



Smjernice za liječenje kronične opstruktivne plućne bolesti Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva

Chronic obstructive pulmonary disease management guidelines of the Croatian Respiratory Society Croatian Medical Association and the Croatian Thoracic Society

Andrea Vukić Dugac^{1,9}, Eugenija Basioli Kasap³, Marija Gomerčić Palčić^{4,9}, Đivo Ljubičić^{5,9}, Suzana Mladinov⁶, Sanja Popović-Grle^{1,9}, Sanda Škrinjaric Cincar⁷, Gordana Pavliša^{1,9}, Radovan Zrilic⁸, Miroslav Samaržija^{1,9}, Neven Miculinić¹, Žarko Vrbica²

¹ Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb

² Odjel za pulmologiju i imunologiju, Sveučilište u Dubrovniku, Opća bolnica Dubrovnik

³ Odjel za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica Zadar

⁴ Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵ Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁶ Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

⁷ Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

⁸ Poliklinika za bolesti dišnog sustava, Zagreb

⁹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori

KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST

– dijagnoza, etiologija, farmakoterapija;

BRONHODILATORI – terapijska uporaba;

AGONISTI BETA 2 ADRENERGIČKIH RECEPTORA

– terapijska uporaba;

MUSKARINSKI ANTAGONISTI – terapijska uporaba;

GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba;

RESPIRACIJSKA TERAPIJA;

PERSONALIZIRANA MEDICINA;

SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) spada među najčešće respiratorne bolesti i jedan je od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama. Karakterizira je trajna prisutnost simptoma, progresivni tijek, brojni komorbiditeti te predstavlja velik teret za zdravstvene sustave i ekonomske resurse. Optimalno liječenje zahtijeva standardizirani, ali personalizirani pristup koji se temelji na procjeni rizika za razvoj egzacerbacija, kliničkoj prezentaciji i prisutnosti pridruženih bolesti. Dugodjelujući inhalacijski bronhodilatatori ostaju temelj terapije, dok se inhalacijski glukokortikoidi primjenjuju selektivno, na temelju specifičnih biomarkera, poput eozinofilije u perifernoj krvi ili kardiovaskularnog rizika. Hrvatske smjernice za liječenje KOPB-a donose strukturirani i individualizirani terapijski pristup koji integrira suvremene spoznaje o fenotipizaciji bolesnika, optimizaciji farmakološke terapije te važnosti nefarmakoloških mjera u redukciji mortaliteta. Poseban naglasak stavljen je na ulogu liječnika obiteljske medicine u ranom prepoznavanju bolesti i inicijalnom liječenju, kao i na potrebu za boljom edukacijom u zbrinjavanju akutnog pogoršanja. Implementacijom novih smjernica očekuje se unaprijeđenje kliničkih ishoda i racionalizacija uporabe zdravstvenih resursa u Hrvatskoj.

Descriptors

PULMONARY DISEASE, CHRONIC OBSTRUCTIVE

– diagnosis, drug therapy, etiology;

BRONCHODILATOR AGENTS – therapeutic use;

ADRENERGIC BETA-2 RECEPTOR AGONISTS

– therapeutic use;

MUSCARINIC ANTAGONISTS – therapeutic use;

GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use;

DISEASE PROGRESSION;

RESPIRATORY THERAPY; PRECISION MEDICINE;

PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most prevalent respiratory diseases and a major cause of morbidity and mortality in developed countries. It is characterized by persistent symptoms, a progressive course, and numerous comorbidities, placing a significant burden on healthcare systems and economic resources. Optimal management requires a standardized, yet personalized approach based on the assessment of the risk of exacerbations, clinical presentation, and the presence of comorbid conditions. Long-acting inhaled bronchodilators remain the cornerstone of therapy, while inhaled glucocorticoids are used selectively, based on specific biomarkers such as peripheral blood eosinophilia or cardiovascular risk. The Croatian COPD guidelines provide a structured and individualized therapeutic approach that integrates contemporary insights into patient phenotyping, optimization of pharmacological treatment, and the importance of non-pharmacological measures in reducing mortality. Special emphasis placed on the role of primary care physicians in the early detection of the disease and initiation of treatment, as well as the need for improved education in the management of acute exacerbations. The implementation of these guidelines is expected to improve clinical outcomes and rationalize the use of healthcare resources in Croatia.

Hrvatsko pulmološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora (HPD HLZ) prihvatilo je globalnu inicijativu za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB), strategiju GOLD-a (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) kao osnovu prevencije, dijagnostike i liječenja KOPB-a u Republici Hrvatskoj

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Marija Gomerčić Palčić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6836-4447>

Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti,

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb;

e-pošta: marijagomercic@yahoo.com

Primljeno 6. svibnja 2025., prihvaćeno 16. svibnja 2025.

(RH). Kako GOLD preporučuje da se na svakom području, sukladno lokalnim iskustvima, dostupnosti lijekova i zdravstvene zaštite kao i osobitostima svakog sustava preporuke GOLD-a prilagode u vidu smjernica za liječenje KOPB-a, HPD HLZ-a na svojoj godišnjoj skupštini održanoj 13. listopada 2023. imenovalo je radnu skupinu za izradu hrvatskih smjernica u sastavu: Andrea Vukić Dugac (koordinatorica projekta za izradu smjernica), Žarko Vrbica, Eugenija Basioli Kasap, Marija Gomerčić Palčić, Đivo Ljubičić, Neven Miculinić, Suzana Mladinov, Sanja Popović-Grle, Sanda Škrinjarčić Cincar, Gordana Pavliša i Radovan Zrilić. Izradi smjernica podršku je dalo i Hrvatsko torakalno društvo pod vodstvom akademika Miroslava Samaržije.

Ove smjernice se temelje na osnovnim postavkama strategije GOLD-a uz prilagodbu dosadašnjim iskustvima i sustavu zdravstvene skrbi u RH. Posebno je naglašena uloga liječnika obiteljske medicine u ranom otkrivanju i započinjanju liječenja KOPB-a, kao i značaj pravilnog prepoznavanja egzacerbacija KOPB-a u hitnoj službi i radu specijalista koji nisu primarno educirani za liječenje KOPB-a. Zaključci za koje nismo mogli naći direktnih dokaza u postojećoj literaturi usuglašeni su prema mišljenju i iskustvu članova skupine.

Ovdje prikazane smjernice redovito će se obnavljati sukladno razvoju medicinskih spoznaja o liječenju KOPB-a i bit će dostupne na stranicama HPD HLZ-a. Izrada ovih smjernica nije financijski potpomognuta.

Definicija

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) heterogena je bolest pluća obilježena kroničnim respiratornim simptomima kao što su zaduha, kašalj i iskašljavanje, a koja nastaje zbog abnormalnosti dišnih putova (bronhitis, bronhiolitis) i/ili alveola (emfizem) te uzrokuje trajnu, često progresivnu opstrukciju protoka zraka kroz dišne putove.¹

Epidemiologija

Prevalencija KOPB-a procjenjuje se na 10,3% (391,9 milijuna slučajeva) i predviđa se da će do 2050. godine porasti za 23% (600 milijuna slučajeva), tako da sa sigurnošću možemo reći da je KOPB jedina kronična bolest s rastućom prevalencijom.² KOPB je ujedno treći vodeći uzrok smrti u svijetu s oko 3 milijuna umrlih godišnje, a gotovo 90% smrtnih slučajeva zbog KOPB-a se događa u mlađih od 70 godina u zemljama s niskim i srednjim nacionalnim dohotkom.¹ U Hrvatskoj je u 2023. godini KOPB bio osmi vodeći uzrok smrti, s preko 1.600 umrlih osoba, a prema procjenama od njega boluje oko 7% populacije.³

Uzroci KOPB-a

KOPB je rezultat dinamičkih, kumulativnih i ponovljenih interakcija gena i okoliša tijekom života koje oštećuju pluća i/ili mijenjaju njihov normalan razvoj i/ili proces starenja.¹ Od KOPB-a obolijevaju osobe izložene udisanju štetnih čestica i plinova, pri čemu veliku ulogu ima genetska predispozicija koja oblikuje odgovor na vanjske utjecaje. Udisanje toksičnih čestica i plinova u predisponiranih osoba rezultira procesima koji dovode do upale, oksidativnog stresa i neravnoteže proteaza-antiproteaza u plućima, što čini patogenetski trijas u nastanku KOPB-a.⁴ Aktivirane upalne stanice izlučuju proteaze i dovode do nakupljanja slobodnih kisikovih radikala koji inhibiraju antiproteaze, što sve za posljedicu ima destrukciju tkiva, bronhokonstrikciju, edem sluznice i hipersekreciju sluzi. Oksidativni stres odgovoran je također i za oštećenje DNA. U nastanku KOPB-a ključnom se smatra izmijenjena funkcija mitohondrija pod utjecajem cigaretnog dima i drugih toksičnih čestica koja je povezana s indukcijom apoptoze i pojačavanjem proteolize, oksidativnog stresa i kroničnoga upalnog odgovora.⁵ Bakterijska kolonizacija i ponavljane infekcije u bolesnika s KOPB-om podržavaju upalu i napredovanje bolesti.

Kao posljedica gore opisanih procesa dolazi do razolikih patoloških oštećenja strukture i funkcije pluća karakterističnih za KOPB, kao i brojnih sustavnih učinaka.¹ Osnovni poremećaj u podlozi smrtonosne spirale pogoršanja KOPB-a jest opstrukcija dišnih putova i gubitak elastičnosti plućnog tkiva, gubitak malih dišnih putova i njihovo prerano zatvaranje u ekspiriju, što u konačnici rezultira hiperinflacijom. Statička hiperinflacija je ključni događaj zarobljavanja zraka u plućima zbog smanjenoga ekspiratornog protoka koji rezultira povećanim totalnim kapacitetom pluća, na račun neproporcionalno povećanoga rezidualnog volumena i funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta. S druge strane, izrazito je smanjen inspiratorni kapacitet. S vremenom se u mnogih oboljelih od KOPB-a razvija emfizem. Hiperinflacija se pogoršava u tjelesnom naporu (dinamička hiperinflacija) i odgovorna je za zaduhu te vodi ka gubitku mišićne mase i dekonicioniranju bolesnika. Strukturne promjene dišnih putova, plućnog parenhima i plućne vaskulature u uznapredovaloj bolesti rezultiraju poremećajem odnosa ventilacije i perfuzije u smislu hipoventilacije koji za posljedicu može imati hipoksemiju i hiperkapniju. U nekih se bolesnika s težim oblicima KOPB-a razvija plućna hipertenzija kao posljedica kombinacije hipoksične vazokonstrikcije, strukturnih upalnih promjena u stijenkama plućnih krvnih žila, kao i gubitka plućne vaskulature u sklopu emfizema. U kliničkim pogoršanjima KOPB-a, odnosno akutnim egzacerbacijama (AE), pogoršavaju se svi patofiziološki mehanizmi, a s obzirom na to da AE direktno utječu na tijek i pro-

gnozu KOPB-a, treba ih vrlo brižljivo zbrinjavati. Ukupnom morbiditetu i lošoj prognozi u velikoj mjeri doprinose brojna stanja i pridružene bolesti koji se dovode u svezu sa sustavnom upalom u KOPB-u. S druge strane, opstrukcija i hiperinflacija utječu na kardiovaskularni sustav, a upalni medijatori mogu potaknuti nastanak ili pogoršati stanja mnogih pridruženih bolesti.¹

Pušenje cigareta je glavni i najčešći pojedinačni čimbenik rizika za razvoj KOPB-a u cijelom svijetu, ali nije i jedini. Rizik za nastanak KOPB-a značajno raste i kod pušenja ostalih duhanskih proizvoda, kao i marihuane. Pasivno pušenje također doprinosi razvoju KOPB-a, a pušenje u trudnoći može oštetiti razvoj pluća fetusa i dovesti do epigenetskih promjena koje vode ka razvoju KOPB-a. Navedene epigenetske promjene prenose se transgeneracijski, s bake na unuku, čak i kada majka djeteta ne puši.⁶ Od KOPB-a obolijeva oko 20% svih pušača, te gotovo 50% teških pušača.¹ Budući da od KOPB-a obolijevaju i nepušači, uvijek je potrebno razmotriti i druge moguće čimbenike rizika. Oko 85% svih oboljelih od KOPB-a potječe iz zemalja s niskim nacionalnim dohotkom, gdje u više od 50% slučajeva čimbenik rizika nije pušenje, nego neki od drugih čimbenika, najčešće izloženost produktima izgaranja bioloških goriva za grijanje i kuhanje.^{1,7} U mnogim zemljama svijeta ne pridaje se dovoljna pozornost profesionalnoj izloženosti štetnim organskim i anorganskim prašinama, kemijskim spojevima i dimovima koji su također važni čimbenici rizika za razvoj KOPB-a. Atmosferska zagađenja zraka lebdećim česticama, ozonom, dušičnim oksidom, sumporom i teškim metalima iz industrije, prometa i drugih izvora utječu na razvoj pluća u djece kao i oštećenje pluća u odraslih te uz druge čimbenike rizika zasigurno doprinose razvoju KOPB-a.⁷ Povećan rizik za nastanak KOPB-a imaju osobe starije životne dobi, osobito one s niskim socioekonomskim statusom, niskim stupnjem obrazovanja te koje u anamnezi imaju astmu ili su u djetinjstvu imale teške respiracijske infekcije.¹ Sličnost molekularnih mehanizama normalnog starenja pluća s procesima koji se događaju u osoba s KOPB-om dovela je do teorije da je KOPB ustvari bolest ubrzanog starenja pluća. S druge strane, različiti utjecaji u trudnoći ili ranom djetinjstvu mogu uzrokovati abnormalnosti razvoja pluća i rezultirati oštećenjima plućne funkcije koja u velikoj mjeri nalikuju i/ili pogoduju nastanku KOPB-a. Pluća su osobito vulnerable ako su izložena prijevremenom porođaju te pothranjenosti ili ishrani siromašnoj voćem, povrćem i omega masnim kiselinama u djetinjstvu.⁸ Do sada je identificirano oko stotinu genetskih varijanti koje utječu na rizik od KOPB-a i razna svojstva povezana s KOPB-om.⁹ Geni mogu utjecati na to kako će osoba odgovoriti na čimbenike okoliša, a čimbenici okoliša

preko epigenetskih mehanizama mogu mijenjati izražaj i aktivaciju gena.¹⁰ Svakako najpoznatija genetska mutacija povezana s razvojem KOPB-a jest mutacija na genu SERPINA1 odgovorna za nedostatak alfa-1 antitripsina, koja dovodi do razvoja teškog emfizema.¹¹ Nedavno je uveden pojam GETomics (engl. *Genes, Enviromental, Time*) kako bi se dočarala složenost i dinamika serija interakcija između gena i okoliša koje se događaju tijekom vremena.

Klinička slika KOPB-a

Najčešći su simptomi KOPB-a kašalj i iskašljavanje te zaduha, a rjeđe se može javiti piskanje i osjećaj težine u prsištu. Gubitak na tjelesnoj težini, gubitak mišićne mase i kaheksija obično su klinički znakovi teškog KOPB-a.¹ Tegobe karakteristične za KOPB mogu varirati tijekom vremena i prethoditi opstrukciji dišnih putova i kroz dulji vremenski period, što je ujedno jedan od glavnih uzroka nepravovremene dijagnoze KOPB-a.¹² Simptomi KOPB-a utječu na funkcionalni status pacijenta, a karakterizirani su povremenim akutnim prolaznim epizodama pogoršanja.

Potrebno je posumnjati na KOPB i napraviti daljnju dijagnostiku ako je prisutan ijedan od ovih simptoma:

- zaduha koja se pogoršava tijekom vremena ili napora ili koja je trajno prisutna;
- kronični kašalj (povremen/stalan i/ili neproduktivan/produktivan);
- ponavljajuće piskanje u prsištu;
- ponavljajuće infekcije donjega dišnog sustava;
- anamneza izloženosti rizičnim čimbenicima.

Zaduha je najkarakterističniji simptom KOPB-a i glavni uzrok invaliditeta te anksioznosti povezane s bolešću.¹³ Zaduha je u pravilu prvi simptom bolesti, mada se može javiti u svim stadijima KOPB-a.¹⁴ U ranoj fazi bolesti zaduha se javlja uglavnom tijekom napora ili fizičke aktivnosti, a kasnije, u težim stadijima bolesti i prilikom obavljanja najjednostavnijih aktivnosti kao što je održavanje osobne higijene, oblačenje i slično, čak i u mirovanju. Pacijenti s izraženijom zaduhom u pravilu češće koriste zdravstveni sustav i njihovo liječenje rezultira većim troškovima. U patogenezi zaduhe uključeni su oslabljena respiratorna mehanika kao posljedica opstrukcije dišnih puteva i hiperinflacije pluća, poremećaji izmjene plinova, disfunkcija perifernih mišića posljedično dekonicioniranju i sistemskoj upali, i u nekih pacijenata psihički stres, disfunkcionalno disanje, kardiovaskularni te drugi komorbiditeti.¹

Kašalj, koji može biti produktivan i neproduktivan, u počecima bolesti javlja se povremeno, uglavnom tijekom jutra, a napredovanjem bolesti prisutan je tijekom čitavog dana i noći. Pacijenti mogu imati razdoblja pojačane produkcije sekreta s razdobljima izo-

TABLICA 1. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA KOPB-A
TABLE 1. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COPD

Dijagnoza / Diagnosis	Razlikovne značajke / Suggestive Features
KOPB / COPD	Simptomi se postupno pogoršavaju / Symptoms slowly progressive Izloženost duhanskom dimu ili drugim rizičnim čimbenicima / History of tobacco smoking or other risk factors Fiksna bronhoopstrukcija / Fixed airflow obstruction
Astma / Asthma	Varijabilna bronhoopstrukcija / Variable airflow obstruction Izraženije tegobe noću i rano ujutro / Symptoms worse at night and early morning Prisutnost alergijske dijadeze (rinitis, ekcem) / Presence of allergic diathesis (rhinitis, eczema) Početak u mladosti / Often occurs in children Obiteljska anamneza pozitivna na astmu / Family history of asthma
Zatajenje srca / Congestive heart failure	Radiološki nalaz proširene sjene srca, redistribucije krvotoka, plućni edem / Chest X-ray shows dilated heart, blood flow redistribution, pulmonary edema Restriktivni obrazac u spirometriji / Restrictive pattern in spirometry
Bronhiektazije / Bronchiectasis	Obilno iskašljavanje gnojnog sekreta / Large volumes of purulent sputum Povezanost s bakterijskim infekcijama / Associated with bacterial infections RTG/CT nalaz proširenja bronha / Chest X-ray/CT shows bronchial dilatation
Tuberkuloza / Tuberculosis	Počinje bilo kada u životu / Onset at all ages RTG nalaz infiltrativnih promjena pluća / Chest X-ray shows lung infiltrates Mikrobiološki nalaz iskašljaja / Microbiological sputum findings Lokalna prevalencija / Local prevalence
Karcinom pluća / Lung cancer	RTG/CT nalaz / Chest X-ray/CT findings

stanka istog, a svakako je potrebno isključiti bronhiektazije u onih koji obilno iskašljavaju.¹⁵ Promjena u količini i boji iskašljaja, osobito pojava purulentnog iskašljaja jedan je od simptoma AEKOPB-a, iako je povezanost slaba.¹⁶

Inspiratorno i/ili ekspiratorno piskanje i stezanje u prsima varijabilni su simptomi, a obično se javljaju nakon napora. Slabost je subjektivni osjećaj umora ili iscrpljenosti i jedan je od najčešćih simptoma te ujedno i simptom koji značajno utječe na svakodnevne aktivnosti bolesnika i u konačnici kvalitetu života. Gubitak na tjelesnoj težini kao i gubitak mišićne mase prisutni su kod uznapredovalog KOPB-a, međutim mogu biti i znakovi drugih pridruženih bolesti kao što je karcinom pluća. Otok gležnjeva jedan je od simptoma opterećenja desnog srca i razvoja sekundarne plućne hipertenzije.

Diferencijalna dijagnoza KOPB-a

S obzirom na kronični tijek i simptome, u kliničkoj praksi najveći je problem razlikovati KOPB od astme, ali i od zatajenja srca, tuberkuloze pluća, bronhiektazija ili karcinoma pluća. Anamnestički podatci, osobito podatak o izloženosti čimbenicima rizika, mogu značajno pomoći u dijagnostici KOPB-a (tablica 1).

Dijagnostika KOPB-a

Dijagnoza KOPB-a postavlja se na temelju anamnestičkih podataka i kliničke slike, a spirometrija je ključna dijagnostička metoda i zlatni standard u dijagnostici KOPB-a.

Spirometrija

Temeljno patofiziološko obilježje KOPB-a jest ograničenje protoka zraka u dišnim putovima koje je samo djelomično reverzibilno i u odgovarajućem kliničkom kontekstu potvrđuje dijagnozu KOPB-a.¹ Zbog svoje reproducibilnosti i objektivnosti, metoda izbora za utvrđivanje bronhalne opstrukcije te procjenu njezine težine i reverzibilnosti jest spirometrija s bronhodilatacijskim testom. Neinvazivna je, ponovljiva, jeftina i lako dostupna.

GOLD definira ograničenje protoka zraka u dišnim putovima u KOPB-u postbronhodilatacijskim omjerom forsiranoga ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranoga vitalnog kapaciteta (FVC) – FEV1/FVC <0,7.¹ Bolesnici s KOPB-om obično imaju smanjen FEV1 (zbog opstrukcije protoka zraka u dišnim putovima), dok je FVC smanjen u manjoj mjeri (zbog zarobljavanja zraka). Spirometrijska mjerenja se uspoređuju s referentnim vrijednostima za dob, tjelesnu visinu, spol i rasu.¹⁷ Važno je naglasiti da opstrukcija protoka zraka koja nije potpuno reverzibilna nije specifična za KOPB, već se može naći i u bolesnika s astmom i drugim bolestima.

U novije vrijeme sve se više zagovara i primjena novih mjera opstrukcije dišnog puta kao što su donja granica normalne vrijednosti (LLN, engl. *lower limit of normal*) i *z-score* (broj standardnih devijacija iznad ili ispod srednje vrijednosti; *z-score* -1,64 odgovara 5. percentili). Navedene bi mjere prema nekim ispitivanjima mogle izbjeći pogrešno postavljanje dijagnoze kod nekih zdravih starijih bolesnika i potvrditi dijagnozu kod mlađih bolesnika kod kojih još nije došlo do poremećaja FEV1/FVC.¹⁸ Za sada nema dostupnih longitudinalnih studija koje bi validirale navedene vrijednosti u populaciji.

Prebronhodilatacijska spirometrija može poslužiti kao inicijalni test za procjenu bronhalne opstrukcije u bolesnika sa simptomima KOPB-a. Ako prebronhodilatacijska spirometrija ne pokaže bronhalnu opstrukciju, nije nužno učiniti bronhodilatacijski test, osim u

slučaju velike kliničke sumnje na KOPB, kada porast FVC-a u bronhodilatacijskom testu može razotkriti bronhalnu opstrukciju. Ako prebronhodilatacijska spirometrija pokaže bronhalnu opstrukciju, dijagnozu treba potvrditi bronhodilatacijskim testom. Bolesnici s prebronhodilatacijskom bronhalnom opstrukcijom koja se ne potvrdi postbronhodilatacijskom spirometrijom imaju povećan rizik od nastanka KOPB-a i potrebno ih je pomno pratiti.

Jednom utvrđenu opstrukciju protoka zraka u dišnim putovima treba potvrditi ponovljenom spirometrijom drugom prilikom ako je vrijednost FEV1/FVC između 0,6 i 0,8, budući da se u nekim slučajevima omjer može promijeniti kao rezultat biološke varijabilnosti. Ako je početni postbronhodilatacijski FEV1/FVC manji od 0,6, malo je vjerojatno da će spontano porasti iznad 0,7. Uloga spirometrije u KOPB-u važna je u postavljanju dijagnoze, u procjeni težine bronhalne opstrukcije s prognostičkim implikacijama, u praćenju bolesnika i detektiranju onih s brzim propadanjem plućne funkcije te, naravno, u donošenju određenih terapijskih odluka.¹

Dok je spirometrija nakon bronhodilatacije potrebna za dijagnozu i procjenu KOPB-a, procjena stupnja reverzibilnosti bronhalne opstrukcije nije potrebna za izbor terapije. Stupanj reverzibilnosti u pojedinog je bolesnika varijabilan, nije pouzdan u razlikovanju od astme ili predviđanju odgovora na dugotrajno liječenje bronhodilatatorima ili glukokortikoidima.¹⁹ Sukladno tomu, nije potrebno prekinuti inhalacijsku terapiju prije novoga spirometrijskog mjerenja tijekom praćenja bolesnika.

Dodatni dijagnostički postupci

U dijagnostici, procjeni težine bolesti i praćenju bolesnika, osobito u slučaju nesklada između spirometrijskog nalaza i simptoma, koristimo se i drugim testovima plućne funkcije poput mjerenja statičkih plućnih volumena, difuzijskog kapaciteta za ugljični monoksid (DLco), plinske analize arterijske krvi, testova opterećenja, ali i slikovnim metodama.¹

Testovi plućnih volumena

Zarobljavanje zraka (engl. *air trapping*) pojavljuje se u ranim stadijima KOPB-a, a manifestira se povećanjem rezidualnog volumena (RV). Pogoršanjem bronhalne opstrukcije nastaje statička hiperinflacija s povećanjem funkcijskoga rezidualnog kapaciteta (FRC, engl. *functional residual capacity*) i ukupnog kapaciteta pluća (TLC, engl. *total lung capacity*), osobito tijekom vježbanja (dinamička hiperinflacija). Ove se promjene mogu dokumentirati tjelesnom pletizmografijom ili manje precizno dilucijom helija i pomažu u određivanju težine KOPB-a, ali nisu ključne u donošenju terapijskih odluka.

Difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid

Difuzijski kapacitet alveolo-kapilarne membrane procjenjuje se metodom jednog udaha, dobro standardiziranim testom s validiranim predviđenim vrijednostima. DLco treba mjeriti kod svake osobe s intenzitetom zaduhe koji ne odgovara stupnju bronhalne opstrukcije, jer je DLco < 60% predviđene vrijednosti povezan s većim opterećenjem simptomima, smanjenim funkcijskim kapacitetom, lošijim zdravstvenim statusom i povećanim rizikom od smrti, neovisno o težini bronhalne opstrukcije i drugim kliničkim varijablama. Snižen DLco nije specifičan za KOPB, ali je važan u razlikovanju KOPB-a s dominantnom zahvaćenošću bronha (normalan ili blago snižen DLco) od emfizema (značajnije snižen DLco). U pušača bez ograničenja protoka zraka u dišnim putovima DLco < 80% predviđene vrijednosti kao biljeg emfizema ukazuje na povećan rizik za razvoj KOPB-a.²⁰

Pulsna oksimetrija i mjerenje plinova u arterijskoj krvi

Pulsnim oksimetrom procjenjuje se saturacija hemoglobina periferne arterije krvi kisikom (SpO₂), a koristi se u svih bolesnika sa simptomima i znakovima zatajenja disanja ili zatajenja desnog srca. Ako je SpO₂ ≤ 92%, potrebno je izmjeriti plinove u arterijskoj krvi zbog nesavršene korelacije između zasićenosti hemoglobina periferne arterijske krvi kisikom procijenjene pulsnim oksimetrom (SpO₂) u usporedbi s analizom arterijske krvi (SaO₂). Pulsna oksimetrija ne daje informacije o parcijalnom tlaku ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi (PaCO₂) ili pH.

Testovi opterećenja i procjena tjelesne aktivnosti

Kada je zaduha značajno manja od očekivane prema stupnju bronhalne opstrukcije, može se raditi o smanjenoj percepciji zaduhe i/ili sjedilačkom stilu života. U takvim slučajevima testovi opterećenja kao što je 6-minutni test hoda (6MWT, engl. *six-minute walk test*) mogu otkriti smanjen funkcijski kapacitet i potrebu za intenziviranjem terapije (npr. plućnom rehabilitacijom). Rezultat 6MWT-a je pokazatelj podnošenja napora pri svakodnevnim tjelesnim aktivnostima i kvalitete života, ne objašnjava mehanizam intolerancije napora i ne utvrđuje maksimalnu potrošnju kisika, ali s njom dobro korelira u bolesnika s terminalnom plućnom bolešću.

Objektivna procjena funkcijskog kapaciteta 6-minutnim testom hoda, u kojem ispitanik hoda vlastitim tempom, ili postupnim povećanjem opterećenja, snažan je pokazatelj zdravstvenog statusa i prognostički čimbenik.²¹ Testovi hoda su korisni u procjeni invaliditeta, rizika od smrti i učinkovitosti plućne rehabilitacije. Spiroergometrija je korisna u diferencijalnoj dijagnozi prema kardiološkim i drugim komorbiditetima.

Rendgensko snimanje prsnih organa

Rendgensko snimanje (RTG) prsnih organa slabo je osjetljivo i slabo specifično u dijagnostici KOPB-a. Korisno je u isključivanju alternativnih dijagnoza, dijagnostici komplikacija (pneumotoraks, upala pluća) i komorbiditeta kao što su popratne plućne bolesti (plućna fibroza, bronhiektazije, bolesti pleure), skeletne (npr. kifoskolioza) i srčane bolesti. Promjene RTG-a povezane s KOPB-om mogu uključivati: zadebljane stijenke bronha u obliku „dvotračnih sjena“ na bazama, izražen bronhovaskularni crtež, redukciju perifernih krvnih žila, pojačanu prozračnost plućnog parenhima, aplanirane i spuštene listove ošita, plitke frenikokostalne sinuse, široke međurebrene prostore, „bačvast prsni koš“ s uvećanim anteroposteriornim promjerom i dubokim retrosternalnim prostorom, moguće bule i znakove kroničnoga plućnog srca.

Kompjuterizirana tomografija (CT)

CT prsnog koša pruža dodatan uvid u strukturne i patofiziološke poremećaje prisutne u KOPB-u, može pomoći u definiranju fenotipa, procjeni težine i ishoda bolesti, ali nije indiciran u rutinskoj dijagnostici KOPB-a (tablica 2).

TABLICA 2. INDIKACIJE ZA CT U OBOLJELIH OD KOPB-A
TABLE 2. INDICATIONS FOR CT IN PATIENTS WITH COPD

Indikacije za CT u oboljelih od KOPB-a / Indications for CT in patients with COPD
Česte egzacerbacije + obilno iskašljavanje (sumnja na bronhiektazije i atipične infekcije) Frequent exacerbations + excessive cough (raising concern for bronchiectasis and atypical infection)
Simptomi nesrazmjerni poremećaju testova plućne funkcije / Symptoms out of proportion to disease severity based on lung function testing
Teški emfizem, hiperinflacija i zarobljavanje zraka (procjena indikacije za LVRS) / Severe emphysema, hyperinflation and air trapping (assessment of indication for LVRS)
Probir za karcinom pluća / Lung cancer screening
Kandidati za transplantaciju pluća / Candidates for lung transplantation

LVRS (engl. lung volume reduction surgery)

Procjena distribucije i težine emfizema CT-om pomaže u postavljanju indikacije za operaciju smanjenja volumena pluća (LVRS, engl. lung volume reduction surgery). Prisutnost emfizema je povezana s bržim padom FEV1, većim rizikom od smrti i nastanka raka pluća.

CT je metoda izbora u dijagnostici bronhiektazija koje su povezane s povećanom učestalošću egzacerbacija i mortalitetom. U oboljelih od KOPB-a starijih od

50 godina s pušačkim stažom od minimalno 30 pušačkih godina (engl. pack/years) niskodozni CT (LDCT, engl. low-dose computed tomography) radi se u svrhu probira raka pluća.

Zahvaljujući tehnološkom napretku, CT-om se sve češće u kliničkom radu procjenjuje poremećaj dišnih putova: u segmentalnim i subsegmentalnim dišnim putovima direktnim mjerenjem debljine stijenke, a u malim dišnim putovima (promjera <2 mm) indirektno usporedbom inspiracijskih i ekspiracijskih snimki s ciljem detekcije neemfizematoznog zarobljavanja zraka. Poremećaj malih dišnih putova bez bronhalne opstrukcije na spirometriji identificira osobe s povećanim rizikom od pogoršanja plućne funkcije. CT prsnog koša pomaže i u dijagnostici komorbiditeta: kalcifikata u koronarnim arterijama, proširenih plućnih arterija, gustoće kostiju i mišićne mase, značajki koje su neovisno povezane sa smrtnošću od svih uzroka.

α1-antitripsin

Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje da se u svih oboljelih od KOPB-a barem jednom odredi alfa-1-antitripsin u serumu, posebno u područjima s visokom prevalencijom nedostatka alfa-1-antitripsina.²² Iako je klasični bolesnik mlad (<45 godina) s panlobularnim bazalnim emfizemom, neki su bolesnici stariji i imaju tipičniju distribuciju emfizema (centrilobularno apikalno). Niska koncentracija (<20% normalne vrijednosti) sugerira homozigotni nedostatak. Članove obitelji također treba testirati.²² Više detalja o preporukama za dijagnostiku i liječenje deficita alfa-1-antitripsina u Prilogu 1.

Praćenje oboljelih od KOPB-a

U liječenju oboljelih od KOPB-a izuzetno je važno redovito praćenje radi pravovremenog prepoznavanja perzistentnih simptoma, akutnih pogoršanja i komplikacija, kako bi se pravovremeno i adekvatno moglo intervenirati.

Nakon postavljene dijagnoze KOPB-a prva kontrola je nužna nakon tri mjeseca, a nakon toga ovisno o bolesniku svakih šest do devet mjeseci, ponekad i svakih dvanaest mjeseci. U slučaju trajno prisutnih simptoma kontrola se predviđa za tri mjeseca, a u slučaju AE nakon dva do osam tjedana, ovisno o težini egzacerbacije.

Za praćenje oboljelih od KOPB-a rutinski se koristimo spirometrijom i DLco-om, a plinskom analizom arterijske krvi i tjelesnom pletizmografijom samo u određenim indikacijama. Pad plućne funkcije karakterističan je za KOPB i u pravilu upućuje na progresiju bolesti, međutim kod većine bolesnika vrlo je spor. Stoga GOLD preporučuje spirometriju barem jednom

godišnje, a naša preporuka je jedan do dva puta godišnje, s izuzetkom pušača i učestalih egzacerbatora. DLco se savjetuje jednom godišnje.

Pristup liječenju oboljelih od KOPB-a – određivanje težine KOPB-a

Nakon što se utvrdi dijagnoza KOPB-a, važno je procijeniti inicijalnu težinu bolesti radi odabira terapije. U prošlosti, terapijski se pristup bazirao isključivo na stupnju bronhoopstrukcije te s obzirom na vrijednost FEV1 razlikujemo blagi, umjereno teški, teški i vrlo teški KOPB. Međutim, brojna istraživanja su jasno pokazala da su broj AE, simptomi KOPB-a, osobito zaduha, te loša plućna funkcija (FEV1 <50%), čimbenici povezani s lošijom prognozom i većim mortalitetom.²³ Većina relevantnih preporuka za liječenje KOPB-a, uključujući i GOLD, savjetuje podjelu bolesnika u kategorije/skupine ovisno o prisutnosti simptoma i broju AEKOPB-a, pa tako GOLD razlikuje kategorije A, B i E, dok španjolske smjernice stratificiraju bolesnike u dvije skupine s obzirom na rizik za smrtni ishod.^{1,24} Također, svaka AE povećava rizik od nove egzacerbacije i na taj način utječe na prognozu KOPB-a, te smo u našim, hrvatskim preporukama za liječenje KOPB-a odlučili bolesnike podijeliti u dvije skupine s obzirom na rizik od razvoja AE – skupinu bolesnika koji u prethodnoj godini nisu imali AE ili su imali samo jednu te imaju manji rizik od nove AE i skupinu oboljelih od KOPB-a koji su imali dva i više pogoršanja ili su bili bolnički liječeni zbog AEKOPB-a te imaju veći rizik od ponovne AE.

Za procjenu težine simptoma koristimo se modificiranom skalom zaduhe (mMRC, engl. *Modified Medical Research Council*) i testom za procjenu KOPB-a (CAT, engl. *COPD Assessment Test*).^{25,26} mMRC nam daje dobru procjenu težine zaduhe, ali ne i dovoljno informacija o drugim simptomima KOPB-a, zbog čega se primjenjuje i upitnik CAT koji se sastoji od osam kratkih pitanja vezanih i uz druge simptome kao što su kašalj i iskašljavanje. Oboljeli od KOPB-a koji imaju više simptoma u pravilu imaju češća pogoršanja bolesti te daleko lošiju kvalitetu života.²⁷

Terapijski odgovor će ovisiti i o drugim parametrima o kojima treba voditi računa prilikom započinjanja liječenja bolesnika, a to je broj eozinofila i komorbiditeti, prije svega kardiovaskularni (tablica 3).

Broj eozinofila u krvi samo je jedan od parametara koji se koristi za razlikovanje astme i KOPB-a, a u posljednjih nekoliko godina dokazala se njegova važnost prilikom odluke o primjeni inhalacijskih glukokortikoida (IGK) u liječenju KOPB-a. Više razine eozinofila u krvi mogu ukazivati na veću vjerojatnost povoljne reakcije na liječenje glukokortikoidima. Međutim, odgovor na IGK i antieozinofilne lijekove među oboljelim od KOPB-a s eozinofilijom različit je od astme, te pokazuje mješovit učinak.²⁸ Vrijedi općenito pravilo

TABLICA 3. PARAMETRI KLJUČNI ZA PROCJENU KOPB-A
TABLE 3. KEY PARAMETERS FOR ASSESSING COPD

Što moramo znati za procjenu KOPB-a? What do we need to know to assess COPD?
• Spirometrija – stupanj bronhoopstrukcije / Spirometry – level of airflow obstruction
• Broj akutnih egzacerbacija KOPB-a u protekloj godini / Number of acute exacerbations in the past year
• Broj eozinofila u perifernoj krvi / Number of eosinophils in peripheral blood
• Komorbiditeti / Comorbidities

da će bolesnici s AE i brojem eozinofila preko 300/μL krvi vjerojatno imati povoljan odgovor na liječenje IGK-om te povećan rizik od AE ako se terapija IGK-om ukine.²⁹ Bolesnici s egzacerbacijama KOPB-a i brojem eozinofila između 100 i 300/μL krvi mogu imati povoljan odgovor na primjenu IGK-a, dok bolesnici s egzacerbacijama i brojem eozinofila ispod 100/μL krvi imaju vrlo malu vjerojatnost pozitivnoga terapijskog odgovora na IGK, a imaju povećan rizik od nuspojava.³⁰ Ova pravila ne vrijede kao terapijske smjernice kada bolesnik ima pridruženu astmu. Sama vrijednost eozinofila u krvi nije pouzdan biomarker u procjeni težine KOPB-a ili rizika od egzacerbacija.³¹ Zbog toga je ključna individualna procjena svakog bolesnika ponaosob, sa svim kliničkim značajkama, uz uvažavanje brojnih rezultata dijagnostičke obrade, ne samo broja eozinofila, kako bi se napravio odgovarajući personalizirani plan liječenja.

Pridružene bolesti, osobito kardiovaskularne, mogu utjecati na mortalitet i duljinu bolničkog liječenja oboljelih od KOPB-a. AEKOPB povećavaju rizik od infarkta miokarda, a kardiovaskularne bolesti su jedan od glavnih uzroka smrtnog ishoda kod oboljelih od KOPB-a, te je prilikom odluke o liječenju KOPB-a važno uzeti u obzir i komorbiditete.³²

Farmakološko liječenje KOPB-a

Farmakološko liječenje KOPB-a ima za cilj smanjenje tegoba, smanjenje broja i težine egzacerbacija, poboljšanje zdravstvenog statusa bolesnika, poboljšanje podnošenja napora i kvalitete života uz poboljšanje preživljenja oboljelih.

Popis farmakološke terapije za liječenje KOPB-a možete naći u tablici 4 te dostupnu inhalatornu terapiju s nazivima lijekova, doziranjem i tipom inhalera u Prilogu 2.

Skupine lijekova za liječenje KOPB-a

Bronhodilatatori

Bronhodilatatori smanjuju tonus glatke muskulature bronha i predstavljaju osnovu farmakološkog liječe-

nja KOPB-a. Radi se o lijekovima koji dovode do redukcije simptoma KOPB-a uz poboljšanje parametara plućne funkcije (prije svega FEV1), smanjenje dinamičke hiperinflacije i poboljšanje podnošenja napora (razina dokaza A).³³

Dijelimo ih u dvije velike skupine prema mehanizmu djelovanja – agoniste beta 2-adrenergičkih receptora i antikolinergike, a s obzirom na duljinu djelovanja na kratkodjelujuće i dugodjelujuće.

Beta₂-agonisti

Beta₂-agonisti dovode do opuštanja glatkih mišića dišnih putova stimulacijom beta₂-adrenergičkih receptora, što povećava ciklički adenzin monofosfat (cAMP) i stvara funkcionalni antagonizam bronhokonstrikciji. Postoje β₂-agonisti kratkog (SABA, engl. *short-acting β₂-agonists*) i dugog djelovanja (LABA, engl. *long-acting β₂-agonists*).

SABA djeluju kratko, svega četiri do šest sati, a njihova primjena dovodi do poboljšanja FEV1 i redukcije simptoma KOPB-a, neovisno o tome uzimaju li se redovito ili prema potrebi.³⁴ U Hrvatskoj je iz ove skupine dostupan samo salbutamol koji se primjenjuje isključivo prema potrebi, kod pogoršanja KOPB-a.

Učinak LABA traje dvanaest ili više sati. Trenutno su na tržištu dostupni formoterol, salmeterol, indakaterol, oladaterol i vilanterol. Primjenjuju se jedanput ili dvaput dnevno i značajno poboljšavaju FEV1, plućne volumene, zaduhu, zdravstveni status, broj egzacerbacija i hospitalizacija (razina dokaza A)³⁵ (tablica 4).

Neželjeni učinci beta₂-agonista

Stimulacija beta₂-adrenergičkih receptora može izazvati sinusnu tahikardiju u mirovanju, a kod osoba starije životne dobi primjena viših doza može dovesti do somatskog tremora te postoji i rizik od razvoja hipokalemije, osobito ako se kombiniraju s tiazidskim diureticima. Nasuprot iskustvima s astmom, nema povezanosti između uporabe beta₂-agonista i gubitka funkcije pluća ili povećanja smrtnosti kod KOPB-a.³⁶

Antimuskarinski lijekovi ili antikolinergici

Antimuskarinski lijekovi blokiraju bronhokonstriktorne učinke acetilkolina na M3 muskarinskim receptorima na glatkim mišićima dišnih putova, što dovodi do bronhodilatacije.

Kratkodjelujući antimuskarinski lijekovi (SAMA, engl. *short-acting muscarinic antagonists*), ipratropij i oksitropij, također blokiraju i inhibitorni neuronski receptor M2, što potencijalno može uzrokovati vagalno induciranu bronhokonstrikciju. Ipratropij sam ima malu prednost u odnosu na beta₂-agonist kratkog djelovanja u smislu funkcije pluća, zdravstvenog stanja i potrebe za oralnim steroidima³³ (tablica 4).

TABLICA 4. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA ZA LIJEČENJE KOPB-A DOSTUPNA U HRVATSKOJ

TABLE 4. PHARMACOLOGICAL THERAPY FOR THE TREATMENT OF COPD AVAILABLE IN CROATIA

	Inhalacijska Inhaler type	Per os ili i.v. Oral or i.v.	Doziranje Dosing
Beta₂-agonisti / Beta₂ agonists			
SABA			
salbutamol	pMDI nebulizator / nebulizer		varijabilno / variable
LABA			
indakaterol	DPI		1x
salmeterol	pMDI		2x
Antikolinergici / Anticholinergics			
SAMA			
ipratropij-bromid	pMDI nebulizator / nebulizer		3x 3x
LAMA			
aklidinij-bromid	DPI		2x
glikopironij-bromid	DPI		1x
tiotropij	DPI / SMI		1x
umeklidinij	DPI		1x
LABA+LAMA			
aklidinij+formoterol	DPI		2x
glikopironij+indakaterol	DPI		1x
tiotropij+oladaterol	SMI		1x
umeklidinij+vilanterol	DPI		1x
LABA+LAMA+IGK LABA+LAMA+IGC			
beklometazon+formoterol +glikopironij	pMDI		2x
flutikazonfuroat+umeklidinij +vilanterol	DPI		1x
formoterol+glikopironij +budezonid	pMDI		2x
Inhibitori fosfodiesteraze 4 / Phosphodiesterase-4 Inhibitors			
roflumilast		Tbl	2x
Metilksantini / Methylxanthines			
aminofilin		i.v.	2x
teofilin		tbl	2x
Mukolitici / Mucolytic Agents			
Karbocistein		tbl	3x
N-acetilcistein		tbl	3x

Dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA, engl. *long-acting muscarinic antagonists*), kao što su tiotropij, akolidinij, glikopironijev bromid (također poznat kao glikopiroilat) i umeklidinij, produljeno se vežu za M3 muskarinske receptore, uz bržu disocijaciju od M2 muskarinskih receptora, čime se produljuje trajanje bronhodilatacijskog učinka. Daju se jedanput ili dva puta dnevno. Njihova trajna primjena dovodi do poboljšanja simptoma i zdravstvenog statusa, uz smanjenje broja egzacerbacija i hospitalizacija, te pridonose boljoj učinkovitosti plućne rehabilitacije (razina dokaza A). Kao monoterapija, LAMA (tiotropij) je učinkovitiji od LABA-e na smanjenje broja egzacerbacija (razina dokaza B).³⁷

Neželjeni učinci antikolinergika

Zbog male sustavne bioraspoloživosti, sistemske nuspojave su izuzetno rijetke i blage uz iznimno dobar sigurnosni profil. Najčešća nuspojava je suhoća usta uz povremeno prijavljen osjećaj gorkog/metalnog okusa, dok nema dokaza o uzročnoj povezanosti s disfunkcijom urinarnog sustava. Dugotrajna uporaba SAMA-e može biti povezana s povećanim rizikom neželjenih kardiovaskularnih poremećaja, dok trajna primjena LABA-e nije povezana s takvim rezultatima. Korištenje otopina SAMA-e s maskom za lice može izazvati akutni glaukom, vjerojatno kao izravni rezultat kontakta otopine i oka.³⁷

Dvojna bronhodilatacijska terapija

Kombinacijom dvaju bronhodilatatora s različitim mehanizmima djelovanja može se povećati stupanj bronhodilatacije uz značajno manji rizik od nuspojava u usporedbi s povećanjem doze jednog bronhodilatatora.³⁸

Kombinacije SABA i SAMA su superiornije u usporedbi s bilo kojim od navedenih lijekova pojedinačno u poboljšanju FEV1 i simptoma (razina dokaza A), a u Hrvatskoj je ova kombinacija dostupna isključivo za primjenu putem nebulizatora.³⁸

Dvojnu bronhodilatacijsku terapiju s lijekovima dugog djelovanja preporučuje se primjenjivati u jednom inhaleru i na tržištu su dostupne brojne kombinacije koje se primjenjuju jednom ili dva puta dnevno. Na taj način postiže se sinergistički učinak koji je veći od zbroja očekivanih pojedinačnih učinaka oba lijeka. Kombinacija LABA + LAMA pokazala je povoljna poboljšanja u usporedbi s monoterapijom za većinu ishoda (plućna funkcija, kvaliteta života, podnošenje napora (razina dokaza A)) te redukciju egzacerbacija (razina dokaza B)³⁸ (tablica 4).

Metilksantini

Učinkovitost i mjesto metilksantina u liječenju KOPB-a kontroverzni su. Metilksantini djeluju kao

neselektivni inhibitori fosfodiesteraze, čime postižu bronhodilacijski učinak (razina dokaza A), a njihova nebronhodilatacijska djelotvornost nije dokazana.

Neželjeni učinci metilksantina

Uz primjenu metilksantina vežu se brojne nuspojave, od atrijske i ventrikulske aritmije (koje mogu biti fatalne) do konvulzija *grand mal* (koje se mogu pojaviti bez obzira na prethodnu epileptičku povijest). Ostale nuspojave uključuju glavobolje, nesanicu, mučninu i žgaravicu, a one se mogu pojaviti i unutar terapijskih raspona serumskih razina teofilina. Metilksantini također imaju značajne interakcije s različitim lijekovima kao što su eritromicin, pojedinim kinolonima (ciprofloksacin), alopurinolom, cimetidinom (ali ne i ranitidinom), inhibitorima pohrane serotonina (fluvoksamin) i inhibitorom 5-lipooksigenaze (zileuton). Zbog izuzetno uske terapijske širine uz slab učinak i velik rizik nastanka nuspojave, njihova primjena u liječenju KOPB-a ograničena je na izuzetne slučajeve dokazanoga korisnog učinka kod pojedinog bolesnika.³⁹

Protuupalni lijekovi

Kod pojedinih bolesnika s učestalim egzacerbacijama može se postići smanjenje učestalosti i težine egzacerbacija dodavanjem protuupalnih lijekova u terapijski režim.

Inhalacijski glukokortikoidi

Upala povezana s KOPB-om ima ograničen odgovor na primjenu IGK-a i oni *nisu lijek izbora kao monoterapija KOPB-a*. Dodavanje IGK-a uz druge lijekove za liječenje KOPB-a može kod nekih bolesnika imati pozitivne učinke u vidu smanjenja težine i učestalosti egzacerbacija KOPB-a. Njihov učinak je veći kod bolesnika s većim razinama eozinofila u krvi i učestalim egzacerbacijama i kod onih koji su prestali pušiti.⁴⁰

IGK u kombinaciji s terapijom dugodjelujućim bronhodilatatorima

U bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om i egzacerbacijama, IGK je u kombinaciji s LABA-om učinkovitiji od monoterapije bilo kojom od monokomponenti u poboljšanju funkcije pluća, zdravstvenog stanja i smanjenju egzacerbacija (razina dokaza A).⁴¹

Broj eozinofila u krvi može nam poslužiti kao „biomarker“ za procjenu vjerojatnosti povoljnog učinka dodavanja IGK-a u terapijski pristup liječenju KOPB-a; postoji kontinuirani odnos između broja eozinofila u krvi i učinaka IGK-a. Kod razine eozinofila <100/uL tog učinka nema ili je minimalan uz povećan rizik nastanka pneumonija.⁴² Postupnim povećanjem broja eozinofila učinak dodavanja IGK-a raste, i kod bolesni-

ka s >300 eozinofila/uL postoji velika vjerojatnost značajnoga korisnog učinka dodavanja IGK-a u terapijski režim s bronhodilatatorima.⁴² Ako se odlučimo za primjenu IGK-a, oni se trebaju dodati uz već postojeću kombiniranu terapiju s LABA/LAMA-om u vidu fiksne trojne terapije u jednom inhaleru, što znači da kombinacija IGK/LABA nije izbor za liječenje KOPB-a.¹

Neželjeni učinci IGK-a

Uporaba IGK-a mijenja mikrobiom dišnih putova i povezuje se s većom prevalencijom oralne kandidijaze, promuklosti, modrica na koži i pneumonija (razina dokaza A). Bolesnici s većim rizikom nastanka upale pluća su oni koji trenutačno puše, imaju ≥ 55 godina, imaju povijest prethodnih egzacerbacija ili upale pluća, indeks tjelesne mase (ITM) <25 kg/m², visok mMRC stupanj zaduhe i/ili visok stupanj opstrukcije i nizak broj eozinofila u krvi (<100 /uL).⁴³ Recentna ispitivanja s novijim formulacijama IGK-a pokazuju manji rizik kod primjene budezonida nego kod flutikazon propionata i kod primjene sitnih čestica beklometazona.⁴⁴ Rezultati opservacijskih studija pokazuju da primjena IGK-a može biti povezana s povećanim rizikom od šećerne bolesti, lošom kontrolom šećerne bolesti, kataraktom i mikobakterijskim infekcijama uključujući i TBC.⁴³

Rizik povlačenja IGK-a iz terapije

Kod odluke o prestanku primjene IGK-a moramo biti oprezni i pratiti bolesnika jer su pojedina istraživanja ukazala na povećani rizik učestalosti egzacerbacija uz pad plućne funkcije. Taj rizik je najveći kod bolesnika koji su imali razine eozinofila u krvi >300 /uL te se u toj skupini preporučuje posebni oprez.

Trojna terapija (IGK/LABA/LAMA)

Slijedom navedenog, kombinacija IGK/LABA/LAMA u jednom inhaleru kod određenog broja bolesnika može dovesti do daljnjeg poboljšanja plućne funkcije, smanjenja učestalosti i težine egzacerbacija.⁴⁵ Kod simptomatskih bolesnika (CAT ≥ 10) s poviješću učestalih egzacerbacija KOPB-a (≥ 2 umjerene i/ili ≥ 1 koja je zahtijevala bolničko liječenje), trojna terapija je pokazala smanjenje mortaliteta u usporedbi s dvojnog bronhodilatacijskom terapijom.⁴⁵

Oralni glukokortikoidi (OGK)

Kratkotrajna primjena sistemskih glukokortikoida za liječenje akutnih egzacerbacija u hospitaliziranih pacijenata ili tijekom posjeta hitnoj službi smanjuje stopu neuspjeha liječenja, stopu recidiva i poboljšava funkciju pluća i smanjuje osjećaj nedostatka zraka.⁴⁶

Trajna primjena OGK-a ima brojne nuspojave, uključujući steroidnu miopatiju koja može pridonijeti

slabosti respiracijske muskulature i smanjenju funkcionalnosti te zatajenje disanja u osoba s vrlo teškim KOPB-om. Zbog izraženih nuspojava i minimalne koristi trajna primjena OGK-a nije izbor u liječenju KOPB-a (razina dokaza A).

Inhibitori fosfodiesteraze-4 (PDE4)

Glavno djelovanje inhibitora PDE4 jest smanjenje upale inhibicijom razgradnje unutarstaničnog cAMP-a. Roflumilast je oralni lijek koji se uzima jednom dnevno bez izravnog bronhodilatacijskog djelovanja. On smanjuje učestalost umjerenih i teških egzacerbacija u bolesnika s teškim do vrlo teškim KOPB-om i učestalim AE u anamnezi (razina dokaza A). Učinci na funkciju pluća također se vide kada se roflumilast doda dugodjelujućim bronhodilatatorima i u bolesnika koji nisu pod kontrolom s fiksnom dozom IGK/LABA-e. Korisni učinci roflumilasta veći su kod bolesnika s prethodnom poviješću hospitalizacije zbog akutne egzacerbacije.⁴⁷

Nuspojave sustavnih PDE4 značajno su veće od onih kod inhalacijske terapije. Najčešće se javljaju proljev, mučnina, smanjenje teka, gubitak težine, bolovi u trbuhu, poremećaj sna i glavobolja. Nuspojave se javljaju rano tijekom liječenja, reverzibilne su i smanjuju se tijekom vremena uz nastavak liječenja uz prosječni gubitak težine oko 2 kg te se ne preporučuje primjena kod pothranjenih bolesnika. Potreban je i oprez kod bolesnika s depresijom.⁴⁷

Inhalacijski inhibitori PDE3&4

Ensifentrin je inhalacijski inhibitor PDE3&4. Ima bronhodilatacijski i protuupalni učinak. Može dovesti do značajnog poboljšanja plućne funkcije i smanjenja osjećaja zaduhe (razina dokaza A). Još nije dokazan učinak na smanjenje učestalosti egzacerbacija KOPB-a niti je ispitan u kombinaciji s postojećim lijekovima (IGK/LABA/LAMA). Nisu nađeni značajni neželjeni učinci niti nuspojave primjene u KOPB-u.⁴⁸ Ensifentrin trenutno nije dostupan u RH.

Antibiotici

Redovita uporaba nekih antibiotika može smanjiti učestalost egzacerbacija. Azitromicin (500 mg tri puta tjedno) ili eritromicin (250 mg dva puta dnevno) tijekom šest mjeseci do jedne godine u bolesnika sklonih egzacerbacijama smanjuju rizik od egzacerbacija u usporedbi s uobičajenom njegom (razina dokaza A). Primjena azitromicina bila je povezana s povećanom učestalosti bakterijske rezistencije (razina dokaza B), produljenjem QTc-intervalu i oštećenjem sluha. Učinak je manje izražen kod aktivnih pušača (razina dokaza B) i nije dokazana dodatna korist primjene dulje od godinu dana.⁴⁹

Mukolitici i antioksidansi (N-acetilcistein, karbocistein, erdostein)

U oboljelih od KOPB-a koji ne primaju IGK, redovito liječenje mukolitikima kao što su karbocistein i N-acetilcistein (NAC) može smanjiti učestalost egzacerbacija i umjereno poboljšati zdravstveni status (razina dokaza A). Erdostein može imati značajan učinak na smanjenje učestalosti blagih egzacerbacija i bez obzira na istodobno liječenje IGK-om. Zbog heterogenosti proučavanih populacija, doziranja liječenja i popratnog liječenja, trenutno dostupni podatci ne dopuštaju preciznu identifikaciju potencijalne ciljane populacije za antioksidanse u KOPB-u.⁵⁰

Biološka terapija

Dupilumab (monoklonalno protutijelo koje blokira receptore za IL-4 i IL-13) pokazao je učinkovitost na smanjenje učestalosti egzacerbacija kod bolesnika s učestalim egzacerbacijama, eozinofili >300/uL na trojnoj terapiji (IGK/LABA/LAMA) te se može primijeniti u toj skupini bolesnika⁵¹, za razliku od mepolizumaba i benralizumaba čija se primjena za sada nije pokazala učinkovitom kod bolesnika s KOPB-om (razina dokaza A).

Vitamin D

Nema dokaza da suplementacija vitaminom D ima pozitivan učinak na egzacerbacije u neselektiranih bolesnika, ali u metaanalizi bolesnika s niskom početnom vrijednošću razine vitamina D, suplementacija vitaminom D smanjila je stopu egzacerbacija.⁵²

Problemi vezani uz inhalacijsku terapiju

Inhalacijska terapija je temelj liječenja KOPB-a jer se njome postiže izravno djelovanje na mjestu oštećenja uz izbjegavanje nuspojava sistemske primjene lijekova. Uz to je povezan i problem adekvatne primjene inhalacijske terapije. Kako je neadekvatno uzimanje inhalacijskih lijekova jedan od glavnih uzroka neadekvatnog terapijskog učinka, potrebno je uložiti dodatni trud u edukaciju bolesnika i obuku i provjeru tehnike korištenja inhalatora.⁵³

Postoji nekoliko različitih skupina sustava za inhalaciju kao i njihovih inačica. Osnovna je podjela na inhalatore fiksni doza (pMDI, engl. *pressurized metered-dose inhaler*), inhalatore suhog praha (DPI, engl. *dry powder inhaler*), inhalatore fine maglice (SMI, engl. *soft mist inhaler*) i nebulizatore koji omogućuju primjenu lijeka pri normalnom disanju. Uz navedeno se inhalatori razlikuju i po načinu aktivacije (zahtijevaju koordinaciju aktivacije i udaha ili se aktiviraju automatski pri udahu). Kod bolesnika kod kojih se procijeni kako je najprimjereniji oblik primjena pMDI, a imaju pro-

blem s koordinacijom aktivacije i udaha, mogu se primijeniti komorice.

Odabir optimalnog sustava isporuke ključan je kako bi se osiguralo da pacijenti imaju maksimalnu korist od inhalacijskih terapija. Odabir inhalatora treba učiniti u suradnji s bolesnikom uz procjenu brojnih parametara kako od strane bolesti tako i od strane bolesnika i inhalera. Moramo procijeniti i provjeriti sposobnost bolesnika da aktivira uređaj i adekvatno udahne iz njega. Neki inhalatori, poput pMDI i SMI, zahtijevaju spor i dubok udah, dok DPI zahtijeva snažan udah. Kako različiti uređaji imaju različit način aktivacije i udisanja, preporučuje se kod jednog bolesnika koristiti samo jednu vrstu uređaja ako je potrebno upotrijebiti više različitih klasa lijekova. Razvoj inhalatora uz uvođenje digitalne tehnologije ide u smjeru razvoja uređaja koji će provjeravati kvalitetu inhalacije, redovitost uzimanja lijeka i upozoravati na potrebne korekcije.

Osim tipa inhalatora, značajan utjecaj ima i veličina čestica. Čestice trebaju biti optimalne veličine i dospjeti do malih dišnih puteva, a bez pretjeranog nakupljanja u gornjim odnosno velikim dišnim putevima. Za isporuku lijeka u donji dio respiracijskog sustava, veličina čestica (srednji aerodinamički promjer mase) može biti fina (2 – 5 µm) ili ekstra fina (<2 µm), čime se postiže perifernije taloženje. Uz navedeno, inspiracijski protok, ubrzanje protoka i udahnuti volumen važni su čimbenici kako bi pacijenti uspješno udahnu li čestice lijeka iz ručnih uređaja u donji dišni trakt.

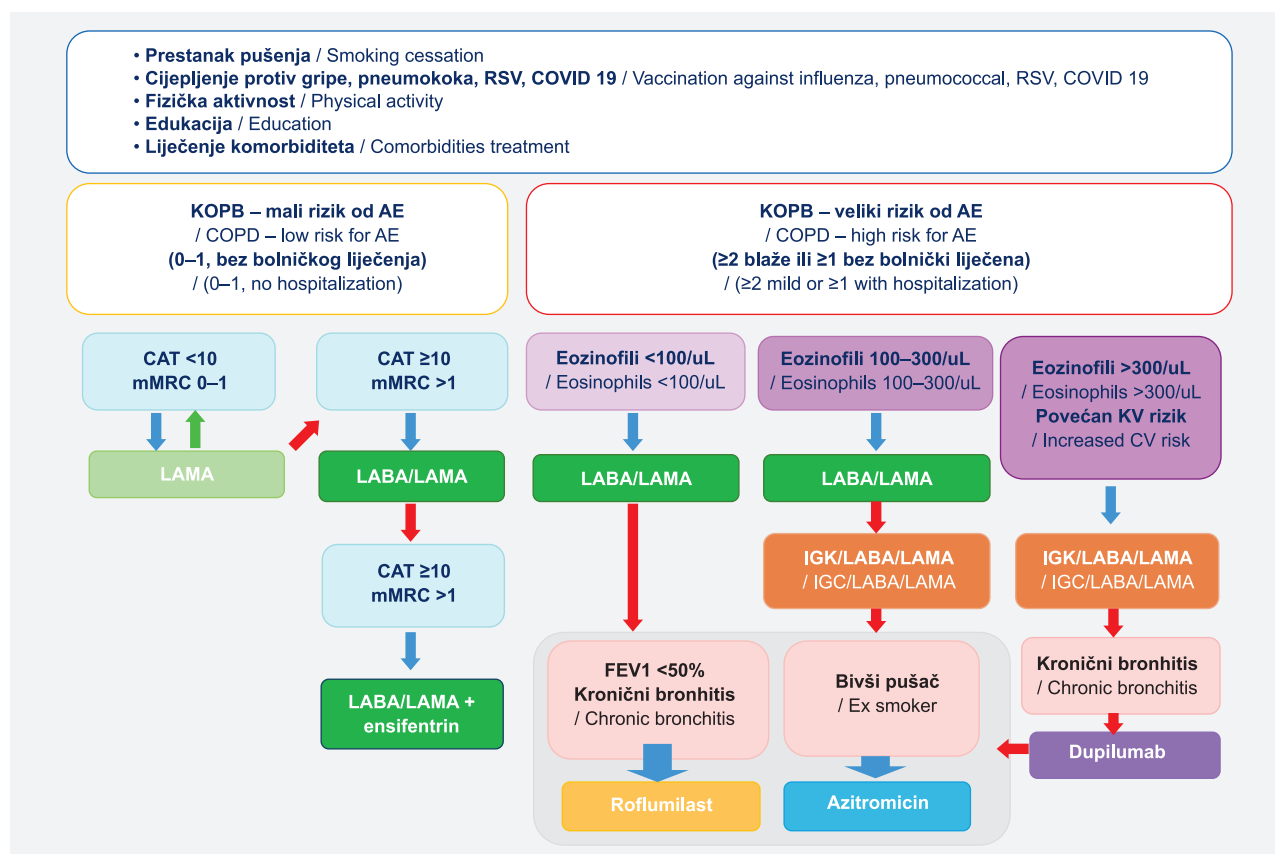
Do sada nije utvrđena superiornost jednog uređaja/formulacije i preporučuje se individualizirani odabir prema prije navedenom. Također nema dokaza superiornosti terapije primijenjene putem nebulizatora u odnosu na primjenu putem inhalatora kod pacijenata koji su u stanju pravilno koristiti inhalator. Esencijalno je redovito provjeravati inhalacijsku tehniku bolesnika prilikom kontrolnog pregleda kao i provjeriti suradljivost s inhalacijskom terapijom jer je poznato kako je ona znatno lošija od one s peroralnom terapijom.⁵⁴

Strategija liječenja stabilnog KOPB-a

Nakon što je postavljena dijagnoza KOPB-a potrebno je provjeriti stupanj izraženosti simptoma primjenom CAT upitnika ili mMRC skala zaduhe i učestalost egzacerbacija. Svim bolesnicima savjetuju se nefarmakološke i farmakološke mjere liječenja, ovisno o procijenjenom riziku za razvoj AEKOPB-a.

Farmakološko liječenje stabilnog KOPB-a

Kod bolesnika koji nisu imali egzacerbacija i s minimalnim tegobama (mMRC0) bez elemenata dinamičke hiperinflacije (pogoršanja zaduhe u naporu) može se primijeniti bronhodilatator kratkog djelova-



SLIKA 1. – FIGURE 1. PRISTUP FARMAKOLOŠKOM LIJEČENJU KOPB-A / APPROACH TO PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF COPD

nja (prednost SAMA) po potrebi uz redovito praćenje plućne funkcije i izraženosti tegoba.

Kod bolesnika s malo izraženim tegobama (CAT < 10), ali uz elemente dinamičke hiperinflacije ili sniženu plućnu funkciju (FEV1 < 80%), preporučuje se započeti liječenje bronhodilatatorom dugog djelovanja (prednost LAMA). Također je potrebna redovita kontrola plućne funkcije i tegoba te u slučaju perzistiranja tegoba ili smanjenja plućne funkcije uključiti u terapiju dvojni bronhodilatacijsku terapiju u jednom inhalatoru (LABA/LAMA) (slika 1).

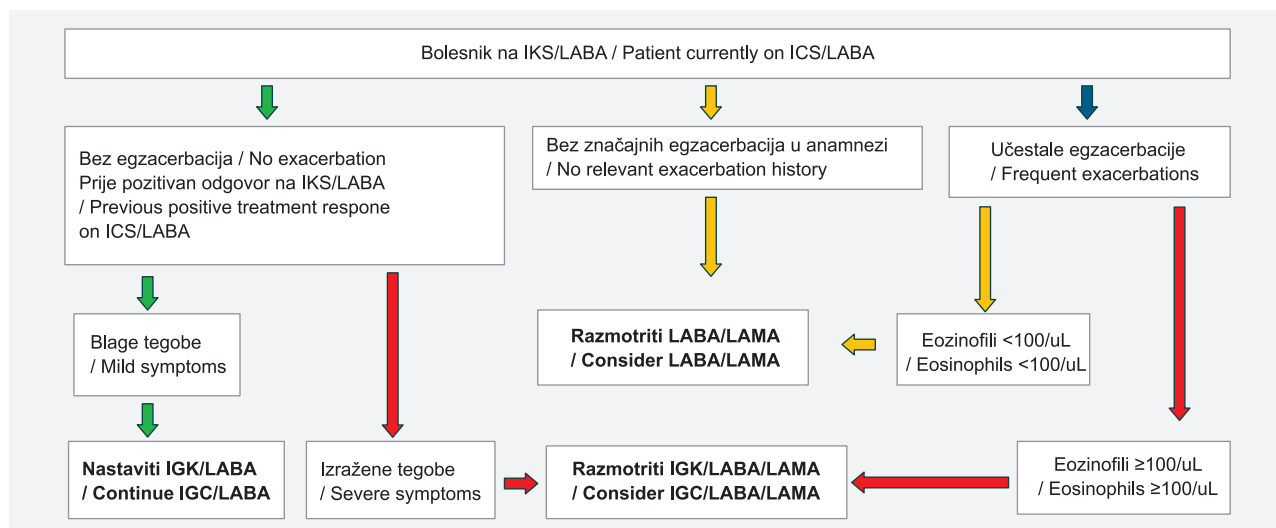
Kod bolesnika s inicijalno izraženim smetnjama (CAT 10 i više, mMRC 2 i više) preporučuje se odmah započeti dvojni bronhodilatacijsku terapiju u jednom inhalatoru (LABA/LAMA). Ako tegobe perzistiraju može se razmotriti dodatak ensifentrina (inhibitor PDE3 i PDE4) koji će uskoro biti dostupan i na području Europske Unije te uključiti bolesnika u plućnu rehabilitaciju (slika 1).

Kod bolesnika s učestalim egzacerbacijama (2 ili više AE liječenih ambulantno ili jedna liječena bolnički) potrebno je razmotriti strategije smanjenja rizika za nastanak egzacerbacija, uzimajući u obzir i povećan kardiovaskularni rizik. Kod bolesnika s brojem eozinofila u krvi > 300/uL preporučuje se uključiti trojnu terapiju u jednom inhalatoru (IGK/LABA/LAMA). Kod bolesnika s

brojem eozinofila 100 – 300/uL preporučuje se uvesti u terapiju dvojni bronhodilatacijsku terapiju ako već nije bila uvedena (LABA/LAMA). Ako je bolesnik već bio na dvojni bronhodilatacijskoj terapiji, a ima izražene simptome i egzacerbacije, može se pokušati uvesti trojni inhalacijska terapija (IGK/LABA/LAMA) u jednom inhalatoru uz praćenje terapijskog učinka i poseban oprez zbog moguće pojave upale pluća. Ako i dalje dolazi do učestalih egzacerbacija, a broj eozinofila je preko 300/uL, može se razmotriti dodatak dupilumaba uz trojnu terapiju (IGK/LABA/LAMA) (slika 1).

Kod bolesnika s brojem eozinofila < 100/uL preporučuje se uz dvojni bronhodilatacijsku terapiju razmotriti uvođenje inhibitora PDE4 roflumilasta kod bolesnika koji imaju dominantno bronhitične tegobe uz uredan ili povišen ITM, ili imunomodulatornu terapiju azitromicinom tijekom godinu dana (osobito tijekom zimskih mjeseci) kod bivših pušača (slika 1).

Ako bolesnik već uzima IGK/LABA-u potrebno je provjeriti ima li indikacije za uzimanje IGK-a prema prije navedenim kriterijima. Ako ima, potrebno ga je prebaciti na trojni inhalacijsku terapiju (IGK/LABA/LAMA), a ako nema, prebaciti ga na dvojni bronhodilatacijsku terapiju (LABA/LAMA) uz češće kontrole plućne funkcije i učestalosti egzacerbacija. Nastavak terapije IGK/LABA-om se ne savjetuje (slika 2).



SLIKA 2. – FIGURE 2. POSTUPAK S BOLESNICIMA NA IGK/LABA / MANAGEMENT OF PATIENTS ON IGC/LABA

Primjenu mukolitika treba svakako razmotriti kod bolesnika koji imaju dominantno bronhitične simptome s pojačanim kašljem i iskašljavanjem.

U slučaju da bolesnik ima KOPB i astmu treba primarno slijediti smjernice za liječenje astme.

Nefarmakološko liječenje stabilnog KOPB-a

Nefarmakološko liječenje je komplementarno farmakološkom i trebalo bi biti dio sveobuhvatnog tretmana KOPB-a. Glavni principi nefarmakološkog liječenja su prestanak pušenja, cijepljenje, tjelesna aktivnost i plućna rehabilitacija (tablica 5).

Prestanak pušenja

Većina oboljelih od KOPB-a su pušači ili bivši pušači, a unatoč postavljenoj dijagnozi više od 40% pacijenata nastavlja pušiti, što ima negativan utjecaj na prognozu i progresiju bolesti.⁵⁵ Prestanak pušenja jedna je od najučinkovitijih mjera u liječenju KOPB-a, koja ne samo da dovodi do smirivanja simptoma i redukcije AE, već smanjuje i rizik od mortaliteta (razina dokaza A).⁵⁶ Prestanak pušenja jedan je od najvećih izazova za većinu pušača oboljelih od KOPB-a, a uspješnost se procjenjuje na oko 14–27%.⁵⁷ Postoje različite strategije prestanka pušenja, međutim savjetuje se prije svega individualizirani i personalizirani pristup prilagođen potrebama svakog pojedinca. Svaka pomoć pacijentu kod odluke o prestanku pušenja dobrodošla je, od individualnog savjetovanja u ambulanti do organiziranih škola nepušenja za koje pacijenta trebamo motivirati. Od pomoći je i 5-stupanjska strategija AAAAAA (engl. *ask, advise, assess, assist, arrange*), odnosno PPPPP (pitaj, posavjetuj, procijeni, pomogni, poprati).⁵⁸ Kao pomoć kod prestanka pušenja pacijentima možemo ponuditi zamjenske proizvode koji sadrže nikotin – nikotinske gume za žvakanje, in-

halatore, nazalne sprejeve, kožne naljepke, sublingvalne tablete ili pastile, čime poboljšavamo postotak apstinencije.⁵⁹ Kontraindikacija za uporabu nikotinskih zamjenskih proizvoda jest recentni srčani ili moždani udar – unutar dva tjedna.⁶⁰ Lijekovi (bupropion i nortriptilin) povećavaju postotak apstinencije, no uvijek moraju biti tek dio ukupne potpore pacijentu u cilju prestanka pušenja.⁶¹ Uz sve navedene mjere od iznimne je važnosti zakonska zabrana pušenja koja poboljšava postotak prestanka i reducira štetni utjecaj pasivnog pušenja.

Postoji niz dokaza da elektronske cigarete (e-cigarette, *vaping*) nisu sigurna alternativa klasičnim cigaretama i stoga nisu preporučljivi proizvodi s obzirom na to da većina uz nikotin sadrži razne kemikalije (pojačivače okusa i mirisa, glicerol, propilen glikol, reaktivne vrste kisika, metale i drugo). Dosta je opisanih slučajeva ozljede pluća povezane s *vapingom* – EVALI (engl. *e-cigarette or vaping associated lung injury*), uključujući tešku akutnu ozljedu pluća, eozinofilnu pneumoniju, alveolarno krvarenje, bronhitis i do sada dokumentiranih 68 smrtnih slučajeva.⁶²

Cijepljenje

Bakterijske i virusne infekcije najčešći su uzroci AEKOPB-a, stoga je od iznimne važnosti preporučiti oboljelima od KOPB-a cijepljenje protiv gripe, pneumokoka, RSV-a (skr. od respiratorni sincicijski virus), COVID-19 i hripavca (tablica 5).

Redovno godišnje cijepljenje protiv gripe pridonosi smanjenju teških infekcija donjega respiratornog trakta, broja AE i smrtnosti kod oboljelih od KOPB-a, a kod starijih pacijenata smanjuje i rizik od ishemijske bolesti srca^{63,64} (razina dokaza B).

Cijepljenje protiv pneumokoka smanjuje učestalost vanbolničkih pneumonija, invazivne pneumokokne

bolesti te AEKOPB-a⁶⁵ (razina dokaza B). U RH se savjetuje cijepljenje starijima od 65 godina koji imaju kronične bolesti pa tako i oboljelima od KOPB-a. Preporuka je cijepiti se 20-valentnim konjugiranim pneumokoknim cjepivom zbog većeg kliničkog učinka u redukciji upala pluća, ali i AEKOPB-a.⁶⁵ Navedeno cjepivo preporučuje američki centar za suzbijanje infekcije kao i GOLD, a u Hrvatskoj je dostupno na osobni trošak. Osim konjugiranog, moguće je cijepljenje polisaharidnim pneumokoknim cjepivom na teret HZZO-a (skr. od Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje). Pneumokokno cjepivo i cjepivo protiv gripe mogu se istodobno primijeniti bez straha od nuspojava.

Infekcije RSV-om kod osoba starije životne dobi pokazale su se iznimno opasnim ne samo po pitanju razvoja ozbiljne respiratorne infekcije, već značajno povećavaju rizik od akutnoga srčanog popuštanja, a kod oboljelih od KOPB-a povećavaju rizik od AE⁶⁶ (razina dokaza A). Stoga preporuke GOLD savjetuju cijepljenje protiv RSV-a u oboljelih od KOPB-a.⁵⁵ Cjepivo protiv RSV-a dostupno je u RH, ali za sada isključivo na osobni trošak.

Cijepljenje protiv COVID-19 pokazalo se učinkovito kod oboljelih od KOPB-a te se savjetuje cijepljenje u skladu s nacionalnim smjernicama (razina dokaza B).

Zbog porasta broja djece koja nisu uključena u redovni program cijepljenja protiv pertusisa u RH, preporučuje se razmotriti opciju cijepljenja oboljelih od KOPB-a koji nisu cijepljeni kao adolescenti (razina dokaza B).

Preporuke GOLD također savjetuju cijepljenje protiv herpesa zostera kod oboljelih s KOPB-om starijih od 50 godina (razina dokaza B).

Plućna rehabilitacija

Plućna rehabilitacija (PR) opsežan je interdisciplinarni program za oboljele od KOPB-a koji unatoč standardnom liječenju imaju simptome i ograničenje dnevnih aktivnosti (tablica 5). Program je temeljen na dokazima, prilagođen svakom bolesniku prema njegovim mogućnostima i uključuje vježbanje, edukaciju, promjenu ponašanja i poboljšanje psihofizičkog statusa.⁶⁷ Cilj PR-a je smanjenje simptoma, poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika te stabilizacija bolesti uz smanjenje sustavnih manifestacija, što u konačnici znači rjeđe i kraće bolničko liječenje dovodeći do smanjenja troškova zdravstvenih usluga. Program u prosjeku traje šest do osam tjedana i u pravilu se provodi ambulantno ili u bolničkim uvjetima, iako se u posljednje vrijeme sve više govori o programima tele-rehabilitacije. Pogodan je za sve oboljele od KOPB-a, pa čak i za one s teškim KOPB-om (tablica 5).

Plućna rehabilitacija poboljšava zaduhu, zdravstveno stanje i vježbovni kapacitet kod stabilnih pacijenata (razina dokaza A), smanjuje rizik od ponovnoga bol-

ničkog liječenja kod pacijenata koji su imali recentnu egzacerbaciju (razina dokaza B), smanjuje anksioznost i depresiju (razina dokaza A) te dovodi do redukcije mortaliteta.⁵⁵

Tjelesna aktivnost

Smanjena tjelesna aktivnost česta je kod oboljelih od KOPB-a dovodeći do smanjene kvalitete života, češćih hospitalizacija i do povećanja mortaliteta (razina dokaza A). Optimalna bronhodilatacijska terapija poboljšava ishode vježbanja smanjenjem statičke i dinamičke hiperinflacije. Hodanje, ispravno nordijsko hodaње, plivanje i vožnja bicikla izuzetno su poželjni oblici tjelesne aktivnosti oboljelih od KOPB-a, a redovita tjelesna aktivnost može dovesti do smanjenja rizika za egzacerbacije tijekom duljega vremenskog perioda (tablica 5).⁶⁸

TABLICA 5. NEFARMAKOLOŠKE MJERE U LIJEČENJU KOPB-A
TABLE 5. NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF COPD

Skupine KOPB-a Patient Group	Postupci Procedures
Svi / All	Prestanak pušenja / Smoking cessation Fizička aktivnost / Physical activity Cijepljenje / Vaccination • gripa / influenza • pneumokok / pneumococcus • RSV • COVID-19
Više tegoba ili učestali egzacerbatori / More symptoms or frequent exacerbations	Plućna rehabilitacija / Pulmonary rehabilitation

Dugotrajno liječenje kisikom

Dugotrajno liječenje kisikom (DLO2) terapijska je mjera koja poboljšava preživljenje u oboljelih od KOPB-a koji imaju tešku hipoksemiju u stabilnoj fazi bolesti (tablica 6)^{69,70} (razina dokaza A).

Benefit od DLO2-a postoji ako se provodi dulje od 15 sati dnevno. Bolesnika treba evaluirati 60 – 90 dana nakon započinjanja terapije kisikom kako bi se procijenilo je li i dalje indicirana, odnosno ima li terapijski učinak.

TABLICA 6. INDIKACIJE ZA DLO2
TABLE 6. INDICATIONS FOR LTOT

PaO ₂ ≤ 55 mmHg (7,3 kPa) ili SaO ₂ ≤ 88%	Apsolutna / Absolute
PaO ₂ 55 – 60 mmHg (7,3 – 8,0 kPa) ili SaO ₂ ≤ 88%	KOPB uz prisutnost plućne hipertenzije, zatajenja desnog srca ili policitemiju (hematokrit > 55%) / COPD with presence of pulmonary hypertension, right heart failure or polycythemia (hematocrit > 55 %)

Mehanička respiratorna podrška

Bolesnici s preklapanjem KOPB-a i opstruktivne apneje u spavanju imaju jasnu korist od primjene kontinuiranoga pozitivnog tlaka na dišne puteve (CPAP, engl. *continuous positive airway pressure*) u obliku smanjenja mortaliteta i rizika od hospitalizacija.⁷¹ Primjena neinvazivne mehaničke ventilacije (NIV) može se razmotriti u oboljelih od KOPB-a s kroničnom hiperkapnijom ($\text{PaCO}_2 > 53 \text{ mmHg}$). Sustavni pregled i metaanaliza pokazali su da NIV smanjuje mortalitet i rizik od hospitalizacija u odnosu na standardnu terapiju u oboljelih od KOPB-a s kroničnom hiperkapnijom (razina dokaza B).⁷²

Intervencijska i kirurška liječenja KOPB-a

U pojedinih bolesnika mogu se razmotriti određeni interventni i kirurški zahvati.

Bulektomija je kirurški postupak resekcije velikih bula koji je indiciran u slučaju postojanja bula koje zauzimaju više od trećine hemitoraksa i komprimiraju susjedno vitalno plućno tkivo. U takvih se bolesnika nakon bulektomije očekuje smanjenje zaduhe, poboljšanje plućne i srčane funkcije, funkcije respiratornih mišića i poboljšanja tolerancije fizičke aktivnosti (razina dokaza C).⁷³

Postupke redukcije plućnog parenhima (LVRS, engl. *lung volume reduction surgery*) dijelimo na kirurške i bronhoskopske kako bi se smanjila hiperinflacija, a povećao elasticitet i gustoća plućnog parenhima. Bronhoskopske tehnike uključuju postavljanje endobronhalne jednosmjerne valvule, plućne zavojnice ili primjenu termalne ablacije. Strukturne promjene koje nastaju nakon LVRS-a rezultiraju poboljšanjem FEV1, boljim podnošenjem fizičkog napora i boljom kvalitetom života.⁷⁴ LVRS se može provesti unilateralno ili bilateralno, a za ovaj postupak potreban je pažljiv odabir bolesnika (razina dokaza A).

Transplantacija pluća

Oboljele od KOPB-a treba uputiti na razmatranje za transplantaciju pluća kada imaju progresivnu bolest unatoč maksimalnom liječenju, nisu kandidati za postupak LVRS-a, imaju BODE indeks 5–6, $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ (6,6 kPa) i/ili $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ (8 kPa) i $\text{FEV}_1 < 25\%$.¹ U oboljelih od KOPB-a uglavnom se izvodi bilateralna transplantacija pluća koja dovodi do poboljšanja plućne funkcije, kvalitete života i duljeg preživljenja bolesnika, osobito onih koji su mlađi od 60 godina.⁷⁵ Transplantacijski program u Hrvatskoj postoji od 2011. godine, u početku u suradnji s AKH Beč, a od 2021. u potpunosti u KBC-u Zagreb. Bolesnici s indikacijom za navedeni zahvat trebaju se uputiti u Ambulantu za transplantaciju pluća Klinike za plućne bolesti Jordanovac Kliničkoga bolničkog centra Zagreb (razina dokaza C).

Akutna egzacerbacija KOPB-a

Akutna egzacerbacija, odnosno AEKOPB, definira se kao epizoda pogoršanja zaduhe i/ili kašlja i produkcije sputuma u vremenskom periodu duljem od dva dana, a kraćem od 14 dana, praćeno tahikardijom i/ili tahipnejom.¹ Patofiziološki mehanizam bazira se na povećanju sustavne i lokalne upale, najčešće izazvane mikrobiološkim agensima (virusnim ili bakterijskim infekcijama), ali i drugim uzrocima kao što su onečišćenje zraka, psihički i fizički stres te pogoršanje pratećih komorbiditeta.⁷⁵ Glavni simptom AEKOPB-a je pogoršanje zaduhe, ali se može javiti i promjena u boji i količini iskašljaja, pojačan kašalj ili piskanje u prsištu. Oboljeli od KOPB-a imaju povećan rizik i od drugih akutnih stanja kao što su upala pluća, embolija ili zataživanje srca, a koji se po simptomima mogu zamijeniti s AEKOPB-om. Daleko veći izazov danas je to što još uvijek velik broj AE ostane neprepoznat od strane bolesnika i liječnika.

AEKOPB ne samo da pridonose ubrzanom propadanju plućne funkcije i pogoršanju općeg zdravstvenog stanja bolesnika, već povećavaju i rizik od novih AE, od kardiovaskularnih komplikacija kao što su razvoj akutnog infarkta miokarda ili cerebrovaskularni inzult, te povećavaju mortalitet oboljelih od KOPB-a kao i troškove liječenja.⁷⁶ AEKOPB zauzimaju središnje mjesto u strategiji liječenja KOPB-a, usmjerenoj bilo na akutno liječenje ili sprječavanje i/ili redukciju težine AE. Od iznimne je važnosti pravovremeno dijagnosticirati i liječiti AEKOPB.

Liječenje AEKOPB-a

AEKOPB s obzirom na terapijski pristup dijelimo na blage, umjereno teške i teške.

Većina AEKOPB-a svrstava se u kategoriju blagih te se može sigurno liječiti ambulantno pod nadzorom nadležnog liječnika obiteljske medicine. Blage AEKOPB definiramo kao one kod kojih pacijent ne prijavljuje značajan stupanj zaduhe (npr. prijavljena zaduha na VAS skali manja od 5), SpO_2 je $\geq 92\%$ na sobnom zraku, srčana frekvencija $< 95/\text{min}$, a vrijednost CRP-a < 10 .¹ Ako je stupanj zaduhe izraženiji (VAS skala zaduhe ≥ 5), uz SpO_2 u mirovanju $< 92\%$ na sobnom zraku, a frekvencija disanja > 24 udaha/min uz vrijednost CRP $\geq 10 \text{ mg/L}$, govorimo o umjereno teškom AEKOPB-u. Ako uz sve navedene simptome kod bolesnika postoji hiperkapnija s respiracijskom acidozom, govorimo o teškoj AEKOPB koja zahijeva bolničko liječenje.

Osnovu liječenja AEKOPB-a, bez obzira na težinu pogoršanja, čine kratkodjelujući bronhodilatatori (razina dokaza C). Preporučujemo korištenje kombinacije SABA i SAMA, odnosno kombinaciju salbutamola i ipratropij bromida tijekom perioda pogoršanja ako ne postoje kontraindikacije. U slučaju korištenja monote-

rapije potičemo upotrebu salbutamola, s obzirom na bolji farmakokinetički profil. Preporučujemo primjenu kratkodjelujućih bronhodilatatora putem komorice ili nebulizatora kako bi se osigurala željena isporuka lijeka tijekom pogoršanja.

Standardne doze kratkodjelujućih bronhodilatatora putem inhalatora (salbutamol 100 mcg i ipratropij 20 mcg po potisku) primjenjuju se jedan do dva udaha svakih sat vremena do tri puta, zatim svaka dva do četiri sata do poboljšanja, odnosno putem nebulizatora (2,5 mg salbutamola i 0,5 mg ipratropija razrijeđenih u 3 mL fiziološke otopine) svakih šest do osam sati.¹ Potrebno je i tijekom perioda pogoršanja nastaviti, odnosno optimizirati kroničnu inhalacijsku terapiju ili je započeti što ranije u procesu oporavka.⁷⁷

Primjena sistemskih glukokortikoida kod AE popravlja plućnu funkciju i skraćuje vrijeme oporavka kao i duljinu bolničkog liječenja⁷⁸ te preporučujemo njihovu primjenu kod hospitaliziranih pacijenata⁷⁷, a kod ambulantno liječenih AEKOPB-a preporučujemo individualnu procjenu ovisno o fenotipu same egzacerbacije, kliničkom stanju te pratećim komorbiditetima (razina dokaza A). Terapija sustavnim glukokortikoidima ima najveći benefit kod bolesnika s većom reaktivnošću dišnih puteva i višim stupnjem zaduhe te stoga preporučujemo započinjanje terapije kod pacijenata sa zabilježenom eozinofilijom (u perifernoj krvi ili sputumu), s pridruženom astmom, odnosno kod pacijenata s kroničnim bronhitisom i izraženijim stupnjem opstrukcije dišnih puteva.⁷⁷ Preporučuje se provođenje terapije glukokortikoidima u ekvivalentnoj dozi prednizona 40 mg tijekom pet dana uz produljenje terapije ovisno o odgovoru na inicijalnu terapiju, ali se ne savjetuje trajanje dulje od 14 dana i u tom periodu uzimanja nije potrebno postupno snižavanje doze glukokortikoida.⁷⁷ U liječenju blagih i umjereno teških AE glukokortikoidi se mogu primijeniti peroralnim ili parenteralnim putem, bez razlike u učinkovitosti.¹ Kod pacijenata kod kojih je potrebna stabilizacija stanja putem hitne službe, a previđeni su za daljnje ambulantno liječenje, može se provesti inicijalna parenteralna terapija glukokortikoida uz nastavak terapije peroralno.

Primjena antibiotika u liječenju AEKOPB-a široko je rasprostranjena i kontroverzna.¹ Preporučujemo primjenu antibiotika kod bolesnika koji imaju sva tri ključna simptoma AEKOPB-a, a to su pogoršanje zaduhe, povećani volumen iskašljaja i purulentni iskašljaj.¹ Antibiotici, kada su indicirani, smanjuju rizik od ponovne AE i neuspjeha liječenja te trajanje bolničkog liječenja (razina dokaza B). Savjetuje se primjena antibiotika ne dulje od 5 – 7 dana uz izbor terapije ovisno o lokalnom protokolu i izvješćima o bakterijskoj rezistenciji.^{1,79} Kao inicijalna, empirijska primjena savjetuje se primjena antibiotika širokog spektra kao što su

amoksisilin/klavulonska kiselina, makrolidi, tetraciklini te cefalosporini druge ili treće generacije, dok je primjena respiratornih kinolona rezervirana isključivo u slučaju preosjetljivosti na ranije spomenute antibiotike ili u slučaju sumnje na infekciju *Pseudomonas aeruginosa*. Potičemo, kako u bolničkim tako i u ambulantnim uvjetima, prilagodbu antibiotske terapije prema mikrobiološkoj obradi sputuma i/ili hemokultura.

S obzirom na dokazano brže propadanje plućne funkcije, bakterijsku kolonizaciju, osjetljivost na virusne infekcije i prateće komorbiditete kod pacijenata s fenotipom učestalog egzacerbatora preporučujemo obveznu primjenu sustavne glukokortikoidne i antibiotske terapije kod epizoda pogoršanja.

Od ostalih terapijskih mjera ističemo potrebu simptomatske terapije te regulacije pratećih komorbiditeta, kao i prevenciju mogućih komplikacija. Preporučujemo u odabranim slučajevima upotrebu mukolitika, provođenje fizikalne terapije te obveznu primjenu tromboprolifaktičke terapije kod hospitaliziranih pacijenata. Upotreba metilksantina nije indicirana u AEKOPB-u (razina dokaza B). Antivirusna terapija se ordinira ovisno o trenutnoj epidemiološkoj situaciji, uz preporuku empirijskog uvođenja oseltamivira kod sumnje na virusnu etiologiju AE u sezoni gripe ako simptomi perzistiraju unutar dva dana od pregleda.

Liječenje AEKOPB-a, s izuzetkom teške AEKOPB, treba započeti nadležni liječnik obiteljske medicine. Ako na provedenu terapiju ne dolazi do kliničkog poboljšanja, bolesnika treba uputiti u nadležnu hitnu službu. Prisutnost značajnog zamora dišne muskulature, hipoksija koja neposredno životno ugrožava pacijenta, prisutnost životno ugrožavajućih srčanih aritmija i značajna promjena mentalnog stanja zahtijevaju žurno upućivanje u bolničku ustanovu uz liječničku pratnju.

Potrebu za respiratornom potporom i izbor potpore temeljimo na prisutnosti i težini akutnog respiratornog zatajenja.

Oksigenoterapija je ključna u zbrinjavanju teških AEKOPB-a praćenih hipoksijom. Ovisno o kliničkom stanju bolesnika i stupnju respiratorne insuficijencije, suplementacija kisikom provodi se putem binazalnog katetera, maske ili maske sa spremnikom te Venturijeve maske u slučaju povišenih vrijednosti PaCO₂. Dobar odgovor na oksigenoterapiju definira se kao postizanje SpO₂ 88 – 92%. U slučaju PaCO₂ ≥ 45 mmHg (6,0 kPa) uz pH ≤ 7,35, teške dispneje sa znakovima zamora dišne muskulature uz pojačan dišni rad te trajne hipoksemije unatoč oksigenoterapiji, indicirana je neinvazivna mehanička ventilacija.

NIV ima prednost pred invazivnom ventilacijom te je dokazan izraziti povoljan učinak NIV-a na poboljšanje oksigenacije, korekciju respiratorne acidoze, od-

nosno hiperkapnije, smanjenje rada disanja uz smanjenje pojave komplikacija i dana hospitalizacije (razina dokaza A).^{79,80} Eskalacija u mehaničku ventilaciju savjetuje se u slučaju nepodnošenja odnosno pogoršanja stanja na terapiji NIV-om, stanja nakon respiratornog ili srčanog aresta, smanjene razine svijesti i suradljivosti te psihomotorne agitacije pacijenta, prisutnosti povraćanja i aspiracije sadržaja, nemogućnosti adekvatnog iskašljavanja, hemodinamske nestabilnosti koja se ne korigira na resuscitaciju tekućinom i vazodilatativnu potporu, po život opasnih srčanih aritmija te teške hipoksemije koja predstavlja neposrednu životnu opasnost za pacijenta.¹

Kao alternativna terapija kod pacijenata s akutnim respiratornim zatajenjem koje nije životno ugrožavajuće moguće je koristiti visokoprotoknu nazalnu terapiju kisikom (HFNT, engl. *high-flow nasal therapy*) s obzirom na prijavljene dobre terapijske učinke na smanjenje rada disanja, oksigenaciju te korekciju hiperkapnije.^{1,79}

Komorbiditeti u KOPB-u

Kod oboljelih od KOPB-a česte su pridružene bolesti, tzv. komorbiditeti, čija je prisutnost povezana s lošijom kvalitetom života, povećanim rizikom od AE te povećanom smrtnosti. Više od 90% oboljelih od KOPB-a ima barem jednu pridruženu bolest, a čak polovica dvije ili više njih, stoga im treba posvetiti potrebnu pozornost i odgovarajuće ih zbrinjavati.^{81,82}

Glavnim razlogom za nastanak komorbiditeta u oboljelih od KOPB-a smatra se sistemska upala nastala kao posljedica „prelijevanja“ upalnih medijatora iz pluća.⁸³ Kako je ranije spomenuto, najučestaliji komorbiditeti su kardiovaskularne bolesti, karcinom pluća, sarkopenija, pretilost, gastroezofagealni refluks i depresija/anksioznost⁸⁴, a mogu se javiti kod bilo koje težine KOPB-a i diferencijalna dijagnoza može biti komplicirana.¹

Rizik *kardiovaskularnih bolesti* u bolesnika s KOPB-om veći je dva do tri puta nego u osoba koje nemaju KOPB. Njima su podložniji bolesnici koji imaju veći indeks tjelesne mase i fenotip kroničnog bronhitisa.⁸⁵ Upala i oksidativni stres potiču endotelnu disfunkciju i nastanak ateroskleroze. Oboljeli od KOPB-a najčešće boluju od arterijske hipertenzije, ishemijske bolesti srca i srčanog zatajivanja⁸⁶, gdje se prevalencija sistoličkog i dijastoličkog popuštanja srca kreće od 20% do 70% i značajan je neovisni prediktor smrti. Tijekom AEKOPB-a i najmanje 90 dana nakon njih povećan je rizik od kardiovaskularnih događanja.⁸⁷ Neprepoznato zatajivanje srca može imitirati ili pratiti AEKOPB, a treba ga liječiti u skladu sa smjernicama, pri čemu NIV uz konvencionalnu terapiju poboljšava ishode liječenja.¹ Pogoršanje sistemske upale uslijed infekcije i AEKOPB-a utječe na destabilizaciju

aterosklerotskog plaka izazivajući kardiovaskularne i cerebrovaskularne incidente.⁸⁷ Rizik od infarkta miokarda povećan je prvih pet dana, a od moždanog udara prvih deset dana od početka egzacerbacije.⁸⁸ Liječenje ishemijske bolesti srca mora biti u skladu sa smjernicama neovisno o prisutnosti KOPB-a. U KOPB-u su česte i srčane aritmije, osobito fibrilacija atriya koja može biti okidač ili posljedica AE.⁸⁹ Fibrilacija atriya povezana je s nižim FEV1, a njezina prisutnost ne mijenja liječenje KOPB-a.⁹⁰ Ranije se smatralo da su bronhodilatatori potencijalno proaritmogeni, međutim danas je dovoljno dokaza o sigurnosnom profilu LABA-e i LAMA-e.⁹¹ Oprez je jedino potreban kod korištenja SABA-e i teofilina. Liječenje hipertenzije kao čestog komorbiditeta KOPB-a treba biti prema smjernicama, a njezina prisutnost ne utječe na liječenje KOPB-a.¹

Među *metaboličkim bolestima* i poremećajima u oboljelih od KOPB-a najčešći su osteoporoza, sarkopenija, šećerna bolest i pretilost. Rizični čimbenik za osteoporozu je tjelesna masa (ITM < 18,5 kg/m²) odnosno smanjena mišićna masa, što je često u oboljelih od KOPB-a zbog smanjene tjelesne aktivnosti te emfizema. Osteoporozom uzrokovane frakture dodatno pogoršavaju tjelesnu aktivnost i kvalitetu života oboljelih od KOPB-a, a utječu i na samu plućnu funkciju.⁹²

Pothranjeno je 20% oboljelih od KOPB-a, što se povezuje s povećanim rizikom od AE i smrtnosti.⁹³ Dobro uravnotežena prehrana bogata antioksidansima važna je kako za poboljšanje plućne funkcije, tako i za smanjenje upalnog odgovora, a time i za prevenciju AE, razvoja i progresije KOPB-a te smanjenje metaboličkih i kardiovaskularnih rizika.⁹⁴ Metabolički sindrom i dijabetes češći su kod oboljelih od KOPB-a, a treba ih liječiti po uobičajenim smjernicama.¹ Tijekom AEKOPB-a remeti se regulacija glikemije čak i kod bolesnika s dobro reguliranim dijabetesom.⁹⁵ Poseban oprez je potreban kod pretilih oboljelih od KOPB-a jer oni često imaju smanjenu mišićnu masu i snagu te sve rizike povezane s tim. U njih se upala u masnom tkivu povezuje s hipoksijom i doprinosi sistemskoj upali.⁹⁶ Preporučuje se i provjera razine vitamina D kod oboljelih od KOPB-a te njegova nadoknada¹, jer smanjena izloženost suncu i nedostatak vitamina D može loše utjecati na imunosnu funkciju i povećati osjetljivost na infekcije respiratornog trakta.⁹⁷ Imunomodulatorna uloga vitamina D kao epigenetskog regulatora gena potvrđena je u razvoju KOPB-a⁹⁸, a očituje se i u prevenciji umjerenih i teških AEKOPB-a.⁹⁹

Pojava *karcinoma pluća* je 3 – 4 puta veća u oboljelih od KOPB-a i čest je uzrok smrti tih bolesnika. Genetska osjetljivost, epigenetske promjene u metilaciji DNA te kronična upala i abnormalni mehanizmi popravka prisutni u KOPB-u doprinose ovom komorbiditetu.¹

Anksioznost i depresija česte su pridružene bolesti u oboljelih od KOPB-a. Povezane su s mlađom dobi, ženskim spolom, nižim FEV1, višim SGRQ rezultatom i prisutnošću kardiovaskularnih bolesti. U njihovu nastanku bitnu ulogu imaju zaduha, pothranjenost, tjelesna neaktivnost i pušenje. Simptomi često ostaju neprepoznati i neliječeni, a utječu na progresiju bolesti i liječenje te izrazito pogoršavaju simptome, kvalitetu života i loše ishode KOPB-a.¹⁰⁰ Kada se dijagnosticira depresija i anksioznost, treba ih liječiti jednako kao i kod bolesnika bez KOPB-a. S prevalencijom od 32% u oboljelih od KOPB-a javljaju se i kongnitivna oštećenja čija je pojavnost povezana s češćim i dužim hospitalizacijama tijekom AE.¹⁰¹

Prevalencija *gastroezofagealne refluksne bolesti* (GERB) u studijama varira od 17% do 78%. Iako velik broj oboljelih od KOPB-a s GERB-om nema simptome GERB-a, ovaj komorbiditet povećava rizik od AEKOPB-a i može utjecati na pogoršanje bolesti.¹ Razvoju GERB-a u KOPB-u mogu doprinijeti lijekovi koji utječu na slabljenje tonusa sfinktera jednjaka, kao i promijenjena respiratorna mehanika koja ugrožava antirefluksnu barijeru.¹⁰² U liječenju se koriste inhibitori protonske pumpe.

I neki plućni komorbiditeti mijenjaju tijek i liječenje KOPB-a. Tako je kod prisutnosti *bronhiektazija* potreban oprez kod bakterijske kolonizacije, gdje će trebati produljena terapija antibioticima, a nije indicirana upotreba IGK-a.¹ Prisutnost *opstruktivne apneje u snu* pogoršava prognozu KOPB-a jer bolesnici tijekom noći češće pate od epizoda desaturacije kisikom i imaju povećan rizik od srčanih aritmija.¹⁰³

Bez obzira jesu li KOPB i komorbiditeti povezane bolesti ili ne, liječenje KOPB-a mora uključivati prepoznavanje i liječenje komorbiditeta, a pri tome treba voditi računa o izbjegavanju polifarmacije.¹

Ciljevi skrbi o oboljelima od KOPB-a

KOPB je kronična bolest od koje boluje velik broj ljudi, a još veći je broj onih kojima bolest nije dijagnosticirana i nije liječena. Rano otkrivanje pre-KOPB-a u fazi kada još nisu nastupile trajne promjene detektibilne spirometrijom ono je čemu trebamo danas težiti i tada još u ranoj fazi terapijski intervenirati, prvenstveno prestankom pušenja i mijenjanjem životnog stila. Oboljele od KOPB-a treba adekvatno liječiti u skladu s postojećim smjernicama, a da bismo u tome bili uspješni moramo prikupiti informacije o simptomima bolesti, broju AE, komorbiditetima, broju eozinofila itd. Prilikom uvođenja terapije svakog bolesnika treba educirati o njegovoj bolesti i liječenju te pokazati pravilnu inhalacijsku tehniku. Svakako treba voditi računa i o optimalnom liječenju komorbiditeta i pridruženih bolesti, preporučiti tjelesnu aktivnost, program

plućne rehabilitacije ili prestanak pušenja. Redovita kontrola kroničnih bolesnika od iznimne je važnosti te treba unaprijed dogovoriti termin redovite kontrole, osobito nakon AEKOPB-a.

Istraživanje provedeno u Hrvatskoj prije nekoliko godina pokazalo je da u većini medicinske dokumentacije bolesnika liječenih od AEKOPB-a nedostaju bitni podaci kao i preporuke za potrebne farmakološke i nefarmakološke mjere, čime se značajno umanjuje uspješnost liječenja naših bolesnika.¹⁰⁴ Sukladno našim istraživanjima, u RH se propušta prilika za implementaciju smjernica za liječenje KOPB-a u otpusnim pismima s odjela i iz hitnih službi. Kako bi se to poboljšalo, preporučujemo unifikaciju otpusnih pisama s unosenjem svih bitnih elemenata za aktivno liječenje i preporuka daljnje kontrole bolesnika nakon AEKOPB-a. Navedeni obrasci su sastavni dio ovih smjernica. Na taj način mogla bi se podići svijest o značaju AEKOPB-a, njihovom utjecaju na strategiju liječenja bolesnika i značaju njihove prevencije (slika 3).

Standardizirana otpusna pisma: / Standardized discharge letters:

Dijagnoza / Diagnosis:

- KOPB – stupanj težine / COPD – severity
- Fenotip KOPB / COPD phenotype
- Fenotip akutne egzacerbacije / Acute exacerbation phenotype
- Komorbiditeti / Comorbidities

Anamnestički podatci / Anamnestic data:

- Broj akutnih egzacerbacija u godini dana / Number of COPD acute exacerbation
- Pušački status / Smoking status
- Tjelesna aktivnost / Physical activity
- Dosadašnja farmakoterapija / Previous pharmacotherapy
- Broj eozinofila / Eosinophils
- Indeks tjelesne mase / BMI

Preporuka / Recommendation:

- Farmakoterapija KOPB / Pharmacotherapy
- Provedena edukacija o pravilnoj uporabi inhalatora uz sugestiju optimalnog odabira / Use of inhaler education with the suggestion of optimal selection
- Provedene mjere plućne rehabilitacije i prijedlog nastavka (predbilježba, on-line) / Pulmonary rehabilitation-implemented or proposal
- Preporuka o prestanku pušenja i dogovorene mjere prestanka (škola nepušenja, medikamentozna...) / Smoking cessation
- Preporuka o potrebi svakodnevne tjelesne aktivnosti i odgovarajućoj prehrani / Physical activity recommendation
- Preporuka o cijepljenju (pneumokok, gripa, RSV) / Vaccination recommendation
- Preporuka vezana uz komorbiditete / Recommendation related to comorbidities
- Točan termin kontrolnog pregleda i spirometrije / Exact date of the control examination and spirometry

SLIKA 3. KLJUČNE INFORMACIJE KOJE MORA SADRŽAVATI SVAKO OTPUSNO PISMO

FIGURE 3. KEY INFORMATION THAT MUST BE INCLUDED IN EVERY DISCHARGE LETTER

PRILOG 1. PREPORUKE ZA OTKRIVANJE I LIJEČENJE DEFICITA ALFA-1 ANTITRIPSINA**ANNEX 1. RECOMMENDATIONS FOR THE DETECTION AND TREATMENT OF ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY**

Na temelju do sada objavljenih smjernica respiratornih društava i proučavanjem literature izrađene su preporuke za otkrivanje i nadomjesno liječenje bolesnika s deficitom alfa-1 antitripsina u Republici Hrvatskoj preporučene od strane Hrvatskoga pulmoškog društva.

Indikacije za određivanje alfa-1 antitripsina

- emfizem s ranim početkom (< 45 godina)
- emfizem bez poznatog čimbenika rizika (npr. pušenje, izloženost prašini itd.)
- emfizem s izraženom bazalnom predominacijom
- bolesti jetre nejasne etiologije
- bronhiektazije bez jasne etiologije
- nekrotizirajući panikulitis
- anti-proteinaza 3 – pozitivni vaskulitis (C-ANCA)
- obiteljska anamneza emfizema, bronhiektazija, bolesti jetre ili panikulitisa

- Koncentraciju alfa-1 antitripsina uvijek određivati paralelno uz reaktante akutne upale (CRP), budući da se lažno povišene vrijednosti mogu naći u upalnim zbivanjima.
- Fenotipizacija/genotipizacija preporučuje se ispod donje granice normale koncentracije alfa-1 antitripsina (u našem laboratoriju 0,9 g/L).

Uzorci za genotipizaciju šalju se u niže navedeni laboratorij:

Odjel za molekularnu laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb

Voditelj: v. d. dr. sc. Ivana Rako, spec. med. biokemije i lab. medicine

tel.: 01/2367-248; 01/2367-268

Preporuke za započinjanje nadomjesnog liječenja:

- Dob > 18 godina
- Nepušači ili bivši pušači barem 6 mjeseci
- Genotip/fenotip PiZZ
- FEV1 30% – 70%
- FEV1 > 70% + pad FEV1 > 120 ml/godinu
- Ostali: individualna odluka ovisno o dobi postavljanja dijagnoze, pušačkom stažu, komorbiditetima, opsegu emfizema na CT-u i brzini pada plućne funkcije

Pri Klinici za plućne bolesti KBC-a Zagreb osnovan je Tim za deficit alfa-1 antitripsina (prof. dr. sc. Gordana Pavliša, doc. dr. sc. Andrea Vukić Dugac, prim. dr. sc. Ana Hećimović i dr. sc. Feđa Džubur) koji bi donosio odluke o započinjanju nadomjesnog liječenja nakon uvida u dostavljenu medicinsku dokumentaciju.

Za prikaz bolesnika na Timu potrebno je popuniti priloženi obrazac te isti poslati na adresu e-pošte mdt.intersticijkbzg@gmail.com uz popratnu radiološku obradu koju je potrebno dostaviti telemedicinom.

Obrazac za prikaz bolesnika Timu za deficit alfa-1 antitripsina:

IME I PREZIME:

DATUM ROĐENJA:

LIJEČNIK I USTANOVA IZ KOJE JE BOLESNIK UPUĆEN:

KOMORBIDITETI:

EKSPOZICIJA:

DEFICIT ALFA-1 ANTITRIPSINA:

DOB KADA JE DIJAGNOZA POSTAVLJENA:

POČETAK SIMPTOMA I SADAŠNJI SIMPTOMI:

GENOTIPIZACIJA/FENOTIPIZACIJA:

PLUĆNE FUNKCIJE – DINAMIKA KROZ NEKO LIKO GODINA AKO JE DOSTUPNO:

NALAZ CT-A TORAKSA:

PUŠENJE:

TERAPIJA:

PATOLOŠKI LABORATORIJSKI NALAZI:

PRILOG 2. TABLICA INHALACIJSKE TERAPIJE DOSTUPNE U REPUBLICI HRVATSKOJ ZA LIJEČENJE KOPB-A

ANNEX 2. TABLE OF INHALATION THERAPY AVAILABLE IN THE REPUBLIC OF CROATIA FOR THE TREATMENT OF COPD

Izbor inhalacijskih lijekova	Doziranje 1× dnevno	Doziranje 2× dnevno
SABA (kratkodjelujući agonist β_2 adrenergičkih receptora)		Salbutamol inhalator (salbutamol)
SAMA (kratkodjelujući antikolinergik)		Atrovent N inhaler* (ipratropij-bromid)
LABA (dugodjelujući agonist β_2 adrenergičkih receptora)	Onbrez Breezhaler* (indakaterol)	Serevent inhalator* (salmeterol) Serevent Diskus** (salmeterol)
LAMA (dugodjelujući antikolinergik)	Spiriva Handihaler** (tiotropij) Braltus Zonda* (tiotropij) Plubir* 10 (tiotropij) Acopair Neumohaler* (tiotropij) Incruse Ellipta** (umeklidinij) Seebri Breezhaler** (glikopironij-bromid)	Bretaris Genuair** (akludinij)
Fiksna kombinacija LAMA+LABA (dugodjelujući agonist β_2 adrenergičkih receptora i dugodjelujući antikolinergik)	Anoro Ellipta** 55/22 μ g (umeklidinij+vilanterol) Ultibro Breezhaler** 85/43 μ g (glikopironij+indakaterol) Spiolto Respimat** 2,5/2,5 μ g (tiotropij+olodaterol)	Brimica Genuair** 340/12 μ g (akludinij+formoterol)
Trojna fiksna kombinacija IKG/LABA/LAMA (glukokortikoid+dugodjelujući agonist β_2 adrenergičkih receptora i dugodjelujući antikolinergik)	Trelegly Ellipta** 92/55/22 μ g (flutikazonfuroat+umeklidinij+vilanterol)	Trimbow* 87/5/9 μ g (beklometazon+formoterol+glikopironij) Trixeo Aerosphere** 5/7,2/160 μ g (formoterol+glikopironij+budezonid)

Izvor / Source: <https://hrvatskakucadisanja.hr/uncategorized/tablica-inhalacijskih-lijekova-2023/4178/>.

Pristupljeno: 7. siječnja 2025. / Accessed: January 7, 2025

Uloga liječnika obiteljske medicine u zbrinjavanju KOPB-a

Liječnici obiteljske medicine trebali bi imati ključnu ulogu u prevenciji, ranom prepoznavanju i dijagnostici KOPB-a te liječenju blage do umjereno teške bolesti.

Osobito je važno da ta uloga bude aktivna u planiranju dijagnostičkih postupaka, u odabiru terapije i u redovitoj kontroli te pravovremenom prepoznavanju AEKOPB-a i njihovom zbrinjavanju.

Liječnici obiteljske medicine imaju važnu ulogu u procesu postavljanja dijagnoze KOPB-a. Anamnestički podatci o kroničnom, jutarnjem kašlju, uz iskašljavanje i progresivnu zaduhu kod pušača ili bivših pušača starije životne dobi karakteristični su za oboljele od KOPB-a. Spirometrija je zlatni standard u dijagnostici KOPB-a. Radi se o pretrazi koja je relativno jednostavna, međutim treba je izvoditi obučeno i iskusno medicinsko osoblje. Vremenska ograničenja, nedostatan broj ili obuka postojećega medicinskog osoblja, potrebna adekvatna oprema, neoptimalna naknada za postupak i pitanje ispravnog tumačenja testa uobičajene su prepreke rutinskoj uporabi spirometrije u ambulanti liječnika obiteljske medicine. Neprepoznavanje simptoma bolesti kako od strane bolesnika tako i liječnika jedan je od najvećih problema današnjice, zbog čega se većina oboljelih dijagnosticira tek u uznapredovaloj fazi bolesti.

Upravo pravovremeno dijagnosticiranje KOPB-a te prepoznavanje ranog KOPB-a prije nego što su prisutni opstruktivni obrasci u nalazima spirometrije jedan su od ključnih ciljeva danas, a upravo tu je nezamjenjiva uloga liječnika obiteljske medicine.

Patofiziološki, promjene koje dovode do KOPB-a nastaju znatno prije nego što dođe do fiksne opstrukcije koja se može verificirati spirometrijski. Zbog toga se sve više govori o postojanju pre-KOPB-a (bolesnici s pozitivnom izloženošću čimbenicima rizika uz respiracijske tegobe, ali bez elemenata fiksne opstrukcije), PRISM (bolesnici sa spirometrijskim promjenama, ali još uvijek očuvanim omjerom FEV1/FVC), i bolesnici s nalazom emfizema na CT-u pluća, ali još bez parametara fiksne opstrukcije. Za takve bolesnike još nemamo jasnih preporuka iz kontroliranih ispitivanja, ali se za sada preporučuje intenzivno praćenje (spirometrija barem jednom godišnje) uz savjet o prekidu izlaganja štetnim čimbenicima.¹⁰⁵ Također se u cilju ranog otkrivanja oboljelih od KOPB-a preporučuje voditi evidenciju pušača i aktivno među njima tražiti KOPB redovitim spirometrijskim testiranjem, a posebno ako kod njih dolazi do učestalih respiracijskih infekcija liječenih antibioticima ili pogoršanja podnošenja napora u vidu zaduhe ili kašlja.

Unatrag nekoliko godina u RH je aktivan preventivni nacionalni program ranog otkrivanja karcinoma pluća LDCT toraksa koji je namijenjen pušačima i bivšim pušačima starijima od 50 godina uz pušački staž od minimalno 30 godina (30 pack/years). Na nalazima LDCT-a toraksa vrlo često se opisuje i emfizem pluća te se najvjerojatnije među tim pacijentima krije određeni broj bolesnika s ranim i pre-KOPB-om. Savjetujemo da te pacijente uputite na spirometriju i uključite u edukacijske programe o prestanku pušenja.

Edukacija oboljelih od KOPB-a od iznimne je važnosti, ne samo o samoj bolesti, već i o ulozi prestanka

pušenja, fizičke aktivnosti, prehrane te cijepljenja (edukacija B). Značajan dio oboljelih od KOPB-a ima lošu suradljivost, što bi se moralo prepoznati i korigirati već u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, npr. pitanjem „Imate li problema s uzimanjem svoje terapije?“, ali i uvidom obiteljskog liječnika u propisani broj inhalatora od protekle kontrole. Edukacija o pravilnoj inhalacijskoj tehnici uz jasne upute, demonstracija pravilne tehnike te redovita provjera tehnike inhaliranja nužna je ne samo u specijalističkim ambulantama, već i u ambulanti primarne zaštite.

Interaktivni razgovori i savjetovanje bolesnika stoga bi trebali postati, više nego što to trenutačno jesu, dijelom svakodnevnog rada tima liječnika obiteljske medicine, ne samo u edukaciji, već i u nefarmakološkim intervencijama kao što je cijepljenje protiv gripe, pneumokoka i RSV-a.

Po postavljanju dijagnoze KOPB-a terapiju treba započeti prema preporukama nacionalnih smjernica. Liječenje treba započeti dugodjelujućim bronhodilatatorom u monoterapiji ili dualnoj terapiji. Ako se dualnom bronhodilatacijskom terapijom nije postigla zadovoljavajuća kontrola bolesti te bolesnik ima i dalje učestale tegobe, potrebno je pacijenta uputiti pulmologu. Posljednjih deset godina u potpunosti se promijenio koncept liječenja KOPB-a, gdje je fokus sa stupnja opstrukcije prebačen na simptome i AE. Preporuke GOLD-a uvođenjem kategorija KOPB-a, najprije A-D, a zatim A-E, uz istovremenu pojavu velikog broja inhalacijskih lijekova napravili su pomutnju u liječenju KOPB-a, što je rezultiralo nesigurnošću liječnika obiteljske medicine. Upravo je to bio jedan od glavnih ciljeva izdavanja hrvatskih smjernica: da terapijski pristup bude jasniji i razumljiviji svima.

Osim kronične terapije KOPB-a iznimno je važno prepoznati AEKOPB i adekvatno ih liječiti, kao i komorbiditete kao što su kardiovaskularne bolesti.

Dodatak 1. Razine dokaza (106)

A – studije razine dokaza 1

- malo je vjerojatno da će dodatna istraživanja promijeniti našu pouzdanost u procjeni učinka neke intervencije

B – studije razine dokaza 2 i 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 1

- dodatna istraživanja potencijalno će imati značajan učinak na našu pouzdanost o učinku neke intervencije i mogu promijeniti navedenu procjenu

C – studije razine dokaza 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 2 i 3

- dodatna istraživanja će vrlo vjerojatno imati značajan učinak na našu pouzdanost o učinku neke intervencije i vrlo vjerojatno će promijeniti navedenu proceduru

D – studije razine 5 ili problematične nekonzistentne i inkonzistentne studije bilo koje razine

- svaka procjena učinka vrlo je nesigurna.

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: AVD, NM, MS, ŽV

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: AVD, EBK, MGP, ĐLJ, SM, SPG, SŠC, GP, RZ, NM, MS, ŽV

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: AVD, EBK, MGP, ĐLJ, SM, SPG, SŠC, GP, RZ, ŽV

KRITIČKA REVIZIJA: AVD, EBK, MGP, ĐLJ, SM, SPG, SŠC, GP, RZ, ŽV

LITERATURA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 Report. Dostupno na: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>. Pristupljeno: 7. siječnja 2025.
2. Adenot D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(5):447–58.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2021. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2023/12/Bilten_Umrli_2021-2.pdf. Pristupljeno: 19. lipnja 2023.
4. Fischer BM, Pavliko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:413–21.
5. Nam HS, Izumchenko E, Dasgupta S, Hoque MO. Mitochondria in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: where are we now? *Biomark Med*. 2017;11(6):475–89.
6. Kaur G, Begum R, Thota S, Batra S. A systematic review of smoking-related epigenetic alterations. *Arch Toxicol*. 2019; 93(10):2715–40.
7. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D i sur. Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5): 693–718.
8. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D i sur. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–e46.

9. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):485-96.
10. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):512-24.
11. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:413-31.
12. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Tálamo C, Halbert RJ, Moreno D, Lopez MV i sur.; PLATINO Team. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(1):29-35.
13. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N i sur. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res.* 2014;15(1):122.
14. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, Vincent SG, Milne KM, de-Torres JP i sur.; CanCOLD Collaborative Research Group and the Canadian Respiratory Research Network. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(12):1391-402.
15. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstr Pulm Dis.* 2015;10:1465-75.
16. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000;117(6):1638-45.
17. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R i sur. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
18. Güder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP i sur. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res.* 2012;13(1):13.
19. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV₁ and/or FVC $\geq 12\%$ of control and ≥ 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? *No Chest.* 2014;146(3):538-41.
20. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG i sur. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1589-97.
21. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, Polkey MI, Sciurba F, Casaburi R i sur.; COPD Biomarker Qualification Consortium. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(12):1483-93.
22. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobliczek V, Lange P, Mahadeva R i sur. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2017;50(5):1700610.
23. Soriano JB, Lamprecht B, Ramírez AS, Martínez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I i sur. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):443-50.
24. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA i sur. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(1):69-81.
25. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999;54(7):581-6.
26. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009;34(3):648-54.
27. Agustí A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S i sur. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J.* 2016;47(2):410-9.
28. Agustí A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME i sur. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J.* 2018;52(6):1801219.
29. Magnussen H, Lucas S, Lapperre T, Quint JK, Dandurand RJ, Roche N i sur.; Respiratory Effectiveness Group (REG). Withdrawal of inhaled corticosteroids versus continuation of triple therapy in patients with COPD in real life: observational comparative effectiveness study. *Respir Res.* 2021;22(1):25.
30. Yang IA, Ferry OR, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;3(3):CD002991.
31. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD. *Curr Drug Targets.* 2018;19(16):1882-96.
32. Singh D, Han MK, Hawkins NM, Hurst JR, Kocks JWH, Skolnik N i sur. Implications of Cardiopulmonary Risk for the Management of COPD: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2024;41(6):2151-67.
33. Wedzicha JA. Choice of bronchodilator therapy for patients with COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1167-8.
34. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001495.
35. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10):CD010177.
36. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D i sur.; INVOLVE (INDacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65(6):473-9.
37. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(2):97-105.
38. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010;23(4):257-67.
39. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax.* 1993;48(3):227-32.
40. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(7):CD002991. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;3:CD002991.

41. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD006829.
42. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R i sur. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1189-97.
43. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M i sur. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(9):1078-85.
44. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68(11):1029-36.
45. Adrish M, Hanania NA. POINT: Should Triple Inhaled Therapy Be Considered in All Patients With Group E COPD? Yes. *Chest.* 2024;166(1):12-7.
46. Renkema TE, Schouten JP, Koëter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest.* 1996;109(5):1156-62.
47. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11):CD002309. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD002309.
48. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K i sur. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):406-16.
49. Ni W, Shao X, Cai X, Wei C, Cui J, Wang R i sur. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121257.
50. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res.* 2019;20(1):104.
51. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA i sur.; NOTUS Study Investigators. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2274-83.
52. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT i sur. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax.* 2019;74(4):337-45.
53. Świątoniowska N, Chabowski M, Polański J, Mazur G, Janowska-Polańska B. Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1271:37-47.
54. Bhattarai B, Walpole R, Mey A, Anoopkumar-Dukie S, Khan S. Barriers and Strategies for Improving Medication Adherence Among People Living With COPD: A Systematic Review. *Respir Care.* 2020;65(11):1738-50.
55. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med.* 2020;41(3):495-512.
56. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(3):333-9.
57. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8): CD010744.
58. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA.* 2000;283(24):3244-54.
59. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med.* 2008;35(2):158-76.
60. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol.* 2017;91(4):1565-94.
61. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013 (5):CD009329.
62. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping. Dostupno na: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lungdisease.html [Pristupljeno 12. kolovoza 2022.]
63. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD002733. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD002733.
64. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013;111(2):507-11.
65. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N i sur. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *Morb Mort W Rep Recomm Rep.* 2023;72(3):1-39.
66. Wiseman DJ, Thwaites RS, Ritchie AI, Finney L, Macleod M, Kamal F i sur.; RESCEU Investigators. Respiratory Syncytial Virus-related Community Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations and Novel Diagnostics: A Binational Prospective Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024; 210(8):994-1001.
67. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C i sur.; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8): e13-64.
68. Watz H, Pitta F, Rochester CL, Garcia-Aymerich J, ZuWallack R, Troosters T i sur. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44(6):1521-37.
69. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group; Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ i sur. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med.* 2016;375(17): 1617-27.
70. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981;1(8222):681-6.

71. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):325-31.
72. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, Alsawas M, Benkhadra R i sur. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2020;323(5):455-65.
73. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):592-608.
74. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J i sur. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med*. 2000;343(4):239-45.
75. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ i sur. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-8.
76. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
77. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A i sur. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1600791.
78. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9):CD001288.
79. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9219):1931-5.
80. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A i sur. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-22.
81. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology*. 2015;20(8):1160-71.
82. Brassington K, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. New frontiers in the treatment of comorbid cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(7):885-904.
83. Rabinovich RA, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2011;72(3):137-45.
84. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2014;9:871-88.
85. Camiciottoli G, Bigazzi F, Magni C, Bonti V, Diciotti S, Bartolucci M i sur. Prevalence of comorbidities according to predominant phenotype and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2016;11:2229-36.
86. Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med*. 2009;121(4):76-81.
87. Laratta CR, van Eeden S. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: cardiovascular links. *Biomed Res Int*. 2014;2014:528789.
88. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091-7.
89. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2908-17.
90. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1012-6.
91. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125(6):2309-21.
92. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019;156(6):1092-110.
93. Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2018;13:3307-12.
94. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: A review. *J Transl Int Med*. 2015;3(4):151-4.
95. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962-9.
96. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:585989.
97. Walker J, Gilchrist F, Carroll W. Less sun, more cough: Annual hours of sunshine are inversely associated with hospital admissions for children with lower respiratory tract infection. *Eur Respir J*. 2019;54:OA4970.
98. Janssens W, Decramer M, Mathieu C, Korff H. Vitamin D and chronic obstructive pulmonary disease: hype or reality? *Lancet Respir Med*. 2013;1(10):804-12.
99. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Pisinger C, Jørgensen T, Fenger RV i sur. Vitamin D status and chronic obstructive pulmonary disease: a prospective general population study. *PLoS One*. 2014;9(3):e90654.
100. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev*. 2014;23(133):345-9.
101. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):1839-46.
102. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2015;10:1935-49.
103. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med*. 1985;6(4):651-61.
104. Vukić Dugac A, Vergles M, Škrinjarčić Cincar S, Bulat Kardum L, Lampalo M, Popović-Grle S i sur. Are We Missing the Opportunity to Disseminate GOLD Recommendations Through AECOPD Discharge Letters? *Int J Chron Obstr Pulm Dis*. 2023;18:985-93.
105. Plavec D, Vrbica Ž. What is pre-COPD and do we know how to treat it? *Expert Rev Respir Med*. 2024;18(6):349-54.
106. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S i sur.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Brit Med J*. 2004;328(7454):1490.