

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST:

Trbojević, Nataša

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:947085>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nataša Trbojević

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST: NOVI TERAPIJSKI PRISTUP

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Nataša Trbojević

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST: NOVI TERAPIJSKI PRISTUP

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: doc.dr.sc. LJiljana Bulat-Kardum, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži _____ stranica, _____ slika, _____ tablica, _____ literaturnih navoda

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Ljiljani Bulat-Kardum na posvećenom vremenu i znanstvenim i stručnim savjetima koji su mi pomogli u izradi diplomskog rada. Veliko hvala i svim djelatnicima Medicinskog fakulteta u Rijeci koji su mi prenijeli znanje o medicini, ali o životu. Zahvaljujem se svojoj obitelji koja me je uvijek podržavala, bila uz mene i omogućila mi školovanje. Zahvaljujem i svojim prijateljima zbog kojih studentske dane smatram najboljim razdobljem života.

SADRŽAJ :

1.UVOD.....	1.
2.SVRHA RADA.....	2.
3.KOPB – GLAVNE ZNAČAJKE.....	3.
3.1.Epidemiologija.....	3.
3.2.Etiologija.....	4.
3.3.Patogeneza, patološke promjene i patofiziologija.....	6.
3.4.Klinička slika.....	7.
3.5.Dijagnostički postupak.....	8.
4.LIJEČENJE STABILNE BOLESTI.....	10.
4.1.Terapijske mogućnosti.....	10.
4.1.1.Farmakološka terapija.....	11.
4.1.2.Nefarmakološka terapija.....	13.
4.2.KlasifikacijaKOPB-a i terapijski pristup prema GOLD smjernicama do 2011. godine.....	14.
4.2.1.Nedostaci i neriješena pitanja.....	17.
4.3. Klasifikacija KOPB-a i terapijski pristup prema GOLD smjernicama od 2011. godine.....	17.
4.4.Sindrom preklapanja astme i KOPB-a (ACOS).....	21.
4.5. Komorbiditeti.....	22.
5.LIJEČENJE EGZACERBACIJA.....	22.
6.FENOTIPSKI PRISTUP.....	24.
6.1.Fenotipovi KOPB-a.....	24.
6.1.1.Grupiranje pacijenata.....	25.
6.2.Fenotipske studije.....	26.
6.3.Razvoj fenotipskih smjernica.....	30.

7.DISKUSIJA.....	37.
8.ZAKLJUČAK.....	39.
9.SAŽETAK.....	40.
10.SUMMARY.....	40.
LITERATURA.....	42.
ŽIVOTOPIS.....	47.

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA:

6MWD – engl. 6 minute walk distance – test šestominutnog hodanja

ACOS – engl. asthma-COPD overlap syndrome – sindrom preklapanja astma-KOPB

BMI – engl. Body mass index – indeks tjelesne mase

BODE – engl. BMI, obstruction, dyspnea, exercise – BMI, opstrukcija, dispnea, vježbanje

BOLD – engl. Burden of obstructive lung disease – teret opstruktivne plućne bolesti

CAT – engl. COPD assesment test – test procjene KOPB-a

COPD – engl. chronic obstructive lung disease – KOPB

DLCO – difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid

ECLIPSE – engl. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points

- evaluacija KOPB-a longitudinalnom studijom da bi se identificirale prediktivne zamjenske krajnje točke

ERS/ACP/ACCP – engl. European respiratory Society/American College of Physicians/

American College of Chest Physicians – Europsko respiratorno društvo/Američki koledž liječnika/Američki koledž torakalnih liječnika

FeNO – engl. fractional exhaled nitric oxide – frakcija izdahnutog dušičnog oksida

FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FVC- engl. forced vital capacity- forsirani vitalni kapacitet

GINA – engl. Global initiative for asthma – globalna inicijativa za astmu

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

GOLD - engl. Global initiative for obstructive lung disease – Globalna inicijativa za opstruktivnu plućnu bolest

IC / TLC – engl. inspiratory capacity/ total lung capacity – inspiratorni kapacitet/ totalni plućni kapacitet

ICS – engl. inhalational corticosteroid – inhalacijski kortikosteroid

KOPB- Kronična opstruktivna plućna bolest

LAAC – engl. long acting anticholinergic – dugodjelujući antikolinergik

LABA – engl. long acting beta agonist – dugodjelujući beta agonist

LAMA – engl. long acting muscarine antagonist – dugodjelujući muskarinski antagonist

LTOT – engl. long term oxygen therapy – dugotrajna terapija kisikom

LQRS – engl. lung volume reduction surgery – operacija redukcije volumena pluća

mMRC questionnaire – engl. modified British Medical Research Council council questionnaire
– modificirani upitnik Britanskog vjeća medicinskih istraživanja

NHLBI – engl. National Heart, Lung and Blood institute – Nacionalni institut srca, pluća i krvi

NICE – engl. National Institute for Health and Care Excellence – Nacionalni institut zdravstvene i izvrsnosti njege

NIPPV – engl. noninvasive intermitent positive pressure ventilation – neinvazivna intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom

NPV – engl. negative pressure ventilation – ventilacija negativnim tlakom

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PDE4 - engl. phosphodiesterase 4- fosfodiesteraza 4

POPE – engl. Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe – studija fenotipova KOPB-a u centralnoj i istočnoj Europi

PR – plućna rehabilitacija

SaO₂ – saturacija arterijske krvi kisikom

SABA – engl. short acting beta agonist – kratkodjelujući beta agonist

SABD – engl. short acting bronchodilators – kratkodjelujući bronhodilatatori

SAMA – engl. short acting muscarine antagonist – kratkodjelujući muskarinski antagonist

SGRQ – engl. Saint George respiratory questionnaire – Saint George respiratorni upitnik

WHO- engl. World Health Organization- Svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) predstavlja jedan od vodećih zdravstvenih problema zbog značajnog morbiditeta i mortaliteta. Iako se može prevenirati i liječiti, veliki broj ljudi diljem svijeta boluje od KOPB-a sa značajno narušenom kvalitetom života. Glavni riziko faktor za nastanak KOPB-a je pušenje. Pušenje je posljednjih desetljeća doseglo epidemijske razmjere, uz istodobni porast prevalencije u žena, što se očituje i na epidemiologiji bolesti. Važan čimbenik nastanka je i aerozagađenje koje je i važan zdravstveni problem diljem svijeta. Iako je prevalencija KOPB-a velika smatra se da veliki broj slučajeva ostaje neotkriven. Bolest je kroničnog tijeka, javlja se u starijoj dobi, često u osoba s lošijim socioekonomskim statusom. Progresijom bolesti terapija postaje sve zahtjevnija jer se javljaju egzacerbacije bolesti koje značajno pogoršavaju stanje i prognozu pacijenta. Osim što je važan javno-zdravstveni problem, KOPB predstavlja i ekonomski i socijalni teret za svaku državu. Postoji izravna povezanost težine bolesti i zdravstvenih troškova. Hospitalizacija zbog egzacerbacija, liječenje kisikom i osiguravanje skrbi za oboljele predstavlja veliki trošak za zdravstveni sustav svake zemlje. Vrlo važna je prevencija bolesti, koja se najbolje postiže prestankom pušenja, odnosno smanjenjem zagađenosti zraka. Dosadašnji pristup liječenju nije uspio obuhvatiti sve aspekte bolesti te se temeljio na procjeni najvažnijih parametara. Nova istraživanja i smjernice idu prema individualiziranom pristupu koji će svakom pacijentu omogućiti adekvatnu terapiju. Važno je napomenuti da se KOPB može uspješno liječiti, ali se nikad ne može potpuno izlječiti. Stoga treba posebnu pozornost posvetiti prevenciji i što ranijem otkrivanju bolesti.

2. SVRHA RADA

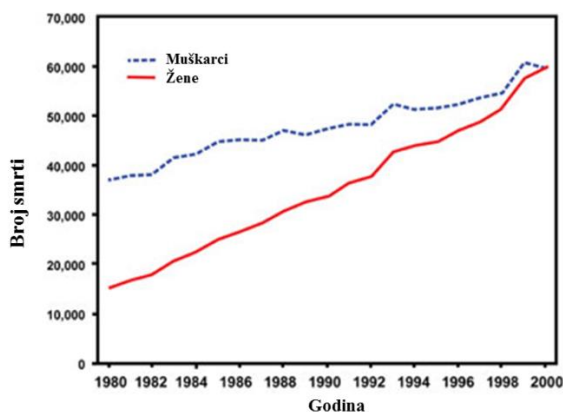
Svrha ovog rada je prikazati novi terapijski pristup u liječenju KOPB-a. Iako su etiologija i patološki procesi razjašnjeni već dugi niz godina, terapija ostaje nedostatna. Kako se u velikom broju pacijenata dijagnoza postavlja kasno, potrebno je inzistirati na što ranijoj dijagnozi. Do kraja 2011. godine težina bolesti je određivana samo prema težini opstrukcije tako da je i terapijski pristup u odnosu na tako određivanu težinu bolesti bio nedovoljno učinkovit. Naime, pacijente koji boluju od KOPB-a karakteriziraju izrazite varijacije u velikom broju parametara kao npr. dob, spol, predisponirajuća stanja, stil života, komorbiditeti, unatoč istoj težini bolesti, pa ih je trebalo uzeti u obzir. Tako su nastale nove GOLD smjernice. Pokušavaju se definirati različiti fenotipovi bolesti koji će omogućiti personalizirani pristup liječenju. Terapijski cilj je dvojak. Terapija mora riješiti trenutne tegobe pacijenta i smanjiti rizik od razvoja egzacerbacija i komplikacija bolesti te narušavanja kvalitete života bolesnika s KOPB-om.

3. KOPB: GLAVNE ZNAČAJKE

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je upalna bolest pluća (1) koja se može uspješno prevenirati i liječiti. Karakterizirana je perzistentnim poremećajem plućne ventilacije koja je progresivna i povezana s povećanim upalnim odgovorom dišnog puta na štetne čestice i plinove. (2)

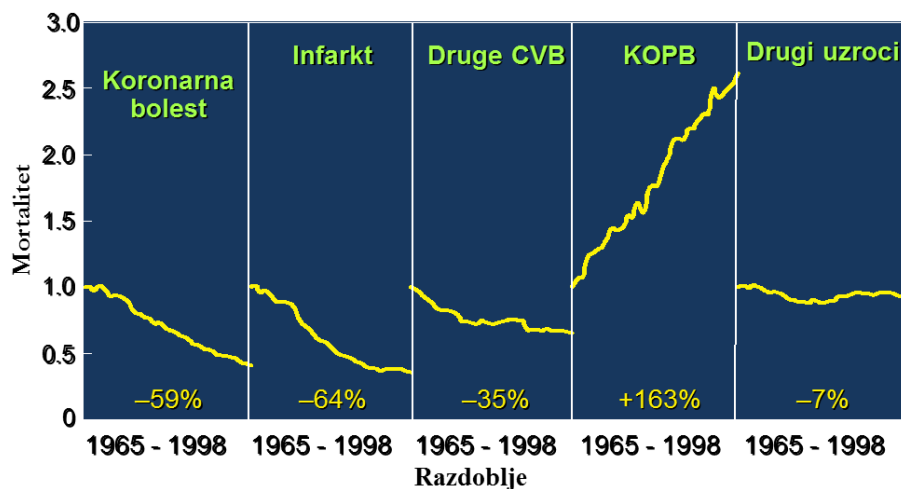
3.1. Epidemiologija

KOPB predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) oko 65 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od te bolesti, a više od 3 milijuna umre. Gotovo 90% smrt uzrokovanih KOPB-om događa se u zemljama s niskim ili srednjim standardom.(3) Studija provedena u 12 gradova diljem svijeta (BOLD- Burden of obstructive lung disease) pokazala je da je sveukupna prevalencija 10,1%.(4) Prevalencija KOPB-a je viša u pušača, osoba starijih od 40 godina i osoba muškog spola.(5) Ipak, bilježi se veliki porast konzumacije duhana u žena, zbog čega je rizik za oba spola gotovo izjednačen.(Slika 1.)(3) Prestankom pušenja se rizik za razvoj KOPB-a može smanjiti za čak 50%.(6)



Slika 1. Mortalitet KOPB-a u žena i muškaraca; trend izjednačavanja rizika

Studije pokazuju da će do 2020. godine KOPB postati treći vodeći uzrok smrti u svijetu. Razlog tomu je porast broja pušača, starenje svjetske populacije i smanjenje mortaliteta drugih uzroka.(Slika 2.)



Slika 2. Vodeći uzroci smrti u svijetu; mortalitet KOPB-a je u izrazitom porastu

Mortalitet KOPB-a je vjerovatno i viši, ali se često KOPB ne prepoznaje i ne dijagnosticira. Pacijenti koji nemaju postavljenu dijagnozu se postupno adaptiraju na zaduhu i intoleranciju napora što povezuju s procesom starenja. Stoga se i mortalitet pripisuje nekim drugim stanjima koje su često komorbiditeti KOPB-a (npr. kardiovaskularne bolesti).(2)

3.2. Etiologija

KOPB nastaje kao posljedica interakcije osobnih i okolišnih čimbenika.(1).Kombinacija okolišnih i osobnih čimbenika tijekom djetinjstva može dovesti do kasnije sklonosti KOPB-u, pogotovo ako je udružena s pušenjem. (7)

Najvažniji osobni čimbenici za nastanak KOPB-a su genetska predispozicija, dob, spol, hiperreaktivnost dišnih puteva i poremećaji u rastu i razvoju pluća.

Kao najvažniji genetski čimbenik rizika spominje se manjak alfa-1 antitripsina. To je ujedno i najbolje istražen nasljedni uzrok KOPB-a. U nekim obiteljima postoji izražen rizik za opstruktivne poremećaje. Oni uz pušenje pokazuju povećanu sklonost razvoju KOPB-a. Dob je važan čimbenik rizika jer predstavlja odraz kumulativnog učinka izloženosti dimu i štetnim tvarima kroz život. Muški spol je u prošlosti bio jedan od glavnih čimbenika rizika ali posljednjih desetljeća više nije tako. To se pripisuje sve većoj prevalenciji pušenja u žena koja je gotovo izjednačena s muškarcima. Bilo koji faktor koji ugrožava razvoj pluća tijekom gestacije i djetinjstva može povećati rizik za razvoj KOPB-a.(2) Hiperreaktivnost dišnih puteva može biti urođena i prethoditi razvoju KOPB-a ili se može razviti nakon izlaganja štetnim čimbenicima okoliša.(1) Može postojati samostalno i smatra se nezavisnim prediktorom razvoja KOPB-a.

Čimbenici okoliša za razvoj bolesti su: izloženost česticama, u prvom redu duhanskom dimu, profesionalna izloženost i zagađenje zraka. Pušenje je i najčešći uzrok, a osim aktivnog pušenja uključuje pasivno i pušenje tijekom trudnoće. Profesionalna izloženost objašnjava zašto i osobe nepušači mogu razviti KOPB. Oni su svakodnevno izloženi štetnim kemikalijama i organskoj i neorganskoj prašini. Zagađenje zraka u urbanim sredinama povezuje se s prometom i izgaranjem fosilnih goriva. Onečišćenje zraka unutar domova (engl. indoor pollution) nastaje zbog kuhanja i grijanja pećima koje kao gorivo koriste različite biomase (npr. drvo, ugljen, životinjski izmet), a nemaju odgovarajući sustav ventilacije. Loš socioekonomski status također doprinosi razvoju KOPB-a.(2)

3.3. Patogeneza, patološke promjene i patofiziologija

Glavni put nastanka KOPB-a predstavlja abnormalni upalni odgovor dišnih puteva na inhalirane čestice i plinove. U bronhalnoj mukozu pacijenata s dijagnosticiranim KOPB-om dominiraju CD8⁺ limfociti i makrofagi. Postoji korelacija između broja CD8⁺ limfocita, alveolarne destrukcije i stupnja opstrukcije. Smatra se da do ozljede plućnog tkiva i opstrukcije dolazi zbog povećanog, abnormalnog upalnog odgovora, koji prelazi granice zaštite, što je glavna karakteristika KOPB-a. Upala u KOPB-u uzrokuje nesrazmjer proteolitičkih i antiproteolitičkih enzima, što dovodi do destrukcije vezivnog tkiva, pogotovo elastina, što rezultira smanjenom elastičnošću parenhima. To je prvenstveno zamjećeno u osoba s manjkom alfa-1 antitripsina. Kao posljedica upale u KOPB-u razvija se i oksidativni stres. Promjena u ravnoteži slobodnih radikala i antioksidansa izaziva intra- i ekstracelularne promjene. Sva tkiva mogu biti na taj način oštećena, ali je plućno tkivo posebno osjetljivo zbog konstantnog kontakta s vanjskim okolišem. Ciljne molekule djelovanja slobodnih radikala su polinezasićene masne kiseline koje su sastavni dio staničnih membrana. (8)

Patološke promjene koje nastaju kao posljedica djelovanja ovih mehanizama uključuju promjene dišnih puteva, parenhima i krvnih žila pluća.(2) U dišnim putevima dolazi do disrupcije epitelne barijere, promjena mukocilijarnog aparata, nakupljanja upalnog eksudata i infiltracije stjenki upalnim stanicama. Te promjene smanjuju lumen dišnih puteva i uzrokuju opstrukciju.

Promjene na parenhimu se očituju kao emfizem. Uglavnom se kod pušača radi o centrilobularnom, a kod osoba s manjkom alfa1-antitripsina o panacinarnom emfizemu.(9) Promjene na krvnim žilama uključuju zadebljanje intime i infiltraciju upalnim stanicama. Kako

bolest napreduje dolazi do hipertrofije glatke muskulature, taloženja kolagena i proteoglikana i potpune okluzije krvnih žila. (1)

Nastala upala uzrokuje mukocilijarnu disfunkciju i fiksno suženje dišnih puteva, što predstavlja osnovne patofiziološke karakteristike KOPB-a. Pojačana sekrecija hiperviskozne sluzi, smanjen mukocilijarni transport, oštećenje mukoze i bakterijska kolonizacija su sastavnice cilijarne disfunkcije koja rezultira razvojem kroničnog produktivnog kašlja. Opstrukcija nastaje u dišnim putevima promjera manjeg od 2 mm. Nastaje kao posljedica upale, fibroznog cijeljenja i posljedičnog remodeliranja dišnih puteva, te upalnog eksudata. Opstrukciji pridonosi i gubitak plućne elastičnosti usred uništenja alveola i njihovih sveza te povećani kolinergički tonus i hiperreaktivnost bronha. Kao rezultat opstrukcije zrak ostaje zarobljen unutar alveola tijekom izdisaja što dovodi do hiperinflacije pluća. U uznapredovalom stadiju emfizema prisutna je i arterijska hipoksemija i hiperkapnija. Hiperkapnija nastaje zbog promjena kod kojih je poremećen omjer ventilacije i perfuzije. Zbog dugotrajne hipoksije dolazi do konstrikcije plućne arterije, endotelne disfunkcije, remodeliranja plućnih arterija u smislu hipertrofije i hiperplazije glatkog mišićja i destrukcije kapilara. Razvija se plućna hipertenzija a posljedično i hipertrofija i disfunkcija desnog ventrikula (kronično plućno srce - cor pulmonale).(10)

3.4. Klinička slika

U kliničkom tijeku KOPB-a postoje razdoblja stabilne bolesti i razdoblja pogoršanja, odnosno egzacerbacije.

Kod stabilne bolesti simptomi mogu varirati i ovisiti o stupnju razvijenosti bolesti. Jedan od najstalnijih simptoma je kašalj. Kašalj je u početku povremen, a kasnije postaje redovan, svakodnevan, karakteristično jači u jutarnjim satima. Intenzivan je i produktivan. S vremenom se

razvija i zaduha koja je progresivna, u početku samo pri naporu a poslje i u mirovanju. Rijede navođeni simptomi su piskanje i pritisak u prsima.

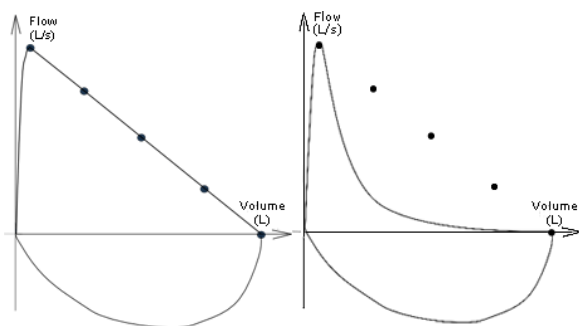
Egzacerbacije su akutna pogoršanja bolesti, koje se javljaju u prosjeku 1-2 puta godišnje. Uzrokovane su uglavnom respiratornim infekcijama ili kardiovaskularnim bolestima. Egzacerbacije se manifestiraju pogoršanjem općeg stanja. Pojačana je zaduha, pritisak u prsima i piskanje, a kašalj postaje intenzivniji, s obilnijim, često gnojnim, iskašljajem. Mogu biti prisutni i opći simptomi infekcije ili zatajenja srca. Egzacerbacije uvelike pogoršavaju plućnu funkciju, smanjuju kvalitetu života i povećavaju smrtnost. (1)

3.5. Dijagnostički postupak

Za postavljanje dijagnoze vrlo je važno uzeti temeljitu anamnezu. Informacije koje dobijemo od pacijenta moraju uključivati podatke o pušenju (koliko godina i koliko cigareta na dan), obiteljskoj anamnezi KOPB-a, progresivnom karakteru tegoba, broju i intenzitetu egzacerbacija, pridruženim bolestima.(1) Fizikalnim pregledom auskultatorno možemo utvrditi piskanje, oslabljen šum disanja, a perkusijom hipersonaran plućni zvuk. Često je u uznapredovalom stadiju bolesti prisutan i gubitak na težini. Pri razvoju egzacerbacija pacijenti mogu imati ortopneu i koristiti pomoćnu muskulaturu pri disanju.

Zlatni standard u dijagnozi bolesti predstavlja spirometrija. Najvažniji pokazatelji promjene plućne funkcije su forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV_1) i forsirani vitalni kapacitet (FVC). Vrlo je važan i omjer FEV_1/FVC , poznat kao Tiffneauov indeks koji upućuje na opstruktivne smetnje ventilacije ukoliko je smanjen. (11) Kriteriji koji su prihvaćeni za dijagnozu KOPB-a su $FEV_1/FVC < 0,7$ i smanjen FEV_1 ($< 80\%$ predviđene vrijednosti).(12) Pri tom treba imati na umu da vrijednosti FEV_1 normalno opadaju starenjem, pa je stoga važnije

pratiti trend pada FEV_1 .(13) Iako su ovi parametri važni za razumjevanje funkcionalnih efekata KOPB-a oni su relativno neosjetljivi na male promjene koje se događaju već na početku bolesti. Za uočavanje promjena u malim dišnim putevima koristimo krivulju protok-volumen. Ekspiratorni dio krivulje protok-volumen pokazuje da se maksimalni protok progresivno smanjuje s padom volumena pluća. U zdravih je oblik krivulje pravilno trokutast, iz čega je vidljivo da se protok smanjuje linearno sa smanjenjem volumena. U osoba s opstruktivnim promjenama krivulja pokazuje smanjene ekspiratorne protoke, proporcionalno s težinom opstrukcije.(Slika 3.) Karakteristična je prisutnost konkaviteta koji indicira da postoji abnormalno smanjenje protoka u odnosu na volumen u određenim kompartmentima pluća.(14) Studije pokazuju da je konkavitet na terminalnom dijelu krivulje usko povezan s disfunkcijom malih dišnih puteva. (15)



Slika 3. Krivulja protok-volumen: uredan nalaz i nalaz kod opstruktivnog tipa poremećaja

Da bismo upotpunili dijagnozu i isključili druge bolesti koje diferencijalnodijagnostički dolaze u obzir potrebno je napraviti dodatne testove. Plinska analiza arterijske krvi potrebna je kod svih težih oblika bolesti ako sumnjamo na respiratornu insuficijenciju. Bronhodilatacijski test reverzibilnosti opstrukcije pomaže u diferencijaciji KOPB-a od astme. U bolesnika s KOPB-om test je negativan, s reverzibilnošću opstrukcije manjom od 12%.(1) Standardna snimka grudnih

organa u dvije projekcije pomaže nam u isključenju kongestivnog zatajenja srca, pleuralnog izljeva, intersticijskih bolesti pluća i neoplazme pluća. Elektrokardiogram je potrebno napraviti u početnoj evaluaciji, posebno ako sumnjamo na kronično plućno srce i zatajenje srca. Preporuča se napraviti i kompletnu krvnu sliku da bi isključili anemiju kao uzrok zaduhe. Za pacijente mlađe od 60 godina potrebno je odrediti i razinu alfa-1-antitripsina.(11).

4. LIJEČENJE STABILNE BOLESTI

Terapija kronične opstruktivne bolesti pluća kakvu danas poznajemo uvedena je u svjetske smjernice tek početkom 21. stoljeća. Sve do sredine 1990-ih terapija se temeljila na rješavanju egzacerbacija i komplikacija te je uključivala primjenu antibiotika, mehaničke ventilacije, dugotrajnog liječenja kisikom ili kirurške zahvate. Kortikosteroidi i bronhodilatatori su se pokazali učinkovitima u liječenju u studijama provedenim u razdoblju 1998.-2000. te su u tom razdoblju već bili korišteni u liječenju. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) u suradnji sa National heart, lung and blood institute (NHLBI) pokreće 2001. Globalnu inicijativu za KOPB (Pauwels et al. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease – GOLD). Time je određena nova klasifikacija težine bolesti, smjernice za liječenje, a također i promicanje važnosti KOPB-a i rane identifikacije i liječenja. GOLD je doživio nekoliko revizija i trenutno je u upotrebi dopunjeno izdanje iz 2014.godine. (16)

4.1. Terapijske mogućnosti

Najvažniji korak u liječenju KOPB-a je prestanak pušenja i podizanje svijesti o štetnosti cigaretnog dima. Prestanak pušenja direktno utječe na progresiju bolesti i stupanj opstrukcije. Pacijentima koji prestaju pušiti potrebno je omogućiti pristup savjetovalištu ili nekom obliku

farmakoterapije. Najčešće korišteni su nikotinski flasteri i antidepresivi. Osim pušenja potrebno je smanjiti i utjecaj izloženosti štetnim plinovima i česticama na radnom mjestu i okolišu.

Liječenje stabilnog KOPB-a zahtjeva pristup koji je poznat kao *step-up*, odnosno povećanje terapije sukladno porastu simptoma i kategorije bolesti. Postoji i *step-down* pristup koji pretpostavlja smanjenje terapije poboljšanjem kliničke slike, ali nije primjenjiv u kroničnoj progresivnoj bolesti kao što je KOPB. Pacijente s KOPB-om potrebno je pravilno educirati kako bi terapiju primjenjivali na učinkovit način. Izbor farmakološke terapije ovisi o pacijentu i njegovim specifičnostima, težini simptoma, stupnju opstrukcije, težini egzacerbacija. Vrlo je važan i način primjene lijekova. Koriste se razni inhaleri pa zato kod odluke o terapiji treba razmisliti i o tipu inhalera kojim se lijek aplicira jer određeni inhaleri mogu biti nepraktični za pojedine pacijente, pogotovo ako se radi o osobama starije životne dobi. Važno je napomenuti da nijedan od korištenih lijekova nema utjecaja na zaustavljanje propadanja plućne funkcije, ali može usporiti njeno progresivno smanjenje.(2)

4.1.1. Farmakološka terapija

Bronhodilatatori su osnova liječenja KOPB-a, odnosno njegovih simptoma. Djeluju tako da mijenjaju tonus glatkog mišićja u dišnim putevima. Bronhodilatacija se spirometrijom bilježi kao porast FEV1. Omogućavaju smanjenje hiperinflacije, a time se olakšavaju simptomi. U većini slučajeva primjenjuju se inhalatorno, što onemogućava sistemski učinak i smanjuje pojavnost nuspojava. Bronhodilatatore primjenjujemo po potrebi ili kontinuirano, a prema duljini djelovanja dijelimo ih na kratkodjelujuće i dugodjelujuće. Učinkovitijima su se pokazali bronhodilatatori dugog djelovanja, a odluku o tome koju ćemo skupinu bronhodilatatora primjeniti donosimo na osnovu individualnog reagiranja ili eventualne pojave nuspojava.

Beta-agonist (simpatomimetik) kratkog djelovanja (SABA-short acting beta agonist) je salbutamol, a dugog djelovanja (LABA-long acting beta agonist) su salmeterol, formoterol i indakaterol.

Antikolinergici su antagonisti muskarinskih receptora. Kratkodjelujući (SAMA-short acting muscarine antagonist) je ipratropij, a dugodjelujući (LAMA-long acting muscarine antagonist) su tiotropij i aklinidijev bromid.

Metilksantin teofilin je također bronhodilatator, ali se danas sve rjeđe primjenjuje.

Dualna bronhodilatatorna terapija predstavlja primjenu beta-agonista i antikolinergika dugog djelovanja (LABA+LAMA) zajedno, u jednom inhaleru. Kombinira se indakaterol i glikopironij ili vilanterol i umeklidinij.

Protuupalna terapija se dodaje bronhodilatatornim lijekovima u težim stadijima bolesti. Primjenjuje se također inhalacijski. Kortikosteroidi su vrlo potentni protuupalni lijekovi. Smatra se da je opravdana uporaba ovih lijekova jedino u simptomatskih pacijenata, koji imaju povoljni odgovor na njihovu primjenu ili u onih sa $FEV_1 < 50\%$ predviđene vrijednosti (stadij III i IV, teški i vrlo teški KOPB), učestalim egzacerbacijama i puno simptoma. Najčešće korišteni inhalacijski kortikosteroidi su flutikazon, budezonid i beklometazon. Postoje i u fiksnim kombinacijama s LABA-om. Kortikosteroidi su lijekovi s brojnim nuspojavama kod kroničnog korištenja.

Rofumilast je protuupalni lijek koji djeluje kao selektivni inhibitor enzima fosfodiesteraze 4 (PDE4). Specifičan je protuupalni lijek za neutrofilnu upalu prisutnu kod KOPB-a. Primjenjuje se peroralno, kao dodatak bronhodilatatorima u teškom stadiju bolesti s $FEV_1 < 50\%$ i učestalim egzacerbacijama. Ne smije se primjenjivati zajedno s teofilinom.

Osim bronhodilatatora i kortikosteroida, u terapiji KOPB-a koriste se i mnogi drugi lijekovi. Na prvom mjestu cjepivo protiv gripe i pneumokokno cjepivo koje sprječavaju ozbiljne komplikacije i smrt u pacijenata s KOPB-om. Možemo koristiti i nadomjesno liječenje kod pacijenata s manjkom alfa-1 antitripsina, antibiotike, mukolitike, antioksidanse, imunoregulatora, antitusike, vazodilatatore, respiratorne stimulatore, morfij ili neku drugu simptomatsku terapiju.(2, 19)

4.1.2. Nefarmakološka terapija

Rehabilitacija je važna sastavnica terapije KOPB-a, posebice u uznapredovalim stadijima bolesti. Cilj je smanjiti simptome i utjecati na kvalitetu života. Rehabilitacija utječe na funkcionalni status, težinu dispneje i potiče prestanak pušenja i apstinenciju od cigareta. Sastoji se od fizičkih vježbi kojima se održava mišićna masa, savjetovanja o prehrani i edukacije.

Terapija kisikom je temeljni nefarmakološki postupak u pacijenata s vrlo teškim KOPB-om. Primjenjuje se kao dugotrajna kontinuirana terapija (Long-term oxygen therapy-LTOT), tijekom vježbanja ili samo za olakšavanje simptoma akutne dispneje. Ciljne vrijednosti su PaO_2 8,0 kPa (60 mmHg) i saturacija arterijske krvi veća od 90%. Primjena LTOT je indicirana kada je PaO_2 manji od 7,3 kPa (55 mmHg) ili $\text{SaO}_2 < 88\%$, čak iako ne postoji hiperkapnija ili u slučajevima kada su vrijednosti veće od navedenih ali postoje znakovi plućne hipertenzije, kongestivnog zatajivanja srca ili policitemije. Oksigenoterapija pomaže iskorištavanju kisika pri vježbanju, smanjuje napor pri disanju što umanjuje dispneju.

Mehanička ventilacija može biti neinvazivna i invazivna i koristi se u terapiji akutnih epizoda KOPB-a i u pacijenata s stadijem IV i respiratornom insuficijencijom. Neinvazivna ventilacija može koristiti negativni tlak (negative pressure ventilation-NPV) ili intermitentni pozitivni tlak (noninvasive intermittent positive pressure ventilation-NIPPV). Invazivna

mehanička ventilacija se koristi u završnim fazama bolesti i ne postoje definirane smjernice za odabir pacijenata kojima može pomoći.

Kirurška terapija uključuje odstranjivanje bula, bulektomiju i operacije smanjivanja volumena (Lung volume reduction surgery-LVRS) ili kao zadnja opcija transplantacija pluća. Bulektomija i LVRS olakšavaju simptome i omogućuju bolju funkciju preostalog dijela pluća.(2,19)

4.2. Klasifikacija KOPB-a i terapijski pristup prema GOLD smjernicama do 2011. godine

Prema GOLD smjernicama u razdoblju 2001.-2010. godine liječenje KOPB-a temeljeno je na težini opstrukcije.

Zlatni standard za potvrdu dijagnoze, ali također i za klasifikaciju bolesti predstavlja spirometrija. Parametri koji su nam potrebni su FEV1, FVC i njihov omjer (FEV1/FVC), a evaluiramo ih prema dobi, spolu, visini i rasi. Prema dobivenim vrijednostima pacijenta svrstavamo u određeni stadij (Tablica 1.). Potrebno je naglasiti da je za svrstavanje u određeni stadij korišten samo stupanj opstrukcije, baziran na FEV1, bez obzira na težinu simptoma, trajanje bolesti ili neki drugi parametar. Posljedica je velika heterogenost pacijenata koji pripadaju istom stadiju. Smjernicama iz 2001.godine predviđen je i stadij O:U riziku. U tu skupinu pripadaju pacijenti s normalnom spirometrijom, s kroničnim simptomima kao što su kašalj i iskašljavanje. Radi se uglavnom o skupini pušača sa rizikom za razvoj KOPB-a, bez preporuke o primjeni terapije. Preporučuje im se jedino izbjegavanje čimbenika rizika i cijepljenje protiv gripe. Ova skupina je revizijom smjernica izostavljena iz klasifikacije. Smjernice također predviđaju dodatne pretrage za pacijente koji imaju Stadij II ili veći. Negativni bronhodilatatorni test reverzibilnosti će isključiti dijagnozu astme, dat će nam uvid u

stanje plućne funkcije, a također možemo pretpostaviti prognozu i odgovor na terapiju. Veća reverzibilnost ujedno znači manje oštećenje, bolju prognozu i povoljniji odgovor na terapiju.

Tablica 1. Klasifikacija težine KOPB-a prema GOLD smjernicama u periodu 2001.-2010. godine

STADIJ	KARAKTERISTIKE
I: Blagi KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • FEV1 ≥80% predviđene vrijednosti • Sa ili bez kroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje)
II: Umjereni KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • 50% ≤ FEV1 ≤ 80%, predviđene vrijednosti • Sa ili bez kroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje, dispnea)
III: Teški KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • 30% ≤ FEV1 ≤ 50% predviđene vrijednosti • Sa ili bez kroničnih simptoma (kašalj, iskašljavanje, dispnea)
IV: Vrlo teški KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • FEV1 <30% ili FEV1 <50% predviđene vrijednosti uz respiratornu insuficijenciju ili kliničke znakove zatajivanja srca

Potrebno je napraviti preglednu snimku prsnih organa i pretrage plinova arterijske krvi. U mlađih pacijenata dolazi u obzir i određivanje razine alfa1-antitripsina. Ovisno o stanju pacijenata potrebno je napraviti i niz drugih pretraga radi određivanja komorbiditeta i komplikacija (plućna hipertenzija, zatajivanje srca...).

Primjena lijekova i kombinacije ovise o stadiju bolesti (Tablica 2). Težina bolesti diktira dodavanje novih lijekova na terapiju koja se provodi te se takav pristup označava kao *step-up*. Počinje se s kratkodjelujućim bronhodilatatorima koji se koriste u stadiju I: blagi KOPB, te se s

povišenjem stadija dodaju drugi bronhodilatatori, kortikosteroidi i lijekovi za terapiju komplikacija. Za III i IV stadij vrlo je važna rehabilitacija, kojoj se u IV stadiju mora dodati oksigenoterapija ili mehanička ventilacija ako je potrebno. Može se razmotriti i kirurška intervencija. Svi stadiji KOPB-a podrazumjevaju izbjegavanje riziko faktora i prevenciju infekcija cjepljenjem.(17,18)

Tablica 2. Terapija KOPB-a prema stadijima (prema GOLD smjernicama 2001.-2010.)

STADIJ	KARAKTERISTIKE	PREPORUČENA TERAPIJA
SVI		<ul style="list-style-type: none"> • Izbjegavati čimbenike rizika • Cjepljenje protiv gripe
I:Blagi KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • FEV1 ≥80% predviđene vrijednosti • Sa ili bez kroničnih simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Kratkodjelujući bronhodilatatori po potrebi
II:Umjereni KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • 50% ≤ FEV1 ≤ 80%, 	<ul style="list-style-type: none"> • Trajna terapija s jednim ili više bronhodilatatora • Inhalacijski kortikosteroidi ako su simptomi značajni i pacijent ima povoljan odgovor • Rehabilitacija
III Teški KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • 30% ≤ FEV1 ≤ 50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Trajna terapija s jednim ili više bronhodilatatora • Inhalacijski kortikosteroidi ako su simptomi značajni i pacijent ima povoljan odgovor ili uz ponavljane egzacerbacije • Rehabilitacija
IV: Vrlo teški KOPB	<ul style="list-style-type: none"> • FEV1/FVC <70% • FEV1 <30% ili FEV1 <50% uz respiratornu insuficijenciju ili kliničke znakove zatajivanja srca 	<ul style="list-style-type: none"> • Trajna terapija s jednim ili više bronhodilatatora • Inhalacijski kortikosteroidi ako su simptomi značajni i pacijent ima povoljan odgovor ili uz ponavljane egzacerbacije • Liječenje komplikacija • LTOT za respiratornu insuficijenciju • Razmotriti kiruršku terapiju • Rehabilitacija

4.2.1. Nedostaci i neriješena pitanja

Smjernice GOLD 2001., kao i sve naknadne revizije do 2010. godine, kreirane su za potrebe lakše kliničke evaluacije i liječenja pacijenata. Za potpuno liječenje KOPB-a potrebno je bolje razumjeti mehanizme koji dovode do nastanka bolesti. Istraživanje mehanizama upale pri tome ima veliku važnost jer se pokazalo da je različit kod nepušača, pušača i bivših pušača. Te tri grupe pacijenata različito reagiraju na terapiju kortikosteroidima. Također, treba misliti i na mnogobrojne genetičke faktore koji utječu na prijemčljivost pacijenata i odgovor na terapiju. Važan nedostatak ovih smjernica je dakako klasifikacija bolesti temeljena jedino na stupnju opstrukcije. Ona je klinički primjenjiva, ali neadekvatna. Pacijenti imaju različite tegobe, povijesti bolesti te se težina bolesti nemože izražavati samo prema vrijednostima FEV1. Ove smjernice naglašavaju potrebu za traženjem novih testova kojima bi se bolest mogla otkriti u ranom stadiju, te novih načina promicanja primarne prevencije, naročito prestanka pušenja. Potrebno je tražiti i razvijati nove lijekove za kontrolu simptoma, bronhodilatatore i protuupalne lijekove, i lijekove za prevenciju progresije bolesti. (17,18)

4.3. Klasifikacija KOPB-a i terapijski pristup prema GOLD smjernicama od 2011. godine

Krajem 2011.godine objavljene su nove smjernice GOLD, koje su donijele značajnije promjene u shvaćanju i klasifikaciji KOPB-a.

Stabilna bolest se liječi u odnosu na težinu bolesti koja se, po novoj klasifikaciji određuje trima parametrima. U obzir se uzima trenutna razina simptoma, težina spirometrijskih promjena, rizik za pojavu egzacerbacije i eventualna prisutnost komorbiditeta. Težina simptoma se najtočnije procjenjuje validiranim upitnicima. GOLD smjernice preporučuju korištenje upitnika Modified British Medical Research Council questionnaire (mMRC questionnaire) pri procjeni dispneje.

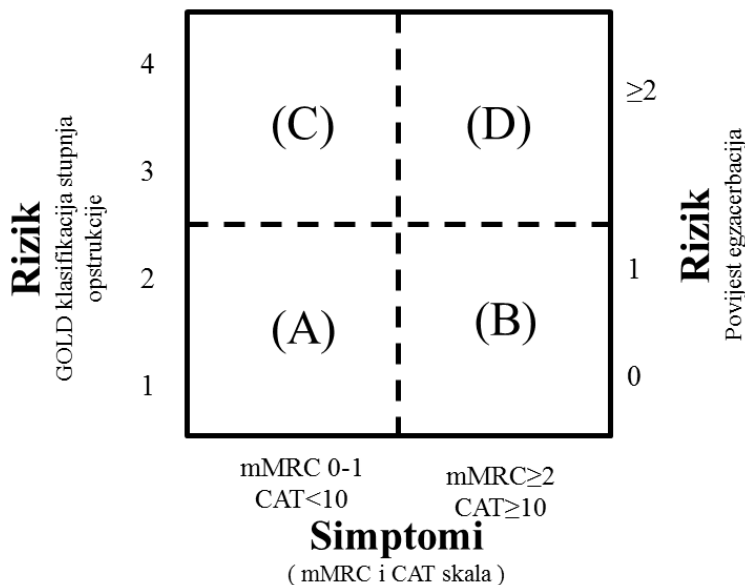
Radi se o upitniku u kojem pacijent procjenjuje svoje simptome pri svakodnevnim aktivnostima (stupanj 0- dispneja pri vrlo jakom naporu, stupanj 4-dispneja koja onemogućava izlazak iz kuće, oblačenje). Drugi važni upitnik je COPD Assessment test (CAT- Test procjene KOPB-a). Sastoji se od 8 pitanja koja nose maksimalno 40 bodova. Spirometrijom određujemo težinu opstrukcije, te ju klasificiramo u 4 stadija. GOLD 1 predstavlja blagu opstrukciju sa $FEV_1 > 80\%$ predviđene vrijednosti. GOLD 2 je umjerena opstrukcija kod koje je $FEV_1 50\% - 80\%$. Teška opstrukcija je GOLD 3 sa $FEV_1 30\% - 50\%$ predviđene vrijednosti. Najteža opstrukcija se klasificira kao GOLD 4, vrlo teška opstrukcija sa $FEV_1 < 30\%$ predviđene vrijednosti. Kod svih stupnjeva je omjer $FEV_1/FVC < 0,70$. Rizik pojave egzacerbacije se procjenjuje najbolje prema anamnezi prethodnih egzacerbacija. Dvije ili više egzacerbacija u prethodnih godinu dana nose veliki rizik ponovne pojave egzacerbacije, ali također i samo jedna egzacerbacija koja je zahtjevala hospitalizaciju.

Komorbidity su vrlo česti u KOPB-u, poglavito jer se radi o starijoj populaciji. Najčešći su kardiovaskularne bolesti, disfunkcija skeletnih mišića, metabolički sindrom, depresija, karcinom pluća i osteoporoza. Mogu se javiti pri bilo kojem stupnju opstrukcije.

Podatke dobivene na ovaj način koristimo da svrstamo pacijente u jednu od 4 kategorije (Slika4.) Rezultat mMRC upitnika veći od 2 ili $CAT > 10$ su indikativni za puno simptoma. Visoki rizik nosi i dvije ili više egzacerbacija u protekloj godini i visok stupanj opstrukcije ($FEV_1 \leq 50\%$). Kombinacijom ovih parametara dobijemo skupine A, B, C i D.

Skupinu A karakterizira niski rizik i malo simptoma, skupinu B niski rizik uz puno simptoma, skupinu C visoki rizik sa malo simptoma, a skupinu D veliki rizik i puno simptoma. Kao što je vidljivo, rizik se može procjenjivati na osnovu stupnja opstrukcije ili na anamnestičkim

podacima o egzacerbacijama. Ukoliko ovi podaci nisu sukladni i pacijente svrstavaju u različite kategorije, odabire se ona koja ukazuje na veći rizik.



Slika 4. Klasifikacija KOPB-a prema GOLD smjernicama iz 2011. godine: povezanost težine simptoma, stupnja opstrukcije i rizika egzacerbacije

Osim standardnih pretraga za KOPB, potrebno je napraviti dodatne pretrage kao što je rendgen grudnih organa, procjena plućnih volumena i kapaciteta, mjerenje plinova arterijske krvi, pretrage za manjak alfa-1 antitripsina i pretrage radi isključenja drugih stanja.

Glavni ciljevi pri liječenju stabilnog KOPB-a su smanjiti simptome, prevenirati progresiju bolesti, prevenirati egzacerbacije ili produžiti vrijeme do nove te reducirati mortalitet. Smjernice GOLD iz 2011. uvode individualiziranu procjenu stanja pacijenta te se terapijski pristup također prilagođava tome.

Nefarmakološki pristup liječenju uključuje prestanak pušenja, koji se provodi u svakoj grupi pacijenata (A, B, C ili D) i plućnu rehabilitaciju, koja se preporuča za grupe B, C i D.

Farmakološka terapija koju ćemo primjeniti ovisi o pacijentovoj reakciji na lijek i dostupnosti. Lijekove koristimo samo kao simptomatsku terapiju i nijedan ne posjeduje dokazani učinak na dugoročno poboljšanje plućne funkcije. Terapiju primjenjujemo ovisno o tome u koju je grupu pacijent svrstan s obzirom na rizik egzacerbacija, ozbiljnost simptoma i stupanj opstrukcije (Tablica 3.)

Tablica 3. Terapija stabilnog KOPB-a prema smjericama GOLD 2011.

Grupa	Terapija prvog izbora	Alternativne mogućnosti	Terapija drugog izbora
A	SABA ¹ ili SAMA	LABA ² ili LAMA ³ ili SABA i SAMA ⁴	Teofilin
B	LABA ili LAMA	LABA i LAMA	SABA i/ili SAMA Teofilin
C	ICS ⁵ + LABA ili LAMA	LABA i LAMA	Inhibitor PE4 ⁶ SABA i/ili SAMA Teofilin
D	ICS + LABA i/ili LAMA	ICS + LAMA ili ICS+LABA+LAMA ili ICS+LABA+inhibitor PE4 ili LABA i LAMA ili Inhibitor PE4+LAMA	Karbocistein SABA i/ili SAMA Teofilin

¹SABA - short-acting beta-2 agonist - kratkodjelujući beta-2 agonist (salbutamol)

²LABA - long-acting beta-2 agonist - dugodjelujući beta-2 agonist (salmeterol, formoterol, indokatrol, vilanterol)

³LAMA - long acting muscarine antagonist - dugodjelujući muskarinski antagonist (tiotropij, aklinidij)

⁴SAMA- short acting muscarine antagonist - kratkodjelujući muskarinski antagonist (ipratropij bromid)

⁵ICS - inhalation corticosteroid - inhalacijski kortikosteroid

⁶PE4 - fosfodiesteraza 4

Vrlo važan aspekt u terapiji KOPB-a je praćenje, pošto se radi o bolesti koja neminovno napreduje. Važno je bar jednom godišnje napraviti spirometriju, kompletni klinički pregled, procijeniti učinkovitost terapije, moguće nuspojave. Posebno je važno pratiti težinu i frekventnost egzacerbacija te pojavu komorbiditeta. (2,19)

4.4. Sindrom preklapanja astme i KOPB-a (ACOS)

Smjernice GOLD 2014 najavile su smjernice za dijagnozu sindroma preklapanja astme i KOPB-a (ACOS- Asthma-COPD overlap syndrome). Smjernice su samostalno objavljene 2014. od strane GINA i GOLD inicijative. ACOS je sindrom obilježen prisutnošću simptoma i znakova karakterističnih i za astmu i za KOPB. Definiranje ACOS-a potrebno je zbog velikog broja pacijenata koji ne zadovoljavaju kriterije niti za jednu od ove dvije bolesti. Pristup takvom pacijentu temelji se na pet koraka. Prvi korak je utvrđivanje prisutnosti kronične bolesti dišnih puteva anamnezom, pregledom, radiološkim tehnikama i upitnicima. Ako utvrdimo da se radi o bolesti dišnih puteva, u koraku dva utvrđujemo je li riječ o astmi, KOPB-u ili ACOS-u. Treći korak je spirometrija koja potvrđuje dijagnozu. Dijagnoza ACOS-a podrazumijeva prisutstvo sljedećih parametara: post-bronhodilatatorni $FEV_1/FVC < 0,7$, $FEV_1 \geq 80\%$ očekivanog, što

govori za blagi ACOS; FEV1 \leq 80% kao indikator težine opstrukcije i rizika budućih događanja (egzacerbacija i mortalitet); te pozitivan bronhodilatatorni test za \geq 12% i 200 ml porasta FEV1. Četvrti korak je započinjanje s terapijom. Kao i u astmi obavezna je primjena inhalacijskih kortikosteroida. U težem stupnju bolest se liječi prema GOLD principima. Peti korak predstavljaju dodatne pretrage ako su prisutni atipični simptomi ili nismo sigurni u dijagnozu. (20)

4.5. Komorbiditeti

KOPB je često udružen s drugim bolestima, od kojih su neke nastale kao posljedica KOPB-a, dok druge postoje neovisno o njemu. Njihova važnost je u tome što značajno utječu na prognozu. Najčešće su kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, karcinom pluća i gastroezofagealna refluksna bolest (GERB). Česti su zato što osim sličnih rizičnih čimbenika, sa KOPB-om dijele i dob u kojem se javljaju. Liječenje KOPB-a mora biti neovisno o komorbiditetima, a također je potrebno komorbiditete liječiti kao zasebne bolesti. (2,19)

5. LIJEČENJE EGZACERBACIJA

Egzacerbacije su karakterizirane pogoršanjem kroničnih simptoma, većom dispnejom i produkcijom sputuma. Egzacerbacije stadija IV: vrlo teški KOPB su mnogo ozbiljnijeg karaktera, povezane s akutnom respiratornom insuficijencijom, zahtjevaju intenzivno bolničko liječenje te je u ovom stadiju stopa smrtnosti najviša. Najčešće su uzrokovane respiratornim infekcijama, ali se u čak jedne trećine uzrok ne može odrediti.

Težinu egzacerbacije procjenjujemo na osnovu povijesti bolesti i određenih znakova. U anamnezi trebamo ispitati trajanje pogoršanja, broj prethodnih egzacerbacija i koju terapiju pacijent trenutno uzima. Znakovi teže egzacerbacije su korištenje pomoćne respiratorne

muskulature, paradoksalno kretanje toraksa, cijanoza, periferni edemi, hemodinamska nestabilnost, znaci zatajivanja desnog srca i poremećaj svijesti.

Pretrage plinova arterijske krvi su neizostavni dio dijagnostičkog algoritma. Nalaz pada $\text{PaO}_2 < 8,00 \text{ kPa}$ (60 mmHg) i $\text{SaO}_2 < 90\%$ upućuje na respiratornu insuficijenciju. Potrebno je napraviti preglednu snimku grudnih organa i EKG radi dodatne evaluacije, isključenja drugih stanja s sličnim simptomima i da bi uočili komplikacije. Pošto je veliki dio egzacerbacija uzrokovan infekcijama, sputum treba poslati na mikrobiološku analizu i izradu antibiograma.

U lakšim slučajevima egzacerbacije je moguće liječiti izvan bolnica. Terapija se mora prilagoditi. Doze bronhodilatatora se povećavaju, kao i frekvencija uzimanja. Kortikosteroide je potrebno primjeniti sistemski, najčešće 40 mg prednizolona dnevno, kroz 10 dana. Antibiotici moraju pokrivati najčešće uzročnike, što je u ovom slučaju *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *M. catarrhalis*. Bolničko zbrinjavanje potrebno je ako postoji izrazito pogoršanje simptoma, pogotovo u stadiju IV. Cijanoza, periferni edemi, novonastale aritmije, slabi odgovor na terapiju i značajni komorbiditeti u starijih pacijenata zahtjevaju prijam u bolnicu. U slučaju razvoja teške dispneje, poremećaja svijesti do kome i perzistentne hipoksemije koja se pogoršava, hiperkapnije i acidoze, pacijent se zaprima u jedinicu intenzivnog liječenja.

Prvi korak u terapiji egzacerbacije predstavlja primjena kisika. Adekvatnu razinu kisika ($\text{PaO}_2 > 8,0 \text{ kPa}$ i $\text{SaO}_2 > 90\%$) je na taj način lako osigurati ako je egzacerbacija nekomplikirana. Osim kisika, u akutnoj egzacerbaciji primjenjujemo i SABA. Ako pacijent ne reagira na SABA, terapiji se dodaju antikolinergici. Primjena aminofilina je dvojbena. U terapiji možemo primjeniti i oralni metilksantin teofilin. Uz bronhodilatatornu terapiju potrebno je primjeniti i kortikosteroide, najčešće u dozi $30-40 \text{ mg}$ prednizolona per os, $10-14$ dana. Ako postoji

purulentni iskašljaj, povećanog volumena, pogoršanje dispneje i kašlja potrebno je primjeniti antibiotike. Ako je pacijent ugrožen razvojem teške respiratorne insuficijencije ili akutizacijom kronične u obzir dolazi NIV ili invazivna ventilacija. Kod pacijenata s KOPB-om odvajanje od ventilacije može biti teško i opasno. Razlog tomu je nesposobnost miškulature da se nosi sa zahtjevima respiratorne funkcije, dok izmjena plinova nakon odvajanja ne predstavlja veći problem. Da bi se olakšao prijelaz, često se prije potpunog odvajanja koristi NIPPV. Od ostalih tretmana, u bolnici se primjenjuje nadoknada tekućine, pravilna prehrana, niskomolekularni heparin, ekspektoransi, posturalna drenaža. (2, 17, 18, 19)

6. FENOTIPSKI PRISTUP

Potreba za novim pristupom u terapiji proizlazi iz spoznaja o heterogenosti kliničke slike i brzine progresije KOPB-a. Dosadašnja definicija bila je usredotočena samo na stupanj opstrukcije, izražen kao FEV1, dok se osobitosti bolesnika nisu uzimale u obzir pri odabiru adekvatne terapije. Razvojem različitih farmakoloških i ne-farmakoloških terapijskih mogućnosti, spoznalo se da klinički odgovor na terapiju može varirati ovisno o karakteristikama bolesti kod pojedinca. Iz toga proizlazi potraga za različitim tipovima bolesti, prema kojima će pacijenti biti svrstani u podgrupe i koji će imati prognostičko i terapijsko značenje.(21) Takvu podgrupu nazivamo fenotip.

6.1. Fenotipovi KOPB-a

Fenotip je definiran kao vidljiva strukturalna ili funkcionalna karakteristika organizma koja je određena genotipom i modificirana okolinom.(22) Fenotipovi u KOPB-u prvi put se spominju sredinom 50-ih kada je Dornhorst opisao dva karakteristična fenotipa – modri napuhanko (engl. Blue Bloater) i ružičasti pihaljko (engl. Pink Puffer). Blue Bloater su pacijenti

mlađe dobi (45-65 godina). Imaju mukoidan, purulentan iskašljaj, dispneja se javlja kasno, RTG pokazuje pojačan bronhovaskularni crtež. Česta komplikacija je kongestivno zatajivanje desnog srca sa perifernim edemima. Pink Puffer je uglavnom stariji pacijent (55-75 godina), s oskudnim iskašljajem, dispnejom koja se rano javlja, a glavna RTG značajka je hiperinflacija pluća. Oba fenotipa su praćena mišićnom slabošću koja je podjednako izražena, ali je gubitak mišićne mase značajniji kod Pink Puffera. Fenotip Blue Bloater je poznat pod nazivom bronhitis, a Pink Puffer nazivamo i emfizem. Ove nazive ne treba poistovjećivati sa kroničnim bronhitisom, odnosno emfizemom koje mogu postojati bez razvijenog KOPB-a. Razlog za tako velike suprotnosti nije utvrđen. Smatra se da postoji razlika u osjetljivosti respiratornog centra, koji je genetski predodređen. Stoga se smatra da Blue Bloater ima neosjetljiviji centar, koji ne reagira jako na hipoksemiju, dok Pink Puffer na hipoksemiju burno reagira, jakom dispnejom i naporom respiratornih mišića.(23,24) Od ova dva jasno definirana fenotipa KOPB-a odustalo se objavljivanjem prvih GOLD smjernica 2001.godine. Interes za definiranjem fenotipova ponovno se javio spoznajom o heterogenosti bolesti i potrebom za personaliziranim pristupom liječenju.

6.1.1. Grupiranje pacijenata

Razvijene statističke metode omogućile su grupiranje pacijenata na različite načine. Analiza glavnih komponenti (engl. principal component analysis) i analiza faktora (engl. factor analysis) statističke su metode kojima je moguće obraditi veliki broj podataka ovisno o mnogobrojnim varijablama (npr. FEV1, hiperinflacija, reverzibilnost opstrukcije, dispneja, itd). Analiza grupa, odnosno clustera (engl. cluster analysis) je metoda koja dijeli pacijente u podgrupe, na način da su izražene različitosti među podgrupama, dok su unutar jedne podgrupe različitosti svedene na minimum. Također, kada jednom uspijemo definirati fenotipe moramo koristiti analizu diskriminanti (engl. discriminant function analysis) kojom ćemo odrediti one

varijable koje jednoj grupi daju posebnost, omogućuju svrstavanje u određenu grupu, utječu na tijek bolesti i određuju terapiju i ishod.(25)

6.2. Fenotipske studije

Mnogobrojne studije pokušale su dati odgovor na pitanje koju varijablu koristiti kao diskriminirajuću i prediktivnu. Ovisno o tome ponuđena su različita rješenja, koja su pacijente svrstavale u uglavnom 3-5 grupa.

Casanova i sur. su 2005.ponudili omjer IC/TLC kao prediktivni faktor mortaliteta. Studija provedena na 689 pacijenata s različitim stupnjem opstrukcije, pratila je preživljenje ovisno o hiperinflaciji pluća, odnosno emfizemu. Dokazali su da omjer IC/TLC značajno korelira sa rezultatima testova za dispneju (mMRC) i duljinu hoda (engl. 6MWD- six minute walk distance), ali nažalost ne bolje nego do sad korišteni FEV1. S druge strane korelacija IC/TLC mnogo bolje korelira sa BMI nego FEV1, što indicira bolju mogućnost određivanja težine bolesti i njenog sustavnog učinka. Predloženi naziv za ovaj omjer je “inspiratorna frakcija” kao analogija ejekcijskoj frakciji srca. Pacijenti s omjerom IC/TLC manjim od 0,25 imaju veći rizik smrti nego osobe u kojih je ovaj omjer visok. (26)

Utjecaj egzacerbacija na mortalitet među prvima je istaknuo Soler-Cataluna. Dokazao je da su starija dob, povišeni PaCO₂ i egzacerbacije neovisni pokazatelji lošije prognoze. Mortalitet raste proporcionalno s brojem egzacerbacija koje su zahtjevale hospitalizaciju. (27)

Wardlaw je koristeći cluster analizu pokušao odgovoriti na pitanje koja kombinacija varijabli dovodi nastanka određenog fenotipa, prema čemu je definirao 4 fenotipa: KOPB, miješani KOPB-astma fenotip, astma i astma s minimalnom eozinofilijom i niskim IgE. (28)

Weatherhall je koristeći cluster analizu definirao 5 fenotipova bolesti dišnih puteva. Varijable koje je koristio su rezultati validiranih upitnika, spirometrije, ukupni serumski IgE i eozinofilija, FeNO, CT grudnih organa. Cluster 1 su pacijenti s preklapanjem emfizema, atopijske astme i kroničnog bronhitisa. Cluster 2 je fenotip emfizema, bez produkcije sputuma, bez reverzibilnosti opstrukcije. Cluster 3 je alergijska astma s eozinofilnom upalom i značajnom reverzibilnosti opstrukcije. Cluster 4 je blaga opstrukcija sa minimalnom reverzibilnošću opstrukcije. Cluster 5 predstavlja kronični bronhitis, kašalj s iskašljajem, bez emfizema.(29)

Garcia-Rio je analizirao utjecaj fizičke aktivnosti povezane s dinamičkom hiperinflacijom u 110 pacijenata s dijagnosticiranim KOPB-om. Stupanj dinamičke hiperinflacije i 6MWD su prediktori fizičke aktivnosti koja korelira sa težinom KOPB-a. Ova studija dala je doprinos identificiranju emfizema i hiperinflacije kao jednog fenotipa KOPB-a. (30)

Gibson i Simpson govore o sindromu preklapanja KOPB-a i astme (kasnije poznat kao ACOS, Asthma-COPD overlap syndrome). Istakli su potrebu za definiranjem karakteristika tog preklapajućeg sindroma radi primjene prikladne terapije. (31)

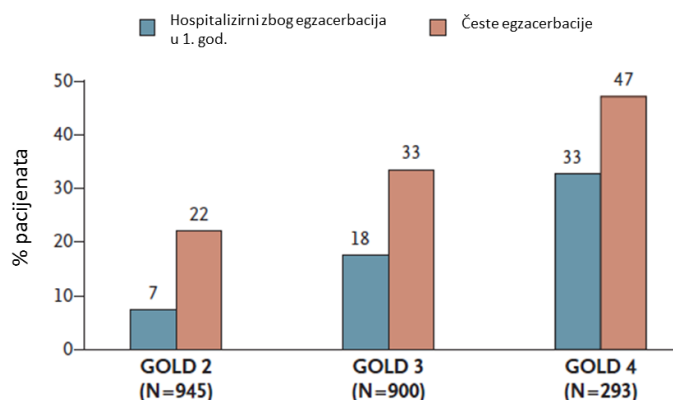
Sve ove navedene studije, ali i mnoge druge, provedene su na malom uzorku bolesnika, koristeći različite metode i usmjeravajući buduća istraživanja različitim smjerovima. Stoga je 2008.godine pokrenuta ECLIPSE studija. ECLIPSE (Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points) je trogodišnja studija provedena u 46 centara iz 12 zemalja. Dizajnirana je kao neintervencijska longitudinalna prospektivna studija s točno definiranim ciljevima. Glavni ciljevi studije bili su definirati klinički relevantne fenotipove, identifikacija parametara koji predviđaju progresiju bolesti kroz tri godine, sakupiti podatke o kliničkim biomarkerima da bi se identificirali oni koji koreliraju s određenim fenotipom i predviđaju progresiju te identificirati

nove genetičke faktore i biomarkere koji koreliraju s pojedinačnim fenotipom. U studiji je sudjelovalo 2180 pacijenata s KOPB-om, dobi 40-75 godina. Uključni kriteriji za KOPB bili su $FEV_1 < 80\%$, $FEV_1/FVC \leq 0,7$ te anamnestički podaci o pušenju (≥ 10 pack-yrs). Kontrolnu grupu činilo je 566 pacijenata dobi 40-75, od kojih su 343 pušači i 223 nepušači. Pacijenti su praćeni tijekom tri godine. Kroz taj period pratile su se promjene FEV_1 , njegova korelacija s stanjem pacijenta i progresijom bolesti, prisutnost upale dišnih puteva i sistemske upale, strukturne promjene pluća radi evaluacije emfizema te su korištene različite ljestvice u svrhu praćenja dispneje. Nakon provedene studije objavljeni su radovi koji su obrađivali podatke dobivene studijom te se na osnovu toga došlo i do novih spoznaja. (32)

Jednu takvu studiju objavio je Agusti sa suradnicima. Podaci pokazuju heterogenost odlika pacijenata unutar GOLD stadija. Dob i povijest pušenja su slični u različitim stadijima bolesti i ne koreliraju s težinom opstrukcije. Postoji pozitivna korelacija stupnja opstrukcije i dispneje, ali opće stanje, 6MWD i frekventnost egzacerbacija nisu određeni stadijem bolesti te postoji heterogenost unutar stadija. Slično je i s komorbiditetima koji se pojavljuju neovisno o stadiju. S druge strane težina emfizema prati težinu bolesti. Značaj ove studije je što je dokazala da se FEV_1 ne može koristiti kao samostalni prediktor težine bolesti i prognoze te da postoji mnogo više varijabli koje treba uzeti u obzir. Također pokazala je veliki utjecaj sistemske upale, kao jedne od značajki KOPB-a. (33)

Podatke iz ECLIPSE studije iskoristio je i Hurst da bi testirao hipotezu o postojanju fenotipa učestali egzacerbator, na kojeg je bilo usmjereno puno pozornosti u dosadašnjim istraživanjima. Egzacerbacije predstavljaju vrlo bitne događaje u tijeku KOPB-a. Smatra se da je najbolji prediktor egzacerbacija podatak o egzacerbacijama u anamnezi te je na osnovu toga pretpostavljeno postojanje mogućeg fenotipa KOPB-a čija je glavna značajka osjetljivost na

egzacerbacije, a što su rezultati ECLIPSE studije i potvrdili. Glavni rezultat dobiven iz ECLIPSE kohorte je da s težinom bolesti rastu i učestalost i težina egzacerbacije, no isto tako učestale egzacerbacije mogu se pojaviti i u umjerenom KOPB-u (GOLD 2)(Slika 5).

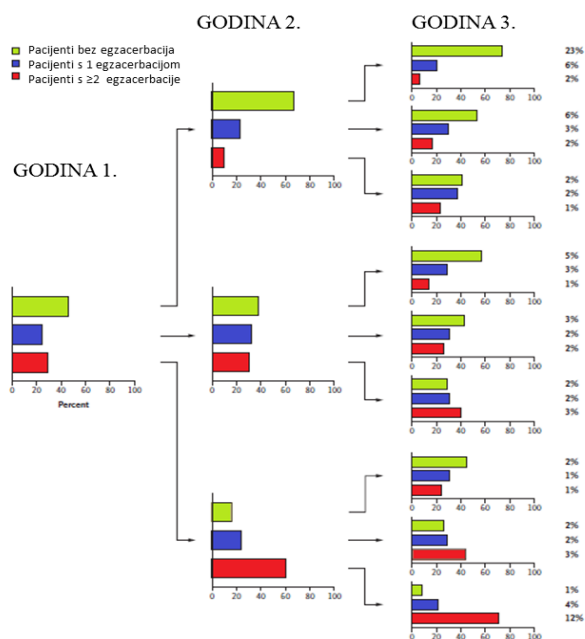


Slika 5. Učestalost egzacerbacija u pojedinim stadijima KOPB-a ;osim u vrlo teškom KOPB-u učestale egzacerbacije postoje i u umjerenom i teškom KOPB-u

Ovaj fenotip čine osobe sklone egzacerbacijama, što je čini se rezultat intrinzičnih čimbenika. Rezultat toga je veća osjetljivost na okidače iz okoliša odnosno virusne infekcije. Dokaz te osjetljivosti je i relativno velika pojavnost egzacerbacija u umjerenom KOPB-u (22%), koji se smatra stadijem s očuvanom plućnom funkcijom te se egzacerbacije ne očekuju. S druge strane, veliki udio pacijenata s vrlo teškim KOPB-om (29%) nije pokazivao znakove egzacerbacija, koje se očekuje s obzirom na oštećenost plućne funkcije.

Pojavnost egzacerbacija je stabilna tijekom godina, što se može zaključiti iz Slike 6. Osobe koje su u prvoj godini bile bez egzacerbacija, u 2.i 3. godini su prijavile daleko manje ovakvih događaja nego osobe koje od prve godine imaju česte egzacerbacije. Upravo je ta stabilnost pojavljivanja i mogućnost predviđanja glavni adut za definiranje učestalog egzacerbatora kao zasebnog fenotipa. Analizom je utvrđeno da postoji povezanost rizika egzacerbacije i još

nekoliko faktora. Ti faktori su pogoršanje FEV1 (za bar 100 ml), porast SGRQ rezultata (Saint George respiratory questionnaire – upitnik o kvaliteti života) za 4 boda, podaci o gastroezofagealnom refluksu u anamnezi i povećan broj leukocita (porast za $1 \times 10^3 / \text{mm}^3$). (34)



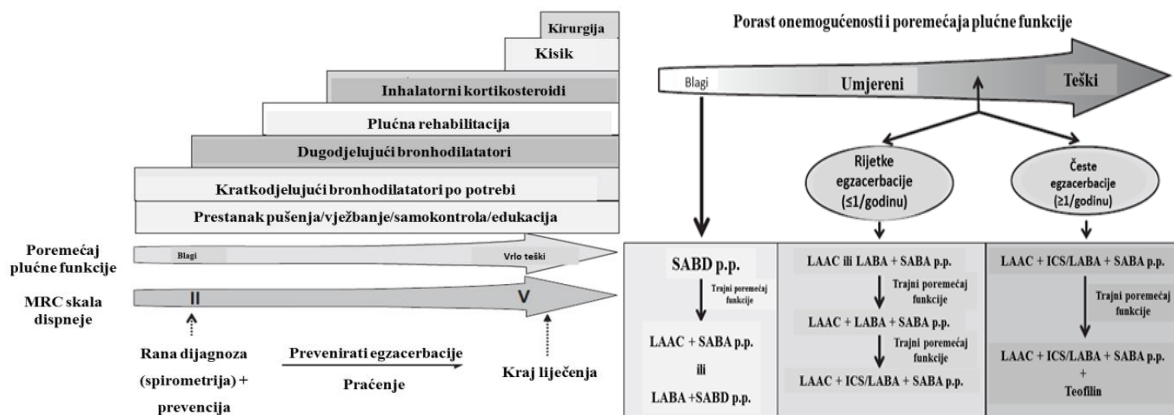
Slika 6. Stabilnost egzacerbacija tijekom vremena - osobe koje u prvoj godini pokazuju sklonost egzacerbaciji i kasnije ih imaju češće

6.3. Razvoj fenotipskih smjernica

Uporedno s razvojem svijesti o postojanju više fenotipova ove bolesti i činjenice da se ne može klasificirati i liječiti na uniforman način svjetska društva i stručnjaci počeli su razvijati smjernice koje će imati cjelovit pristup bolesti.

Među prvima koje su napravljene s takvim ciljem su smjernice Kanadskog torakalnog društva iz 2007. godine. Zbog svog doprinosa se još nazivaju i pre-fenotipske.

U njima se navodi da pristup pacijentu treba temeljiti na kliničkoj evaluaciji bolesti. Ona uključuje anamnezu, klinički pregled i dodatne pretrage. Uz standardnu spirometriju koja nam potvrđuje dijagnozu potrebno je napraviti dodatne specifičnije testove da bi se bolje okarakterizirao fenotip. To su testovi malih dišnih puteva, inspiratorni kapacitet, statički volumen pluća, difuzijski kapacitet i testovi funkcije respiratornih mišića. Potrebno je evaluirati stanje pacijenta s testom šestominutnog hoda i dispneju MRC skalom. Citologija sputuma je vrlo bitna jer njome dokazujemo upalu dišnih putova te donosimo odluku o primjeni inhalacijskih kortikosteroida i antibiotika. Stratificiranje težine bolesti ne može se temeljiti samo na FEV1 te bi idealniji sistem bio korištenje indeksa koji kombinira evaluaciju poremećaja funkcije, smanjene aktivnosti i hendikepa. Predloženi indeks je BODE indeks koji evaluira BMI, opstrukciju, dispneu i kapacitet vježbanja (engl. exercise capacity). Spirometrija se mora koristiti samo za dijagnosticiranje bolesti, a liječenje i praćenje treba individualizirati i voditi prema težini simptoma, koju pratimo MRC skalom (Slika 7.).



Slika 7. Pristup liječenju KOPB-a prema smjernicama Kanadskog torakalnog društva (SABD- kratkodjelujući bronhodilatator; LAAC-dugodjelujući antikolinergik; SABA- kratkodjelujući beta agonist; LABA- dugodjelujući beta agonist; ICS- inhalacijski kortikosteroid)

Učestalost egzacerbacija je vrlo varijabilna. Kada se pojave imaju jaki nepovoljni utjecaj na ishod te zahtjevaju posebnu pozornost i primjenu preventivnih mjera kao što je cijepljenje protiv pneumokoka i gripe. Iz takvog pristupa proizlazi i jedinstveni terapijski obrazac, koji u obzir uzima poremećaj plućne funkcije i disabilitet pacijenta. (35)

S činjenicom da u obradi bolesnika ne možemo koristiti samo FEV1 da bi procjenili težinu bolesti, bilo je potrebno naći nove načine koji će na jednostavan i precizan način u tome uspjeti. Stoga su Celli i Cote 2004. ponudili BODE indeks kao novo oruđe u procjeni bolesti (engl. BODE- BMI, obstruction, dyspnea, exercise capacity). Radi se o multidimenzionalnom indeksu sa skalom 1-10, u kojoj 10 predstavlja najveći rizik mortaliteta. Indeks tjelesne težine boduje se s 0 ili 1 ovisno je li manji ili veći od 21. Stupanj opstrukcije procjenjuje se s FEV1 i prema dobivenom postotku dodjeljuju mu se 0-3 boda. Dispneju evaluiraju prema mMRC skali te boduju s 0-3 boda. Kapacitet vježbanja ocjenjuju prema 6MWD te se isto boduje s 0-3 boda.(36) Cote i Celli su također 2005. uspjeli dokazati povezanost pulmonalne rehabilitacije i BODE indeksa. Naime, PR je postupak liječenja koji nema direktan utjecaj na plućnu funkciju ali djeluje na posljedice bolesti. Značajno popravljaju zdravstveni status, smanjuju dispneju i povećavaju kapacitet vježbanja. To su glavne varijable BODE indeksa, tako da se smanjuje i njegova vrijednost. Postoji direktna povezanost BODE i težine bolesti te možemo reći da PR ima indirektan utjecaj na bolest i njen ishod.(37) Osim ove 4 varijable Celli i sur. su 2008. pokušali ukazati na još neke parametre koji su važni za KOPB i određuju tijek i ishod. Kao najvažnije pored dosad korištenih navode stupanj plućne hiperinflacije izražen kao omjer IC/TLC (na kojeg je upućivao i Casanova 2005.), pulmonalnu kaheksiju, anemiju, kvalitetu života, funkcionalni status i razinu aktivnosti. Važno je napomenuti da tri potonje mogu zamjetiti suptilnije promjene te se mogu koristiti kao dopuna fiziološkim mjerenjima.(38) Zaključuju da KOPB zahtjeva

multidimenzionalan pristup stupnjevanju težine bolesti jer osim respiratornih ima važan sustavni učinak.

U smjernicama ERS/ACP/ACCP (European Respiratory Society, American College of Physicians, American College of Chest Physicians) iz 2011.godine navodi se da najbolji prediktor opstrukcije anamnestički podatak o pušenju, dopunjen s auskultacijskim nalazom piskanja i pacijentovim navodima o dispneji. Kod ovakvih pacijenata koji su simptomatski potrebno je učiniti spirometriju. Kod asimptomatskih pacijenata spirometrija se ne preporuča jer neće pokazati veća odstupanja od predviđenih vrijednosti za spol i dob. Na taj način mogu se identificirati pacijenti koji će imati korist od terapije. Bolji učinak, u pacijenata koji će reagirati na terapiju, imat će primjena dugodjelujućih inhalatornih pripravaka. Primjena pulmonalne rehabilitacije pokazuje učinak tek kod pacijenata s $FEV1 \leq 50\%$, a dugotrajna terapija kisikom može se primjenjivati kad hipoksemija postane teška ($PaO_2 \leq 55$ mmHg). (39)

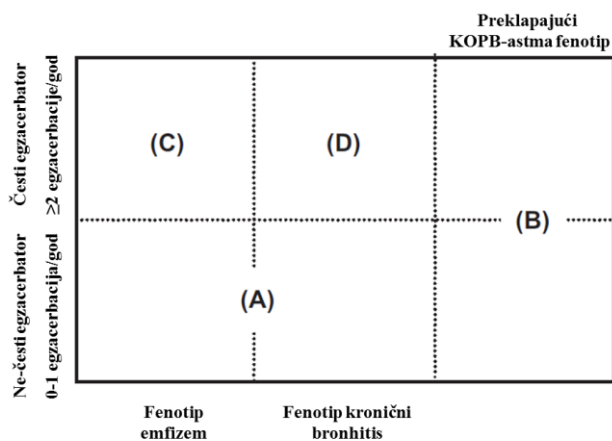
GOLD smjernice iz 2011.godine također upućuju na potrebu za razvrstavanjem pacijenata prema određenim kriterijima, te da $FEV1$ nije dovoljan. Ove smjernice KOPB klasificiraju prema stupnju opstrukcije, odnosno $FEV1$ ali u obzir uzimaju i težinu dispneje i rizik za egzacerbaciju kojeg dobivamo prema podacima iz anamneze. Sva tri prediktora su jednako vrijedna i pacijenta mogu samostalno svrstati u najtežu skupinu.(19) Možemo reći da su ove smjernice ponudile svojevrsnu strategiju za definiranje fenotipova. One ne spominju izričito fenotipove, ali činjenica da se težina KOPB-a može definirati i prema drugim parametrima i da $FEV1$ više ne predstavlja primarni faktor pri odluci u svrstavanju u skupine, vodi ka konačnom uobličavanju fenotipova.

Smjernice NICE definiraju KOPB kao opstrukciju s omjerom FEV1/FVC manjim od 0,7. Ako se radi o slučaju u kojem je $FEV1 \geq 80\%$ sa prisutnim respiratornim simptomima kao što su kronični kašalj i dispneja također se može postaviti dijagnoza. Važan je multidimenzionalni pristup bolesti, koji u obzir uzima procjenu simptoma i egzacerbacija. (40)

Veliki iskorak u definiranju fenotipova i njihovoj kliničkoj primjeni dali su Miravittles i sur. definiranjem tri klinička fenotipa sa smjernicama za dijagnozu, liječenje i povezanost s prognozom. Prvi fenotip nazvan je miješani KOPB-astma fenotip. Radi se o kliničkom stanju u kojem postoji preklapanje karakteristika obje bolesti, odnosno prisutnost opstrukcije koja nije potpuno reverzibilna, uz koju postoje simptomi i znaci povećane reverzibilnosti. Fenotip egzacerbatora je prisutan kod pacijenata kod kojih iz anamneze saznajemo da su u prethodnih godinu dana imali dvije ili više egzacerbacija. Ovaj fenotip povezuju sa starijom dobi, težim stupnjem opstrukcije, stalno prisutnom upalom dišnih puteva (zbog bakterijske kolonizacije, GERB-a, genetske preosjetljivosti), kroničnom bronhalnom sekrecijom i komorbiditetima (kardiovaskularni, depresija, miopatija, GERB). Ova skupina pacijenata povoljno reagira na protuupalnu i antibiotsku terapiju. Fenotip emfizem-hiperinflacija povezan je s jačom dispnejom, intolerancijom napora i znakovima hiperinflacije (bačvasti toraks, hipersonarnost), lošijom uhranjenosti i manjim BMI. Emfizem se može potvrditi testom difuzijskog kapaciteta za CO (DLCO), CT-om visoke rezolucije ili denzitometrijom plućnog parenhima. Također, pletizmografijom se utvrđuje IC koji dobro korelira sa stupnjem dispneje. (41)

Miravittles je sa sur. godinu dana kasnije objavio i španjolske smjernice klasificiranja i liječenja KOPB-a, uz ponešto izmjenjene fenotipove. Prva velika razlika je da definirano 4 fenotipa. Fenotip (A) ne-česti egzacerbator sa kroničnim bronhitisom ili emfizemom, (B) preklapajući KOPB-astma fenotip, (C) česti egzacerbator s predominantnim emfizemom i (D) česti

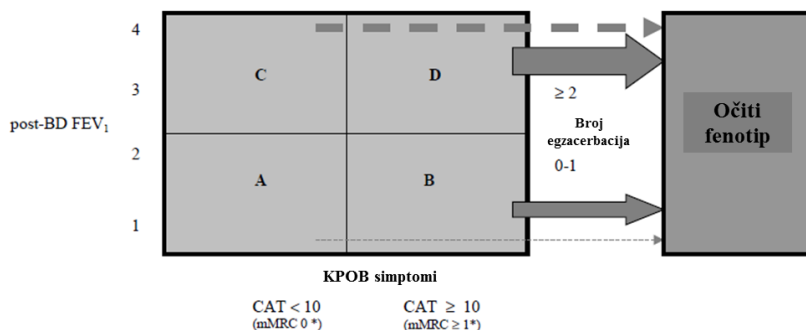
egzacerbator s predominantnim kroničnim bronhitisom (Slika 8.). Fenotipovi ne-česti egzacerbator i preklapajući KOPB-astma fenotip se isto definiraju kao i prije. Fenotip česti egzacerbator je ovim smjernicama podijeljen u dvije grupe - emfizem i kronični bronhitis, kako bi se naglasila simptomatologija koja prevladava. Svrstavanje pacijenta u određenu skupinu u konkretnom slučaju ima terapijsku i dijagnostičku vrijednost. Težinu bolesti procjenjuju uzimajući u obzir FEV1 i BODE indeks, a kontrolu bolesti CAT testom i brojem egzacerbacija u prethodnoj godini. Pacijenti iz skupine (A) povoljno reagiraju na bronhodilatatore, same ili u kombinaciji s teofilinom, dok protuupalna terapija nije indicirana. Terapija fenotipa (B) preklapanje KOPB-astma bazira se na primjeni inhalacijskih kortikosteroida u kombinaciji s dugodjelujućim bronhodilatatorima. Terapija fenotipa česti egzacerbator s emfizemom (C) uključuje dugodjelujuće bronhodilatatore i ponekad inhalacijske kortikosteroide. Ako se radi o čestom egzacerbatoru s kroničnim bronhitisom (D) u terapiji se koriste bronhodilatatori, kortikosteroidi i roflumilast koji nije indiciran u pacijenata s emfizemom.(42)



Slika 8. Klinički fenotipovi KOPB-a prema španjolskim smjernicama

Ove smjernice predstavljaju veliki korak ka individualiziranom pristupu pacijentu, ciljanoj terapiji i boljem razumijevanju prirode bolesti.

Paralelno s razvojem španjolskih smjernica razvijali su se i drugi pokušaji. Jedan od najznačajnijih su češke smjernice koje su izrađene pod vodstvom Koblizeka i suradnika. Ove smjernice kažu da dijagnozu KOPB-a treba postaviti na osnovu evaluacije simptoma, plućne funkcije, povijesti egzacerbacija i kliničkog fenotipa. Pacijenti su kategorizirani na osnovu postbronhodilatatornog FEV₁ (4 kategorije prema GOLD 2011. smjernicama), prisutnosti simptoma (CAT upitnik) i broju egzacerbacija u prethodnoj godini. Težini bolesti zatim pridodaju jedan od 6 fenotipova kako bi dijagnoza bila potpuna. Ti fenotipovi su: bronhitični (prisutnost kroničnog kašlja ≥ 3 mjeseca/godini), emfizematozni (odsutnost kašlja uz znakove emfizema), preklapajući KOPB-astma fenotip (dijagnostički kriteriji za astmu i KOPB, ali nedovoljni za dijagnozu samo jednog stanja), preklapajući KOPB-bronhiektazije fenotip (svakodnevno purulentni sputum, mlađa dob, nepušač, česte infekcije, hemoptize, HRCT nalaz), fenotip česti egzacerbator (≥ 2 egzacerbacije/godina) i fenotip pulmonalne kaheksije (BMI <21).



Slika 9. Klasifikacija težine bolesti prema češkim smjernicama

Strategija terapije zasniva se na poduzimanju određenih koraka sukladno težini bolesti. Prvi korak je eliminacija rizičnih čimbenika (prestanak pušenja, smanjenje izloženosti plinovima i

česticama). Drugi korak je standardna terapija koja se primjenjuje kod svih pacijenata bez obzira na fenotip. Uključuje farmakološku terapiju bronhodilatatorima, cijepljenje, rehabilitaciju, terapiju komorbiditeta, edukaciju. Treći korak je fenotip-specifična terapija. Primjenjuje se u pacijenata B i D kategorije kao dodatak standardnoj terapiji. Bronhitični fenotip liječimo roflumilastom, mukoaktivnom sredstvima, antibioticima i fizioterapijom. Emfizematozni fenotip zahtjeva kirurški pristup ili nadomjestak alfa-1 antitripsina ako je potrebno. U terapiji preklapajućeg KOPB-bronhiektazije fenotipa koriste se mukoaktivna sredstva, antibiotici i fizikalna terapija. KOPB-astma fenotip liječi se kortikosteroidima, dugodjelujućim bronhodilatatorima i antileukotrienima. Česte egzacerbatore tretiraju roflumilastom, kortikosteroidima, bronhodilatatorima i antibioticima. Pulmonalnu kaheksiju liječe rehabilitacijom i nutritivnom potporom. Četvrti korak je liječenje respiratorne insuficijencije odnosno terminalnog stadija KOPB-a. Uključuje primjenu LTOT ili neinvazivne ventilacije, transplantaciju pluća i palijativnu skrb. Ovakav sveobuhvatan pristup bolesti omogućava kontrolu simptoma, sprečava komplikacije i progresiju bolesti. Sve to utječe na poboljšanje kvalitete života pacijenta (43).

7. DISKUSIJA

Iz mnogobrojnih studija i smjernica vidimo da se pristup liječenju KOPB-a drastično promjenio u posljednjih godina, odnosno od revizije GOLD smjernica krajem 2011. godine. Prethodni terapijski principi koristili su pojednostavljenu klasifikaciju KOPB-a temeljenu jedino na vrijednosti FEV1, s arbitrarno određenim granicama. Pacijenta je na taj način bilo lako svrstati u određenu kategoriju. Glavna prednost korištenja FEV1 je što jako dobro korelira s mortalitetom KOPB-a, rizikom kardiovaskularnih komplikacija i razvojem karcinoma. Ipak, prognostička vrijednost koju time ima je gruba i neadekvatna. Napredak je postignut kada se uvidjelo da je

KOPB bolest koja se ne može definirati samo parametrima plućne funkcije kao što je FEV1. Najvažnije pitanje, na koje još nemamo odgovor, je koje karakteristike KOPB-a su one koje ga određuju i po kojim bolesnike možemo svrstati u određenu kategoriju. Ta karakteristika mora biti specifična, osjetljiva i posjedovati terapijsku i prognostičku vrijednost. U početku je bilo pokušaja da se fenotip odredi parametrima plućne funkcije kao što je IC/TLC (26), kombinacijom FEV1/FVC, FEV1, FRC, DLCO uz koncentraciju IgE i FeNO(29) ili procjenom dinamičke i statičke hiperinflacije (30). Nijedna od njih nije u potpunosti uspjela. Konstruiranje BODE indeksa predstavilo je promjenu perspektive i omogućilo cjelovitu procjenu pacijenta. Osim parametara koje uključuje BODE indeks, koriste se i druge skale procjene simptoma (mMRC), upitnici(CAT), testovi (6MWD). Ubrzo smo shvatili da ni to nije dovoljno te da u klasifikaciju bolesti treba uključiti anamnestičke podatke prijašnjih egzacerbacija i intenzitet simptoma. Fenotipovi koji se danas koriste proizlaze uglavnom iz kombinacije procjene simptoma, fizikalnog nalaza i spirometrije (40-42). Španjolske smjernice sa definirana samo 4 fenotipa uspjevaju obuhvatiti skoro sve aspekte bolesti. Jednostavne su za kliničku primjenu, precizne i imaju jasno definirane terapijske smjernice, što im je glavna prednost. Češke smjernice sa svojih šest fenotipova su nešto složenije. Njihova glavna prednost je dvostruka procjena pacijenta u kojoj neovisno ocjenjujemo težinu KOPB-a i pripadnost određenom fenotipu. GOLD smjernice još nisu u potpunosti usvojile primjenu fenotipova, iako su najšire primjenjivane. Korak u tom smjeru bilo je označavanje ACOS-a kao zasebnog entiteta. Za očekivati je da će u skoroj budućnosti i GOLD pristup liječenju podrediti definiranim fenotipovima. Naime, upravo završava velika neinterventna POPE studija Europskog respiratornog društva koja je osmišljena u cilju definiranja određenih fenotipova.(44) U odnosu

na to očekuju se novi terapijski pristupi u cilju učinkovitije, više personalizirane terapije u sklopu novih revidiranih GOLD smjernica.

8. ZAKLJUČAK

KOPB je respiratorna bolest s kompleksnim posljedicama za cijeli organizam. Mnoštvo simptoma, velika klinička varijabilnost i nepostojanje univerzalnih parametara za dijagnozu izvor su nedoumica i neslaganja stručnjaka oko pristupa terapiji. Ipak, svi se slažu da se pristup KOPB-u ne može simplificirati te da je potrebno individualizirati terapiju. Sve dosada objavljene studije i smjernice pokušale su definirati sve varijacije bolesti, iako je njena heterogenost još uvijek izazov. Holistički pristup pacijentu omogućio je potragu za fenotipovima prema kojima će se oblikovati liječenje, predvidjeti moguće komplikacije i prognoza. Znanstvenici trebaju postići konsenzus oko definiranja broja fenotipova. Treba pronaći sredinu između definiranja malog broja koji sa sobom nosi generaliziranje i odmak od individualiziranosti te definiranja puno fenotipova koji će se teško primjenjivati i neće imati prognostičku i terapijsku točnost. Budućnost fenotipova je vjerojatno u istraživanjima genetske podloge KOPB-a i određivanje točne etiopatogeneze bolesti. Mnoge studije pokazale su da postoji individualna osjetljivost na nokse okoline, koja je čini se genetski određena. Sklonost egzacerbacijama najbolje ilustrira važnost te predodređenosti. Neizmjereno važno je raditi na prevenciji bolesti, što u većini slučajeva znači promovirati ne-pušenje odnosno prestanak pušenja. Rano dijagnosticiranje i pravodoban početak terapije također mogu izmjeniti tijek ove bolesti koja se još uvijek označava kao progresivna i ireverzibilna. Uspješno liječenje KOPB-a ne mora nužno podrazumijevati i izliječenje, što je cilj svakog liječnika, ali će produžiti životni vijek pacijenta i što je još važnije omogućiti primjerenu kvalitetu života.

9. SAŽETAK

Kronična opstruktivna bolest pluća je upalna bolest pluća uzrokovana u većini slučajeva štetnim česticama iz duhanskog dima. Morbiditet i mortalitet KOPB-a su u porastu. Procjena težine bolesti i pristup liječenju doživjeli su izmjene u posljednja dva desetljeća. Smjernice GOLD iz 2001. godine i revizije smjernica koje su sljedile do 2011. godine, KOPB su klasificirale s obzirom na vrijednost FEV1 na blagi, umjereni, teški i vrlo teški. Smjernice su značajnije izmjenjene 2011.godine te se za procjenu težine bolesti koristi težina opstrukcije, odnosno vrijednost FEV1, intenzitet simptoma i broj egzacerbacija u prethodnoj godini. U ovom trenutku GOLD smjernice prepoznaju dva jasno definirana fenotipa- učestalog egzacerbatora i ACOS. Budući pristup liječenju bolesnika s KOPB-om podrazumijeva fenotipski pristup KOPB-u prema kliničkim karakteristikama pacijenta, koje nisu još u potpunosti definirane. U tu svrhu provedeno je puno studija koje su pokušale definirati koje parametre uzeti u obzir pri određivanju fenotipova. Ovakav fenotipski pristup u klasifikaciji bolesnika s KOPB-om, koji se očekuje, omogućit će učinkovitiji, ciljani, personalizirani terapijski pristup bolesniku.

Ključne riječi: KOPB, fenotip, pristup liječenju, individualizirana terapija

10. SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease is an inflammatory disease of the lung caused in most cases by harmful particles from tobacco smoke. The morbidity and mortality of COPD are on the rise. Assessment of disease severity and approach to treatment have experienced changes in the last two decades. GOLD guidelines in 2001, and revision of guidelines that followed up to 2011, classified COPD based on value of FEV1 to mild, moderate, severe and very severe. The guidelines were amended significantly in 2011 and to assess the severity of the disease, severity

of obstruction or FEV1, the intensity of symptoms and the number of exacerbations in the previous year were used. At this point GOLD guidelines recognize two clearly defined phenotypes - frequent exacerbator and ACOS. Future approach to the treatment of patients with COPD involves phenotypic approach to COPD according to clinical characteristics of the patient, which are not yet fully defined. For this purpose, a lot of studies that have been conducted, attempted to define which parameters should be considered in determining the phenotypes. This phenotypic approach in the classification of patients with COPD, which is expected, will enable more effective, targeted, personalized therapeutic approach to patients.

Keywords: COPD phenotype, approach to treatment, individualized therapy

LITERATURA

- (1) Vrhovac B. i suradnici. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb, 2008.str.662-6
- (2) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Dostupno na: <http://www.goldcopd.org/>
- (3) WHO.Chronic obstructive pulmonary disease (COPD).[Internet]. Dostupno na<http://www.who.int/respiratory/copd/en/>
- (4) Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM,Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al.BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007;370(9589):741-50.
- (5) Toelle BG, Xuan W, Bird TE, Abramson MJ, Atkinson DN, Burton DL, et al. Respiratory symptoms and illness in older Australians: the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. Med J Aust. 2013;198:144-8.
- (6) Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Jönsson E, et al. Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Respir Med. 2003;97:115-22.
- (7) Filippone M, Baraldi E. On Early Life Risk Factors for COPD.American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011;183(3):415-416.
- (8) MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2(4): 258–266.

- (9) Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.
- (10) Mac Nee W. Pathology, pathogenesis and pathophysiology. *BMJ*. 2006; 332(7551): 1202–1204.
- (11) Burkhardt R, Pankow W. The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(49): 834–846.
- (12) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. 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 Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76.
- (13) Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax*. 1997;52(9):820-7.
- (14) Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2014;6(11):1557-69.
- (15) Dosman J, Bode F, Urbanetti J, Martin R, Macklem PT. The Use of a Helium-Oxygen Mixture during Maximum Expiratory Flow to Demonstrate Obstruction in Small Airways in Smokers. *J Clin Invest*. 1975;55(5):1090-9.
- (16) Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):3-14.
- (17) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. March 2001. Dostupno na <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDWkshp2001.pdf>

- (18) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Dostupno na http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLDReport_April112011.pdf
- (19) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, revised 2011. Dostupno na http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
- (20) Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), 2014. Dostupno na <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>
- (21) Cote CG, Celli BR. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med. 2007;28:515-524.
- (22) Han M, Agusti A, Calverley PM Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:598–604.
- (23) Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. Lancet. 1955;268(6876):1185-7.
- (24) Petty TL. COPD: Clinical phenotypes. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:341-351.
- (25) Fingleton J, Weatherhall M, Beasley R. Towards individualised treatment in COPD. Thorax. 2011;66:363-364.
- (26) Casanova C, Cote C, De Torres JP Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171:591-7.

- (27) Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925–931.
- (28) Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:1254-62.
- (29) Weatherhall M, Travers J, Shirtcliffe PM Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34:812-8.
- (30) Garcia-Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:506-12.
- (31) Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it?. *Thorax*. 2009; 64:728-35.
- (32) Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31:869–873.
- (33) Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
- (34) Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38.

- (35) O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14(Suppl B):5B-32B.
- (36) Celli BR, Cote CG, Marin JM. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
- (37) Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:630–636.
- (38) Celli BR, Cote CG, Lareau S, Meek PM. Predictors of survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008;102 Suppl 1:S27-35.
- (39) Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155:179-191.
- (40) Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. NICE guidelines. 2012. Dostupno na <http://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/cg101-chronic-obstructive-pulmonary-disease-update-full-guideline2>
- (41) Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(3):86–98.

- (42) Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Prim Care Respir J. 2013; 22(1): 117-121.
- (43) Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157(2):189-201.
- (44) POPE-Study. Phenotypes of COPD in Central and Eastern Europe Study. Dostupno na <http://www.copdplatform.com/>

ŽIVOTOPIS

Nataša Trbojević rođena je 6.8.1990. u Karlovcu, gdje je završila osnovnu školu i Gimnaziju. Upisala se na Medicinski fakultet 2009. godine. Sve ispite položila je u roku s odličnim prosjekom ocjena. Tijekom studija sudjeluje u izradi znanstvenih radova. Rad "Erectile function in cardiovascular patients: it's significance and a quick assessment using a visual-scale questionnaire" objavljen je u CC časopisu Acta Cardiologica. Rad "The incidence and characteristics of chronic postoperative groin pain after inguinal hernia repair with different types of prolene mesh" i prikaz slučaja "Case report of patient with relapse of B-cell lymphoma in breast parenchyma" prihvaćeni su u časopisu West Indian Medical Journal.