Predikcija ishoda skrbi bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti u obiteljskoj medicini

Lazić, Anera

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:078922

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anera Lazić

Predikcija ishoda skrbi u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti u obiteljskoj medicini

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Anera Lazić

Predikcija ishoda skrbi u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti u obiteljskoj medicini

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu, Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Milice Katić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

ACOS KOPB/astma preklapajući sindrom (od engl. asthma COPD overlap syndrome)

ADO indeks koji uključuje dob, stupanj dispneje, stupanj opstrukcije (od engl. age, dyspnoea, obstruction)

BODE indeks koji uključuje indeks tjelesne mase, stupanj opstrukcije, stupanj dispneje, intenzitet vježbanja (od engl. body mass indeks, obstruction, dyspnoea, exercise)

BODEx indeks koji uključuje indeks tjelesne mase, stupanj opstrukcije, stupanj dispneje, egzacerbacije (od engl. body mass indeks, obstruction, dyspnoea, exacerbation)

CEPT kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (od engl. cardiopulmonary exercise testing)

CPI sveobuhvatni prognostički indeks, indeks koji uključuje dob, spol, indeks tjelesne mase, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, kvalitetu života, anamnestičke podatke o kardiovaskularnom komorbiditetu (od engl. comprenhensive prognostic index)

CRP c-reaktivni protein (od engl. c-reactive protein)

CT kompjuterizirana tomografija (od engl. computed tomography)

DALY godine života izmijenjene zbog invalidnosti (od engl. diasbility-adjusted life year)

DOSE indeks koji uključuje stupanj dispneje, stupanj opstrukcije, status pušenja, egzacerbacije (od engl. dyspnoea, obstruction, smoking, exacerbation)

ECLIPSE istraživanje longitudinalne evaluacije radi identifikacije biomarkera za predikciju kliničkih ishoda (od engl. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points)

EELV količina zraka koja ostaje u plućima nakon izdisaja (od engl. end-expiratory lung volume)

EGPRN Europska mreža istraživača iz obiteljske medicine (od engl. European General Practice Research Network)

ERV ekspiracijski rezervni volumen (od engl. expiratory reserve volume)

FEF forsirani ekspiracijski protok (od engl. forced expiratory flow)

FEV	forsirani ekspiratorni volumen (od engl. forced expiratory volume)
FIF	forsirani inspiracijski protok (od engl. forced inspiratory flow)
FRC	funkcionalni rezidualni kapacitet (od engl. functional residual capacity)
FVC	forsirani vitalni kapacitet (od engl. forced vital capacity)
GBD	globalno opterećenje bolešću (od engl. Global Burden of Disease)
GesEPOC	španjolske smjernice za liječenje KOPB-a (od španj. guia espanola de la EPOC)
GINA	Globalna inicijativa za astmu (od engl. Global Initiative for Asthma)
GOLD	Globalna inicijativa za opstruktivnu plućnu bolest (od engl. Global Initiative for Obstructive Lung Disease)
IC	inspiracijski kapacitet (od engl. resting inspiratory capacity)
IRV	inspiracijski rezervni volumen (od engl. inspiratory reserve volume)
ITM	indeks tjelesne mase (od engl. body mass indeks (BMI))
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest
KP-V	krivulja protok-volumen
LOM	liječnik opće/obiteljske medicine (engl. general practitioner (GP), family physician)
MEDLINE	bibliografska baza podataka (od engl. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, ili MEDLARS Online)
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema
mMRC	modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (od engl. modified Medical Research Council)
PEF	najveći ekspiracijski protok (od engl. peak expiratory flow)
PIF	najveći inspiracijski protok (od engl. peak inspiratory flow)
RV	rezidualni volumen (od engl. residual volume)
SVC	spori vitalni kapacitet (od engl. slow vital capacity)
SZO	svjetska zdravstvena organizacija (od engl. WHO, World Health Organization)
Test 6MTH	test šest minutnog testa hodanja
TLC	ukupni plućni kapacitet (od engl. total lung capacity)
TV	dišni volumen (od engl. tidal volume)
V/Q	ventilacijsko-perfuzijski omjer
VC	vitalni kapacitet (od engl. vital capacity)
VO_2max	vršni primitak kisika (od engl. peak oxygen uptake)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....
2. SUMMARY .....
3. UVOD 1
4. RASPRAVA 6
4.1. Patogeneza KOPB-a 6
4.2. Patofiziologija KOPB-a 8
4.3. Plućni volumeni 8
4.3.1. Statički plućni volumeni i kapaciteti 8
4.3.2. Dinamički plućni volumeni 10
4.4. Dijagnoza KOPB-a 11
4.4.1. Inspiratorni kapacitet (IC) 13
4.4.2. Vanjski testovi i laboratoriijski testovi vježbanjem 15
4.4.3. Kompjuterizirana tomografija toraksa 15
4.5. Fenotipovi KOPB-a 16
4.6. Bolesti u komorbiditetu s KOPB-om 20
4.6.1. Kardiovaskularni komorbiditeti 20
4.6.2. Karcinom pluća 21
4.6.3. Anksiozni i depresivni poremećaji 22
4.6.4. Osteoporoza 22
4.6.5. Pretilost 22
4.6.6. Malnutricija 23
4.7. Terapija KOPB-a prema fenotipovima 23
4.8. Predikcija ishoda skrbi u bolesnika s KOPB-om – indeksi prognoze bolesti 25
4.9. Značajke skrbi LOM-a za bolesnika s KOPB-om 29
5. ZAKLJUČAK 32
6. ZAHVALE 33
8. ŽIVOTOPIS 45

1. SAŽETAK

Predikcija ishoda skrbi u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti u obiteljskoj medicini

Anera Lazić

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) u suvremenoj medicinskoj znanosti ima daleko veće značenje od tradicionalnog poimanja iste kao ireverzibilne opstrukcije dišnih puteva dijagnosticirane spirometrijskim nalazom smanjenja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1). To je bolest koja u najvećem broju slučajeva ostaje nedijagnosticirana i neprepoznata u kliničkoj praksi, koja smanjuje kvalitetu života bolesnika i povećava rizik smrtnosti. Procjenjuje se da će do 2020. godine postati treći vodeći uzrok smrti u svijetu. Iako je postavljanje dijagnoze naoko jednostavno sve se više govori o različitim fenotipovima KOPB-a koji su od posebne važnosti za prepoznavanje i procjenjivanje ishoda skrbi. Osvještavanjem činjenice da bolest uzrokuje sistemnu upalu u organizmu čovjeka pažnja kliničara mora se usmjeravati na interakciju ove bolesti sa drugim kroničnim bolestima u komorbiditetu. Poznato je da one zbog međusobne negativne interakcije utječu na mortalitet bolesnika. Pristupajući na taj način, bolest se prepoznaje kao izrazito heterogena što zahtjeva od zdravstvenih profesionalaca vrlo široki i istovremeno specifičan pristup svakom bolesniku ponaosob. Među brojnim zdravstvenim profesionalcima koji sudjeluju u skrbi bolesnika s KOPB-om ključnu ulogu u skrbi ima liječnik obiteljske medicine (LOM) kao liječnik prvog kontakta i liječnik koji provodi kontinuiranu, sveobuhvatnu skrb populacije. Zadaci LOM su da aktivno pristupi reduciranju rizičnih čimbenika za razvoj KOPB, dijagnosticiranju bolesti u ranoj fazi, te postizanje partnerstva s bolesnikom u podijeljenoj trajnoj skrbi. Glavna kompetencija LOM-a je pružanje bolesniku/osobi usmjerene skrbi što podrazumijeva procjenjivanje i liječenje bolesnika prema individualnim značajkama bolesti. Razumijvanje specifične kliničke slike (fenotipa) u svakog bolesnika i korištenje prognostičkih indeksa od iznimne je važnosti za izbor terapije i uspješnost liječenja. Cilj ovog rada je prikazati najnovije spoznaje, probleme i kontroverze u pristupu bolesniku oboljelom od KOPB-a u suvremenoj kliničkoj praksi.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest, fenotipovi, prognostički indeksi, opća/obiteljska medicina

2. SUMMARY

Prediction of care outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family medicine

Anera Lazić

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in modern medical science has a far greater significance than the traditional concept of the same as irreversible airway obstruction diagnosed by spirometry reduction in forced expiratory volume in first second (FEV_1). This disease in most cases remains undiagnosed and unrecognized in clinical practice, reducing the quality of patient's life and increasing the risk of mortality. It is estimated that, by the year 2020., COPD will be the third leading cause of death in the world. Although diagnosing COPD seems to be simple, healthcare professionals validate new phenotypes of COPD that are of particular importance for identifying and evaluating patient care outcomes. Recognizing that this disease causes systematic inflammation, healthcare specialist must be aware of interaction with other chronic diseases in comorbidity. Diseases in comorbidity potentiate mortality of COPD. COPD is now widely recognized as a complex heterogeneous syndrome, which requires broad and, at the same time, specific approach to each individual by healthcare professional. Among the many healthcare professionals involved in patients care, general/family practitioners (GPs) play the main role in COPD patient's care, as doctors of first contact who provide permanent and comprehensive care of population. Reducing risk factors for development of COPD, diagnosing disease in early stage and achieving partnership with a patient in dividing continuous care, are some of main tasks for GPs. According to the core competence of GPs, which is provision of patient centred care, patient should be assessed and treated according to their individual treatable characteristic. Recognition and validation of COPD phenotypes in each patient and application of prognostic indices is of great importance in the selection of therapy and successful treatment. The aim of this paper is to present new knowledge, issues and controversies in the approach to patient suffering of COPD in contemporary clinical practice.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, fenotypes, prognostic indices, general/family medicine

3. UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je multiorganska upalna bolest dišnih puteva i plućnog parenhima. Premda su se u prošlosti dijagnosticirala dva odvojena entiteta KOPB-a: kronični bronhitis (definiran kašljem koji traje najmanje tri mjeseca u godini dana u dvije uzastopne godine) i emfizem pluća (dominantna ruptura interalvolarnih septa), danas se oba entiteta objedinjuju u dijagnozu KOPB-a (1).

Glavna značajka KOPB-a je progresivno sužavanje dišnih puteva i destrukcija plućnog parenhima. Djelomično reverzibilne, no najčešće ireverzibilne promjene u dišnim putevima nastaju kao rezultat neprimjerenog upalnog odgovora sluznice dišnih puteva i plućnog parenhima, u osjetljivih osoba, na dugotrajnu izloženost štetnim tvarima. Važno je naglasiti da se pogoršanje patoloških promjena kao i progresivno smanjenje plućne funkcije u osoba koje puše, premda ireverzibilne, mogu zaustaviti prestankom pušenja.

Trenutku postavljanja dijagnoze KOPB-a često prethode brojne ponavljajuće infekcije i egzacerbacije bolesti. Upravo postavljanje dijagnoze KOPB-a, pomoću dijagnostičkih postupaka testiranja plućne funkcije, može biti važan trenutak suočavanja bolesnika s progresivnim tijekom i ireverzibilnim posljedicama bolesti, što nadalje može biti poticaj osobi da prestane pušiti.

Dokazano je da je KOPB najčešće uzokovan pušenjem teda se često pojavljuje u osoba koje puše barem jednu kutiju cigareta tijekom 20 godina (od engl. pack years) (1).

Kada i u kakvom obliku će se bolest pojaviti, te kojom će brzinom progredirati, ovisi o međusobnoj interakciji drugih osobnih i okolinskih rizičnih čimbenika. To potvrđuju i epidemiološka istraživanja prema kojima 25-45% bolesnika s KOPB-om nikada nisu pušili (2). Zastupljenost KOPB–a u nepušača je mnogo veća, nego što se u početku vjerovalo (3), a prema novijim rezultatima stvarna prevalencija KOPB-a u nepušača iznosi 3-11% (4). Prema brojnim istraživanjima među nepušačima prevladavaju žene (5). Istraživanja u prošlom desetljeću rezultirala su velikim brojem studija koje su ukazale na druge moguće čimbenike rizika, čvrsto povezane s nastankom KOPB-a u nepušača kao što su su izloženost štetnim plinovima i tvarima na radnom mjestu, tuberkuloza pluća, česte infekcije dišnog sustava u djetinjstvu i mladosti te pasivna izloženost duhanskom dimu.

Kako bi se postigla eliminacija glavnog rizičnog čimbenika za pojavu KOPB-a, da bolesnik zauvijek prestane pušiti, a kako bismo dosegli poželjne ishode liječenja, važna je pažljiva suradnja primarne i sekundarne zdravstvene zaštite te svih

profesionalaca koji sudjeluju u skrbi za bolesnika: liječnika, sestara, farmaceuta te fizioterapeuta. Posebno je važna podrška i pomoć bolesniku od strane obitelji i prijatelja kako bi promijenio štetne životne navike i surađivao u liječenju. Važni su također i javnozdravstveni programi koji se prezentiraju i provode na različite načine i putem različitih medija, a s ciljem edukacije o štetnosti pušenja, metodama za prestanak pušenja i onih usmjerenih unapređenju zdravlja. Takve javnozdravstvene akcije važne su za podizanje svijesti populacije o štetnom učinku pušenja. One pridonose prepoznavanju simptoma bolesti u novooboljelih od KOPB-a, koji često svoje tegobe poput dugotrajnog kašlja ili zaduhe pripisuju dugotrajnoj konzumaciji duhana i duhanskih proizvoda, a da i ne prepoznaju takve simptome kao simptome bolesti, već kao usputnu pojavu uz naviku pušenja. Takav pristup tegobama vrlo je raširen među bolesnicima s KOPB-om, a dobro je poznato da nedovoljno prepoznavanje vlastitih simptoma u bolesnika, rezultira ne traženjem pomoći od liječnika što posljedično dovodi do „zastare“ tegoba koje u daljnjoj fazi postaju ireverzibilne i rezultiraju preranom smrću.

Budući da je tim liječnika obiteljske medicine (LOM) prvi u sustavu zdravstvene zaštite kojemu se bolesnik s tegobama javlja, on mora biti aktivan i posebno fokusiran na prevenciju pojavnosti bolesti, njezinom ranom otkrivanju, kao i na svaku slijedeću fazu razvoja KOPB-a. Tako je na primjer važno da tim LOM-a identificira osobe koje ima u skrbi, a koji puše, te da primijeni različite mjere intervencije usmjerene prestanku pušenja. Nadalje LOM treba provoditi aktivno liječenje bolesti u fazi kada je prisutna reverzibilna komponenta opstrukcije dišnih puteva, potom rehabilitaciju pluća pri uspostavljenoj dijagnozi bolesti, te dugotrajnu oksigenoterapiju u bolesnika s rizikom za razvoj ili s razvijenim plućnim srcem (1). Posebno je važno da LOM koordinira zdravstvenu zaštitu osoba s KOPB-om i komorbiditetima koju provode različiti zdravstveni profesionalci, da vodi brigu o koristi i potrebi brojnih dijagnostičkih testova i postupaka, de da brine o bolesniku u palijativnoj skrbi.

Farmakoterapijsko liječenje ove bolesti je neizostavno, a važno je pažljivo procjenjivati učinke lijekova na ishode kontrole bolesti. Posebne vještine LOM-a ključne su u individualnoj podršci i poticanju pacijenata kako bi primjereno i na odgovarajuć način koristio propisanu terapiju. Pridržavanje (od engl. adherence) uputa za terapiju ključno je za odgovarajuć terapijski učinak pojedine vrste liječenja, a s obzirom na multikomponentni pristup u liječenju bolesnika s KOPB-om, ono je otežano prihvaćeno od strane bolesnika. Nepridržavanje uputa za korištenje propisane terapije u pacijenata može biti namjerno i nenamjerno. Namjerno nepridržavanje preporuka o liječenju se

odnosi na nekontinuiranost u primjeni ili smanjenje primjene terapije tijekom razdoblja remisije simptoma koje je najčešće uzrokovano nerazumijevanjem prirode bolesti i ciljeva liječenja od strane bolesnika (6). Nenamjerno nepridržavanje se pojavljuje zbog razloga koji su van bolesnikove kontrole poput kognitivnih oštećenja bolesnika, jezične barijere ili fizičkog ograničenja. Najčešći uzroci nenamjernog nepridržavanja su kompleksnost režima liječenja i polifarmacija. Također negativan učinak na pridržavanje uputa za liječenje ima i visoka stope depresije u bolesnika s KOPB-om (7). Pored toga što je KOPB često nedijagnosticirana i ne liječena bolest, nepridržavanje uputa bolesnika za primjenu preporučene terapije u liječenju KOPB-a je učestalo, a neke studije su pokazale da ono iznosi 41,3% za primjenu oralnih lijekova, a čak 57% za primjenu inhalacijskih lijekova (8). Strategije koje se danas primjenjuju kako bi se poboljšalo pridržavanje uputa bolesnika u liječenju kroničnih bolesti uključuju samoskrb (od engl. self-management), autokontrolu (od engl. self-monitoring) i edukaciju bolesnika o važnosti pridržavanja uputama za terapiju (9). Pored toga, veliku važnost u pristupu preveniraju, prepoznavanju, liječenju i rehabilitaciji bolesnika ima komunikacija bolesnika s LOM-om i osposobljavanje bolesnika u skrbi za svoju bolest. Postoje dokazi pozitivnih učinaka na ishode liječenja kada se bolesnik uključi u liječenje i kontrolu svoje bolesti na način da se pridržava napisanog plana za samoskrb koji je zajednički oblikovan od strane bolesnika i njegovog LOM-a. Rezultati toga su i poboljšanje kvalitete života, smanjenje broja hospitalizacija zbog bilo kojeg razloga, a ne samo respiratornog, te smanjenje stupnja dispneje u bolesnika oboljelih od KOPB-a (10).

S obzirom na kronični tijek bolesti, smanjenje radne sposobnosti i pojavu egzacerbacija, koje nerijetko zahtijevaju hospitalizaciju, direktni i indirektni troškovi skrbi za ovakve bolesnike su veliki. Godišnji trošak koji uključuje direktne i indirektne troškove za liječenje KOPB-a u Savezu Američkih Država, za 2005. godinu iznosio je 38.8 milijardi američkih dolara (11). U istraživanju troškova vezanih uz liječenje bolesnika s KOPB-om, pokazalo se da su oni veći 2.7 puta u onih korisnika zdravstvenog osiguranja s KOPB-om, nego u onih koji ne boluju od KOPB-a. ($5,409 nasuprot $2,001). U Europskoj Uniji se procjenjuje da se oko 6% ukupnog zdravstvenog budžeta troši na bolesti dišnog sustava od kojih na KOPB odlazi 56% (38.6 mird. E) (12). Koliko je važna edukacija o samoskrbi bolesnika s KOPB-om na smanjenje troškova zdravstvene zaštite posebice za hospitalizacije, pokazalo je istraživanje Bourbeau J. i suradnika (13). Ne treba zaboraviti da se troškovi povezani s KOPB-om odnose i na direktne i na indirektne troškove. Direktni troškovi povezani su s

korištenjem medicinskih usluga i medicinskih proizvoda, dok su indirektni troškovi vezani za gubitak posla i produktivnosti oboljelih (14).

U promišljanjima o KOPB-u u svakog profesionalca nedvojbeno se nameće uzročno posljedična povezanost s pušenjem, međutim KOPB pogađa samo 10-20% osoba koje puše 20 cigareta dnevno kroz 20 godina. Često se zaboravlja da je KOPB bolest multifaktorijalno uzrokovana, u prilog čemu govori i činjenica da samo petina pušača s navedenim pušačkim stažem oboli od KOPB-a (1).

Točne epidemiološke podatke o prevalenciji KOPB-a u populaciji teško je prikazati. S jedne strane razlog leži u teškoći postavljanja dijagnoze KOPB-a, koja se temelji na određivanju parametara plućne funkcije, a posebice stoga što bolesnici čak i u umjerenom stadiju bolesti mogu biti relativno asimptomatski. Bolest se nalazi na neslavnom 1. mjestu liste nedijagnosticiranih i neliječenih bolesnika. Pretpostavlja se da je takvih bolesnika 55-65% (15). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prevalencija bolesnika s KOPB-om iznosi 7-19%, pa tako više od 10% svjetske populacije iznad 40 godina boluje od KOPB-a (16). Pored rastuće prevalencije KOPB-a, javno zdravstveni i socioekonomski značaj očituje se u smanjenoj radnoj sposobnosti i kvaliteti života oboljelih, visokim troškovima zdravstvene zaštite (posjete liječniku, lijekovi, hospitalizacije), ranoj invalidnosti i rastućom stopom smrtnosti.

KOPB uzrokuje visoku onesposobljenost, ponajprije među starijom populacijom. Kako bi se kvantificirala globalna opterećenost, ozljedama i rizičnim čimbenicima u projektu Globalnog opterećenja bolešću (engl. Global Burden of Disease – GBD) 1991. godine razvijena je mjera koja označava godine života izmijenjene zbog invalidnosti (od engl. diasbility-adjusted life year (DALY)). Ona se temelji na godinama života koje ljudi žive s narušenim zdravljem i godinama zdravoga života koje su izgubljene zbog prijevremene smrti. Tako jedan DALY označuje jednu godinu zdravog života koja je izgubljen. Na ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije prema mjeri DALY, KOPB se prema projekciji diže s dvanaestog mjesta na peto mjesto od 1990. do 2020. godine (16). Ovakav skok potkrijepljen je analizom modela u Nizozemskoj koji objašnjava da će promjene demografske strukture, zbog produljenog trajanja života i starenja stanovništva, te porast u navici pušenja biti uzrokom ovakvom opterećenju bolesti (17).

Rizični čimbenici za razvoj bolesti, uz progresivan tok bolesti, danas postavljaju KOPB na četvrto mjesto razloga smrti u svijetu, a predviđa se da će na listi uzroka smrti do 2020. godine KOPB zauzeti čak treće mjesto. Opće starenje svjetske populacije osnažuje ovaj trend, dijelom zbog činjenice da je prevalencija KOPB-a viša u dobi iznad 50 godina (prosječna dob pacijenata s KOPB-om je 70 godina), a dijelom

zbog toga što incidencija ostaje visoka u starijoj populaciji. Za muškarce iznad 55 godina rizik razvijanja KOPB-a u narednih 40 godina njihova života iznosi 24% (15). KOPB je kronična bolest koja se rijetko pojavljuje u izoliranom obliku. Visoka učestalost komorbiditeta kardiovaskularnih bolesti, karcinoma te koštanih i nutritivnih poremećaja mogu se objasniti, s jedne strane temeljnom patofiziološkom promjenom – kroničnom sistemskom upalom, a s druge strane, zajedničkim rizičnim čimbenicima poput pušenja, zagađenosti zraka, loših socioekonomskih uvjeta i dobi. Tako se međusobnim interakcijama bolesti pogoršava tijek i prognoza bolesti te povećavaju troškovi liječenja (18).

Upravo navedeni atributi koji opisuju prevalenciju i kompleksnost KOPB-a kao kronične bolesti upućuju na važnost specifične i sveobuhvatne skrbi za ovakvog bolesnika kako bi se ishodi prevencije i liječenja bili što bliži ciljevima kojima teži svako društvo i zdravstveni sustav. Liječnik obiteljske medicine (LOM) kao liječnik prvog kontakta, koji provodi kontinuiranu i sveobuhvatnu, osobi usmjerenu zdravstvenu zaštitu, dobro je pozicioniran u sustavu zdravstvene zaštite u Hrvatskoj da provodi preventivne, dijagnostičke i terapijske postupke kako bi utjecao na sprečavanje pojave, rano otkrivanje i pravovremeno i učinkovito liječenje bolesnika s KOPB-om.

Budući da je KOPB u suvremenoj medicini prepoznat kao heterogen i kompleksan sindrom obilježen plućnim i ekstra-pulmonalnim značajkama, u procjeni svakog bolesnika s KOPB-om bilo bi važno prepoznati one kliničke osobine koje obilježavaju specifične fenotipove ovih bolesnika, što je značajno za izbor terapije i za ishode liječenja (19). Međutim, još uvijek su prisutni izazovi i nedoumice kako adekvatno procijeniti bolesnika s KOPB-om u nastojanju da se postavi prava dijagnoza i procijeni težina bolesti, kako definirati „fenotipove" odnosno podskupine bolesnika s KOPB-om kojima su neka obilježja specifična i zajednička, i zbog čega bi uopće bilo važno razlikovati fenotipove bolesnika s KOPB-om. Pored toga, uz prihvaćanje ideje da se mogu razlikovati različiti fenotipovi bolesnika s KOPB-om, važno je oblikovati smjernice koje bi omogućile liječniku praktičaru dijagnosticiranje različitih fenotipova KOPB-a (20,21).

Cilj ovog rada je prikazati koje su specifičnosti skrbi bolesnika s KOPB-om obzirom na heterogenost kliničke slike iskazane u definiranim i potencijalnim podtipovima KOPB-a, kako procjenjivati ishode skrbi za takve bolesnike korištenjem četiri indeksa procjene: indeks koji uključuje indeks tjelesne mase (ITM), stupanj opstrukcije, stupanj dispneje, intenzitet vježbanja (od engl. body mass indeks (BMI), obstruction, dyspnoea, exercise (BODE)) i njegovu varijantu koja umjesto intenziteta

vježbanja uključuje egzacerbacije (od engl. exacerbation (BODEx)), indeks koji uključuje dob, stupanj dispneje, stupanj opstrukcije (od engl. age, dyspnoea, obstruction (ADO)), indeks koji uključuje stupanj dispneje, stupanj opstrukcije, status pušenja, egzacerbacije (od engl. dyspnoea, obstruction, smoking, exacerbation (DOSE)) i sveobuhvatni prognostički indeks (od engl. comprenhensive prognostic index (CPI)) koji objedinjuje dob, spol, ITM, forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (od engl. forcex expiratory volume in first second (FEV_1)), kvalitetu života i anamnestičke podatke o kardiovaskularnom komorbiditetu, te gdje je mjesto i uloga LOM-a u skrbi bolesnika s KOPB-om.

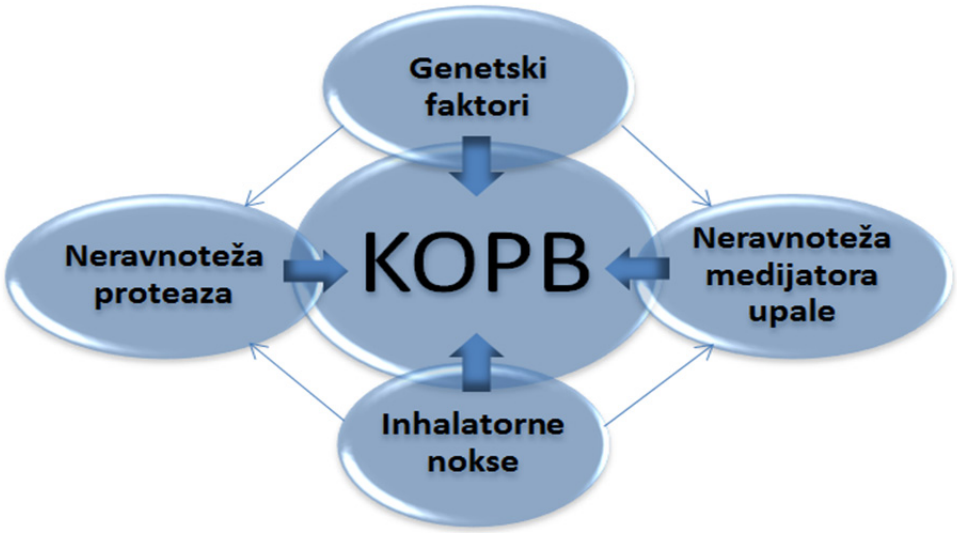
U radu su korišteni temeljni udžbenici obiteljske medicine te interne medicine. Pretraživane su elektronske baze MEDLINE, Cochrane, PubMed i to cjeloviti članci u razdoblju od 1993. do 2016. godine. Pretraživanje je rađeno prema ključnim riječima: kronična opstruktivna plućna bolest, komorbiditeti, fenotipovi, prognostički indeksi, liječnik obiteljske medicine, opća/obiteljska medicina.

4. RASPRAVA

4.1. Patogeneza KOPB-a

Dugotrajna izloženost štetnim tvarima i plinovima, najčešće pušenju, u bolesnika s KOPB-om dovodi do progresivne opstrukcije perifernih dišnih puteva i promjena plućnog parenhima (1). Ovisno o duljini i intenzitetu izloženosti u predisponiranih osoba, nokse induciraju neprimjereni lokalni, ali i sistemski upalni odgovor. Lokalni upalni odgovor uključuje aktivaciju upalnih stanica, ponajprije neutrofilnih granulocita, makrofaga i limfocita, ali i mehanizme poput oksidativnog stresa i aktivacije proteaza, koji sudjeluju u oštećenju stanica. Najznačajnija je aktivacija alveolarnih makrofaga i posljedično neutrofila, a koncentracija interleukina 8 korelira s veličinom neutrofilne upale (22). Zbog višestruko povećanog broja neutrofila povećava se sinteza i sekrecija proteolitičkih enzima (mijeloperoksidaze, neutrofilne elastaze) i reaktivnih molekula kisika koji zajedno sudjeluju u oštećenju stanica (23). Velike koncentracije slobodnih kisikovih radikala, osim u upali, nastaju izravnim djelovanjem reaktivnih tvari iz dima cigareta, a uzrokuju oksidaciju i disfunkciju lipida, DNK i proteina. Upala uzrokuje povećanu sekreciju sluzi, suženje lumena malih dišnih

puteva (promjera manjeg od 2 milimetra), oštećenje i takvo cijeljenje dišnog cilijarnog aparata koje dovodi do remodeliranja bronha s kroničnom opstrukcijom dišnih puteva, što stvara plodno tlo za bakterijsku kolonizaciju (22). S druge strane, nokse uzrokuju i inhibiciju popravka nastalih oštećenja što rezultira emfizematoznim promjenama, a u slučaju abnormalnog popravka nastaje peribronhalna fibroza, koja pojačava smanjenje protoka zraka u manjim dišnim putevima (24). Veliku ulogu u nastanku bolesti igraju i genetski faktori (slika 1). Zbog povećanog stvaranja proteaza dolazi do neravnoteže u izgradnji i razgradnji proteina, što je posebno izraženo u genetskom manjku inhibitora plazmatske proteaze alfa-1 antitripsina, jedinom dokazanom genetskom rizičnom čimbeniku za KOPB (25). Danas se genetski rizični čimbenici smatraju uzrokom osjetljivosti i prijemljivosti bolesnika za razvoj KOPB. Rezultati mnogih studija upućuju na poligensko nasljeđivanje (26). Time se pretpostavlja uzrok fenotipske varijabilnosti i osjetljivosti na čimbenike iz okoline. Upravo je razumijevanje utjecaja mnoštva genetskih faktora međusobno, te njihovih interakcija s rizičnim čimbenicima okoline, važno u shvaćanju etiologije u budućnosti, ali i raznovrsnosti ove bolesti (27). Nadalje, epigenetski mehanizmi poput DNK metilacije, modifikacije histona i nekodirajuće RNK ekspresije mogu biti uključeni u proces utjecaja okolišnih čimbenika na razvoj bolesti, što otvara nove mogućnosti u budućim terapijskim intervencijama (28).



Slika 1: Potencijalni patogenetski mehanizam KOPB-a. Egzogene inhalacijske nokse, poput dima cigareta, štetnih plinova i zagađenja zraka, i genetski faktori, smatraju se za glavne čimbenike u patogenezi KOPB-a. Ovi čimbenici mogu utjecati na aktivnost proteaza i uzrokovati neravnotežu između proupalnih i protuupalnih medijatora. Modificirano prema: Groneberg D (29).

4.2. Patofiziologija KOPB-a

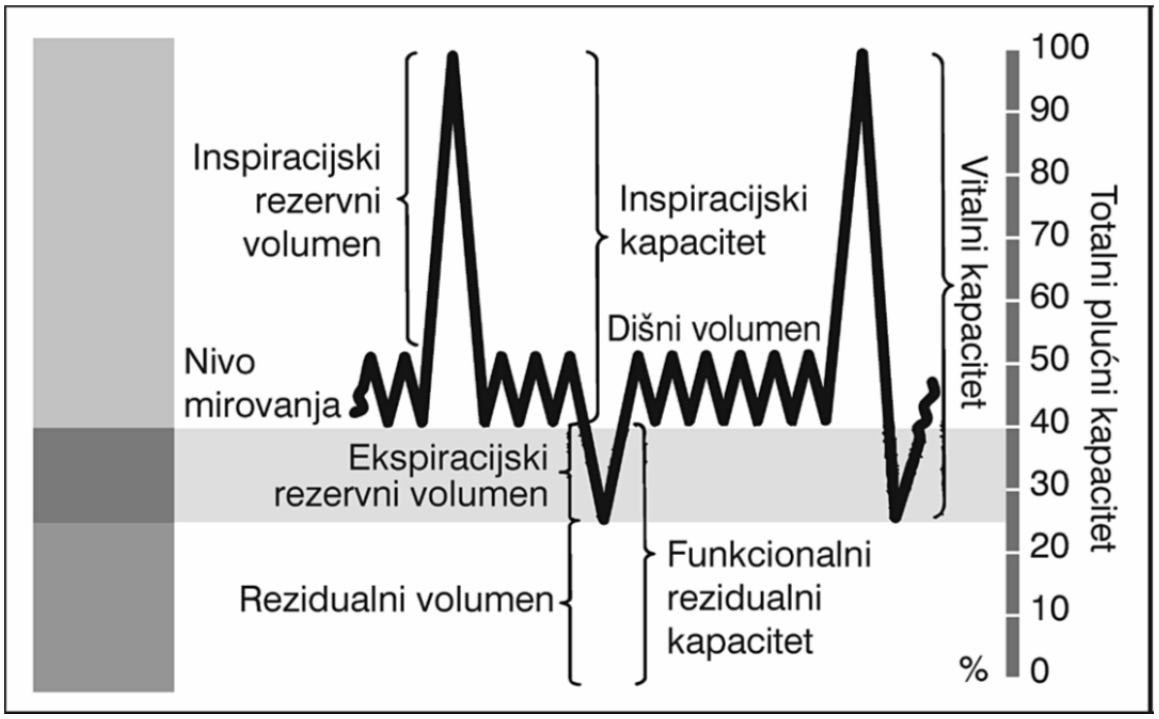
Zbog kronične opstrukcije dišnih puteva, povećanog otpora i gubitka elastičnih svojstava pluća (uslijed emfizema) dolazi do ograničenja protoka zraka u izdisaju. Opstrukcija malih dišnih puteva, zadebljanje stijenke krvnih žila te oštećenje parenhima dovodi do poremećaja u izmjeni plinova (22). Poremećaj ventilacijsko-perfuzijskog omjera (V/Q), uzrokovan djelomično opstrukcijom malih bronhiola i posljedičnom nemogućnošću alveolarne ventilacije, a djelomično smanjenjem protoka krvi zbog razorenih alveolarnih stijenki u prostorima gdje ima alveolarne ventilacije, dovodi do hipoksemije, kasnije i hiperkapnije (30).

4.3. Plućni volumeni

4.3.1. Statički plućni volumeni i kapaciteti

Statički plućni volumeni i kapaciteti (slika 2) mjere se u ovisnosti o vremenu, a govore o količini zraka u plućima. Razlikujemo 4 volumena (31):

1. Dišni volumen (od engl. tidal volume (TV)) – onaj volumen koji, tijekom respiracijskog akta, normalnim disanjem udahnemo ili izdahnemo
2. Inspiracijski rezervni volumen (od engl. inspiratory reserve volume (IRV)) – najveća količina zraka koja se može udahnuti nakon normalnog udisaja
3. Ekspiracijski rezervni volumen (od engl. expiratory reserve volume (ERV)) – najveća količina zraka koja se može izdahnuti nakon normalnog izdisaja (odnosno nakon nivoa mirovanja)
4. Rezidualni volumen (od engl. residual volume (RV)) – količina zraka koja nakon maksimalnog izdaha ostaje u plućima



Slika 2: Statički plućni volumeni i kapaciteti prikazani u odnosu prema totalnom plućnom kapacitetu. Preuzeto od: Pavlov N. (32).

Kapacitet čine dva ili više volumena. Razlikujemo 4 kapaciteta (31):

1. Vitalni kapacitet (od engl. vital capacity (VC)) – najveća količina zraka koji možemo, nakon maksimalnog udaha, maksimalno izdahnuti. Ako se izvodi forsirano, naziva se forsirani vitalni kapacitet (od engl. forced vital capacity (FVC)), a polaganim izvođenjem dobivamo spori vitalni kapacitet (od engl. slow vital capacity (SVC)). Vitalni kapacitet se može izraziti i kao zbroj: TV+IRV+ERV. U zdravih osoba iznosi oko 70% ukupnog plućnog volumena.
2. Inspiracijski kapacitet (od engl. resting inspiratory capacity (IC)) - količina zraka (oko 3.500 mL) koju čovjek može udahnuti počevši od razine normalnog izdisaja i rastežući pluća do najveće moguće mjere. Inspiratorni kapacitet se može izraziti kao zbroj: RV+IRV.
3. Funkcionalni rezidualni kapacitet (od engl. functional residual capacity (FRC)) – količina zraka koja ostaje u plućima nakon normalnog izdisaja. U kliničkim studijama ovaj kapacitet se izražava i kao EELV (od engl. end-expiratory lung volume). Normalno iznosi oko 2.300 mL). Funkcionalni rezidualni kapacitet može se izraziti kao zbroj: ERV+RV.

4. Ukupni plućni kapacitet (od engl. total lung capacity (TLC)) – količina zraka koji se nalazi u plućima nakon maksimalnog udaha. Iznosi oko 5.800 mL, a može se izraziti kao zbroj: IC+FRC.

4.3.2. Dinamički plućni volumeni

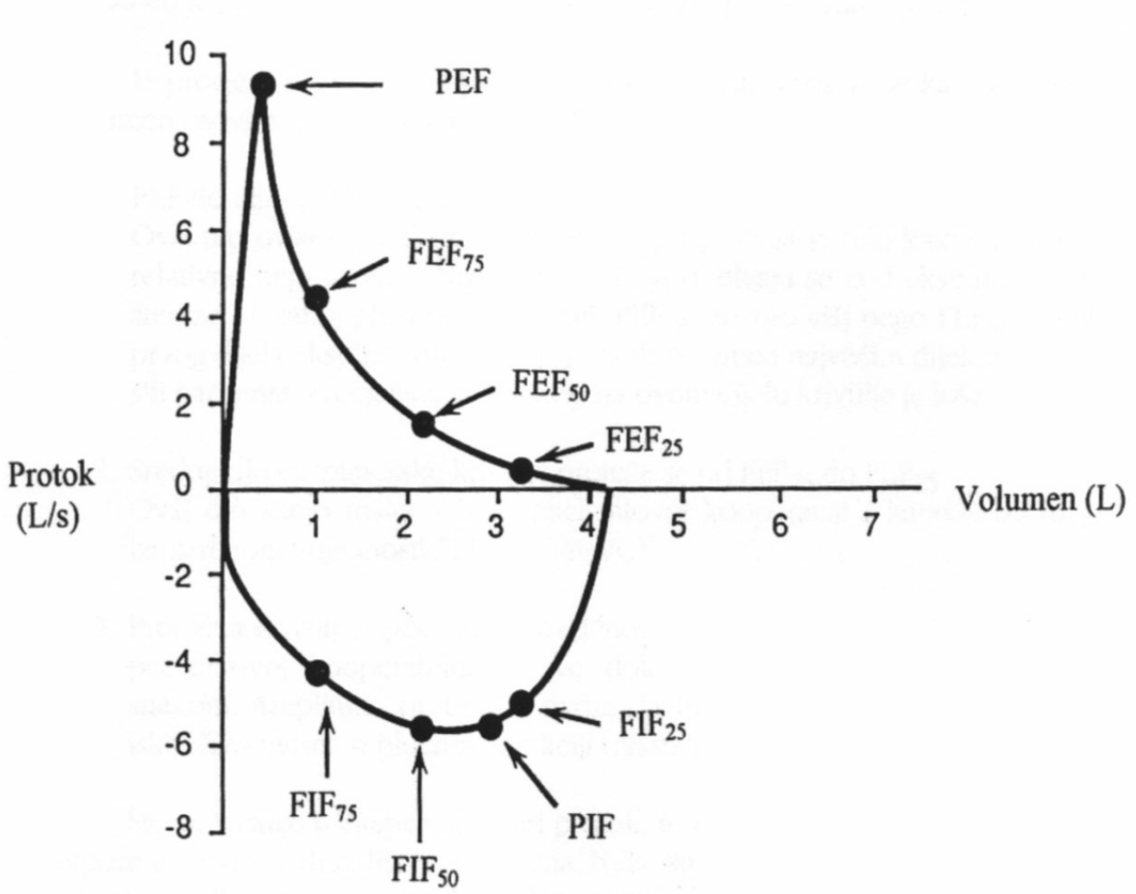
Dinamički plućni volumeni određuju prohodnost dišnih puteva i vezani su uz vrijeme. Razlikujemo (33):

1. Forsirani ekspiratorni volumen (od engl. forced expiratory volume (FEV) – volumen zraka koji se, nakon maksimalnog udisaja, izdahne forsiranim izdisajem. Jedan je od najvažnijih testova za otkrivanje opstruktivnih promjena, a obično se mjeri u prvoj sekundi (FEV_1).
2. Tiffeneau indeks – izražava odnos FEV_1 i VC x 100 (FEV_1%FVC). Vrijednosti ispod 70% ukazuju na opstruktivne smetnje.

Ovi parametri ispituju se spirometrijom u cilju otkrivanja opstruktivnih i restriktivnih smetnji. Opstruktivne smetnje karakteriziraju: FEV_1 < 80% predviđenih vrijednosti, FEV_1%FVC smanjen, VC normalan ili smanjen. Restriktivne smetnje pokazuju:VC i FEV_1<80% predviđenih vrijednosti, FEV_1%FVC normalan.

3. Krivulja protok-volumen (KP-V) (slika 3) – ispituje se na aparatu koji mjeri protok i volumen zraka istodobno. Na Y osi iskazuje se protok zraka (u l/sek), a na X osi volumen (u litrama). Nakon maksimalnog udisaja, ispitanik izvodi brzi forsirani izdisaj. Krivulja u horizontalnoj ravnini pokazuje ukupni volumen zraka koji se izdahne tijekom testa (FVC). U okomitoj ravnini se mjeri najveći ekspiracijski protok (od engl. peak expiratory flow (PEF)), kojeg nalazimo u početnom dijelu izdisaja, a zatim forsirani ekspiracijski protok (od engl. forced expiratory flow (FEF)) pri 75% FVC (FEF_{75}), 50%FVC (FEF_{50}) i 25% FVC (FEF_{25}). S druge strane apscise se javljaju inspiracijski parametri: najveći inspiracijski protok (od engl. peak inspiratory flow (PIF)) te forsirani inspiracijski protok (od engl. forced inspiratory flow (FIF)) pri 75, 50 i 25% udahnutog vitalnog kapaciteta (FIF_{75}, FIF_{50} i FIF_{25}).

   FEF_{75} je smanjen u opstruktivnim bolestima dišnih puteva, a FEF_{50} i FEF_{25} upozoravaju na strukturne promjene malih dišnih puteva (34). Krivulja protok-volumen prikazana je na slici 3.



Slika 3: Krivulja protok-volumen. PEF - najveći ekspiracijski protok, FEF_{75} - forsirani ekspiracijski protok pri 75% FVC, FEF_{50} – forsirani ekspiracijski protok pri 50% FVC, FEF_{25} – forsirani ekspiracijski protok pri 25% FVC, PIF – najveći inspiracijski protok, FIF_{25} – forsirani inspiracijski protok pri 25% IVC, FIF_{50} – forsirani inspiracijski protok pri 50% IVC, FIF_{75} – forsirani inspiracijski protok pri 75% IVC. Preuzeto od: Pavlov N. (32).

4.4. Dijagnoza KOPB-a

Prije svega, za postavljanje dijagnoze KOPB-a važno je utvrditi postojanje perzistentne opstrukcije protoka zraka u bronhima. Ona se definira postbronhodilatatorskim odnosom forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi i vitalnog kapaciteta (FEV_1/FVC) (1). Ipak, ova jednostavna dijagnostička formula može previdjeti dijagnozu i postojanje KOPB-a u mlađih osoba, a isto tako može i precijeniti dijagnozu KOPB-a u starijih osoba kod kojih dolazi do smanjenja parametara plućne funkcije koje je uvjetovano s dobi (22). To se posebno odnosi na blagu bolest, gdje 75% osoba dobi >65 godina zadovoljava dijagnostičke kriterije prema Globalnoj

inicijativi za opstrukivnu plućnu bolest (od engl. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)) 1 kriterije (35).

Kako bi se unaprijedila skrb za bolesnika s KOPB-om, revidirane su GOLD smjernice te su, pored nalaza spirometrije s $FEV_{1,}$ uključeni i drugi parametri važni za opis bolesnika s KOPB-om: skor simptoma, stupanj opstrukcije bronha, rizik egzacerbacije te prisutni komorbiditeti (tablica 1).

Tablica 1. KOPB kategorije temeljene na kombiniranom skoru simptoma, stupnja opstrukcije dišnih puteva, riziku egzacerbacije i prisutnosti komorbiditeta. GOLD – Globalna inicijativa za opstruktivnu plućnu bolest (od engl. Global initiative for Chronic Obstructive Lung disease); mMRC-modificirana skala britanskog Medicinskog istraživačkog vijeća (od engl. modified Medical Research Council). Oznake: GOLD 1-2, slaba do umjerena opstrukcija dišnih puteva, GOLD 3-4 jaka i vrlo jaka opstrukcija dišnih puteva; [a] nije potrebna hospitalizacija, [b]≥1 potrebna hospitalizacija. mMRC 0 – bez ograničenja, mMRC 1 – dispneja pri penjanju po stepenicama na četvrti kat ili uzbrdo, mMRC 2 – bolesnici koji su sporiji pri hodu po ravnom od svojih vršnjaka, mMRC 3 – bolesnik ne može prehodati više od 100 m bez zastajanja, mMRC4 – bolesnik je nesposoban za izlazak iz kuće zbog nedostatka zraka već pri oblačenju ili hranjenju. Modificirano prema GOLD 2015 (35).

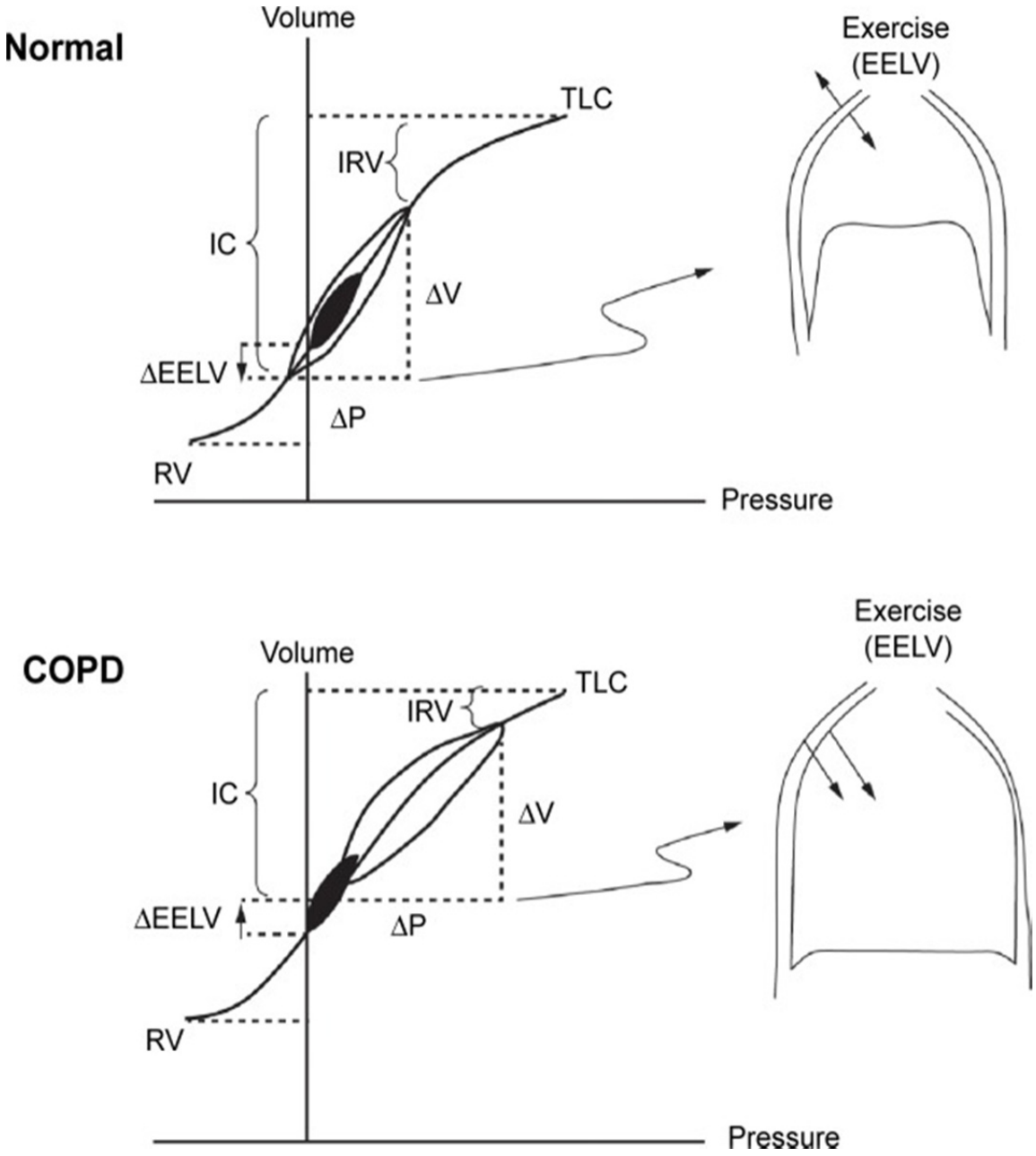
Bolesnik	Karakteristike	Klasifikacija spirometrijom	Egzacerbacije u godini	KOPB test procjene	mMRC skor
A	Nizak rizik Malo simptoma	GOLD 1-2	≤1[a]	<10	0-1
B	Nizak rizik Puno simptoma	GOLD 1-2	≤1[a]	≥10	≥2
C	Visok rizik Malo simptoma	GOLD 3-4	≥2[b]	<10	0-1
D	Visok rizik Puno simptoma	GOLD 3-4	≥2[b]	≥10	≥2

Obzirom na različitost ekspresije KOPB-a u svakog pojedinca, pored navedenih dijagnostičkih kriterija, a kako bi kliničar bolje razumio simptome bolesti u svakog pojedinačnog bolesnika te proveo sveobuhvatniju procjenu bolesnikova stanja, danas se smatra neophodnim provoditi bolesniku usmjerenu skrb. Ona se sastoji od uključivanja još nekoliko parametara u procjenu stupnja i značajki bolesti:

4.4.1. Inspiratorni kapacitet (IC)

Ovaj parameter je važno mjeriti jer je hiperinflacija pluća jedna od patoloških posljedica perzistentne upale bronha i bronhoopstrukcije te pogađa bolesnika s KOPB-om. IC je indirektna, neinvazivna mjera prisutnosti i veličine hiperinflacije pluća te elastičnosti inspiratornih mišića pri disanju. IC se linearno smanjuje s povećanjem opstrukcije bronha i dovoljno je senzitivan da signalizira opstrukciju prolaza zraka kroz bronhe čak i u bolesnika s blagim oblikom KOPB-a, kada FEV_1 nije promijenjen. Nadalje smatra se dobrim indikatorom ozbiljnosti KOPB-a, a u odnosu na vrijednost ukupnog kapaciteta pluća**,** on predskazuje mortalitet i razvoj respiratorne insuficijencije (36).

U bolesnika s KOPB-om tijekom vježbanja funkcionalni rezidualni kapacitet raste, pa se stoga IC i IRV smanjuju, a daljnje je povećanje RV-a ograničeno (Slika 4). U uznapredovalom obliku bolesti, već prilikom vježbanja niskim intenzitetom, javlja se niska vrijednost IC-a koja predskazuje minimalnu vrijednost IRV-a, a zbog čega daljnje povećanje ventilacije postaje nemoguće te se vježbanje mora prekinuti. Tijekom vježbanja, premda se frekvencija disanja povećava, odgovor respiratornih mišića se smanjuje, zbog učinaka dinamične hiperinflacije pluća. Slijednom navedenog, da bi se održao isti respiratorni volumen kao i u mirovanju potreban je puno veći napor pri disanju, što rezultira nepodnošljivom kratkoćom daha. Mjerenje IC u odmoru predstavlja dobru predikciju maksimalnog ventilacijskog kapaciteta i pacijentove sposobnosti za vježbanjem (37). Pogoršanje stanja KOPB-a praćeno progresivnim smanjenjem IC-a povezano je pojavom kritičnog ograničenja povećanja RV-a i povećanjem stupnja dispneje do nepodnošljive razine u progresivno smanjenoj ventilaciji tijekom vježbanja. Povećanje IC s bronhodilatatorima je udruženo s reduciranjem dispneje i povećanjem tolerancije vježbanja (38).



Slika 4: Usporedba dinamike pluća u zdrave osobe i bolesnika oboljelog od KOPB-a. Zacrnjena površina – odnos dišnog volumena i tlaka u mirovanju, bijela površina – odnos dišnog volumena i tlaka u naporu. EELV (od engl. end-expiratory lung volume); IC – inspiratorni kapacitet, IRV – inspiratorni rezidualni volumen, TLC – ukupni plućni kapacitet, V – volumen, P – tlak. Prema: Lange P. (37).

4.4.2. Vanjski testovi i laboratoriijski testovi vježbanjem

Postoje tri testa koja se koriste u procjeni bolesnika oboljelih od KOPB-a:

1. Test 6 minutnog hodanja (6MTH) - Utjecaj KOPB-a na funkcionalni kapacitet bolesnika koji se odnosi na vježbanje može se istražiti ovim testom. Jednostavan je za izvođenje, dobro korelira s vršnim primitkom kisika (od engl. peak oxygen uptake (VO_2max)) i dobar je indeks funkcionalnog onesposobljenja bolesnika. Povezan je s dnevnom aktivnosti i predstavlja prediktivnu vrijednost zdravstvenog stanja i preživljenja, ali nije dobar za predikciju hospitalizacije bolesnika s KOPB-om uvjetovanu egzacerbacijama (39,40).

2. Kratki test hodanja je alternativa 6MTH i više je ovisan o učinaku treninga (41).

3. Kardiopulmonalni test fizičkim opterećenjem (od engl. Cardiopulmonary Exercise Testing (CEPT)) ili ergospirometrija je dijagnostički postupak kontinuiranog praćenja respiratornih funkcija i analize plinova tokom fizičke aktivnosti, a istovremeno se prati i procjenjuje rad srca pri opterećenju. Ovaj test omogućava ocjenjivanje funkcije i kapaciteta kardiovaskularnog, pulmonalnog i metaboličkog sustava. Ergospirometrija se koristi u različitim biomedicinskim disciplinama kao što su sportska medicina, pulmologija, kardiologija ili sportska medicina. U svim granama koristi se u svrhu prevencije, terapije i rehabilitacije. Ovaj test zahtijeva više opreme pa je složeniji za izvođenje od testa hoda. On točno kvantificira abnormalnosti u izmjeni plinova u plućima, zahtjevom za ventilacijom, dinamici respiratornog mehanizma i senzornim posljedicama. Slijedom navedenog, mjerenje vršnog unosa kisika za vrijeme pojedinačnih testova vježbanja ima prognostičku vrijednost obzirom na preživljenje u bolesnika s KOPB-om (37).

4.4.3. Kompjuterizirana tomografija toraksa

Kompjuterizirana tomografija (od engl. computed tomography (CT)) može se koristiti za određivanjem veličine i proširenosti, vrste, distribucije i progresije emfizema (42). Prisutnost emfizema je udružena s brzim padom FEV_1 i povećanim mortalitetom. Nedavna istraživanja su pokazala povezanost pojave emfizema, suženja dišnih puteva i egzacerbacije. Distribucija emfizema također se može koristiti da se definira KOPB

fenotip, npr. raznovrstan emfizem gornjih lobusa pluća, kao klinička značajka pokazuje unapređenje u preživljenju bolesnika nakon operacije smanjenja volumena pluća (od engl. lung volume reduction surgery) (43). Pored toga, CT sken može pomoći i u dijagnozi drugih plućnih stanja kao što su bronhiektazije, obliterirajući bronhiolitis, difuzni panbronhiolitis i može pomoći u procjeni komorbiditeta kao što su koronarna bolest srca mjereći kalcifikate u koronarnim arterijama. CT također pomaže pri identificiranju bolesnika s miješanim astma/KOPB fenotipom koji ima predominantni simptom opstrukcije dišnih putova (suprotno od bolesnika s emfizem - predominantnim simptomima) i onima sa značajkama astme (44).

4.5. Fenotipovi KOPB-a

U bolesnika s KOPB-om podjela na fenotipove olakšava procjenu dominantnih patofizioloških zbivanja, prognozu bolesti i terapijski pristup. U posljednjih nekoliko godina izraz „fenotip“ se koristi da se identificiraju genetske odrednice za razvoj bolesti u njezinim različitim manifestacijama. Znanost je vezano za KOPB već odavno postavila smjernice koje omogućuju liječnicima da integriraju znanja i primjene najbolje terapijske metode kod svojih bolesnika. Obzirom na heterogenost bolesnika s KOPB-om prijašnja klasifikacija koja se bazirala samo na stupnju opstrukcije dišnih puteva ne opisuje dobro bolesnike koji imaju vrlo različite osobine iste bolesti. Upotrebom klaster analiza u novijim istraživanjima klasificirana su heterogena obilježja u bolesnika s KOPB-om u relativno homogene grupe (osoba u istoj grupi sličnija je jedna drugoj, nego osoba iz druge grupe) što je dovelo do klasifikacije bolesnika oboljelih od KOPB-a na tzv. fenotipove (45).

Fenotip se definira kao izgled (osobine) bolesti koji je odraz interakcije genotipa i utjecaja vanjskih faktora, a obuhvaća strukturu, funkciju, morfološke, anatomske, fiziološke, biokemijske i biofizičke značajke (45).

Prva identifikacija kliničkog fenotipa KOPB-a opisana je još 1950.godine kada je Dornhorst opisao razliku između „pink puffer-a“ (ružičasti puhaljko) i „blue bloater-a“ (modri naduvenko) (46).

Kod bolesnika s KOPB-om, podjela na fenotipove olakšava procjenu dominantnih patofizioloških zbivanja, prognozu bolesti i određuje terapijski pristup. U posljednjih nekoliko godina izraz „fenotip“ se koristi da se identificiraju genetske odrednice za razvoj bolesti u njezinim različitim manifestacijama. Međunarodna skupina stručnjaka je definirala KOPB fenotip kao „jednu ili više karakteristika bolesti“,

po kojima se razlikuju bolesnici od KOPB-a, a koje utječu na tijek i ishod bolesti: simptomi, egzacerbacije, odgovor na liječenje, brzina progresije bolesti i smrtni ishod (19).

Uključivanje bolesnika s KOPB-om u određene fenotipove ima za cilj klasificirati bolesnike u jasne podskupine koje imaju zajedničku i očekivanu prognozu te poznat odgovor na terapiju. Takvo grupiranje bolesnika omogućava da se provede bolji izbor terapije koja će biti prikladna za svakog specifičnog bolesnika i koja može optimizirati klinički značajne ishode za bolesnika.

U svom je radu Miravitlles sa suradnicima izložio najnovije smjernice za liječenje KOPB-a (od španj. guia espanola de la EPOC (GesEPOC)), nastale na inicijativu Pulmološkog i Torakalnog društva Španjolske (47). Njihova podjela fenotipova, razrađena je kao kombinacija GOLD smjernica 2013.godine i potrebe da se terapija stabilne bolesti temelji na kliničkim fenotipovima. Nakon detaljnije analize, prema karakteristikama bolesti Miravirtlles i suradnici definiraju četiri različita fenotipa prema prognostičkim i terapijskim kriterijima.

Predloženi fenotipovi su (47):

(A) fenotip s rijetkim egzacerbacijama s ili bez kroničnog bronhitisa ili emfizema,

(B) fenotip s preklapanjem astme i KOPB-a,

(C) fenotip s čestim egzacerbacijama s predominacijom emfizema i

(D) fenotip s čestim egzacerbacijama s predominacijom kroničnog bronhitisa.

Koblizek i sur. su prikazali poljske nacionalne smjernice klasifikacije fenotipova KOPB-a koji se bazira na simptomima i terapijskom pristupu kako slijedi (48):

1. stupanj A: rani stadij bolesti koji može liječiti liječnik primarne zdravstvene zaštite
2. stupanj B: zahtijeva posebnu pažnju jer obuhvaća bolesnike s manje izraženim pogoršanjem plućne funkcije, ali sa značajnim rizikom mortaliteta uglavnom zbog pratećih kardiovaskularnih ili malignih bolesti ili zbog težine emfizema, koji nije praćen odgovarajućim padom vrijednosti plućne funkcije (predominantno FEV_1),
3. stupanj C: obuhvaća bolesnike s malo simptoma, koji su najviše zastupljeni u općoj populaciji i najčešće u skrbi liječnika primarne zdravstvene zaštite,

4. skupina D: ima najveći rizik mortaliteta s teškim respiratornim i kardijalnim morbiditetom.

Zanimljivo je da je u brojnim drugim studijama definirano mnogo različitih fenotipova, no najčešće se spominju (49):

1. fenotip čestog egzacerbatora

2. emfizem-hiperinflacija fenotip

3. fenotip s brzim gubitkom plućne funkcije

4. kronični bronhitis

5. fenotip sa sistemskim manifestacijama (komorbiditetom)

6. poseban fenotip - sindrom preklapanja ili miješani KOPB/astma fenotip

Istraživanje longitudinalne evaluacije radi identifikacije biomarkera za predikciju kliničkih ishoda (od engl. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE)) je provedeno na 2164 pacijenta s KOPB-om, a pomoglo je proširenju znanja o nekoliko KOPB fenotipova te identificiralo potencijalne biomarkere za predikciju kliničkih ishoda u tih fenotipova (50). Do sada su validirana tri klinička fenotipa koji određuju kliničke ishode i odgovore na terapiju.

Prvi validirani fenotip je alfa-1 antitripsin deficit, genetska predispozicija za za KOPB i bolest jetre, i identificiran je kao specifični fenotip koji može dobro reagirati na povećanje terapije (51).

Drugi validirani fenotip, emfizem/hiperinflacija, karakteriziran emfizemom gornjih lobusa, dispneom i niskim kapacitetom za vježbanje, udružen je s ozbiljnim ograničenjem protoka zraka. Čini se da ovaj fenotip dobro odgovara na operaciju pluća sa smanjenjem volumena pluća (43).

Treći fenotip (učestale egzacerbacije) >2 godišnje obuhvaća bolesnike sa slabom kvalitetom života, povečanim mortalitetom i većim padom plućne funkcije (39). Ovaj fenotip je udružen s većim rizikom gastroezofagealne refluksne bolesti i povečanjem bijelih krvnih stanica u krvnom razmazu. Budući da je danas dostupna terapija za smanjenje egzacerbacija, provedenim liječenjem popravlja se kvaliteta života u tih bolesnika (52). U bolesnika s učestalim egzacerbacijama prisutna je puno jača opstrukcija dišnih puteva, i prisutne su značajno veće vrijednosti na mMRC skali, imaju povećan indeks tjelesne mase, opstrukciju dišnih puteva, dispneju pri vježbanju u usporedbi s fenotipom bolesti u bolesnika koji nemaju učestale egzacerbacije (53).

Obzirom na heterogenost bolesti, danas se predlaže još nekoliko potencijalnih fenotipova, no oni do sada nisu u potpunosti validirani obzirom na kliničke ishode.
To su:

1. Fenotip blage opstrukcije dišnih puteva**,** ali s disproporcionalno jakom dispnejom. Ti bolesnici se mogu otkriti korištenjem testa izvođenja vježbi i radiografskom slikom (54).
2. Fenotip brzog pada plućne funkcije također je opisan, a mogao bi se nezavisno odnositi na ozbiljnost emfizema procijenjenog ili CT-om ili kapacitetom prijenosa ugljičnog monoksida (55,56).
3. Drugi fenotipovi udruženi s lošom prognozom, uključujući povećani mortalitet, su: fenotipovi koji imaju komorbiditet s lošim ishodom (npr. bolest srca, sistemnu i vaskularnu bolest, te anksiozni i depresivni poremećaj (18).
4. Fenotip s perzistentnom upalom definiran s povišenim upalnim markerima kao što su c-reaktivni protein (CRP), fibrinogen, leukociti (57).
5. Fenotip kronični bronhitis također je udružen s lošim ishodima. Najčešće su to mlađi ljudi koji imaju jaču dispneju, češće egzacerbacije, veću opstrukciju dišnih puteva, povećano zadebljanje dišnih puteva koji se otkriju klinički i radiografski. Također je udružen s učestalijim kardiovaskularnim komorbiditetom i sindromom apneje u snu u usporedbi s emfizemom i miješanim astma/KOPB fenotipom (58).
6. KOPB u bolesnika s kroničnom kolonizacijom dišnih puteva s bakterijama fenotip predstavlja bolesnike koji su pod povećanim rizikom za učestale egzacerbacije, imaju veću pojavnost i respiratornih i sistemskih upala te su u povećanom riziku za kardiovaskularne komplikacije u usporedbi s onim bolesnicima koji nemaju kroničnu bakterijsku kolonizaciju dišnih puteva (59).
7. Fenotipovi koji opisuju KOPB s koegzitirajućim drugim bolestima:
    a. KOPB/karcinom pluća fenotip – KOPB povećava rizik za rak pluća i takvi bolesnici imaju lošiju prognozu od onih s rakom pluća bez KOPB-a (60).
    b. Fenotip s izrazito jakom plućnom hipertenzijom **-** bolesnici s KOPB-om najčešće razvijaju samo blagu plućnu hipertenziju. Međutim, taj fenotip je karakteriziran difuznim emfizemom vidljivim na CT-u s visokom rezolucijom, jakom prekapilarnom plućnom hipertenzijom (>40 mmHg), teško reduciranim kapacitetom difuzije ugljičnog monoksida, progresivnom dispnejom i normalnom spirometrijom (61).

c. Bolesnik s KOPB-om/nepušač kao fenotip često ima u anamnezi izloženost prašini i zagađenju zraka. Takvi bolesnici imaju veću učestalost pneumonija, međutim oni nemaju veći rizik za kardiovaskularnu bolest ili druge uzroke mortaliteta u usporedbi s nepušačem bez KOPB-a (62).

8. Premda je preklapanje simptoma između KOPB-a i astme prepoznato već dugi niz godina, karakteriziranje iste kao posebnog fenotipa KOPB/astma preklapajući sindrom (od engl. asthma COPD overlap syndrome (ACOS)) dobilo je puno interesa zahvaljujući Globalnoj inicijativi za astmu (od engl. Global Initiative for Astma (GINA)) i GOLD-u za dijagnozu, procjenu i liječenje toga stanja. Sindromom preklapanja KOPB/astma se najčešće javja u dobi >40 godina u pušača s već prije poznatom astmom kod kojih se s vremenom javlja ireverzibilna i progresivna bronhoopstrukcija, uz prisutnu zaduhu i varijabilnost simptoma te češće pojave egzacerbacija nego u oboljelih od KOPB-a (63).

Obzirom da su KOPB i ACOS sindrom, neizlječive i progresivne bolesti, uz sve veći broj oboljele populacije izuzetno je važno njihovo pravovremeno dijagnosticiranje, kontinuirana edukacija bolesnika i zdravstvenih radnika te redovno praćenje oboljelih. Time se može usporiti progresija bolesti u oboljelih i poboljšati kvaliteta života kao i smanjiti troškove u zdravstvenom sustavu (37).

4.6. Bolesti u komorbiditetu s KOPB-om

4.6.1. Kardiovaskularni komorbiditeti

Kardiovaskularni komorbiditeti jedni su od najvažnijih komorbiditeta KOPB-a jer imaju direktan učinak na pacijentovo preživljenje. Smatra se da sistemska upala u KOPB-u ima ključnu ulogu u razvitku pulmonalne (64) i sistemske (65) endotelne disfunkcije, međutim patofiziološki mehanizam je još uvijek nepoznat. Također, upala pospješuje prokoagulantno stanje pa su pacijenti s KOPB-om izloženi abnormalno visokim razinama tkivnog faktora, faktora VIIa i cirkulirajućeg kompleksa trombin-antitrombi (66), a njihovi fibrinski ugrušci su rezistentni na lizu (67).

Predispozicija za vensku tromboemboliju proistječe iz ispunjenosti sva tri faktora Virchowove trijade – sistemne venske endotelne disfunkcije, koagulopatije i venske staze zbog fizičke neaktivnosti. Venska tromboembolija prisutna je u 3-29% slučajeva

tijekom egzacerbacija KOPB-a, produljuje hospitalizaciju pacijenta za 4.4 dana i povećava 1-godišnju stopu mortaliteta za 30% (68).

KOPB je rizični faktor za koronarnu bolest srca, neovisan o drugim koronarnim rizičnim faktorima poput pušenja, hipertenzije, kolesterola i indeksa tjelesne mase. Prisutnost simptoma kroničnog bronhitisa povećava rizik od smrti zbog koronarnog događaja za 50%. Rizik za koronarni događaj raste za 30% prilikom smanjenja omjera FEV_1/FVC, a za svakih 10% smanjenja u FEV_1 kardiovaskularni mortalitet raste za 28% (69). Abnormalnosti zgrušavanja i upala su prepoznati kao zajednički patofiziološki mehanizmi u obje bolesti. Smatra se da KOPB pridonosi razvitku kardiovaskularne bolesti zbog sistemske upale, hipoksije i oksidativnog stresa (70). Dodatni izazov predstavlja i neprepoznavanje koronarne bolesti u bolesnika s KOPB-om (71), što sve u konačnici dovodi do pogoršavanja prognoze ove dvije bolesti međusobno.

Prevalencija srčanog zatajenja se kao i kod KOPB-a povećava s dobi, a zahvaća 8 na 1000 osoba u dobi od 50 godina te 10% nakon 80 godine (72). Zatajivanje srca pogoršava prognozu KOPB-a (73), a zbog česte sunazočnosti ove dvije bolesti i sličnosti simptoma (74), nerijetko jedna ostaje neprepoznata (75). Zbog prisutnosti KOPB-a odgađa se pravovremeno dijagnosticiranje i pogoršava 5-godišnje preživljenje u zatajenju srca (76).

4.6.2. Karcinom pluća

Prevalencija KOPB-a u oboljelih od karcinoma pluća se kreće između 40 i 70% ovisno o studiji (77,78), a opisuje se i četiri puta veća godišnja incidencija karcinoma pluća u pacijenata s KOPB-om u odnosu na opću populaciju (59). Prisutnost KOPB-a pogoršava prognozu pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze karcinoma pluća (59): 3-godišnje preživljenje grupe pacijenata oboljelih od KOPB-a i karcinoma pluća iznosi 15% nasuprot 26% u grupi pacijenata oboljelih od karcinoma pluća bez KOPB-a. Također uočen je i porast mortaliteta od karcinoma pluća u nepušača s emfizemom i u nepušača s emfizemom i kroničnim bronhitisom. Zajednička genetska predispozicija povezuje ove dvije bolesti. Iako su do sad predloženi mnogi geni ključni u detoksifikaciji, remodeliranju ekstracelularnog matriksa, popravku DNK, proliferaciji stanica i tumorskoj supresiji, a zajednički ovim bolestima (79), ne treba zanemariti ulogu epigenetskih promjena poput DNK metilacije, deacetilacije histona i fosforilacije proteina, također ključnih u patogenezi ovih bolesti. Osim genetske predispozicije ključna je uloga upale koja podupire metaplaziju i displaziju stanica dišnih puteva (80).

Prestanak pušenja je jedini način modificiranja progresije KOPB-a, smanjenja rizika od nastanka karcinoma pluća (81) i u oboljelih od karcinoma pluća poboljšanja stopa preživljenja (82). Također, smatra se da visoke doze inhalacijskih kortikosteroida, zbog protuupalnog djelovanja, smanjuju rizik oboljenja od karcinoma pluća u bolesnika s KOPB-om (83).

4.6.3. Anksiozni i depresivni poremećaji

Dokazana opstrukcija protoka zraka je povezana s većom učestalosti generaliziranog anksioznog poremećaja ili paničnog poremećaja (84), što značajno utječe na kvalitetu života pacijenata. Također, depresivni poremećaj je učestaliji u bolesnika oboljelih od KOPB-a nego u oboljelih od ostalih kroničnih bolesti, zahvaćajući 20 do 60% (ovisno o o korištenoj skali i stadiju KOPB-a) bolesnika oboljelih od KOPB-a (85,86). Depresivni poremećaj u hospitaliziranih bolesnika zbog egzacerbacije KOPB-a ima prognostičku vrijednost, a taj komorbiditet se povezuje s lošijim preživljenjem, duljim trajanjem hospitalizacije te lošijim psihičkim i socijalnim funkcioniranjem (87).

4.6.4. Osteoporoza

Ocjenjuje se da 8-18% žena i 5-6% muškaraca u dobi iznad 50 godina boluju od osteoporoze (18), a s obzirom na dob u kojoj dominira ovaj poremećaj, komorbiditet KOPB-a je očekivan. Pacijenti koji boluju od KOPB-a imaju veći rizik za razvoj osteoporoze zbog dobi, smanjene tjelesne aktivnosti, niskog indeksa tjelesne mase, pušenja, malnutricije i terapije kortikosteroidima, a smatra se da sistemna upala u KOPB-u dodatno utječe na razvoj osteoporoze (88). Prijelomi kralješaka uzokovani osteoporozom uzrokuju smanjenje ukupnog plućnog volumena, a posljedična kifoza ograničava disanje i smanjuje plućne funkcijske parametre. Prevalencija prijeloma kralješaka korelira s uznapredovalošću KOPB-a (18). Prijelomi zbog osteoporoze doprinose invalidnosti i mortalitetu pacijenata s KOPB-om (89).

4.6.5. Pretilost

U Danskoj kohorti (90), pretilost se pokazala kao protektivni čimbenik u odnosu na mortalitet, ne uključujući patološku pretilost (ITM veći od 40 kg/m^2). Iako je povećana tjelesna težina povezana sa smanjenjem volumena pluća i u zdrave i bolesne osobe, primjećeno je da blaga i umjerena pretilost bolesnika s KOPB-om imaju

vrlo malen negativan učinak na respiratornu mehaniku i funkciju mišića, dispneju u naporu te rezultate kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem (91).

4.6.6. Malnutricija

Smatra se da je nedovoljan unos hrane uzokovan promjenjenom regulacijom leptina, hormona koji smanjuje unos hrane, i dispnejom, koja se javlja pri naporu prilikom jela. S druge strane, postoji povećana potrošnja energije u bolesnika s KOPB-om vjerojatno zbog rada pri disanju, pušenja, anaboličke hormonske insuficijencije, terapije (teofilin, beta blokatori), a povećan je katabolizam proteina zbog sistemske upale (92). Prevalencija malnutricije u KOPB-u ovisi o stadiju KOPB-a i o definiciji korištenog statusa nutricije. U Danskoj kohorti (90), 0-5% pacijenata s GOLD stadijem 0-2 je imalo ITM manji od 18.5kg/m^2, dok je takvih bilo 15-30% s GOLD stadijem 4. Također, za pacijente s FEV_1 manjim od 50% relativni rizik za smrt je bio 1.62 (95%CI1.15-2.31) za ITM manji od 20kg/m^2, a 0.62 (95%CI0.41-0.94) za pacijente s ITM jednakim ili većim od 30 kg/m^2. Ovakva povezanost između malnutricije i mortaliteta pokazana je u još nekoliko studija (93,94,95), a važnost stanja uhranjenosti prepoznata je i uvrštena kao prognostički čimbenik u BODE indeks.

4.7. Terapija KOPB-a prema fenotipovima

S obzirom na veliku heterogenost među bolesnicima oboljelim od KOPB-a bitno je prepoznati one koji odgovaraju na određenu vrstu terapije kako bi se omogućio najbolji ishod medikamentnog liječenja i izbjegla nepotrebna primjena lijekova. Kliničke smjernice iz Španjolske (GesEPOC) klasificiraju KOPB u 4 fenotipa (47): 1. bez egzacerbacija, 2. mješoviti: KOPB/astma fenotip, 3. „egzacerbator“ s emfizemom i 4. „egzacerbator“ s kroničnim bronhitisom. Time se omogućuje olakšana klasifikacija pacijenata koji dijele zajedničke kliničke karakteristike i ishode te sličan odgovor na postojeću terapiju.

Prema GOLD smjernicama (20), a bazirano prema, između ostalih na rezultatima ECLIPSE studije (39), česti „egzacerbator“ opisuje pacijenta s dvije ili više egzacerbacije u godinu dana. KOPB česti „egzacerbator“ često se pojavljuje udružen s kroničnim bronhitisom, koji se opisuje prisustvom produktivnog kašlja ili iskašljaja tri ili više mjeseca u godini kontrinuirano dvije uzastopne godine. Bronhalna hipersekrecija u

KOPB-u je povezana s upalom dišnih puteva i tako čini plodno tlo za mikrobnu kolonizaciju i infekciju dišnih puteva. Tako se objašnjava veća učestalost egzacerbacija u pacijenata s kroničnim bronhitisom. Takvi pacijenti se liječe bronhodilatatorima ili inhalcijskim kortikosteroidima, a odgovaraju na liječenje roflumilastom, inhibitorom fosfodiesteraze 4 (96). Također dugoročno liječenje makrolidima (52), kinolonima (posebice u onih koji iskašljavaju tamni sputum) (97) i liječenje mukoliticima (kada se inhalatorni kortikosteroidi ne mogu koristiti) (98) može biti učinkovito u smanjenju broja egzacerbacija u pacijenata s učestalim egzacerbacijama i kroničnim bronhitisom (tablica 2).

Kada se „učestali egzacerbator“ ne prezentira kroničnim kašljem i stvaranjem sputuma, a mogu se naći tipični klinički i radiološki znakovi emfizema, govorimo o „egzacerbatoru“ s emfizemom. Preporučena terapija za ovakve bolesnike su dugodjelujući bronhodilatatori, i u nekim slučajevima, inhalacijski kortikosteroidi (99). Na sistemske kortikosteroide dobro odgovaraju „egzacerbatori“ u kojih se mogu naći povišene razine eozinofila čak i u stabilnoj bolesti (100), za razliku od onih koji nemaju povišene razine eozinofila i lošije reagiraju na sistemske kortikosteroide u egzacerbaciji u usporedbi s placebom (101).

Fenotip „bez egzacerbacija“ opisuje bolesnika koji ima manje od dvije egzacerbacije godišnje. Terapija ovakvog bolesnika temelji se na primjeni dugodjelujućih bronhodilatatora i dodavanjem teofilina u težim slučajevima (102).

KOPB/astma fenotip je povezan s boljim odgovorom na terapiju inhalacijskim kortikosteroidima zbog eozinofilne upale dišnih puteva. Prema tome, takvi bolesnici bi se trebali liječiti inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim bronhodilatatorima bez obzira na težinu opstrukcije dišnih puteva (99).

Tablica 2: Farmakološko liječenje kronične opstruktivne bolesti pluća prema kliničkim fenotipovima. Dugodjelujući bronhodilatatori su osnova liječenja KOPB-a bez obzira na klinički fenotip. Inhalacijski kortikosteroidi su indicirani u u „egzacerbatora“ i u bolesnika s KOPB/astma fenotipom. Mukolitici se koriste u bolesnika s čestim egzacerbacijama. Inhibitor fosfodiesteraze 4, roflumilast, je indiciran u bolesnika s čestim egzacerbacijama i kroničnim bronhitisom. Određeni bolesnici s kroničnim bronhitisom i čestim egzacerbacijama su kandidati za dugoročnu terapiju makrolidima. Prema: Miravitlles M. (99).

Fenotip „bez egzacerbacija“	KOPB/astma fenotip	„Egzacerbator“ s emfizemom	„Egzacerbator“ s kroničnim bronhitisom
			Dugodjelujući bronhodilatatori
			Inhalacijski kortikosteroidi
			Mukolitici
			Inhibitori fosfodiesteraze 4
			Makrolidi

4.8. Predikcija ishoda skrbi u bolesnika s KOPB-om – indeksi prognoze bolesti

Već je do sada rečeno da je KOPB kronična i progresivna bolest respiratornog sustava koja ima značajan utjecaj na kvalitetu života bolesnika, na korištenje zdravstvene zaštite i na mortalitet oboljelog. KOPB karakterizira smanjenje protoka zraka kroz dišne putove (opstrukcija koja je progresivna i povezana s neprimjerenim upalnim odgovorom pluća na štetne čestice ili plinove) (1).

Glavna karakteristika bolesti je ireverzibilna opstrukcija dišnih putova pa je procjena težine opstrukcije ujedno i glavni parametar određivanja težine bolesti. Procjena težine opstrukcije osnova je za određivanje farmakološkog liječenja, no zbog brojnih razloga ishodi farmakološkog liječenja KOPB-a za sada nisu zadovoljavajući.

Pomnim razmatranjem velikih različitosti bolesnika koji boluju od KOPB-a, kao i činjenica da u mnogih bolesnika farmakološko liječenje ne stabilizira progresiju bolesti,

upućuje na to da KOPB nije dovoljno razmatrati samo u kontekstu bronhoopstrukcije (često se doživljava kao sinonim za bronhoopstrukciju), već se mora razmatrati puno kompleksnije, holistički. Tako se među brojnim bolesnicima koji boluju od KOPB-a mogu prepoznati različiti fenotipovi bolesti, a koji svaki za sebe zahtijeva specifičan pristup i liječenje.

Pored opstrukcije dišnih putova, prepoznati su i brojni drugi čimbenici koji mogu biti važni prediktori budućeg rizika za morbiditet i mortalitet osoba s KOPB-om kao što su pušenje, stupanj dispneje (zaduhe), dob, indeks tjelesne mase, kapacitet za vježbanje, egzacerbacije, kardiovaskularni komorbiditet i kvaliteta života.

Ti prediktori objedinjeni u „prognostičke indekse“ ukazuju na važnost holističkog pristupa bolesniku s KOPB-om, te predstavljaju značajan alat koji može služiti kliničaru u monitoriranju težine bolesti te mu mogu biti vodič u donošenju dijagonstičkih i terapijskih odluka kako bi se unaprijedili ishodi liječenja. Osim predikcije mortaliteta, ishodi poput egzacerbacija, učestalosti korištenja zdravstvene zaštite ili kvalitete života važni su čimbenici za život bolesnika, odluke profesionalaca i za procjenu kvalitete skrbi za ove bolesnike. Pored navedenog, prognostički indeksi trebali bi procjenjivati učestalost korištenja zdravstvene zaštite, identificirati posebno teške skupine bolesnika unutar KOPB-a i sl.

Dakako, takvi indeksi moraju zadovoljiti nekoliko pretpostavki koje uključuju točnost, prediktivnu i diskriminativnu snagu te provedenu internu i eksternu validaciju. Također, isti moraju biti praktični za korištenje na različitim mjestima i nivoima unutar zdravstvene zaštite (103).

Budući da su do danas razvijeni desetci prognostičkih indeksa, važno je razmotriti njihove dobre i loše strane te primjenjivost u kliničkoj praksi. U ovom će se radu razmotriti četiri multidimenzionalna prognostička indeksa. Temeljem radova koje su ih uspoređivale kako bi se procijenio stupanj i ozbiljnost bolesti, razmotrit ćemo i njihovu primjenu u svakodnevnoj praksi liječnika. Jednostavnost modela i pouzdanosti mjerenja važni su čimbenici u razvoju klinički korisnog prognostičkog indeksa. Pritom, treba razmotriti imaju li složeniji modeli tendenciju preoptimistične prognoze, pogotovo kada je proveden opsežan izbor varijabli, ili postoje iznimke. Objašnjenje samih indeksa i parametara koje svaki od njih uključuje, prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Parametri koji opisuju indekse ADO, DOSE, BODE, BODEx, CPI.
*Sveobuhvatni prognostički indeks (od engl. comprehensive prognostic index (CPI))
Prema: Stanić J. (104).

ADO	**DOSE**	**BODE**	**BODEx**	**CPI***
A-age	**D**-dyspnoea	**B**-BMI	**B**-BMI	dob
D-dyspnoea	**O**-obstruciton	**O**-obstruction	**O**-obstruction	spol
O-obstruction	**S**-smoking	**D**-dyspnoea	**D**-dyspnoea	ITM
	E-exacerbation	**E**-exercise	**Ex**-exacerbation	FEV_1
				kvaliteta života
				kardiovaskulani komorbiditet
				egzacerbacije

Prvi oblikovan indeks uvažavao je stupanj dispneje, stupanj opstrukcije, status pušenja, egzacerbacije (od engl. dyspnoea, opstruction, smoking, exacerbation (DOSE)), a njegovom valorizacijom dokazana je superiornost u odnosu na vrijednosti FEV_1 u predviđanju ishoda bolesti (105). Njegova predikcija mortaliteta pokazala se korisnom na primarnoj i sekundarnoj razini zdravstvene zaštite, a u istraživanju Sudh J i sur. (106) mortalitet je bio veći u bolesnika s DOSE indeksom većim ili jednakim 4 (42.4%) nego u onih s DOSE nižim vrijednostima (11,0%) ($p<0.0001$). Ovaj indeks se koristio kao prediktor respiratornog distresa, hospitalizacija te rizika od egzacerbacija. Tako je potvrđena njegova vrijednost u procjeni zdravstvenog stanja bolesnika s KOPB-om (107).

Indeks koji objedinjuje ITM, stupanj opstrukcije, stupanj dispneje, intenzitet vježbanja (od engl. body mass indeks (BMI), opstruction, dyspnoea, exercise (BODE)), je napravljen s ciljem da se postigne preciznija predikcija mortaliteta bolesnika s KOPB-om nego što je omogućavala primjena FEV_1. Pokazalo se da, iako FEV_1 igra najvažniju ulogu kao fiziološki indikator težine bronhalne opstrukcije u bolesnika oboljelih od KOPB-a, njegova prediktivna vrijednost je oslabljena kada je veća od 50% predviđene vrijednosti (108). Iz toga su proizašla brojna istraživanja koja su BODE indeks utvrdila boljim prediktorom mortaliteta i morbiditeta od GOLD smjernica (109, 110) i od drugih indeksa (103). Međutim, BODE indeks ne uključuje životnu dob i komorbiditet bolesnika, dva neovisna i nepromjenjiva parametra koja utječu na dijagnoze kroničnih bolesti, u izračun predikcije, što se može prepoznati kao nedostatak. Najvažniji nedostatak ipak je primjenjivost ovog indeksa, koja iziskuje

procjenu kapaciteta vježbanja u bolesnika s KOPB-om, za što je potrebno provesti 6-minutni test hoda (6MTH). Izvođenje testa nalazi svoje granice u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, pa tako i korištenje ovog indeksa. Kako bi se olakšala upotreba BODE indeksa, razvijena je njegova inačica BODEx u kojem se 6MTH, odnosno kapacitet vježbanja zamjenjuje podatkom o egzacerbacijama (od engl. exacerbation (Ex)).

Nadalje, za razliku od BODE indeksa, indeks koji uvažava dob, stupanj dispneje, stupanj opstrukcije (od engl. age, dyspnoea, opstruction (ADO)), je puno lakši i jednostavniji za izvođenje. Njegova je najveća prednost upravo laka primjenjivost u svim uvjetima rada i u svim razinama zdravstvene zaštite. U kliničkim istraživanjima je pokazao visoku diskriminativnu snagu i dobru prediktivnu moć u svim rizičnim kategorijama, posebice u osoba s rizikom mortaliteta ispod 20%. Zanimljivo je da se dodavanjem čimbenika poput kardiovaskularnih bolesti, ITM-a i spola nije postigla veća diskriminativna snaga ovog indeksa (111). Međutim, za razliku od drugih prikazanih prognostičkih čimbenika, ADO indeks jedini uzima u obzir dob bolesnika, a dob postaje dominantni čimbenik prognoze bolesti. Iz toga proizlaze negativne karakteristike ovog indeksa jer, na primjer, ADO indeks predskazuje veći rizik od smrti starijem bolesniku nego mlađem, što je malo povezano sa samom bolešću, a puno više s duljinom života bolesnika. Jednako tako, zbog svojih godina, mlađi bolesnici s težom slikom KOPB-a (prema FEV_1 ili MRC skali dispneje) postižu bolji ADO rezultat. Sukladno tome se zaključuje da dob, kao nepromijenjiv faktor, ima ograničenu vrijednost u procjeni težine i prognoze KOPB-a (112).

Međutim prema istraživanju primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ADO indeks se pokazao kao odličan prediktor težine bolesti (113). DOSE i ADO indeksi su se pokazali kao dobri prediktori budućih egzacerbacija i hospitalizacija, međutim DOSE indeks se pokazao superiornijim od ADO indeksa u predikciji ostalih zdravstvenih ishoda izuzev mortaliteta (114). U drugom istraživanju provedenom u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ADO i BODE indeksi su pokazali značajnu povezanost s kvalitetom života. Stupanj dispneje i egzacerbacije su se pokazali kao naznačajniji indiviualni čimbenici povezani s kvalitetom života (115).

Kvaliteta života prepoznata je u sveobuhvatnom prognostičkom indeksu (od engl. comprenhensive prognostic index (CPI)) koji objedinjuje dob, spol, ITM, FEV_1, kvalitetu života te anamnestičke podatke o kardiovaskularnom komorbiditetu, a pokazao se dobrim u predikciji mortaliteta i egzacerbacija. Budući da objedinjuje najviše parametara, a među ostalim i kvalitetu života za koju se pokazalo da je važan

prognostički čimbenik, može se pretpostaviti njegova prednost nad drugim indeksima. Međutim, složenost i vrijeme potrebno za njegovo ispunjavanje bi moglo biti presudno u primjeni ovog indeksa (116).

Zbog svega navedenog, ali i nedostatka istraživanja snage predikcije pojedinih indeksa i izostanka ujednačenosti varijabla u pojedinim indeksima nemoguće je ispoljiti preporuke za korištenje idealnog prognostičkog indeksa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Zbog velike potrebe za pronalaženjem istog, skupina istraživača unutar Europske mreža istraživača iz obiteljske medicine (od engl. European General Practice Research Network (EGPRN)) pokrenula je projekt s ciljem pronalaska jednostavnog, u obiteljskoj medicini primjenjivog, prognostičkog indeksa kako bi svakondevni rad s bolesnicima koji boluju od KOPB-a bio što uspješniji (104).

4.9. Značajke skrbi LOM-a za bolesnika s KOPB-om

LOM u svom svakodnevnom radu skrbi za bolesnike s KOPB-om. Smjernice za postavljanje dijagnoze, provođenje skrbi i terapije vrijedan su alat koji pomaže liječniku pri donošenju kliničkih odluka. Smjernice nastaju konsenzusom stručnjaka i redovito se revidiraju i obnavljaju pa je tako i 2016. godine publicirana nova revizija poznatih GOLD smjernica za skrb bolesnika s KOPB-om (20).

Važno je pritom da LOM pravovremeno postavi dijagnozu kod svakog bolesnika koji ima dispneju, kronični kašalj, produkciju sputuma ili je izložen rizičnim čimenicima za razvoj KOPB-a. Neizmjerno je važno da u ordinaciji posjeduje spirometar ili da mu je spirometrija dostupna kako bi potvrdio dijagnozu KOPB-a. Prije svega, diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir astmu, a potom kongestivno zatajenje srca, bronhiektazije, tuberkuloza, obliterirajući bronhiolitis i difuzni panbronhitis (34).

Premda su smjernice za postavljanje dijagnoze KOPB-a jasne i dostupne, prepoznavanje KOPB-a u primarnoj zdravstvenoj zaštiti često se propusti ili je odgođeno. Pretpostavlja se da je u cijelom svijetu 50.0-98.3% bolesnika s KOPB-om nedijagnosticirano (117). Štoviše, i kada se postavi dijagnoza liječenje često nije adekvatno ili se samo periodično provodi. Upravo se zbog toga propuštaju mogućnosti smanjenja broja egzacerbacija, održavanja funkcionalnog stanja pojedinca, smanjenja korištenja hitne službe i posljedičnih hospitalizacija.

Brojne su aktivnosti koje, ako su primijenjene u pravo vrijeme i na pravi način, mogu umanjiti negativnu posljedicu bolesti na pojedinca i društvo u cjelini. Prije svega

aktivan pristup liječnika obiteljske medicine i drugih zdravstvenih profesionalaca u dijagnosticiranju i liječenju KOPB-a uvelike može poboljšati kvalitetu života bolesnika. Prestanak pušenja slijedeći je moment koji će zaustaviti daljnje smanjenje funkcije pluća, dok će suradljivost s liječenjem i cijepljenje smanjiti broj ezgacerbacije bolesti. Provođenje rehabilitacije pluća u bolesnika s KOPB-om dokazano umanjuje respiratorne simptome i potrebu za rehospitalizacijom nakon egzacerbacija bolesti, a poboljšava tjelesno funkcioniranje bolesnika (118).

Kao i u brojnim drugim bolestima samoskrb bolesnika utemeljena na dobroj edukaciji o njegovoj bolesti i načinu liječenja poboljšava kvalitetu života bolesnika i umanjuje učestalost korištenja zdravstvene zaštite (8,12).

Farmakološko liječenje je osnova terapije KOPB-a, a sastoji se od primjene dugodjelujućih bronhodilatatora u umjereno teškom KOPB-u kako bi se održala prohodnost dišnih puteva i reducirale egzacerbacije. Na primjer, primjena tiotropija učinkovito liječi bronhospazam i reducira egzacerbacije bolesnika s KOPB-om. U bolesnika koji imaju u anamnezi egzacerbacije KOPB-a upravo je kombinacija salmeterola i flutikazona učinkovita u smanjenju opstrukcije i reduciranju egzacerbacija dok primjena samih bronhodilatatora poput salmeterola, formeterola, budesonid/formeterola nema utjecaj na redukciju broja egzacerbcija (20). Međutim, shvaćajući KOPB kao bolest koja pokriva puno različitih kliničkih podtipova, s različitim pulmonalnim i ekstrapulomonalnim manifestacijama, ali s trajnim ograničenjem protoka zraka, dolazimo do zaključka da je u liječenju ove bolesti potreban personaliziran pristup u terapiji bronhodilatatorima, prevenciji egzacerbacija, kao i u primjeni neinvazivne ventilacije i tehnika smanjenja plućnog volumena (119). Također, sistemske manifestacije i komorbiditeti KOPB-a dodatno pridonose različitosti bolesti ponaosob, a upravo je individualiziran pristup najvažniji dio integriranog liječenju takvih bolesnika. KOPB se zato treba promatrati kao sveobuhvatna bolest, ne samo kao bolest pluća, a bolesnika s KOPB-om kao jedinstvenog među brojnim bolesnicima oboljelim od KOPB-a s kojima jedino dijeli MKB dijagnozu (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB)).

Međutim, pored dokaza o učinkovitosti bronhodilatatora na smanjenje opstrukcije dišnih puteva, na učinkovitost liječenja svakako utječe suradljivost bolesnika te tehnika kojom uzima lijek u inhalacijskom obliku (6,7). Da bi se bolest održala u fazi remisije, a broj egzacerbacija smanjio na minimum, pored samog lijeka veliku važnost u liječenju ima partnerstvo između bolesnika i liječenika, njihovo međusobno poštivanje i razumijevanje te donošenje zajedničkog plana liječenja. Samo

je tako moguće postići najbolji ishod kontrole bolesti i kvalitete života bolesnika te njegove obitelji.

Kompetencije koje mora posjedovati liječnik obiteljske medicine u provođenju skrbi za kroničnog bolesnika s KOPB-om su provođenje osobi usmjerene skrbi i pružanje sveobuhvatne zaštite. One se temelje na medicini zasnovanoj na dokazima što će omogućiti pravilno liječenje i vođenje bolesnika kroz dugo vrijeme trajanja njegove bolesti, unaprijediti ishode liječenja i kvalitetu života bolesnika (120).

5. ZAKLJUČAK

Bolesnici s KOPB-om predstavljaju značajnu i heterogenu skupinu kroničnih bolesnika za čiju je adekvatnu skrb neophodna dobra suradnja zdravstvenih profesionalaca iz primarne i sekundarne zdravstvene zaštite. Budući da je bolest često uzrokovana pušenjem, a rijetko prepoznata i dijagnosticirana, važno je da LOM u ugroženoj populaciji provodi mjere primarne i sekundarne prevencije kako bi osobne i javnozdravstvene posljedice koje bolest nanosi bile što manje.

Pružanje bolesniku usmjerene skrbi od strane LOM-a, koja se temelji na dobroj suradnji bolesnika i liječnika, daljnja je pretpostavka kvalitetne skrbi za kroničnog bolesnika i postizanja što boljih ishoda liječenja.

Obzirom na brzi razvoj novih medicinskih znanja i medicine zasnovane na dokazima LOM treba svoja znanja i vještine redovito unapređivati cjeloživotnim učenjem. Uporište tomu se nalazi u suvremenim i novoažuriranim smjernicama za skrb bolesnika oboljelih od KOPB-a temeljenim na novim spoznajama o dijagnozi, prognozi i o heterogenosti KOPB-a u različitih bolesnika. To se posebice odnosi na prepoznavanje specifičnih kliničkih podtipova KOPB-a nazvanih „KOPB fenotipovi“, na poznavanje i razumijevanje KOPB-a kao sistemne bolesti karakterizirane sistemnom upalom te na poznavanje prognostičkih indeksa poput ADO, DOSE, BODE, BODEx, CPI i drugih. Uviđanjem specifičnih karakteristika ove bolesti kod svakog bolesnika, dolazimo do spoznaje da koliko je bolesnika oboljelih od KOPB-a toliko je fenotipova, a isto toliko i bolesnika s različitom kvalitetom života i prognozom bolesti. Upravo se u službi LOM-a mogu prepoznati specifičnosti bolesti u svakog bolesnika, odnosno značajke neravnoteže zdravlja pojedinca. Usmjeravanjem pažnje na kapacitete zdravlja čovjeka primjerenim i usmjerenim odnosom pacijenta, njegove okoline i liječnika, liječnik obiteljske medicine može prepoznati načine borbe pojedinca s ovom bolešću i tako osnažiti njegovu sposobnost aktivnog sudjelovanja u procesu, tijeku i prognozi svoje bolesti.

6. ZAHVALE

Zahvalila bih se svojoj mentorici prof.dr.sc. Milici Katić na potpori i usmjeravanju prilikom pisanja ovog rada. Hvala joj što je oplemenila moj akademski život strašću za medicinom i znanosti, a posebice ljubavlju prema umijeću liječništva.

Zahvalila bih se svojim roditeljima na godinama ljubavi, topline, potpore i poštovanja. Hvala im što su mi omogućili ostvarenje svih mojih snova i ciljeva te što su bili glavni suputnici i ideali u njihovom ostvarivanju.

Zahvalila bih se bratu na ljubavi i pažnji te na cjeloživotnom nadahnuću. Hvala mu što sam odrasla uz tako predivnu osobu. Također, hvala Niki na potpori, ljubavi i pažnji.

Zahvalila bih se baki Nadi i djedu Milanu na ljubavi, strpljenju i brizi, a posebno na tome što su svojim životima nadahnuli moj.

Hvala sestrama Jani i Jeleni te hvala Kristini na pružanju ljubavi i sreće kroz igru i odrastanje.

Zahvalila bih se svojim ujacima, bratićima i sestričnama na svoj ljubavi i sreći koje su utkali u moj život.

Zahvalila bih se Marku na ljubavi, potpori, hrabrosti, toplini i nježnosti. Hvala mu što je oplemenio moj život.

Zahvalila bih se Luciji na ljubavi, potpori i razumijevanju, a posebno joj hvala što je svojim životom, razmišljanjima i osjećajima nadahnula i otvorila moje vidike.

Zahvalila bih se Inki na svoj pruženoj pažnji, potpori i prijateljstvu, posebno u najtežim trenutcima mog školovanja.

Zahvalila bih se Tanii i njenoj obitelji na ljubavi, toplini i vječnom životnom suputništvu.

Hvala Mariji, Tomislavu i Ivici na ljubavi, potpori i toplini kojom krase moj život.

Na kraju, zahvalila bih se baki Mariji i djedu Nikoli na bezuvjetnoj i sveprisutnoj ljubavi, na toplini i nježnosti kojom su me oblikovali i na ponosu i sreći što su u meni ostavili neizbrisiv trag svog postojanja.

7. LITERATURA

1. White P, Elkington H. Chronic cough. U: Jones R, Britten N, Culpepper L, Gass D, Grol R, Mant D, Silagy C. Oxford Textbook of Primary Medical Care. Oxford: Oxford Univerity Press; 2005. Str. 697-703.
2. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. Adv Genet. 2001;42:69-76.
3. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. The Lancet. 2009;374:733-43. Schirnhofer L, Lamprecht BC, Vollmer WM et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. Chest. 2007;131(1):29-36.
4. Behrend CE. Mild and moderate to severe COPD in non-smokers: Distinct demographic profiles. Chest. 2005;128:1239-44.
5. George J, Kong DCM, Thoman R, Stewart K. Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. Chest. 2005;128:3198-3204.
6. Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. Chest. 2006;130:65-72.
7. Bosley CM, Corden ZM, Rees PJ, Cochrane GM. Psychological factors associated with use of home nebulized therapy for COPD. Eur Respir J. 1996;9(11):2346-50.
8. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Gurmbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. JAMA. 2002;288:2469-2475.
9. Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Zielhuis GA, Monninkhof EM, van der Palen J, Frith PA, Effing T. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 [pristupljeno18.05.2016.]. Dostupno na: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002990.pub3/full
10. Foster TS, Miller JD, Marton JP, Caloyeras JP, Russell MW, Menzin J. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: a review and synthesis of the literature. COPD. 2006;3(4):211-8.
11. Antoljak N. Kronična opstruktivna plućna bolest i astma. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2011. Dostupno na : http://www.hcjz.hr/index.php/hcjz/article/viewFile/299/305 pristupljeno 10.6.2016.

12. Bourbeau J, Collet JP, Schwartzman K, Ducret T, Nault D, Bradley C. Economic benefits of self-management education in COPD. Chest. 2006;130(6):1704-11.
13. The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Mission. National Institutes of Health.NIH.Turning Discovery into Health. Dostupno na https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/nih-almanac/national-heart-lung-blood-institute-nhlbi, pristupljeno 05.6.2016.
14. van den Boom G,van Schayck CP, van Möllen MP, Tirimanna PR, den Otter JJ, van Grunsven PM, i sur. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. Am J Respir Crit Care Med.1998;158:1730-8.
15. WHO Burden of COPD 2013. Geneva: World Health Organization. Dostupno na: www.who.int/entity/respiratory/copd/burden/en
16. Kolčić I. Projekt o globalnom opterećenju bolešću. U: Kolčić I, Vorko-Jurić A, ur. Epidemiologija. Zagreb:Medicinska Naklada; 2012.Str.224-228.
17. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Molken MP. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(4):590-6.
18. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Marchand-Adam S, Meurice JC, i sur. Comorbidities of COPD. Eur Respir Rev. 2013;22(130):454-75.
19. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, i sur. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):598–604
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2016. Dostupno na http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/ [pristupljeno 11.6.2016.]
21. van der Molen T, Miravitlles M, Kocks JW. COPD management: role of symptom assessment in routine clinical practice. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013. Dostupno na http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798110/pdf/copd-8-461.pdf [pristupljeno 2.3.2016.]
22. Pavičić F, Tudorić N. Kronična opstruktivna plućna bolest. U: Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb:Naklada Ljevak;2008.Str.662-666.

23. Tetley TD. Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2005;4(6):607-18.
24. Spurzem JR, Rennard SI. Pathogenesis of COPD. Semin Respir Crit Care Med. 2005;26(2):142-53.
25. Wood AM, Stockley RA. Alpha one antitrypsin deficiency: from gene to treatment. Respiration. 2007;74(5):481-92.
26. Ugenskiene R, Sanak M, Sakalauskas R, Szczeklik A. Genetic polymorphisms in chronic obstructive pulmonary disease. Medicina (Kaunas). 2006;42(7):527-35.
27. Caramori G, Adcock I. Gene-environment interactions in the development of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6(5):323-8.
28. Schamberger AC, Mise N, Meiners S, Eickelberg O. Epigenetic mechanisms in COPD: implications for pathogenesis and drug discovery. Expert Opin Drug Discov. 2014;9(6):609-28.
29. Groneberg D, Fan Chung K. Models of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2004;5(1):18. [pristupljeno 11.06.2016.]. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC533858/.
30. Kukolja Taradi S, Andreias I. Medicinska fiziologija – udžbenik. Zagreb:Medicinska naklada;2012. Dvanaesto izdanje.Str.485-94.
31. Kukolja Taradi S, Andreias I. Medicinska fiziologija – udžbenik. Zagreb:Medicinska naklada;2012. Dvanaesto izdanje.Str.465-75.
32. Pavlov N. Odnos otpora dišnih puteva i krivulje protok-volumen u djece s astmom [doktorska disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2003. [pristupljeno 11.06.2016]. Dostupno na: http://medlib.mef.hr/46/1/pavlov_n.pdf.
33. Tudorić N. Dijagnostičke metode u pulmologiji. U: Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb:Naklada Ljevak;2008.Str.645-51.
34. Kranjčević K, Petriček G. Kronična opstruktivna plućna bolest. U: Bergman Marković B, Blažeković-Milaković S, Katić M, ur. Obiteljska medicina sveučilišni udžbenik. Zagreb:Alfa d.d.; 2013.Str.111-24.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Dostupno na http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Pocket_2015.pdf [pristupljeno 11.6. 2016.]

36. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aquirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, i sur. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):591-7.

37. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment and phenotyping of COPD: beyond FEV1. Int J Chon Obstruct Pulmon Dis. 2016;11 Spec

Iss:3-12. Pristupljeno: 11.06.2016. Dostupno na:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4765947/figure/f1-copd-11-003/

38. O'Donnell DE, Guentette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea and ventilatory capacity during exercise. Chest 2012; 141(3):753-62.

39. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, i sur. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Respir Res. 2010;11:122

40. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, i sur. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:382-86.

41. Borel B, Provencher S, Saey D, Maltais F. Responsiveness of various exercise-testing protocols to therapeutic interventions in COPD. Pulm Med. 2013. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3569936/pdf/PM2013-410748.pdf

42. Castaldi PJ, Estepar RSJ, Mendoza CS, Hersh CP, Laird N, Crapo DJ, i sur. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(9):1083-1090.

43. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, i sur. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003;348(21):2059-73.

44. Hersh CP, Jacobson FL, Gill R, Silverman EK. Computed tomography phenotypes in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. COPD. 2007;4(4):331-7.

45. Dubravka Pelicarić, Sanja Popović Grle. KOPB fenotipovi. Pliv Med Grle http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10120/KOPB-fenotipovi.html [pristupljeno 16.5.2016]
46. Dornhorst A C. Respiratory insufficiency (Frederick Price Memorial Lecture). Lancet 1955;1:1185-1187.
47. Miravitlles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, i sur. 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):117-21
48. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr J, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, i sur. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological 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.
49. Miravitlles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical Phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. Arch Bronconeumol. 2012;48:86-98.
50. Vestbo J, Agusti A, Wouters EF, Bakke P, Calverley PM, Celli B, i sur. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(9):1022–1030.
51. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(3):246–259.
52. Albert RK, Connett J, Bailey WC,Casaburi R, Cooper AD, Criner GJ, i sur. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2011;365(8):689–698.
53. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Med. 2013;11:181.
54. O'Donnell DE, Gebke KB. Activity restriction in mild COPD: a challenging clinical problem. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:577–588,35
55. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, i sur. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(1):44–52.

56. Tanabe N, Muro S, Tanaka S, Sato Sususmu, Oguma T, Kiyokawa H, i sur. Emphysema distribution and annual changes in pulmonary function in male patients with chronic obstructive pulmonary disease . Respiratory research 2012;13:31
57. Agusti A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, i sur. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One. 2012;7(5):e37483. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22624038
58. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalezmoro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Anton E, i sur. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med. 2013;107(5):724–731.
59. Fuschillo S, Martucci M, Donner CF, Balzano G. Airway bacterial colonization: the missing link between COPD and cardiovascular events? Respir Med. 2012;106(7):915–923.
60. Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabbri L. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. Prim Care Respir J. 2010;19
61. Adir Y, Shachner R, Amir O, Humbert M. Severe pulmonary hypertension associated with emphysema: a new phenotype? Chest. 2012;142(6):1654–1658.
62. Thomsen M, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Characteristics and outcomes of chronic obstructive pulmonary disease in never smokers in Denmark: a prospective population study. Lancet Respir Med. 2013;1(7):543–550.
63. Global initiative for asthma. Pocket guide for health professionals. Updated 2016. Dostupno na: http://ginasthma.org/
64. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez PP, Roca J, Jover L, i sur.. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. Am J Physiol 1998; 273:L908-L913.
65. Barr Rg, Mesia-Vela S, Austin JH, Basner RC, Keller BM, Reeves AP, i sur. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:1200-1207.

66. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, Koneti Rao A. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Thromb Res 2009; 124:259-261.
67. Kaczmarek P, Sladek K, Stepien E, Skucha W, Rzeszutko M, Gorkiewicz-Kot I, i sur. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. Thromb Haemost 2009; 102:1176-1182.
68. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. Eur Respir J 2010; 35:1243-1248.
69. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc Am Thorac Soc 2005; 2:8-11.
70. MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2008; 5:824-833.
71. Brekke PH, Omland T, Smith P, Soyseth V. Underdiagnosis of myocardial infarction in COPD. Cardiac Infarction Injury Score (CIIS) in patients hospitalized for COPD exacerbation. Respir Med 2008; 102:1243-1247.
72. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22:6A-13A.
73. Flu WJ, van Gestel YR, van Kuijk JP, Hoeks SE, Kuiper R, Verhagen HJ, i sur. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. Respir Med. 2010; 104(5):690-6.
74. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive disease and chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 171-180.
75. Rutten FH, Cramer Mj, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW, i sur. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: and ignored combination? Eur J Heart Fail 2006; 8:707-711.
76. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. J Card Fail 2010;16:226-229.
77. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in women compared to men around the time of diagnosis of primary lung cancer. Chest 2006;129:1305-1312.
78. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J 2009; 34:380-386.

79. Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 16-22.
80. Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Croxton Tl, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 554-559.
81. Wu J, Sin D.D. Improved patient outcome with smoking cessation: when is it too late? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011; 6:259-67.
82. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: and integral part of lung cancer treatment. Oncology. 2010;78(5-6):289-301.
83. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:712-719.
84. Spitzer C, Glaser S, Grabe HJ, Ewert R, Barnow S, Felix SB, i sur.. Mental health problems, obstructive lung disease and lung function: findings from the general population. J Psychosom Res 2011;71:174-179.
85. Schneider C, Jick SS, Bothner U. COPD and the risk of depression. Chest 2010; 137:341-347.
86. Van Manen JG. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. Thorax 2002;57:412-416..
87. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. Arch Intern Med 2007;167(1):60-67.
88. Pobeha P, Lazurova I, Tkacova R. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Vnitr Lek. 2010; 56 (11):1142-9.
89. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J Suppl. 2003; 46:64s-75s.
90. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgraard BG, Andersen T, i sur. Body mass, fat-free body mass and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen Cty Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:79-83.
91. O'Donnell DE, Ciavaglia CE, Neder JA. When obesity and chronic obstructive pulmonary disease collide. Physiological and clinical consequences. Ann Am Thorac Soc 2014; 11 (4): 635-44.

92. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008; 31(3):492-501.
93. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr 2005; 82:53-59.
94. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. AM J Respir Crit Care Med 1999;160:1856-1861.
95. Soler-Cataluna JJ, Sanchez-Sanchez L, Martinez Garcia MA, Sanchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass indeks in COPD. Chest 2005; 128:2108-2115.
96. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, Bradenbroker D, Martinez FJ. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. Respir Res. 2011;12:18.
97. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravitlles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, i sur. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacebations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Respir Res 2010;11:10.
98. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary diseasee. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD001287.
99. Miravitlles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. Eur Respir J. 2013; 41(6):1252-6.
100. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P. Acute exacerbations of chonic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(6):662-71.
101. Baffadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, i sur. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(1):48-55.
102. Ram Fs, Jardin JR, Atallah A, Castro AA, Mazzini R, Goldstein R, i sur. Efficiacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systmatic review and meta-analysis. Respir Med. 2005; 99:135-44.

103. van Dijk WD, van den Bemt L, van den Haak-Rongen S, Bischoff E, van Weel C, in't Veen J, i sur. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. Respir Res. 2011;12:151
104. Stanić J, Kašuba Lazić Đ, Hamulka D, Lazić A, Soldo D, Balenović A. Korištenje indeksa za prognozu egzacerbacija i mortaliteta u bolesnika s KOPB-om – novi pristup. U:zbornik radova XV kongresa HDOD-HLZ:2-4 listopada 2015; Vodice, Hrvatska: Hrvatsko društvo obiteljskih doktora – Hrvatski liječnički zbor. 2015;183-192.
105. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, de Oca MM, Mendez RA, i sur. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350(10):1005-12.
106. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) indeks is predictive of mortality in COPD. Prim Care Respir J. 2012;21(3):295-301.
107. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillman M, Hardin S, i sur. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180(12), 1189-1195.
108. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. Respir Med. 2010;104(6):773-9.
109. de Torres JP, Casanova C, Marín JM, Pinto-Plata V, Divo M, Zulueta JJ, i sur. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. Thorax. 2014;69(9):799-804.
110. Casanova C, Aquirre-Jaime A, de Torres JP, Pinto-Plata V, Baz R, Marin JM, i sur. Longitudinal assesment in COPD patients: multidimensional variability and outcomes. Eur Respir J. 2014; 43(3):745-53.
111. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson M, i sur. Large-scale international validation of the ADO indeks in subjects with COPD: an individual subject dana analysis of 10 cohorts. Bmj Open 2012; Dostupno na: http://bmjopen.bmj.com/content/2/6/e002152.full
112. Chavannes NH, Jones RC, Postma DS, Rennard S.Using COPD multidimensional indices in routine clinical practice: DOSE meets all criteria. Prim Care Respir J. 2012;21(3):245-6.
113. Abu Hussein N, Ter Riet G, Schoenenberger L, et al.The ADO index as a predictor of two-year mortality in general practice-based chronic obstructive pulmonary disease cohorts.Respiration. 2014;88(3):208-14.

114. Jones RC, Price D, Chavannes NH, Lee AJ, Hylad ME, Stallberg B, i sur. Multi-component assessment of chronic obstructive pulmonary disease: an evaluation of the ADO and DOSE indices and the global obstructive lung disease categories in international primary care dana sets. NPJ Prim Care Respir Med. 2016;26:16010. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053297
115. Villar Balboa V, Carrillo Munoz R, Regi Bosque M, Marzo Castillejo M, Arcusa Villacampa N, Sequndo Yague M. Factors associated with the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Aten Primaria. 2014;46(4):179-87.
116. Briggs A, Spencer M, Wang H, Mannino D, Sin DD. Development and validation of a prognostic index for health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2008;168(1):71-9.
117. Koblizek V, Novotna B, Zbozinkova Z, Hejduk K. Diagnosing COPD: advances in training and practice – a systematic review. Adv Med Educ Pract. 2016;7:219-31.
118. Jones PW, Watz H, Wouters EF, Cazzola M. COPD: the patient perspective. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11 Spec Iss:13-20.
119. Vanfleteren LE, Spruit MA, Wouters EF, Franssen FM. Magagement of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. Lancet Respir Med. 2016. Pii:S2213-2600(16)00097-7. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27264777
120. Fromer L, Barnes T, Garvey C, Ortiz G, Saver DF, Yawn B. Innovations to achieve excellence in COPD diagnosis and treatment in primary care. Postgrad Med. 2010;122(5):150-64.

8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.05.1992. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu „S.S.Kranjčević“, Privatnu klasičnu gimnaziju i glazbenu školu „Pavao Markovac“. Upisala sam Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2010. godine. Za vrijeme fakulteta radila sam dvije godine kao demonstrator na Zavodu za anatomiju (2011/2012., 2012/2013) i godinu dana kao demonstrator na Katedri za patofiziologiju (2015/2016). Vodila sam radionicu na temu „Zašto krv nije voda?“ u sklopu Ljetne tvornice znanosti na MedILS-u u Splitu 2012. Godine. Od stranih jezika govorim engleski jezik, a poznajem osnove njemačkog i talijanskog jezika.