Zbrinjavanje bolesnika s kroničnim plućnim bolestima u obiteljskoj medicini

Bobovec, Dino

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:885884

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Dino Bobovec

Zbrinjavanje bolesnika s kroničnim plućnim bolestima u obiteljskoj medicini

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Biserke Bergman Marković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

CAT - eng. COPD Assessment Test, upitnik

CCQ - Clinical COPD Questionnaire, upitnik

FEV_1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, dobiven spirometrijom

FVC - forsirani vitalni kapacitet pluća, dobiven spirometrijom

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

mMRC - eng. Modified Medical Research Council Dyspnea scale, upitnik

pO_2 - parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

SGRQ - eng. Saint George's Respiratory Questionnaire, upitnik

Sadržaj

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

1. SAŽETAK.....

2. SUMMARY .....

3. EPIDEMIOLOGIJA 1

4. ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE I DIJAGNOZA KOPB-a 2

5. PLAN ZBRINJAVANJA 4

6. LIJEČENJE STABILNE KOPB 6

6.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE 7

6.1.1. – Bronhodilatatori 8

6.1.2. – Kortikosteroidi 10

6.1.3. – Fosfodiesteraza - 4 inhibitori 10

6.1.4. – Cijepljenje 10

6.1.5. – Oksigenoterapija 11

6.1.6. – Mukolitici 11

6.1.7. – Antitustici, narkotici i sedativi 11

6.2. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE 12

6.2.1. – Prestanak pušenja 12

6.2.2. – Rehabilitacija pluća 13

7. LIJEČENJE EGZACERBACIJA 15

8. ZAHVALE 17

9. LITERATURA: 17

10. ŽIVOTOPIS 25

1. SAŽETAK

Zbrinjavanje bolesnika s kroničnim plućnim bolestima u obiteljskoj medicini

Dino Bobovec

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je kronična multisustavna bolest obilježena progresivnom opstrukcijom dišnih putova koja nije u potpunosti reverzibilna. U KOPB-u dolazi do preklapanja simptoma kroničnog bronhitisa i plućnog emfizema uzrokovanih neprimjerenim upalnim odgovorom dišnih putova na dugotrajnu izloženost štetnim tvarima i plinovima. KOPB je četvrti uzrok smrtnosti u svijetu i značajan uzrok invalidnosti. U početku je bolest supklinička i razvija se polako, stoga se najčešće dijagnosticira pojavom simptoma u srednjim pedesetim godinama. Kao glavni rizični čimbenik u nastanku KOPB-a tradicionalno je smatrano pušenje što je i potvrđeno mnogim epidemiološkim studijama.

Klinička slika obilježena je kašljem, produktivnim iskašljajem i zaduhom u naporu. Dijagnoza KOPB-a se postavlja na temelju anamneze, kliničkog pregleda i spirometrije, koja se smatra zlatnim standardom. Spirometrijski nalaz omjera forsiranog izdisajnog volumena u prvoj sekundi i forsiranog izdisajnog volumena (Tiffeneau indeks) manji od 0.70 upućuje na dijagnozu. Uz spirometriju koriste se testovi za procjenu težine bolesti poput CAT i mMRC upitnika, zatim radiogram pluća, analiza plinova u arterijskoj krvi i sl. Glavno mjesto u farmakološkom liječenju KOPB-a zauzimaju bronhodilatatori kratkog i dugog djelovanja, a kod težih oblika bolesti primjenjuju se i inhalacijski kortikosteroidi. Glavna uloga liječnika obiteljske medicine je preventivno djelovanje u vidu poticanja pacijenata na prestanak pušenja te pravovremeno prepoznavanje, liječenje, praćenje te edukacija bolesnika s KOPB-om. Bitno je istaknuti da su uz KOPB često prisutni komorbiditeti koje je potrebno pravovremeno prepoznati i liječiti. Unatoč dostupnosti i jednostavnosti testova za dijagnozu KOPB-a, rana dijagnoza ostaje jedan od vodećih javnozdravstvenih problema.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest, pušenje, dijagnoza, obiteljska medicina

2. SUMMARY

Care of patients with chronic lung diseases in family medicine

Dino Bobovec

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic systemic disease characterized by airflow obstruction due to abnormalities of both airway (bronchitis) and lung parenchyma (emphysema) which is not fully reversible because of an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles of gases. The airflow limitation is usually slowly progressive. It is the fourth leading cause of death in the world and an important cause of disability. The disease develops slowly and without any leading symptoms in the beginning, so most of the patients do not even know that they are sick. COPD has traditionally been considered as a disease of the lungs secondary to cigarette smoking, which has been confirmed by many epidemiological studies lately.

Symptoms include cough, sputum production and dyspnea but the definitive diagnosis is made by spirometry, which stands for the gold standard nowadays. Spirometry itself is not sufficient to assess the disease severity so additional tests, as the CAT and mMRC questionnaires, arterial blood gas and chest X-ray can be used. Bronchodilatators play the central role in the pharmacological therapy and they can prevent and reduce symptoms and improve the quality of life. The main function of General Practitioners is to prevent the disease by encouraging patients to quit smoking, to recognize and diagnose the disease in the early stage, to monitor stable patients and manage exacerbations. As comorbidity is a common event in COPD, it is necessary to be recognized and treated in time. Although diagnostic tests are widely available and easy to perform, early diagnosis of COPD remains one of the leading public health problems.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, smoking, airway obstruction, family medicine

3. EPIDEMIOLOGIJA

Kronična opstruktivna plućna bolest predstavlja rastući svjetski zdravstveni problem te je jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta svjetske populacije. Prevalencija, morbiditet i mortalitetvariraju ovisno o državi i istraživanoj populaciji unutar same države.

Prevalencija bolesti je direktno povezana spušenjem duhana te se više od 90% slučajeva, u razvijenim zemljama, povezuje sa izloženošću duhanskom dimu. Mnoge studije su pokazale znatno veću prevalenciju KOPB-a u osoba starijih od 40 godina te u pušača i bivših pušača u odnosu naosobe koje nikada nisu pušile (1). U razvijenim zemljama KOPB je četvrti uzrok smrti. Predviđa se da bi do 2020. godine mogao izbiti na treće mjesto, zbog demografskih promjena svjetske populacije - sve većeg udjela starijeg stanovništva čime se povećava dugoročna izloženost rizičnim čimbenicima za razvoj bolesti.

U zemljama u razvoju bolest se povezuje i sa udisanjem dima koji nastaje prilikom izgaranja fosilnih goriva. Najveći porast mortaliteta i morbiditeta predviđa se u Azijskim i Afričkim zemljama zbog sve većeg korištenja duhana. Novije studije ukazuju da povećana tjelesna masa i smanjena tjelesna aktivnost povećavaju rizik oboljenja od KOPB-a (2), što uz današnji sedentarni način života i pandemiju debljine ima utjecaja na konstantni porast incidencije.

Od ukupno oboljelih od KOPB-a, 50-60% bolesnika ostaje nedijagnosticirano,jer se njihovi simptomi pripisuju normalnom procesu starenja ili posljedicama pušenja. Iz tog razloga se o KOPB-u često govori kao o fenomenu sante leda i jednoj od najčešće nedijagnosticiranih bolesti današnjice (3). Drugo istraživanje (4) je pokazalo da petina odraslih pacijenata, koji dolaze u ordinaciju obiteljskog liječnika, a dio su rizične skupine, imaju nedijagnosticiranu KOPB.

Bolest je češća u muškaraca, no incidencija u žena se povećava što se povezuje s porastom udjela žena koje puše. Neke studije upućuju da su žene sklonije razvoju bolesti zbog anatomski manjih pluća i drugačije plućne geometrije (5). Samo 1-2% oboljelih od KOPB-a ima ozbiljan manjak enzima alfa-1-antitripsina koji je zasad jedini poznati genetski marker bolesti. Međutim, novije studije upućuju da postoje i drugi markeri koji bi mogli pomoći u ranijem otkrivanju ljudi potencijalno sklonih razvoju bolesti (6).

4. ULOGA LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE I DIJAGNOZA KOPB-a

Liječnik obiteljske medicine, kao zdravstveni profesionalac na primarnoj razini, je prvi u sustavu zdravstva koji susreće pacijente s kroničnim respiratornim simptomima (7). Glavni simptomi kronične opstruktivne plućne bolesti su zaduha u naporu i kronični kašalj uz iskašljavanje. Ti simptomi se javljaju postupno, a uz to su vrlo nespecifični zbog česte pojave pri drugim stanjima. Također, navedene simptome je moguće pronaći i u osoba s normalnim spirometrijskim nalazom (8), što uz negativan stav liječnika prema ranom postavljanju dijagnoze KOPB (9) često dovodi do pripisivanja navedenih simptoma respiratornim infekcijama, starenju ili manjku tjelesne aktivnosti (10). Uz potonje treba spomenuti i ignoriranje simptoma od strane pacijenta te lošu komunikaciju liječnika obiteljske medicine s pacijentom. Svi navedeni razlozi dovode do izostanka pravovremenog prepoznavanja potencijalno oboljelih od KOPB-a (11), a time i kasnoj dijagnozi uz pogoršanje bolesti.

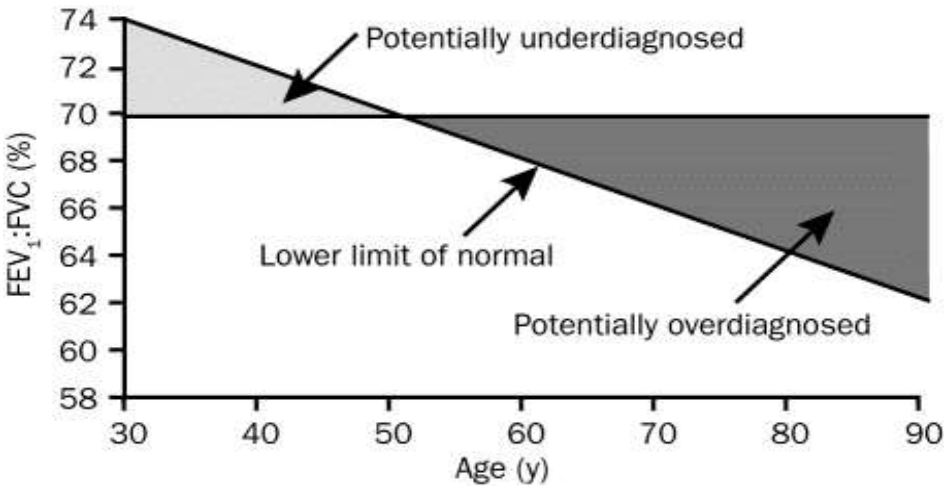
Na dijagnozu KOPB-a treba misliti u pacijenata koji su izloženi rizičnim čimbenicima, prvenstveno pušača. Otprilike u polovine pušača dolazi do subkliničke opstrukcije u plućnom protoku zraka, dok njih 15-20% razvija klinički značajnu opstrukciju (12), pri čemu postoji direktna povezanost između pušačkog staža i broja popušenih cigareta sa smanjenjem plućne funkcije (13). Od KOPB-a mogu oboljeti i nepušači pri čemu rizične faktore predstavljaju astma, pasivno pušenje, unutarnje i vanjsko zagađenje zraka, te profesionalna izloženost (12). Važno je istaknuti da liječnici obiteljske medicine moraju biti oprezni pri razlikovanju KOPB-a i astme. Ono može biti otežano kod starijih, pušača sa astmom te bolesnika koji imaju KOPB i astmu zajedno (14). Istraživanja upućuju da je 25% pacijenata starijih od 40 godina s dijagnozom astme pogrešno dijagnosticirano te boluje od KOPB-a (15, 16).

U pacijenata koji imaju zaduhu u naporu i kronični kašalj uz iskašljavanje, indicirana je spirometrija koja predstavlja osnovnu pretragu i zlatni standard za dijagnozu i praćenje KOPB-a (17). Pretraga je jednostavna i brza za izvođenje, ali zahtjeva suradnju pacijenta kako bi rezultati bili ispravni. Pravilno izvedena spirometrija u ordinaciji liječnika obiteljske medicine znatno pomaže pravodobnoj dijagnozi i liječenju KOPB-a te smanjuje potrebu upućivanja specijalistu pulmologu (18). Spirometrijski nalaz omjera FEV_1/FVC (Tiffeneau index)manji od 0.7 nakon primjene bronhodilatatora upućuje na stalnu opstrukciju plućnog protoka zraka te potvrđuje dijagnozu KOPB-a. Usporedba spirometrijskog nalaza prije i poslije primjene bronhodilatatora više se ne preporučuje jer je utvrđeno da ne pridonosi razlikovanju KOPB i astme niti prognozi odgovora na dugoročnu terapiju bronhodilatatorima ili kortikosteroidima (1).

Ideja da se spirometrija koristi kao metoda probira u cjelokupnoj populaciji nije naišla na odobravanje stručne javnosti unatoč argumentima da nalazi FEV_1 i FVC pridonose predviđanju ukupnog mortaliteta neovisno o pušenju te upućuju na pušače sa poremećenom plućnom funkcijom koji su pod većim rizikom za nastanak karcinoma pluća (19).

Neovisno o tome smjernice globalne inicijative za kroničnu plućnu bolest (Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2015.) preporučuju proaktivnu primjenu spirometrije u bolesnika izloženih rizičnim čimbenicima (1). Potreban je oprez pri interpretaciji rezultata spirometrije.

Prema studijama definirana granična vrijednost FEV1/FVC < 0.70 za dijagnozu opstrukcije može podcijeniti opstrukciju u mlađih od 45 godina i precijeniti opstrukciju u starijih pacijenata (20). Pritom donja granična vrijednost FEV1/FVC omjera u mladih zdravih pojedinaca može biti i do 0.80, dok se u starijih granična vrijednost može spustiti i na 0.60 zbog čega postoji mogućnost izostanka dijagnoze u mlađih i pogrešne dijagnoze KOPB u starijih (21).



Slika 1: Odnos omjera FEV_1/FVC prema dobi bolesnika, prema Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM (2007) Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax 62:237-241.

preuzeto sa: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117148/figure/fig1/ od 22.04.2015.

Sukladno navedenom raspravlja se o definiranju nižih normalnih vrijednosti FEV_1/FVC kako bi se izbjegli propusti u dijagnozi, ali za sada nema relevantnih studija koje bi u tome pomogle. Smatra se da je rizik pogreške u dijagnozi KOPB-a koristeći graničnu vrijednost $FEV_1/FVC < 0.70$ ograničen budući da je spirometrijski nalaz samo jedan od kriterija, dok su drugi klinička slika i izloženost rizičnim čimbenicima (1). Spirometrija služi ne samo kao zlatni standard u dijagnostici KOPB-a nego i za procjenu plućne funkcije prilikom praćenja bolesti i pomoć u kvalitetnom reguliranju terapije (22).

Za teže oblike bolesti preporučuje se učiniti radiološku sliku pluća i određivanje plinova u arterijskoj krvi. U bolesnika mlađih od 45 godina koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu trebalo bi odrediti razinu alfa-1-antitripsina u krvi. Liječnici obiteljske medicine trebali bi biti proaktivni u traženju simptoma pri čemu im od koristi mogu biti kratki upitnici koje ispunjavaju pacijenti izloženi rizičnim čimbenicima (23). Unatoč postojanju smjernica i dijagnostičkih postupaka pogrešna dijagnoza i izostanak liječenja KOPB-a ostaju velik problem u obiteljskoj medicini (24) koji opterećuje cijeli zdravstveni sustav.

5. PLAN ZBRINJAVANJA

Kako bi liječenje oboljelog od KOPB-a bilo što učinkovitije, liječnik obiteljske medicine trebao bi unaprijed planirati njegovo liječenje s ciljem smanjenja težine simptoma, usporenja progresije bolesti te izbjegavanja komplikacija. Plan zbrinjavanja trebalo bi izraditi na temelju nekoliko parametara koji pomažu u objektivizaciji bolesnikovih tegoba. Težina bolesti se procjenjuje na temelju GOLD klasifikacije iz 2015. godine koja uključuje težinu simptoma, stupanj bronhoopstrukcije određen spirometrijski, broj egzacerbacija u godinu dana te postojanje supostojećih bolesti (1).

Težinu pacijentovih simptoma najlakše je objektivizirati koristeći jedan od nekoliko preporučenih upitnika kao što su CCQ upitnik (Clinical COPD Questionnaire) ili CAT upitnik (COPD Assessment Test) te mMRC skala zaduhe (modificirana Medical Research Council Dyspnea scale) koja omogućuje samo procjenu težine zaduhe. Odluka o odabiru upitnika ostaje na liječniku. Često korišten CAT upitnik sadrži nekoliko jednostavnih pitanja koja se odnose na učestalost kašlja, postojanje sekreta tj. iskašljavanje, nedostatak zraka, toleranciju fizičkog opterećenja, ograničenje u obavljanju kućanskih aktivnosti, kvalitetu sna i osjećaj količine energije. Prema dobivenim rezultatima bolesnika se svrstava u jednu od dvije skupine, sa manje ili više izraženim simptomima. Stupanj bronhoopstukcije se određuje

prema nalazu postbronhodilatacijskog spirometrijskog nalaza. Prema GOLD smjernicama iz 2015. godine postoje 4 stupnja bronhoopstrukcije (Tablica 1).

Tablica 1: Procjena stupnja bronhoopstrukcije prema GOLD 2015.

STUPANJ:	**POSTBRONHODILATACIJSKI FEV_1:**
$FEV_1/FVC < 0.70$	
GOLD 1: blaga	$FEV_1 \geq 80\%$ od očekivanoga
GOLD 2: umjerena	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ od očekivanoga
GOLD 3: teška	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ od očekivanoga
GOLD 4: vrlo teška	$FEV_1 < 30\%$ od očekivanoga

Rizik pojave novih egzacerbacija procjenjuje se na temelju pojave egzacerbacija i hospitalizacija zbog egzacerbacija u dosadašnjem tijeku bolesti. Prema tome pacijenti sa niskim rizikom su oni sa najviše jednom egzacerbacijom godišnje, ali bez hospitalizacije. Visoki rizik predstavljaju dvije ili više egzacerbacija godišnje ili hospitalizacija zbog egzacerbacije.

Nakon procjene težine KOPB-a prema navedenim parametrima bolesnika se svrstava u jednu od 4 skupina prema GOLD 2015 radi donošenja odluke o daljnjem načinu liječenja (Tablica 2). Kvaliteta života određena je biopsihosocijalnim čimbenicima i osobnim osjećajem zdravlja te je istu ponekad teško objektivizirati. U tome od velike pomoći mogu biti razni upitnici za pacijente poput SF 12 ili SF 36 upitnika te često korišteni SGRQ upitnik (Saint George's Respiratory Questionnaire).

Tablica 2: Podjela bolesnika oboljelih od KOPB-a prema težini bolesti, GOLD 2015.

Bolesnik	Karakteristika	Prema nalazu spirometrije	Broj egzacerbacija u godini dana	CAT upitnik	mMRC upitnik
A	niskorizičan s manje simptoma	GOLD 1 - 2	≤1	< 10	0 - 1
B	niskorizičan s više simptoma	GOLD 1 - 2	≤1	≥ 10	≥ 2
C	visokorizičan s manje simptoma	GOLD 3 - 4	≥2	< 10	0 - 1
D	visokorizičan s više simptoma	GOLD 3 - 4	≥2	≥ 10	≥ 2

6. LIJEČENJE STABILNE KOPB

U liječenju stabilne faze KOPB-a postoje dva oblika liječenja, farmakološko i nefarmakološko, koja se međusobno nadopunjuju. Novije studije upućuju na povezanost KOPB-a i blagog kognitivnog poremećaja bez gubitka pamćenja (25).Obiteljski liječnik bi svakako trebao imati na umu navedeno prilikom odluke o definitivnom zbrinjavanju KOPB-a i drugih supostojećih bolesti jer bi takvo stanje moglo utjecati na suradljivost bolesnika. U tome od velike pomoći može biti edukacija bolesnika koja se danas smatra ključnim dijelom terapije KOPB-a.

Cilj edukacije je informirati bolesnika o pojedinostima bolesti te potaknuti suradnju između liječnika i bolesnika kako bi se poboljšalo zdravlje, osiguralo pravilno uzimanje lijekova te poboljšala kvaliteta života oboljelog. U procesu edukacije primarno sudjeluje tim liječnika obiteljske medicine i patronažna sestra, a tek sekundarno drugi zdravstveni djelatnici. Metode edukacije bi trebale biti individualno prilagođene tako da ih svi bolesnici, neovisno o obrazovanju, mogu razumjeti. Tek teže bolesnike (4. stupanj prema GOLD smjernicama) i one kod kojih liječnik obiteljske medicine bolest ne uspijeva držati pod kontrolom trebalo bi uputiti specijalistu pulmologu.

6.1. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

KOPB spada u skupinu neizlječivih kroničnih bolesti zbog čega je vladalo mišljenje kako je liječenje uzaludno. Napretkom medicine to se mišljenje promijenilo i danas postoji više skupina lijekova kojima se KOPB uspješno liječi. Treba biti svjestan da niti jedan od danas dostupnih lijekova ne omogućuje trajno izlječenje KOPB, već samo pomaže u dugoročnoj kontroli bolesti (26, 27). Farmakološka terapija pritom uspješno smanjuje težinu simptoma, težinu i broj egzacerbacija i povećava kvalitetu života uz bolju toleranciju fizičkog opterećenja.

Najvažniji i najčešće korišteni lijekovi su bronhodilatatori. Za teže oblike bolesti, kao dopunska terapija uz bronhodilatatore, koriste se kortikosteroidi kao inhalacijski ili sistemski pripravci. Odabir terapije za svakoga pojedinog bolesnika je specifičan i temelji se na težini simptoma, stupnju bronhoopstrukcije, učestalosti egzacerbacija, postojanju respiratorne insuficijencije, komorbiditetu i općem zdravstvenom stanju oboljeloga. Izbor lijeka ovisi i o raspoloživosti lijeka te odgovoru bolesnika na primijenjeni lijek.

Prema GOLDsmjernicama iz 2015. godine bolesnici se dijele u 4 skupine ovisno o težini bolesti (Tablica 2). Za svaku skupinu postoje preporuke koje bi lijekove trebalo koristiti (Tablica 3), a odluka o definitivnom izboru lijeka ostaje na liječniku obiteljske medicine budući da on najbolje poznaje bolesnika i njegovu bolest.

Tablica 3: Preporučena terapija KOPB-a ovisno o težini bolesti prema GOLD 2015.

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

SAMA – antikolinergik kratkoga djelovanja: ipratropij, SABA – beta$_2$-agonist kratkoga djelovanja: salbutamol, LAMA – antikolinergik dugoga djelovanja: tiotropij, LABA – beta$_2$-agonist dugoga djelovanja: salmeterol, ICS – inhalacijski kortikosteroid: flutikazon, budezonid, ciklezonid, PDE4-inh. – fosfodiesteraza 4 inhibitor: roflumilast, pp. – prema potrebi

6.1.1. – Bronhodilatatori

Bronhodilatatori su najvažniji lijekovi i zlatni standard u terapiji KOPB-a koji pomažu u dugotrajnoj kontroli simptoma. Bronhodilatatori smanjuju zaduhu i učestalost egzacerbacija te poboljšavaju plućnu funkciju i kvalitetu života. Ovisno o skupini djeluju preko različitih receptora, ali zajednička karakteristika im je da šire dišne putove, smanjuju napetost u malim i velikim dišnim putovima i na taj način omogućuju bolji protok zraka i olakšavaju simptome. Danas dostupni pripravci uključuju beta$_2$-agoniste kratkoga i dugoga djelovanja, antikolinergike kratkoga i dugoga djelovanja i metilksantine.

Kod svih inhalacijskih bronhodilatatora odnos doze i učinka je upravo proporcionalan, a kombinacijom bronhodilatatora može se poboljšati učinkovitost uz manje nuspojava. Prema potrebi propisuju se samo u niskorizičnih sa manje simptoma (GOLD A skupina), a u svih ostalih se preporučuje kontinuirana terapija.

Inhalacijski beta$_2$-agonist kratkoga djelovanja je salbutamol koji nakon primjene počinje djelovati brzo (unutar 5 minuta), a djelovanje mu traje 4-6 sati. Zbog svoje neselektivnosti prema β-receptorima u većim dozama izaziva tahikardiju pa se ne preporučuje u pacijenata koji u anamnezi imaju podatak o tahiaritmijama. Salmeterol je beta$_2$-agonist dugog djelovanja koji dovodi do bronhodilatacije u trajanju 10-12 sati. Manje je potentan prema β_1-receptorima zbog čega izostaju neželjene kardiovaskularne nuspojave što ga čini prikladnijim za korištenje (28). Pokazalo se da kombinacija dugodjelujućih beta$_2$-agonista i kortikosteroida u starijih pacijenata smanjuje broj hospitalizacija i smrtnosti više nego samostalna primjena bronhodilatatora (29).

Inhalacijski antikolinergik kratkoga djelovanja je ipratropij koji nakon primjene počinje djelovati za 5-10 minuta, a djeluje 6-8 sati. Pri inhalacijskoj primjeni slabo se apsorbira u opću cirkulaciju zbog čega se dobro podnosi i izaziva rjeđe kardiovaskularne nuspojave nego β-agonisti što ga čini prikladnim za primjenu u osoba opterećenih bolestima srca i krvnih žila. Preporučuje se oprez pri propisivanju bolesnicima sa glaukomom uskoga kuta i opstruktivnim uropatijama. Tiotropij je antikolinergik dugog djelovanja koji uzrokuje bronhodilataciju u trajanju do 24 sata. Novije studije opravdavaju zabrinutosti regulatornih agencija i upućuju na oprez pri propisivanju tiotropija jer je zamijećen povećan mortalitet u oboljelih od KOPB-a liječenih tim pripravkom čak i do 52% (30).

U skupinu metilksantina spada teofilin koji uz bronhodilataciju povećava srčanu frekvenciju i udarni volumen zbog čega dozu valja prilagoditi prema popratnim pojavama.

Prema tome, liječnik obiteljske medicine ima na raspolaganju širok spektar bronhodilatatora, svaki sa svojim prednostima i manama. Koji od navedenih će odabrati, ovisi o učinkovitom ublažavanju simptoma i popratnim pojavama u čemu mu pomaže poznavanje bolesnika i njegova okruženja.

6.1.2. – Kortikosteroidi

Inhalacijski kortikosteroidi primjenjuju se samo u dugoročnom liječenju bolesnika sa teškim oblikom KOPB-a i čestim egzacerbacijama koji ne odgovaraju dobro na monoterapiju bronhodilatatorima dugoga djelovanja (GOLD C i D). Pri tome se inhalacijski kortikosteroidi koriste u kombinaciji sa dugodjelujućim bronhodilatatorima, najčešće beta$_2$-agonistima, a monoterapija kortikosteroidima se ne preporuča (1).

Pri propisivanju terapije kortikosteroidima treba biti oprezan i strogo se držati smjernica jer postoji povećan rizik oboljenja od pneumonije, pogotovo nakon liječenja flutikazonom (31). Međutim, unatoč povećanju rizika za nastanak pneumonije, nije utvrđena povećana smrtnost povezana sa pneumonijom i ukupna smrtnost u pacijenata dugotrajno izloženih inhalacijskim kortikosteroidima (32). Nadalje, drugi autori nalaze povećan rizik od nastanka fraktura nakon dugotrajne inhalacijske izloženosti flutikazonu i budezonidu (33).

Nepravilno korištenje inhalacijskih kortikosteroida može dovesti do pojave oralne kandidoze i disfonije što može biti uzrok prestanku uzimanja propisane terapije. Bolesnika treba umiriti i objasniti da se oralna kandidoza lako može spriječiti ispiranjem usta nakon udisanja lijeka i/ili promjenom tehnike udisanja zbog čega takvo stanje nije razlog za prestanak uzimanja lijeka. Disfonija je prolaznog karaktera i najčešće prolazi nakon smanjenja doze inhalacijskog kortikosteroida (34).

6.1.3. – Fosfodiesteraza-4 inhibitori

Roflumilast je zasada dostupan samo za bolničko liječenje kao dodatak bronhodilatatorima za teški oblik KOPB-a u odraslih sa egzacerbacijama. Iako nema direktan bronhodilatacijski učinak, djeluje protuupalno i povoljno na FEV_1 i ostale plućne funkcije u pacijenata koji se liječe bronhodilatatorima salmeterolom ili tiotropijem (35).

Poboljšava plućnu funkciju kada se kombinira sa dugodjelujućim bronhodilatatorima (36) te se preporučuje primjena u kombinaciji sa barem jednim dugodjelujućim bronhodilatatorom.

6.1.4. – Cijepljenje

Redovito godišnje cijepljenje protiv gripe/influenze preporučuje se svim oboljelima od KOPB-a i ono u je u Hrvatskoj besplatno za sve kronične bolesnike. Bolesnicima starijima od 65 godina i mlađima sa težim komorbiditetom poput kardiovaskularnih bolesti preporučuje se

i cijepljenje protiv pneumokoka (*Streptococcus pneumoniae*) koje je u Hrvatskoj besplatno samo za splenektomirane. Također, studije upućuju da cijepljenje protiv pneumokoka smanjuje incidenciju domicilne pneumonije u mlađih od 65 sa $FEV_1 < 40\%$ od očekivanoga (37) pa se cijepljenje preporučuje i njima. Mlađe od 65 godina cijepi se jednokratno, dok se starije docjepljuje nakon 5 godina.

Ovdje je bitna uloga liječnika obiteljske medicine koji bi trebao educirati pacijenta o važnosti cijepljenja protiv pneumokoka bez obzira na to što ono nije pokriveno osnovnim zdravstvenim osiguranjem nego ga bolesnik mora platiti sam.

6.1.5. – Oksigenoterapija

Dugoročna primjena kisika (>15 sati/dan) povećava preživljenje u pacijenata oboljelih od KOPB-a sa ozbiljnom hipoksemijom u mirovanju ($pO_2 \leq 55$ mmHg ili $pO_2 \leq 59$ mm Hg uz znakove naprezanja desne klijetke ili policitemiju). Međutim, u simptomatskih pacijenata oboljelih od KOPB-a i umjerenom hipoksemijom (pO_2 56-65 mmHg) uloga oksigenoterapije ostaje nejasna (38). Sukladno navedenom 24-satna oksigenoterapija preporučuje se u bolesnika sa teškim oblikom KOPB-a, kojima je $pO_2 < 55$ mmHg (7,3 kPa) u stabilnoj fazi bolesti.

Budući da su takvi bolesnici pretežiti dio dana kod kuće danas postoje kućni koncentratori kisika iz ambijentalnog zraka koji se mogu propisati na teret Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Na takvom i sličnim sustavima kisik se primjenjuje preko nosne kanile s protokom ≤ 3 l/min u mirovanju uz ciljnu vrijednost saturacije kisikom > 90% i $pO_2 >$ 8 kPa (3).

6.1.6. – Mukolitici

Unatoč tome što mukolitici razrjeđuju bronhalnu sluz ne preporučuju se u stabilnoj fazi KOPB-a jer se isti učinak postiže dobrom hidratacijom (1).

6.1.7. – Antitustici, narkotici i sedativi

Primjena antitustika u stabilnoj fazi KOPB-a je kontraindicirana, jer sputava refleks kašlja koji odstranjuje nakupljeni sekret u dišnim putovima što ima protektivnu ulogu. Narkotici su isto kontraindicirani zbog djelovanja na centar za disanje, a sedative bi trebalo izbjegavati (1).

6.2. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

6.2.1. – Prestanak pušenja

Prestanak pušenja je terapijska intervencija sa najvećim utjecajem na prirodan tijek KOPB-a. Sukladno tome Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje liječnicima obiteljske medicine da svakog pacijenta koji im dođe u ordinaciju pitaju da li je pušač, bi li htio prestati pušiti i želi li pomoć pri odvikavanju. Ako se prestanku pušenja pristupi na odgovarajući način uz primjenu dostupnih terapijskih mogućnosti dugoročni prestanak pušenja moguće je postići u 25% slučajeva. Prestanku pušenja trebalo bi pristupiti ozbiljno jer se smatra najvažnijom intervencijom za sve oboljele od KOPB-a neovisno o težini bolesti (1).

Budući da je nikotinska ovisnost kronična bolest relapsi su česti i liječnik obiteljske medicine to ne treba doživljavati kao neuspjeh terapije ili odustajanje pacijenta već kao prirodan tijek odvikavanja od ovisnosti. Savjetovanje bolesnika o prestanku pušenja značajno doprinosi odluci o prestanku pušenja te već i kratko (trominutno) savjetovanje u ordinaciji liječnika obiteljske medicine navodi 5-10% pacijenata na prestanak pušenja (39).

Od farmakoloških pripravaka koji se mogu ponuditi pacijentu danas je u upotrebi nikotinska nadomjesna terapija u raznim oblicima (žvakaće gume, nazalni sprejevi, sublingvalne tablete, transdermalni flasteri) koja povećava dugoročni uspjeh neovisno o pušačkom stažu i broju dnevno popušenih cigareta (40).

Prestanku pušenja trebalo bi pristupiti sa puno šireg javnozdravstvenog aspekta pa tako djelotvorni programi protiv pušenja na razini države dokazano smanjuju potrošnju duhana kratkoročno, ali još važnije dugoročno smanjuju broj oboljelih od bolesti povezanih sa pušenjem i troškove cjelokupnog zdravstvenog sustava te povećavaju kvalitetu života (41). Isto tako utvrđeno je da zakoni protiv pušenja smanjuju broj bolničkih prijema zbog respiratornih bolesti (42).

6.2.2. – Rehabilitacija pluća

Rehabilitacija pluća je skup mjera i postupaka za oboljele od KOPB-a koji unatoč standardnom liječenju imaju simptome i ograničenje dnevnih aktivnosti. Program se individualno prilagođava svakom bolesniku i uključuje edukaciju o bolesti, promjenu ponašanja i poboljšanje tjelesne kondicije (43).

Cilj plućne rehabilitacije je smanjenje simptoma, poboljšanje funkcionalnog statusa bolesnika i kontrola napredovanja bolesti što dovodi do smanjenja broja egzacerbacija, manje hospitalizacija i smanjenja troškova zdravstva. Metode plućne rehabilitacije su učenje tehnika disanja, vježbanje dišnih mišića, vježbanje donjih i gornjih ekstremiteta, edukacija o bolesti, psihosocijalna potpora, prestanak pušenja i pravilna primjena propisane terapije (44).

Indikacija za plućnu rehabilitaciju je dugotrajno trajanje simptoma, nesposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti i invalidnost. Uloga plućne rehabilitacije u smanjenju mortaliteta nije dokazana, ali je uočena viša stopa preživljenja u bolesnika kod kojih se nakon provedene plućne rehabilitacije povećao funkcionalni kapacitet i smanjio stupanj zaduhe (45).

Vježbe disanja uključuju aktivno izdisanje kroz usnu prepreku, dijafragmalno disanje i posebne položaje koji olakšavaju disanje. Namještanjem usana u položaj artikulacije slova S ili F u izdisaju povećava se otpor prolasku zraka i sprječava prerani kolaps malih dišnih putova. U usporedbi sa normalnim disanjem ovakav način disanja smanjuje respiratornu frekvenciju, zaduhu, parcijalni tlak ugljikovog dioksida te poboljšava rezidualni volumen i saturaciju kisikom (46).

Kod dijafragmalnog disanja pacijent sjedeći ili ležeći prilikom udisaja izbočuje prednju trbušnu stjenku i tako pomiče dijafragmu prema dolje povećavajući plućni volumen. Pri izdisaju steže trbušne mišiće potiskujući tako dijafragmu prema gore čime nadopunjuje izdisaj. Međutim, značajna korist takvog disanja u oboljelih nije dokazana (47).

Položaji koji olakšavaju disanje su oni u kojima je pacijent nagnut prema naprijed, tzv. kočijaški i jahački sjed. Kod kočijaškog sjeda pacijent sjedi na prednjoj polovini stolice, nagnut prema naprijed, laktovima oslonjen na koljena i ravnih leđa. Kod jahačkog sjeda pacijent sjedne na stolicu na način da mu je naslon sprijeda, laktovima oslonjen na naslon imajući pritom ravna leđa.

Poboljšanjem funkcije respiratorne i skeletne muskulature dolazi do značajnog poboljšanja osnovne bolesti i stoga se smatra da je kondicijski trening temelj plućne rehabilitacije. Također, povećava motivaciju za liječenje i rehabilitaciju, smanjuje poremećaje raspoloženja

kao npr. depresiju u kroničnih bolesnika, umanjuje respiratorne simptome te poboljšava kardiovaskularnu funkciju (48). Prije početka kondicijskog treninga potrebno je odrediti limitirajuće i rizične čimbenike te provesti kardiopulmonalno testiranje kako bi se odredio intenzitet treninga za svakog pacijenta individualno. Dužina i intenzitet treninga od velike su važnosti pri čemu duže trajanje programa i veći intenzitet treninga daju bolje rezultate (49).

Temelj kondicijskog treninga su vježbe donjih ekstremiteta jer je hodanje potrebno za obavljanje svakodnevnih aktivnosti. Zbog toga mnogi programi koriste hodanje kao osnovni oblik treninga. Pri tome se vježbe mogu izvoditi na tvrdoj podlozi ili pokretnoj traci, a u nekim slučajevima pacijenti preferiraju korištenje sobnog bicikla. Izbor bi trebalo ostaviti pacijentu jer se tako povećava suradljivost i zadovoljstvo oboljelog te povećava želja za dugoročnim sudjelovanjem u programu. Jačanje muskulature gornjih ekstremiteta isto je korisno (50), a može se provoditi dizanjem utega, rastezanjem elastičnih traka ili ručnim bicikl-ergometrom.

Pojava depresije i anksioznosti u oboljelih nije rijetkost, pogotovo u onih sa jakom zaduhom. Osobe pokušavaju suprimirati emocije koje dovode do uzbuđenja i posljedičnog nedostatka zraka što može uzrokovati poremećenu socijalnu interakciju i dodatno smanjiti kvalitetu života oboljelome. Kroz savjetovanje, grupnu terapiju i ponekad farmakoterapiju liječnik obiteljske medicine može puno učiniti za takve pacijente.

Velik dio bolesnika sa uznapredovalom bolešću ima znakove pothranjenosti. Takvo stanje pogoršava funkciju imunološkog sustava i nepovoljno djeluje na ionako loš kardiorespiratorni sustav pa se stvara začarani krug koji dovodi do još goreg nutritivnog statusa. Važno je savjetovati takva bolesnika o pravilnoj prehrani, uključivanju namirnica sa povišenom kalorijskom vrijednošću i većim udjelom vitamina i minerala. Katkad je potrebno dati i nadomjeske prehrani, koji su prema sastavu prilagođeni bolesnicima sa KOPB-om. Bolesnike treba educirati o raspodjeli obroka, odnosno da ne unose preveliku količinu hrane odjednom što može otežavati disanje.

Neki pacijenti će se udebljati zbog smanjene aktivnosti što dovodi do povećanih dišnih napora pa se njima treba savjetovati gubitak kilograma. Ne treba zanemariti edukaciju pacijenata izloženih rizičnim čimbenicima i onih sa blažim stupnjem bolesti o pravilnoj prehrani jer kvalitetna i zdrava prehrana dokazano pomaže u prevenciji nastanka i progresiji KOPB-a (51).

7. LIJEČENJE EGZACERBACIJA

Egzacerbacija KOPB-a predstavlja akutno pogoršanje prethodno stabilne bolesti, a karakterizirana je pogoršanjem postojećih kroničnih simptoma. Jačanje zaduhe, povećano i gnojno iskašljavanje, katkad uz vrućicu, upućuju na egzacerbaciju bolesti. Obično je potaknuta infekcijom, najčešće virusnom infekcijom gornjeg respiratornog trakta. Unatoč tome, uzrok egzacerbacije se često ne može utvrditi. Egzacerbacije KOPB-a uzrok su svakome osmome hitnome prijemu u bolnicu (3).

Pogoršanje postojećih kroničnih simptoma (jačanje zaduhe uz obilan gnojan iskašljaj), koje odudara od svakodnevne varijacije upućuje na dijagnozu. Prema novim smjernicama usporedba spirometrijskog nalaza prilikom egzacerbacije sa nalazima u stabilnoj fazi bolesti za procjenu težine stanja se ne preporučuje jer je spirometriju tijekom egzacerbacije teško izvesti i nije dovoljno pouzdana (1). Ovisno o težini kliničke slike i komorbiditetu mijenja se propisana terapija te se uz pravilnu procjenu i poštivanje smjernica više od 80% egzacerbacija rješava na primarnoj razini (52).

Cilj liječenja egzacerbacija je poboljšanje kvalitete života bolesnika i prevencija razvoja novih egzacerbacija u budućnosti (53). Za procjenu težine egzacerbacije uz anamnezu i klinički pregled može se koristiti pulsna oksimetrija, radiološka snimka pluća (za isključenje druge patologije), elektrokardiogram, kompletna krvna slika i drugi laboratorijski nalazi poput elektrolita ili glukoze u krvi koji mogu biti poremećeni zbog same egzacerbacije ili drugih pridruženih bolesti.

U liječenju egzacerbacija najčešće se koriste tri vrste lijekova: bronhodilatatori, kortikosteroidi i antibiotici. Od bronhodilatatora preporučuju se kratko djelujući inhalacijski $beta_2$-agonisti sa ili bez dodatka kratko djelujućih antikolinergika (1). Za dugo djelujuće bronhodilatatore ($beta_2$-agoniste ili antikolinergike) sa ili bez inhalacijskih kortikosteroida za sada nema dovoljno kliničkih studija koje istražuju djelovanje tijekom egzacerbacija.

Od kortikosteroida preferiraju se oralni pripravci (54), iako se kao zamjena mogu koristiti i inhalacijski oblici pripravaka (55). Studije upućuju da primjena oralnih kortikosteroida u egzacerbacijama KOPB-a skraćuje vrijeme oporavka, poboljšava plućnu funkciju (FEV_1) i arterijsku hipoksemiju (pO_2), smanjuje rizik ranog relapsa i terapijskog neuspjeha (56). Preporučuje se primjena 40mg prednizolonadnevno u trajanju od 5 dana (57), iako još vlada nesuglasje glede duljine primjene lijeka.

Primjena antibiotika opravdana je već pri pojavi gnojnog iskašljaja (58), iako smjernice globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest iz 2015. godine preporučuju oralnu primjenu antibiotika u osoba koje imaju 2 od 3 glavna simptoma: povećanu zaduhu, povećan volumen iskašljaja i gnojan iskašljaj (1).

Izbor antibiotika treba biti temeljen na poznavanju lokalne bakterijske rezistencije. Obično se počinje empirijskom terapijom koja se kasnije može promijeniti, ako je potrebno, prema nalazima antibiograma. Istraživanja upućuju da primjena antibiotika smanjuje rizik kratkoročnog mortaliteta u 77%, terapijski neuspjeh u 53% te pojavu gnojnog iskašljaja u 44% slučajeva,stoga je opravdana u umjerenih do teških oblika egzacerbacija sa pojačanim kašljem i gnojnim iskašljajem (59, 60).

Ako se primjenjuje kisik na masku protok treba regulirati tako da ciljna vrijednost saturacije bude 88-92% (61). Ovisno o kliničkom statusu pacijenta treba misliti na dodatnu terapiju, pravilnu regulaciju tjelesnih tekućina uz poseban oprez pri primjeni diuretika i antikoagulantnih lijekova pri liječenju komorbiditeta. Treba naglasiti kako su ležeći pacijenti pod većim rizikom duboke venske tromboze i posljedične plućne embolije (62) pa napori obiteljskog liječnika trebaju biti usmjereni prema poticanju što ranijeg kretanja i mobilizacije bolesnika.

Starije pacijenta s teškim stupnjem KOPB-a bez odgovarajuće pomoći obitelji, značajnim pogoršanjem postojećih ili pojavom novonastalih simptoma, teškim supostojećim bolestima, čestim egzacerbacijama ili neuspjehom inicijalne terapije trebalo bi uputiti na bolničko liječenje. Rizik za smrtni ishodpri egzacerbaciji bolesti povezan je s razvitkom respiratorne acidoze, prisutnošću značajnog komorbiditeta i potrebe za ventilatornom potporom (63).

Pojava egzacerbacija često se može prevenirati dobrim i savjesnim radom liječnika obiteljske medicine koji treba prije svega poticati pacijente na prestanak pušenja, provoditi cijepljenje protiv influenze i pneumokoka, educirati bolesnike o redovitoj terapiji i tehnikama primjene lijekova te primjenom odgovarajuće terapije za kontrolu stabilne faze KOPB (64, 65).

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Biserki Bergman Marković na savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

9. LITERATURA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2015: 1-115.
2. Behrens G, Matthews CE, Moore SC, Hollenbeck AR, Leitzmann MF (2014) Body size and physical activity in relation to incidence of chronic obstructive pulmonary disease. CMAJ 186:457-469.
3. Bergman Marković Biserka i suradnici (2012) Najčešće bolesti pluća u obiteljskoj medicini, Zagreb, Alfa
4. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, Blouin M, Tan WC, Davis LL, Heels-Ansdell DM, Erak M, Bragaglia PJ, Tamari IE, Hodder R, Stanbrook MB (2010) Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. CMAJ 182:673-678.
5. Chapman KR (2004) Chronic obstructive pulmonary disease: are women more susceptible than men? Clin Chest Med 25:331-341.
6. Foreman MG, Campos M, Celedón JC (2012) Genes and chronic obstructive pulmonary disease. Med Clin North Am 96:699-711.
7. Levy ML , Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP (2006) International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 15:20–34.
8. Mannino D, Gagnon R, Petty T, Lydick E (2000) Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Arch Intern Med 160:1683–1689.
9. Walters JA, Hansen E, Walters EH, Wood Baker R (2008) Under-diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative study in primary care. Respir Med 102:738–743.
10. Walters JA, Hansen E, Mudge P, Johns DP, Walters EH, Wood-Baker R (2005) Barriers to the use of spirometry in general practice. Aust Fam Physician 34:201–203.
11. van Weel C (2002) Underdiagnosis of asthma and COPD: is the general practitioner to blame? Monaldi Arch Chest Dis 57:65-68.
12. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J (2001) Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 17:982–994.

13. Fletcher C, Peto R (1977) The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ 1:1645–1648.
14. Price DB, Yawn BP, Jones RC (2010) Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Mayo Clin Proc 85:1122-1129.
15. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ (2006) Misdiagnosis of COPD and asthma in primary care patients 40 years of age and over. J Asthma 43:75-80.
16. Jones RC, Dickson-Spillmann M, Mather MJ, Marks D, Shackell BS (2008) Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. Respir Res 9:62.
17. Soriano JB, Zielinski J, Price D (2009) Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 374:721-732.
18. Walker PP, Mitchell P, Diamantea F, Warburton CJ, Davies L (2006) Effect of primary-care spirometry on the diagnosis and management of COPD. Eur Respir J 28:945-952.
19. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD (2009) COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J 34:380-386.
20. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, Künzli N, Janson C, Sunyer J, Jarvis D, Svanes C, Gislason T, Heinrich J, Schouten JP, Wjst M, Burney P, de Marco R (2008) Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. Thorax 63:1040-1045.
21. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM (2007) Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax 62:237-241.
22. Bailey KL (2012) The importance of the assessment of pulmonary function in COPD. Med Clin North Am 96:745-752.
23. Yawn BP, Mapel DW, Mannino DM, Martinez FJ, Donohue JF, Hanania NA, Kosinski M, Rendas-Baum R, Mintz M, Samuels S, Dalal AA (2010) Lung Function Questionnaire Working Group. Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 5:1-10.
24. Joish VN, Brady E, Stockdale W, Brixner DI, Dirani R (2006) Evaluating Diagnosis and Treatment Patterns of COPD in Primary Care. Treat Respir Med 5:283-293.
25. Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, Cha RH, Roberts RO, Scanlon PD, Geda YE, Christianson TJ, Pankratz VS, Petersen RC (2014) A prospective study of chronic

obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment. JAMA Neurol 71:581-588.

26. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK (2000) Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 320:1297-1303.
27. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K (2000) Long-term effect of inhaled budesonide in patients with mild to moderate chronic obstructive lung disease. The Osterbro Study. Ugeskr Laeger 162:493-497.
28. Katzung Bertram G, Masters Susan B, Trevor Anthony J (2011) Temeljna i klinička farmakologija, Zagreb, Medicinska naklada
29. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, Stanbrook MB, To T, Upshur R, Stephenson AL, Stukel TA (2014) Combination long-acting β-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 312:1114-1121.
30. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD (2011) Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3215
31. Aaron SD (2014) Management and prevention of exacerbations of COPD. BMJ doi: 10.1136/bmj.g5237.
32. Festic E, Scanlon PD (2015) Incident pneumonia and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A double effect of inhaled corticosteroids? Am J Respir Crit Care Med 191:141-148.
33. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S (2011) Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. Thorax 66:699-708.
34. Katić Milica, Švab Igor i suradnici (2013) Obiteljska medicina sveučilišni udžbenik, Zagreb, Alfa
35. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF (2009) M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 374:695-703.

36. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ (2009) M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 374:685-694.
37. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernandez M, Merino M Perez J, Lima J (2006) Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 61:189-195.
38. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B (2010) Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. Chest 138:179-187.
39. Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM (1990) "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. Med J Aust 152:518-521.
40. Tønnesen P, Mikkelsen K, Bremann L (2006) Nurse-conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. Chest 130:334-342.
41. Glantz S, Gonzalez M (2012) Effective tobacco control is key to rapid progress in reduction of non-communicable diseases. Lancet 379:1269-1271.
42. Herman PM, Walsh ME (2011) Hospital admissions for acute myocardial infarction, angina, stroke, and asthma after implementation of Arizona's comprehensive statewide smoking ban. Am J Public Health 101:491-496.
43. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, Carone M, Celli B, Engelen M, Fahy B, Garvey C, Goldstein R, Gosselink R, Lareau S, MacIntyre N, Maltais F, Morgan M, O'Donnell D, Prefault C, Reardon J, Rochester C, Schols A, Singh S, Troosters T (2006) ATS/ERS Pulmonary Rehabilitation Writing Committee. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med 173:1390-1413.
44. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M (2005) Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 172:19-38.
45. Cote CG, Celli BR (2005) Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. Eur Respir J 26:630-636.
46. Bianchi R, Gigliotti F, Romagnoli I, Lanini B, Castellani C, Grazzini M, Scano G (2004) Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. Chest 125:459-465.

47. Gosselink RA, Wagenaar RC, Rijswijk H, Sargeant AJ, Decramer ML (1995) Diaphragmatic breathing reduces efficiency of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 151:1136-1142.
48. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, MacIntyre NR (1998) Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Health Psychol 17:232-240.
49. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD (2001) A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 56:143-145.
50. Lake FR, Henderson K, Briffa T, Openshaw J, Musk AW (1990) Upper-limb and lower-limb exercise training in patients with chronic airflow obstruction. Chest 97:1077-1082.
51. Varraso R, Barr RG, Willett WC, Speizer FE, Camargo CA Jr (2015) Fish intake and risk of chronic obstructive pulmonary disease in 2 large US cohorts. Am J Clin Nutr 101:354-361.
52. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, Miller B, Lomas DA, Agusti A, Macnee W, Calverley P, Rennard S, Wouters EF, Wedzicha JA (2010) Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 363:1128-1138.
53. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J (2006) Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Anti Infect Ther 4:101-124.
54. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW (2007) Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. Chest 132:1741-1747.
55. Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekström T, Larsson K (2009) Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. Respir Res 10:11.
56. Davies L, Angus RM, Calverley PM (1999) Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet 354:456-460.
57. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, Duerring U, Henzen C, Leibbrandt Y, Maier S, Miedinger D, Müller B, Scherr A, Schindler C, Stoeckli R,

Viatte S, von Garnier C, Tamm M, Rutishauser J (2013) Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 309:2223-2231.

58. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL (2000) Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. Chest 117:1638-1645.
59. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC (2011) WITHDRAWN: Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev doi:10.1002/14651858.CD004403.pub3.
60. Quon BS, Gan WQ, Sin DD (2008) Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest 133:756-766.
61. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R (2010) Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. BMJ doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c5462
62. Rizkallah J, Man SF, Sin DD (2009) Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest 135:786-793.
63. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA (1996) Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit Care Med 154:959-967.
64. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP (2009) UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 374:1171-1178.
65. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Yates JC, Willits LR, Vestbo J (2009) Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res 10:59.

Web adrese:

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117148/figure/fig1/ od 22.04.2015.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen 14.08.1990. godine u Zagrebu, Republika Hrvatska gdje je završio osnovnu školu i gimnaziju. Studij medicine upisao je 2009. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.