Aktualne smjernice u liječenju egzacerbacije kroničnog opstruktivnog bronhitisa

Gubo, Ana

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:105:013361

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







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Gubo

Aktualne smjernice u liječenju egzacerbacije kroničnog opstruktivnog bronhitisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Željka Vučičevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

1. Kronična opstruktivna plućna bolest

1.1. Uvod……....1
1.2. Etiologija ……..….....3
1.3 Epidemiologija....…….....4
1.4. Patogeneza...…….…..5
1.5. Klinička slika……..…….…..6
1.6. Dijagnostika…….…....7
1.7. Radiološka dijagnostika.....…… …….....8
1.8. Klasifikacija stupnja bolesti…….…….…..9

2. Liječenje akutne egzacerbacije kroničnog opstruktivnog bronhitisa

2.1. Ambulantno liječenje…….…….....10
2.2. Bolničko liječenje.....13
2.2. 1. Bronhodilatatori.....13
2.2. 2. Oksigenoterapija.....14
2.2. 3. Antibiotska terapija.....15
2.2. 4. Kortikosteroidna terapija.....18
2.3. Prognoza.....20
2.4. Zaključak.....21
3. Literatura.....22
4. Zahvale.....26
5. Životopis.....26

POPIS KRATICA:

AAT - alfa-1 antitripsin

ABS - acido-bazni status

BNP - B-tip natriuretskog peptida (eng. brain natriuretic peptide)

CAT - COPD Assessment Test, upitnik

CRP - C- reaktivni protein

CT - kompjuterizirana tomografija

DKS - diferencijalna krvna slika

FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FiO2 - frakcija kisika u udahnutom zraku (eng. Fraction of inspired oxygen)

FVC - forsirani vitalni kapacitet

GOLD - Global initiative for chronic obstructive lung disease

GUK – glukoza u krvi

ICS - inhalacijski kortikosteroidi (eng. inhaled corticosteroids)

IV – invazivna ventilacija

KKS – kompletna krvna slika

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

LABA – dugodjelujući beta agonisti (eng. Long Acting Beta Agonists)

mMRC- Modified Medical Research Council Dyspnea scale, upitnik

NPPV – Neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (eng. Noninvasive positive pressure ventilation)

pCO2 - parcijalni tlak ugljikovog dioksida u krvi

PCR - lančana reakacija polimeraze (eng. polymerase chain reaction)

PO2 – parcijalni tlak kisika u krvi

RTG – rentgen

SABA – kratkodjelujući beta agonist (eng. Short Acting Beta Agonists)

SAŽETAK

Aktualne smjernice u liječenju egzacerbacije kroničnog opstruktivnog bronhitisa

Ana Gubo

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je upalna i progresivna bolest dišnog sustava koja obuhvaća kronični opstruktivni bronhitis, emfizem i astmu, a karakterizirana je ireverzibilnom ili slabo reverzibilnom opstrukcijom dišnih putova. KOPB je velik javnozdravstveni problem koji zbog svojeg kroničnog tijeka i visoke prevalencije među populacijom značajno opterećuje zdravstvene resurse. To se prvenstveno odnosi na česte posjete specijalističkim ambulantama, hospitalizacije zbog akutnih egzacerbacija te potrebe za kroničnom terapijom. Postupan razvoj simptoma (kašalj, iskašljavanje i zaduha) je uzrok kasnog dijagnosticiranja KOPB-a, što znatno narušava kvalitetu života, smanjuje radnu sposobnost, povećava invalidnost i stopu smrtnosti. Kronični opstruktivni bronhitis se klinički manifestira kroničnim produktivnim kašljem u trajanju od 3 mjeseca kroz 2 uzastopne godine (drugi uzroci kašlja isključeni). Prema GOLD-u (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) bolest se klasificira u 4 stupnja prema izraženosti simptoma, nalazu spirometrije i razvoju komplikacija.

U kliničkom tijeku možemo razlikovati stabilnu fazu bolesti i egzacerbacije. Egzacerbacija podrazumijeva pogoršanje simptoma, a praćena je komplikacijama i povećanim rizikom smrtnog ishoda. Najčešći uzrok egzacerbacija su respiratorne infekcije te kardiovaskularne bolesti koje se smatraju najvažnijim komorbiditetom u bolesnika s KOPB-om. Svrha liječenja KOPB-a je spriječiti progresiju bolesti i učestalost egzacerbacija, poboljšati kvalitetu života te smanjiti smrtnost. Svakako treba naglasiti da je bolest u velikoj mjeri preventabilna i da pušenje, kao najjači faktor rizika za razvoj bolesti, treba smanjiti ili najbolje ukloniti u potpunosti.

Važan korak u liječenju je edukacija pacijenta o bolesti i poticanje na aktivno sudjelovanje u terapiji. Bronhodilatatori su temelj simptomatskog medikamentoznog liječenja. U terapiji stabilnog KOPB-a koriste se kratkodjelujući i dugodjelujući beta-adrenergički agonisti i antikolinergici. U slučaju egzacerbacije, potrebno je utvrditi postoje li kriteriji za hospitalizaciju, te osnovnu terapiju intenzivirati kortikosteroidima, oksigenoterapijom i antibioticima (ovisno o nalazu sputuma). Hospitalizacija ovisi o težini KOPB-a, brzini progresije simptoma, prisutnosti komorbiditeta, odgovoru na ambulantno liječenje te mogućnostima adekvatne kućne skrbi.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest, egzacerbacija KOPB-a, GOLD smjernice

SUMMARY

Current guidelines in the treatment of chronic obstructive bronchitis exacerbation

Ana Gubo

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive inflammatory disease of the respiratory system comprising chronic obstructive bronchitis, emphysema and asthma, and is characterized by an irreversible or poorly reversible airway obstruction. Because of it's chronic character and high prevalence among the population, COPD is a major public health problem and significant burden on healthcare resources. That primarily involves frequent visits to specialized clinics, hospitalization for acute exacerbations and the need for chronic therapy. The gradual development of symptoms (cough, sputum production and shortness of breath) is the cause of the late diagnosis of COPD, which significantly impairs quality of life, reduce work capacity, increase disability and mortality. Chronic bronchitis is defined clinically as the presence of a chronic productive cough for 3 months during each of 2 consecutive years (other causes of cough being excluded). According to the Global Initiative for COPD (GOLD) disease is classified into 4 levels according to the severity of symptoms, spirometry findings and the development of complications.

The clinical course can vary from stable phase of the disease to exacerbation. Exacerbations include instability or worsening of symptoms and are associated with the development of complications, and an increased risk of death. The most common cause of exacerbations are respiratory infections and cardiovascular diseases which are considered the most important comorbidities in patients with COPD. The treatment goals are to prevent progression of the disease and the frequency of exacerbations, to improve quality of life and reduce mortality. It should be noted that the disease is largely preventable and that smoking, as the strongest risk factor for developing the disease, should be reduced or eliminated entirely.

The most important steps in the treatment are patient education about the disease and the encouragement for his active cooperation in the therapy. Bronchodilators are the cornerstone of symptomatic drug treatment. Generally, short-acting and long-acting beta adrenergic agonists and anticholinergics are commonly used. In case of exacerbation, it is necessary to establish if the patient meets criteria for hospitalization or is it necessary to modify the existing therapy by introducing corticosteroids, oxygen therapy and antibiotics (depending on the findings of sputum). Hospitalization depends on the severity of COPD, the rate of progression of symptoms, the presence of comorbidities, response to outpatient treatment and the possibilities of adequate home care.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation of COPD, GOLD guidelines

1. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST

1.1 UVOD

Egzacerbacija KOPB-a definirana je kao „događaj u prirodnom tijeku bolesti karakteriziran promjenom u bazičnom stupnju respiratornih simptoma povrh normalnih dnevnih varijacija, koji su akutnog nastanka i mogu prouzrokovati promjenu u stalnoj terapiji pacijenata s KOPB-om“ (GOLD 2016).

Bilo koji od ovih kriterija dovoljan je za dijagnozu egzacerbacije KOBP-a :

- Promjena težine i učestalosti kašlja
- Promjena sputuma po količini i karakteru
- Pogoršanje dispneje

Akutne egzacerbacije KOPB-a povezane su s pogoršanjem stabilnog kliničkog stanja i progresijom bolesti, rizikom recidiva, razvojem komplikacija, reduciranom fizičkom aktivnošću, smanjenjem plućne funkcije i pogoršanjem sveukupnoga zdravstvenog stanja te povećanjem rizika od smrtnog ishoda. Stoga je prevencija egzacerbacija glavni cilj zbrinjavanja KOPB-a (GOLD 2016).

Procjena rizika egzacerbacije prema smjernicama GOLD-a uključuje kombinaciju FEV1 rezultata, povijest egzacerbacija u godini dana, povijest hospitalizacija zbog ezgacerbacija te simptome.

- Niski rizik : Tipično GOLD 1 ili 2 (blago do umjereno smanjenje protoka zraka) i / ili 0 -1 egzacerbacija godišnje , nema hospitalizacija zbog egzacerbacija
- Visoki rizik : Tipično GOLD 3 ili 4 (teško ili vrlo teško smanjenje protoka zraka) i / ili ≥2 egzacerbacije godišnje ili ≥1 hospitalizacija zbog egzacerbacija

Dodatni čimbenici rizika od egzacerbacija mogu biti gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), kao i stupanj plućne hipertenzije (Hurst et al. 2010). Pogoršanje protoka zraka u dišnim putovima (mjereno forsiranim ekspiracijskim volumenom u prvoj sekundi - FEV1) također povećava rizik egzacerbacija, premda pojedinačne vrijednosti opstrukcije protoka zraka u dišnim putovima ne mogu predvidjeti mogući rizik od egzacerbacije KOPB-a (GOLD 2016).

Procjenjuje se da je u 70-80% slučajeva za egzacerbaciju odgovorna respiratorna infekcija. Ostalih 20-30% se odnosi na zagađeni industrijski zrak ili se radi o egacerbaciji nepoznate etiologije (Sapey E, Stockley RA 2006). U najvećem broju slučajeva radi se o virusnoj ili bakterijskoj infekciji. Najčešći bakterijski uzročnici su Haemophilus influenzae, nakon kojeg slijede Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae i Pseudomonas aeruginosa, dok su atipične bakterije relativno rijetki uzročnici (Sethi S, Murphy TF 2004). Smatra se da su egzacerbacije virusne etiologije najčešće uzrokovane rinovirusima, virusom influence, parainfluence, koronavirusom i adenovirusom (Rohde G et al. 2003). Virusna infekcija se potvrđuje serologijom, kultivacijom ili PCR (polymerase chain reaction) metodom. Identifikacija virusa iz sputuma bolesnika u egacerbaciji je vrlo česta i ne mora značiti da je izolirani virus zaista pravi uzročnik egzacerbacije. Štoviše, u više od 15% asimptomatskih bolesnika sa stabilnim KOPB-om su izolirani virusi (Greenberg et al. 2000). Izuzetak je virus influenzae koji u bolesnika nije nikad asimptomatski. Istovremena infekcija virusom i bakterijom pojačava težinu egzacerbacije i povezana je s većim stupnjem oštećenja plućne funkcije i duljom hospitalizacijom (Rosell A et al. 2005).

1.2 ETIOLOGIJA

Pušenje cigareta je osnovni faktor rizika. Pušenje cigareta kvantificira se pojmom „broj kutija cigareta godišnje“ (pack-years) izračunatom iz omjera broja cigareta popušenih u jednom danu puta broj godina pušenja /20. Pasivna izloženost pušenju također može pridonijeti razvoju KOPB-a. Profesionalna izloženost prašini (npr.pamučna prašina) ili izloženost kemijskim spojevima (npr.kadmij) mogu uzrokovati hiperreaktivnost bronha te prethoditi pojavi KOPB-a. Visoke razine zagađenja okoliša u urbanim središtima i nizak socioekonomski status se povezuju s KOPB-om, ali nije poznato kako utječu na razvoj bolesti. Genetski faktori također doprinose nastanku bolesti. Najbolje je definiran manjak α1–antitripsina kao značajan uzrok emfizema u nepušača, dok u pušača utječe na sklonost bolesti. Smatra se kako niska porođajna težina i anamnestički podatak o čestim i teškim respiratornim infekcijama u djetinjstvu povećavaju sklonost razvoju KOPB-a u odrasloj dobi.

1.3 EPIDEMIOLOGIJA

Prema procjenama, KOPB zahvaća 210 milijuna ljudi diljem svijeta,(GARD 2013) od toga gotovo 27 milijuna u Sjedinjenim Američkim Državama (NIH NHLIB Chartbook 2012). KOPB je treći vodeći uzrok smrti u Americi, a očekuje se da će biti treći vodeći uzrok smrti u svijetu do 2030. godine (WHO 2016). KOPB se često smatra bolešću starije životne dobi, ali procjene ukazuju na to da 50 % oboljelih ima manje od 65 godina, što rezultira povećanjem broja bolovanja, narušavanjem radne sposobnosti i ranijim umirovljenjem (Fletcher MJ et al. 2011). KOPB je velik javnozdravstveni problem koji zbog svojeg kroničnog tijeka i visoke prevalencije među populacijom značajno opterećuje zdravstvene resurse. To se prvenstveno odnosi na česte posjete specijalističkim ambulantama, hospitalizacije zbog akutnih egzacerbacija te potrebe za kroničnom terapijom. Prevalencija KOPB-a je veća kod muškaraca, ali je u stalnom porastu i kod žena. Ova tvrdnja se pojašnjava činjenicom da je pušenje duhanskih proizvoda sve raširenije kod ženskog spola i promjenom demografske strukture stanovništva u vidu starenja i produljenja životnog vijeka.

1.4 PATOGENEZA

U patogenezi nastanka KOPB-a najznačajniji su mehanizmi kronična upala, oksidacijski stres i neravnoteža proteaza i antiproteaza (Pavičić F, Tudorić N 2008). Uslijed izloženosti duhanskom dimu, koji je ključni pokretač patogenetskih mehanizama, dolazi do aktivacije alveolarnih makrofaga koji oslobađaju medijatore upale i pokreću kemotaksiju neutrofila. Među upalnim stanicama prevladavaju CD8+ limfociti T, neutrofili i makrofagi. Upalni čimbenici oslobađaju slobodne kisikove radikale i proteaze čija aktivnost nadilazi djelovanje antiproteaza, pa dolazi do oštećenja mukocilijarnog epitela, edema sluznice, hipersekrecije sluzi i bronhoopstrukcije. Takvo stanje pogoduje kolonizaciji patoloških mikroorganizama u donjim dišnim putevima. Bakterijska kolonizacija dišnih putova u KOPB-u potiče inflamatorne procese koji su odgovorni za oštećenje pluća i ubrzano smanjenje plućne funkcije što je predisponirajući čimbenik za učestale egzacerbacije. Dominantan patološki nalaz u bolesnika s KOPB-om je u dišnim putevima, ali kronična upala zahvaća i plućni parenhim i krvne žile pluća.

1.5 KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije egzacerbacije KOPB-a variraju od blagog pogoršanja produktivnog kašlja i zaduhe, pa sve do respiratorne insuficijencije praćene acidozom i hipoksemijom. Liječnik treba uzeti detaljnu anamnezu počevši s pitanjima o duljini trajanja simptoma, količini i izgledu sputuma (serozan, purulentan, sukrvav), općim simptomima (vrućica, zimica, tresavica), stupnju zaduhe (u mirovanju, tijekom fizičke aktivnosti), bolovima i pritisku u prsima te postojanju komorbiditeta. Od velike je važnosti utvrditi povijest prijašnjih egzacerbacija te zabilježiti koliko su učestale, na koji način su liječene i da li su zahtijevale hospitalizaciju. Pri fizikalnom pregledu u vrijeme egzacerbacije obično je prisutna tahipneja, a često je angažirana i pomoćna respiratorna muskulatura. Može se zamijetiti i paradoksalno gibanje toraksa i abdomena te uvlačenje interkostalnih prostora u inspiriju. Povećava se učestalost kašlja i iskašljavanja (iskašljaj obično postaje gnojan). Tijekom auskultacije, na plućima se čuju bronhitični zvižduci i produženi ekspirij, krupni hropci zbog nagomilanog sekreta, a pacijenti mogu imati i znakove zatajenja desnog srca (tj. kronično plućno srce) sa popratnim perifernim edemima. U slučaju teške hipoksemije nalazimo i cijanozu okrajina ili, u težim slučajevima, cijelog tijela. Srčane aritmije su nerijetko prisutne, a verbalni kontakt i peroralni unos hrane i tekućine je otežan. Mentalni poremećaji također mogu pratiti ovu bolest u obliku depresije, smetenosti ili nesanice. U ekstremnim slučajevima, zbog visoke retencije CO2, nastupa i karbonarkoza i prijeti letalni ishod. Diferencijalno dijagnostički, u obzir treba uzeti stanja sa sličnim simptomima kao što su pneumonije, kongestivno zatajivanje srca, pneumotoraks, pleuralni izljev i embolija pluća (Pavičić F, Tudorić N 2008).

Osim kliničkog pregleda , potrebno je objektivno kvantificirati oksigenaciju kako bi mogli donijeti odluke o daljnjem liječenju (Kelly AM et al. 2001).

1.6 DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza KOPB-a postavlja se na temelju anamneze, fizikalnog nalaza i nalaza spirometrije (Pavićić F, Tudorić N 2008). Anamneza treba obuhvatiti pitanja o postojanju kroničnog kašlja i iskašljavanja, zatim zaduhe pri naporu ili u mirovanju te podatke o sličnim bolestima u obitelji. Ispitivanje plućne funkcije, osobito spirometrija, je kamen temeljac u dijagnostičkoj procjeni bolesnika sa sumnjom na KOPB (Brusasco V, Martinez F 2014). Stoga, spirometrijsko testiranje treba napraviti kod svih pacijenata koji imaju tipične simptome (kašalj, iskašljavanje i zaduha) te anamnestički podatak o izloženosti rizičnim čimbenicima. Spirometrija pokazuje stupanj opstrukcije protoka zraka u malim i velikim dišnim putevima. Ukoliko je omjer forsiranog ekspiracijskog volumen u jednoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta [FEV1 / FVC] manji od 0,7 nakon tri uzastopna mjerenja te bronhodilatacijski test reverzibilnosti opstrukcije negativan (tj.reverzibilnost bronhoopstrukcije manja od 12%), možemo potvrditi dijagnozu KOPB-a.). Uz spirometriju se koriste testovi za procjenu težine bolesti poput CAT upitnika i mMrc skale, a postoje i testovi opterećenja (test 6-minutnog hodanja) i ergospirometrija. Nakon potvrde dijagnoze KOPB-a, bitno je utvrditi etiologiju. Iako se u većini slučajeva radi o dugogodišnjem pušenju cigareta, važno je razmotriti i druge moguće uzroke kao što su astma, izloženost štetnim agensima u zraku, preboljela tuberkuloza ili obiteljska predispozicija. U područjima visoke prevalencije deficita alfa-1 antitripsina (AAT), uputno je pratiti sve bolesnike s KOPB i odrediti razinu AAT u serumu (GOLD 2016). Primarna obrada pacijenta sa sumnjom na egzacerbaciju KOPB-a treba uključivati pulsnu oksimetriju, ABS (arterijski), RTG srca i pluća, KKS, DKS, elektrolite, kreatinin, GUK. RTG srca i pluća se često traži kako bi se dokazalo ili isključilo pneumoniju ili pneumotoraks. Kultivacija sputuma i bojanje po Gramu nisu korisni za identifikaciju bakterijskih infekcija u bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a jer su vrlo često rezultat kontaminacije i/ili kolonizacije. Dodatne pretrage koje će nam pomoći u diferencijalnoj dijagnozi su EKG i selektivni srčani enzimi u serumu kako bi sa sigurnošću isključili ishemiju miokarda. Određivanje D-dimera u krvi znatno pomaže u diferencijalnoj dijagnozi prema plućnoj emboliji, a UZV srca je od višestruke koristi osobito za procjenu funkcije desnog srca i plućne hipertenzije.

1.7 RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

PA pregledna i profilna RTG snimka pluća nije naročito specifična za KOBP ili za fazu egzacerbacije bolesti. Uslijed emfizema, može se uočiti "bačvasta konfiguracija toraksa", pojačana prozračnost plućnog parenhima, prošireni interkostalni prostori, snižen svod oba ošita te izbrisan plućni vaskularni crtež na periferiji pluća. Ponekad su vidljive i konture distalnih bronha i/ili pojačan peribronhalni vaskularni crtež uslijed kronično prisutne upale.
Ovaj se radiološki pregled u pravilu izvodi ako je uzrok egzacerbacije nejasan, a prisutno je pogoršanje klasičnih kliničkih simptoma te zbog utvrđivanja druge patologije koja može interferirati sa simptomima egzacerbacije (npr. pneumonija, pneumotoraks, zatajenje srca, tumori bronha i pluća s opstrukcijom dišnih putova, bolesti pleure i plućnog intersticija).
Patološki nalaz se na RTG-u obično ne vidi dok KOPB ne dosegne teški stupanj. Osjetljivost pretrage je 50% pa samo polovica bolesnika s KOPB-om umjerene težine ima vidljiv nalaz.

Za razliku od kroničnog bronhitisa ili astme, emfizem se lako može dijagnosticirati CT-om visoke rezolucije. Koristi se za određivanje lokacije i vrste emfizema (centroacinarni ili panacinarni) te ima važnu ulogu u procjeni kandidata za kiruršku resekciju bulozno promijenjenih pluća (Lynch DA et al. 2015). (Slika 1)



Slika 1. Strelice pokazuju granice većih i manjih emfizematoznih bula u plućima. Unutar bula je pretežno samo zrak bez plućnog vaskularnog crteža
Izvor: http://thoracicandsleep.com.au/copd/

1.8 KLASIFIKACIJA STUPNJA BOLESTI

Na temelju težine kliničkih simptoma, testova plućne funkcije i stupnja respiracijske insuficijencije KOPB se dijeli na 4 stupnja prema smjernicama GOLD-a :

I (blagi KOPB):

FEV1/FVC < 70%

FEV1 > 80% od predviđenog

Sa ili bez kroničnih simptoma (kašalj, iskašljaj)

II (umjereni KOPB):

FEV1/FVC < 70%

50% <FEV1 < 80% od predviđenog

Sa ili bez kroničnih simptoma

III (teški KOPB):

FEV1/FVC < 70%

30% <FEV1 < 50% od predviđenog

Sa ili bez kroničnih simptoma

IV (vrlo teški KOPB):

FEV1/FVC < 70%

FEV1 < 30% od predviđenog

Sa kroničnom respiratornom insuficijencijom i znakovima kroničnog plućnog srca

Klasifikacija KOPB-a po rezultatima spirometrije pokazala se korisnom u prognozi zdravstvenog stanja bolesnika, a rutinsko učestalo mjerenje omogućuje ranu dijagnozu KOPB-a (Ferrer M et al. 1997). Glavni čimbenik povezan s brzim longitudinalnim padom FEV1 i lošom prognozom je perzistentno pušenje (Siafakas NM et al. 1995).

2. LIJEČENJE AKUTNE EGZACERBACIJE KRONIČNOG OPSTRUKTIVNOG BRONHITISA

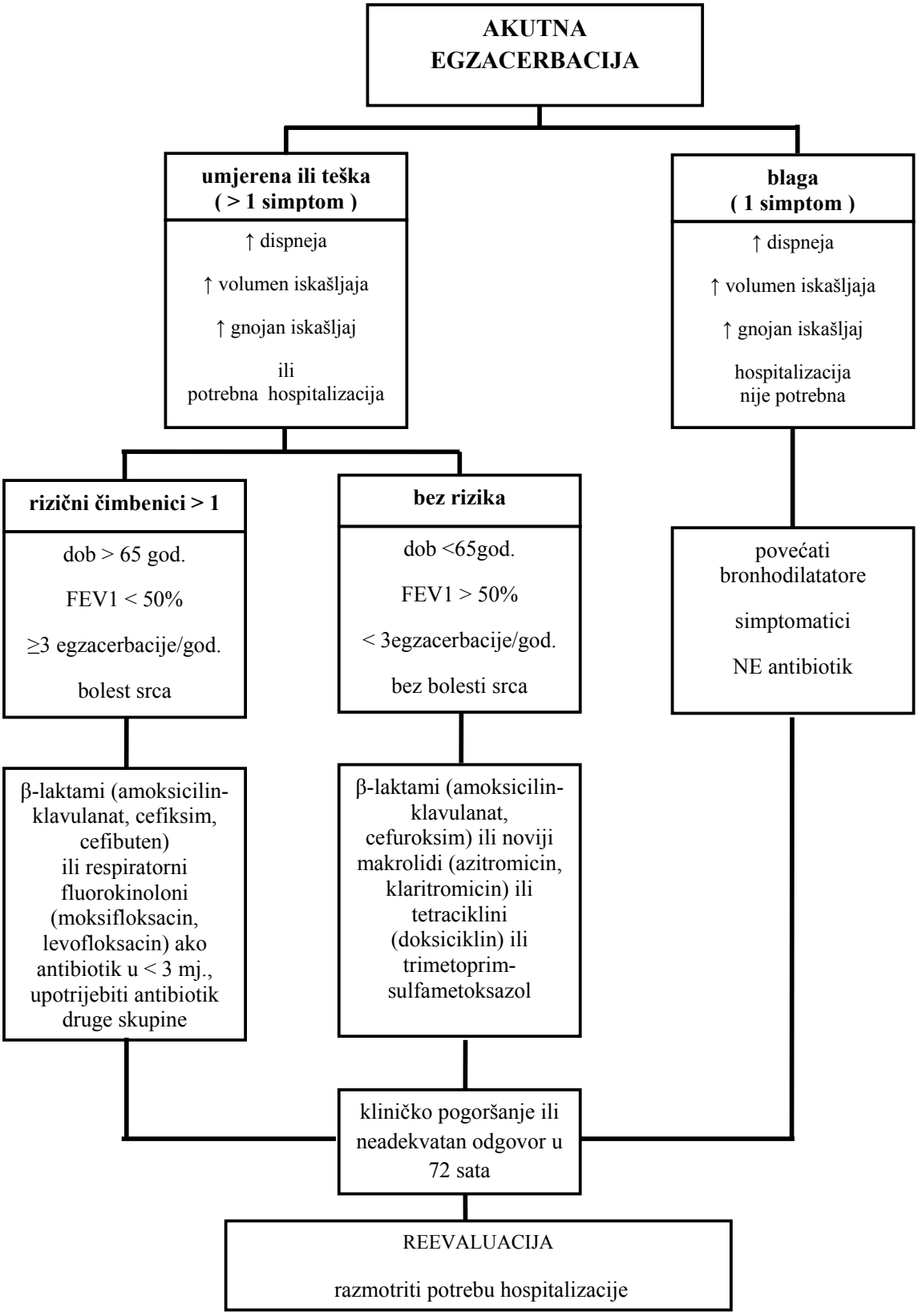
2.1. AMBULANTNO LIJEČENJE

Ambulantno liječenje egzacerbacija KOPB-a podrazumijeva intenziviranje terapije bronhodilatatorima i uključivanje oralnih glukokortikoida u terapiju. Oralni antibiotici se propisuju individulano, sukladno kliničkom nalazu. Inhalacijski kratkodjelujući beta adrenergički agonisti (Short Acting Beta Agonists – SABA) kao npr. salbutamol, su temelj terapije akutne egzacerbacije KOPB zbog brzog početka djelovanja i učinkovite bronhodilatacije (Bach PB et al. 2001). Preporuka je uzimati salbutamol u dozi od 2,5 mg/3 ml FO svakih 1 - 4 h putem komorice za inhaliranje ili nebulizatora. Studije su pokazale da veća doza od 5 mg/3 ml FO nema značajniji utjecaj na poboljšanje kliničkih rezultata kao ni nalaza spirometrije (Nair S et al. 2005). U završnoj fazi kliničkih ispitivanja su i novi inhalacijski bronhodilatatori, indacaterol/glikopironij bromid i glikopironij bromid za bolesnike s umjerenim do teškim stupnjem KOPB-a (Banerji D et al. 2015).

Inhalacijski kratkodjelujući beta adrenergički agonisti se mogu kombinirati s antikolinergicima kratkog djelovanja (npr. ipratropij) (Cydulka RK, Emerman CL 1995). Rezultati studija se razlikuju. U jednim studijama kombinacija sa β2-adrenergikom nema dokazano bolji učinak, (McCrory DC, Brown CD 2002), u drugim su pak studijama rezultati na strani kombinirane terapije. Uobičajena doza ipratropija za akutne egzacerbacije KOPB-a je dvije inhalacije (2x500 mcg) putem inhalatora svakih četiri do šest sati. Oralna sistemska glukokortikoidna terapija značajno ublažava simptome. Prema GOLD-u, preporuka je koristiti prednizon u dozi od 40-60 mg dnevno tijekom pet dana. Trajanje kortikosteroidne terapije nije strogo utvrđeno jer ovisi o težini bolesti, te nije potrebno postepeno smanjivanje doze (ukoliko terapija traje kraće od 3 tjedna) zbog bojazni od adrenalne insuficijencije. Duljina kortikosteroidne terapije također ne korelira sa letalitetom ni frekvencijom recidiva, međutim, čak i kratkotrajna terapija glukokortikoidima može imati negativne učinke (hiperglikemija, krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta, psihijatrijski poremećaji). Kod ambulantnog liječenja egzacerbacija nema točno definiranih preporuka o uvođenju antibiotika u terapiju. Sukladno GOLD smjernicama, antibiotsku terapiju dajemo pacijentima sa srednje teškim ili teškim stupnjem KOPB-a koji imaju najmanje dva od ova tri simptoma : povećanu dispneju, povećan volumen sputuma ili gnojan sputum.

Nećemo primijeniti antibiotik u pacijenata s blagom egzacerbacijom, koja je definirana samo jednim od navedenih simptoma i ne zahtijeva hospitalizaciju.

Ukupna korist od terapije je izraženija kod težih oblika egzacerbacije i nije tako uvjerljiva kao u bolničkih pacijenata. Najčešće izolirane bakterije su Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae i Pseudomonas aeruginosa, stoga je bitno izabrati dogovarajuću terapiju za navedene patogene. Prvu liniju čine peroralni beta-laktami (amoksicilin-klavulanat, cefuroksim), ili makrolidi novije generacije (azitromicin, klaritromicin), ili tetraciklini (doksiciklin), ili trimetoprim-sulfametoksazol. Za umjerene i teške egzacerbacije s prisutnim rizičnim čimbenicima u izvanbolničkim uvjetima primjenjuju se beta-laktami (amoksicilin-klavulanat, cefalosporini 3. generacije - cefiksim, ceftibuten), te respiratorni fluorokinoloni (moksifloksacin, levofloksacin) za bolesnike koji su alergični na prvi izbor ili se terapija prvog izbora pokazala neuspješnom. Suportivna vanbolnička skrb bi trebala uključivati i napore za prestanak pušenja, prehrambenu potporu i dopunsku terapiju kisikom. Algoritam dijagnostike i liječenja ambulantnih bolesnika prikazan je na slici 2.



SLIKA 2. Izvanbolnički postupak zbrinjavanja akutne egzacerbacije KOBP-a

(Izvor : http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID/66357&topicKey=PULM%2F1461&source=outline_link&utdPopup=true)

2.2 BOLNIČKO LIJEČENJE

Prvi korak u liječenju je procjena težine egzacerbacije. Iako se većina egzacerbacija KOPB-a liječi ambulantno, bitno je poznavati GOLD kriterije koji upućuju na potrebu za hospitalizacijom :

- Neadekvatan odgovor na ambulantno liječenje
- Značajno povećanje intenziteta simptoma
- Teški stupanj KOPB-a ([FEV1] ≤50%)
- Pojava novih znakova (cijanoza ili periferni edem)
- Akutna acidoza
- Starija dobi
- Neadekvatna kućna skrb i njega
- Povijest čestih egzacerbacija
- Prisutnost komorbiditeta (pneumonija, srčane aritmije , zatajenje srca, dijabetes melitus)

Ciljevi bolničkog liječenja su ublažavanje opstruktivnih smetnji ventilacije, liječenje infekcije, poboljšanje oksigenacije, neinvazivna ili invazivna ventilacija po potrebi, liječenje komorbidteta te hidracija i prehrana.

2.2.1. BRONHODILATATORI (Inhalacijski kratkodjelujući beta adrenergični agonisti i/ili antikolinergici) su temelj terapije akutne egzacerbacije KOPB, kako ambulantne , tako i bolničke. Primjenjuju se putem nebulizatora ili inhalera s preporukom da se koristi zrak, a ne kisik kao potisak za nebulizator, kako pacijenti s teškim KOPB-om ne bi razvili hiperkapniju uslijed dodatnog kisika (O'Driscoll BR et al. 2008).

2.2.2. OKSIGENOTERAPIJA

Bolesnicima s akutnom egzacerbacijom koji otežano dišu treba izmjeriti plinsku analizu arterijske krvi, pulsnu oksimetriju i acido-bazni status (ABS) radi kvantifikacije hipoksemije i hiperkapnije. U takvih je bolesnika hipoksemija bolji respiratorni podražaj nego hiperkapnija, pa oksigenoterapija može samo pogoršati hiperkapniju jer smanjuje učinak hipoksije na respiratorni centar u mozgu i tako pogoršava hipoventilaciju. U dva randomizirana pokusa saturacija kisikom od 88-92% dala je niže stope smrtnosti u usporedbi s višim vrijednostima saturacije (Austin MA et al. 2010). Oksigenoterapija se primjenjuje putem Venturijeve maske ili nosnog katetera. Venturijeva maska je prikladniji način oksigenoterapije jer omogućava precizno doziranje frakcije udahnutog kisika (Fraction of inspired oxygen - FiO2). Venturijeve maske mogu isporučiti FiO2 od 24, 28, 31, 35 , 40, ili 60 %.

Nosni kateteri mogu isporučiti maksimalan protok od 6 litara u minuti s FiO2 od približno 40 % . Oni su prikladniji i udobniji za pacijenta, osobito za vrijeme obroka.

Dostupne su i maske s jednosmjernom valvulom koje mogu osigurati FiO2 do 90%.

Ukoliko postoji hipoksemija koju nije moguće korigirati s relativno niskim FiO2 (npr. 4 L/ min nosnim kateterom ili 35 % putem maske) treba razmotriti i druge uzroke: moguću plućnu emboliju, sindrom akutnog respiratornog distresa, plućni edem, tešku upalu pluća i zatajenje srca. Iako pacijenti s dugogodišnjim KOPB-om općenito dobro podnose hiperkapniju, previsoka razina pCO2 može dovesti do respiratorne acidoze, poremećaja srčanog ritma i dubokih poremećaja svijesti pa je nužno primijeniti mehaničku ventilaciju. Mehanička ventilacija može biti invazivna (IV) i neinvazivna (NIV). Indikacije za neinvazivnu mehaničku ventilaciju su: teška dispneja sa zamorom dišnih mišića, povećana frekvencija disanja i respiracijska acidoza (pH $\leq$7.35 i [PaCO2] $\geq$45 mmHg ; [$\geq$6 kPa]) (GOLD 2016).

Neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom (Noninvasive positive pressure ventilation-NPPV) primjenjuje se pomoću maske koja čvrsto prianja na lice ili nosne maske, a bolesnik dobiva mješavinu zraka i kisika pod zadanim pritiskom koji održava pozitivni tlak u dišnim putovima. Neinvazivna ventilacija smanjuje potrebu za intubacijom, skraćuje dužinu bolničkog ležanja i smanjuje mortalitet bolesnika s teškom egzacerbacijom. Neusporedivo je ugodnija za bolesnika od intubacije te stoga treba praktički uvijek prethoditi invazivnoj mehaničkoj ventilaciji. Porast pCO2 u arterijskoj krvi na više od 7kPa sa poremećajima svijesti, frekvencija disanja veća od >30/min te progresivni respiratorni zamor su indikacije za endotrahealnu intubaciju.

2.2.3. ANTIBIOTSKA TERAPIJA

Procjenjuje se da je u 70-80% slučajeva za egzacerbaciju odgovorna respiratorna infekcija. (Sapey E, Stockley RA 2006). Stoga, daljnji bolnički dijagnostički postupak uključuje krvne pretrage (KKS, DKS, analizu plinova u arterijskoj krvi, elektrolite, parametre bubrežne i jetrene funkcije), RTG snimku srca i pluća i EKG.

Prema GOLD preporukama iz 2016.g. sputum ne treba rutinski uzimati za bakteriološki pregled. Naime najčešće bakterijske uzročnike egzacerbacije Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, teško je izolirati iz sputuma pa su lažno negativni rezultati vrlo česti.

Iznimno, sputum se može uzeti za bakteriološki pregled kod bolesnika u kojeg postoje jasni klinički i laboratorijski znaci egzacerbacije uslijed bakterijske infekcije, a izostao je pozitivan rezultat liječenja početnom antibiotskom terapijom. Ipak, i tada rezultat izolata treba uzeti s oprezom.

Testovi za distinkciju kolonizacije i novog soja nisu pouzdani (Gump DW et al. 1976). Infekcija novim sojevima H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumonie povezana je sa znatno većim rizikom egzacerbacije (Sethi S et al. 2002). Infekcije atipičnim bakterijama su rjeđe. Chlamydophila pneumoniae se izolira u 3-5% slučajeva, a Mycoplasma pneumoniae još rjeđe (Blasi F et al. 1993). Za razliku od navednih, Pseudomonas se lako izolira iz sputuma prije početka inicijalne antibiotske terapije. Rizični faktori za infekciju Pseudomonasom su hospitalizacija > 2 dana u zadnjih 90 dana, učestalo liječenje antibioticima (> 4x / 1 god.), teški stupanj KOPB-a, Pseudomonas u ranijim egzacerbacijama, Pseudomonas kolonizacija u fazama remisije te imunosuprimirani bolesnik (Garcia-Vidal C et al. 2009). Letalitet kod bolesnika sa Pseudomonas infekcijom je veći nego kod drugih, ne ovisi o dobi i komorbiditetu i doseže i do 60% / 3 godine po otpustu.

Antibiotici za hospitalizirane bolesnike smanjuju letalitet, daljnje potrebe za antibioticima, trajanje mehaničke ventilacije, boravak u bolnici kao i šansu za ponovnom hospitalizacijom (Nouira S et al. 2001). Korist je upitna u nedokazanoj infekciji, no sigurna u dokazanoj infekciji. Teške egzacerbacije koje zahtijevaju hospitalizaciju ili mehaničku ventilaciju (invazivnu ili neinvazivnu), a uz to su prisutna neka od obilježja kao što su visoka životna dob (>65 godina), izrazito snižen FEV1, >3 egzacerbacije na godinu, antibiotsku terapiju dobivaju

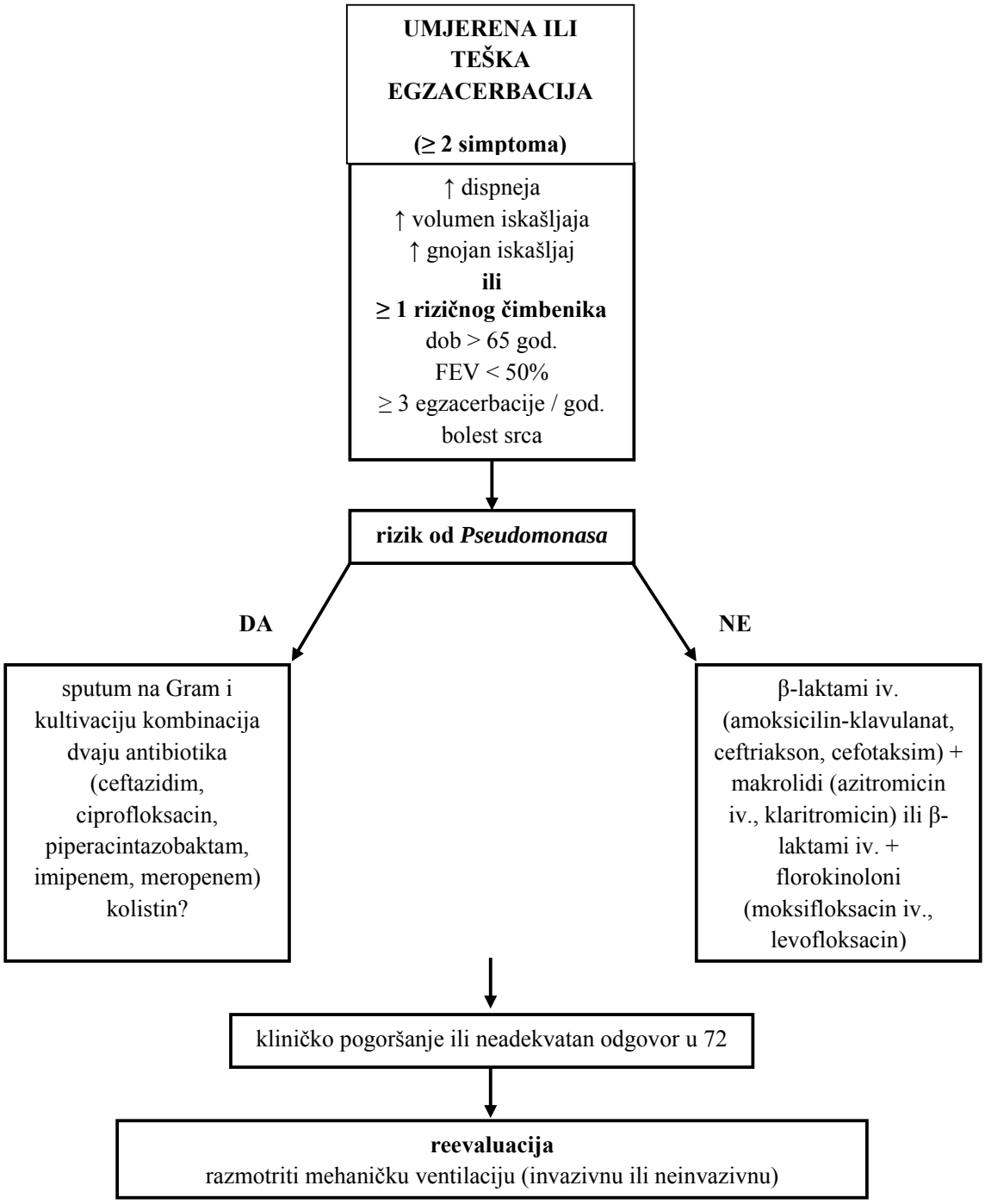
parenteralno: beta-laktami (amoksicilin-klavulanat, ceftriakson, cefotaksim) + makrolidi (azitromicin) ili beta-laktami + kinoloni (moksifloksacin, ciprofloksacin).

Ukoliko postoji rizik od infekcije Pseudomonasom, terapiju treba provoditi s dva antipseudomonasna antibiotika (cefepim, ceftazidim, ciprofloksacin, piperacilin-tazobaktam, imipenem, meropenem), a kolistin samo u dokazanoj infekciji multirezistentnim sojevima P. aeruginosa. Uobičajeno trajanje antibiotske terapije je 7-10 dana (Wilson R et al. 2006).

Cilj terapije je normalizacija upalnih parametara, a korist od produžene terapije nije dokazana. Dapače, dugoročna primjena antibiotika se povezuje s povećanim rizikom od razvoja rezistencije bakterija (Miravitlles M, Anzueto A 2015).

Prokalcitonin i C-reaktivni protein su važni biomarkeri sistemske upale čijom je analizom omogućena racionalnija primjena antibiotika. Razina prokalcitonina raste u prisustvu bakterijskih toksina, a pada u prisustvu virusne infekcije. Za razliku od CRP-a, ne korelira s izgledom sputuma (Soler N et al. 2012).

Prednosti antibiotske profilakse uvijek treba pažljivo odvagnuti u odnosu na nedostatke, vodeći računa prvenstveno o razvoju rezistencije mikroorganizama. Za većinu bolesnika s KOPB-om se ne predlaže primjena antibiotske profilakse. Samo pažljivo odabrani bolesnici, poput onih koji i dalje imaju česte egzacerbacije unatoč optimalnoj terapiji, kandidati su za antibiotsku profilaksu. Studije s moksifloksacinom i azitromicinom pokazuju da su bolesnici imali manje egzacerbacija i dulji period do pojave sljedeće egzacerbacije (Albert RK et al. 2001, Sethi S et al. 2010). Azitromicin se daje u dozi 250 mg na dan ili u nižoj dozi od 250 mg tri puta tjedno kroz cijelu godinu. Azitromicin je, u kombinaciji s kortikosteroidima, najučinkovitiji u prevenciji akutnih egzacerbacija KOPB-a (Han MK et al. 2014). Utvrđeno je da je klinički ekvivalent petodnevnoj terapiji azitromicinom za liječenje akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa moksifloksacin u dozi od 400 mg jedanput na dan tijekom 5 dana. (DeAbate CA et al. 2000). Najčešće nuspojave moksifloksacina su gastrointestinalne smetnje, ali bez infekcije s Clostridium difficile. Kada se propišu profilaktički antibiotici, treba pažljivo pratiti nuspojave. Ako postoji sumnja na bakterijsku egzacerbaciju u bolesnika na antibiotskoj profilaksi preporuča se liječiti antibioticima koji su iz drugih skupina. Smjernice za antibiotsku terapiju u hospitaliziranih bolesnika prikazane su na slici 3.



SLIKA 3.Antibiotska terapija akutne egzacerbacije KOPB-a u hospitaliziranih bolesnika

(Izvor:http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID/53537&topicKey=PULM%2F1461&source=outline_link&utdPopup=true)

2.2.4. KORTIKOSTEROIDNA TERAPIJA

Sistemski kortikosteroidi poboljšavaju protok zraka u dišnim putevima umanjujući upalu, edem sluznice i sekreciju sluzi, ublažavaju simptome, smanjuju rizik od relapsa i duljinu hospitalizacije. Stoga, sistemske kortikosteroide treba dati svim pacijentima u egzacerbaciji KOPB-a koji su potražili hitnu liječničku pomoć (Woods JA et al. 2014).

Oralni glukokortikoidi se brzo apsorbiraju (maksimalna koncentracija u serumu postiže se 1h nakon konzumacije), s potpunom bioraspoloživosti, što ih čini jednako učinkovitim kao intravenozni glukokortikoidi (oralni/intravenski prednizolon (60 mg/dan/ 5 dana) (Jong YP et al. 2007). Ipak, intravenski glukokortikoidi se obično daju pacijentima u teškoj egzacerbaciji, koji nisu u mogućnosti uzimati oralnu terapiju, ili koji imaju oslabljenu apsorpciju zbog smanjene perfuzije crijeva (npr. pacijenti u šoku). Prema GOLD smjernicama se savjetuje prednison 40–60 mg p.o. 1 x dnevno za lakše oblike (GOLD I i II) te metilprednisolon 60–125 mg i.v. 2–4x dnevno za teže oblike (GOLD III i IV). Visoke doze kortikosteroida nisu pokazale superiornost u djelovanju prema niskim dozama, kao ni veći rizik od neželjenih učinaka (Cheng T et al. 2013).

Korištenje inhalacijskih kortikosteroida kod bolesnika s KOPB-om i kroničnim infekcijama bronha može čak i povećati broj bakterija u dišnim putovima i povećati rizik od upale pluća (Miravitlles M, Anzueto A 2015).

Trenutne smjernice preporučuju liječenje akutne egzacerbacije KOPB-a sistemskim kortikosteroidima 7 do 14 dana. Postoji mala vjerojatnost da će kraća terapija sistemskim kortikosteroidima (od oko pet dana) dovesti do lošijih rezultate nego ista terapija s duljim trajanjem (10 do 14 dana) (Walters JA et al. 2014).

Najčešće kombinacije inhalacijskih kortikosteroida (ICS) i dugo-djelujućih beta2 -agonista (LABA) su flutikazon i salmeterol, budezonid i formoterol i nova formulacija, flutikazon u kombinaciji s vilanterolom (Kew KM et al. 2014).
Ne postoji značajna razlika između kombinirane terapije flutikazon propionat i salmeterol i terapije samo salmeterolom u pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a (Ohar JA et al. 2014).

Hospitalizacija pacijenata s egzacerbacijom KOPB-a uključuje i suportivnu skrb koja podrazumijeva izbjegavanje pušenja cigareta, tromboprofilaksu zbog povećanog rizika od duboke venske tromboze i plućne embolije te palijativnu skrb nedugo nakon izlaska iz bolnice. Nutritivna potpora se pokazala učinkovitom u poboljšanju plućne funkcije tijekom egzacerbacije KOPB-a (Saudny-Unterberger H et al. 1997).

U literaturi se također spominju terapijske opcije za koje nema dokaza o djelotvornosti. Tu se ubrajaju mukolitici i tehnike prsne fizioterapije (perkusija i vibracija prsnog koša, posturalna drenaža) koje mogu provocirati bronhokonstrikciju pa stoga nisu indicirane u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a (Bach PB et al. 2001).

2.3 PROGNOZA

Kronična opstruktivna plućna bolest je po svom karakteru progresivna bolest dišnog sustava, što znači da unatoč adekvatnom liječenju, bolest s vremenom smanjuje kvalitetu života. Nakon egzacerbacija oporavak je spor i često nepotpun, a ponavljane egzacerbacije trajno oštećuju plućnu funkciju (Pavićić F, Tudorić N 2008). Egzacerbaciju KOBP-a prati visoka stopa mortaliteta. Već 3 - 9% pacijenata umire u bolnici (Singanayagam A et al. 2013). Faktori koji utječu na smrtnost su starija životna dob, teški stupanj osnovne bolesti, zahtjev za dugotrajnom oksigenoterapijom te prisutnost komorbiditeta (npr. kardiovaskularne bolesti). Potreba za mehaničkom ventilacijom na odjelu intenzivne njege ne utječe na kratkoročni ili dugoročni ishod liječenja (Seneff M. G et al. 1995).

Veliki postotak pacijenata, čak njih 33-43% s nalazom $PaCO2 > 7,0$ kPa je umrlo unutar 6-12 mjeseci po otpustu iz bolnice (Connors AF et al. 1996).

Kod bolesnika sa Pseudomonas infekcijom zabilježen je veći letalitet nego kod drugih te doseže i do 60% do 3 godine po otpustu. Ne ovisi o dobi i komorbiditetu (Almagro P et al. 2012).

2.4 ZAKLJUČAK

Cilj liječenja KOPB-a je održavanje bolesti u stabilnoj fazi i prevencija egzacerbacija.

U fazama egzacerbacije KOPB-a većina bolesnika liječenje provodi ambulantno, a ono uključuje intenziviranje osnovne terapije bronhodilatatorima i uključivanje glukokortikoida u terapiju.

Manji dio bolesnika, obično sa težim stupnjem KOBP-a, zahtijeva hospitalizaciju gdje je moguće provoditi intenzivne mjere liječenja uključujući sistemsku terapiju kortikosteroidima, antibioticima, NPPV i mehaničku ventilaciju.

Rezultati liječenja i prognoza ovise o stupnju bolesti prema GOLD-u, životnoj dobi i komorbiditetima.

Profilaktički se preporuča sezonsko cijepljenje protiv virusa gripe i pneumokoka, izbjegavanje aerozagađenja, liječenje GERB-a te posljednje, ali najvažnije, prestanak pušenja.

Antibiotska profilaksa može se provoditi samo kod odabranih bolesnika koji zbog težine bolesti, čestih egzacerbacija i ozbiljnih komorbiditeta to zahtijevaju.

Adekvatno liječenje također podrazumijeva suradnju pacijenata u terapiji, redovito provođenje spirometrijskih testiranja, kontrolu komorbiditeta kao i praćenje učinkovitosti i nuspojava lijekova.

3. LITERATURA

1. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Criner GJ et al. (2011). Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. N Engl J Med, 365(8), 689-698.

2. Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J et al. (2012). Pseudomonas aeruginosa and Mortality after Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration, 84(1), 36-43.

3. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, et al. (2010). Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ; 341:c5462.

4. Bach PB (2001). Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Summary and Appraisal of Published Evidence. Ann Intern Med, 134(7), 600.

5. Brusasco V, Martinez F (2014). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Compr Physiol, 1-31.

6. Cheng T, Gong Y, Guo Y, Cheng Q, Zhou M, Shi G et al. (2012). Systemic corticosteroid for COPD exacerbations, whether the higher dose is better? A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Respir J, 7(4), 305-318.

7. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ et al. (1996). Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care, 154(4), 959-967.

8. Cyulka RK, Emerman CL(1995). Effects of Combined Treatment With Glycopyrrolate and Albuterol in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Emerg Med, 25(4), 470-473.

9. Deabate C, Mathew C, Warner J, Heyd A, Church D (2000). The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med, 94(11), 1029-1037.

10. Ferrer M (1997). Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stage and Health-Related Quality of Life. Ann Intern Med, 127(12), 1072.

11. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J, Buist SA, Jenkins C, Hutton J et al. (2011). COPD uncovered: An international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. BMC Public Health, 11(1), 612.

12. Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodriguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L et al. (2009). Pseudomonas aeruginosa in patients hospitalised for COPD exacerbation: A prospective study. Eur Respir J, 34(5), 1072-1078.

13. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). 8th General Meeting. [Internet] Pristupljeno : (03.05.2016) Dostupno na : http://www.who.int/gard/publications/GARDGMreport2013.pdf

14. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. (Internet) (Pristupljeno : 13.05.2016) Dostupno na : http://www.goldcopd.org

15. Greenberg SB, Allen M, Wilson J, Atmar RL (2000). Respiratory Viral Infections in Adults With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med, 162(1), 167-173.

16. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, et al. (1976). Role of infection in chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1976; 113:465.

17. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD et al. (2014). Predictors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation Reduction in Response to Daily Azithromycin Therapy. Am J Respir Crit Care Med, 189(12), 1503-1508.

18. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R et al. (2010). Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med, 363(12), 1128-1138.

19. Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, Berg JW (2007). Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. Chest, 132(6), 1741-1747.

20. Kelly A, Mcalpine R, Kyle E (2001). How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? Respir Med, 95(5), 336-340.

21. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E (1999). Predictive Factors of Hospitalization for Acute Exacerbation in a Series of 64 Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med, 159(1), 158-164.

22. Kew KM, Seniukovich A (2014). Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 10;3:CD010115.

23. Kim J, Lee J, Kim Y, Kim K, Oh Y, Yoo K et al. (2013). Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: A national cross-sectional cohort study. BMC Pulm Med, 13(1), 51.

24. Lynch DA, Austin JH, Hogg J, Grenier PA, Kauczor H, Bankier AA et al. (2015). CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. Radiology, 277(1), 192-205.

25. Mccrory DC, Brown CD (2003). Anticholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. CD003900.

26. Miravitlles M, Anzueto A (2015). Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? Pulm Pharmacol Ther, 32, 119-123.

27. Nair S, Thomas E, Pearson SB, Henry MT (2005). A Randomized Controlled Trial To Assess the Optimal Dose and Effect of Nebulized Albuterol in Acute Exacerbations of COPD. Chest, 128(1), 48-54.

28. NIH NHLIB Chartbook 2012. [Internet] Pristupljeno : 13.05.2016, Dostupno na : https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook_508.pdf

29. Nseir S, Cavestri B, Pompeo CD, Diarra M, Brisson H, Lemyze M et al. (2008). Factors Predicting Bacterial Involvement in Severe Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration, 76(3), 253-260.

30. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F (2001). Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: A randomised placebo-controlled trial. Lancet, 358(9298), 2020-2025.

31. O'driscoll BR, Howard LS, Davison AG (2008). BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. Thorax, 63, Vi1-Vi68.

32. Ohar JA, Crater G, Emmett A, Ferro TJ, Morris AN, Raphiou I et al. (2014). Fluticasone propionate/salmeterol 250/50 μg versus salmeterol 50 μg after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Respir Res, 15:105.

33. Pavičić F, Tudorić N (2008.) Kronična opstruktivna plućna bolest. Vrhovec B. i suradnici. Interna Medicina, Zagreb, Naklada Ljevak str. 662.-666.

34. Rohde G (2003). Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: A case-control study. Thorax, 58(1), 37-42.

35. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G et al. (2005). Microbiologic Determinants of Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Intern Med, 165(8), 891.

36. Sapey E (2006). COPD exacerbations 2: Aetiology. Thorax, 61(3), 250-258.

37. Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K (1997). Impact of Nutritional Support on Functional Status During an Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med, 156(3), 794-799.

38. Seneff MG (1995). Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J.A.M.A., 274(23), 1852-1857.

39. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF (2002). New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med, 347(7), 465-471.

40. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravitlles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. (2010). Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. Respir Res, 11(1), 88.

41. Sethi S, Murphy TF (2004). Acute exacerbations of chronic bronchitis: New developments concerning microbiology and pathophysiology- impact on approaches to risk stratification and therapy. Infect Dis Clin North Am, 18(4), 861-882.

42. Siafakas N, Vermeire P, Pride N, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al.(1995). Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J, 8(8), 1398-1420.

43. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD (2013). Predictors of Mortality in Hospitalized Adults with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Am Thorac Soc, 10(2), 81-89.

44. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A (2012). Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. Eur Respir J, 40(6), 1344-1353.

45. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL (2000). Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. Chest, 117(6), 1638-1645.

46. Stoller JK. Management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. UpToDate [Internet]. 2016 Mar 17 (Pristupljeno: 21.05.2016) ; Dostupno na: http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID/66357&topicKey=PULM%2F1461&source=outline_link&utdPopup=true) ; http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID/53537&topicKey=PULM%2F1461&source=outline_link&utdPopup=true)

47. Thoracic and Sleep Group Queensland. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) 2015 [Slika s interneta] (Pristupljeno: 21.05.2016) Dostupno na : http://thoracicandsleep.com.au/copd/

48. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R (2014). Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev.10;12:CD006897

49. Wilson R(2006). Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. Thorax, 61(4), 337-342.

50. World Health Organization: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. [Internet] Pristupljeno:13.5.2016. Dostupno na : http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/

51. Woods JA, Wheeler J, Finch C, Pinner N (2014). Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis., 3;9:421-30.

4. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Željku Vučičeviću na dostupnosti, uloženom vremenu i stručnoj pomoći pri nastajanju ovog rada. Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji i Siponji koji su mi bili podrška tijekom cijelog studija.

5. ŽIVOTOPIS

Ana Gubo student je šeste godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Rođena je 17. srpnja 1991. u Banja Luci, BIH. Djetinjstvo i osnovnu školu provodi u Osijeku. Maturirala je 2010. u Prirodoslovno-matematičkoj gimnaziji, te iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao redovna studentica. Paralelno s osnovnoškolskim i gimnazijskim obrazovanjem bavi se folklorom kao aktivni član KUD-a „ Biseri Slavonije “. Svoju ljubav prema narodnoj baštini i tradiciji nastavlja i u Zagrebu, gdje se priključuje članicama plesno-vokalnog ansambla „ Ethnotine“.