

# Liječenje stabilne kronične opstruktivne plućne bolesti

---

Jurković, Marija

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:152963>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Jurković**

**Liječenje stabilne kronične  
opstruktivne plućne bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Marka Jakopovića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

1. KOPB- kronična opstruktivna plućna bolest
2. FEV<sub>1</sub>- forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi, od eng. *forced expiratory volume in first second*
3. FVC- forsirani vitalni kapacitet pluća, od eng. *forced vital capacity*
4. VC- vitalni kapacitet, od eng. *vital capacity*
5. GOLD- Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća, od eng. *Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease*
6. CAT- eng. *COPD Assessment Test*
7. CCQ- eng. *Clinical COPD Questionnaire*
8. mMRC- eng. *Modified Medical Research Council Dyspnea scale*
9. SAMA- antikolinergik kratkog djelovanja, od eng. *short-acting muscarinic antagonist*
10. SABA-  $\beta_2$ -agonist kratkog djelovanja, od eng. *short-acting  $\beta_2$ -agonist*
11. LAMA- antikolinergik dugog djelovanja, od eng. *long-acting muscarinic antagonist*
12. LABA-  $\beta_2$ -agonist dugog djelovanja, od eng. *long-acting  $\beta_2$ -agonist*
13. ICS- inhalacijski kortikosteroidi, od eng. *inhaled corticosteroids*
14. OCS- oralni kortikosteroidi, od eng. *oral corticosteroids*
15. PDE-4- fosfodiesteraza-4, od eng. *phosphodiesterase-4*
16. PaO<sub>2</sub>- parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi
17. PaCO<sub>2</sub>- parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi
18. SEPAR- Španjolsko društvo pulmologije i torakalne kirurgije, od španj. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*
19. GesEPOC- španjolske smjernice za KOPB, od španj. *Guía Española de la EPOC*
20. ACOS- astma-KOPB sindrom preklapanja, od eng. *asthma-COPD overlap syndrome*
21. BODE- indeks za procjenu težine i rizika smrti od KOPB-a

## SADRŽAJ

### POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 1. SAŽETAK.....                                                 |    |
| 1. SUMMARY .....                                                |    |
| 2. UVOD .....                                                   | 1  |
| 2.1. Definicija kronične opstruktivne plućne bolesti .....      | 1  |
| 2.2. Epidemiologija.....                                        | 1  |
| 2.3. Etiologija i patofiziologija .....                         | 2  |
| 3. KLINIČKA SLIKA.....                                          | 4  |
| 3.1. Stabilna kronična opstruktivna plućna bolest.....          | 4  |
| 3.2. Egzacerbacije bolesti .....                                | 4  |
| 3.3. Komorbiditeti.....                                         | 5  |
| 4. DIJAGNOZA .....                                              | 6  |
| 5. KRITERIJI ZA PROCJENU TEŽINE BOLESTI .....                   | 8  |
| 6. LIJEČENJE STABILNE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI..... | 10 |
| 6.1. Farmakološko liječenje.....                                | 10 |
| 6.1.1. Bronhodilatatori .....                                   | 11 |
| 6.1.2. Kortikosteroidi .....                                    | 13 |
| 6.1.3. Inhibitori fosfodiesteraze .....                         | 14 |
| 6.1.4. Oksigenoterapija .....                                   | 14 |
| 6.1.5. Drugi lijekovi .....                                     | 15 |
| 6.2. Nefarmakološko liječenje .....                             | 15 |
| 6.2.1. Prestanak pušenja.....                                   | 15 |
| 6.2.2. Rehabilitacija pluća.....                                | 16 |
| 6.2.3. Kirurško liječenje.....                                  | 17 |
| 6.3. Liječenje usmjereno fenotipovima KOPB-a.....               | 18 |
| 6.3.1. Fenotipovi KOPB-a.....                                   | 18 |
| 6.3.2. Liječenje stabilne KOPB prema fenotipovima .....         | 20 |
| 7. PREVENCIJA .....                                             | 22 |
| 8. PROGNOZA .....                                               | 22 |
| 9. ZAHVALA.....                                                 | 23 |
| 10. LITERATURA.....                                             | 24 |
| 11. ŽIVOTOPIS .....                                             | 27 |

## **1. SAŽETAK**

### **Liječenje stabilne kronične opstruktivne plućne bolesti**

**Marija Jurković**

Kronična opstruktivna plućna bolest ili KOPB je naziv za skupinu plućnih bolesti, najčešće emfizem i kronični bronhitis. To je jedna od najčešćih bolesti dišnog sustava. Pogađa 6 % svjetske populacije, gotovo podjednako muškarce i žene, a prevalencija raste s dobi. Isto tako, ona je treći vodeći uzrok smrti u svijetu.

Glavni uzrok KOPB-a je dugotrajno izlaganje iritirajućim plinovima, najčešće prisutnim u duhanskom dimu. Niz drugih čimbenika, kao što su zagađenje zraka, genetika ili prašina, kemikalije i pare na radnom mjestu, također mogu pridonijeti razvoju KOPB-a.

KOPB se polako razvija. Simptomi se obično javljaju u osoba starijih od 40 godina, iako se u većine ljudi ne dijagnosticira sve dok ne dođu u 50-te. Simptomi uključuju kratkoću daha, uporni kašalj sa stvaranjem ispljuvka, otežano disanje i česte respiracijske infekcije, prvenstveno zbog opstrukcije dišnih putova što je posljedica upale i ožiljkavanja u njima. Naglo pogoršanje simptoma ili akutna egzacerbacija, obično pokrenuta infekcijom ili zagađivačima iz okoliša, je stanje povezano s pogoršanjem otežanog disanja, povećanim stvaranjem ispljuvka odnosno pogoršanjem kašlja. Posljedično, to može dovesti do insuficijentne ventilacije i uzrokovati promjene koje mogu dovesti do pojave plućnog srca.

KOPB se dijagnosticira na temelju anamneze, kliničkog pregleda i spirometrije koja je zlatni standard u dijagnostičkom postupku.

Terapija uključuje odvikavanje od pušenja, cijepljenje, respiracijsku rehabilitaciju i lijekove, najčešće inhalacijske bronhodilatatore i steroide. Neki bolesnici zahtijevaju dugotrajno liječenje kisikom i transplantaciju pluća. Iako ova terapija neće izliječiti bolesnika, može odgoditi napredovanje KOPB-a.

**Ključne riječi:** KOPB, opstrukcija dišnih putova, pušenje, spirometrija, bronhodilatatori

## **1. SUMMARY**

### **Treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease**

**Marija Jurković**

Chronic obstructive pulmonary disease or COPD is a name for a collection of lung diseases, most commonly emphysema and chronic bronchitis. This is one of the most common diseases of the respiratory system. It affects 6 % of the global population, almost equally men and women, and the prevalence increases with age. It is also the third leading cause of death throughout the world.

The main cause of COPD is long-term exposure to irritating gases, most often from tobacco smoke. A number of other factors, such as air pollution, genetics or workplace dusts, chemicals and fumes, may also contribute to COPD.

COPD develops slowly. Symptoms typically occur in people over the age of 40, although most people are not diagnosed until they are in their 50s. Symptoms include shortness of breath, persistent cough with sputum production, wheezing and frequent respiratory infections, primarily due to airflow obstruction, which is a result of inflammation and scarring within them. A sudden worsening of symptoms or acute exacerbation, commonly triggered by infection or environmental pollutants, is condition associated with increased shortness of breath, increased sputum production, or an increase in cough. Consequently, this can lead to insufficient ventilation and cause the changes which may result with cor pulmonale.

COPD is diagnosed by history, clinical examination and spirometry, which is the gold standard in diagnostic procedure.

The treatment involves quitting smoking, vaccinations, respiratory rehabilitation and medications, most often inhaled bronchodilators and steroids. Some patients require long-term oxygen therapy and lung transplantation. Although this treatment will not cure the patients, it may delay the progression of COPD.

**Keywords:** COPD, airway obstruction, smoking, spirometry, bronchodilators

## **2. UVOD**

### **2.1. Definicija kronične opstruktivne plućne bolesti**

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je progresivna bolest dišnog sustava karakterizirana dvama entitetima: kroničnim opstruktivnim bronhitisom te emfizemom pluća. Obilježena je djelomično reverzibilnom ili ireverzibilnom opstrukcijom dišnih putova s ograničenim protokom zraka kroz dišne putove što je izazvano upalnim odgovorom. Kao pokretač oksidativnog stresa i upalnog odgovora najčešće se navodi duhanski dim te se stoga bolest u najvećoj mjeri javlja u dugogodišnjih pušača, iako ni nepušači nisu pošteđeni. Bolest se razvija i napreduje godinama, a prvi simptomi javljaju se iza četrdesete godine života (1). Početno se prezentira produktivnim kašljem i dispnejom, a napredovanjem poprima kliničku sliku ovisno o tome koji je entitet bolesti razvijeniji. Iako u većine oboljelih nalazimo simptome i znakove i kroničnog bronhitisa i emfizema, u nekih će klinička slika više govoriti u prilog jednog odnosno drugog entiteta. Kronični opstruktivni bronhitis, zvan i sindrom kronične mukozne hipersekrecije, definiran je kao kronična upala dišnih putova koja uzrokuje pojačanu sekreciju sluzi što se očituje produktivnim kašljem u trajanju minimalno 3 mjeseca u godini, 2 uzastopne godine, kojem je isključena svaka druga etiologija. S druge strane, emfizem je trajno razaranje plućnog parenhima, točnije alveolarnih pregrada s posljedičnim proširenjem zračnih prostora distalno od terminalnih bronhiola. Simptomi se javljaju podmuklo, polagano i postepeno pa se KOPB dijagnosticira u većini slučajeva u poodmaklom stadiju s izgubljenom znatnom količinom plućne funkcije. KOPB zbog svojeg progresivnog karaktera znatno smanjuje kakvoću života i jedan je od vodećih uzroka smrti (2). Usto, trajanjem bolesti KOPB može dovesti do razvoja ekstrapulmonalnih učinaka koji pridonose težini KOPB-a kod pojedinih bolesnika. Stoga je od velike važnosti djelovati preventivno, posebno naglašavajući značaj prestanka pušenja kao najefikasnije mjere zaustavljanja napredovanja oštećenja plućne funkcije.

### **2.2. Epidemiologija**

KOPB je jedan od vodećih uzroka pobola i smrti u svijetu (2). Prevalencija KOPB-a različita je diljem svijeta što ovisi o učestalosti konzumacije duhanskih proizvoda, razini onečišćenosti zraka te razvijenosti pojedine zemlje. U većini razvijenih zemalja oko 6 % stanovnika zna da

boluje od KOPB-a. U Hrvatskoj se procjenjuje da je prevalencija KOPB-a 10 do 15 % u odrasloj populaciji (3), osobito u gradskim uvjetima života gdje je veće zagađenje okoliša. Učestalost je nešto viša u muškaraca, iako se udio oboljelih žena povećava s porastom broja žena koje puše. Iako je KOPB čest uzrok smrti, najčešće se ne navodi kao prva dijagnoza uzroka smrti. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2012. godine, KOPB je u Hrvatskoj bio na petom mjestu rang ljestvice vodećih uzroka smrti, a procjenjuje se kako će do 2020. godine biti treći vodeći uzrok smrti na globalnoj razini (3,4). Ovakva predviđanja potkrijepljena su, osim porastom pušenja duhanskih proizvoda, starenjem stanovništva te duljim očekivanim trajanjem života (3).

### **2.3. Etiologija i patofiziologija**

U nastanku KOPB-a navode se brojni etiološki čimbenici, od duhanskog dima ili dima od izgaranja bioloških goriva koji potječe od kuhanja ili grijanja, posebno u nerazvijenim zemljama, preko profesionalne izloženosti organskoj i neorganskoj prašini, kemijske izloženosti raznim materijalima, do preboljene plućne tuberkuloze i čestih infekcija donjih dišnih putova u djetinjstvu, kronične astme, lošeg socijalno-ekonomskog statusa, niskog obrazovnog dostignuća i loše prehrane (5).

Pušenje je trenutno glavni uzročnik KOPB-a (6). Pušenje 40 i više kutija cigareta godišnje je osobito prediktivan čimbenik za razvoj bolesti (7). Pušenje cigareta kvantificira se pojmom „broj kutija cigareta godišnje“ (eng. *pack years*). *Pack years* računamo kao omjer: umnožak broja cigareta popušenih u jednom danu i broj godina pušenja/ 20. Ako je konačan rezultat veći od 15, tada postoji visok rizik za razvoj plućne bolesti (KOPB-a, astme), a vrijednost veća od 30 i za razvoj karcinoma pluća (8).

S druge strane, bolest se može javiti i u pasivnih pušača. Pojedinci koji su konstantno izloženi pasivnom pušenju (više od 40 sati tjedno) u periodu dužem od 5 godina, imaju 48 % veću vjerojatnost oboljeti od KOPB-a u odnosu na neeksponirane pojedince (9). Međutim, samo 15 do 20 % teških, aktivnih pušača razvit će KOPB (7). To znači da su, osim okolišnih čimbenika, važni i genetski čimbenici. Jedan od dobro poznatih čimbenika rizika je manjak  $\alpha_1$ -antitripsina. Ipak, budući da je to nasljedno stanje vrlo rijetko, samo mali dio slučajeva nastaje kao njegova posljedica. Manjak  $\alpha_1$ -antitripsina uzrokuje emfizem u nepušača, a u pušača utječe na sklonost bolesti.

U genetski osjetljivoj populaciji, izloženost inhalacijskim čimbenicima izaziva pokretanje neprimjerenog upalnog odgovora u bronhima i alveolama te vodi u nastanak kroničnog bronhitisa i bronhiolitisa. Upalni proces, potpomognut aktivnošću proteaza oslobođenih iz aktiviranih neutrofila, alveolarnih makrofaga i CD8+ limfocita, uz smanjenje antiproteazne aktivnosti, primjerice  $\alpha_1$ -antitripsina ili inhibitora leukoproteinaze iz bronhalnog epitela, dovodi do razgradnje tkiva i posljedičnog razvoja emfizema (10). Aktivacijom upalnih stanica nakupljaju se slobodni radikali koji inhibiraju antiproteaze te uzrokuju bronhokonstrikciju, edem sluznice i hipersekreciju sluzi. Neutrofili induciraju oksidativno oštećenje, koje (uz pušenje i bronhoopstrukciju kojom se smanjuje odstranjenje sluzavog sadržaja iz donjih dišnih putova) pospješuje nastanak infekcije. Infekcija pojačava upalni odgovor te ubrzava napredovanje bolesti (7).

Funkcionalna posljedica ovih događaja je smanjenje protoka zraka. Budući da je protok zraka određen i djelovanjem otpora, smanjenje protoka u KOPB-u možemo promatrati kroz komponentu povećanja otpora uslijed opstrukcije dišnih putova. Povećanje otpora povećava rad i napor pri disanju, a to može dovesti do hipoventilacije s hipoksijom i hiperkapnijom (iako je hipoksija također i posljedica poremećenog ventilacijsko- perfuzijskog odnosa). Pacijenti s uznapredovalom bolešću imaju kroničnu hipoksemiju koja povećava tonus pulmonalnih krvnih žila, a takvo difuzno stanje uzrokuje plućnu hipertenziju i *cor pulmonale* (11).

### **3. KLINIČKA SLIKA**

#### **3.1. Stabilna kronična opstruktivna plućna bolest**

KOPB se razvija i napreduje godinama. U prvi mah mnogi ljudi čak ni ne znaju da imaju KOPB. Bolesnici koji puše u srednjoj i starijoj dobi razvijaju kašalj koji se u početku javlja samo ujutro, praćen obilnim iskašljavanjem, tzv. „pušački kašalj“. S vremenom, kako bolest napreduje, kašalj se javlja tijekom cijelog dana, a zatim i noći. Iskašljavanje je u početku gotovo neprimjetno jer se javlja samo ujutro. Iskašljaj je sluzav, a postaje gnojan tijekom pogoršanja ili egzacerbacije bolesti. Dispneja je u početku prisutna tek pri većem naporu, a također se pojačava kod egzacerbacije (12). S vremenom je sve izraženija, a konačno se pojavljuje kad bolesnik dođe u kasne 50-te godine. Simptomi obično brzo napreduju u osoba koje nastave s pušenjem (7).

Simptomi emfizema se obično javljaju prije 50-te godine života. Oboljeli stalno otežano dišu, slabo kašlju i gotovo ništa ne iskašljavaju. U kasnijim fazama mogu se vidjeti teška zaduha, kašljanje i iskašljavanje velike količine sluzi, hripanje te stalne infekcije (7,12).

Znakovi uznapredovale bolesti su disanje kroz skupljene (napućene) usne, korištenje pomoćne dišne muskulature s paradoksalnim uvlačenjem donjih interkostalnih prostora (*Hooverov znak*) i cijanoza. Odmakla bolest karakterizirana je i jutarnjim glavoboljama i znakovima noćne hipoksemije ili hiperkapnije (7).

U većine pacijenata prisutni su simptomi oba entiteta, kroničnog bronhitisa i emfizema. Usto, nalazimo i dodatne simptome poput debljanja (zbog ograničenja aktivnosti) ili gubitka tjelesne mase (vjerojatno zbog dispneje tijekom jela) i depresije. Gubitak težine općenito odražava napredniji stadij bolesti i povezan je s lošijim prognozama (7,12).

#### **3.2. Egzacerbacije bolesti**

Egzacerbacija ili pogoršanje bolesti je stanje u kojem dolazi do pogoršanja simptoma bolesti koji postaju jače izraženi nego inače. Obično traje nekoliko dana, ali može trajati i nekoliko tjedana. Specifičan uzrok je gotovo nemoguće utvrditi, premda su pogoršanja gotovo uvijek vezana uz virusnu infekciju ili akutni bakterijski bronhitis. Kako KOPB napreduje, tako akutne egzacerbacije postaju učestalije (prosječno oko 3 epizode godišnje).

Simptomi u pogoršanju su promjena u boji i količini iskašljaja, pojačano stvaranje sekreta uz otežano iskašljavanje, kašalj je teži i češći nego inače, disanje otežano prilikom napora ili u mirovanju, javljaju se „sviranje“ i „zvižduci“ u prsima te simptomi prehlade– pojačana sekrecija iz nosa, grlobolja, zimica, vrućica, opća slabost i malaksalost. Egzacerbacija KOPB-a najčešće se liječi primjenom antibiotika i/ili primjenom oralnih kortikosteroida, a ponekad stanje bolesnika zahtijeva i bolničko liječenje (13).

Bitno je poduzeti i mjere prevencije koje obuhvaćaju cijepljenje protiv virusa gripe i pneumokoka. Profilaktička primjena antibiotika je kontroverzna, premda studije s moksifloksacinom i azitromicinom pokazuju da su bolesnici s KOPB-om imali manje egzacerbacija i dulji period do pojave sljedeće egzacerbacije (14,15). Korisnost profilakse treba odvagati prema mogućoj pojavi rezistencije.

### **3.3. Komorbiditeti**

KOPB nije samo morfološko i funkcionalno oštećenje pluća, već kronična upala koja ima utjecaj na stanje čitavog organizma i opće stanje bolesnika. Stoga promjene ne nalazimo samo u dišnom sustavu, nego uz KOPB osobe često boluju i od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma, dijabetesa, raka pluća, slabosti mišićnog sustava, osteoporoze, malnutricije i gubitka tjelesne mase, anksioznosti i depresije, plućnih infekcija, anemije, a nerijetko i gastroezofagealne refluksne bolesti i plućne embolije (16). Neki od komorbiditeta mogu biti povezani s KOPB-om, bilo zbog zajedničkog čimbenika rizika ili zato što jedna bolest utječe na pojavu druge bolesti, dok neki mogu postojati i neovisno o KOPB-u. Kardiovaskularna bolest je najčešći i vjerojatno najvažniji komorbiditet u bolesnika s KOPB-om. Postojanje KOPB-a i respiracijskih infekcija mogu voditi u začarani krug pri čemu infekcije uzrokuju pojavu egzacerbacije i smanjenja plućne funkcije, a smanjena plućna funkcija je rizik za nastanak nove plućne infekcije.

Komorbiditeti su vrlo česti u KOPB-u i znatno utječu na prognozu bolesti. Dugotrajni i progresivni tijek bolesti, uz značajan utjecaj komorbiditeta, uzrok su smanjenoj kakvoći života tih bolesnika, a upravo su komorbiditeti glavni uzrok smrti većine bolesnika s KOPB-om, a ne osnovna bolest (17).

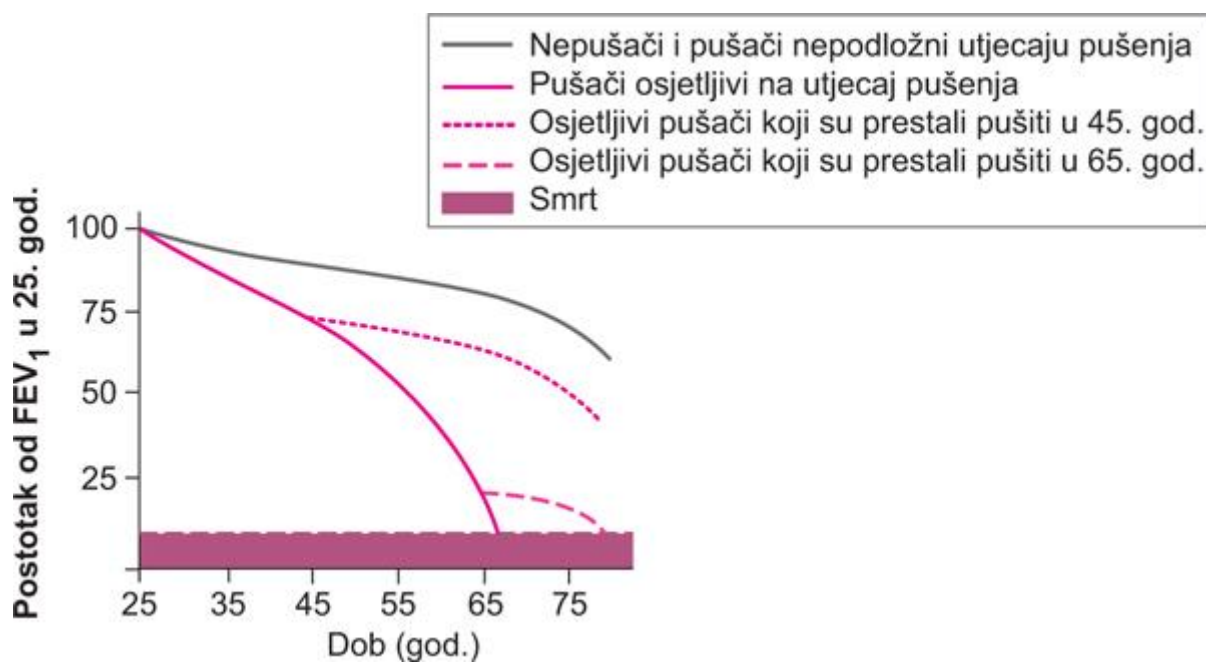
#### 4. DIJAGNOZA

Dijagnoza KOPB-a postavlja se na temelju anamneze, fizikalnog nalaza i nalaza testova plućne funkcije. U anamnezi je važno obratiti pažnju na dob bolesnika, naviku pušenja, obiteljsku anamnezu KOPB-a, podatak o dišnim infekcijama, napredovanju tegoba, napose kroničnog kašlja i iskašljavanja te zaduhe pri naporu ili u mirovanju, a važno je ispitati i broj prethodnih hospitalizacija zbog dišnih tegoba te postojanje komorbiditeta (12).

U fizikalnom pregledu može se utvrditi čujno piskanje, osobito u ekspiriju, a kod razvijene hiperinflacije i slabiji šum disanja te hipersonornost, obično difuzno nad cijelim plućima. Može se čuti više zvučnih fenomena, kao što su mnoštvo glasnih bronhalnih šumova koji nastaju zbog obilnog sekreta u dišnim putovima. Prisutna je i smanjena pokretljivost prsnog koša te gubitak tjelesne mase. U kasnijoj fazi bolesti, oboljeli mogu imati cijanotične okrajine zbog niske razine kisika u arterijskoj krvi i nakupljanja ugljičnog dioksida. Edem nogu ili trbušna bol mogu se pojaviti kao posljedica plućnog srca i desnostranog zatajenja srca (12).

Zlatni standard za dijagnozu i praćenje KOPB-a je spirometrija (19). Radi rane dijagnoze, po mogućnosti u reverzibilnoj fazi bolesti, spirometriju treba učiniti u svih pacijenata s kroničnim kašljem i iskašljavanjem te podatkom o pušenju, čak i ako nemaju tegoba. Dijagnostički parametri koji se prate su  $FEV_1$  (forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi; volumen zraka izdahnut najvećom brzinom u prvoj sekundi nakon punog udaha), FVC (forsirani vitalni kapacitet; ukupni volumen izdahnutog zraka maksimalnom snagom), VC (vitalni kapacitet; maksimalna količina zraka koju čovjek može izdahnuti nakon prethodnoga maksimalnoga udisaja) i krivulje protok–volumen (istodoban spirometrijski zapis protoka zraka i volumena pri forsiranoj maksimalnoj ekspiraciji i inspiraciji) (7).  $FEV_1$  se smanjuje sa starenjem, ali je taj pad strmiji u pušača koji su osjetljivi na učinak duhanskog dima i zato je u njih veća vjerojatnost razvoja KOPB. Prestanak pušenja usporava brzinu kojom  $FEV_1$  pada, odgađajući tako invalidnost i smrt (Slika 1).

Nalaz spirometrije pokazuje koliki je stupanj opstrukcije, a pokazatelji opstrukcije su  $VC > FVC$ ,  $FEV_1 < 80 \%$ ,  $FEV_1/FVC$  (*Tiffeneau-Pinelli index*)  $< 0.70$ .  $FEV_1/FVC < 0.70$  i nakon tri uzastopna mjerenja, koji se ne mijenja ni nakon korištenja bronhodilatatora, potvrđuje dijagnozu KOPB-a (8).



**Slika 1:** Utjecaj pušenja na pad FEV<sub>1</sub>

*Podaci iz Fletcher C, Peto R: Prirodni razvoj kronične bronhoopstrukcije. British Medical Journal 1:1645–1648, 1977.*

Preuzeto s [http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/images/msd-prirucnik/sl49\\_1.jpg](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/images/msd-prirucnik/sl49_1.jpg) 20.5.2016.

(35)

Na temelju rezultata spirometrije i stupnja bronhoopstrukcije (FEV<sub>1</sub>), prema smjernicama Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (16), bolesnike se može svrstati u jednu od četiri grupe: GOLD I, GOLD II, GOLD III, GOLD IV (Tablica 1).

**Tablica 1:** Procjena stupnja bronhoopstrukcije prema GOLD 2016.

| STUPANJ                              | Postbronhodilatacijski FEV <sub>1</sub>      |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 0.70</b> |                                              |
| <b>GOLD 1- blaga</b>                 | FEV <sub>1</sub> ≥ 80 % od očekivanog        |
| <b>GOLD 2- umjerena</b>              | 50 % ≤ FEV <sub>1</sub> < 80 % od očekivanog |
| <b>GOLD 3- teška</b>                 | 30 % ≤ FEV <sub>1</sub> < 50 % od očekivanog |
| <b>GOLD 4- vrlo teška</b>            | FEV <sub>1</sub> < 30 % od očekivanog        |

Dodatno se mogu učiniti slikovne pretrage (RTG, CT), a za procjenu težine KOPB-a i dijagnozu respiracijske insuficijencije korisno je učiniti i plinsku analizu krvi. Od rutinskih laboratorijskih pretraga važan je uvid u broj leukocita i CRP jer povećane vrijednosti govore o akutnoj infekciji.

Razinu  $\alpha_1$ -antitripsina u serumu treba odrediti bolesnicima mlađim od pedeset godina sa simptomatskim KOPB-om te oboljelim nepušačima bilo koje dobi radi otkrivanja njegovog manjka. Niske vrijednosti  $\alpha_1$ -antitripsina treba potvrditi fenotipizacijom (7).

## 5. KRITERIJI ZA PROCJENU TEŽINE BOLESTI

Golemi napori ulažu se u postizanje ujednačenih kriterija za procjenu težine KOPB-a i indirektno prognoze bolesti što ima implikacije na odgovarajući izbor lijeka. Pod okriljem Svjetske zdravstvene organizacije nastale su takozvane GOLD smjernice za klasifikaciju težine KOPB-a (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*).

Prema tim smjernicama (16) težina bolesti se procjenjuje na temelju težine simptoma, stupnja bronhoopstrukcije određenog spirometrijom, broja egzacerbacija u godini dana te postojanja komorbiditeta.

Težinu simptoma najlakše je objektivizirati koristeći neki od preporučenih upitnika. Radi se o CCQ upitniku (*Clinical COPD Questionnaire*), CAT upitniku (*COPD Assessment Test*) te mMRC skali zaduhe (*modified Medical Research Council Dyspnea scale*) koja omogućuje samo procjenu težine zaduhe. Često korišten CAT upitnik sadrži nekoliko jednostavnih pitanja koja se odnose na učestalost kašlja, iskašljavanje, stezanje u prsnoj koži, nedostatak

zraka, toleranciju fizičkog opterećenja, ograničenje u obavljanju kućanskih aktivnosti, izlazak iz kuće, kakvoću sna i osjećaj količine energije. Prema dobivenim rezultatima bolesnika se svrstava u jednu od dvije skupine, s manje ili više izraženim simptomima. CCQ upitnik nalikuje CAT upitniku izborom pitanja, dok se mMRC skala koristi u bolesnika s netolerancijom tjelesnog napora te kategorizira bolesnike u jedan od četiri moguća stupnja. mMRC 1 je dispneja pri penjanju po stepenicama na četvrti kat ili uz brijeg, mMRC 2 su bolesnici koji su sporiji pri hodu po ravnom od svojih vršnjaka, dok bolesnici s mMRC 3 ne mogu prehodati više od 100 metara bez zastajanja. mMRC 0 gotovo da je bez ograničenja (osim dispneje u najvećim opterećenjima), a mMRC 4 je bolesnik nesposoban za izlazak iz kuće zbog nedostatka zraka već pri oblačenju ili hranjenju.

S obzirom na stupanj bronhopstrukcije bolesnik se svrstava u jednu od četiri kategorije (Tablica 1).

Rizik pojave egzacerbacija procjenjuje se na temelju dosadašnjih egzacerbacija i hospitalizacija zbog egzacerbacija. Pacijenti s niskim rizikom su oni s najviše jednom egzacerbacijom godišnje, ali bez hospitalizacije, a oni s visokim rizikom imali su dvije ili više egzacerbacija godišnje ili hospitalizacija zbog egzacerbacija (16).

Kada se navedeni parametri objedine, moguće je svrstati bolesnika u jednu od četiri skupine prema GOLD smjernicama iz 2016. godine (Tablica 2) radi donošenja odluke o daljnjem načinu liječenja. Bolesnici skupine A imaju malo simptoma i nizak rizik za egzacerbacije. Skupina B ima izraženije simptome i nizak rizik za egzacerbacije. Skupina C ima blage simptome i visok rizik za egzacerbacije. Bolesnici skupine D imaju izražene simptome i visok rizik za egzacerbacije (19).

**Tablica 2:** Podjela bolesnika oboljelih od KOPB-a prema težini bolesti, GOLD 2016.

| BOLESNIK | KARAKTERISTIKA                    | PREMA<br>NALAZU<br>SPIROMETRIJE | BROJ<br>EGZACERBACIJA<br>U GODINI DANA | CAT<br>UPITNIK | mMRC<br>UPITNIK |
|----------|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|----------------|-----------------|
| <b>A</b> | niskorizičan<br>s manje simptoma  | GOLD 1 - 2                      | $\leq 1$                               | $< 10$         | 0 - 1           |
| <b>B</b> | niskorizičan<br>s više simptoma   | GOLD 1 - 2                      | $\leq 1$                               | $\geq 10$      | $\geq 2$        |
| <b>C</b> | visokorizičan<br>s manje simptoma | GOLD 3 - 4                      | $\geq 2$                               | $< 10$         | 0 - 1           |
| <b>D</b> | visokorizičan<br>s više simptoma  | GOLD 3 - 4                      | $\geq 2$                               | $\geq 10$      | $\geq 2$        |

## **6. LIJEČENJE STABILNE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI**

KOPB je progresivna i neizlječiva bolest. Stoga je cilj liječenja stabilne KOPB spriječiti napredovanje bolesti i pojavu egzacerbacija te poboljšati kakvoću života i postići dugotrajno poboljšanje plućne funkcije i fizičke kondicije.

Učinkovito liječenje, prema GOLD smjernicama, uključuje farmakološke i nefarmakološke mjere koje ovise o težini bolesti s ciljem kontrole simptoma, smanjenja egzacerbacija i poboljšanja kakvoće života (16). Režim liječenja treba biti specifičan i prilagođen svakom pojedincu, obraćajući pozornost na komorbiditete koje ovi bolesnici često imaju (19). Edukacija bolesnika ključan je dio terapije KOPB-a. Cilj edukacije je informirati bolesnika o detaljima bolesti te potaknuti suradnju između liječnika i bolesnika kako bi se poboljšalo zdravlje i osiguralo pravilno uzimanje lijekova. Metode edukacije bi trebale biti individualno prilagođene tako da ih svi bolesnici, neovisno o obrazovanju, mogu razumjeti.

### **6.1. Farmakološko liječenje**

Iako je KOPB kronična, neizlječiva bolest, današnja moderna medicina uspješno pomaže u dugoročnoj kontroli bolesti (20,21). Farmakoterapija uspješno ublažava težinu simptoma, smanjuje broj egzacerbacija i povećava kakvoću života. Većina lijekova koji se primjenjuju usmjereni su na potencijalno reverzibilne promjene (kontrakciju glatkih mišića, edem sluznice, upalu dišnih putova, pojačano stvaranje sluzi) koje uzrokuju ograničenje protoka zraka i dovode do opstrukcije (19). Osnova medikamentne terapije su bronhodilatatori, a u težim slučajevima bolesti, uz bronhodilatatore, koriste se inhalacijski ili sistemski kortikosteroidi. Odabir lijeka ovisi o tome u kojoj se skupini pacijent nalazi s obzirom na težinu bolesti (Tablica 2) što je određeno GOLD smjernicama (16) koje donose preporučene protokole liječenja za svaku kategoriju bolesti, dopuštajući individualizirani pristup svakom bolesniku ovisno o čimbenicima rizika za razvoj komplikacija. Tako pacijente skupine A treba, samo po potrebi, liječiti antikolinergikom kratkog djelovanja (SAMA) ili  $\beta_2$ -agonistom kratkog djelovanja (SABA). Oni u skupini B liječe se dugodjelujućim antikolinergikom (LAMA) ili  $\beta_2$ -agonistom (LABA), a bolesnicima skupine C dodaje se i inhalacijski kortikosteroid (ICS). U najtežim slučajevima, koji pripadaju skupini D, kombinira se ICS s LAMA-om i LABA-om (Tablica 3).

**Tablica 3:** Preporučena terapija KOPB-a ovisno o težini bolesti prema GOLD 2016.

| Bolesnik | Terapija prvog izbora    | Terapija drugog izbora                                                                   | Ostale mogućnosti                           |
|----------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>A</b> | SAMA pp.<br>ili SABA pp. | LAMA ili LABA<br>ili SAMA i SABA                                                         | teofilin                                    |
| <b>B</b> | LAMA<br>ili LABA         | LAMA i LABA                                                                              | SAMA i/ili SABA<br>teofilin                 |
| <b>C</b> | ICS + LABA<br>ili LAMA   | LAMA i LABA<br>ili LAMA i PDE4-inh.<br>ili LABA i PDE4-inh.                              | SABA i/ili SAMA<br>teofilin                 |
| <b>D</b> | ICS + LABA<br>i/ili LAMA | ICS + LABA i LAMA<br>ili ICS+LABA i PDE4-inh.<br>ili LAMA i LABA<br>ili LAMA i PDE4-inh. | karbocistein<br>SABA i/ili SAMA<br>teofilin |

SAMA- antikolinergik kratkog djelovanja, SABA-  $\beta_2$ -agonist kratkog djelovanja, LAMA- antikolinergik dugog djelovanja, LABA-  $\beta_2$ -agonist dugog djelovanja, ICS- inhalacijski kortikosteroid, PDE4-inh.- fosfodiesteraza-4 inhibitor, pp.- prema potrebi

Ipak, najnovija istraživanja pokazuju bolju učinkovitost kombinacije LAMA-e i LABA-e u smanjenju broja egzacerbacija i poboljšanju plućne funkcije u odnosu na kombinaciju LABA-e i ICS-a ili LAMA-e u visokorizičnih pacijenata za pojavu novih egzacerbacija (38).

#### 6.1.1. Bronhodilatatori

Bronhodilatatori su temelj simptomatskog liječenja te zlatni standard u terapiji KOPB-a i dugotrajnoj kontroli simptoma (12). U kategoriju bronhodilatatora spadaju tri grupe lijekova podijeljene na dugodjelujuće ili kratkodjelujuće prema načinu djelovanja, a uzimaju se samostalno ili u kombinaciji. Dostupni pripravci koji su u upotrebi uključuju  $\beta_2$ -agoniste, antikolinergike i metilksantine. Iako oni djeluju preko različitih receptora i različitim mehanizmima, zajedničke karakteristike su im širenje dišnih putova, smanjenje napetosti u malim i velikim dišnim putovima i bolji protok zraka. Lijekovi se u većini slučajeva primjenjuju kao inhalacijska terapija. To je najdjelotvorniji oblik liječenja jer dovodi lijek izravno u pluća izbjegavajući sistemske nuspojave. Početna terapija, tj. izbor između SABA, LABA i antikolinergika (koji imaju izraženiji bronhodilatacijski učinak) ili kombinacije  $\beta_2$ -

agonista i antikolinergika ovisi o cijeni lijekova, simptomima bolesti i prihvatljivosti za bolesnika (7).

$\beta_2$ -agonisti selektivni su lijekovi koji aktiviraju  $\beta_2$ -adrenergične receptore na površini stanica glatkih mišića te povisuju unutarstanični ciklički adenzin-monofosfat (cAMP) što dovodi do relaksacije glatke muskulature (19). Time ostvaruju ne samo bronhodilatacijski učinak, nego i neke neželjene učinke poput tahikardije i tremora, a mogu izazvati i srčanu aritmiju te prolaznu hipoksiju zbog vazodilatacijskog učinka na krvne žile u slabo ventiliranim dijelovima pluća. Upravo zato vrlo često se poseže za kombiniranom terapijom lijekovima različitog mehanizma djelovanja. Kod odabira  $\beta_2$ -agonista na raspolaganju stoje kratkodjelujući i dugodjelujući pripravci. Salbutamol u obliku aerosola (spreja) je lijek izbora zbog niske cijene i jednostavnog doziranja, a ne uzrokuje značajnije nuspojave. On je  $\beta_2$ -agonist kratkog djelovanja čiji učinak počinje vrlo brzo nakon primjene (unutar 5 minuta), a traje 3 do 4 sata. U većim dozama izaziva tahikardiju pa se ne preporučuje pacijentima koji u anamnezi imaju podatak o tahiaritmijama. LABA se preporučuju bolesnicima s noćnim simptomima te onima kojima često uzimanje lijeka ne odgovara. Salmeterol je  $\beta_2$ -agonist dugog djelovanja koji dovodi do bronhodilatacije u trajanju 10 do 12 sati zbog visoke topljivosti u mastima. To mu omogućuje da se otopi u staničnoj membrani glatkog mišića ili, moguće, zakvači za sidrišne molekule u blizini adrenergičnog receptora (22). Kod njega izostaju neželjene kardiovaskularne nuspojave jer je manje potentan prema  $\beta_1$ -receptorima. Budući da nema protuupalno djelovanje, ne preporučuje se kao monoterapija.

Antikolinergici se danas smatraju jednim od lijekova prve linije u liječenju KOPB-a. To su lijekovi koji kompetitivno inhibiraju učinak acetilkolina na muskarinskim receptorima. Na taj način blokiraju kontrakciju glatke muskulature bronha i povećanje sekrecije sluzi koju izaziva acetilkolin oslobođen iz eferentnih završetaka vagusa. SAMA koji se najčešće koristi u terapiji KOPB-a, zbog niske cijene i dostupnosti, jest ipratropij bromid. Njegov učinak počinje nakon 5 do 10 minuta i traje duže od 6 sati. Primjenjuje se inhalacijski te se tako slabo apsorbira u sistemsku cirkulaciju zbog čega se dobro podnosi i rjeđe izaziva kardiovaskularne nuspojave nego  $\beta_2$ -agonisti. To ga čini prikladnim za primjenu u kardiovaskularnih bolesnika. Valja biti oprezan pri propisivanju ipratropija bolesnicima s glaukomom uskog kuta i opstruktivnim uropatijama. Tiotropij bromid je LAMA. Njegovo djelovanje traje 24 sata što omogućuje jednostavniju uporabu i bolju suradljivost pacijenata. Tiotropij je lijek nove generacije inhalacijske terapije jer ni jedan inhalacijski lijek nije pokazao takvu učinkovitost

pri uzimanju samo jedanput na dan. Nuspojava je suhoća usta, a potreban je oprez kod benigne hipertrofije prostate ili glaukoma (22, 23).

Metilksantini se sve rjeđe primjenjuju zbog skromne učinkovitosti i više nuspojava u usporedbi s inhalacijskim bronhodilatatorima (19). U tu skupinu ubrajamo teofilin koji uz bronhodilataciju, povećava i srčanu frekvenciju te udarni volumen, a izaziva i mučninu, povraćanje i tresavicu. Stoga dozu valja prilagoditi prema popratnim pojavama. Lijek se uzima peroralno, u obliku kapsula s postepenim otpuštanjem, a najviša koncentracija u plazmi postiže se od pola do dva sata nakon uzimanja. Može se propisati bolesnicima koji nemaju adekvatan odgovor na inhalacijske lijekove ili u kojih teofilin dovodi do simptomatskog olakšanja nakon probne primjene (7,22).

### **6.1.2. Kortikosteroidi**

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) svoj učinak temelje na izrazitoj protuupalnoj aktivnosti koju djelomično posreduje inhibicija stvaranja upalnih citokina i leukotriena te obrću proces smanjivanja  $\beta$ -receptora. Ipak, oni se primjenjuju samo u dugoročnom liječenju bolesnika s teškim oblikom KOPB-a i čestim egzacerbacijama koji ne odgovaraju dobro na terapiju dugodjelujućim bronhodilatatorima (GOLD C i D). Pri tome se kombiniraju s dugodjelujućim bronhodilatatorima, najčešće LABA-om (npr. kombinacija flutikazona sa salmeterolom i kombinacija budezonida s formoterolom), a monoterapija kortikosteroidima se ne preporuča (16). Pri ovakvoj kombiniranoj terapiji potreban je dodatan oprez zbog moguće veće učestalosti pneumonija, pogotovo nakon liječenja flutikazonom (24). Još bolji učinak u bolesnika s teškim oblikom KOPB-a postiže se kombinacijom LABA-e, LAMA-e i ICS-a (npr. kombinacija tiotropija, salmeterola i flutikazona). Budući da je glavni učinak ICS-a smanjenje egzacerbacija, ovu terapiju preporučuje se primjenjivati u čestih egzacerbatora. Fiksni kombinirani pripravci  $\beta_2$ -agonista dugog djelovanja s inhalacijskim kortikosteroidom su učinkovitiji od bilo kojeg pojedinačnog lijeka kod stabilnog KOPB-a.

Poseban problem koji uzrokuju ICS predstavlja orofaringealna kandidijaza. Rizik od te komplikacije može se smanjiti ispiranjem grla vodom nakon svake inhalacije. Disfonija, do koje dolazi zbog izravnog lokalnog učinka ICS na glasnice, obično je prolaznog karaktera (22). Također, neki autori nalaze povećan rizik od nastanka fraktura nakon dugotrajne inhalacijske izloženosti flutikazonu i budezonidu (25), a dugotrajna upotreba ICS-a u starijih

bolesnika vjerojatno dovode do osteoporoze i katarakte zbog čega preventivno moraju uzimati  $\text{Ca}^{2+}$ , vitamin D i bifosfonate.

Kod bolesnika s vrlo čestim egzacerbacijama i teškim oblikom bolesti primjenjuje se i terapija oralnim kortikosteroidima (OCS) koja dovodi do objektivnog poboljšanja, ali može uzrokovati brojne sistemske nuspojave. Klinička učinkovitost OCS-a je zapažena u svega 10 do 20 % bolesnika zbog čega se preporučuje provesti kratkotrajnu terapiju kortikosteroidima kako bi se procijenila njihova učinkovitost (19).

### **6.1.3. Inhibitori fosfodiesteraze**

Već spomenuti teofilin neselektivni je inhibitor fosfodiesteraza (PDE), enzima koji hidroliziraju cikličke nukleotide. Inhibicijom dolazi do porasta cAMP-a koji je odgovoran za brojne stanične funkcije, uključujući relaksaciju glatkih mišića te smanjenje upalne aktivnosti specifičnih stanica. Znatniji bronhodilatacijski učinak postiže se višim dozama teofilina, uza što su vezane i česte nuspojave (glavobolja, nesanica, mučnina, srčane aritmije) pa se primjenjuje samo u slučaju perzistirajućih simptoma, unatoč optimalnoj bronhodilatacijskoj terapiji (19,22).

Selektivan lijek je roflumilast, inhibitor PDE-4. Iako nema direktan bronhodilatacijski učinak, djeluje protuupalno te dovodi do poboljšanja plućne funkcije, smanjuje učestalost egzacerbacija bolesti te poboljšava kakvoću života (26,27). Zasada je dostupan samo za bolničko liječenje, kao dodatak bronhodilatatorima u teškim oblicima KOPB-a u odraslih s egzacerbacijama. U prvim tjednima liječenja moguća je pojava popratnih neželjenih pojava lijeka poput mučnine, proljeva, gubitka tjelesne mase, a posebno je važno obratiti pozornost na bolesnike s poznatim psihijatrijskim simptomima zbog veće učestalosti anksioznosti i depresije pri primjeni ovoga lijeka (19).

### **6.1.4. Oksigenoterapija**

Dugotrajna terapija kisikom (više od 15 sati na dan) produžuje život oboljelima od KOPB-a, a uvodi se u bolesnika čiji je parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) kronično niži od 7,3 kPa ili saturacija hemoglobina kisikom niža od 88 %, s hiperkapnijom ili bez nje, te u onih kojima je  $\text{PaO}_2$  između 7,3 i 8,0 kPa ili saturacija niža od 89 % ako postoje dokazi plućne hipertenzije ili perifernih edema koji upućuju na kongestivno zatajenje srca (12). Pritom je kontinuirana 24-satna oksigenoterapija znatno djelotvornija od 12-satne noćne primjene kisika. Kisik djeluje povoljno na hemodinamske pokazatelje, hematološke nalaze, poboljšava

podnošenje fizičkog napora u većine bolesnika, ima povoljan učinak na plućnu mehaniku i mentalno stanje bolesnika te dokazano produljuje preživljenje. Cilj dugoročnog liječenja kisikom je postizanje  $\text{PaO}_2$  višeg od 8,0 kPa u mirovanju i saturacije iznad 90 % što čuva funkciju vitalnih organa i osigurava primjeren dotok kisika u tkiva. Danas postoje kućni koncentratori kisika iz ambijentalnog zraka na kojima se kisik primjenjuje preko nosne kanile s protokom dovoljnim za vrijednost saturacije hemoglobina kisikom iznad 90 % i  $\text{PaO}_2$  iznad 8 kPa, obično  $\leq 3$  L/min u mirovanju (28).

### **6.1.5. Drugi lijekovi**

#### **Cijepljenje**

Sve oboljele od KOPB-a treba na godišnjoj razini ciječiti protiv gripe. Ako bolesnik nije u stanju primiti cjepivo protiv gripe ili ako cjepivo ne sadrži dotični soj virusa sezonske gripe, preporučuje se profilaktički tretman (amantadin, rimantadin, oseltamivir ili zanamivir) za trajanja epidemije gripe. Starijima od 65 godina, ali i mlađima s težim komorbiditetom preporučuje se i cijepljenje protiv pneumokoka (*Streptococcus pneumoniae*) jer se time smanjuje incidencija domicilne pneumonije (7).

#### $\alpha_1$ -antitripsin

U mlađih bolesnika s nasljednim deficitom  $\alpha_1$ -antitripsina i dokazanim emfizemom preporuča se nadomjesna terapija.

#### **Antibiotici**

Antibiotici se primjenjuju pri liječenju egzacerbacija u osoba koje, prema GOLD smjernicama, imaju 2 od 3 glavna simptoma: pojačanu dispneju, povećan volumen iskašljaja i gnojan iskašljaj. Obično se počinje empirijskom terapijom koja se kasnije može promijeniti prema nalazu antibiograma.

## **6.2. Nefarmakološko liječenje**

### **6.2.1. Prestanak pušenja**

Prestanak pušenja je vrlo težak, ali izuzetno važan cilj koji ima najveći utjecaj na tijek bolesti (16). On usporava, ali ne zaustavlja u potpunosti napredovanje upalne reakcije u dišnim putovima. Istodobna primjena više različitih pristupa pokazala se najdjelotvornijom. Tako je

bitno odrediti datum prestanka pušenja, primijeniti tehnike za promjenu ponašanja, organizirati grupne sastanke, a izuzetno uspješnom pokazala se kombinacija nadomjesne nikotinske terapije (žvakaća guma, kožni flasteri, inhalator, pastile ili nazalni sprej) i bupropiona. Navedenom kombinacijom postiže se stopa odvikavanja u prvoj godini od 30 %.

### **6.2.2. Rehabilitacija pluća**

Programi plućne rehabilitacije dodatak su farmakoterapiji u svrhu poboljšanja fizičke funkcije. Ona uključuje edukaciju, promjenu ponašanja i poboljšanje tjelesne kondicije (29). Program rehabilitacije treba prilagoditi svakom bolesniku. Metode plućne rehabilitacije su edukacija o bolesti, prestanak pušenja, učenje tehnika disanja, vježbanje dišnih mišića, vježbanje donjih i gornjih ekstremiteta, psihosocijalna potpora i pravilna primjena propisane terapije (30).

Koristi koje donosi rehabilitacija su veća neovisnost, poboljšanje kakvoće života i veća radna sposobnost, umjereno poboljšanje snage donjih ekstremiteta, povećana izdržljivost i maksimalno iskorištavanje kisika. Nije uočeno da rehabilitacija smanjuje mortalitet, ali uočena je viša stopa preživljenja u bolesnika kod kojih se, nakon provedene plućne rehabilitacije, povećao funkcionalni kapacitet i smanjio stupanj zaduhe (31).

Prvi korak u plućnoj rehabilitaciji je edukacija bolesnika i članova obitelji o bolesti i načinima liječenja, a od bolesnika se traži da preuzme brigu o vlastitom liječenju te promjeni štetne navike koje potiču napredovanje bolesti, pri čemu se poseban naglasak stavlja na prestanak pušenja.

Vježbe disanja uključuju aktivno izdisanje kroz usnu prepreku, dijafragmalno disanje i posebne položaje koji olakšavaju disanje. Aktivnim izdisanjem kroz usnu prepreku, što se postiže namještanjem usana u položaj artikulacije slova S ili F, povećava se otpor prolasku zraka i sprječava prerani kolaps malih dišnih putova te tako smanjuje respiracijska frekvencija, dispneja, parcijalni tlak ugljikovog dioksida i poboljšava rezidualni volumen i saturacija kisikom (32). Kod dijafragmalnog disanja pacijent prilikom udisaja izbočuje prednju trbušnu stjenku, a pri izdisaju steže trbušne mišiće. Iako je ova metoda dio plućne rehabilitacije, značajna korist takvog disanja u oboljelih nije dokazana (33). Posebni položaji koji olakšavaju disanje su kočijaški i jahački sjed u kojima je bolesnik nagnut prema naprijed. Vježbe dišne muskulature i muskulature ekstremiteta temelj su plućne rehabilitacije. Prije početka kondicijskog treninga potrebno je odrediti limitirajuće i rizične čimbenike te provesti

kardiopulmonalno testiranje da bi se odredio intenzitet treninga. Intenzitet i trajanje treninga iznimno su bitni jer intenzivniji i duži trening daje bolje rezultate (34). U kondicijskom treningu temeljno mjesto zauzimaju vježbe donjih ekstremiteta jer je hod potreban za obavljanje svakodnevnih aktivnosti, zbog čega je upravo hodaње osnovni oblik treninga u mnogim rehabilitacijskim programima. Tipičan program vježbi započinje sporim hodom na pokretnoj traci ili vožnjom bicikla bez opterećenja kroz nekoliko minuta. Kroz idućih 4 do 6 tjedana postupno se povećava trajanje i intenzitet vježbi, sve dok se bolesnik ne dovede u stanje da može izdržati vježbe u trajanju 20 do 30 minuta bez odmora, uz podnošljiv stupanj dispneje. Vježbe bi trebalo izvoditi 3 do 4 puta tjedno kako bi se održala kondicija. Vježba koja uključuje gornje udove je posebno važna, a vrši se prilikom kupanja, oblačenja i čišćenja kuće. Oboljele od KOPB treba naučiti i kako čuvati energiju za vrijeme dnevnih aktivnosti (7).

Zbog česte pojave depresije i anksioznosti u oboljelih, u rehabilitaciju je važno uključiti i savjetovanje, grupnu terapiju, a ponekad i farmakoterapiju.

### **6.2.3. Kirurško liječenje**

U nekih pacijenata s teškim oblikom bolesti neophodno je učiniti kirurški zahvat jer druge metode liječenja ne daju dovoljno dobre rezultate. U tom slučaju moguće je učiniti smanjenje volumena pluća i transplantaciju.

Volumen pluća se smanjuje resekcijom emfizemskih područja. U dijela bolesnika s teškim emfizemom to poboljšava fizičke aktivnosti i smanjuje mortalitet, a drugim bolesnicima operacija može ublažiti simptome i povećati sposobnost podnošenja fizičkog opterećenja, ali je stopa smrtnosti ista. Dugotrajni učinci kirurškog liječenja nisu poznati, a poboljšanje bolesti je manje uočljivo nego kod transplantacije pluća. Operativnim zahvatom uklanja se nefunkcionalni dio pluća, a ostatno zdravo tkivo se reekspandira. Poboljšanje funkcije pluća ovisi o količini preostalog zdravog parenhima. Najbolji kandidati za operativnu redukciju plućnog volumena su oni čiji je FEV<sub>1</sub> 20 do 40 % od očekivanog, oni sa značajno smanjenom sposobnošću za fizičku aktivnost te bolesnici bez teške plućne hipertenzije i koronarne bolesti (11).

U oboljelih od KOPB-a moguće je i transplantirati jedno plućno krilo. Kandidati za transplantaciju su bolesnici mlađi od 60 godina sa FEV<sub>1</sub> ispod 35 % od predviđene vrijednosti, PaO<sub>2</sub> 7,3 do 8,0 kPa, PaCO<sub>2</sub> veći od 6,7 kPa ili oni s teškom sekundarnom plućnom hipertenzijom. Osnovni cilj transplantacije pluća je poboljšanje kakvoće života jer je

vrijeme preživljenja rijetko produženo. Nakon transplantacije bolesnik mora doživotno uzimati imunosupresive pa mu prijete oportunističke infekcije (7,11).

### **6.3. Liječenje usmjereno fenotipovima KOPB-a**

Klinička heterogenost KOPB-a odnosno postojanje kliničkih fenotipova bolesti sugerira određeni terapijski pristup za svaki pojedini fenotip. Španjolsko društvo za pulmologiju i torakalnu kirurgiju, SEPAR (španj. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica*), izdalo je 2012. godine smjernice za liječenje KOPB-a, GesEPOC (španj. *Guía Española de EPOC*). Smjernice stavljaju poseban naglasak na važnost razvrstavanja kliničkih fenotipova i farmakološkog liječenja stabilne KOPB s obzirom na fenotipske karakteristike (36). Pacijente treba definirati određenim fenotipom za vrijeme stabilne faze bolesti jer u pogoršanju može doći do promjene kliničke slike koja će tada nalikovati nekom drugom fenotipu (37).

#### **6.3.1. Fenotipovi KOPB-a**

Fenotip su sva fiziološka i morfološka svojstva organizma nastala zajedničkim djelovanjem genotipa i uvjeta okoline u kojima se dati organizam razvija. U skladu s tim, KOPB fenotip definira se onim atributima bolesti koji sami ili u kombinaciji opisuju razlike između pojedinaca s KOPB-om u pogledu parametara koji imaju kliničko značenje (simptomi, egzacerbacije, odgovor na liječenje, napredovanje bolesti).

GesEPOC identificira četiri klinička fenotipa: neegzacerbatora s emfizemom ili kroničnim bronhitisom, mješoviti oblik KOPB-astma ili ACOS (od eng. *asthma and COPD overlap syndrome*), egzacerbatora s emfizemom te egzacerbatora s kroničnim bronhitisom (36). Češko društvo za pulmologiju i fiziologiju govori pak o šest kliničkih fenotipova: fenotipu emfizema i kroničnog bronhitisa, ACOS fenotipu, fenotipu s bronhiektazijama, egzacerbator fenotipu i fenotipu s plućnom kaheksijom (37).

Fenotip egzacerbatora predstavlja bolesnike koji imaju dvije ili više umjerenih ili teških egzacerbacija godišnje te im je potrebno liječenje sistemskim kortikosteroidima i/ili antibioticima. Kako bi se razlikovale nove epizode egzacerbacija od neuspješnog liječenja prethodne epizode, treba proći najmanje 4 tjedna od liječenja prethodne epizode ili 6 tjedana od početka egzacerbacije u slučajevima koji nisu primili terapiju, da bi se moglo govoriti o novom pogoršanju bolesti. Identifikacija egzacerbator fenotipa temelji se na povijesti bolesti pacijenta. Pri uzimanju anamneze bitno je ispitati bolesnika o prethodnim egzacerbacijama te

ustanoviti koji bolesnik ima indikaciju za dobivanje protuupalnih lijekova kao dodatak terapiji bronhodilatatorima.

ACOS fenotip je definiran opstrukcijom protoka zraka koja nije u potpunosti reverzibilna, a popraćena je simptomima ili znakovima povećane reverzibilne opstrukcije. To su pacijenti s KOPB-om i istaknutom astmatičnom komponentom ili astmom koja komplicira KOPB. Za dijagnozu miješanog fenotipa trebaju biti prisutni 2 velika kriterija ili 1 veliki i 2 mala kriterija. Pritom su veliki ili glavni kriteriji pozitivan test bronhodilatacije (povećanje  $FEV_1 > 15\%$  i  $> 400\text{ ml}$ ), eozinofili u ispljuvku i astma u anamnezi, dočim su mali kriteriji visoke razine ukupnog imunoglobulina E, anamnestički podatak o atopiji te pozitivan test bronhodilatacije u najmanje dva mjerenja (povećanje  $FEV_1 > 12\%$  i  $> 200\text{ ml}$ ).

Bolesnici s dijagnozom emfizema predstavljaju fenotip karakteriziran dispnejom i netolerancijom napora kao predominantnim simptomima. Uglavnom su nižeg indeksa tjelesne mase. Dijagnoza emfizem fenotipa ne treba se miješati s prisutnošću emfizema koji se javlja u bilo kojem od fenotipova, pa čak i kod pušača bez kriterija za KOPB. Emfizem fenotip obično ima manje egzacerbacija nego fenotip kroničnog bronhitisa, ali egzacerbacije su, posebno u težim oblicima bolesti, također moguće. Teški emfizem je povezan s lošom prognozom jer je preduvjet za veći godišnji pad  $FEV_1$ .

Fenotip kroničnog bronhitisa su pacijenti kojima je glavni simptom kronični bronhitis. Pojačano stvaranje sluzi u bronhima i bronhiolima je povezano s jačom upalom dišnih putova i većim rizikom za respiracijske infekcije zbog čega su u ovom fenotipu češće egzacerbacije. U značajnog broja takvih bolesnika se kompjutoriziranom tomografijom mogu vidjeti i bronhiektazije, a tada je riječ o fenotipu KOPB-a s bronhiektazijama. Kod takvih je bolesnika gotovo svakodnevno prisutan gnojni ispljuvak, oni su obično mlađe životne dobi, ne puše ili puše vrlo malo, imaju hemoptizu te respiracijsku infekciju koja traje duže vrijeme ili ima tendenciju recidiviranja.

Kahektični fenotip karakterizira indeks tjelesne mase ispod  $21\text{ kg/m}^2$ , kojem su isključeni drugi uzroci.

ACOS fenotip te fenotip emfizema i kroničnog bronhitisa se međusobno isključuju, a dijagnoza se temelji na dominantnim kliničkim simptomima, dok egzacerbator fenotip koegzistira s navedena tri fenotipova, stvarajući 4 fenotipske kombinacije s različitim načinom liječenja (36).

### 6.3.2. Liječenje stabilne KOPB prema fenotipovima

Liječenje stabilne KOPB temelji se na dugodjelujućim bronhodilatatorima. Lijekovi koje dodatno treba uvesti u terapiju ovise o fenotipu bolesnika, ali i stupnju bolesti, što je prikazano na tablici 4. Jednako kao i GOLD smjernice, i GesEPOC predlaže klasifikaciju bolesti uzimajući u obzir više kliničkih parametara te klasificira KOPB na pet različitih stupnjeva. GesEPOC navodi izračun BODE-indeksa kao temelj u klasifikaciji stupnjeva težine bolesti, ali ga modificira. BODE-indeks služi za procjenu rizika preuranjene smrti kod oboljelih od KOPB-a, a u njegovom izračunu potrebno je dobiti podatke o indeksu tjelesne mase, opstrukciji dišnih putova, stupnju dispneje i tjelesnoj aktivnosti (31). GesEPOC se koristi FEV<sub>1</sub> kao mjerom opstrukcije dišnih putova, mMRC skalom koja govori o stupnju dispneje, stupnjem tjelesne aktivnosti te brojem hospitalizacija u prethodne dvije godine. GesEPOC preporučuje uporabu BODE-indeksa kao alternative pri klasifikaciji samo za stupnjeve I i II (blagu ili umjerenu KOPB) zbog čestog nedostatka objektivnih informacija o tjelesnoj aktivnosti. Uz I, II, III i IV stupanj koji su analogni GOLD A, B, C, D (blagi, umjereni, teški i vrlo teški stupanj bolesti), GesEPOC predlaže i V stupanj težine bolesti u cilju identifikacije pacijenata s visokim smrtnim rizikom. To su oni bolesnici s više od 3 hospitalizacije godišnje, mMRC 3 ili 4, niskom tjelesnom aktivnošću i ovisnošću o drugima u svakodnevnim poslovima te bolesnici s kroničnom respiracijskom insuficijencijom.

Uzimajući u obzir sve navedeno, pacijente bez egzacerbacija liječi se kombinacijom LABA-e i LAMA-e. Oni nemaju indikaciju za uzimanje protuupalnih lijekova ni mukolitika, a spomenuta se kombinacija lijekova pokazala vrlo učinkovitom u poboljšanju simptoma i kakvoće života u usporedbi s monoterapijom.

Pacijenti s mješovitim fenotipom KOPB-astma pokazuju jaču eozinofilnu upalu dišnih putova pa stoga i bolji odgovor na inhalacijske kortikosteroide zbog čega je kod takvih pacijenata opravdana uporaba ICS-a sa dugodjelujućim bronhodilatatorima kao prvi izbor. U III i IV stupnju bolesti koristi se i trostruka terapija, tj. ICS, LABA i LAMA. Svoju učinkovitost pokazuje i teofilin, a roflumilast igra važnu ulogu u liječenju kroničnog kašlja sa iskašljavanjem. Tiotropij se pokazao također učinkovitim u terapiji astmatskih pacijenata.

Emfizem fenotip može biti i egzacerbator koji zahtijeva liječenje usmjereno smanjenju broja egzacerbacija, kao i poboljšanju drugih parametara bolesti. U terapiji takvih pacijenata učinkoviti su dugodjelujući bronhodilatatori, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji. No kod nekih pacijenata su nedostatni pa treba posegnuti za intenzivnijim farmakološkim liječenjem

odnosno kombinacijom dugodjelujućih bronhodilatatora i ICS-a i/ili teofilina u IV stupnju bolesti.

Liječenje egzacerbatora s kroničnim bronhitisom temelji se, u slučaju blage bolesti, na dugodjelujućim bronhodilatatorima koji smanjuju broj egzacerbacija te produljuju period stabilne KOPB između dvije egzacerbacije (38). II stupanj bolesti zahtjeva liječenje dvama bronhodilatatorima ili kombinacijom jednog bronhodilatatora i jednog protuupalnog lijeka, bilo ICS-a ili roflumilasta (Tablica 4) (36).

**Tablica 4:** Farmakološko liječenje KOPB-a prema fenotipovima i stupnju bolesti, prema GesEPOC smjernicama (36)

| STADIJ                                                          |                            |                                                                   |                                                                                     |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| FENOTIP                                                         | I                          | II                                                                | III                                                                                 | IV                                                                                  |
| <b>A, neegzacerbator sa emfizemom ili kroničnim bronhitisom</b> | LAMA ili LABASABA ili SAMA | LAMA ili LABALAMA + LABA                                          | LAMA + LABA                                                                         | LAMA + LABA + teofilin                                                              |
| <b>B, miješani oblik KOPB-astma</b>                             | LABA + ICS                 | LABA + ICS                                                        | LAMA + LABA + ICS                                                                   | LAMA + LABA + ICS <sup>2</sup>                                                      |
| <b>C, egzacerbator s emfizemom</b>                              | LAMA ili LABA              | (LABA ili LAMA) + ICS<br>LAMA + LABALAMA ili LABA                 | LAMA + LABA + ICS                                                                   | LAMA + LABA + ICS <sup>3</sup>                                                      |
| <b>D, egzacerbator s kroničnim bronhitisom</b>                  | LAMA ili LABA              | (LAMA ili LABA) + (ICS ili PDE4-inh.)<br>LAMA + LABALAMA ili LABA | LAMA + LABA + (ICS ili PDE4-inh.)<br>(LAMA ili LABA) + ICS + PDE4-inh. <sup>1</sup> | LAMA + LABA + (ICS ili PDE4-inh.)<br>LAMA + LABA + ICS + PDE4-inh. <sup>1,3,4</sup> |

SAMA- antikolinergik kratkog djelovanja, SABA-  $\beta_2$ -agonist kratkog djelovanja, LAMA- antikolinergik dugog djelovanja, LABA-  $\beta_2$ -agonist dugog djelovanja, ICS- inhalacijski kortikosteroid, PDE4-inh.- fosfodiesteraza-4 inhibitor

<sup>1</sup>razmotriti uvođenje mukolitika

<sup>2</sup>razmotriti uvođenje teofilina ili PDE4-inh. ukoliko postoji iskašljavanje

<sup>3</sup>razmotriti uvođenje teofilina

<sup>4</sup>razmotriti uvođenje antibiotika

## **7. PREVENCIJA**

Prestanak pušenja je glavna preventivna i terapijska mjera u bolesnika s KOPB-om jer drži bolest pod kontrolom, smanjuje broj egzacerbacija i dokazano produžuje život (8). Stoga je nužno poticati pušače na prestanak pušenja te im pružiti svaki oblik podrške i pomoći u njihovoj odluci.

Također, bitna preventivna mjera je i redovito godišnje cijepljenje protiv gripe te cijepljenje protiv pneumokoka.

## **8. PROGNOZA**

Težina opstrukcije dišnih putova određuje preživljenje oboljelih od KOPB. Stopa mortaliteta u bolesnika sa  $FEV_1$  većim od 50 % od očekivanog je nešto veća nego u općoj populaciji. Srčana bolest, niska tjelesna težina, tahikardija u mirovanju, hiperkapnija i hipoksemija smanjuju stopu preživljenja, dok dobar odgovor na bronhodilatatore povećava preživljenje.

Mortalitet od KOPB-a često je usko vezan za popratne bolesti i to više nego za napredovanje osnovne bolesti. Smrtni ishod uglavnom nastaje zbog akutne respiracijske insuficijencije, pneumonije, raka pluća, srčane bolesti ili plućne embolije, stoga je važno djelovati preventivno na razvoj komorbiditeta (7).

## **9. ZAHVALA**

Zahvaljujem prije svega svom mentoru doc. dr. sc. Marku Jakopoviću, dr. med. što je pristao biti mentor na ovom radu i što mi je omogućio da ovaj rad, a time i svoje školovanje privedem kraju.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i rodbini što su oduvijek vjerovali u mene i pružili mi beskrajnu podršku i bezrezervnu ljubav tokom studija.

Hvala svim prijateljima i kolegama na brojnim savjetima te razumijevanju i potpori kada je bilo najpotrebnije.

## 10. LITERATURA

1. King Han M, Dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging. U: UpToDate. Pristupljeno: 9.5.2016. Dostupno na [http://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?source=search\\_result&search=copd&selectedTitle=1~150](http://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging?source=search_result&search=copd&selectedTitle=1~150)
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. (2006) Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*; 27(2): 397-412.
3. Antoljak N. (2011) Kronična opstruktivna plućna bolest i astma. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*; 7 (28) Pristupljeno 9.5.2016. Dostupno na <http://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/viewFile/299/305>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2012. godini. Pristupljeno: 9.5.2016. Dostupno na [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli\\_20121.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/umrli_20121.pdf)
5. Salvi SS, Barnes PJ. (2009) Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*; 374: 733–743.
6. Calverley PM, Walker P. (2003) Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*; 362: 1053-1061.
7. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovac M i sur. (2010) MSD Priručnik dijagnostike i terapije. 18.izdanje. Split: Placebo
8. Kranjčević K, Petriček G. (2013) Kronična opstruktivna plućna bolest. Katić M, Švab I. *Obiteljska medicina*. Zagreb: Alfa
9. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK et al. (2007) Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*; 370: 751-757.
10. van Eeden SF, Sin DD. (2008) Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration*; 75: 224–238.
11. Turato G, Zuin R, Saetta M. (2001) Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration*; 68: 117–128.
12. Pavičić F, Tudorić N. Kronična opstruktivna plućna bolest. (2008) Vrhovec B. i sur. *Interna Medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; Str. 662-666.
13. Rakušić N. (2013) Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (AE KOPB) – smjernice i racionalno liječenje antibioticima. *Medicus*; 22(2): 97-102.

14. Albert RK, Connett J, Bailey WC et al. (2001) Azitromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*; 365: 689-698.
15. Sethi S, Jones PW, Theron MS et al. (2010) Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Res*; 11:10.
16. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2016: 1-111.
17. Pavličević I, Perić I, Glavaški M. (2011) Ispitivanje komorbiditeta u bolesnika s kroničnom opstrukcijskom plućnom bolesti. *Acta Med Croatica*; 65: 25-30.
18. Soriano JB, Zielinski J, Price D. (2009) Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*; 374: 721-732.
19. Koršić M, Badovinac S, Roglić M, Čučević B. (2014) Liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti. *Medix*; 109/110: 179-183.
20. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. (2000) Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*; 320: 1297-1303.
21. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. (2000) Long-term effect of inhaled budesonide in patients with mild to moderate chronic obstructive lung disease. The Osterbro Study. *Ugeskr Laeger*; 162: 493-497.
22. Katzung Bertram G, Masters Susan B, Trevor Anthony J. (2011) Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada
23. Keating GM. (2012) Tiotropium bromide inhalation powder: A review of its use in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*; 72(2): 273-300.
24. Aaron SD. (2014) Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ* (doi:10.1136/bmj.g5237)
25. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. (2011) Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*; 66: 699-708.
26. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. (2009) Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*; 374(9691): 685-694.

27. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredenbrooker D, Bethke TD. (2005) Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*; 366(9485): 563-571.
28. Bergman Marković Biserka i sur. (2012) Najčešće bolesti pluća u obiteljskoj medicini. Zagreb: Alfa
29. Nici L, Donner C, Wouters E et al. (2006) ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*; 173: 1390-1413.
30. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. (2005) Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 172: 19-38.
31. Cote CG, Celli BR. (2005) Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*; 26: 630-636.
32. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I et al. (2004) Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. *Chest*; 125: 459-465.
33. Gosselink RA, Wagenaar RC, Rijswijk H, Sargeant AJ, Decramer ML. (1995) Diaphragmatic breathing reduces efficiency of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 151: 1136-1142.
34. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. (2001) A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*; 56: 143-145.
35. Slika preuzeta s [http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/images/msd-prirucnik/sl49\\_1.jpg](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/images/msd-prirucnik/sl49_1.jpg) 20.5.2016.
36. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M et al. (2012) Spanish COPD guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol*; 48: 247-257.
37. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V et al. (2013) Chronic obstructive pulmonary disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech pneumological and phthysiological society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*; 157(2):189-201.
38. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. (2016) Indacaterol–glycopyrronium versus salmeterol–fluticasone for COPD. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1516385

## **11. ŽIVOTOPIS**

Zovem se Marija Jurković. Rođena sam 19. ožujka 1990. u Virovitici. Odrasla sam u Lukaču, mjestu nadomak Virovitice. Nakon završetka Osnovne škole Ivana Gorana Kovačića u Gornjem Bazju, završila sam Gimnaziju Petra Preradovića u Virovitici. Trenutačno sam studentica 6. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Od stranih jezika govorim engleski i njemački. Dobro se snalazim u radu s računalom. Moja područja interesa su interna medicina, neurologija i ginekologija.