

NOVI TERAPIJSKI PRISTUP KRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ PLUĆNOJ BOLESTI

Dubovečak, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:184:372361>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-28**



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

Marin Dubovečak

NOVI TERAPIJSKI PRISTUP KRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ PLUĆNOJ BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

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

Marin Dubovečak

NOVI TERAPIJSKI PRISTUP KRONIČNOJ OPSTRUKTIVNOJ PLUĆNOJ BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Izv.prof.dr.sc. Ljiljana Bulat-Kardum

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 Izv.prof.dr.sc. Ljiljani Bulat-Kardum na posvećenom vremenu, pomoći i savjetima oko izbora literature koji su mi pomogli u izradi ovog diplomskog rada. Isto tako, zahvaljujem se i svojoj obitelji koja mi je bila podrška tokom cijelog studiranja. Zahvaljujem se i svim profesorima Medicinskog fakulteta u Rijeci koji su dio svog znanja uspjeli prenijeti na mene.

SADRŽAJ RADA

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB): OPĆE ZNAČAJKE	3
3.1. Definicija	3
3.2. Epidemiologija	3
3.3. Etiologija	4
3.4. Patološke promjene	6
3.5. Patogeneza	8
3.6. Patofiziologija	9
3.7. Klinička slika	10
3.8. Dijagnostički postupak	11
4. LIJEČENJE I PREVENCIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI ...	16
4.1. Mogućnosti prevencije KOPB-a	16
4.2. Mogućnosti liječenja KOPB-a	17
4.2.1. Farmakološka terapija	17
4.2.2. Nefarmakološka terapija	19
4.2.3. Intervencijska terapija	20
4.3. Liječenje egzacerbacija	21
4.4. Terapijski pristup i procjena KOPB-a prema novim GOLD smjernicama iz 2017. godine	24
5. KOMORBIDITETI	26
6. SAŽETAK BITNIH PROMJENA IZ GOLD 2017 IZVJEŠĆA	27
7. NOVI TERAPIJSKI PRISTUP KOPB-u (DUALNA TERAPIJA)	28
8. ULOGA ICS U LIJEČENJU KOPB-a	31
9. ULOGA BRONHODILATORA U LIJEČENJU KOPB-a	34

9.1 Bronhodilatacijska I dualna terapija	34
9.2. Trojna terapija.....	39
10. ULOGA ROFLUMILASTA U LIJEČENJU KOPB-a.....	40
11. RASPRAVA	41
11.1 Za i protiv ICS-a u liječenju KOPB-a.....	41
11.2. Za i protiv bronhodilatatora i dualne terapije u liječenju KOPB-a.....	42
12. ZAKLJUČAK.....	43
13. SAŽETAK	44
14. SUMMARY	45
LITERATURA	46
ŽIVOTOPIS	50

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ACO – eng. asthma-COPD overlap – preklapanje astma-KOPB

ARDS – eng. acute respiratory distress syndrome – akutni respiratorni distress sindrom

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

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

CCQ – eng. Clinical COPD Questionnaire - klinički upitnik KOPB-a

CMV – eng. continuous mandatory ventilation – kontrolirana volumna ventilacija

COPD – eng. chronic obstructive lung disease – KOPB

CO₂ – ugljični dioksid

COSMIC – eng. COPD and Seretide: a Multi-Center Intervention and Characterization

CPAP – eng. continuous positive airway pressure – ventilacija trajno pozitivnim tlakom

CT – kompjuterizirana tomografija

FEF – eng. forced expiratory flow – forsirani ekspiratorni protok

FEV₁ – eng. forced expiratory volume in the first second - forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – eng. forced vital capacity – forsirani vitalni kapacitet

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

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

IC – eng. inspiratory capacity – inspiratorni kapacitet

ICS – engl. inhalational corticosteroid – inhalacijski kortikosteroid

IMPACT – eng. InforMing the Pathway of COPD Treatment – informiranje o putevima liječenja KOPB-a

INSPIRE – eng. INvestigating new Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations – novi standardi za profilaksu redukcije egzacerbacija

KOPB – Kronična opstruktivna plućna bolest

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

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

LTOT – eng. long-term oxygen therapy – dugotrajno liječenje kisikom

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

NO₂ – dušikov dioksid

OPTIMO – eng. On the aPpropriATeness of treatment In MOderate COPD patients - prigodna terapija u liječenju umjerene KOPB

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi

PDE4 - engl. phosphodiesterase 4- fosfodiesteraza 4

PEF – eng. peak expiratory flow – vršni ekspiratorni protok

POET – eng. The Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD – prevencija egzacerbacija s tiotropijem u KOPB-u

PSV – eng. pressure support ventilation – ventilacija potpomognuta tlakom

REACT – eng. Roflumilast in the Prevention of COPD Exacerbations While Taking Appropriate Combination Treatment – roflumilast u prevenciji egzacerbaciji KOPB-a tijekom uzimanja prikladne kombinirane terapije

RV – eng. residual volume – rezidualni volumen

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

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

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

SIMV – eng. synchronized intermittent mandatory ventilation – intermitentna volumna potpomognuta ventilacija

SaO₂ – saturacija arterijske krvi kisikom

SO₂ – sumporov dioksid

TLC – eng. total lung capacity – totalni plućni kapacitet

TORCH – eng. TOwards a Revolution in COPD Health – u cilju revolucije u liječenju KOPB-a

UPLIFT – eng. Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium – potencijalni dugoročni utjecaji na funkciju sa tiotropijem

VC – eng. vital capacity – vitalni kapacitet

WISDOM – eng. Withdrawal of Inhaled Steroids During Optimised bronchodilator
Management – odustajanje od inhalacijskih steroida tijekom optimalnog
liječenja bronhodilatatorima

1. UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) karakterizirana je progresivnom opstrukcijom dišnih puteva koja je samo djelomično reverzibilna. KOPB uzrokuje upalu dišnih puteva, ali ima utjecaj na cjelokupni organizam te dovodi do komorbiditeta. Shvaćanje da će KOPB postati jedan od glavnih izazova suvremene medicine u liječenju, kroz nekoliko desetljeća, stavlja pred liječnike sve veću obavezu educiranja pacijenata o prirodi bolesti, kao i promicanju zdravog načina života koji je posebno orijentiran na prestanak pušenja. Prevencijom bolesti i ranijom dijagnostikom pokušava se smanjiti značajan zdravstveni i ekonomski teret koji predstavlja KOPB za pojedinca, a tako i za društvo u cjelini. Zdravija populacija bogatija je populacija, ne samo u ekonomskome smislu, nego i u smislu bolje kvalitete života i duševnog probitka. Egzacerbacije bolesti koje su česte u bolesnika s KOPB-om velik su teret zdravstvenom sustavu ali i cjelokupnom društvu, a velik dio ih je mogao biti spriječen. Govoreći o dobrobiti lijekova i važnosti liječenja KOPB-a u stabilnoj bolesti i egzacerbaciji, nije nevažno napomenuti da najbolji „lijek“ u liječenju KOPB-a predstavlja prestanak pušenja i prevencija bolesti!

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je prikazati promijenjen algoritam liječenja stabilnog KOPB-a prema novim GOLD smjernicama iz 2017. godine te razmotriti ulogu primjene bronhodilatacijske i kortikosteroidne terapije u liječenju stabilnog KOPB-a. Važan alat u liječenju KOPB-a predstavljaju i revidirani ABCD dijagnostički kriteriji određivanja težine bolesti, a koji svrstavaju pacijenta u grupe koje određuju dogovoreno provođenje terapijskih algoritama. Iako je KOPB bolest karakterizirana brojnim varijacijama u simptomima i broju egzacerbacija, novi terapijski pristup KOPB-u pokušava naći balans između unaprijed dogovorenih smjernica i individualnog pristupa svakom pacijentu. Individualni pristup omogućuje primjenu terapije na temelju povratnih informacija dobivenih od strane pacijenata kao reakcija na provedenu terapiju. Naglasak je i na prevenciji bolesti prestankom izlaganja duhanskome dimu jer prestanak pušenja je *conditio sine qua non* u danjem liječenju KOPB-a.

3. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST (KOPB): OPĆE ZNAČAJKE

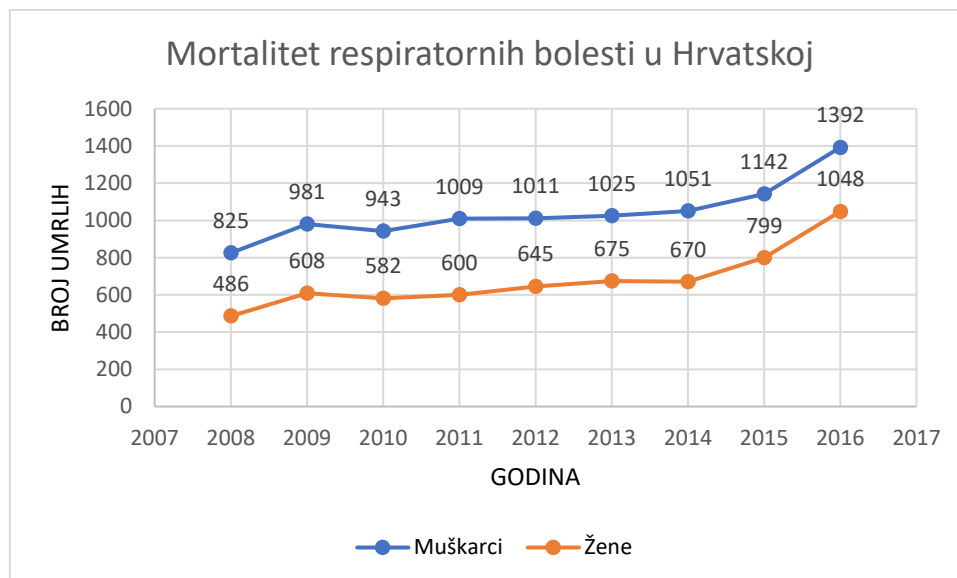
3.1. Definicija

„Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je česta bolest koja se može prevenirati i liječiti. Karakterizirana je trajnim respiratornim simptomima i ograničenjem protoka zraka kroz dišne puteve uslijed abnormalnosti dišnih puteva i/ili alveolarnih abnormalnosti obično uzrokovanim značajnim izlaganjem štetnim česticama i plinovima.“ (1). Bolest je karakterizirana upalnim zbivanjima lokaliziranim u dišnim putevima i plućnom parenhimu, te ima veliki utjecaj na cjelokupni organizam (2).

3.2. Epidemiologija

Prema procjeni za 2010. godinu, u svijetu je broj oboljelih od KOPB-a iznosio 384 milijuna ljudi, s prevalencijom od 11,7% (3). KOPB je treća po redu bolest u svijetu koja uzrokuje najviše smrtnih ishoda. Procjenjuje se da čak tri milijuna ljudi godišnje umire od KOPB-a, što iznosi 5% od svih uzroka smrti. Prevalencija bolesti i mortalitet veći su u zemljama niskog socioekonomskog statusa (4). To potvrđuje BOLT studija (eng. Burden of obstructive lung disease) koja je pokušala objasniti utjecaj pušenja i siromaštva na mortalitet od KOPB-a. Pušenje je od prije poznato kao prediktor povećanog mortaliteta, a dokazana je korelacija pušenja i stupnja opstrukcije dišnih puteva. Siromaštvo je povezano s povećanim mortalitetom od KOPB-a jer niska porođajna težina, loša prehrana, zagađenje zraka i ranija izloženost infekcijama predstavljaju, uz pušenje, čimbenike povećanog mortaliteta od KOPB-a (5). Sa starenjem stanovništva i sa sve većom prevalencijom pušenja očekuje se da će do 2030. godine broj umrlih od KOPB godišnje iznositi 4,5 milijuna ljudi (3). U Republici Hrvatskoj broj umrlih od bolesti povezanih s respiratornim sustavom, od kojih najveći

udio pripada KOPB-u, u porastu je, pa je u samo nekoliko proteklih godina (od 2008. godine) mortalitet porastao za 46%, od čega 41% kod muškaraca i 53% kod žena (Slika 1). Trend porasta mortaliteta u Hrvatskoj jednak je trendu porasta mortaliteta u svijetu (6).



Slika 1. Mortalitet od respiratornih bolesti kod žena i muškaraca u RH (6)

3.3. Etiologija

KOPB nastaje međudjelovanjem čimbenika okoliša i osobnih čimbenika (2). Dugotrajno izlaganje duhanskom dimu najvažniji je okolišni čimbenik nastanka KOPB-a. Uz pušenje postoje i drugi okolišni čimbenici koji povećavaju rizik incidencije KOPB-a, a to su: izloženost onečišćenom zraku, profesionalna izloženost te socioekonomski status kao rizik nastanka bolesti (1). U gradskim područjima, gdje postoji izloženost onečišćenom zraku, može se utvrditi veća učestalost i stopa smrtnosti od KOPB-a, što je povezano s povišenim koncentracijama sumporova dioksida (SO₂), dušičnog

dioksida (NO₂) i ugljičnog dioksida (CO₂) u zagađenome zraku. Profesionalna izloženost anorganskim i organskim prašinama u tvornicama plastike (toulendiiizocijanat) i industriji pamuka, izloženost kemijskim agensima i pari također dovodi do ubrzanog slabljenja plućne funkcije i bržeg napredovanja bolesti (7, 1). U siromašnim zemljama svijeta zagađenje zraka nastalo od izgaranja biomasa (ugljen, drvo, izmet životinja), koje se koriste za kuhanje hrane i za grijanje, dovodi do povećanog rizika nastanka KOPB-a. Populacija pod rizikom od onečišćenja unutar njihovih domova (eng. indoor air pollution) iznosi 3 milijarde ljudi i predstavlja znatan problem (1). Osim od zagađenja zraka, siromašna populacija izložena je i ostalim čimbenicima povećane incidencije i mortaliteta KOPB-a, kao što su niska porođajna težina, loša prehrana, infekcije, prenapučenost (1, 5).

Osobni čimbenici za nastanak KOPB-a su: obiteljska i genetska predispozicija, spol, dob, preosjetljivost bronha i poremećaji plućnog razvoja (2). U djece čiji roditelji puše i time ih izlažu duhanskome dimu (pasivno pušenje), puno se češće javlja KOPB i u težem obliku. Od genetskih je faktora najznačajniji čimbenik za nastanak emfizema, jednog od fenotipskih oblika KOPB-a, manjak alfa1-antitripsina. Zdrava osoba posjeduje dva nepromijenjena MM gena i serumske koncentracije alfa 1-antitripsina koje su više od 2,5 g/L. Osobe s genetskom predispozicijom imaju Z i S gene koji dovode do smanjene koncentracije alfa-1 antitripsina. U homozigota (ZZ ili SS) bolest se gotovo uvijek manifestira u četvrtome desetljeću života i to s predominacijom emfizema. Kod pušača je više izražen kronični bronhitis (7). U heterozigota (MZ ili MS) dosad nije bilo razjašnjeno u kojoj mjeri takav genotip utječe na nastanak bolesti sve dok nije napravljena COPDGene Study koja je dokazala kako je i kod heterozigota smanjena koncentracija alfa-1 antitripsina i povećan rizik od nastanka KOPB-a, posebno ako kao dodatan faktor postoji pušenje (8). Važno je napomenuti kako je

učestalost heterozigota u populaciji do 15% (7). Dob je jedan od čimbenika nastanka KOPB-a jer predstavlja zbroj štetnih učinaka kroz život. Muški spol predstavljao je važan čimbenik rizika, ali posljednjih godina izjednačio se s rizikom kod ženskog spola zbog porasta prevalencije pušenja kod žena (1). Preosjetljivost bronha može prethoditi razvoju KOPB-a (2). Smanjen razvitak pluća određen smanjenom porođajnom težinom čimbenik je smanjene plućne funkcije i većeg rizika od nastanka KOPB-a (9).

3.4. Patološke promjene

Patološke promjene u KOPB-u zahvaćaju: velike dišne puteve, male dišne puteve, parenhim pluća i vaskularne strukture pluća. Te promjene obuhvaćaju kroničnu upalu s povećanjem broja specifičnih upalnih stanica i strukturne promjene koje su posljedica učestalih oštećenja i nedostatnog popravka pluća (1). Zbog toga dolazi do povećanog stvaranja sluzi u dišnim putevima, destrukcije tkiva pluća i nastanka fibroze. Daljnji tijek patoloških promjena rezultira povećanjem otpora u dišnim putevima, smanjenjem rastezljivosti pluća, hiperinflacijom odnosno zarobljenjem zraka (eng. air trapping) i progresivnom opstrukcijom dišnih puteva (10). Pregled patoloških promjena bit će naveden u Tablici 1.

Tablica 1. Pregled patoloških promjena KOPB-a (10) (11)

Veliki dišni putevi	Mali dišni putevi	Parenhim pluća	Krvne žile pluća
Infiltracija upalnim stanica: makrofagi, limfociti (CD8), neutrofili, eozinofili	Infiltracija upalnim stanicama: makrofagi, limfociti (CD8 > CD4, B), fibroblasti, neutrofili, eozinofili	Infiltracija upalnih stanica: makrofagi, limfociti (CD8)	Infiltracija stijenke upalnim stanicama: makrofagi, T-limfociti
Hipertrofija submukoznih žlijezda i infiltracija upalnim stanicama	Eksudacija lumena bronhiola	Destrukcija i propadanje alveo-kapilarne membrane	Rane promjene: zdebljanje intime, disfunkcija endotela
Hipertrofija vrčastih stanica	Hipertrofija vrčastih stanica završnih bronhiola	Povećanje mrtvog prostora distalno od terminalnih bronhiola i razvoj emfizema	Kasne promjene: hipertrofija glatkog mišićja, taloženje kolagena, destrukcija kapilarne mreže
Metaplazija pločastih stanica	Metaplazija pločastih stanica završnih bronhiola	Mikroskopske emfizematozne promjene: centilobularni i panacinarni emfizem	Okluzija krvnih žila pluća
Disfunkcija cilija	Bronhiolitis	Makroskopske emfizematozne promjene: razvoj bula	Razvoj plućne hipertenzije i plućnog srca
Hipertrofija glatkog mišićja i vezivnog tkiva bronha	Peribronhalna fibroza i fiksna opstrukcija		

3.5. Patogeneza

Tri su važna mehanizma u patogenezi KOPB-a: kronična upala, neravnoteža proteaza i antiproteaza te oksidativni stres. Kronična upala dišnih puteva osnovni je mehanizam u patogenezi KOPB-a. Jedan od okidača nastanka abnormalnog upalnog odgovora je duhanski dim jer čestice duhanskog dima uzrokuju smanjenje protuupalne aktivnosti pluća. Duhanski će dim uzrokovati infiltraciju bronhalne mukoze većih dišnih puteva s: CD8 T-limfocitima, makrofagima i neutrofilima. Duhanski dim može uzrokovati oštećenje stanicama respiracijskog epitela, stvarajući protutijela odgovorna za upalni odgovor. U kasnijem tijeku bolesti u bronhalnoj mukozu posebice manjih dišnih puteva povećan je broj CD4 T-limfocita, što ukazuje na kroničnu stimulaciju imunskog sustava nastalu zbog bakterijskih i virusnih patogena koloniziranih u manjim dišnim putevima te tako pokazuje važnost infekcije u patogenezi KOPB-a.

CD8 T-limfociti otpuštaju medijatore upale kao što su TNF- α , perforini i granzini koji potiču apoptozu alveolarnih epitelnih stanica i nastanak emfizema (12). U makrofagima aktiviranih od čestica duhanskog dima dolazi do otpuštanja TNF- α , IL8, CXC kemokina i LTB4 medijatora koji uzrokuju aktivaciju neutrofila. Sa središnjom ulogom u patogenezi, neutrofili izlučuju serumske proteinaze (humanu neutrofilnu elastazu, proteinazu 3, MPO, MMP-8, MMP-9) koje doprinose alveolarnoj destrukciji, peribronhalnoj fibrozi i stimulaciji mukozne sekrecije (13). Epitelne stanice dišnih puteva reagiraju na duhanski dim proizvodnjom upalnih medijatora: TNF- α , IL1b, IL8, TGF- β , od kojih je najznačajniji TGF- β koji uzrokuje lokalnu fibrozu u malim dišnim putevima. Važan mehanizam u patogenezi KOPB-a je i neravnoteža proteaza i antiproteaza. Koncentracija antiproteaza, od kojih je najvažnija ona alfa-1 antitripsina, kod pušača je smanjena za 40% i dovodi do pomaka ravnoteže na stranu proteaza koje posljedično uzrokuju destrukciju tkiva pluća (elastina) i nastanka emfizema. U

patogenezi KOPB-a važna je i uloga oksidativnog stresa (12). Duhanski dim i aktivirane upalne stanice u dišnim putevima (neutrofili, makrofagi) izvor su slobodnih kisikovih radikala koji djeluju na destabilizaciju lipida, bjelančevina i DNA (2) te tako dovode do razvoja emfizema.

3.6. Patofiziologija

Glavni patofiziološki mehanizam promjena u KOPB-u je ograničenje protoka zraka u ekspiriju (2). Upala i suženje perifernih bronha dovode do smanjenja forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV1). Destrukcija parenhima kod emfizema također dovodi do ograničenja protoka zraka i smanjenja prijenosa plinova u plućima. Proširenje upale, fibroza i eksudacija lumena malih bronha korelira sa smanjenjem FEV1, što je glavna karakteristika KOPB-a. Progresija perifernog ograničenja protoka zraka dovodi do zarobljivanja zraka tijekom ekspirija i posljedične hiperinflacije. Statička hiperinflacija reducira inspiratorni kapacitet (eng. IC) i često je povezana s dinamičkom hiperinflacijom tijekom napora što dovodi do povećanja stupnja dispneje (1). IC odgovara stupnju dispneje i podnošenju napora (14), zbog čega organizam reagira kompezatornim povišenjem totalnog volumena pluća (eng. TLC). Promjene plinova u arterijskoj krvi mogu varirati ovisno o kompezatornim mehanizmima za održavanje PaO₂ i PaCO₂ u granicama normale, ali dugoročno dolazi do hipoksemije. Upravo smanjena koncentracija kisika u alveolama dovodi do vazokonstrikcije plućnih krvnih žila radi posljedične raspodjele krvotoka prema bolje oksigeniranim djelovima pluća (15). Reducirana ventilacija dovodi do nastanka mrtvih prostora i retencije CO₂ zbog ograničenja protoka zraka i hiperinflacije. Osim što time dolazi do promjena u ventilacijsko perfuzijskom omjeru u smislu neiskorištene ventilacije i nastanka mrtvih

prostora (1), dolazi i do hipoksične vazokonstrikcije malih plućnih arterija. Dugotrajna vazokontstrikcija dovest će do hiperplazije intime i hipertrofije glatkog mišićja krvnih žila te do upale (16). Time krvni tlak u plućnoj cirkulaciji raste i dugoročno dovodi do hipertrofije desne klijetke i desnostranog zatajivanja srca (1).

3.7. Klinička slika

Klinički tijek KOPB-a možemo razdijeliti na stabilan oblik bolesti i na pogoršanja bolesti (egzacerbacije). Kao prvi simptom bolesti javlja se kašalj s više ili manje izraženim iskašljavanjem. U početku je kašalj povremen i najčešće se javlja u zimskim mjesecima, a kasnije postaje trajan, svakodnevan, prisutan u jutarnjim satima nakon ustajanja te produktivan (2). Ponekad opstrukcija dišnih puteva postoji i bez izraženog kašlja. Produkciju sputuma teško je evaluirati jer pacijenti često gutaju sekret te ga ne iskašljavaju (1). S napredovanjem bolesti javi se zaduha, prisutna u tjelesnoj aktivnosti, a poslije i u mirovanju (2). Zaduha je često i prvi simptom javljanja liječniku (7), a karakteriziraju je: kratkoća daha i glad za zrakom, nedovoljna inspiracija te osjećaj težine u prsnoj koži (1). Zaduha je puno bolji prediktor mortaliteta KOPB-a, nego FEV1 (18). Ponekad se pacijenti prvi put jave liječniku s izraženim perifernim edemima uzrokovanih zatajivanjem desne klijetke (7). Stabilan oblik bolesti isprekidan je akutnim pogoršanjima (egzacerbacije). Akutna su pogoršanja najčešće uzrokovana novonastalom respiratornom infekcijom ili pogoršanjem postojeće kardiovaskularne bolesti. Egzacerbacije se očituju s pogoršanjem osnovnih simptoma bolesti: zaduhe i kašlja s otežanim iskašljavanjem voluminoznog i gnojnog sekreta. Ako je uzrok egzacerbacija novonastala respiratorna infekcija, uz pogoršanje osnovnih simptoma, jave se i opći infektivni simptomi (2). U težih egzacerbacija bolesnik je cijanotičan, edematozan, stuporozan s akutnom respiratornom insuficijencijom (7).

3.8. Dijagnostički postupak

Dijagnostički postupak KOPB-a sastoji se od nekoliko ključnih elemenata: anamneze, fizikalnog pregleda i spirometrije, koji su, ovisno o kliničkim potrebama, često nadopunjeni s dodatnim dijagnostičkim metodama.

Temeljita anamneza najvažniji je dijagnostički postupak jer dobivamo podatke o početku nastanka simptoma i napredovanju simptoma. Važan je podatak o izlaganju rizičnim čimbenicima za nastanak KOPB-a, od kojih je najvažniji čimbenik izlaganje duhanskome dimu. Ostali podaci koje saznajemo iz anamnezu su: obiteljska opterećenost s KOPB-om ili ostalima bolestima dišnog sustava, prethodne bolesti (npr. astma, alergijska preosjetljivost, infekcije dječje dobi), pridružene bolesti (npr. kardiovaskularne bolesti) i prisutnost komorbiditeta, povijest egzacerbacija i prethodnih hospitalizacija zbog poremećaja dišnog sustava, trenutna terapija (i ako ih ima, nuspojave na terapiju), utjecaj bolesti na svakodnevni život i aktivnosti pacijenta. Ako je moguće razgovaramo o mogućem smanjenju izloženosti rizičnim faktorima, u prvome redu duhanskome dimu (2). Procjena simptoma KOPB-a olakšana je korištenjem standardiziranih upitnika. Prije je KOPB smatran bolešću koju velikim dijelom određuje stupanj zaduhe. Modified British Medical Research Council (mMRC) Questionnaire je upitnik koji se koristi za evaluaciju stupnja zaduhe. Ovisno o jačini fizičke aktivnosti svrstava zaduhu u četiri kategorije koje imaju prediktivnu važnost kasnijeg lošeg ishoda bolesti. Iznos mMRC = 0-1 označava blažu zaduhu, dok mMRC ≥ 2 predstavlja težu. S obzirom na to da u mMRC upitnik nisu uključeni ostali simptomi KOPB-a, napravljen je COPD Assessment Test (CAT) (19). Ukupni zbroj bodova u CAT testu iznosi 40 u osam kategorija te nema svrhu kategorizirati pacijente u ovisnosti

o terapiji nego pokazati važnost simptoma bolesti. Iznos CAT < 10 označava manje simptoma, a CAT ≥ 10 više.

Tablica 2. COPD Assessment Test (CAT)

Nikad ne kašljem.	1 2 3 4 5	Kašljem cijelo vrijeme.
Uopće nemam sekreta u plućima.	1 2 3 4 5	Moja su pluća u cijelosti puna sekreta.
Nikad ne osjećam stezanje u grudnome košu.	1 2 3 4 5	Osjećam jako stezanje u grudnome košu.
Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama ne nedostaje mi zraka.	1 2 3 4 5	Kada se penjem uzbrdo ili po stepenicama jako mi nedostaje zraka.
Nisam ograničen u obavljanju bilo kojih kućnih aktivnosti.	1 2 3 4 5	Jako sam ograničen u obavljanju kućnih aktivnosti
S povjerenjem izlazim iz kuće bez obzira na svoju plućnu bolest.	1 2 3 4 5	Uopće nemam povjerenja kad izlazim iz kuće zbog svoje plućne bolesti.
Spavam čvrsto.	1 2 3 4 5	Ne spavam čvrsto zbog svoje plućne bolesti.
Imam puno energije.	1 2 3 4 5	Uopće nemam energije.

Zbroj vrijednosti procjene simptoma (max. = 40)

Anamneza se nadopunjuje s fizikalnim pregledom. Ovisno o izraženosti simptoma, fizikalni su znakovi manje ili više izraženi. U fizikalnom statusu prisutna je upotreba pomoćne respiratorne muskulature te je bolesnik iscrpljen. Prisutna je tahipneja s prolongiranom ekspiracijom, distenzija vratnih vena u ekspiriju, uvlačenje donjih interkostalnih prostora. Bolesnici često sjede nagnuti prema naprijed kako bi olakšali zaduhu. S napredovanjem bolesti prema desnostranom zatajivanju srca i *cor pulmonare*, cijanoza je povećana te su periferni edemi izraženiji. Perkusijom pluća čuje se hipersonarni zvuk. Askultatorno šum disanja je oslabljen i prisutni su hropci i

zvižduci. Rani dijasolički galop i holodijasolički šum kao znak funkcionalne trikuspidalne regurgitacije mogu biti prisutni kod askultacije srca (7).

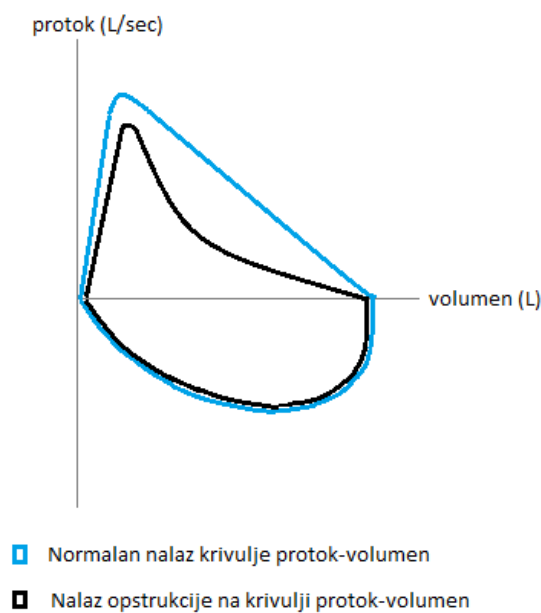
„Zlatni standard“ u dijagnostici KOPB-a je spirometrija (2), neinvazivna pretraga s objektivnim vrijednostima ograničenja protoka zraka (1). Najvažniji spirometrijski pokazatelji opstrukcije dišnih puteva su forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1) i forsirani vitalni kapacitet (FEV) te njihov omjer (FEV1/FEV) koji se izražava u postotku kao *Tiffneau-Pinellijev* indeks (20). Vrijednosti *Tiffneau-Pinellijevog* indeksa manje od 70% te smanjenje FEV1 ispod 80% postdilatacijski uz postojanje simptoma bolesti i povijesti egzacerbacija vitalni su kriteriji za postavljanje dijagnoze KOPB-a. Stupanj opstrukcije izmjeren spirometrijski ima veliko značenje u prognozi i pristupu terapijskim mogućnostima (1).

Tablica 3. Klasifikacija stupnja opstrukcije u KOPB-u (postdilatacijski FEV1) (1)

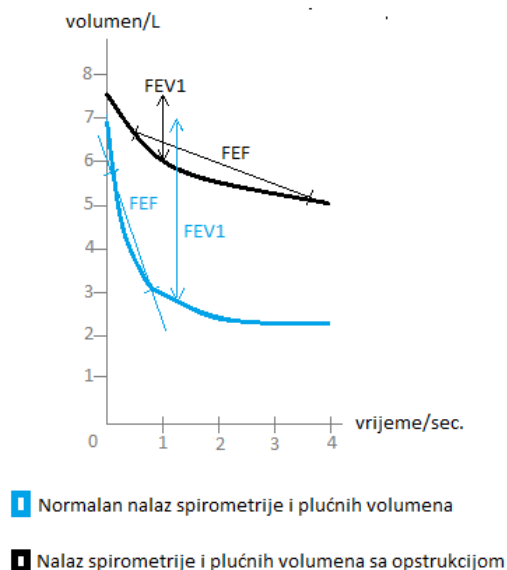
Pacijenti sa FEV1/FEV < 70%		
GOLD 1	Blagi	FEV1 \geq 80% predviđene vrijednosti
GOLD 2	Umjeren	50% < FEV1 < 79% predviđene vrijednosti
GOLD 3	Težak	30% < FEV1 < 49% predviđene vrijednosti
GOLD 4	Jako težak	FEV1 < 30% predviđene vrijednosti

Bronhodilatacijski test služi kod dijagnoze i praćenja KOPB-a. Test je negativan ako nakon primjene kratkodjelujućeg bronhodilatatora povećanje FEV1 iznosi manje od 12% početne vrijednosti, što govori u prilog fiksiranoj opstrukciji dišnih puteva (KOPB). Test je pozitivan ako je povećanje veće od 15%, što ima značaj u diferencijanoj dijagnozi astme i KOPB-a (20). Neke studije ipak pokazuju da stupanj reverzibilnosti nema velikog značenja u dijagnozi KOPB-a i razgraničenju astme od KOPB-a (21).

Ponekad se umjesto omjera FEV1/FVC koristi omjer FVC1/VC jer FVC može biti značajno smanjen zbog ranog zatvaranja malih dišnih puteva prilikom forsirane ekspiracije (eng. „air trapping“). FEV1 nije adekvatan pokazatelj opstrukcije malih dišnih puteva te se u dijagnostici koriste parametri iz krivulje protok-volumen. Maksimalni ekspiracijski protok izmjeren pri 75% neizdahnutog FVC (FEF75) te maksimalni ekspiracijski protoci pri 50% i 25% FVC (FEF50 i FEF25) tipično mijenjaju ekspiracijski dio protok-volumen krivulje (Slika 2) i ekspiracijski dio krivulje koja pokazuje promjene plućnih volumena u ovisnosti o vremenu (Slika 3) (20).



Slika 2. Krivulja protok-volumen



Slika 3. Nalaz spirometrije i plućnih volumena

U dijagnostici KOPB-a rade se ostali testovi i pretrage kako bi dijagnoza KOPB-a bila jasnija. Laboratorijska obrada može upućivati na: poremećaje krvne slike (anemija, policitemija, leukocitoza), povišene reaktante akutne faze (CRP), ali i na promjene biokemijskih nalaza s povišenjem jetrenih enzima u kasnijem tijeku bolesti. Analiza sputuma dodatni je kriterij u upotpunjavanju dijagnoze. Slikovne su promjene važne, ali ne i najvažnije u dijagnostičkome algoritmu. Standardna snimka grudnih organa ima bitnu ulogu jer pokazuje znakove hiperinflacije, plućne hipertenzije, upalnih žarišta ili ostalih bolesti dišnog sustava bitnih u diferencijalnoj dijagnozi od KOPB-a, ali ipak morfološke promjene parenhima, bronha i plućnih žila vidljive su tek na kompjutorskoj tomografiji (CT) (22). Plinsku analizu arterijske krvi potrebno je napraviti kod sumnje na insuficijenciju disanja (2). Pulsna oksimetrija korisna je kod evaluacije terapije kisikom kod pacijenata (1). Određivanje koncentracije alfa-1 antitripsina ima značenje kad se bolest manifestira prije četrdesete godine života jer je dokaz genetski

smanjene produkcije tog proteina (8, 23). Elektrokardiogram može biti promijenjen kada se razvije kronično plućno srce (*cor pulmonare*). Potrebno je napraviti i testove opterećenja: test šest minutnog hodanja ili test progresivnog opterećenja (Shuttle walking test) (20). „Procjena težine akutne egzacerbacije temelji se na anamnestičkim podacima i klinčkoj procjeni, fizikalnom nalazu, testovima plućne funkcije i laboratorijskim pretragama.“ (2).

4. LIJEČENJE I PREVENCIJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

Kompleksna priroda KOPB-a često predstavlja zahtjevan milje u kojem je potrebno pronaći uspješna terapijska rješenja. Mnoga su pitanja u vezi terapije KOPB-a otvorena, a ključan korak k smanjenju socioekonomskog tereta koji nosi KOPB, predstavlja sveobuhvatni pristup bolesti. Iako nove smjernice sve više pojednostavljaju razumijevanje terapijskih načela, znatan problem ostaju liječnici primarne zdravstvene zaštite koji liječe većinu pacijenata s KOPB-om, a često ne pokazuju dovoljno razumijevanje relevantnih terapijskih načela, što predstavlja veliki problem u primjeni znanja iz smjernica u praksi. Efektivan način liječenja KOPB-a predstavlja kombinacija farmakološke i nefarmakološke terapije, s time da se sve veći naglasak stavlja na prevenciju bolesti (24). Glavni ciljevi liječenja KOPB-a su smanjenje simptoma i progresije bolesti, liječenja egzacerbacija, sve s ciljem smanjenja mortaliteta (2).

4.1. Mogućnosti prevencije KOPB-a

Prestanak pušenja je temeljni postupak u prevenciji KOPB-a. Primarna prevencija pušenja usmjerena je na cjelokupno stanovništvo. Sekundarna prevencija obuhvaća pacijente s početnim simptomima bolesti i zahtjeva detekciju bolesti u ranoj

fazi. Duhanski dim je glavni uzrok nastanka KOPB-a, pa prevencija pušenja ima pozitivno djelovanje na cjelokupno zdravstveno stanje (25). Nadomjesna nikotinska terapija, najčešće u obliku nikotinskih flastera, pomaže u procesu odvikavanja, a potrebno je i savjetovanje sa liječnikom. Preventivnu mogućnost predstavljaju cjepivo protiv gripe i pneumokokno cjepivo. Cijepljenje je indicirano kod pacijenata starijih od 65 godina ili mlađih sa značajnim komorbiditetima, jer uvelike smanjuje broj egzacerbacija i mortalitet kod pacijenata sa KOPB-om (1).

4.2 Mogućnosti liječenja KOPB-a

U liječenju KOPB-a koristi se farmakološka i nefarmakološka terapija.

4.2.1 Farmakološka terapija

Osnovu liječenja KOPB-a čine bronhodilatatori. Oni djeluju tako da smanjuju tonus glatkog mišićja u dišnim putevima uzrokujući proširenje bronha, što se očituje spirometrijski kao porast FEV1. Prema načinu djelovanja bronhodilatatore dijelimo na kratkodjelujuće i dugodjelujuće. Bronhodilatatori se primjenjuju inhalatornim putem čime lijek dolazi izravno u pluća, te mala doza lijeka uzrokuje brz učinak. Inhalacijski primijenjen lijek zaobilazi jetru te ima manje sistemskih nuspojava u odnosu na lijek primijenjen oralno. Kod pacijenata s povremenim simptomima primjenjuju se kratkodjelujući, dok se za kontinuiranu terapiju koriste dugodjelujući bronhodilatatori. Beta2 agonisti stimuliraju beta2 adrenergičke receptore relaksirajući glatko mišićje bronha. Beta2 agonisti kratkog djelovanja (SABA) koji se najviše koristi je salbutamol, dok su oni dugog djelovanja (LABA) salmeterol, formoterol, indakaterol i vilanterol.

Antikolinergici su antagonisiti M3 muskarinskih receptora koji djeluju na glatko mišićje bronha. Kratkodjelujući antikolinergik (SAMA) je ipatropij bromid, a dugodjelujući (LAMA) su tiotropij, glikopironijum bromid i umeklidinum. Metilksantini (teofilin, aminofilin) su inhibitori fosfodiesteraze koji imaju bronhodilatacijsko djelovanje.

Protuupalni lijekovi dodaju se bronhodilatacijskim lijekovima kao dodatna terapija ili u pogoršanjima bolesti (egzacerbacije). Kortikosteroidi (ICS) se primjenjuju inhalacijski i najčešće se koriste: flutikazon, budezonid, formeterol i beklametazon. Mnogobrojne nuspojave primjene ICS-a dodatno potenciraju i tako dvojbenu primjenu ovih lijekova u pacijenta s KOPB-om, gdje se pokušava definirati skupina bolesnika koja će imati koristi od liječenja ICS-om. Od ostalih protuupalnih lijekova mogu se koristiti glukokortikoidi i inhibitori fosfodiesteraze-4 (PDE4). Roflumilast je inhibitor enzima fosfodiesteraze 4 (PDE4) i protuupalno djelovanje ostvaruje smanjenjem cikličkog adenozin monofosfata (cAMP-a).

Ostali lijekovi koji se mogu koristiti u liječenju KOPB-a su: antibiotici, mukolitici, antitusici, nadomjesna terapija alfa1-antitripsinom, kisik, vazodilatatori ili neki drugi simptomatski lijekovi.

Terapija s alfa1-antitripsinom smanjuje napredovanje i progresiju bolesti (1). U fazi istraživanja je i primjena hijaluronske kiseline u liječenju bolesnika s predominacijom emfizema. Mehanizam djelovanja hijaluronske kiseline je vezanje na površinu elastičnih vlakana kako bi se onemogućilo djelovanje elastaza u proteolitičkoj aktivnosti te kako bi se spriječila razgradnja elastina. Studija koja je provedena (Rapid study) povezala je anatomske pokazatelje KOPB-a kompjuterizirane tomografije s biomarkerima razgradnje plućnog elastina u urinu (dezmosin i izodezmosin). U drugoj studiji s malom kohortom ispitanika s dijagnozom KOPB-a provedena je terapija s 0,01% hijaluronskom kiselinom u trajanju od 14 dana. Studija je pokazala statistički

značajno smanjenje biomarkera razgradnje plućnog elastina, što sugerira da 0,01% hijaluronska kiselina primijenjena inhalacijski smanjuje razgradnju elastičnih plućnih vlakana i moguće napredovanje KOPB-a te ima protektivno djelovanje na plućni parenhim. Spirometrijske vrijednosti se nisu značajno poboljšale, pa se korist primjene hijaluronske kiseline (osim korist usporene progresije i sporijeg nastanka bolesti) u liječenju KOPB-a tek treba dokazati u narednim studijama (26, 27).

Terapija kisikom indicirana je kod respiratorne insuficijencije. Kisik smanjuje rad respiratorne muskulature. Da bi primjena kisika bila sigurna potrebno je stalno nadziranje koncentracije PaCO₂ i PaO₂ jer kisik smanjuje hipoksični podražaj na centar za disanje i uzrokuje neželjenu depresiju disanja. Dugotrajno liječenje kisikom (eng. long term oxygen treatment - LTOT) sprečava daljnji porast plućne hipertenzije, nastanak kroničnog plućnog srca, poboljšava stupanj zaduhe i bolje je podnošenje napora u fizičkoj aktivnosti. Uvjeti za primjenu LTOT su: PaO₂ < 7,3 kPa ili SaO₂ < 88%. Kod policitemije, kroničnog plućnog srca i ostalim bolestima parenhima pluća uvjeti za primjenu LTOT su: PaO₂ od 7,3 kPa do 8,0 kPa ili SaO₂ od 88%., PaCO₂ < 4,6 kPa. Ciljna vrijednost PaO₂ kod akutne nehiperkapničke hiposkemije je > 8kPa, a kod kronične hiposkemije je od 6,6 do 8 kPa, s time da je važniji trend promjena od jednokratnog nalaza. Kisik ima veliku terapijsku vrijednost u bolesnika s KOPB-om, ali neprekidna izloženost dovodi do posljedične ozljede pluća, sindroma akutnog respiratornog distresa (ARDS), traheobronhitisa ili ozljede CNS-a (28).

4.2.2 Nefarmakološka terapija

Rehabilitacija pacijenta s KOPB-om uključuje niz sljedećih mjera: edukaciju, fizičke vježbe i vježbe disanja, poticanje bolesnika, nutritivnu potporu i plućnu

rehabilitaciju (PR) te poticanje na promjenu životnih navika i redovnu tjelesnu aktivnost. Cilj rehabilitacije je poboljšanje zdravstvenog stanja pacijenta sa KOPB-om.

Edukacija bolesnika važan je korak u liječenju bolesnika koji boluje od KOPB-a jer pacijent prima i usvaja nova saznanja o bolesti koja vode k boljem razumijevanju terapijskih načela i boljoj suradnji. U edukaciji su zastupljene teme od prevencije, pravilnog korištenja terapije pa do prepoznavanja egzacerbacija i traženja stručne pomoći. Dobra interakcija pacijenta i liječnika koji potiče bolesnika da vodi dnevnik o svojoj bolesti, rezultira smanjenim brojem egzacerbacija i hospitalizacija.

Fizičke vježbe i vježbe disanja korisne su u poboljšanju općeg zdravstvenog stanja, ali moraju biti prilagođene individualnim mogućnostima pacijenta.

Nutritivna potpora u pothranjenih bolesnika vodi k boljem radu respiratorne muskulature, a time i manjem zamaranju, što uvelike doprinosi poboljšanju zdravstvenog stanja (1).

4.2.3 Intervencijska terapija

Kirurški postupci mogu biti indicirani kod opsežnih patoloških promjena plućnoga parenhima. Najčešće se koriste: kirurško smanjenje volumena pluća (eng. Lung volume reduction surgery - LVRS), bulektomija i transplantacija pluća. Glavni kriterij za transplantaciju pluća je teška plućna hipertenzija, *cor pulmonare* i starost kandidata.

Bronhoskopijski postupci koriste se za smanjenje volumena pluća, a prednost nad LVRS im je što su manje invazivni. Bronhoskopske tehnike koje se mogu koristiti kako bi se poboljšala plućna funkcija sastoje se od ugradnje: endobronhalnih valvula,

endobronhalnih zavojnica ili ablacije vodenom parom (1). Ugradnja endobronhalne valvule (EBVs) predstavlja terapijsku mogućnost u bolesnika s emfizemom. Svrha EBVs je da okludira i kolabira hiperinflacijska područja pluća istodobno omogućavajući izlazak „zarobljenog zraka“ za vrijeme ekspirija i onemogućavajući ponovni ulazak zraka za vrijeme inspirija u određena područja pluća. Studija koja je rađena (IMPACT Study) pokazala je značajno poboljšanje simptoma i spirometrijskih vrijednosti pacijenata u koje su ugrađene EBVs u odnosu na grupu koja je bila liječena standardnom njegoj (30). Ugradnja endobronhalnih zavojnica pokazala je bolje podnošenje napora u pacijenata kod kojih je ugrađena zavojnica u odnosu na one koji se samo liječe plućnom rehabilitacijom i standardnom bronhodilatacijskom terapijom (31). Bronhalna ablacija vodenom parom (eng. Broncoscopic Thermal Vapor Ablation - BTVA) koristi vruću vodenu paru u nastanku lokalizirane upalne reakcije koja vodi u permanentnu fibrozu plućnog parenhima. Poboljšanje je pokazano u spirometrijskim vrijednostima, redukciji hiperinflacije, smanjenju simptoma KOPB-a i boljem podnošenju napora (32).

4.3. Liječenje egzacerbacija

Akutna egzacerbacija KOPB-a definirana je pogoršanjem respiratornih simptoma koji zahtijevaju promjenu dosadašnje terapije i uključivanje dodatne terapije. Patološke karakteristike egzacerbacija su: nastanak upale bronha, povećana produkcija sluzi i mobilizacija upalnih stanica, što dovodi do zarobljavanja zraka (eng. "air trapping") i posljedičnog većeg stupnja zaduhe, glavnog simptoma akutne egzacerbacije. Od ostalih simptoma prisutni su: veći intenzitet kašlja, povećana produkcija voluminoznog i gnojnog sputuma. Trajanje simptoma egzacerbacija u

prosijeku iznosi tjedan dana, ali može biti i dulje. Akutne egzacerbacije loše utječu da zdravstveni status pacijenata te vode u bržu progresiju bolesti. Egzacerbacije se mogu podijeliti na: blage, umjerene i teške. Blagi i umjeren stupanj egzacerbacije zahtjeva promjenu standardne terapije i liječenje takvih bolesnika najčešće je ambulantno, a uz tešku egzacerbaciju često postoji respiratorna insuficijencija te je potrebno bolničko liječenje, katkad uz primjenu ventilacijske potpore. Indikativno 80% egzacerbacija može se liječiti ambulantno. Uzrok egzacerbacije najčešće su infekcije respiratornog sustava (virusne ili bakterijske), aerozagađenje i pridružene bolesti. Od virusnih patogena najčešće je izoliran *rhinovirus* (uzročnik prehlade). Od bakterijskih patogena najčešći su: *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.catarrhalis*. Izolacija uzročnika iz sputuma katkad je nemoguća pa u većini slučajeva uzročnik ostaje neotkriven.

Osnova ambulantnog liječenja egzacerbacija je intenziviranje farmakoterapije (veće doze i češća primjena). Tri skupine lijekova koje se najčešće koriste za liječenje egzacerbacija su: bronhodilatatori, kortikosteroidi i antibiotici. Od bronhodilatacijskih lijekova koriste se kratkodjelujući beta2 agonisti (SABA) i/ili kratkodjelujući antikolinergici (SAMA). Kortikosteroide je potrebno primijeniti sistemski, a najčešće se koristi prednizolon od 40 mg jednom dnevno kroz pet dana. Peroralna primjena prednizolona jednako je učinkovita kao i intravenska primjena. Primjena antibiotika u liječenju egzacerbacija se pokazala učinkovita, te je brže razrješenje egzacerbacija uz antibiotsko liječenje. Bakterijski znakovi upale (gnojan sputum), specifični marker bakterijske infekcije (prokalcitonin), znatno povišenje CRP-a, idu u prilog bakterijskoj infekciji kod koje su antibiotici indicirani. U praksi se antibiotici primjenjuju kada su prisutna barem dva od sljedećih simptoma: povećanje stupnja zaduhe, povećana produkcija voluminoznog i gnojnog sputuma ili kada je prisutan jedan od ovih

simptoma, a bolesnik je na mehaničkoj ventilaciji. Izbor antibiotika trebao bi se potvrditi antibiogramom, ali najčešće je inicijalna terapija empirijska.

Indikacije za bolničko liječenje egzacerbacije su: naglo pogoršanje zaduhe, smanjena saturacija kisikom, poremećaj stanja svijesti, akutna respiratorna insuficijencija, prisutstvo edema i cijanoze, neadekvatan odgovor na ambulantnu terapiju, prisustnost komorbiditeta. Uz prijašnju farmakoterapiju (bronhodilatatori, kortikosteroidi, antibiotici), osnova liječenja teških egzacerbacija je i primjena kisika. Primjena kisika najčešće se provodi preko Venturijeve maske. Ciljna saturacija iznosi 88-92% i sve dok traje primjena kisika potrebno je učestalo praćenje acidobaznog statusa bolesnika kako ne bi došli do retencije CO₂ i pogoršanja acidoze. Ako dolazi do pogoršanja hiperkapnije, respiracijske acidoze ili se kod pacijenta pogoršava stanje svijesti, trebalo bi razmotriti upotrebu neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije (1).

Neinvazivna ventilacija (NIV) primjena mehaničke ventilacije koristeći tehnike koje ne zahtijevaju invaziju dišnog puta (endotrahealnu intubaciju ili traheostomiju) NIV je potpora disanju bolesnika u egzacerbaciji pozitivnim tlakom u inspiriju i ekspiriju, koja omogućuje brži oporavak jer se izbjegava intubacija, a time i brojne komplikacije koje mehanička ventilacija donosi.

Mehanička ventilacija potpora je disanju kada bolesnik ne može osigurati adekvatnu minutnu ventilaciju. Kod mehaničke ventilacije koristi se princip upuhivanja zraka u pluća, ali pod povećanim (pozitivnim) tlakom. „Ovisno o uvjetima govorimo o tlačno, volumno ili vremenski kontroliranoj ventilaciji.“ (29). Mehanička ventilacija može biti potpuna ili djelomična. Potpuna ventilacija može biti kontrolirana (eng. continuous mandatory ventilation - CMV) ili asistirana (eng. assist/continuous mandatory

ventilation - A/CMV). Asistirani način ventilacije može biti: intermitentan (eng. synchronized intermittent mandatory ventilation - SIMV), tlačno potpomognut (eng. pressure support ventilation - PSV) i pod trajno pozitivnim tlakom (eng. continuous positive airway pressure - CPAP) (29). „Klinički ciljevi mehaničke ventilacije su ukloniti hipoksemiju, ukloniti respiracijsku acidozu, olakšati dispneju bolesnika, spriječiti pojavu atelektaza, spriječiti zamor mišića, omogućiti primjenu sedacije ili neuromuskularne blokade, smanjiti sistemska ili kardijalna potrošnja kisika te stabilizirati stijenku prsnog koša.“ (29). Od ostalih terapijskih mogućnosti u bolnici se primjenjuje nadoknada tekućine, diuretici, antikoagulantna terapija za prevenciju tromboembolije, nutritivna potpora pacijenata i liječe se priležeći komorbiditeti koji pogoršavaju stanje bolesnika. Nakon otpuštanja iz bolnice, nastavlja se intenzivnije praćenje pacijenata i počinje se s plućnom rehabilitacijom i prevencijom nastanka egzacerbacija (1).

4.4. Terapijski pristup i procjena KOPB-a prema novim GOLD smjernicama iz 2017. godine

Od 2011. godine, kada je prvi put uvedena „ABCD“ procjena težine KOPB-a koja kombinira težinu simptoma, spirometrijske vrijednosti i povijest egzacerbacija, dogodio se značajan iskorak u odnosu na jednostavnu spirometrijsku procjenu, koja je do tada bila osnovni alat za određivanje terapijskih načela KOPB-a. Težina simptoma pacijenata s KOPB-om određuje se korištenjem standardiziranih upitnika procjene simptoma (mMRC i CAT upitnik) te pacijenti kod kojih zbroj mMRC iznosi ≥ 2 ili zbroj CAT ≥ 10 , što znači više simptoma, pripadaju „B“ i „D“ stupnju, a pacijenti sa zbrojem mMRC 0 ili 1 ili CAT < 10 , što znači manje simptoma, pripadaju „A“ i „C“ stupnju u ABCD procjeni. Rizik nastanka egzacerbacija određuje se jednostavno prema povijesti prethodnih egzacerbacija, gdje 2 ili više egzacerbacija ili 1 egzacerbacija koja je dovela

do hospitalizacije, predstavljaju „C“ i „D“ stupanj, dok 0 ili 1 egzacerbacija predstavljaju „A“ i „B“ stupanj u ABCD procjeni. Stupanj opstrukcije određen je klasifikacijom u 4 grupe (GOLD 1-4) postdilatacijski. ABCD pristup iz 2011. godine bio je važan alat u klasifikaciji bolesnika jer je uključivao više varijabli od jednostavne klasifikacije prema stupnju opstrukcije. Unatoč tome, ABCD pristup iz 2011. godine imao je nekoliko značajnih nedostataka. ABCD procjena nije imala veću prediktivnu vrijednost mortaliteta od jednostavne spirometrijske klasifikacije i još važnije, raspoređivanje pacijenta u grupu „D“, bilo je određeno s dvije varijable (uz gradiranje simptoma bolesti): poviješću egzacerbacija i spirometrijskim vrijednostima, što je stvaralo pomutnju u kliničkoj praksi. U novim smjernicama iz 2017. godine napravljene su izmjene i poboljšanja prijašnje ABCD procjene. Izmjene ABCD procjene obuhvatile su odvajanje spirometrijske klasifikacije od ABCD grupa. Za terapijske preporuke, ABCD procjena obuhvaćat će procjenu simptoma i povijest egzacerbacija, dok će spirometrijske vrijednosti u kombinaciji sa simptomima i poviješću egzacerbacija i dalje imati svoje mjesto u dijagnostici i prognozi bolesti te određenim terapijskim mogućnostima. Dokazano u praksi, pacijent koji bi imao $FEV_1 < 30\%$ i broj egzacerbacija veći od 2, svrstavao bi se prema smjernicama iz 2011. godine u grupu „D“, isto kao i pacijent sa $FEV_1 < 30\%$ bez prijašnjih egzacerbacija. Ovim izmjenama jasno je određeno koje varijable određuju ABCD grupe i kamo rasporediti pacijente (1).

Tablica 4. Klasifikacija KOPB-a prema smjernicama iz 2017. Alat „ABCD“ procjene. Spirometrijske vrijednosti isključene su iz ABCD procjene i čine zasebni prognostički faktor (1).

Procjena bronhoopstrukcije	Procjena simptoma/rizik od egzacerbacija																
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">FEV1 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GOLD 1</td> <td>≥ 80</td> </tr> <tr> <td>GOLD 2</td> <td>50 - 79</td> </tr> <tr> <td>GOLD 3</td> <td>30 - 49</td> </tr> <tr> <td>GOLD 4</td> <td>< 30</td> </tr> </tbody> </table> <p>Uz uvjet FEV1/FVC<70%</p>	FEV1 (%)		GOLD 1	≥ 80	GOLD 2	50 - 79	GOLD 3	30 - 49	GOLD 4	< 30	<p>Povijest egzacerbacija</p> <table border="1"> <tr> <td>≥ 2 ili ≥ 1 (uz hospitalizaciju)</td> <td>C</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>0 ili 1 (bez hospitalizacije)</td> <td>A</td> <td>B</td> </tr> </table> <p>mMRC 0-1 mMRC ≥ 2 CAT < 10 CAT ≥ 10</p> <p>Simptomi</p>	≥ 2 ili ≥ 1 (uz hospitalizaciju)	C	D	0 ili 1 (bez hospitalizacije)	A	B
FEV1 (%)																	
GOLD 1	≥ 80																
GOLD 2	50 - 79																
GOLD 3	30 - 49																
GOLD 4	< 30																
≥ 2 ili ≥ 1 (uz hospitalizaciju)	C	D															
0 ili 1 (bez hospitalizacije)	A	B															

5. KOMORBIDITETI

KOPB je često udružen s ostalim priležecim bolestima (komorbiditetima) koje mogu imati veliki utjecaj na prognozu bolesti. Komorbiditeti negativno utječu na KOPB, ali isto tako KOPB predstavlja zaseban komorbiditet za neke druge bolesti. Prisutstvo komorbiditeta ne bi trebalo utjecati na terapijski algoritam KOPB-a, kao što ni KOPB ne bi trebala utjecati na komorbiditete te bi oni trebali biti liječeni standardnom terapijom za zasebne bolest, bez obzira na prisutstvo KOPB-a. Simptomi komorbiditeti često se isprepliću sa simptomima KOPB-a, pa se priležecé bolesti mogu previdjeti. Npr. glad za zrakom simptom je zatajivanja srca i KOPB-a. Najčešći komorbiditeti su: kardiovaskularne bolesti (zatajivanje srca, ishemijska bolest srca, aritmije, hipertenzija), karcinom pluća, dijabetes mellitus, neurovaskularne bolesti, kaheksija, osteoporoza, GERB, anksioznost i depresija, bronhiektazije (1).

6. SAŽETAK BITNIH PROMJENA IZ GOLD 2017 IZVJEŠĆA

Prva značajna promjena je u definiciji KOPB-a gdje se naglašava važnost perzistentnih simptoma bolesti i opstrukcije protoka zraka koji su uzrokovani izloženošću štetnim česticama i plinovima. Upalni odgovor bronha izbrisan je iz definicije KOPB-a jer je prepoznata njegova važnost u patofiziološkom modelu bolesti te je tamo pridodan kao jedan od faktora. Detaljnije su opisane promjene abnormalnog razvoja pluća. U dijagnozi i inicijalnoj procjeni bolesti napravljeno je nekoliko značajnih promjena. ABCD pristup je izveden isključivo iz simptoma bolesti i povijesti egzacerbacija te su spirometrijske vrijednosti (stupanj opstrukcije) odvojene zasebno iz ABCD pristupa kako bi bilo jasno što se i kako evaluira. Postojeće granične vrijednosti mMRC i CAT upitnika su ostale iste, iako određene studije nisu pokazale adekvatnu usklađenost između mMRC i CAT upitnika u procjeni utjecaja bolesti na pacijenta, predviđanju budućih egzacerbacija i stope mortaliteta. Takav pristup dijagnozi i procjeni bolesti pokušava naći balans između spirometrijskih vrijednosti, simptoma bolesti i povijesti egzacerbacija jer je nastala neravnoteža na temelju prethodnih smjernica. S novim pristupom procjene bolesti ne udaljavamo se značajno od prethodnih smjernica, a istodobno se zadržava jednostavnost koja je potrebna liječnicima u svakodnevnome radu s pacijentima. Spirometrija tako i dalje ima vrlo važnu ulogu u dijagnozi i prognozi bolesti te u nekim terapijskim razmatranjima. Promijenjene su i preporuke za farmakološku i nefarmakološku terapiju bolesti ovisno o ABCD pristupu sa svrhom liječenja stabilne bolesti, ali i prevencije egzacerbacija. Trajna terapija s dva dugodjelujuća bronhodilatatora (dualna terapija) preporuča se kao prvi izbor u liječenju KOPB za većinu simptomatskih bolesnika. Liječenje s ICS preporuča se samo kratko vremensko razdoblje kao alternativa dualnoj terapiji. Naglašena je važnost edukacije o pravilnoj inhalacijskoj primjeni lijekova, kao i redovite

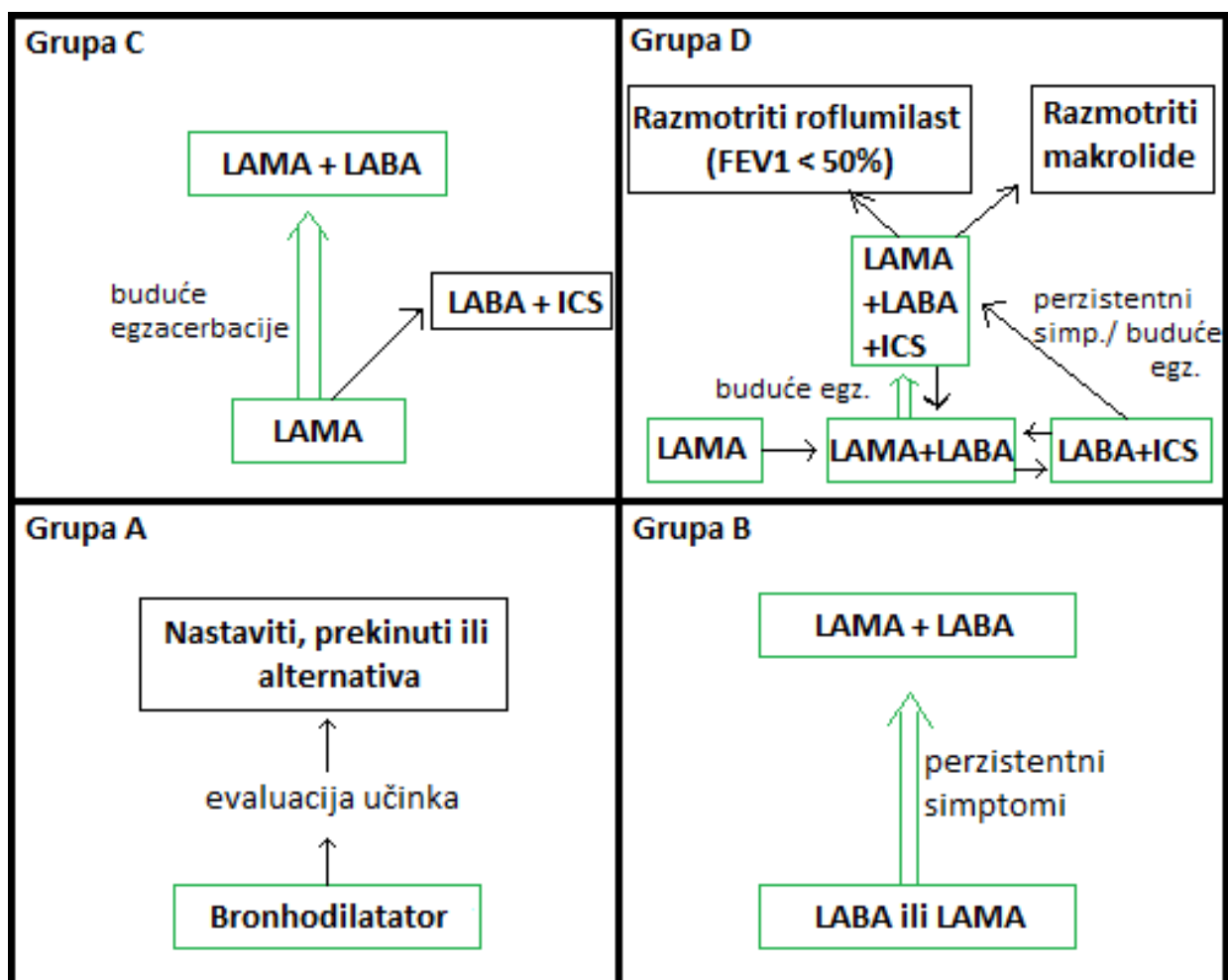
evaluacije inhalacijske tehnike uz pridržavanje algoritama liječenja kod svih bolesnika, prije nego što se neki lijek proglasi nedjelotvornim. Definicija i pristup liječenju egzacerbacija KOPB-a dopunjeni su i opisani su kriteriji za praćenje hospitaliziranih bolesnika s egzacerbacijama. Opisani su najčešći komorbiditeti u bolesnika s KOPB-om te je naglašena potreba za smanjenjem polipragmazije u bolesnika s polimorbiditetima (1).

7. NOVI TERAPIJSKI PRISTUP KOPB-u (DUALNA TERAPIJA)

U odnosu na zadnje veliko izvješće GOLD-a iz 2011. godine, farmakološka terapija stabilnog KOPB-a doživjela je značajne promijene. Predloženo je usvajanje eskalirajućeg/deeskalirajućeg pristupa u liječenju bolesnika. Eskalirajući/deeskalirajući pristup se bazira na podešavanju terapije i individualnom pristupu ovisno o težini simptoma koji su prisutni kod pacijenta. U praksi se to odnosi na nadopunjavanje i zamjenu terapije ako težina simptoma perzistira (eskalacijski pristup). Ako se postigne zadovoljavajući terapijski odgovor u vidu stabilizacije simptoma u pacijenta, moguće je postepeno smanjivanje broja lijekova dok se ne pronađe najbolji balans (deeskalacijski pristup). Treba napomenuti da je KOPB bolest progresivnog karaktera, te je eskalirajući/deeskalirajući pristup u liječenju logičan s obzirom na karakter bolesti, budući da postoji stalna potreba za dopunama i zamjenama terapijskih algoritama. Isto tako, pristup terapiji sve je više individualan te obuhvaća pacijentove želje i prijašnja iskustva zadanih terapijskih kombinacija. Većina lijekova primjenjuje se inhalacijski pa bi i izbor uređaja za inhalaciju trebao biti određen prema pacijentovim željama, dostupnosti i financijskim mogućnostima. Odnos pacijenta i liječnika je promijenjen i pacijent nije samo pasivni sudionik koji se mora strogo držati liječničkih preporuka,

neko je dio tima i u suradnji s liječnikom aktivno sudjeluje u liječenju i provedbi svoje terapije, razumijevanju bolesti i shvaćanju rizičnih čimbenika kojima se izlaže. Liječnik je dužan pacijenta savjetovati o zdravom načinu života, pravilnoj prehrani i tjelovježbi. Partnerski odnos pacijenta i liječnika ključ je u optimalnom terapijskom odgovoru. Cilj farmakološkog liječenja KOPB-a je redukcija simptoma bolesti i rizika nastanka egzacerbacija, kao i poboljšanje zdravstvenog stanja pacijenta i podnošenje napora.

Tablica 5. Terapijski algoritam liječenja stabilne bolesti prema ABCD pristupu (GOLD 2017) (1)



Prema GOLD smjernicama iz 2017. godine, pacijentima koji spadaju u grupu „A“ prema „ABCD“ procjeni, treba u liječenju ponuditi bronhodilatatorske lijekove sa svrhom

smanjenja zaduhe. To podrazumijeva odabir bronhodilatatora kratkog ili dugog djelovanja. Za pacijente grupe „B“ preporuka je uporaba dugodjelujućih bronhodilatatora jer su superiorniji u odnosu na kratkodjelujuće. Studije nisu pokazale značajne razlike učinaka LAMA-e i LABA-e u olakšanju simptoma bolesti, tako da je izbor dugodjelujućih bronhodilatatora temeljen na individualnoj procjeni. Za pacijente s perzistentnom zaduhom na monoterapiji preporuča se primjena dualne bronhodilatacijske terapije. Dualna bronhodilatacijska terapija je pojam koji označava primjenu LABA-e i LAMA-e u jednom inhaleru. Preporuka za pacijente iz grupe „C“ za početnu terapiju je primjena jednog dugodjelujućeg bronhodilatator, s time da se pokazalo da je LAMA superiorniji od LABE u smanjenju rizika budućih egzacerbacija. Za pacijente s perzistentnim egzacerbacijama radi se eskalacija na dualnu bronhodilatacijsku terapiju to je preferirana terapijska opcija ili kao alternativna opcija kombinaciju LABA/ICS. Preporuka za pacijente grupe „D“ je početi liječenje dualnom terapijom jer se pokazala superiornijom od monoterapije ili pak kombinacije LABA/ICS u odnosu na stopu egzacerbacija i zbog dokazanog povećanog rizika od nastanka pneumonije u liječenih ICS-om. LABA/ICS ima prema najnovijoj reviziji GOLD smjernica suženu terapijsku primjenu i indicirana je samo u pacijenata s povišenim eozinofilima u krvi ili sputumu, u onih sa FEV1 manjim od 50% sa učestalim egzacerbacijama i u bolesnika s ACO (eng. Astma-COPD overlap). Ako se razvoj egzacerbacija nastavi, preporuča se eskalacija na trojnu terapiju ili primjena LABA/ICS. Trojna terapija obuhvaća primjenu LABA-e, LAMA-e i ICS u jednom inhaleru. Ako ni trojna terapija ne smanji učestalost egzacerbacija, trebalo bi se razmotriti dodavanje roflumilasta, makrolida ili deeskalacija ICS (1).

8. ULOGA ICS U LIJEČENJU KOPB-a

Napravljen je velik broj studija ne bi li se pokazala važnost primjene inhalacijskih kortikosteroida (ICS) ili kombinacije dugodjelujućih bronhodilatatora i ICS-a u terapiji KOPB-a.

R. Siva i suradnici su željeli u svojoj studiji, koja je trajala 12 mjeseci, ispitati terapijsku važnost redukcije eozinofila u sputumu na smanjenje broja egzacerbacija. 82 pacijenta su randomizirana i podijeljena u dvije grupe, od kojih je jedna grupa primala standardnu bronhodilatacijsku terapiju, a druga grupa (sputum grupa) je primala ICS. Primarna evaluacija odnosila se na broj i težinu egzacerbacija i pokazalo se da je značajno manji broj egzacerbacija bio u sputum grupi te je i broj teških egzacerbacija koje zahtijevaju hospitalizaciju bio za 62% manji u odnosu na BTS grupu. Isto tako, najveću korist od primjene ICS na stopu egzacerbacija imali su pacijenti čija je koncentracija eozinofila u sputumu > 3% (33).

Rossi A. i suradnici su u svojoj studiji (OPTIMO) ispitivali pogoršanje plućne funkcije i simptoma te učestalost egzacerbacija nakon ukidanja ICS u bolesnika s niskim rizikom od egzacerbacija. Randomizirano je 914 pacijenata koji su prvotno liječeni kombinacijom LABA/ICS, da bi na odluku liječnika primarne zdravstvene zaštite 547 pacijent nastavio s LABA/ICS, a kod 368 pacijenta je ICS ukinut iz terapije. Mjereni su FEV1, CAT test i pojavnost egzacerbacija. 816 pacijenta je završilo studiju. Plućna funkcija (FEV1) i simptomi bolesti (CAT test) slični su nakon 6 mjeseci u obje skupine te nije primijećeno nikakvo pogoršanje simptoma bolesti i broja egzacerbacija između skupina na početku i kraju studije (34).

Wouters i suradnici su u svojoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji (COSMIC studija) istraživali učinak jednogodišnjeg ukidanja ICS flutikazon propionata

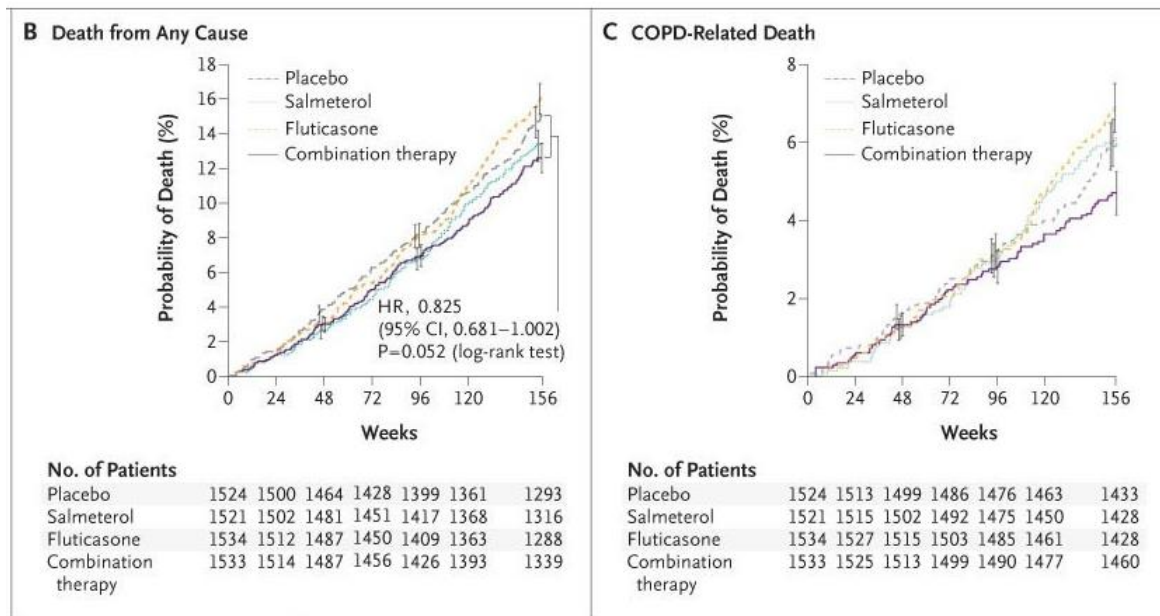
u dozi od 500 µg iz kombinacije s LABA-om (salmeterol 50 µg) nakon inicijalnog tromjesečnog liječenja s ICS/LABA. 497 pacijenta je pristupilo studiji, 373 su randomizirana, a 293 su završila studiju. Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe: jedna grupa je nastavila uzimati ICS/LABA u istim dozama dva puta dnevno, a kod druge grupe je flutikazon propionat izostavljen iz terapije nakon tri mjeseca te je rezultat toga bilo smanjenje plućne funkcije (izraženo kontinuirano smanjenje FEV1) i pogoršanje stupnja zaduhe. Isto tako, intenziviran je broj noćnih simptoma bolesti i broj blagih egzacerbacija (35).

Magnussen i suradnici željeli su u svojoj WISDOM, dvostruko slijepoj paralelnoj studiji, istražiti utjecaj ukidanja ICS iz kombinacije LAMA/LABA na vrijeme potrebno do prve egzacerbacije. Mjerene su i spirometrijske vrijednosti (FEV1, FVC, PEF), zdravstveni status preko St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) testa i stupanj zaduhe (mMRC). Studija je trajala 12 mjeseci, obuhvatila je 2485 pacijenta s dijagnosticiranim KOPB-om. Pacijenti su primali trojnu terapiju koja se sastojala od tiotropija 18 µg dnevno (LAMA), salmeterola 50 µg (LABA) i flutikazon propionata 500 µg (ICS). Pacijenti su zatim nasumično odabrani i jedan dio je nastavio s trostrukom terapijom, a jednom dijelu je iz terapije ukinut ICS. Ukidanje ICS nije pokazalo statistički značajnu vrijednost u vremenu potrebnom do prve blage ili umjerene egzacerbacije, FEV1 je nakon 18 mjeseci pokazao poboljšanje za 39 mL u grupi koja je uzimala ICS, dok razlike u promjeni stupnja zaduhe i zdravstvenog statusa nije bilo između te dvije grupe pacijenata (36).

Calverley i suradnici ispitivali su utjecaj kombinacije ICS/LABA na poboljšanje funkcije pluća u odnosu na primjenu monoterapije ili placeba. Pacijenti su randomizirani inhaliranim budezonidom/formeterolom u dozi od 320/9 µg, budezonidom od 400 µg, formeterolom od 9 µg i placeboom tijekom 12 mjeseci. Grupe

koje su primale terapiju pokazale su značajno poboljšanje FEV1 i kvalitete života u odnosu na placebo. Pacijenti na kombiniranoj terapiji imaju produženo vrijeme do prve egzacerbacije (254 dana u odnosu na 96 dana na placebo) i zadržali su FEV1 na 99% početne vrijednosti. Kombinirana terapija s ICS/LABA pokazala se superiornijom u odnosu na monoterapiju u vrijednosti FEV1 i SGRQ testu (37).

Najznačajnije studija kao pokazatelj uloge ICS u terapiji bolesnika s KOPB-om je TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) studija iz 2007. godine koju su napravili Calverley i suradnici. Radi se o randomiziranom, dvostuko slijepom ispitivanju koje uspoređuje primjenu salmeterola/flutikazon propionata u dozi 50/500 µg u jednom inhaleru dva puta dnevno, u odnosu na monoterapiju salmeterolom, flutikazon propionatom u istim dozama i placebo. Cilj studije je bio odrediti stopu smrtnosti od svih uzroka između pacijenata koji su primali kombiniranu terapiju i placebo te procijeniti broj egzacerbacija, zdravstveni status i spirometrijske vrijednosti po završetku primjene terapije. Od 6112 randomiziranih pacijenata, 875 je umrlo u roku od tri godine, koliko je studija i trajala. Stopa smrtnosti od svih uzroka smrti bila je 12,6% kod pacijenata na kombiniranoj terapiji, 13,5% u grupi koja je primala salmeterol kao monoterapiju, 15,2% kod pacijenata na placebo i 16,0% u grupi koja je primala samo flutikazon propionat. U odnosu na placebo, primjena kombinirane terapije je pokazalo apsolutno smanjenje smrtnosti za 2,6% i smanjenje rizika od smrtnog ishoda za 17,5%, što nije statistički značajno smanjenje zadano unaprijed. Kombinirana terapija smanjuje stopu egzacerbacija za 25%, poboljšava zdravstveni status i spirometrijske vrijednosti u odnosu na placebo (38).



Slika 4. TORCH studija. Stopa smrtnosti od svih uzroka smrti i smrti povezanih s KOPB-om (38)

Szafranski i suradnici radili su studiju efikasnosti i sigurnosti kombinacije budenozida/formeterola na bolesnike s KOPB-om. Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje trajalo je 12 mjeseci i pokazalo da kombinacija budenozida i formeterola smanjuje srednju stopu teških egzacerbacija za 24% u odnosu na placebo, 23% u odnosu na formeterol korišten kao monoterapija i 9% u odnosu na budenozid. Isto tako, ostali parametri (FEV1, simptomi bolesti, kvaliteta života, korištenje SABA-e kao terapije olakšanja simptoma) pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na monoterapiju i placebo (39).

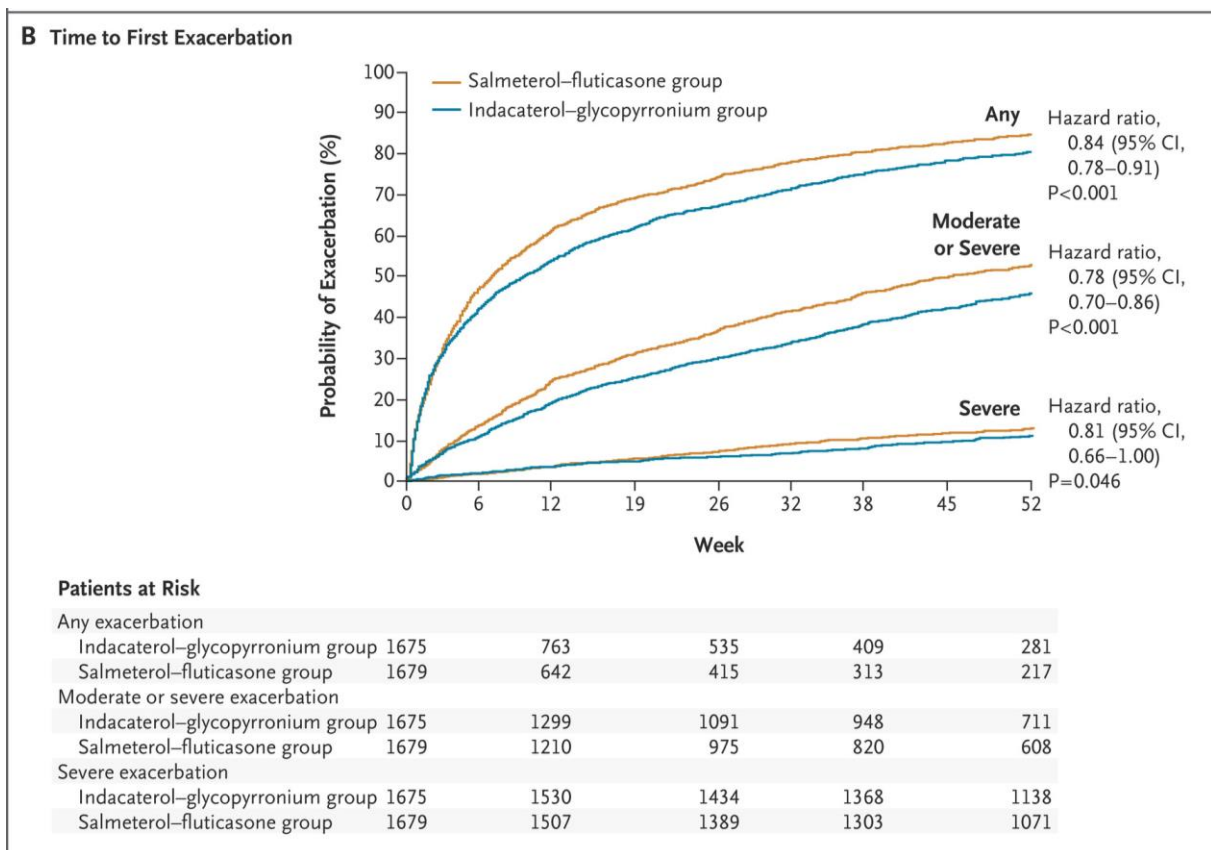
9. ULOGA BRONHODILATORA U LIJEČENJU KOPB-a

9.1 Bronhodilatacijska i dualna terapija

Inhalacijski dugodjelujući bronhodilatatori su središnji lijekovi u algoritmu liječenja KOPB-a jer olakšavaju simptome bolesti i preveniraju buduće egzacerbacije.

Dualna bronhodilatacijska terapija prema novim smjernicama ima bitnu ulogu u liječenju pacijenata grupe „B“, ali i pacijenata grupe „C“ i „D“ u ABCD pristupu. Mehanizam djelovanja LABA-e i LAMA-e je drugačiji i komplementaran te rezultira boljom dilatacijom dišnih puteva kada se koriste u kombinaciji. Osnovna briga liječnika i pacijenta s KOPB-om su prisutne egzacerbacije (47).

Najvažnija studija koja ispituje utjecaj dualne bronhodilatacijske terapije na prevenciju egzacerbacija je multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, dvostruko maskirana FLAME studija iz 2016. godine autora Wedziche i suradnika. Cilj studije bio je usporediti učinak kombinacije indakaterola u dozi od 110 µg (LABA) i glikopironija u dozi od 50 µg (LAMA) na prevenciju egzacerbacija u odnosu na kombinaciju salmeterola u dozi od 50 µg (LABA) i flutikazona u dozi od 500 µg (ICS). Studija je trajala 52 tjedna te su praćeni: funkcija pluća (FEV₁), zdravstveni status (SGRQ test) pacijenata i broj egzacerbacija. Randomizirano je 3362 pacijenata te su podvrgnuti kombiniranoj terapiji u omjeru 1:1. Kombinacija indakaterol/glikopironij pokazala se, ne samo jednako učinkovitom u odnosu na kombinaciju salmeterol/flutikazon, nego i uspješnom u smanjenju broja svih egzacerbacija za 11%, umjerenih i teških egzacerbacija za 17%, teških egzacerbacija za 22%. Skraćuje i vrijeme do pojave prve egzacerbacije za 20 dana, prosječno povisuje FEV₁ za 68 mL i poboljšava zdravstveni status (40).



Slika 5. FLAME studija. Vjerojatnost nastanka egzacerbacije ovisno o vremenu (40)

Beeh i suradnici su u svojoj BRIGHT studiji procijenili učinak QVA149, novog bronhodilatatora koji sadrži fiksne doze glikopironija u dozi od 110 µg (LAMA) i indakaterola u dozi od 50 µg (LABA) na toleranciju vježbanja, hiperinflaciju i funkciju pluća u odnosu na placebo ili tiotropij (18 µg) 21 dan nakon korištenja terapije. Randomizirano je 85 pacijenata i pokazalo se da QVA149 statistički značajno poboljšava podnošenje napora nakon 21 dan po primjeni terapije u odnosu na placebo, dok u odnosu na tiotropij nema statističkog poboljšanja. Funkcija pluća i markeri hiperinflacije pokazali su značajno statističko poboljšanje nakon primjene QVA149 u odnosu na placebo i tiotropij (41).

Tashkin i suradnici su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, UPLIFT studiji pokušali razlučiti utjecaj tiotropija (18 µg) na brzinu pada funkcije pluća u odnosu na

placebo kroz 4 godine korištenja terapije. Rađena je spirometrija inicijalno nakon primjene bronhodilatatora i 90 minuta kasnije, te pokazano statistički značajno poboljšanje funkcije pluća za 12% nakon dugogodišnje primjene tiotropija u odnosu na placebo (42).

O'Donnell i suradnici ispitivali su ulogu indakaterola (300 µg) u podnošenju napora i hiperinflaciji pluća u bolesnika s umjerenom do teškom bolešću. 90 pacijenata je randomizirano, 74 je završilo studiju koja je trajala tri tjedna. Tolerancija vježbanja nakon 3 tjedna je bila statistički značajno povećana u grupi koja je primala indakaterol u odnosu na placebo grupu, s razlikom od 111 sekundi između grupa. Povećan je i inspiratorni kapacitet (IC) za 90 mL što ide u prilog smanjenju hiperinflacije pluća nakon trotjedne primjene indakaterola (43).

Wedzicha i suradnici su u INSPIRE studiji usporedili učinak dugotrajne terapije salmeterol/flutikazonom (ICS/LABA) u odnosu na tiotropij (LAMA) na prevenciju egzacerbacija koje zahtijevaju liječenje antibioticima ili sistemskim kortikosteroidima. Randomizirano je 1323 pacijenata, studija je trajala dvije godine te nije nađena značajna razlika u broju egzacerbacija koje zahtijevaju liječenje antibioticima ili sistemskim kortikosteroidima između dvije grupe. Zabilježen je veći broj pneumonija u grupi koja je primala ICS/LABA-u (44).

Mahler i suradnici ispitivali su učinak bronhodilatacije koji ima kombinacija indakaterol/tiotropij (LABA/LAMA) u odnosu na primjenu tiotropija (LAMA) samog kroz 12 tjedana terapije u dvije istovjetno dizajnirane, dvostruko slijepe studije. Rezultat je pokazao prosječno povećanje FEV1 od 50 mL u grupama koje su primale indakaterol/tiotropij u odnosu na grupe koje su primale tiotropij, što je statistički značajno povećanje (45).

Vogelmeier je sa svojim suradnicima u POET studiji dokazao da je tiotropij u dozi od 18 µg (LAMA), superiorniji u smanjenju rizika od egzacerbacija za 17% i produljenju vremena do prve egzacerbacije, u odnosu na salmeterol u dozi od 50 µg (LABA) (46).

U PINNACLE-1 studiji pokazano je poboljšanje kvalitete života nakon korištenja kombinacije glikopirolat/formeterol (LAMA/LABA) u odnosu na placebo i njihove monoterapijske inačice nakon 24 tjedna trajanja studije (47).

FLIGHT studija je pokazala značajno smanjenje simptoma bolesti (CAT upitnik) pacijenata koji su primali glikopirolat/indakaterol (LAMA/LABA) u odnosu na pacijente koji su primali samo indakaterol (48).

SHINE studija navodi da je dnevna primjena glikopiroлата/indakaterola (50/110 µg) smanjila simptome bolesti u odnosu na placebo (49).

Calzetta i suradnici napravili su meta analizu kako bi se evaluirala efikasnost LAMA/LABA terapije u KOPB-u. Od 23 168 pacijenata (10 228 na dualnoj terapiji, 12 840 na monoterapiji) koji su uključeni u analizu, pokazalo se da je LAMA/LABA uvijek superiornija u poboljšanju plućne funkcije, kvalitete života i smanjenju simptoma u odnosu na monoterapiju (50).

Calverley i suradnici su u studiji objavljenoj 2018. godine (DYNAGITO) ispitivali reducira li kombinacija olodaterola i tiotropija (LABA/LAMA) rizik od egzacerbacija značajnije u usporedbi s tiotropijem u monoterapiji. Studija je trajala 52 tjedna i uključila je 9009 pacijenata te je 3939 pacijenata primalo kombiniranu terapiju u odnosu na 3941 koji su primali monoterapiju. Broj umjerenih do teških egzacerbacija u grupi na kombiniranoj terapiji nije bio statistički smanjen u odnosu na grupu na monoterapiji (51).

9.2. Trojna terapija

Primjena trojne odnosno tripl bronhodilatacijske terapije (LAMA/LABA/ISC) razmatra se u pacijenata koji pripadaju grupi „D“ prema ABCD procjeni, ako se nakon primjene dualne bronhodilatacijske terapije nastavi daljnji razvoj egzacerbacija.

Lipson i suradnici su u IMPACT studiji uspoređivali prednost trostruke terapije u odnosu na kombiniranu terapiju s LABA/ICS ili /LAMA/LABA. U ovom randomiziranom ispitivanju bilo je uključeno 10 355 pacijenta s KOPB-om i uspoređeno je 52 tjedno korištenje jednodnevne kombinacije flutikazon furoata u dozi od 100 µg (ICS), umelcidinuma u dozi od 62,5 µg (LAMA) i vilanterola u dozi od 25 µg (LABA) u odnosu na kombinacije flutikazon furoat/vilanterol i umelcidinum/vilanterol u jednakim dozama. Cilj studije je bio izmjeriti godišnju stopu umjerenih ili teških egzacerbacija. Broj umjerenih i teških egzacerbacija u trostrukoj terapiji bio je manji za 15% u odnosu na LABA/ICS kombinaciju i 25% u odnosu na LAMA/LABA kombinaciju, a broj teških egzacerbacija bio koje zahtijevaju hospitalizaciju bio je manji za 34% u odnosu na LAMA/LABA kombinaciju (52).

Welte i suradnici ispitivali su učinak trostruke terapije na stopu teških egzacerbacija. Multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa studija koja je uključila 600 pacijenata, trajala je 12 tjedana i nakon inicijalne dvotjedne terapije s tiotropijem (18 µg), jednoj grupi je dodana kombinacija budenozid/formeterol (320/9 µg) a drugoj placebo, dok se primjena tiotropija nastavila za obje grupe. Broj umjerenih egzacerbacija bio je manji za 62%, a broj teških egzacerbacija za 65% u pacijenata na trostrukoj terapiji u odnosu na tiotropij sam. Isto tako, primijećeno je statistički značajno poboljšanje FEV1, kvalitete života, jutarnjih simptoma bolesti, a upotreba

simptomatske terapije (SABA) smanjena je za 80% u pacijenata na trostrukoj terapiji (53).

Singh i suradnici su u TRILOGY studiji ispitivali efikasnost trostruke terapije u odnosu na dualnu terapiju. Pokazatelji koje su koristili bili su FEV1 po primjeni terapije, FEV1 dva sata nakon primjene terapije i indeks zaduhe. Trostruka terapija u jednom inhaleru pokazala je kliničku prednost u odnosu na dualnu terapiju (54).

WISDOM studija pokazuje da isključenje ICS-a iz trostruke terapije ne povećava vrijeme do prve egzacerbacije u odnosu na trostruku terapiju te da nema značajne promjene u stupanju zaduhe i u zdravstvenom statusu (36).

10. ULOGA ROFLUMILASTA U LIJEČENJU KOPB-a

Prema postojećem algoritmu liječenja, primjena roflumilasta trebala bi biti razmotrena ako se eskalacijska terapija na trostruku terapiju pokaže nedostatnom u smanjenju broja budućih egzacerbacija.

Martinez i suradnici ispitivali su (REACT studija) smanjenje rizika od egzacerbacija u teškom KOPB-u nakon dodavanja roflumilasta u terapijski algoritam kod pacijenata čija se terapija bolesti pokazala nedostatnom u prevenciji egzacerbacija. Randomizirano je 1945 pacijenata i podijeljeni u dvije grupe u omjeru 1:1. Stopa umjerenih do teških egzacerbacija bila je za 13,2% manja u grupi koja je primala roflumilast u odnosu na placebo (55).

Kardos i suradnici su u svojoj DACOTA studiji ispitivali utjecaj dodavanja roflumilasta u terapiju KOPB-a na kvalitetu života i smanjenje simptoma u bolesnika s poviješću egzacerbacija. Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe i evaluirani preko Clinical

COPD Questionnaire (CCQ) i CAT testa. Nakon 12 mjeseci primjene roflumilasta obje su grupe pokazalo statistički značajno poboljšanje kvalitete života i simptoma bolesti u odnosu na placebo (56).

11. RASPRAVA

11.1 Za i protiv ICS-a u liječenju KOPB-a

Prema dostupnim smjernicama i rezultatima studija uloga primjene ICS-a u liječenju KOPB-a ostaje dvojbeno kod većine bolesnika. Neke studije pokazuju korist od primjene ICS-a u kombinaciji s LABA-om jer ICS smanjuje broj i rizik od nastanka egzacerbacija te pozitivno djeluje na stabilizaciju funkcije pluća (33, 35, 37, 39). Dokazanu korist primjene ICS-a imaju pacijenti s koncentracijom eozinofila u sputumu > 3% (33) te bolesnici s ACO (1). Druge studije pokazuju da se ukidanjem ICS-a iz kombinacije s bronhodilatatorima ne povećava rizik od nastanka egzacerbacija, ako su pacijenti nastavili s korištenjem dugodjelujućih bronhodilatatora (34, 36). Primjena ICS-a u liječenju KOPB-a velikim djelom se temelji na rezultatima TORCH studije koja je obuhvatila dovoljan broj pacijenata te ih je nastavila pratiti kroz 3 godine, bez obzira na stopu odustajanja (38). Postoji trend smanjenja smrtnosti nakon primjene ICS/LABA u odnosu na placebo, ali nije statistički značajan. Isto tako, poboljšanje ostalih parametara (FEV1, broj egzacerbacija, zdravstveni status) nakon primjene ICS/LABA, u odnosu na placebo i monoterapiju, upitno je zbog mjerenja parametara u različitim vremenskim periodima kod pacijenata. U prilog izostavljanju ICS-a iz terapije KOPB-a govori i velik rizik od razvoja nuspojava, kao što su: pneumonija, osteoporoza, adrenalna insuficijencija, katarakta, glaukom otvorenog kuta. Najopasnija nuspojava primjene ICS-a je pneumonija, koja uzročno povećava i stopu mortaliteta, a TORCH

studijom je ustanovljen 70% veći rizik od razvoja pneumonije nakon primjene ICS-a (57).

11.2. Za i protiv bronhodilatatora i dualne terapije u liječenju KOPB-a

Bronhodilatatori imaju temeljnu ulogu u terapiji KOPB-a. Studije pokazuju da primjena bronhodilatacijske monoterapije ima povoljno djelovanje na funkciju pluća, podnošenje napora i prevenciju egzacerbacija u odnosu na placebo (42, 43, 44). Isto tako, LAMA se pokazala superiornijom u odnosu na LABA u monoterapiji (46). Prema GOLD smjernicama iz 2017. godine, dualna bronhodilatacijska terapija dobila je značajnu ulogu, temeljenu na dokazima, u algoritmu liječenja pacijenta s KOPB-om (1). Najznačajnija studija koja govori o koristi dualne bronhodilatacijske terapije je FLAME studija koja je pokazala superiornost dualne terapije (LAMA/LABA) u odnosu na LABA/ICS u prevenciji egzacerbacija KOPB-a (40). Dualna terapija poboljšava podnošenje napora, simptome bolesti, funkciju pluća i hiperinflaciju u odnosu na monoterapiju i placebo (41, 45, 47, 50). Pojedini autori u svojim studijama ipak osporavaju korist dualne terapije u smanjenju broja egzacerbacija u odnosu na monoterapiju (51). Kad pacijentata s teškim KOPB-om, koji imaju izražene simptome bolesti i velik broj egzacerbacija, izrazito dobrom se pokazala ekshalacija na trostruku terapiju koja u odnosu na dualnu terapiju smanjuje stopu egzacerbacija i funkciju pluća (52, 53, 54). Jedino WISDOM studija nije pokazala značajnu korist od trostruke terapije kod teških bolesnika na smanjenje rizika od egzacerbacija u odnosu na dualnu terapiju (36).

12. ZAKLJUČAK

Terapijski pristup KOPB-u znatno je promijenjen prema novim GOLD smjernicama iz 2017. godine. Najvažniji iskorak u odnosu na prijašnje smjernice je odvajanje spirometrijskih vrijednosti iz ABCD pristupa jer omogućuje lakše razvrstavanje pacijenata u grupe i, shodno tome, određivanje adekvatnog terapijskog načela. Eskalacijski/deeskalacijski pristup omogućuje individualizaciju terapije ovisno o prijašnjem iskustvu i reakciji pacijenata. Temeljeno na dokazima velikih studija, dualna bronhodilatacijska terapija ima veliku ulogu u liječenju pacijenata grupe „B“ i „C“ s perzistentnim simptomima ili poviješću egzacerbacija te je prvi izbor terapije kod tih pacijenata. Dualna terapija pokazala se superiornijom od bronhodilatacijske monoterapije i kombinacije LABA/ICS. Primjena ICS kod pacijenata grupe „C“ više nije prvi izbor jer nije pokazala značajnu korist u smanjenju broja egzacerbacija u odnosu na liječenje dualnom bronhodilatacijskom terapijom, a i broj nuspojava ICS-a ostavlja ICS samo kao alternativu eskalacijskog/deeskalacijskog pristupa liječenju. Za pacijente grupe „D“ prvi izbor trebala bi biti dualna terapija. Ako su broj simptoma i egzacerbacija učestali u pacijenata grupe „D“, preporuča se primjena trostruke terapije jer postoji dovoljno dokaza dobrobiti trostruke terapije kod tako teškog oblika KOPB-a. Primjena ostalih lijekova (roflumilast, makrolidi) moguća je kao alternativna mogućnost prema algoritmu liječenja ovisno o težini bolesti, ali temeljni princip u liječenju KOPB-a treba i mora biti dualna bronhodilatacijska terapija.

13. SAŽETAK

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) progresivna je bolest karakterizirana ireverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva. Najvažniji uzrok nastanka KOPB-a je dugotrajno izlaganje duhanskome dimu. Najvažniji postupak u dijagnostici opstrukcije dišnih puteva je spirometrija. S novim GOLD smjernicama iz 2017., spirometrijski pokazatelji opstrukcije, FEV1 i omjer FEV1/FVC isključeni su iz terapijskog algoritma bolesti te se terapijski algoritam temelji na simptomima i egzacerbacijama bolesti. Temelj liječenja KOPB-a predstavljaju bronhodilatacijski lijekovi u monoterapiji i dvojnjoj bronhodilatacijskoj terapiji. Dokazana je korist dualne bronhodilatacijske terapije u odnosu na monoterapiju u liječenju stabilne bolesti, dok su ICS indicirani za manju skupinu bolesnika sa brojnim simptomima i učestalim egzacerbacijama, sa eozinofilijom sputuma i vrijednostima FEV1 ispod 50%, te bolesnicima s ACO, jer u većoj skupini bolesnika korist ICS-a ne nadmašuje potencijalne nuspojave.

Ključne riječi: KOPB, novi terapijski pristup, dualna bronhodilatacijska terapija

14. SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by irreversible obstruction of the respiratory tract. The most important cause of COPD is the long-term exposure to tobacco smoke. The most important procedure in the diagnosis of respiratory obstruction is spirometry. With the new 2017 GOLD guidelines, spirometric obstruction indicators, FEV₁ and FEV₁/FVC are excluded from the therapeutic algorithm of the disease, and the therapeutic algorithm is based on symptoms and exacerbations of the disease. The basis of COPD treatment is bronchodilatory medications in monotherapy and dual bronchodilation therapy. There was evidence of dual bronchodilation therapy compared to monotherapy in the treatment of stable disease, while ICS was indicated for a smaller group of patients with numerous symptoms and frequent exacerbations, spontaneous eosinophilia and FEV₁ values below 50%, and patients with ACO, because in a larger group of patients the benefit of ICS does not outweigh the potential side effects.

Keywords: COPD, new therapy approach, dual bronchodilator therapy

LITERATURA

- (1) Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Dostupno na: <http://goldcopd.org>.
- (2) Pavičić F. i Tudorić N. Kronična opstruktivna plućna bolest. In: Božidar Vrhovac i suradnici. Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb, listopad 2008. str 662-668
- (3) Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta analysis. Journal of global health 2015; 5(2): 020415
- (4) World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of chronic respiratory diseases. Dostupno na: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>
- (5) Burney P, Jithoo A, Kato B, et al; Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: The associations with smoking and poverty-A BOLD analysis. Thorax 2014; 69(5):465-473
- (6) Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za mortalitetnu statistiku. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/>
- (7) Harrison. Principi interne medicine. Prvo hrvatsko izdanje. Split, Placebo 1997. str 1046-1053
- (8) Foreman MG, Wilson C, DeMeo DL: Alpha-1 Antitrypsin PiMZ Genotype Is Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Two Racial Groups. Ann Am Thorac Soc. 2017 Aug;14(8):1280-1287
- (9) Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. Thorax. 2005 Oct;60(10):851-8
- (10) William MacNee. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. British Medical Journal. 2006 May 20; 332(7551): 1202-1204.

- (11) Luis Carlos Jonquiera, Jose Carneiro. Osnove histologije, udžbenik i atlas prema desetom američkom izdanju. Zagreb, 2005. str 349-350
- (12) William MacNee. Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc. 2005 Nov; 2(4): 258-266
- (13) Y. Gernez, R. Tirouvanziam i P. Chanez. Neutrophils in chronic inflammatory airway diseases: can we target them and how? Eur Respir J. 2010; 35: 467-469
- (14) Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2004 Aug 21-27;364(9435):709-21
- (15) Arthur C.Guyton. Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti. Peto izdanje. Zagreb, 1995. str 276
- (16) Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. Eur Respir Rev. 2014 Sep;23(133):350-5
- (17) Robert B. Banzett, Shakeeb H. Moosavi. Measuring dyspnoea – New multidimensional instruments to match our 21st Century understanding. Eur Respir J. 2017 Mar; 49(3): 1602473.
- (18) Laviolette L, Laveneziana P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. Eur Respir J. 2014 Jun;43(6):1750-62
- (19) P.W. Jones, G. Harding et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009; 34: 648-654
- (20) Božidar Vrhovac i suradnici. Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb, listopad 2008. str 648-650
- (21) Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV₁ and/or FVC \geq 12% of control and \geq 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. Chest. 2014 Sep;146(3):538-541
- (22) Jimborean G, Ianoși ES, Postolache P et al. The role of quantitative computed tomography in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. Pneumologia. 2016 Oct-Dec;65(4):184-8.

- (23) WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1997; 75(5): 397-415.
- (24) Cazzola M, Donner CF, Hanania NA. One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1049-65
- (25) van der Molen T, Schokker S. Primary prevention of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Proc Am Thorac Soc.* 2009 Dec;6(8):704-6.
- (26) Turino GM, Ma S, Lin YY, Cantor JO. The Therapeutic Potential of Hyaluronan in COPD. *Chest.* 2017 Dec 28. pii: S0012-3692(17)33284-1
- (27) Jerome Cantor, Shuren Ma and Gerard Turino. A pilot clinical trial to determine the safety and efficacy of aerosolized hyaluronan as a treatment for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 2747-2752
- (28) Vrbanić V. Liječenje kisikom. In: Božidar Vrhovac i suradnici. *Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb, listopad 2008. str 358-360
- (29) Majerić Kogler V. Osnovna načela mehaničke ventilacije. In: Božidar Vrhovac i suradnici. *Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb, listopad 2008. str 416-8
- (30) Valipour A, Slebos DJ, Herth F et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Nov 1;194(9):1073-1082.
- (31) Sciruba FC, Criner GJ, Strange C et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 May 24-31;315(20):2178-89.
- (32) Gregory Snell, Felix J.F. Herth, Peter Hopkins. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012; 39: 1326-1333.
- (33) R. Siva, R.H. Green, C.E. Brightling et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007; 29: 906–913
- (34) Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014 Jul 8;15:77
- (35) Wouters EF, Postma DS, Fokkens B et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2005 Jun;60(6):480-7.
- (36) Helgo Magnussen, Bernd Disse, Roberto Rodriguez-Roisin et al ,Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371:1285-1294

- (37) Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003 Dec;22(6):912-9.
- (38) Calverley PM, Julie A. Anderson, Bartolome Celli et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- (39) Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003 Jan;21(1):74-81.
- (40) Wedzicha JA., Banerji D., Chapman KR. et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34
- (41) Beeh KM., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Respiratory Medicine* (2014) 108, 584-592
- (42) D.P. Tashkin, B. Celli, M. Decramer et al. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 742–750
- (43) O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*. 2011 Jul;105(7):1030-6
- (44) Wedzicha JA et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):19-26.
- (45) Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax*. 2012 Sep;67(9):781-8
- (46) Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T. Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364:1093-1103
- (47) Anzueto A, Miravittles M. The Role of Fixed-Dose Dual Bronchodilator Therapy in Treating COPD. *Am J Med*. 2018 Jan 3. pii: S0002-9343(18)30006-8
- (48) Donohue JF. Low Doses of Long-Acting β -Agonists/Long-Acting Muscarinic Agents with Large Effects. The FLIGHT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 1;192(9):1028-30.
- (49) Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1484-94
- (50) Calzetta L et al. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest*. 2016 May;149(5):1181-96.

- (51) Calverley PM et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar 28. pii: S2213-2600(18)30102-4.
- (52) Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018 Apr 18. doi: 10.1056/NEJMoa1713901.
- (53) Welte T, Miravittles M, Hernandez P et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 15;180(8):741-50
- (54) Singh D, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):963-73.
- (55) Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM et al. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):857-66
- (56) Kardos P, Makros I, Vogelmeier C. Effect of roflumilast on quality of life in frequent and infrequent exacerbators. *European Respiratory Journal* 2013 42: P4150.
- (57) Ernst P, Saad N, Suissa S. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J*. 2015 Feb;45(2):525-37

ŽIVOTOPIS

Marin Dubovečak rođen je u Varaždinu 13. 5. 1993. godine. Živi u Lepoglavi, gdje je i pohađao OŠ Ante Starčevića Lepoglava. 2008. godine upisuje opću gimnaziju u Srednjoj školi Ivanec. 2012. godine završava gimnaziju s odličnim uspjehom. Iste godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci te ga završava u roku s vrlo dobrim prosjekom ocjena.