina. Tim u AKH Beč odgovoran je za kirurški zahvat i ranu postoperativnu skrb, a sve ostale postupke obavljaju liječnici Klinike za plućne bolesti Jordanovac počevši od probira pacijenata, predtransplantacijske obrade, plućne rehabilitacije te zbrinjavanje svih komplikacija nakon transplantacije uključujući i reakcije odbacivanja presatka. Uspješnost suradnje ova dva tima očituje se odličnim rezultatima preživljenja transplantiranih bolesnika, jednogodišnje preživljenje preko 82% te srednje preživljenje 71 mjesec. Od 2011. godine primijenjuje se ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) u zbrinjavanju teške respiracijske insuficijencije kao mjera premoštenja do provođenja transplantacije pluća.

Genomika i epigenomika u istraživanju raka: doprinos u dijagnostici, prognostici i terapiji

Zlatko Dembić

Faculty of Dentistry, University of Oslo, Oslo, Norway

Znanstveno proučavanje raka je pokazalo da mutacije u genima koji vode razvoju i rastu različitih vrsta tumora i njihovu transformaciju u maligne oblike možemo grupirati u deset kategorija. Svaka kategorija sadrži gene specifične za određenu staničnu funkciju ili ulogu u organizmu. Matične stanice raka, nakupljajući velik broj mutacija, progresivno evoluiraju u sve agresivniji fenotip, te naposljetku dobiju invazivni, metastatski oblik kad svih deset kategorija bude promijenjeno.

Osim mutacija, epigenetske promjene također stvaraju defekte matičnih stanica raka i to u značajnom opsegu. Buduće studije o njihovoj frekventnosti i ulozi u različitim tkivima bi trebale poboljšati naše shvaćanje patofiziologije tumora, te s time i dijagnostiku, prognostiku i moguću terapiju. Nisu sve mutacije i epigenetske promjene raka novi mogući terapijski

ciljevi, jer su većina posljedica, a ne uzrok maligne transformacije. Nakupljanje genetskih i epigenetskih promjena nastaje kad matična stanica raka postane genetski nestabilna te ubrza njihovu pojavnost. Ovakve promjene u raku nazivamo neoantigenima, a one mogu biti korisne za novije imunoterapije. Postoje mnoge metode za pronalaženje novih ciljeva za terapiju, a neke će biti prikazane tijekom predavanja.

Imunoterapije s blokatorima imunološki ključnih točaka pri imunološkom nadzoru tumora uključuju anti-CTLA-4 (ipilimumab) i anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) protutijela. Njihovo djelovanje uzrokuje aktiviranje T limfocita (specifičnih za neoantigene) koji su dotada tolerirali tumor, te time dovode do ubijanja stanica raka, pa čak i njihovih metastaza. Upotreba ovakvih imunoterapija kod imunogeničnih tumora doprinijela je dugotrajnoj remisiji i kliničkom poboljšanju kod mnogih pacijenata s različitim tipovima ponekad već i poodmaklog stadija raka. Većina sadašnjih kliničkih studija usmjerava se istraživanju poznatih imunoterapija kod rjeđih formi raka, otkrivanju novih blokatora imunološki ključnih točaka kao i njihovo testiranje u kombinacijama s različitim kemoterapijama.

Nadalje, buduće spoznaje upotrebom novijih tehnologija u praćenju pacijenata putem personalne genomike, epigenomike i proteomike ima veliki potencijal u prevenciji, dijagnostici i liječenju raka.

Karcinom pluća

Sanja Pleština

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

Karcinom pluća je najčešći zloćudni tumor u muškaraca, u žena je na trećem mjestu po pojavnosti, a od njega umire gotovo isti broj bolesnika kao od karcinoma dojke, debelog crijeva i prostate zajedno. S obzirom na činjenicu da se bolest još uvijek otkriva uglavnom u uznapredovaloj fazi petogodišnje je preživljenje vrlo rijetko. Stoga je potreba za smanjenjem broja oboljelih, ranijim otkrivanjem bolesti, primjenom učinkovitijih načina liječenja sa ciljem produljenja kvalitetnog života bolesnika i u uznapredovalom stupnju bolesti te smanjenjem stope smrtnosti izuzetno velika.

Rak pluća je izrazito heterogena bolest (ili skupina bolesti) te je napredak u liječenju pojedinih podskupina bolesnika ostvaren tek spoznajom o važnosti i potrebi patohistološke i molekularne dijagnostike specifičnih obilježja tumora te primjene personalizirane i targetirane terapije temeljene na molekularnim promjenama unutar signalnih puteva tumorskih stanica pojedinog bolesnika. Mutacije unutar gena mogu biti pokretačke za razvoj karcinoma ("driver" mutacije) i te se mutacije, odgovorne za nastanak i održavanje tumora, uglavnom nalaze unutar gena koji kodiraju sintezu signalnih proteina ključnih u proliferaciji stanice i njenom opstanku. Identifikacija aktivirajuće mutacije EGFR-a kao pokretača nastanka tumora 2004. godine, dovela je do boljeg razumijevanja učinka antitumorskih lijekova inhibitora tirozin-kinaze usmjerenih protiv EGFR-a, kojih u ovom trenutku, u kliničkoj praksi postoje tri generacije. Bolesnici čiji tumori imaju fuzijski ALK/ML4 gen mogu također očekivati značajno dulje preživljenje uz terapiju inhibitorima tirozin-kinaze u odnosu na liječenje kemoterapijom, kao i bolesnici s nekim drugim još rjeđim molekularnim promjenama u tumoru. Tek uvođenjem biološke terapije, ciljane terapije te, u posljednje vrijeme, imunoterapije usmjerene k blokadi kontrolnih točaka imunološkog odgovora u svakodnevnu kliničku praksu počinjemo razmišljati o realnosti dugogodišnjih preživljenja, čak i mogućeg izlječenja bolesnika sa proširenim karcinomom pluća. Pravo mjesto imunoterapije u liječenju bolesnika s karcinomom pluća tek ćemo spoznati, a do tada iščekujemo rezultate stotina ispitivanja različitih molekula, skupina i kombinacija nadajući se još boljim rezultatima u budućnosti.

Stoga je personificirani pristup bolesnicima danas svakodnevni klinički izazov i imperativ. Na sreću, posljednjih je 15-tak godina donijelo brojne spoznaje o obilježjima tumorskih stanica i dizajnirane su nove ciljane molekule izuzetne učinkovitosti, a brojna pretklinička i klinička istraživanja iznjedrila su i nove uspjehe u liječenju bolesnika. Za poboljšanje ishoda liječenja bolesnika s rakom pluća nužna je integracija svih naših znanja u području primarne i sekundarne prevencije, rane dijagnostike i liječenja temeljenom na rezultatima opsežnih bazičnih i kliničkih istraživanja te primjena istih u sklopu multidisciplinarnih organ-specifičnih ekspertnih timova kao i integracije suportivne terapije i palijativne skrbi u svakodnevnu kliničku praksu.

Dugodjelujući bronhodilatatori u kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (KOPB): gdje smo i kamo idemo?

Dubravka Matanić Lender^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Kronične opstruktivne bolesti pluća liječimo prema GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) smjernicama. Cilj liječenja kronične opstruktivne bolesti pluća je ublažiti simptome i spriječiti egzacerbacije čime se utječe na progresiju bolesti. Poznato je da svaka egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća dovodi do pogoršanja plućne funkcije. Glavni problem u liječenju još uvijek je činjenica da se bolest dijagnosticira prekasno, a time je i liječenje manje uspješno. Cilj liječenja kronične opstruktivne bolesti pluća je poboljšati kvalitetu života bolesnika, a to se osim farmakološkim liječenjem postiže i u prvom redu preventivnim mjerama kao što je prestanak pušenja, što najviše utječe na progresiju bolesti. Od nefarmakološkog liječenja plućna rehabilitacija i liječenje kisikom važan je segment u ublažavanju simptoma i poboljšanju kvalitete života.

Osnovno farmakološko liječenje kronične opstruktivne bolesti pluća danas je bronhodilatacija. Bronhodilatatori poboljšavaju plućne volumene što se manifestira poboljšanjem spirometrijskih nalaza (FEV₁). Dije se na kratkodjelujuće ili dugodjelujuće beta₂ agoniste (LABA) ili antagoniste muskarinskih receptora (LAMA). U kombinaciji djeluju sinergistički i dovode do bolje bronhodilatacije. Djeluju na tonus glatkih mišića u dišnim putovima, poboljšavaju ekspiratorni protok, smanjuju dinamičku hiperinflaciju u mirovanju i u naporu i poboljšavaju podnošenje napora. Metilksantini se sve rjeđe primjenjuju zbog slabije učinkovitosti i više nuspojava. Redovitom i pravilnom primjenom bronhodilatatora u kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća smanjuje se i učestalost egzacerbacija. Budući da se većina bronhodilatatora primjenjuje u obliku inhalacija, za dobro djelovanje lijekova važna je pravilna primjena inhalatora.

Biološka terapija astme - sljedeći korak prema personaliziranom liječenju

Ljiljana Bulat – Kardum^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Naše razumijevanje astme evoluiralo je tijekom vremena od jedinstvene bolesti do kompleksa fenotipova sa različitim prirodnim tijekom, patofiziologijom i odgovorom na terapiju. Terapijski pristup u većine bolesnika sa astmom bio je istovjetan, liječenje nespecifičnim lijekovima, kortikosteroidima i bronhodilatatorima. Većina bolesnika sa astmom dobro je kontrolirana antinfamatornom terapijom zasnovanom na smjernicama. Međutim, postoji

i klinički priznati udio pacijenata, njih oko 10 %, koji nemaju koristi od konvencionalnog liječenja te ne postižu kontrolu bolesti, imaju učestale egzacerbacije i veliki rizik od smrtnog ishoda. Boluju od teške astme. Ti bolesnici bili su poticaj za klinička istraživanja koja su identificirala različite patogene mehanizme u inflamatornom odgovoru bolesnika s astmom i dovela do spoznaja o astmi kao heterogenoj bolesti. Spoznaja o heterogenosti astme proizašla je iz analiza klastera bolesnika s astmom, nakon čega je slijedila potraga za kliničkim fenotipovima, identificiranje određenih biomarkera i fenotipiziranje na molekularnoj razini. Znanje o molekularnim karakteristikama određenih fenotipova astmi definiralo je endotipove astme i omogućilo razvoj ciljanog i personaliziranog pristupa liječenju. Rezultat je biološka terapija koja uključuje monoklonalna antitijela usmjerena prema specifičnim citokinima.

U terapijskom pristupu usmjerenom na molekularnu razinu, IgE je bio prvi uspješni biološki cilj što je dovelo do kreiranja anti-IgE terapije učinkovite u bolesnika sa alergijskom astmom. Radi se o humaniziranom monoklonskom protutijelu (omalizumab) koje blokira interakciju IgE sa receptorima (FcγRI) visokog afiniteta za IgE. Terapije usmjerene na standardne tip 2 citokine IL-4, IL -5 i IL -13 pokazali su dosljednu efikasnost, posebno u astmatičnih bolesnika s dokazima o prisutnosti Th 2 odnosno tipa 2 (tip2 - hi) patofiziološkog puta. Liječenje sa anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) u pažljivo odabranih pacijenata povezano je sa smanjenjem egzacerbacija astme, redukcijom doze steroida te poboljšanjem plućne funkcije. Antitijelo na IL-13 (lebrikizumab, tralokinomab) i anti-IL-4/IL-13 (dupilumab, pitakinra) terapija još je u fazi istraživanja, izgleda najučinkovitija u bolesnika s Tip 2-hi astmom, posebno u onih bolesnika s perifernom eozinofilijom i povišenim periostinom. Približno polovica bolesnika sa astmom nema dokaza o prisutnosti tipa 2 inflamacije (tip 2 lo). Unatoč tome, još uvijek nema uspješnih rezultata u identificiranju ciljne terapije za te pacijente. Stoga, potrebna su daljnja istraživanja u dijela bolesnika sa tip 2 fenotipom, a bez pozitivnog odgovora na biološku terapiju kao i identifikacija biomarkera za pacijente bez jasnog tipa 2 inflamatornog fenotipa (tip 2- lo) kako bi se identificirali dodatni klinički i molekularni fenotipovi, potvrdili prediktivni biomarkeri i identificirala nova područja za razvoj novih učinkovitih bioloških lijekova.

Opstruktivna apneja u spavanju

Hrvoje Puretić

Klinika za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) najčešći je i najznačajniji poremećaj disanja u spavanju te predstavlja velik zdravstveni i socijalno - ekonomski problem. Povezana je s brojnim kroničnim stanjima i bolestima poput respiracijskih, kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih, metaboličkih i gastrointestinalnih, a često ostaje neprepoznata.

Opstruktivnu apneju u spavanju karakteriziraju ponavljajuće epizode prestanka disanja tijekom spavanja uslijed potpunog (apneja) ili djelomičnog (hipopneja) kolapsa gornjih dišnih puteva koje osim disanja, remete i strukturu spavanja te posljedično smanjuju dnevnu učinkovitost: na poslu i/ili za volanom.

Prema velikim epidemiološkim studijama svaka je četvrta osoba pod rizikom nastanka opstruktivne apneja u spavanju. Prevalencija se u simptomatskih muškaraca procjenjuje na 6-9% dok je u simptomatskih žena dvostruko manja, a osim spola ovisi o pretilosti, dobi, rasi, manjku tjelesne aktivnosti, štetnim navikama. Kliničkom slikom dominiraju glasno i učestalo hrkanje, osvjedočeni prestanci disanja u spavanju, nagla buđenja sa osjećajem gušenja te prekomjerna dnevna pospanost. Značaj opstruktivne apneje u spavanju je u povezanosti s komorbiditetima. Smatra se da oko polovica osoba sa opstruktivnom apnejom u spavanju

boluje od hipertenzije, dok se u oko 30% hipertoničara može ustanoviti opstruktivna apneja u spavanju (još češće kod terapijski rezistentne hipertenzije) i ta je povezanost naglašena u Europskim smjernicama za liječenje hipertenzije iz 2013. godine. Ustanovljeno je i da oko 50% bolesnika s koronarnom bolešću boluje od opstruktivne apneje u spavanju koja, pak, dovodi do napredovanja već postojeće aterosklerotske bolesti. U osoba sa opstruktivnom apnejom u spavanju učestaliji su i noćni poremećaji ritma srca koji mogu biti životno ugrožavajući. Ova bolest je i najčešći poremećaj disanja u spavanju u bolesnika sa akutnim moždanim udarom. Također je dugo poznat utjecaj apneje u spavanju na učestalost prometnih nesreća što je dovelo do uključivanja postupaka dijagnosticiranja i liječenja bolesti u revidiranu Europsku direktivu za vozače iz 2014. godine. Za postavljanje dijagnoze početno se upotrebljavaju testovi probira (upitnici) kojima se pronalaze osobe pogodne za diferentnu obradu - zlatni standard: cjelonoćnu polisomnografiju pod kontinuiranim video nadzorom u specijaliziranom laboratoriju. Obradom se putem računala prate važne fiziološke funkcije tijekom spavanja i određuju parametri kojima se postavlja konačna dijagnoza i klasificira težina bolesti. S obzirom na troškove, zahtjevnost i često nedostupnost takve obrade, sve se više primjenjuju poligrafska snimanja, i to u vanbolničkim uvjetima - primjerenija za nekompleksne bolesnike.

Liječenje se, osim općih higijensko-dijetetskih i drugih mjera, zasniva na primjeni uređaja s kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka (CPAP) koji, sprječavanjem kolapsa gornjih dišnih putova, normalizira disanje i spavanje te posljedično i dnevnu učinkovitost. Korištenje CPAP-a i uspješnost liječenja provjeravaju se redovitim ambulantnim kontrolama, a također ambulantno se probiru novi potencijalni kandidati za polisomnografsku obradu. Nužno je u Hrvatskoj razvijati javnu svijest kroz edukacije, medije i tribine o tom važnom, a još uvijek podcijenjenom, poremećaju da bismo mogli umanjiti njegove značajne zdravstvene posljedice: učestale hospitalizacije, hospitalne i perioperacijske komplikacije, psihičke posljedice, prometne nesreće i ozljede na radu. Liječenje može biti uspješno, no zahtijeva individualan i multidisciplinarni pristup bolesniku.

Dugotrajna neinvazivna mehanička ventilacija

Igor Barković^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Rijeka

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

U ovom predavanju iznijet ćemo naše četverogodišnje iskustvo u uporabi neinvazivne mehaničke ventilacije (NIMV) u kućnim uvjetima. Tretirali smo 35 bolesnika sa amiotrofičnom lateralnom sklereozom, sindromom hipoventilacije kod pretilih, Duchenneovom mišićnom distrofijom, kifoskoliozom, multiplom sklerozom, Pompeovom bolesti, postpolio sekvelama i cerebralnom paralizom. Dokazano je da neinvazivna mehanička ventilacija smanjuje rizik od smrti i potrebu za hospitalizacijama. Dugotrajna neinvazivna mehanička ventilacija trebala bi se prvenstveno provoditi u kućnim uvjetima jer se tako značajno poboljšava kvaliteta života, integracija u društvo i smanjuju troškovi liječenja. Napredak u intenzivnom liječenju i respiracijskoj rehabilitaciji doveli su do preživljavanja brojnih bolesnika u akutnoj respiracijskoj dekompenzaciji koji postaju kandidati za dugotrajnu neinvazivnu mehaničku ventilaciju.

Neinvazivna mehanička ventilacija se sve više koristi i kao prva terapijska opcija kod bolesnika sa kroničnom hipoventilacijom kako bi se pravovremeno osigurala ventilacijska potpora i spriječilo otkrivanje tek u fazi respiracijske dekompenzacije. Sve navedeno upućuje da će broj bolesnika na dugotrajnoj neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji značajno rasti.