

Sindrom preklapanja kronične opstruktivne bolesti pluća i astme (acos)

Premužić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:739658>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-11-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tea Premužić

**Sindrom preklapanja kronične
opstruktivne bolesti pluća i astme
(ACOS)**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tea Premužić

**Sindrom preklapanja kronične
opstruktivne bolesti pluća i astme
(ACOS)**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava, Zavod za pulmologiju, pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Tudorića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./ 2016.

KRATICE

ACOS- asthma-COPD overlap syndrome

BAL- bronhoalveolarna lavaža

BHR- bronhalna hiperreaktivnost

BODE- body mass indeks, obstruction, dyspnoea, exercise

CAT- COPD Assessment Test

CRP- C-reaktivni protein

D_{LCO}- difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid

FEF_{25-75%}- forsirani ekspiratorni protok tijekom 25-75% FVC-a

FEV₁- forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

FRC- funkcionalni rezidualni kapacitet

FVC- forsirani vitalni kapacitet

GERB- gastroezofagealna refluksna bolest

GINA- Global Initiative for Asthma

GOLD- Global Initiative for Obstructive Lung Disease

HRQoL- health related quality of life

ICS- inhalacijski kortikosteroidi

IL- interleukin

ITM- indeks tjelesne mase

KOPB- kronična opstruktivna plućna bolest

LVRS- lung volume reduction surgery; smanjenje volumena pluća

mMRC- Modified British Medical Research Council Questionnaire

PEF- vršni ekspiratorni protok

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. ASTMA.....	2
2.1. ETIOLOGIJA.....	2
2.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA.....	3
2.3. STUPNJEVI TEŽINE BOLESTI.....	4
2.4. TERAPIJSKI PRISTUP.....	5
3. KOPB.....	8
3.1. ČIMBENICI RIZIKA.....	8
3.2. PATOBIOLOŠKI I PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI.....	9
3.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA.....	10
3.4. STUPNJEVI TEŽINE BOLESTI.....	11
3.5. TERAPIJSKI PRISTUP.....	13
4. UPALNE PROMJENE U OPSTRUKTIVNIM PLUĆNIM BOLESTIMA.....	15
5. SINDROM PREKLAPANJA.....	17
5.1. DEFINICIJA.....	17
5.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	17
5.3. ČIMBENICI RIZIKA.....	18
5.4. KLINIČKO PREPOZNAVANJE SINDROMA PREKLAPANJA.....	21
5.5. TERAPIJSKI PRISTUP SINDROMU PREKLAPANJA.....	25
6. ZAKLJUČAK.....	28
7. ZAHVALE.....	29
8. LITERATURA.....	30
9. ŽIVOTOPIS.....	33

SAŽETAK

Sindrom preklapanja kronične opstruktivne bolesti pluća i astme (ACOS)

Tea Premužić

Astma i kronična opstruktivna plućna bolest najčešće su kronične bolesti dišnog sustava u našoj populaciji. Astma se tipično javlja u djetinjstvu i karakterizirana je simptomima bronhalne opstrukcije: zviždanjem, piskanjem i kašljom. Opstrukcija je reverzibilna te simptomi prestaju spontano ili primjenom terapije. KOPB je bolest srednje i starije životne dobi; karakterizirana je većim ili manjim stupnjem ireverzibilne dišne opstrukcije. Progresivnog je tijeka uz razvoj sistemnih komplikacija.

U određenog broja bolesnika istovremeno postoje simptomi obje bolesti, tzv. sindrom preklapanja. Sindrom preklapanja karakteriziran je varijabilnim protokom zraka dišnim putevima uz određeni stupanj ireverzibilne bronhalne opstrukcije. Neki od čimbenika rizika za nastajanje bolesti su starenje, hiperreaktivnost bronha, astma u anamnezi, izloženost duhanskom dimu (uključujući i pasivnu) i učestale infekcije dišnog sustava. Dijagnoza sindroma preklapanja postavlja se klinički na temelju anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda, spirometrijskog testiranja prije i nakon primjene bronhodilatatora. Promjene u bronhalnom zidu i plućnom parenhimu te analiza sputuma mogu pomoći pri postavljanju dijagnoze.

Liječenje sindroma preklapanja provodi se prema smjernicama za liječenje astme i KOPB-a. Za što bolji pristup ovim bolesnicima nužno je bolje upoznati mehanizme nastajanja, međudjelovanje rizičnih čimbenika, ulogu upalnih medijatora te mogućnosti liječenja. Boljim prepoznavanjem bolesti i boljim liječenjem smanjiti će se morbiditet i mortalitet oboljelih te poboljšati kvaliteta njihovog života.

Ključne riječi: astma, KOPB, sindrom preklapanja, reverzibilnost, spirometrija

SUMMARY

Asthma- chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS)

Tea Premužić

Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the most common obstructive airway diseases in our population, characterised with various degrees of airflow limitation, inflammation and tissue remodeling. Asthma is an allergic disease associated with airway hyper-responsiveness that usually develops in childhood. It leads to recurrent episodes of breathlessness, wheezing, chest tightness and coughing. Generally, it has favourable prognosis and responds well to anti-inflammatory treatment. COPD is usually associated with smoking, develops in mid to later life and is characterised with incompletely reversible airflow limitation. It results in a progressive decline in lung function, poorer quality of life and premature death.

Many older patients have symptomatic and pathobiological features of both diseases, resulting in an overlap syndrome. Overlap syndrome is defined by the coexistence of increased variability of airflow in a patient with incompletely reversible airway obstruction. Risk factors include increasing age, bronchial hyper-responsiveness, tobacco smoke exposure, asthma and lower respiratory infections.

Clinical recognition of the overlap is based on inflammatory features, changes in thickness of bronchial wall, CT scans and spirometry results before and after drug administration. The problem we are facing today is the difficulty to develop precise guidelines to diagnose ACOS, distinguish different subtypes of disease and most importantly, treat these patients more efficiently. Therefore, more studies are needed for better understanding of the disease.

Key words: asthma, COPD, overlap syndrome, variability of airflow, spirometry

1. UVOD

Astma i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) najčešće su opstruktivne bolesti dišnog sustava u našoj populaciji. Dugo su vremena opisivane kao dvije zasebne bolesti s različitom kliničkom slikom i različitim pristupom liječenju. Zbog sve većeg broja bolesnika kod kojih istovremeno postoje simptomi jedne i druge bolesti danas postoji potreba za promjenom te podjele. Uz to, moguć je i prelazak jedne bolesti u drugu.

Kronična upala koja zahvaća cijeli dišni sustav glavna je karakteristika obje bolesti, s različitim upalnim stanicama, medijatorima upale i odgovorom na terapiju. Opstrukcija dišnog puta tipično je intermitentna i reverzibilna u astmi, progresivna i uglavnom ireverzibilna u KOPB-u. Zbog značajnog patološkog i funkcionalnog preklapanja ovih heterogenih bolesti danas govorimo o sindromu preklapanja, ACOS (asthma-COPD overlap syndrome). Epidemiološkim je studijama pokazano da polovica svih osoba starije životne dobi oboljelih od opstruktivne plućne bolesti ima kliničke simptome i znakove bolesti koji bi odgovarali sindromu preklapanja. Sindrom se prepoznaje po istovremenoj prisutnosti povećane varijabilnosti protoka zraka dišnim putem u bolesnika koji ima određeni stupanj ireverzibilne opstrukcije. U ovih bolesnika, u usporedbi s oboljelima od astme i KOPB-a, primijećeno je brže napredovanje bolesti, više respiratornih simptoma, veći broj egzacerbacija, više komorbiditeta, skraćen životni vijek i lošija kvaliteta života. Prevalencija mu se povećava starenjem te je praćen lošim odgovorom na smjernicama definiranu terapiju.

Mehanizmi kojima nastaju promjene u podlozi sindroma (hiperreaktivnost bronha i njihovo remodeliranje) nisu nam do kraja poznati. Također, bolesnici su uglavnom isključeni iz kliničkih studija, čime je dodatno otežano definiranje smjernica za što bolje prepoznavanje i liječenje ove bolesti.

2. ASTMA

Astma je upalna bolest velikih i malih dišnih puteva. Tipično se javlja u mlađoj životnoj dobi u osoba sklonih atopiji. Epizodnog je tijeka, prezentira se napadima kašlja, otežanog disanja, piskanja i napetosti u prsnom košu kao posljedice reverzibilne bronhokonstrikcije. Bronhokonstrikcija u astmi nastaje uglavnom zbog spazma glatkih mišića u stijenci bronha. Suženju dišnog puta pridonosi i povećana produkcija sluzi u mukoznim stanicama te upalni infiltrat u stijenci dišnog puta. Hiperreaktivnost bronha, patološki pojačani bronhokonstriktorni odgovor na udahnuti stimulus, temeljna je karakteristika astme, ali nije dovoljno specifična za postavljanje dijagnoze. (Postma DS, Rabe KF 2015.) Razina same hiperreaktivnosti (BHR) u izravnoj je vezi sa stupnjem aktivnosti upale u dišnim putevima.

2.1. ETIOLOGIJA

Etiopatogenetski, astma je vrlo heterogena bolest. Unatoč brojnim manjkavostima, za lakše razumijevanje poznatih mehanizama korisna je podjela astme na alergijsku i endogenu. Alergijska (egzogena) astma jest ona za koju postoji određena genetska sklonost, odnosno povećan rizik nastajanja. Genetskim ispitivanjima pronađen je genski polimorfizam, varijanta važna za regulaciju razine IgE te nastanak i progresiju upalne reakcije. Da bi se bolest klinički očitovala potrebno je međudjelovanje genetske sklonosti i okolišnih čimbenika. Tom tzv. asmatskom genotipu treba pridodati i druge čimbenike rizika: muški spol, prehranu, infekcije dišnog sustava, vanjska i unutarnja zagađenja zraka, duhanski dim i druge. Veza između atopije (sklonosti proizvodnji IgE) i astme davno je utvrđena; navedeno se u većine bolesnika s alergijskom astmom može dokazati povišenim koncentracijama serumskog IgE i pozitivnim „skin prick“ testom- lokalnom reakcijom na intrakutanu primjenu odgovarajućeg alergena. U ovih su bolesnika česte i druge atopijske bolesti kao što su alergijska hunjavica i atopijski dermatitis. (Vrhovac B et al.,2008.) Endogena (idiopatska, kriptogena) astma javlja se u kasnijoj životnoj dobi, u

bolesnika bez sklonosti atopiji, s normalnim vrijednostima serumskog IgE te negativnim kožnim testom. Prvi napadaj te kasnije egzacerbacije bolesti često se povezuju s virusnom infekcijom gornjih dišnih puteva. (Vrhovac B et al.,2008.)

2.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

Astma može biti cjelogodišnja, alergeni su stalno prisutni u okolišu (kućna prašina, grinje, kućni ljubimci, plijesan), sezonska (alergeni su prisutni u određeno doba godine) ili kombinirana. Tipični „pokretači“ asmatskog napadaja jesu spomenuti zračni alergeni, fizička aktivnost te virusne infekcije gornjeg dišnog sustava. Važno je napomenuti da to mogu učiniti i lijekovi: beta-blokatori, aspirin, drugi NSAID-i, oralne kontracepcijske pilule, lijekovi s kolinergičkim djelovanjem te prostaglandini. (Davidson S.,2014.) Napadaj obično počinje naglo piskanjem, kašljanjem, pritiskom u prsima uz progresivno pogoršanje simptoma. Najčešće se javljaju noću ili u ranim jutarnjim satima. Prestaju spontano ili uz primjenu odgovarajućih lijekova. intenzitet kliničke slike ovisi o težini napadaja astme (Tablica 1). U loše kontroliranoj astmi simptomi kao što su kašalj i piskanje mogu biti trajno prisutni.

U napadaju dolazi do porasta otpora prolasku zraka zbog suženja lumena dišnih puteva. Suženje je uzrokovano bronhospazmom, povećanom količinom sekreta i edemom. Otpor otežava pražnjenje pluća, posljedično čemu se smanjuju ekspiracijski protoci, forsirani ekspiracijski volumen i vitalni kapacitet. Prisutna je hiperinflacija pluća, distenzija prsnog koša i poremećaj funkcije dišnih mišića. Navedeno značajno povećava rezidualni volumen i funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC). Tipičan spirometrijski nalaz u astmi je: sniženi FEV_1 , $FEF_{25-75\%}$ i omjer FEV_1/FVC . (Vrhovac B et al.,2008.)

Dijagnoza astme se postavlja na temelju dobro uzete anamneze i kliničkog nalaza. Bolesnicima se preporuča da mjere svoj PEF ujutro nakon ustajanja i navečer prije lijeganja u krevet. U prilog astmi govori testovima dokazana varijabilna bronhalna opstrukcija za što koristimo spirometriju. Uzevši sve u obzir dijagnozu postavljamo ako su prisutni tipični simptomi astme uz i/ili porast FEV_1 barem 12% (i 200 ml)

nakon primjene bronhodilatatora, dnevne varijacije PEF-a veće od 20% izmjerene barem tri dana u tjednu dva tjedna zaredom, pad u FEV₁ minimalno 15% nakon 6 minuta tjelesne aktivnosti. Testovi koji dokazuju BHR, mjerenje alergijskog statusa (kožnim testom i serumskim vrijednostima IgE-a), radiološki nalaz prsnog koša te analiza sputuma mogu dodatno potvrditi dijagnozu. (GINA smjernice; Davidson S.,2014.)

Tablica 1. Stupnjevanje težine asmatskog napadaja. Prema: Vrhovac B et al. (2008), str. 658.

Stupanj	Simptomi i znakovi	FEV ₁ ili PEF	PaO ₂	PaCO ₂
1. blagi	blaga zaduha, kašalj, piskanje, normalna ventilacija pluća	50-80%	normalan	normalan ili snižen
2. umjereni	zaduha u mirovanju, tahipneja, hiperpneja, jako piskanje, normalna ventilacija ili hiperventilacija	35-50%	snižen	obično snižen
3. teški	vrlo jaka zaduha, cijanoza, jako piskanje, paradoksalno bilo > 10 mmHg	30-35%	jako snižen	normalan ili snižen
4. vrlo teški, globalna resp. insuficijencija	još jača zaduha, plitko disanje, smetenost, pospanost, paradoksalno bilo > 20 mmHg, respiratorni arrest	<25%	ekstremno snižen	jako povišen

2.3. STUPNJEVI TEŽINE BOLESTI

Razlikujemo povremenu i trajnu astmu. Trajna astma ima tri stupnja težine, uz napomenu da se oni spontano i uz liječenje mijenjaju. Stupanj težine astme procjenjuje se na temelju izraženosti bolesnikovih simptoma, noćnog buđenja zbog istih, potrebe za uporabom SABA-e u svrhu njihovog smanjenja, ometanja svakodnevnih aktivnosti i spirometrijskog mjerenja plućne funkcije. (Tablica 2). Na temelju stupnja bolesti možemo procijeniti rizik javljanja egzacerbacija, lakših i težih, njihove učestalosti te potrebu za uvođenjem peroralne kortikosteroidne terapije.

Tablica 2. Stupnjevanje težine astme u starijih od 12 godina i odraslih osoba. Prema: GINA smjernice (2015.)

Odrednice težine bolesti	Povremena astma	Trajna		
		Blaga	Umjerena	Teška
Simptomi	<2 dana/tj	>2 dana/tj, ne svaki dan	Dnevno	Kroz čitav dan
Noćna buđenja	<2x mjesečno	3-4x mjesečno	>1x/tj, ne svaku noć	Često 7x/tj
Uporaba SABA za kontrolu simptoma	<2 dana/tj	>2 dana/tj, ali ne >1x dnevno	Dnevno	Više puta tijekom dana
Ometanje svakodnevnih aktivnosti	Nema	Manja ograničenja	Više ograničenja	Izuzetno izraženo
Plućna funkcija	- normalan FEV ₁ između egzacerbacija - FEV ₁ > 80% predviđenog - FEV ₁ /FVC normalan	- FEV ₁ > 80% predviđenog - FEV ₁ /FVC normalan	- FEV ₁ > 60%, < 80% predviđenog - FEV ₁ /FVC smanjen 5%	- FEV ₁ < 60% predviđenog - FEV ₁ /FVC smanjen 5%

2.4. TERAPIJSKI PRISTUP

Liječenje astme definirano je GINA smjernicama; cilj je postići što bolju kontrolu bolesti uz najmanji broj lijekova te održanu kvalitetu života bolesnika.

Prvi korak i najveće značenje ima izbjegavanje izlaganja agensima koji provociraju napadaje: uklanjanje alergena iz okoliša, minimalno vrijeme boravka u prirodi u vrijeme visokih koncentracija alergena u zraku, primjena preventivnih lijekova kod naporom inducirane astme. Pušenje pojačava senzibilizaciju i inducira relativnu kortikosteroidnu rezistenciju te je posebno važno što prije prestati.

Lijekovi za liječenje astme dijele se u dvije skupine: simptomatske (one koji ublažavaju simptome) i osnovne (za dugotrajnu kontrolu bolesti). Simptomatski su lijekovi bronhospazmolitici: β_2 -agonisti adrenergičkih receptora, pripravci teofilina i antikolinergici. Za dugotrajnu kontrolu koristimo kortikosteroide, kromone i antileukotrijene. (Vrhovac B. et al., 2008.) U liječenju blage povremene astme koriste se inhalacijski kratkodjelujući β_2 -agonisti (SABA), salbutamol ili terbutalin, po potrebi.

Ukoliko kod bolesnika postoji potreba za uporabom navedenih lijekova tri ili više puta tjedno, simptomi astme su izraženi tri ili više puta tjedno ili astma budi bolesnika noću jednom tjedno potrebno je u liječenje dodati i trajnu protuupalnu terapiju, preporučeno inhalacijske kortikosteroide (flutikazon, beklometazon, budesonid) u odgovarajućoj dozi. Kod određenog broja bolesnika i uz maksimalnu dozu ICS-a kontrola bolesti ostaje loša; poželjno je uvesti dodatni lijek. Prvi izbor su dugodjelujući β_2 -agonisti (LABA), salmeterol ili formoterol. Poboljšavaju kontrolu astme te smanjuju učestalost i težinu egzacerbacija u usporedbi s primjenom velike doze kortikosteroida samostalno. Kombinirani lijekovi (ICS+LABA) dostupni su na tržištu, praktičniji su za uporabu i smanjuju rizik neželjenih nuspojava LABA-e. Uz trajnu lošu kontrolu valja pokušati podići dozu ICS do maksimalno dopuštene te razmotriti potrebu za dodavanjem četvrtog lijeka: antagonista leukotrijenskih receptora, teofilina ili β_2 -agonista u obliku tablete. Zadnji je korak, i svakako onaj koji želimo izbjeći, uporaba sistemnih kortikosteroida. Ako je to ipak nužno, važno ih je primjenjivati u najmanjoj dozi i najkraćem potrebnom vremenu s modifikacijom inhalacijske terapije. (GINA smjernice, Davidson S.,2014.)

Manja skupina bolesnika su osobe oboljele u odrasloj dobi gdje se astma prezentira u težem kliničkom obliku (tzv. late-onset astma) . Nešto je češća u žena, alergijska sklonost je manje važna i dominira neutrofilija u dišnim putevima (razlika od uobičajeno prisutne eozinofilije). (Davidson S.,2014.) Zbog lošeg odgovora na kortikosteroide kontrola bolesti se otežano postiže te je veći postotak oboljelih kod kojih postoji progresija prema KOPB-u, odnosno ACOS-u. Tipični simptomi astme u odrasloj dobi nemaju dovoljnu osjetljivost niti specifičnost koja bi omogućila međusobno razlikovanje ovih bolesti. Kliničkim pregledom i dijagnostičkim postupcima potrebno je isključiti prisutnost komorbiditeta: srčanog zatajenja, dijastoličke disfunkcije, aspiracije, GERB-a te disfunkcije glasnica. (Zeki AA et al., 2011.)

Trajanjem bolesti i njezinom težinom u određenog broja bolesnika reverzibilnost opstrukcije se smanjuje. 23% kroničnih asmatičara razvije ireverzibilnu opstrukciju; pušenje i dugotrajna astma važni su rizični faktori u nastajanju ireverzibilne astme. (Benfante A et al.,2014.) U podlozi jest remodeliranje dišnog puta uzrokovano dugotrajnom upalom, značajnije izraženo u asmatičara koji puše. Hipertrofija glatkih mišića u stijenci, pojačana proizvodnja sluzi, promjene dišnog epitela, krvnih žila i

zadebljanje izvanstaničnog matriksa uzrokuju trajno suženje dišnog puta. Pušenje povećava hiperreaktivnost bronha, dodatno djeluje na strukturne promjene i mijenja obrazac upale. Procjenjuje se da u većini razvijenih zemalja 25% odraslih osoba s astmom puši. Asmatičari koji puše, u usporedbi s oboljelima koji ne puše, imaju težu kliničku sliku, ubrzani gubitak plućne funkcije, učestaliju potrebu za lijekovima te lošiji kratkoročni odgovor na inhalacijske kortikosteroide. (Benfante A et al., 2014.)

Hiperreaktivnost bronha i astma, uz pušenje, smatraju se jednim od glavnih rizičnih čimbenika u nastanku KOPB-a.

„Nizozemska hipoteza“, nastala 60-ih godina prošlog stoljeća, pretpostavljala je da opstruktivne bolesti imaju zajedničku genetsku podlogu sa spektrom kliničkih slika od astme do KOPB-a. (Barnes PJ, 2016.) Iako je studijama dokazano da postoji vrlo mala genetička povezanost ovih bolesti, mehanizmi koji sudjeluju u nastanku obje bolesti su slični.

3. KOPB

Kronična opstruktivna plućna bolest upalna je bolest dišnih puteva. Progresivna je, karakterizirana trajnim ograničenjem u protoku zraka i ireverzibilnim gubitkom plućne funkcije. Dijagnosticira se uglavnom u osoba starijih od 40 godina s pušenjem u anamnezi. Važno je naglasiti da je otprilike 50% bolesnika, muškaraca i žena, mlađe od 65 godina, što je u suprotnosti s uvriježenim mišljenjem da oboljevaju samo osobe starije životne dobi.

3.1. ČIMBENICI RIZIKA

U čimbenike rizika za nastanak bolesti ubrajamo: genetske- velik ih je broj, najbolje proučen je nasljedni nedostatak alfa-1 antitripsina; hiperreaktivnost dišnih puteva, bez obzira postoji li od ranije ili se javlja tek nakon izlaganja okolišnim čimbenicima; smanjena porođajna težina i smanjena plućna funkcija kao posljedica nedovoljnog plućnog rasta; pušenje; profesionalna izloženost prašini i kemikalijama; zagađenje zraka; česte i teške dišne infekcije u djetinjstvu; socioekonomski status- dokazan je obrnuto proporcionalan odnos između statusa pojedinca i rizika za razvoj bolesti. (Vrhovac B. et al.,2008.)

Pušenje jest najvažniji čimbenik rizika u razvoju KOPB-a; isti se povećava s brojem popušanih cigareta i trajanjem pušenja u godinama. U usporedbi s nepušačima, u pušača su prevalencija KOPB-a i smrtnost veći, a slabljenje plućne funkcije je brže. Osobe s manje od 10 pušačkih godina („pack year“) (1 pušačka godina= 20 cigareta dnevno godinu dana) u anamnezi vjerojatno neće razviti KOPB. Isto tako, ne razviju svi pušači bolest, što govori o individualnim faktorima koji utječu na razvoj bolesti. (Davidson, 2014.) Treba spomenuti i djelovanje pasivnog pušenja; onečišćenja zraka i profesionalna izloženost u pušača dodatno povećavaju rizik nastanka KOPB-a.

3.2. PATOBIOLOŠKI I PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Najznačajniji mehanizmi u patogenezi nastanka bolesti jesu kronična upala, oksidacijski stres i neravnoteža proteaza i antiproteaza. U sva tri procesa izloženost duhanskom dimu najvažniji je početni čimbenik. Upala je posredovana neutrofilima, makrofagima i limfocitima T. Produkti izgaranja duhana aktiviraju alveolarne makrofage koji oslobađaju upalne medijatore, posebno važno kemoatraktante neutrofila. Višestruko povećan broj neutrofila rezultira povećanom sintezom i sekrecijom proteolitičkih enzima i reaktivnih molekula kisika koji uzrokuju morfološka oštećenja plućnog parenhima. Slobodni radikali kisika svojom sposobnošću oksidacije uzrokuju disfunkciju DNA, proteina i lipida. Posljedica djelovanja upalnih čimbenika jest i hipersekrecija sluzi te rano oštećenje mukocilijarnoga sustava, što pogoduje bakterijskoj kolonizaciji donjih dišnih puteva. (Vrhovac B. et al.,2008.)

Upala i promjene koje nastaju kao posljedica dominantno zahvaćaju male dišne puteve, plućni parenhim i krvne žile pluća. Razlikujemo dva fenotipa bolesti: kronični bronhitis i emfizem (danas su oni ujedinjeni u zajedničkom nazivu KOPB). U kroničnom bronhitisu izražen je upalni infiltrat u stijenci dišnog puta, posebno u sekretornim žlijezdama. Slično astmi, postoje promjene u debljini bronhalnog zida: zahvaćanje epitela, bazalne membrane, glatkih mišića i žlijezda, ali je stupanj navedenih promjena drugačiji. Emfizem, s druge strane, karakteriziran je trajno proširenim dišnim prostorima s razorenim stijenama, hiperinflacijom pluća te upalnim infiltratom u intersticiju razorenih alveola. Posljedica je naglašene proteolitičke aktivnosti, u početku je ograničen na gornje dijelove pluća te se trajanjem bolesti širi na čitav plućni parenhim. Promjene na krvnim žilama uključuju zadebljanje intime i medije, hipertrofiju glatke muskulature, taloženje proteoglikana i kolagena te posljedično tomu potpunu okluziju žila. (Vrhovac B. et al.,2008.)

Gubitak elastičnosti plućnog parenhima uzrokuje zatvaranje dišnog puta. Povećani otpor zajedno s upalnim promjenama uzrokuje opstrukciju koja je u većine bolesnika progresivna. U uznapredovaloj bolesti postoji poremećaj izmjene plinova s prisutnom hipoksemijom, a poslije i hiperkapnijom. Hipoksemija i reducirana vaskularna mreža uzrok su nastanka plućne hipertenzije te kroničnog plućnog srca.

3.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

Simptomi ovise o stupnju težine bolesti. Najčešće se kao prvi od njih javlja kronični kašalj. U početku povremen, kasnije trajan, svakodnevan te produktivan. S vremenom se javlja i zaduha, u početku samo u naporu, kasnije i u mirovanju; piskanje, osjećaj pritiska u prsima i sviranje također mogu biti prisutni. Kašalj, kronični iskašljaj i osjećaj zaduhe čine trijas simptoma važan za dijagnozu KOPB-a. Akutne egzacerbacije bolesti pogoršavaju plućnu funkciju, smanjuju kvalitetu života i povećavaju smrtnost. Karakterizirane su pogoršanjem općeg stanja, progresijom zaduhe i pritiska u prsima, pojačanim kašljem, otežanim iskašljavanjem, povećanom količinom sekreta koji obično postaje gnojan. Najčešći su im uzrok dišne infekcije i pogoršanja istovremeno prisutnih kardiovaskularnih bolesti. (Vrhovac B et al.,2008.) Klinički znakovi nisu specifični, nisu proporcionalni veličini plućne funkcije te postaju izraženi tek u uznapredovalim fazama bolesti. Treba prepoznati pojavu jutarnjih glavobolja, mogućeg znaka hiperkapnije, i perifernih edema, posljedicu poremećaja u ekskreciji soli i vode od hipoksičnih hiperkapničnih bubrega. Indeks tjelesne mase (ITM) ima prognostičko značenje. (Davidson S.,2014.)

Bolest se dijagnosticira na temelju anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda i spirometrijskog nalaza. Spirometrija je „zlatni standard“ u dijagnosticiranju i procjeni težine KOPB-a. Za procjenu funkcionalnog stanja bolesnika koristimo testove opterećenja, progresivnog opterećenja, ergospirometriju i testove za procjenu intenziteta zaduhe. (Vrhovac B. et al.,2008.) RTG snimka srca i pluća nužna je za isključenje drugih bolesti. Bronhodilatacijski test reverzibilnosti koristi se za isključenje dijagnoze astme te je u većine bolesnika negativan. U svih bolesnika s težim oblicima KOPB-a i sumnjom na zatajenje disanja te u procjeni težine akutne egzacerbacije treba učiniti plinsku analizu arterijske krvi.

3.4. STUPNJEVI TEŽINE BOLESTI

Ireverzibilna bronhalna opstrukcija definirana je veličinom forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) u jednoj sekundi, odnosno omjerom forsiranog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi (FEV_1) i FVC-a. Ukoliko je ta vrijednost manja od 0,7 (70%) nakon inhalacije kratkodjelujućeg bronhodilatatora (β_2 -agonista) govorimo o ireverzibilnosti. Procjena stupnja težine bolesti (GOLD A-D) ovisi o veličini FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora (GOLD 1-4), izraženosti simptoma i prisutnim komplikacijama.

Spirometrijski izmjeren FEV_1/FVC omjer manji od 70% prisutan je u svim stupnjevima bolesti. Postbronhodilatacijska vrijednost FEV_1 koristi se pri određivanju težine ograničenja protoka zraka (GOLD 1-4). U GOLD 1 ona je veća od 80% predviđene vrijednosti. U GOLD 2 ona iznosi 50-80% predviđene, u GOLD 3 je između 30-50%. Najteži stupanj ograničenja, GOLD 4, karakteriziran je FEV_1 manjim od 30% očekivane vrijednosti ili onim manjim od 50% s prisutnom respiratornom insuficijencijom odnosno kliničkim znakovima kroničnog plućnog srca (Tablica 3). Intenzitet prisutnih tegoba nije nužno povezan sa spirometrijski izmjerenim stupnjem opstrukcije.

Tablica 3. Klasifikacija težine ograničenja protoka zraka u KOPB-u (na temelju vrijednosti FEV_1 nakon primjene bronhodilatatora). Prema: GOLD smjernice (2016.)

	Težina	FEV_1
GOLD 1	Blagi	$FEV_1/FVC < 0.7$ $FEV_1 > 80\%$ predviđenog
GOLD 2	Umjereni	$FEV_1/FVC < 0.7$ $50\% < FEV_1 < 80\%$ predviđenog
GOLD 3	Teški	$FEV_1/FVC < 0.7$ $30\% < FEV_1 < 50\%$ predviđenog
GOLD 4	Vrlo teški	$FEV_1/FVC < 0.7$ $FEV_1 < 30\%$ predviđenog

Težina bolesti (GOLD A-D) određuje se na temelju procjene prisutnih simptoma, rezultata spirometrijskih mjerenja, pojave egzacerbacija te prisutnosti komorbiditeta (Tablica 4). CAT upitnikom procjenjuje se oštećenje zdravstvenog statusa pojedinca s KOPB-om; uz to služi kao mjera izraženosti simptoma. mMRC skala služi za subjektivnu procjenu intenziteta zaduhe.

Bolesnici su na temelju navedenog svrstani u četiri skupine:

- 1) skupina A: niski rizik; manje simptoma
- 2) skupina B: niski rizik; više simptoma
- 3) skupina C: visoki rizik; manje simptoma
- 4) skupina D: visoki rizik; više simptoma

Bolesnici skupine B i D, neovisno o izraženosti simptoma, smatraju se onima s lošijom prognozom bolesti i većim brojem komplikacija te zahtijevaju složeniji terapijski pristup.

Tablica 4. Procjena težine bolesti na temelju simptoma, zaduhe, spirometrijske klasifikacije i rizika pojave egzacerbacija. Prema: GOLD smjernice (2016.)

Rizik (GOLD klasifikacija težine ograničenja protoka zraka)	4	C	D	>2 ili >1 bolnički liječene	Rizik (egzacerbacije)
	3				
	2	A	B	1 (bez bolničkog liječenja)	
	1				
		CAT <10	CAT >10		
		Simptomi			
		mMRC 0-1	mMRC >2		
		Zaduha			

3.5. TERAPIJSKI PRISTUP

Prestanak pušenja prvi je korak u djelovanju na prirodni tijek KOPB-a; prestankom se poboljšava plućna funkcija te usporava brzina pada vrijednosti FEV₁.

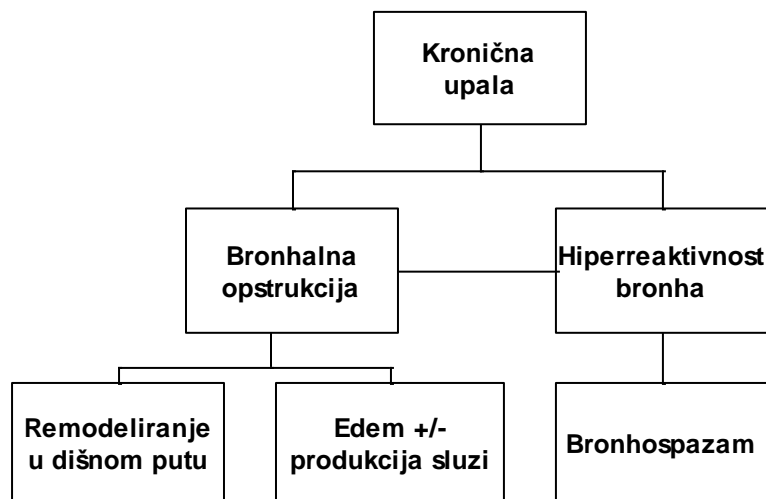
Temelj simptomatskog liječenja su bronhodilatatori. Koriste se prema potrebi ili redovito za ublažavanje simptoma, poglavito zaduhe, obično u inhalacijskom obliku. Kratkodjelujući bronhodilatatori kao što su β_2 -agonisti salbutamol i terbutalin te antikolinergik ipratropij mogu se primjenjivati u bolesnika s blagim stupnjem bolesti. U ostalim stupnjevima, osobito umjereno teškom i teškom, redovito i u dugotrajnom liječenju koriste se bronhodilatatori dugog djelovanja (β_2 -agonisti salmeterol i formoterol; antikolinergik tiotropij). Ovim se lijekovima dodaju inhalacijski kortikosteroidi, lijekovi koji smanjuju razinu upale u dišnim putevima te posljedično smanjuju i broj egzacerbacija, razinu zaduhe i smrtnost ovih bolesnika. Bolji terapijski učinak ima primjena kombinacije navedenih lijekova u istom raspršivaču. Važna je primjena cjepiva protiv gripe i pneumokoka. Kašalj ima zaštitnu ulogu te je primjena antitusika u stabilnom KOPB-u kontraindicirana. (Vrhovac B. et al.,2008.) Dugotrajna terapija kisikom uvodi se kod bolesnika čiji je PaO₂< 7.3 kPa (55mmHg) s hiperkapnijom ili bez nje te onih čiji je PaO₂ 7.3-8 kPa (55-60 mmHg) s prisutnom plućnom hipertenzijom, perifernim edemima, noćnom hipoksemijom ili policitemijom (Htc>55%). Primjenjuje se minimalno 15 sati na dan u svrhu postizanja vrijednosti PaO₂>8 kPa (60 mmHg) bez dodatnog porasta vrijednosti PaCO₂.

U nekih bolesnika, osobito onih s velikim emfizemskim bulama, može se učiniti tzv. kirurško smanjenje volumena pluća (LVRS).

Egzacerbacije bolesti liječe se ambulantno ili bolnički, ovisno o težini kliničke slike i općeg stanja bolesnika. Osnova ambulantnog liječenja je intenziviranje inhalacijske terapije s primjenom 3-4 puta dnevno. Pojačano ili gnojno iskašljavanje upućuje na bakterijsku infekciju i zahtijeva propisivanje antibiotika, obično beta-laktama, makrolida ili kinolona. Peroralna primjena steroida, prednisolon 30 mg 10 dana ublažava simptome i poboljšava plućnu funkciju. U slučaju brze progresije simptoma, lošeg općeg stanja, prisutnosti komorbiditeta ili neprimjerenog odgovora na ambulantnu terapiju indicirano je bolničko liječenje. (Davidson S.,2014.)

Tri osnovne patofiziološke komponente opstruktivnih plućnih bolesti, uključujući KOPB i astmu, jesu upala dišnog puta, bronhalna opstrukcija i hiperreaktivnost (Slika 1). Kronična upala glavna je karakteristika, dok je opstrukcija završni ishod. Na kronično upalno stanje superponiraju se akutne upalne epizode koje odgovaraju egzacerbacijama astme i KOPB-a. (Nakawah MO et al., 2013.) Vjeruje se da su upravo strukturne promjene dišnog puta i specifični mehanizmi reparacije odgovorni za određene sličnosti ovih bolesti. Čak polovica oboljelih od KOPB-a može imati ili ima hiperreaktivnost bronha kao posljedicu suženja distalnih dišnih puteva, uz predispoziciju bronhospazmu. (Zeki AA et al., 2011.) Više od 40% bolesnika ima astmu u anamnezi te je ona prepoznata kao rizični čimbenik za razvoj KOPB-a. Procjenjuje se da je taj rizik 12 puta veći od onog u zdravoj populaciji.

Važno je naglasiti da, iako je stupanj ireverzibilne opstrukcije sličan, upalne i strukturne promjene u astmi i KOPB-u nisu jednake.



Slika 1. Patofiziološke komponente opstruktivnih plućnih bolesti: astme, KOPB-a i sindroma preklapanja (ACOS). Prema: Nakawah MO et al. (2013.)

4. UPALNE PROMJENE U OPSTRUKTIVNIM PLUĆNIM BOLESTIMA

Kao što je navedeno ranije, astma i KOPB upalne su bolesti dišnog sustava. Upala je povezana sa strukturnim promjenama velikih i malih dišnih puteva. Zbog moguće uloge upalnih i imunoloških mehanizama u patogenezi sindroma preklapanja važno je razlučiti karakteristike upale, upalne stanice i medijatore u pojedinoj bolesti.

Upalu u astmi tipično posreduju pomoćnički limfociti T (CD4+), eozinofili i makrofagi. Izlučuju se tzv. Th2 citokini: interleukini IL-4, IL-5, IL-13; kemokini, uključujući RANTES (Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted) i eotaksini. Suprotno tome, KOPB je posredovana djelovanjem citotoksičnih limfocita T (CD8+), neutrofila i makrofaga; Th1 citokinima: IL-1, IL-8, leukotrienom B4, interferonom gama te faktorom tumorske nekroze alfa. (Kim SR, Rhee YK, 2010.)

Usporedimo li astmatičare s blagom ili srednje teškom bolesti s astmatičarima oboljelima od težeg oblika bolesti i onima koji puše, druga skupina ima značajno veći broj neutrofila u uzorcima dobivenim BAL-om ili biopsijom nego što je to uobičajeno. Isto tako, kod određenog broja oboljelih od KOPB-a vrijednosti faktora tumorske nekroze alfa govore su u prilog prisutnosti astme, uz proizvodnju IL-4, IL-5 i IL-13. (Kim SR, Rhee YK, 2010.) KOPB bolesnici s reverzibilnošću imaju povišene vrijednosti eozinofila i neutrofila u sputumu u usporedbi s oboljelima od astme i zdravim kontrolama. Važno je naglasiti da nije pronađena razlika u postotku prisutnih neutrofila i eozinofila između astmatičara koji puše i KOPB bolesnika s reverzibilnošću, čime je dokazano da su ove dvije skupine bolesnika relativno slične. Astmatičari koji puše imaju u sputumu značajno veći broj neutrofila i smanjen broj eozinofila. Vjeruje se da dušični oksid (NO) prisutan u cigaretnom dimu uzrokuje apoptozu aktiviranih eozinofila, uz imunomodulatorni učinak nikotina na makrofage. (Dima E et al., 2010.)

Egzacerbacije astme i KOPB-a najčešće su potaknute virusnim infekcijama dišnih puteva i praćene pogoršanjem plućne funkcije. Tijekom egzacerbacije mijenja se obrazac upale. Pojava neutrofila važna je karakteristika akutnog pogoršanja kronične astme, dok se u pogoršanju kroničnog bronhitisa nalaze eozinofili. Th1 i Th2 odgovor se u egzacerbaciji donekle izmjenjuju. Studijama je pokazana važnost IL-17 čija je vrijednost povišena u obje bolesti, vezana je uz pojavu neutrofila i veličinu gubitka

plućne funkcije. Posrednik je tzv. neutrofilne astme, težeg oblika bolesti, dok mu uloga u KOPB-u i dalje ostaje nejasna. (Kim SR, Rhee YK, 2010.)

Težina i učestalost egzacerbacija u obje bolesti može uzrokovati ubrzano propadanje plućne funkcije. Dokazana je veza između teških pogoršanja astme i ubranog pada vrijednosti FEV₁ sličnog onom kakav čini pušenje u oboljelih od KOPB-a.

Djelovanje duhanskog dima na dišne puteve spomenuto je ranije, kao i činjenica da astmatičari pušači imaju povišene vrijednosti neutrofila u sputumu. Neutrofili, na nama još nejasan način, pridonose ireverzibilnosti opstrukcije u astmi. Što je veći broj neutrofila u sputumu, manja je reverzibilnost. Studijama je dokazana (Shaw D et al., 2007.) veza između neutrofila i nižih vrijednosti prebruhodilatatornog FEV₁. Vjeruje se da je upravo neutrofilija inducirana pušenjem jedan od važnih posrednika suženja dišnih puteva u astmi. (Dima E et al, 2010.)

Kod bolesnika s KOPB-om koji istovremeno pokazuju simptome astme sličnost je vidljiva i u mješovitom upalnom odgovoru s visokim eozinofilima. Uz to, nalaze se visoke vrijednosti eozinofila u perifernoj krvi. Ipak, za razliku od neutrofilije uzrokovane pušenjem i posljedične bronhokonstrikcije, kod KOPB-a s reverzibilnošću vrsta upalnog odgovora ne utječe na samu reverzibilnost opstrukcije. Hiperreaktivnost bronha u astmatičara nije dovedena u vezu ni s jednom vrstom upalnih stanica ni medijatora, dok je kod KOPB-a pronađena pozitivna veza između postotka neutrofila u sputumu i same hiperreaktivnosti. Iz pronađenog možemo zaključiti da neutrofili igraju određenu ulogu u nastanku i promjeni odgovora na stimulus u dišnom putu. (Dima E et al., 2010.)

Kronična opstruktivna plućna bolest karakterizirana je sistemnim upalnim odgovorom s trajno povišenim vrijednostima cirkulirajućih upalnih medijatora: C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina 6 (IL-6). Za njih se smatra da igraju jednu od glavnih uloga u napredovanju bolesti i ubranom gubitku plućne funkcije. Istraživanjem sistemske upale i upalnih medijatora u sindromu preklapanja pronađene su značajne sličnosti s KOPB-om. Vrijednosti IL-6 višestruko su veće u usporedbi s astmatičarima i zdravim kontrolama; uz to su u izravnom odnosu sa stupnjem opstrukcije, veličinom plućne funkcije i istovremenim prisustvom kardiovaskularnih bolesti. Posljedično, IL-6 treba razmotriti kao jedan od mogućih farmakoterapijskih ciljeva u liječenju opstruktivnih bolesti (sindroma preklapanja).

5. SINDROM PREKLAPANJA

5.1. DEFINICIJA

Sindrom preklapanja astme i kronične opstruktivne plućne bolesti (ACOS) opisan je kao onaj u kojem postoji određeni stupanj varijabilnosti protoka zraka u osobe koja ima nepotpuno reverzibilnu bronhalnu opstrukciju. Klinički, što je i način postavljanja dijagnoze, u tu skupinu pripadaju KOPB bolesnici s većom reverzibilnošću opstrukcije te astmatičari pušači s djelomično ireverzibilnom opstrukcijom. Tipičan bolesnik ima dijagnozu astme postavljenu prije 40. godine života, a u starijoj dobi ispunjava kriterije za dijagnozu KOPB-a. (Piras B, Miravittles M, 2012.) Preklapanje karakteristika obje bolesti u većini slučajeva je trajno, ali može biti i prolazno tijekom egzacerbacija astme ili KOPB-a.

Nastanak sindroma preklapanja podupire i ranije spomenuta „Nizozemska hipoteza“ koja navodi da astma i bronhalna hiperreaktivnost predisponiraju oboljele za nastanak KOPB-a kasnije u životu. Također, tvrdi da su svi oblici opstruktivnih bolesti zapravo različit izražaj jedne, iste bolesti dišnog sustava.

Danas je prepoznato da se unutar sindroma razlikuje nekoliko fenotipova bolesti: KOPB s eozinofilnom upalom, teška astma i astma u pušača, astma s uglavnom neutrofilnom upalom te astma s izraženom ireverzibilnom opstrukcijom zbog strukturnih promjena. Zbog toga se predlaže da umjesto naziva sindrom ovo stanje zovemo preklapanje astme i KOPB-a. (Barnes PJ, 2016.)

Vrlo je važno bolest dijagnosticirati na vrijeme zbog utjecaja na klinički tijek, dugoročnu prognozu i odgovor na liječenje.

5.2. EPIDEMIOLOGIJA

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) diljem svijeta 300 milijuna ljudi boluje od astme i 210 milijuna ljudi boluje od KOPB-a. Bolesti su to čija je prevalencija u stalnom porastu, uz povećanje smrtnosti, težine kliničke slike, broja

komorbiditeta i troškova liječenja. Pretpostavlja se da će do 2025. KOPB i njegove komplikacije biti treći po redu uzrok smrti u našoj populaciji.

Točna incidencija i prevalencija sindroma preklapanja nisu nam poznate; uvelike ovise o istraživanim populacijama i dobnim skupinama. Prema podacima dobivenim u nekoliko epidemioloških studija prevalencija sindroma jest 10-20% (bolesnici oboljeli od KOPB-a s prisutnim karakteristikama astme). (Barnes P.,2016.) Kako veliki broj bolesnika nije prepoznat, pretpostavlja se da su ti brojevi i veći te iznose 15-25%. Starenjem se broj oboljelih povećava: u mlađih od 50 godina oboljelih je manje od 10%, u starijih od 80 godina više od 50%. (Benfante A. et al.,2014.) Važno je napomenuti kako je veći broj oboljelih u starijim dobnim skupinama posljedica i prirodnog procesa starenja pluća te posljedične dišne opstrukcije. Usporedimo li sindrom preklapanja s astmom i KOPB-om, prosječna dob oboljelih je nešto veća nego u astmatičara, a manja nego u KOPB-u. Najveća mu je prevalencija u starijih od 55 godina. (Kauppi P. et al.,2011.)

5.3. ČIMBENICI RIZIKA

Nastanak i progresija opstruktivnih plućnih bolesti (astme, KOPB-a i njihovog preklapanja) rezultat je međudjelovanja kompleksnih genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika (Slika 2). Mnogi od njih zajednički su svim navedenim bolestima. Sindrom preklapanja, iako po mnogočemu sličan astmi i KOPB-u, i dalje je velika nepoznanica: radi li se o jedinstvenom genotipu i patofiziološki jedinstvenom kliničkom fenotipu ili stanju koje nastaje kao posljedica drugih fizioloških i patoloških procesa u dišnom sustavu.

Intrauterini rast i razvoj pluća kompleksno je zbivanje, vrlo osjetljivo na djelovanje okolišnih štetnih čimbenika. Izloženost duhanskom dimu, intrauterine infekcije, nepotpuni plućni rast, mala porođajna težina te nedostatak hranjivih tvari, vitamina i minerala mijenjaju normalne fiziološke procese razvoja. Danas znamo da intrauterini rast i zbivanja u prvih nekoliko mjeseci života određuju veličinu i kvalitetu plućne funkcije u odrasloj dobi. Oslabljena plućna funkcija u dojenačkoj dobi i ranom

djetinjstvu ostaje takva za cijeloga života; događaji in utero mogu modificirati dišnu funkciju u ranom postnatalnom životu. Pušenje u trudnoći značajno utječe na plućni rast. Djeca majki koje su pušile imaju u dojenačkoj dobi 15-20% ograničenje protoka zraka u usporedbi s djecom koja nisu bila izložena duhanskom dimu. Uz to, pušenje je povezano s intrauterinim zastojem u rastu koji i samostalno djeluje u oštećenju plućne funkcije. (Gibson PG, Simpson JL,2009.)

Fiziološkim procesom starenja pluća razvija se tijekom godina određeni stupanj dišne opstrukcije; uobičajeno se očituje kao pad vrijednosti FEV₁ za 25-30 ml svake godine nakon navršene 35. godine života. Ukoliko je pad izmjerenih vrijednosti FEV₁ veći od navedenog, govorimo o ubrzanom gubitku plućne funkcije. Bilo koji čimbenik koji ubrzava gubitak plućne funkcije smatra se rizičnim za nastajanje opstruktivne bolesti. Pušenje ubrzava gubitak i do 50 ml na godinu, uz utvrđeno doza-učinak djelovanje. (Gibson PG, Simpson JL,2009.) Neovisan je rizični čimbenik za razvoj astme i KOPB-a; u astmatičara koji puše višestruko povećava rizik za nastajanje ireverzibilne opstrukcije.

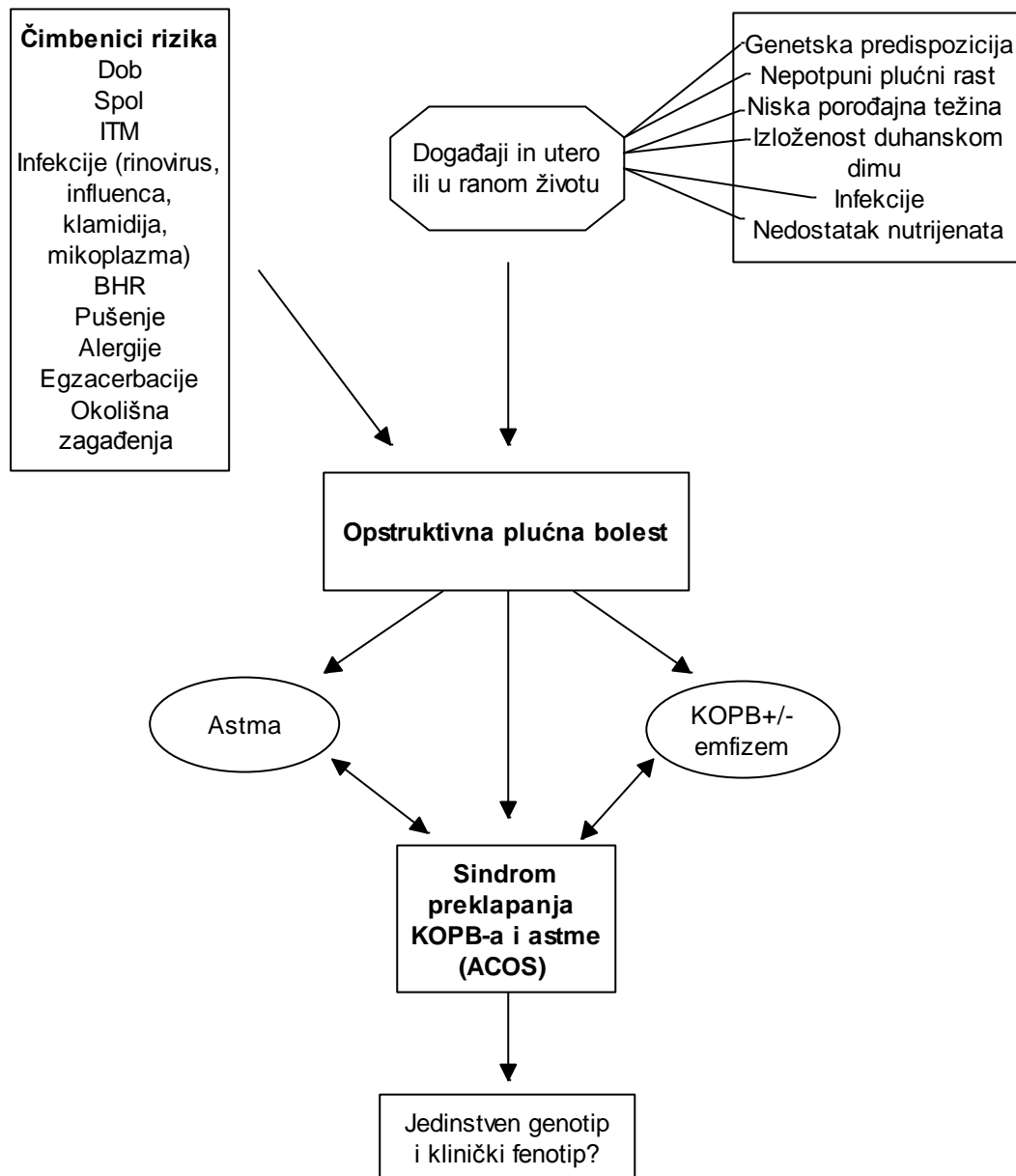
Bronhalna hiperreaktivnost (BHR), asimptomatska ili simptomatska, ubrzava gubitak plućne funkcije za 4 ml/god. U značajnom je međudjelovanju s pušenjem te je tada gubitak višestruko veći. (Gibson PG, Simpson JL,2009.)

Astma, astma u pušača, s astmom povezana veća BHR, astma odrasle dobi, česte i teške egzacerbacije, trajno prisutni simptomi i trajna dišna opstrukcija faktori su koji djeluju neovisno, ali i višestruko zajednički u propadanju plućne funkcije. Egzacerbacije astme i KOPB-a često su uzrokovane virusnim infekcijama gornjih dišnih puteva. Učestalost i težina egzacerbacija čimbenici su koji modificiraju brzinu gubitka funkcije pluća. Infekcije, posebno one uzrokovane rinovirusima, influencom, mikoplazmom i klamidijom se zbog svog djelovanja također ubrajaju u rizične čimbenike. Intrauterino ometaju plućni rast, modificiraju rizik za nastajanje astme, pridonose hiperreaktivnosti bronha i njihovom remodeliranju.

Dob i spol osobni su čimbenici rizika u nastajanju opstruktivnih bolesti. Indeks tjelesne mase (ITM) ima veće značenje u liječenju; odgovor na terapiju lošiji je u pretilih (ITM>30) bolesnika.

Sindrom preklapanja nastaje zbog nedovoljnog plućnog rasta u dječjoj dobi i/ili ubrzanog propadanja plućne funkcije. U patofiziologiji ovih događaja sudjeluju isti

čimbenici rizika: duhanski dim, BHR, astma i infekcije dišnog sustava. Djeluju neovisno ili se međusobno višestruko pojačavaju. (Gibson PG, Simpson JL,2009.) Upala u dišnom putu i njegovo remodeliranje osnova je za nastajanje opstrukcije s manjim ili većim stupnjem reverzibilnosti.



Slika 2. Rizični čimbenici važni za nastajanje opstruktivne plućne bolesti. Prema: Zeki AA et al. (2011).

5.4. KLINIČKO PREPOZNAVANJE SINDROMA PREKLAPANJA

Sindrom preklapanja stanje je u kojem su u bolesnika istovremeno prisutne karakteristike astme i karakteristike KOPB-a. Bolesnici sa sindromom preklapanja većinom su pušači s astmom u anamnezi ili nepušači s dugotrajnom astmom kod kojih se razvila nepotpuno reverzibilna bronhalna opstrukcija. (Benfante A et al.,2014.) Kliničko prepoznavanje istovremeno prisutnih karakteristika obje bolesti zahtjeva detaljan razgovor s bolesnikom, ispitivanje vrste i težine simptoma, provođenje funkcionalnih testova te procjenu fizioloških abnormalnosti. Nepotpuno reverzibilna bronhalna opstrukcija, slika KOPB-a u sindromu preklapanja, dokazuje se reduciranim vrijednostima postbronhodilatatornog FEV₁. Povećana varijabilnost protoka zraka vidljiva je nakon testa bronhalne hiperreaktivnosti. U prepoznavanju sindroma preporuča se koristiti indirektne stimuluse za procjenu BHR- oni ne izazivaju kontrakciju glatkog mišićja, a uključuje primjenu hipertonične otopine, adenozina i manitola (Tablica 5). (Gibson PG, Simpson JL, 2009.)

Tablica 5. Kliničke i fiziološke karakteristike opstruktivnih plućnih sindroma. Prema: Gibson PG, Simpson JL (2013).

	Astma	Sindrom preklapanja	KOPB	Zdravi
Simptomi	+	+	+	-
FEV ₁ /FVC	>70%	<70%	<70%	>70%
FEV ₁ % predviđenog*	>80%	<80%	<80%	>80%
BHR, PD ₁₅ **	<12 ml	<12 ml	>12 ml	>12 ml

* nakon primjene bronhodilatatora

** provokacijska doza hipertonične otopine koja uzrokuje pad od 15% u FEV₁

Sindrom preklapanja nije jedinstven klinički fenotip. U španjolskim smjernicama za KOPB naveden je kao jedan od četiri moguća fenotipa te bolesti: 1) neegzacerbator s emfizemom ili kroničnim bronhitisom, 2) mješoviti KOPB-astma, 3) egzacerbator s emfizemom, 4) egzacerbator s kroničnim bronhitisom. Isto tako, ACOS se može smatrati jednim od fenotipa astme: 1) bolesnik s astmom i nepotpuno reverzibilnom opstrukcijom, sa ili bez emfizema i reduciranog D_{LCO}, 2) bolesnik s KOPB-om i

emfizemom te djelomično reverzibilnom opstrukcijom, sa ili bez prisutnih alergija i reduciranog D_{LCO} . Promatramo li sam sindrom preklapanja, treba znati da i tu zasigurno postoji nekoliko različitih fenotipova bolesti. Koji su to i po čemu se međusobno razlikuju danas nam još nije poznato.

GINA i GOLD smjernicama definirane su glavne karakteristike astme i KOPB-a. Dijagnosticiraju se u slučaju prisutnosti tri ili više karakteristika jedne, ali ne i druge bolesti. Ukoliko je istovremeno prisutan podjednak broj simptoma koji odgovaraju svakoj od navedenih bolesti, treba posumnjati na sindrom preklapanja.

Bolesnici u kojih se sindrom klinički prezentira uglavnom su navršili četrdesetu godinu života, uz napomenu da simptomi mogu biti prisutni već u djetinjstvu ili ranoj odrasloj dobi. Budući da se astma tipično javlja u prvom i drugom desetljeću života, a KOPB u starijih od četrdeset, odnosno pedeset godina, bolesnici s ACOS-om su u trenutku javljanja bolesti stariji od prvih, a mlađi od drugih. U anamnezi im se često nalazi dijagnoza astme (postavljena ranije ili de novo), javljanje astme u obitelji, sklonost atopijskim reakcijama i alergiji te i/ili prijašnja ili trenutačna izloženost štetnim česticama u zraku. U studiji koju su proveli Gibson i Simpson prikazana je učestalost atopije u oboljelih od ACOS-a od 64%. (Gibson PG, Simpson JL,2009.)

Simptomi bolesti (kašalj, iskašljavanje, otežano disanje, pritisak u prsima, nepodnošenje napora) prisutni su stalno, u većem ili manjem opsegu. Dispneja precipitirana fizičkom aktivnošću jedna je od glavnih karakteristika. Varijabilnost u intenzitetu navedenih simptoma manja je nego u oboljelih od astme, a veća u usporedbi s KOPB-om. Odgovarajućim liječenjem simptomi se djelomično, ali ipak značajno smanjuju. U razdobljima između izraženih simptoma trajno je prisutan određen stupanj ograničenja protoka zraka. Trajanjem bolesti dolazi i do njezine progresije; terapijski zahtjevi sve su veći, a njihova djelotvornost sve manja.

Bolesnici s ACOS-om imaju gotovo 2,5 puta veću učestalost egzacerbacija od bolesnika s KOPB-om. Uz to, težina egzacerbacija dva je puta veća od one u KOPB-u. (Hardin M et al.,2011.) Liječenjem se njihova učestalost i težina smanjuju. Značajno djeluju na kvalitetu života bolesnika, posebno ako su prisutni i drugi komorbiditeti.

RTG snimka prsnog koša slična je onoj u KOPB-u s prisutnom hiperinflacijom i promjenama u plućnom parenhimu. Snimka visokorezolutnom kompjuteriziranom

tomografijom (HRCT) prikazuje veće zadebljanje stijenke bronha što govori u prilog remodeliranju dišnog puta u ACOS-u. Snimanjem u ekspiriju vidljivo je veće zarobljavanje zraka u plućima u usporedbi s onim u KOPB-u.

U studiji provedenoj na Harvardu, Hardin M. i suradnici, prikazano je da u sindromu preklapanja upala u dišnom putu, u usporedbi s destrukcijom parenhima, ima značajniju ulogu pri gubitku plućne funkcije. (Hardin M et al.,2011.) Astma i KOPB mogu se preklapati u vrsti upale u dišnim putevima. U teškoj bronhalnoj astmi s trajnom opstrukcijom povišen je broj neutrofila, slično KOPB-u. Intenzitet neutrofilije u odnosu je s padom vrijednosti FEV₁. Eozinofilna upala u KOPB-u povezana je s većom reverzibilnošću nakon primjene bronhodilatatora. Broj neutrofila i ukupan broj svih upalnih stanica u sputumu najviši je u oboljelih od ACOS-a; gotovo je pet puta veći nego u astmatičara ili zdravih starijih pojedinaca. (Gibson PG, Simpson JL,2009.) Vrijednosti eozinofila u sputumu više su nego u KOPB-u, govore u prilog reverzibilnosti opstrukcije te boljem odgovoru na inhalacijsku kortikosteroidnu terapiju. Općenito gledajući, sindrom preklapanja je upalnim odgovorom i komplikacijama bolesti sličniji KOPB-u nego astmi.

Spirometrija je jedna od osnovnih metoda dijagnostike koju koristimo prilikom procjene težine opstrukcije i njezine reverzibilnosti. Simptomi u bolesnika ne moraju biti proporcionalni izmjerenim vrijednostima opstrukcije. Postbronhodilatatorne vrijednosti omjera FEV₁/FVC obično su manje od 0,7. Vrijednost FEV₁ ima značenje u procjeni težine bolesti: kada je ona jednaka ili veća od 80% predviđene dijagnosticira se blaži oblik sindroma preklapanja. Vrijednosti manje od 80% predviđene pokazatelj su veličine dišne opstrukcije i, još važnije, rizika za negativne događaje u budućnosti (egzacerbacije i mortalitet). Dokaz reverzibilne opstrukcije jest postbronhodilatatorni porast u FEV₁ jednak ili veći od 12% i 200 ml od bazično izmjerene vrijednosti. Ovakav je nalaz u sindromu preklapanja čest te je to vjerojatniji što je vrijednost FEV₁ niža. Porast FEV₁ veći od 12% i 400 ml od bazične vrijednosti isto tako odgovara dijagnozi sindroma preklapanja, tim više što je ovaj stupanj reverzibilnosti u KOPB-u rijedak.

GINA i GOLD smjernicama definiran je redoslijed koraka u dijagnosticiranju bolesnika s respiratornim simptomima. Prvi od njih jest procjena vjerojatnosti da se radi o kroničnoj plućnoj bolesti te isključivanje drugih mogućih uzroka respiratornih

simptoma. Procjenu vršimo na temelju detaljno uzete anamneze, fizikalnog pregleda, radioloških pretraga uz ispunjavanje specijaliziranih upitnika. Ukoliko je dijagnoza opstruktivne plućne bolesti vjerojatna sljedeći je korak na temelju karakteristike prisutnih simptoma, njihovog broja i međusobne usporedbe odrediti koja je bolest (astma, KOPB ili ACOS) najvjerojatnija. Spirometrija je nužna u procjeni bolesnika s plućnom bolešću. Mora se napraviti već prilikom prvog pregleda bolesnika te prije i nakon započinjanja terapije. Ranom potvrdom ili isključivanjem određene dijagnoze možemo izbjeći propisivanje nepotrebne terapije te pravovremeno provesti dodatne dijagnostičke postupke. Četvrti je korak započinjanje terapije za dijagnosticiranu opstruktivnu bolest. Ukoliko se ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor bolesnika je nužno uputiti u specijalističku ambulantu, što čini peti korak u pravilnom pristupu bolesniku s respiratornim simptomima.

Konsenzusom najuglednijih svjetskih pulmologa definirani su kriteriji za dijagnozu sindroma preklapanja (tzv. miješani astma-KOPB fenotip). Podijeljeni su u dvije skupine te nazvani „veliki i mali“ kriteriji. U velike kriterije ubrajamo: 1) vrlo pozitivan bronhodilatatorni test salbutamolom- porast vrijednosti FEV₁ minimalno 15% i 400 ml u odnosu na bazično izmjerene vrijednosti, 2) astma u anamnezi (prije 40. godine života) i 3) eozinofilija u sputumu. Mali kriteriji su: 1) vrijednost ukupnog IgE veća od 100 internacionalnih jedinica (IU), 2) sklonost atopiji, 3) pozitivan bronhodilatatorni test salbutamolom- porast vrijednosti FEV₁ > 12% i 200 ml u minimalno dva odvojena mjerenja, 4) eozinofili u serumu >5%. Da bismo postavili dijagnozu sindroma preklapanja nužna je prisutnost dva velika kriterija ili jednog velikog i dva mala kriterija. (Soler-Cataluna JJ et al.,2011.) Sve se više pažnje pridaje ulozi eozinofila te se eozinofilija u serumu smatra biljegom odgovora na kortikosteroidnu terapiju u bolesnika s KOPB-om. U procjeni zdravstvenog stanja bolesnika koristimo i: zdravstveni status definiran CAT testom (COPD Assessment Test), ITM, izmjerenu opstrukciju dišnog puta, karakteristike dispneje, indeks kapaciteta vježbanja (BODE), učestalost egzacerbacija i smrtnost (mortalitet) u godini dana. (Cosio BG et al.,2016.)

Kvaliteta života bolesnika s ACOS-om (HRQoL) značajno je manja u usporedbi s ostalim opstruktivnim plućnim bolestima. Kauppi P. i sur. koristili su AQ20 upitnik (Airway Questionnaire) za procjenu kvalitete života bolesnika s plućnim bolestima. Ispunjavanjem upitnika brojčano se određuje intenzitet bolesnikovih simptoma,

ograničenja u svakodnevnim aktivnostima i anksioznost vezana uz bolest. HRQoL u sindromu preklapanja najlošiji je u usporedbi s astmom i KOPB-om. Iako važan, ACOS nije jedini čimbenik koji pridonosi lošijoj kvaliteti života. To čine još i pretilost (BMI>30), ženski spol, trajanje bolesti >10 godina, bolešću uzrokovan gubitak radne sposobnosti i kardiovaskularne bolesti u komorbiditetu. (Kauppi P et al.,2011.) U usporedbi s astmom, KOPB-om i zdravim kontrolama oboljeli od ACOS-a imaju lošiju plućnu funkciju, veći udio pušača među oboljelima, niži stupanj obrazovanja i niži socioekonomski status. (Benfante A et al.,2014.)

5.5. TERAPIJSKI PRISTUP SINDROMU PREKLAPANJA

Sindrom preklapanja bolest je koja nije još do kraja razjašnjena. Zbog nedostatka znanja o točnoj patogenezi, svim čimbenicima koji joj modificiraju tijek te djelovanju bolesti na organizam u cjelini točne smjernice za terapijski pristup nisu definirane. Dodatan problem predstavljaju kliničke studije, gdje se isključivanjem bolesnika s karakteristikama sindroma preklapanja te istraživanjem samo „čiste“ astme i KOPB-a zanemaruje veliki broj bolesnika s opstruktivnom plućnom bolesti.

Općenito, pristup liječenju astme, KOPB-a i ACOS-a je sličan. Razgovor s bolesnikom i edukacija prvi su korak. Izloženost čimbenicima rizika iz okoline treba, ukoliko ih nije moguće u potpunosti ukloniti, smanjiti na najmanju moguću mjeru. Prestanak pušenja izuzetno je važan; primjenom nadomjesnih nikotinskih pripravaka povećava se uspješnost bolesnika: nikotinski flasteri, žvakaće gume, pastile, nikotinski sprej i inhalator. Liječenje komorbiditeta: arterijske hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, šećerne bolesti, bubrežne i jetrene insuficijencije, drugih respiratornih bolesti poboljšava kontrolu kronične plućne bolesti, modificira učestalost i težinu egzacerbacija te smanjuje potrebu uporabe većih doza, odnosno većeg broja lijekova. Nefarmakološko liječenje uključuje i redovitu tjelesnu aktivnost prilagođenu mogućnostima bolesnika te provođenje plućne rehabilitacije. Bolesnike s ACOS-om, kao i oboljele od KOPB-a, treba cijepiti protiv gripe i pneumokoka. Redoviti kontrolni pregledi nužni su za postizanje bolje kontrole bolesti, praćenje učinkovitosti terapije i dobru suradnju liječnika i bolesnika.

Prevalencija sindroma preklapanja najveća je u starijim dobnim skupinama. Posljedično tomu veća je i vjerojatnost javljanja neželjenih reakcija na primjenjene inhalacijske lijekove i sistemne kortikosteroide. Oslabljene kognitivne funkcije pridonose nezadovoljavajućoj uporabi lijekova, uz općenito nedovoljno prepoznavanje bolesti i njezino liječenje. (Zeki AA et al.,2011.)

Liječenje sindroma preklapanja uglavnom se temelji na dosadašnjem kliničkom iskustvu. U nedostatku jasno definiranih smjernica cilj liječenja je djelovanje na simptome bolesti: smanjenje njihovog intenziteta i stabilizacija stanja bolesnika, manja učestalost egzacerbacija te što duže očuvanje zadovoljavajuće plućne funkcije. Broj i težina egzacerbacija bolesti značajno povisuje morbiditet i mortalitet bolesnika što sprečavanje njihovog javljanja čini glavnim ciljem u terapijskom pristupu.

Sindrom preklapanja kliničkim je karakteristikama sličan astmi; navedeno upućuje na učinkovitost primjene inhalacijskih kortikosteroida u ovih bolesnika. GINA/GOLD smjernice preporučaju započinjanje terapije za astmu u svakog bolesnika u kojeg se sumnja na mogućnost postojanja sindroma preklapanja. Inhalacijski kortikosteroidi imaju važnu ulogu u smanjivanju morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s nekontroliranim astmatskim simptomima; prisustvo naizgled blagih simptoma može ukazivati na povećani rizik javljanja po život opasnog napadaja. (GINA/GOLD smjernice,2015.) S primjenom ICS-a treba započeti što ranije, uvijek najmanjom dozom kojom se postiže kontrola. Povećanje i smanjivanje doze lijekova ovisi o postignutoj kontroli simptoma, plućnoj funkciji i/ili prisutnosti eozinofila u sputumu. Pretpostavlja se da su visoke vrijednosti eozinofila u sputumu prediktor dobrog odgovora na inhalacijske kortikosteroide. (Kitaguchi Y et al.,2012.)

Zbog prirodnog tijeka KOPB-a, u svih bolesnika potrebna je istovremena uporaba inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućih bronhodilatatora-agonista β_2 receptora (LABA). Pri pogoršanju simptoma treba razmotriti primjenu tzv. trojne terapije: inhalacijskih kortikosteroida, dugodjelujućih β_2 -agonista i dugodjelujućih muskarinskih antagonista (tiotropij). Samostalna uporaba muskarinskih antagonista ili njihova kombinacija s dugodjelujućim β_2 -agonistima zahtijeva poseban oprez. Inhalacijski kortikosteroidi osnova su terapije; smanjivanje doze ili prekid uporabe može u

bolesnika s teškim KOPB-om uzrokovati pojavu novih egzacerbacija. (Benfante A et al.,2014.)

Liječenjem bi trebalo pokušati narušiti patobiološke procese u podlozi patofizioloških značajki astme, KOPB-a i ACOS-a. Patobiološki mehanizmi i etiološki faktori kao mogući ciljevi farmakoterapije su: 1) pušenje, 2) Th2 posredovan imunološki odgovor i upala, 3) Th1 posredovan imunološki odgovor i upala, 4) hipersekrecija sluzi, hiperplazija vrčastih stanica, 5) hipertrofija glatkih mišića stijenke i njihova disfunkcija, 6) angiogeneza u dišnom putu, 7) fibroza i zadebljanje bazalne membrane, 8) plućni emfizem, 9) akutne i kronične infekcije: virusne, bakterijske, kolonizacija gljivama. (Louie S et al.,2013.)

Unatrag nekoliko godina kliničkim se studijama nastoje definirati i bolje razumjeti upalni medijatori i signalni putevi zajednički astmi i KOPB-u. Pronađeno je da je jedan od njih adenozin, što njegov receptor čini mogućim ciljnim mjestom djelovanja lijekova. Adenozin, primijenjen inhalacijski u oboljelih od opstruktivnih bolesti, izaziva bronhokonstrikciju i pogoršava simptome. Uporabom neselektivnih antagonista adenzinskih receptora, među kojima je najpoznatiji teofilin, popravljaju se plućna funkcija i smanjuju simptomi u bolesnika. (Kim SR, Rhee YK,2010.) Pretkliničkim i kliničkim studijama u budućnosti treba istražiti stvarnu učinkovitost ovih lijekova i mogućnost njihove trajne primjene u liječenju sindroma preklapanja.

6. ZAKLJUČAK

Astma i kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) kompleksne su bolesti sa značajnim morbiditetom i mortalitetom. Starenjem učestalo dolazi do preklapanja njihovih karakteristika sa simptomima varijabilne dišne opstrukcije uz nepotpunu reverzibilnost iste. Trajno prisutna upala i remodeliranje dišnog puta smatraju se glavnim mehanizmima nastajanja sindroma preklapanja.

Sindrom preklapanja (ACOS) klinička je realnost. 20% bolesnika oboljelih od kroničnih plućnih bolesti ima kliničke značajke bolesti koje odgovaraju sindromu preklapanja. Značajno smanjuje kvalitetu života bolesnika te pridonosi morbiditetu i mortalitetu. Unatoč njegovoj važnosti nedovoljno se prepoznaje u svakodnevnom kliničkom radu. Izostavljanje bolesnika iz kliničkih studija, kao i njihov premalen broj onemogućava stvaranje novih spoznaja o samoj bolesti, točnim mehanizmima nastajanja, međudjelovanju rizičnih čimbenika, mogućnostima liječenja i najboljem farmakoterapijskom pristupu. Stavovi liječničke struke o definiciji sindroma, kako ga razlikovati od ostalih kroničnih plućnih bolesti te dijagnostici i liječenju su neujednačeni. Dijagnoza se postavlja klinički prema konsenzusom definiranim smjernicama.

U budućnosti nam predstoji istražiti radi li se zaista o zasebnom fenotipu kronične plućne bolesti ili tek jednom od izražaja patobiološki i patofiziološki jedinstvene bolesti. Povećanje broja pretkliničkih i kliničkih studija nužno je za bolje razumijevanje sindroma i pravovremeno prepoznavanje oboljelih. Liječenje sindroma, koje se zasad provodi prema smjernicama za liječenje astme i KOPB-a, bit će značajno učinkovitije uspije li se pronaći ciljana terapija prilagođena ovim bolesnicima.

Zbog starenja stanovništva i sve većeg broja oboljelih odgovori na ova pitanja postaju svakim danom sve potrebni.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Nevenu Tudoriću, na predloženoj temi, idejama i savjetima koje mi je dao te strpljenju i vremenu koje mi je posvetio tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojoj obitelji na iznimnoj podršci tijekom cijelog školovanja.

Hvala mojim prijateljima i kolegama što su mi studentske dane učinili prekrasnim.

8. LITERATURA

1. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M (2015.) The asthma-COPD overlap syndrome: a new entity?. *COPD Research and Practice* 1:8
2. Beeh KM, Kornmann O, Beier J, Ksoll M, Buhl R (2004.) Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 98, 591-597
3. Benfante A, Sorino C, Scichilone N (2014.) The asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): hype or reality? That is, a curiosity for the media or an opportunity for physicians? *Shortness of Breath* 3(4):165-174
4. Cosio BG et al. (2016.) Defining the asthma-COPD overlap syndrome in a COPD cohort. *Chest* 149(1):45-52
5. Davidson S (2014.) *Principles and Practice of Medicine*, 22. izdanje, urednici: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, Penman ID; Churchill Livingstone Elsevier
6. De Marco R, Marcon A, Rossi A et al. (2015.) Asthma, COPD and overlap syndrome: a longitudinal study in young European adults. *Eur Resp J* 46:671-679
7. Dima E, Rovina N, Gerassimou C, Roussos C, Gratziou C (2010.) Pulmonary function tests, sputum induction and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma nad COPD phenotypes in clinical practice. *International Journal of COPD* 2010:5 287-296
8. Gibson PG, Simpson JL (2009.) The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important it is. *Thorax* 64:728-735
9. Global Initiative for Asthma smjernice (2016.) Preuzeto s: www.ginasthma.org
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease smjernice (2016.) Preuzeto s: www.goldcopd.org
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2015.) *Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)* Preuzeto s: www.ginasthma.org

12. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NN, Schroeder JD, Make BJ, Crapo JD, Hersh CP (2011.) The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respiratory Research* 12:127
13. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, Tammilehto L, Kilpelainen M, Kinnula VL, Haahtela T, Laitinen T (2011.) Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *Journal of Asthma* 48:279-285
14. Kim SR, Rhee YK (2010.) Overlap between asthma and COPD: where the two diseases converge. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2(4):209-214
15. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K (2012.) Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *International Journal of COPD* 2012:7 283-289
16. Kosciuch J, Krenke R, Gorska K, Baran W, Kujawa M, Hildebrand K, Chazan R (2012.) Comparison of airway wall remodeling in asthma and COPD: Biopsy findings. *Respir Care* 57(4):557-564
17. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, Morrissey BM, Albertson TE (2013.) The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 6(2):197-219
18. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, Williams MV, Aldington S, Shirtcliffe PM, Hansell AL, Nowitz MR, McNaughton AA, Soriano JB, Beasley RW (2008.) Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 63:761-767
19. Miravittles M (2011.) The overlap syndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med* 16:15-20
20. Nakawah MO, Hawkings C, Barbandi F (2013.) Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *JABFM* Vol. 26 No. 04
21. Piras B, Miravittles M (2012.) The overlap phenotype: the (missing) link between asthma and COPD. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 7:8
22. Postma DS, Van der Berge M (2015.) The different faces of the asthma-COPD overlap syndrome. *Eur Resp J* 46:587-590
23. Soler-Cataluna JJ et al. (2012.) Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma. *EPOC Arch Bronconeumol* 48:331-337

24. Tsuda Y, Noguchi T, Mochizuki H, Makino F, Nanjo Y, Sawabe M, Takahashi H (2009.) Patients with mild-to-moderate asthma may develop clinically significant chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 14:529-536
25. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008.) *Interna medicina*, Zagreb, Naklada Ljevak
26. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S (2011.) The asthma-COPD overlap syndrome: A common clinical problem in the elderly. *Journal of Allergy*, Article ID 861926

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Varaždinu 17. listopada 1991. godine. Osnovnoškolsko obrazovanje završavam u Šestoj OŠ u Varaždinu. Srednju školu pohađam u Prvoj gimnaziji u Varaždinu, gdje s odličnim uspjehom maturiram 2010. godine. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija sam član i aktivno sudjelujem u radu Studentske sekcije za kirurgiju. Demonstrator sam na Katedri za unutarnje bolesti KB Dubrava akademske godine 2014./2015. i 2015./2016.

Kao pasivni sudionik prisustvovala sam na *iMed Conference 6.0* održanoj u Lisabonu u listopadu 2014. godine.

Služim se engleskim, njemačkim i talijanskim jezikom.