

Fenotipovi akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća

Kulundžić, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:678588>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Helena Kulundžić

Fenotipovi akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Andrea Vukić Dugac. dr. med., spec. interne medicine – pulmolog, na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

AEKOPB – akutna egzacerbacija kronične opstruktivne plućne bolesti

GOLD – eng. *Global initiative for chronic obstructiv lung disease*, Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest

GBD – eng. *Global burden of disease*, Globalno opterećenje bolešću

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

IPP – inhibitor protonске pumpe

mMRC – eng. *Modified Medical Research Council*, modificirana skala zaduhe

CAT – eng. *COPD Assessment Test*, test za procjenu KOPB-a

VAS – vizualno-analognа skala

RR – eng. *respiratory rate*, frekvencija disanja

HR – eng. *heart rate*, srčana frekvencija

SaO₂ – saturacija kisikom

CRP – C-reaktivni protein

ABS – acido-bazni status

BNP – eng. *Brain natriuretic peptide*, moždani netriuretski peptid

NT-proBNP – eng. *N-terminal proBrain natriuremic peptide*, N-terminalni prohormon moždanog natriuretskog peptida

IL-6 – interleukin 6

PCT – prokalcitonin

PM₁₀ – eng. *particles less than 10 μm in diameter*, čestice promjera manjeg od 10 μm

MMP – matriksne metaloproteinaze

FeNO – eng. *Fractional exhaled nitric oxide*, frakcija izdahnutoga dušikovog oksida

ACO – eng. *Asthma and COPD Overlap*, preklapanje astme i KOPB-a

LDCT – eng. *low-dose computed tomography*, kompjuterizirana tomografija s niskom dozom zračenja

SABA – eng. *short acting beta agonist*, kratkodjelujući beta2 agonist

SAMA – eng. *short acting muscarinic antagonists*, kratkodjelujući muskarinski antagonist

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi

BMI – eng. *body mass index*, indeks tjelesne mase

BODE index – eng. *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise*, indeks tjelesne mase, opstrukcija protoka zraka, dispneja, vježbanje

SARS-CoV-2 – eng. *Severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*, SARS koronavirus tip

2

Sadržaj

Sažetak	I
Summary	II
1. Uvod.....	1
1.1. Definicija akutne egzacerbacije KOPB-a	1
1.2. Epidemiologija.....	3
1.3. Rizični čimbenici i okidači	4
2. Klinička slika	5
2.1. Anamneza	5
2.2. Status	6
3. Evaluacija i dijagnoza	7
4. Diferencijalna dijagnoza	9
5. Fenotipovi egzacerbacija.....	11
5.1. Prema etiologiji.....	11
5.1.1. Infektivni uzroci	13
5.1.2. Neinfektivni uzroci.....	16
5.1.3. Unutrašnji čimbenici	18
5.2. Prema upalnim stanicama.....	19
5.3. Prema komorbiditetima	20
5.3.1. Plućni komorbiditeti.....	20
5.3.2. Izvanplućni komorbiditeti	22
5.4. Prema učestalosti egzacerbacija	23
6. Liječenje.....	24
7. Prognoza	26
8. Prevencija.....	27
9. Zaključak.....	28
10. Zahvale.....	29
11. Literatura.....	30
12. Životopis.....	39

Sažetak

Fenotipovi akutnih egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća

autor: Helena Kulundžić

Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB) česta je i progresivna bolest koju karakterizira trajno smanjenje protoka zraka kroz dišne puteve, a najčešće nastaje kao posljedica dugotrajne izloženosti štetnim česticama duhanskog dima. Jedan je od vodećih uzroka pobola i smrtnosti u svijetu sa značajnim ekonomskim i socijalnim opterećenjem. Kroničan i progresivan tijek bolesti povremeno je isprekidan periodima egzacerbacija KOPB-a koje označavaju pogoršanje respiratornih simptoma iznad normalnih svakodnevnih varijacija što zahtjeva promjenu terapije. Pogoršanje respiratornih simptoma se odnosi na progresiju dispneje i kašlja te na povećanje volumena i purulencije sputuma. Akutne egzacerbacije imaju negativan učinak na tijek bolesti stoga je njihovo prepoznavanje i adekvatno liječenje ključno za usporavanje progresije i osiguranje kvalitete života pacijenta. Zbog svoje heterogenosti u kliničkoj slici, uzrocima i odgovoru na terapiju, svrstane su u različite fenotipove koji omogućuju personaliziranu strategiju liječenja i dugoročno bolje ishode za pacijenta. Najčešća klasifikacija akutnih egzacerbacija KOPB-a je prema njihovoj etiologiji, a obuhvaća infektivne uzroke, okolišne čimbenike i unutrašnje mehanizme. Bakterijske i virusne infekcije odgovorne su za više od polovicu uzroka egzacerbacija, a njihovo prepoznavanje važno je radi odabira adekvatne antimikrobne terapije i provedbe preventivnih mjera u vidu imunizacije. Fenotipovi temeljeni na upalnim stanicama mogu predvidjeti učinak kortikosteroidne terapije u liječenju akutnih egzacerbacija. Pacijenti koji boluju od KOPB-a često imaju i druge kronične bolesti koje znatno povećavaju ukupni rizik za razvoj egzacerbacije, a zatim utječu i na tijek i liječenje egzacerbacija. Fenotipizacija prema komorbiditetima osvještuje njihov učinak na egzacerbaciju i potiče interdisciplinarni pristup zbrinjavanja egzacerbacija. Fenotip čestog egzacerbatora identificira pacijente koji zahtijevaju češće kontrole, modificiranu terapiju i veću angažiranost oko preventivnih mjera kako bi se smanjio broj egzacerbacija. Prevencija egzacerbacija ključni je dio liječenja KOPB-a, a temelji se na redovitom uzimanju propisane terapije i provođenju nefarmakoloških mjera liječenja kao što su prestanak pušenja i plućna rehabilitacija.

Ključne riječi: kronična opstruktivna plućna bolest, egzacerbacije, fenotipovi

Summary

Phenotypes of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

author: Helena Kulundžić

Chronic obstructive pulmonary disease is a common and progressive disease characterized by permanent decrease of airflow through the airways, and most often occurs as a result of long-term exposure to harmful particles of tobacco smoke. It is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world and represents a significant economic and social burden. The chronic and progressive course of the disease is occasionally punctuated by periods of COPD exacerbations that indicate a worsening of respiratory symptoms beyond normal daily variations which require a change in therapy. Worsening of respiratory symptoms refers to the progression of dyspnea and cough and to the increase in volume and purulence of sputum. Acute exacerbations have a negative effect on the course of the disease; therefore, their recognition and adequate treatment are essential to slow down the progression and ensure the patients quality of life. Due to their heterogeneity in the clinical picture, causes and response to therapy, they are classified into different phenotypes that enable a personalized treatment strategy and better long-term patient outcomes. The most common classification of phenotypes is according to their etiology, which includes infectious causes, environmental factors and internal mechanisms. Bacterial and viral infections are responsible for more than half of the causes of exacerbations, and their recognition is important for the selection of adequate antimicrobial therapy and the implementation of preventive measures such as immunization. Inflammatory cell-based phenotypes can predict the effect of corticosteroid therapy in the treatment of acute exacerbations. Patients suffering from COPD often have other chronic diseases that significantly increase the overall risk for the development of an exacerbation, and then affect the course and treatment of exacerbations. Phenotyping by comorbidities raises awareness of their effect on exacerbations and encourages an interdisciplinary approach to managing exacerbations. The frequent exacerbator phenotype identifies patients who require more frequent controls, modified therapy and greater commitment to preventive measures to reduce the number of exacerbations. Prevention of exacerbations is a crucial part of COPD treatment and is based on regular intake of prescribed therapy and implementation of non-pharmacological treatment measures such as smoking cessation and pulmonary rehabilitation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, phenotype

1. Uvod

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) česta je i progresivna respiratorna bolest koja predstavlja značajan teret za pojedinca i za zdravstvene sustave diljem svijeta. Globalna inicijativa za KOPB (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) prema izvješću iz 2023. definira kroničnu opstruktivnu plućnu bolest kao heterogenu bolest pluća, karakteriziranu kroničnim respiratornim simptomima (zaduha, kašalj, iskašljavanje) uslijed promjena u dišnim putovima (bronhitis, bronhiolitis) i/ili alveolama (emfizem) koje uzrokuju perzistentnu, često progresivnu bronhoopstrukciju (1). Smatra se da je razvoj bolesti posljedica interakcija gena i okoliša tijekom životnog vijeka pojedinca koje oštećuju pluća, mijenjaju njihov normalan razvoj i proces starenja. Najvažniji utjecaj okoliša je dugotrajna izloženost štetnim česticama ili plinovima, najčešće cigaretnom dimu, ali i drugim zagađivačima okoliša kao što su štetni plinovi u zraku, organska i anorganska prašina, kemijski agensi i pare (2).

1.1. Definicija akutne egzacerbacije KOPB-a

Kroničan i progresivan tijek bolesti povremeno je isprekidan periodima egzacerbacija KOPB-a koje definiramo kao akutno pogoršanje respiratornih simptoma pacijenta koja odstupaju od uobičajenih svakodnevnih varijacija što zahtjeva promjenu terapije. Pogoršanje respiratornih simptoma se odnosi na progresiju dispneje i kašlja te na povećanje volumena i purulencije sputuma (3). Nove GOLD smjernice iz 2023. uz gore navedeno još ističu kako se simptomi pogoršavaju kroz manje od 14 dana, da stanje može biti popraćeno tahipnejom i/ili tahikardijom te da je često povezano s pojačanom lokalnom i sustavnom upalom uzrokovanom infekcijom, zagađenjem zraka ili nekim drugim oštećenjem dišnih puteva (1). Postoje i druge definicije akutnih egzacerbacija KOPB-a, a jedna od prvih bila je Anthonisenova iz 1987. godine. Anthonisen i suradnici opisali su egzacerbacije kao akutno pogoršanje najmanje dva od tri glavna simptoma: volumena sputuma, purulentnosti sputuma i dispneje (4). Ovi kriteriji su se smatrali manje osjetljivima na neinfektivne događaje i zbog toga je predložena modificirana verzija koja egzacerbacije opisuje kao akutno pogoršanje najmanje dva glavna simptoma ili jednog glavnog uz drugi sporedni simptom. Sporedni simptomi su kašalj, hripanje, curenje iz nosa, upaljeno grlo ili vrućica (5).

Egzacerbacije su česta pojava za mnoge bolesnike s KOPB-om i uveliko doprinose povećanju morbiditeta i smanjenju kvalitete života. Učestalost egzacerbacija i njihova ozbiljnost se povećava s napredovanjem bolesti, što rezultira češćim hospitalizacijama i povećanjem troškova zdravstvene skrbi (6). Često ostaju neprepoznate i neliječene. Ne postoji definirani pouzdani biomarker akutne egzacerbacije, a kliničko očitovanje pokazuje različite varijacije. Definicija temeljena na promjeni simptoma ima nisku specifičnost jer se na sličan način mogu prezentirati i druge bolesti. Osjetljivost je također niska jer mnogi pacijenti koji osjete pogoršanje simptoma neće zatražiti liječničku pomoć i promjenu terapije (7). Neprijavljene egzacerbacije dugotrajno narušavaju bolesnikovu kvalitetu života, ubrzavaju gubitak plućne funkcije i nedvojbeno utječu na progresiju KOPB-a, stoga je itekako važno precizno dijagnosticirati i liječiti bolesnika kako bi mu se smanjio rizik od štetnih ishoda i poboljšala dugoročna prognoza (8).

1.2. Epidemiologija

Prema Globalnom opterećenju bolešću (GBD, Global burden of disease), KOPB je treći vodeći uzrok smrti u svijetu, a akutne egzacerbacije bolesti tome znatno pridonose. Broj oboljelih od KOPB-a procjenjuje se na 328 milijuna ljudi diljem svijeta, a kako je glavni uzrok bolesti cigaretni dim i onečišćenje zraka, smatra se tihim ubojicom u zemljama s niskim i srednje visokim dohotkom (9). Zbog starenja populacije i kontinuirane izloženosti rizičnim čimbenicima, predviđa se izrazit rast globalnog opterećenja KOPB-om kroz iduća desetljeća (10).

Pravu incidenciju akutnih egzacerbacija KOPB-a prilično je teško odrediti jer oko 50% egzacerbacija bolesnici ne prijave liječniku (11). Procjenjuje se da svake godine 22-40% svih pacijenata s KOPB-om doživi najmanje jednu umjerenu ili tešku akutnu egzacerbaciju bolesti, dok 9-16% bolesnika doživi više od jedne. Sukladno tome, egzacerbacije su odgovorne za jedan od osam hitnih bolničkih prijema, a stopa smrtnosti tri mjeseca nakon hospitalizacije premašuje 15% (12). Istraživanje koje je provedeno prema podacima korisnika Medicare-a pokazalo je stopu ponovne hospitalizacije od 64% nakon otpusta zbog egzacerbacije KOPB-a (13).

1.3. Rizični čimbenici i okidači

Postoji nekoliko čimbenika rizika i okidača koji mogu pridonijeti razvoju akutne egzacerbacije KOPB-a. Jedan od ključnih čimbenika rizika za razvoj egzacerbacije je težina KOPB-a i postojanje prijašnjih egzacerbacija u anamnezi. Za izračun rizika uzima se u obzir broj egzacerbacija u prethodnih 12 mjeseci; nula ili jedna egzacerbacija bez hospitalizacije sugerira nizak rizik, dok dvije ili više njih ili jedna koja je zahtijevala hospitalizaciju sugerira visok rizik od ponove akutne egzacerbacije bolesti (3).

Retrospektivnim prikupljanjem informacija o pacijentima s KOPB-om iz ambulanti obiteljske medicine, dokazano je da je nizak FEV1 (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) čimbenik rizika za česte egzacerbacije i bolnički prijem. Osim FEV1, kao rizični čimbenik je potvrđena i poodmakla dob pacijenta, prisutnost značajnih komorbiditeta, kronična hipersekrecija sluzi i produktivan kašalj (14,15). Od komorbiditeta, značajan faktor rizika je gastroezofagealna refluksna bolest, a terapija inhibitorima protonske pumpe (IPP) ne umanjuje taj rizik (16). Kao rizičan faktor navodi se i ženski spol jer žene imaju nešto veću vjerojatnost da će doživjeti egzacerbaciju KOPB-a nego muškarci (17). Iako na većinu njih pacijenti ne mogu utjecati, važno im je naglasiti kako redovitim uzimanjem propisane terapije i provođenjem nefarmakoloških mjera liječenja smanjuju rizik od pojave egzacerbacija.

Egzacerbacija KOPB-a je manifestacija upale dišnih putova kojoj je okidač najčešće infekcija. Prevladavajući uzrok su virusne infekcije, iako bakterijske infekcije i okolišni čimbenici kao što su onečišćenje zraka i promjena temperature okoline mogu također pokrenuti ili pogoršati egzacerbaciju (18). Incidencija egzacerbacija je dvostruko veća u zimskim mjesecima zbog učestalih infekcija gornjeg dišnog puta, ali i zbog toga što funkcija pluća u osoba s KOPB-om malo ali značajno opada smanjenjem vanjske temperature (19). Ekscesivna ekspozicija duhanskom dimu ili prašini u radnoj okolini, emocionalni stres i tjeskoba, također mogu biti okidač za egzacerbaciju bolesti kod osjetljivih pojedinaca (20).

2. Klinička slika

Klinička manifestacija akutne egzacerbacije KOPB-a varira od blagog pogoršanja produktivnog kašlja i zaduhe do respiratorne insuficijencije praćene acidozom i hipoksemijom. Početak egzacerbacije očituje se pogoršanjem simptoma KOPB-a iznad pacijentovih normalnih svakodnevnih varijacija i potrebom za promjenom stalne terapije. Pogoršanje simptoma traje manje od 14 dana, a glavne karakteristike su progresija zaduhe i kašlja te povećanje volumena i purulentnosti sputuma. Akutno smanjenje plućne funkcije kompenzira se tahipnejom i/ili tahikardijom. Febrilitet nije jedan od glavnih znakova, ali često dovodi bolesnike liječniku. Kako bi postavili ispravnu dijagnozu i procijenili ozbiljnost situacije, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu i napraviti adekvatan fizikalni pregled pacijenta.

2.1. Anamneza

Prilikom uzimanja anamneze bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a potrebno je uzeti u obzir nekoliko važnih aspekata. Za početak, raspitati se o simptomima, njihovom trajanju i težini te koliko se razlikuju od uobičajenih svakodnevnih varijacija simptoma KOPB-a. Potrebno je odrediti stupanj zaduhe prema mMRC skali (modified Medical Research Council Dyspnea scale), izgled i količinu sputuma te prisutnost općih simptoma poput vrućice, zimice i opće slabosti. Pacijent bi trebao ispuniti CAT upitnik o simptomima (COPD Assessment Test) kako bi rezultate usporedili s prijašnjima. Ključno je provjeriti povijest prijašnjih epizoda egzacerbacija, njihovu učestalost, kako su liječene, jesu li zahtijevale hospitalizaciju ili ventilacijsku potporu te kakav je bio odgovor na terapiju. Pitati pacijenta o potencijalnim okidačima ili čimbenicima rizika koji su mogli potaknuti egzacerbaciju, kao što su respiratorne infekcije, izloženost onečišćivačima zraka, promjene vremena, nepridržavanje terapije ili nedavne promjene u liječenju. Procijenite utjecaj egzacerbacije na funkcionalni status pacijenta, uključujući ograničenja u dnevnim aktivnostima, toleranciju na tjelovježbu, nedavni gubitak tjelesne težine ili promjene u apetitu. Procijeniti prisutnost komorbiditeta kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes, anksioznost, depresija ili druga respiratorna stanja, budući da mogu utjecati na liječenje i prognozu egzacerbacija KOPB-a. Odrediti je li pacijent trenutni ili bivši pušač te procijeniti pušački status izračunom pušačkih godina (pack years) koje dobivamo množenjem broja popušanih kutija cigareta dnevno s brojem godina koje je

osoba pušila. Saznati koje lijekove uzima, kada i u kojim dozama. Raspitati se o alergijama, posebno o alergijama na lijekove ili poznatoj osjetljivosti na lijekove za dišne puteve. Saznati pacijentov cjepni status, uključujući cjepiva protiv gripe i pneumokoka.

2.2. Status

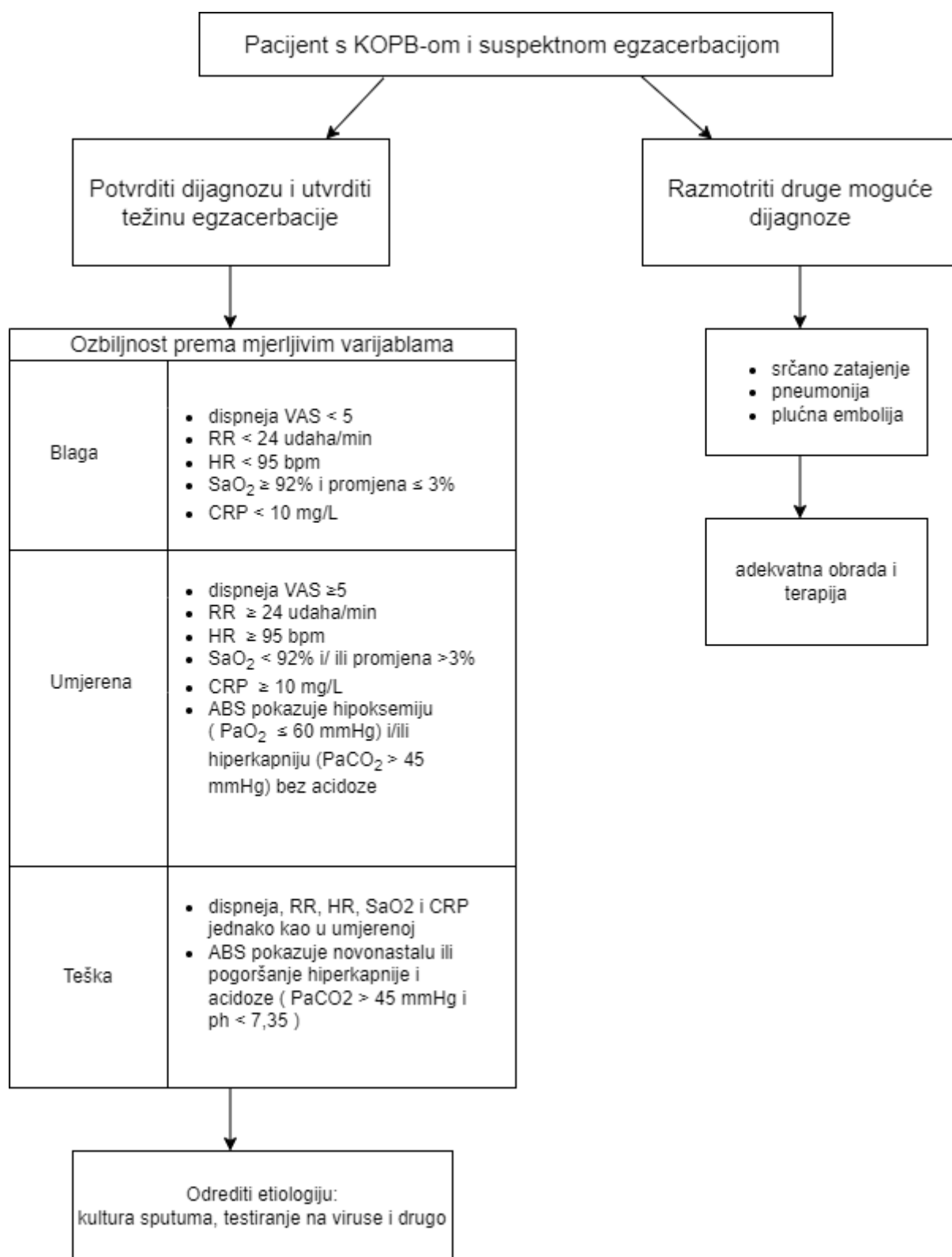
Klinički znakovi akutne egzacerbacije KOPB-a mogu varirati ovisno o težini egzacerbacije. Kako bi se održala adekvatna oksigenacija i nadoknadila smanjena plućna funkcija, dolazi do povećanja respiratorne frekvencije, tj. tahipneje. Smanjena oksigenacija se također pokušava nadoknaditi povećanjem srčane frekvencije, tj. tahikardijom. Krvni tlak može biti povišen, pogotovo kod pacijenata s prisutnim kardiovaskularnim komorbiditetima. Zbog otežanog protoka zraka kroz sužene dišne puteve, auskultacijom pluća može se primijetiti oslabljen zvuk disanja s produženim ekspirijem. Tijekom ekspirija se može čuti zviždanje; visoki i kontinuirani zvuk uzrokovan suženjem dišnih puteva zbog upale i bronhospazma. Kao odraz prisutnosti sekreta u dišnim putevima, tijekom inspirija se mogu čuti hropci. Znakovi ozbiljne respiratorne ugroženosti su korištenje pomoćne respiratorne muskulature, kratak i isprekidan govor, cijanoza, nemogućnost ležanja na ravnoj podlozi, pojačano znojenje i uznemirenost. Kod zamora dišnih mišića javlja se paradoksalno disanje koje karakterizira podizanje dijafragme i uvlačenja abdomena i prsnog koša kod udisaja. Promijenjeni mentalni status može biti odraz hiperkapnije i karbonarkeze te ukazuje na ozbiljnost kliničkog stanja.

3. Evaluacija i dijagnoza

Ciljevi evaluacije kod sumnje na egzacerbaciju KOPB-a su potvrditi dijagnozu, identificirati uzrok, procijeniti ozbiljnost respiratornog oštećenja i doprinos komorbiditeta te isključiti druge moguće dijagnoze. Izbor specifičnih testova vođen je ozbiljnošću egzacerbacije i posebnostima u kliničkom statusu. Primarna obrada pacijenta sa sumnjom na egzacerbaciju KOPB-a treba uključivati pulsnu oksimetriju, plinsku analizu arterijske krvi (ukoliko je dostupna), RTG srca i pluća, kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, elektrolite, kreatinin, i glukozu u serumu. Kod blažih egzacerbacija ponekad je dovoljno samo izmjeriti saturaciju pulsnom oksimetrijom. Radi isključivanja drugih dijagnoza, ostale pretrage se rade po potrebi ovisno o kliničkoj slici.

Klasifikacija težine egzacerbacije prema GOLD-u se temelji na količini lijekova potrebnih za liječenje egzacerbacija, a razlikuje blagu, umjerenu i tešku egzacerbaciju. Zaduha i kašalj u blagim egzacerbacijama regrediraju uz dodatnu uporabu kratkodjelujućih bronhodilatatora. Umjereno teške egzacerbacije osim kratkodjelujućim bronhodilatatorima treba liječiti i oralnim kortikosteroidom i/ili antibiotikom u slučaju kliničke sumnje na bakterijsku ili miješanu infekciju. Teške egzacerbacije prezentiraju se izrazitom progresijom zaduhe u mirovanju uz tahipneju, često su komplicirane zatajenjem disanja te zahtijevaju posjet hitnoj službi i/ili bolničko liječenje (1).

Glavni nedostatak trenutne klasifikacije je to što se težina egzacerbacije određuje tek nakon provedenog liječenja. Zbog toga je skupina stručnjaka iz područja KOPB-a objavila članak u kojem su dali prijedlog nove klasifikacija temeljene na lako mjerljivim varijablama tijekom samog pregleda. Određuje se razina dispneje koristeći VAS ljestvicu (raspona od 0 do 10, nula označava da uopće nemaju osjećaj nedostatka zraka, a 10 najgore otežano disanje koje su doživjeli), frekvencija disanja, broj otkucaja srca i razina zasićenosti periferne krvi kisikom. Ako je moguće, preporuča se izmjeriti razinu C-reaktivnog proteina u krvi. Kako bi se utvrdila potreba za ventilacijom, bilo neinvazivnom bilo mehaničkom, treba izmjeriti plinove u arterijskoj krvi (21). Na temelju procijene ozbiljnosti egzacerbacije odlučuje se hoće li se pacijent liječiti ambulantno ili zahtjeva hospitalizaciju.

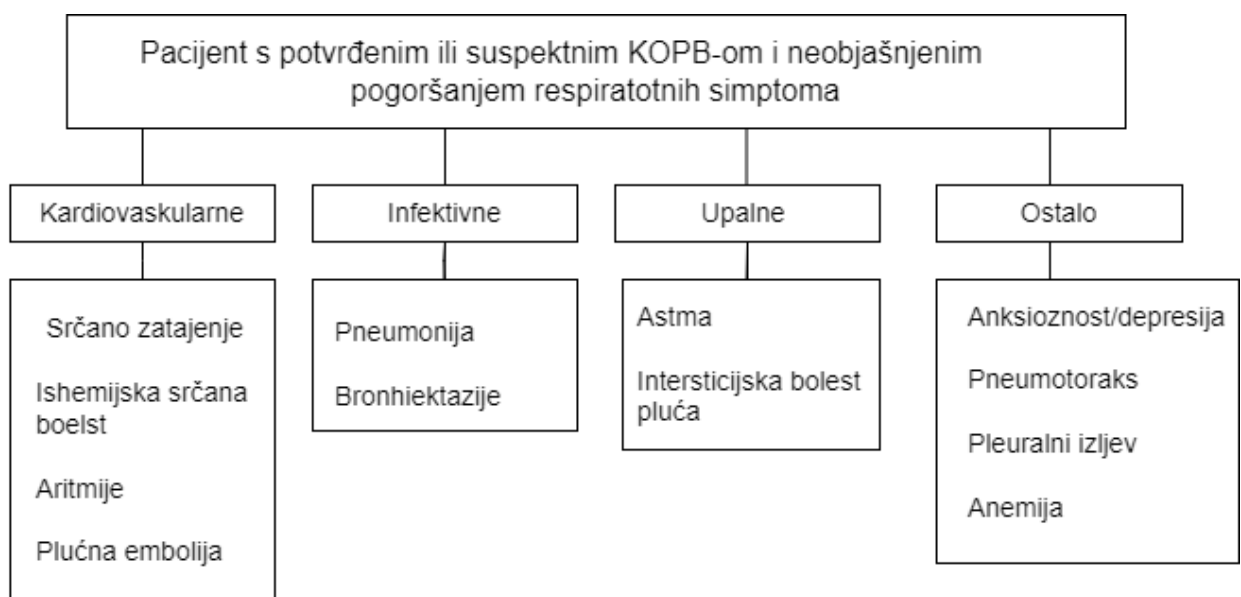


Slika 1. Klasifikacija ozbiljnosti akutne egzacerbacije KOPB-a

Prema: Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The rome proposal. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Dec 1;204(11):1251–8. (21)

4. Diferencijalna dijagnoza

Kod pacijenata kod kojih se sumnja na akutnu egzacerbaciju KOPB-a, treba procijeniti i isključiti moguće alternativne dijagnoze jer oni imaju povećan rizik za razvoj i drugih akutnih događaja koji mogu oponašati ili pogoršavati AEKOPB-a, poput srčanog popuštanja, upale pluća, plućne embolije i pneumotoraksa. Posebnu pozornost treba obratiti kada je vodeći i jedini simptom dispneja, bez drugih klasičnih znakova egzacerbacije. Kod nekih bolesnika može doći do preklapanja više dijagnoza, stoga ih treba uvijek imati na umu i razmotriti kod postavljanja konačne dijagnoze (1).



Slika 2. Bolesti u bolesnika KOPB-om koje se manifestiraju akutnim pogoršanjem dispneje te mogu oponašati ili pridonijeti kliničkom prikazu egzacerbacije KOPB-a

Prema: Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agustí A, Brook RD, Criner GJ, et al. Differential Diagnosis of Suspected COPD Exacerbations in the Acute Care Setting: Best Practice. Am J Respir Crit Care Med. 2023 May 1 (22)

Akutno srčano zatajenje manifestira se pogoršanjem dispneje u mirovanju ili naporu, a karakteristično je pogoršanje u ležećem položaju (ortopneja). Prisutni su znakovi retencije tekućine poput proširenih jugularnih vena i tjestastog otoka gležnjeva. Auskultatorno se može čuti treći srčani ton i hropci na bazama pluća. Rendgen prsnog koša može pomoći u razlikovanju srčanog zatajenja od egzacerbacije KOPB-a jer se može vidjeti vaskularni plućni edem, pleuralni izljev i kardiomegalija. Najbolji laboratorijski marker zatajenja je znatno povišenje natriuretskih peptida, BNP-a i NT-proBNP-a (23).

Plućnu emboliju (PE) treba uzeti u obzir kod pacijenata s izraženijom dispnejom ukoliko su prisutni čimbenici rizika kao što su duboka venska tromboza u anamnezi, periodi dugotrajne imobilizacije, nedavna operacija ili maligna bolest. Iako je dispneja prisutna i u egzacerbaciji KOPB-a i plućnoj emboliji, pacijenti s PE će imati i druge simptome kao što su pleuritična bol i/ili hemoptize, bez promjene u intenzitetu kašlja ili količini iskašljaja. Potrebno je izvaditi D-dimere te prema njihovom nalazu i anamnezi odlučiti o MSCT-angiografiji koja će potvrditi ili isključiti plućnu emboliju.

Iako je infekcija čest uzrok akutne egzacerbacije KOPB-a, važno je naglasiti kako treba razlikovati pneumonije u bolesnika s KOPB od akutne egzacerbacije. Za razlikovanje je važan fizikalni pregled i auskultacija pluća jer su znakovi konsolidacije poput lokaliziranih krepitacija i hropaca s perkutornom muklinom češći kod pneumonije. Konsolidacija se može vidjeti na rendgenu prsnog koša. Purulentan sputum, povišen CRP i neutrofilija idu u prilog bakterijskoj infekciji (22).

Bolesnici s KOPB-om mogu razviti pneumotoraks, potencijalno životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva brzo prepoznavanje. Najčešće nastaje spontano zbog rupture subpleuralne bule koje su češće u starijih muškaraca koji imaju emfizem pluća te konzumiraju cigarete i marihuanu (24,25). U kliničkoj slici prevladava dispneja povezana s bolom u prsima, često praćena hipoksemijom, a ponekad i akutnim respiratornim zatajenjem. Auskultacijom pluća na mjestu gdje je pneumotoraks, može se utvrditi oslabljen ili nečujan šum disanja, a perkusijom hipersonoran zvuk. U slučaju opsežnog pneumotoraksa prsni koš na toj strani može biti povećan, a traheja vidljivo pomaknuta na suprotnu stranu. Dijagnoza se obično potvrđuje radiološkom snimkom srca i pluća ili ultrazvukom (26).

5. Fenotipovi egzacerbacija

Akutne egzacerbacije KOPB-a su heterogeni događaji i ta heterogenost ima klinički relevantne terapijske i prognostičke učinke, stoga je određivanje različitih fenotipova iznimno važno radi mogućnosti personalizirane strategije liječenja i poboljšanja dugoročnih ishoda (27). Fenotipovi akutnih egzacerbacija KOPB-a odnose se na specifične klasifikacije temeljene na kliničkim, patofiziološkim i molekularnim karakteristikama uočenim tijekom epizoda egzacerbacije. Fenotipizacija pomaže identificirati specifične karakteristike bolesnika, kao što su upalni profil, komorbiditeti, genetski čimbenici i čimbenici rizika (28). Ovakav individualizirani pristup ima potencijal poboljšati kontrolu simptoma, smanjiti učestalost i ozbiljnost egzacerbacija, minimizirati hospitalizacije i konačno poboljšati dugoročnu prognozu za bolesnike s KOPB-om. Personaliziranim pristupom također će se smanjiti potencijalno štetni učinci prekomjerne terapije. Važno je naglasiti kako se sami koncept fenotipova akutnih egzacerbacija KOPB-a još uvijek razvija, a specifične podskupine ili klasifikacije još nisu jasno definirane i potrebna su daljnja istraživanja kako bi se poboljšali sustavi klasifikacije i identificirale dodatne fenotipske značajke koje mogu utjecati na ishod egzacerbacije. Istraživanja zahtijevaju longitudinalne studije koje prikupljaju podatke kroz duži vremenski period tijekom kojeg može doći do smanjenja broja ispitanika što posljedično utječe na valjanost i pouzdanost rezultata (29). U ovom radu će fenotipovi biti svrstani u četiri grupe ovisno o etiologiji, upalnom profilu, komorbiditetima i učestalosti egzacerbacija.

5.1. Prema etiologiji

Akutne egzacerbacije KOPB-a prema etiologiji dijelimo na infektivne, neinfektivne i AEKOPB uzrokovane unutarnjim čimbenicima (30). Procjenjuje se da je oko 70% egzacerbacija posljedica respiratorne infekcije, uključujući bakterije, atipične organizme i respiratorne viruse, a 10% je uzrokovano okolišem zagađenjem, ovisno o godišnjem dobu i geografskom položaju. Uzrok trećine egzacerbacija se ne može sa sigurnošću identificirati (31).

Tablica 1. Etiologija akutnih egzacerbacija KOPB-a

Prema: Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 29, European Respiratory Journal. 2007. p. 1224–38. (32)

uzročni mehanizam	učestali	manje učestali
bakterije	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
virusi	Rhinovirusi Virus influenzae Respiratorni sincicijski virus Korona virusi	Adenovirusi Virus parainfluenzae
atipični organizmi		<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
neinfektivni	onečišćenje zraka (dušikov dioksid, čestice (PM10), sumporov dioksid ozon) promjene temperature	kongestivno srčano zatajenje plućna embolija
unutarnji čimbenici		imunološka disregulacija

5.1.1. Infektivni uzroci

Respiratorne infekcije dobro su poznate kao okidači akutnih egzacerbacija KOPB-a, a dovode do začaranog kruga infekcije, upale i progresivnog oštećenja dišnog puta.

Procjenjuje se da je bakterijska infekcija uzrok oko 50% egzacerbacija, a u 20% slučajeva javlja se zajedno s virusnom infekcijom (33). Istraživanja su potvrdila postojanje potencijalno patogenih bakterija u otprilike 30% kultura sputuma i u 50% kultura bronhalnog sekreta. U teškim egzacerbacijama koji zahtijevaju ventilacijsku potporu, taj je broj čak i veći, preko 70% (34). Najčešće izolirane bakterije su *H. influenzae*, *M. catarrhalis* i *S. pneumoniae*. Kod pacijenta s teškim stupnjem KOPB-a još se učestalo nalaze *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterobacteriaceae*. Atipične bakterije *Chlamydia pn.*, *Mycoplasma pn.* i *Legionella sp.* rijetko su uzročnici egzacerbacija (35).

Prevalencija virusnih infekcija u akutnim egzacerbacijama procjenjuje se na oko 37%. Najčešće izolirani virusi su rinovirusi, a zatim koronavirus, respiratorni sincicijski virus, influenza, parainfluenca i adenovirusi. Dominacija rinovirusa rezultat je brojnih genotipova, dok su RSV i influenza česti zbog godišnjih epidemija u zajednici. Općenito su egzacerbacije češće u zimskim mjesecima kada respiratorne virusne infekcije prevladavaju u zajednici (36). Smatra se da većina infektivnih AEKOPB započinje virusnom infekcijom na koju se naknadno nadoveže bakterijska infekcija. Virusna infekcija epitelnih stanica dišnih putova potiče upalni proces koji oštećuje epitel što omogućava lakšu bakterijsku invaziju. Osim toga, mnogi bolesnici s umjerenim i teškim KOPB-om su kronično zaraženi višestrukim patogenim bakterijama što znatno pridonosi mogućnosti razvoja akutne bakterijske infekcije nakon virusne (37). Koinfekcija virusom i bakterijom pojačava težinu egzacerbacije i povezana je s većim stupnjem oštećenja plućne funkcije i duljom hospitalizacijom (38).

Postoje razlike u kliničkoj manifestaciji, liječenju i prognozi između bakterijskih infekcija i virusnih infekcija. Bol u grlu, kašalj, dispneja i zimica češći su kod virusnih infekcija nego kod bakterijskih infekcija. Virusne egzacerbacije povezane su s višim razinama IL-6, nižim razinama CRP-a, i duljim trajanjem boravka u bolnici, prosječno 9 dana (39,40). Što se tiče antivirusnog liječenja, trenutne terapije za egzacerbacije izazvane virusom nisu vrlo učinkovite. Smjernice o liječenju infekcija donjeg respiratornog trakta koje je 2011. godine objavilo Europsko respiratorno društvo istaknule su da se pacijentima s AEKOPB obično ne preporučuje empirijsko antivirusno liječenje. Međutim, tijekom sezone gripe, pacijenti s

tipičnim simptomima gripe (kao što su vrućica, bolovi u mišićima, slabost mišića i simptomi respiratorne infekcije), ako se jave unutar 48 sati od pojave prvih simptoma, trebali bi primiti antivirusno liječenje oseltamivirom što je prije moguće (41). Oseltamivir spada u skupinu inhibitora neuraminidaze te je dokazano da u sezonskoj i pandemijskoj influenci skraćuju trajanje bolesti i ublažuju simptome te smanjuju broj i težinu komplikacija, potrošnju antibiotika i potrebu hospitalizacije bolesnika (42). Od antivirusne terapije treba spomenuti i primjenu i Paxlovida (nirmatrelvir, ritonavir) antivirusnog lijeka indiciranog u slučaju COVID 19 infekcije, indiciranog za primjenu prvih 5 dana od infekcije kod osoba starijih od 65 godina, sa komorbiditetima te kod imunokompromitiranih (43).

Kod bakterijskih egzacerbacija tipično je povišenje tjelesne temperature i purulentan sputum. GOLD smjernice ne preporučuju rutinsko uzimanje sputuma za bakteriološku analizu jer su lažno negativni rezultati vrlo česti. Kulture sputuma ili drugih materijala iz pluća preporuča se raditi samo bolesnicima s čestim egzacerbacijama, teškom bronhopneumonijom i/ili egzacerbacijama koje zahtijevaju mehaničku ventilaciju (1). Međutim, prema purulentnosti sputuma moguće je donijeti odluku o antibiotskoj terapiji. Najveća povezanost između boje iskašljaja i prisutnosti bakterija utvrđena je kod zelenog i žutog sputuma. Edukacija pacijenta o važnosti promjene boje sputuma tijekom akutne egzacerbacije omogućiti će pravovremenu antimikrobnu terapiju te samim time će se skratiti trajanje egzacerbacije i poboljšati dugoročni ishodi. Osim toga, izbjegavanje uporabe antimikrobnih lijekova za liječenje egzacerbacija kada je sputum bijele boje ili proziran, smanjit će prekomjerno propisivanje antibiotika i usporiti razvoj bakterijske rezistencije (44,45). Antibiotska terapija AEKOPB najčešće je empirijska, a temelji se na poznavanju najčešćih uzročnika i njihovoj rezistenciji na standardne antibiotike. Za liječenje blage i umjerene egzacerbacije preporučuju se peroralni beta-laktami (amoksicilin s klavulonskom kiselinom, cefuroksim), makrolidi (azitromicin, klaritromcin) ili tetraciklini (doksiciklin). Za liječenje teže egzacerbacije, ili ako je nedavno provedeno liječenje spomenutim antibioticima, preporučuju se fluorokinoloni (moksifloksacin, levofloksacin). U slučaju infekcije s *P. aeruginosa* terapija se provodi s dva antipseudomonasna antibiotika kao što su fluorokinoloni i karbapenemi (46). U laboratorijskom nalazu krvi karakteristična je neutrofilija, povišen CRP i PCT. CRP je jedan od najvažnijih biomarkera bakterijske infekcije. Granična vrijednost od 19,65 mg/L ima osjetljivost od 78% i specifičnost od 84% za prepoznavanje bakterijskog podrijetla egzacerbacija KOPB-a (47). Razina PCT-a od 0,5 ng/mL neovisno je povezana s izolacijom bakterija u teškoj akutnoj egzacerbaciji. Cilj daljnjih istraživanja je utvrditi granične

vrijednost prokalcitonina prema kojima će se određivati antibiotska terapija kako bi se također smanjilo neodgovarajuće propisivanje antibiotika i usporio razvoj rezistencije (48).

5.1.2. Neinfektivni uzroci

Akutne egzacerbacije KOPB-a koje su neinfektivne etiologije mogu biti uzrokovane onečišćenjem zraka, promjenom temperature, srčanim zatajenjem, plućnom embolijom, depresijom i mnogim drugim čimbenicima.

Epidemiološka istraživanja utvrdila su povećanje akutnih egzacerbacija KOPB-a tijekom razdoblja povećanog onečišćenja zraka. Povećanje koncentracije lebdećih čestica, molekula sumporovog dioksida, ozona i dušikovog dioksida povezano je s povećanjem respiratornih simptoma, prijema zbog egzacerbacija i smrtnosti povezane s KOPB-om (49). Čestice veličine do 10 µm (PM10) i plinovi poput dušikovog dioksida i ozona mogu proizvesti štetne učinke na dišne puteve u vidu povećane reaktivnosti bronha, oksidativnog stresa, inducirano oštećenja DNA i smanjenja cilijarne aktivnosti dišnih putova (50). Izloženost onečišćenom zraku može izazvati novu ili pojačati već postojeću upalu dišnih putova i povećati osjetljivost na infekcije te na taj način potencijalno uzrokovati egzacerbaciju infektivne etiologije. Istraživanja su potvrdila da su povišene koncentracije štetnih plinova i čestica u zraku povezane s produljenim egzacerbacijama virusne etiologije. To nam govori o sinergističkom učinku onečišćenja zraka i virusne infekcije u razvoju egzacerbacije (51).

Ekstremne temperature, hladnoća i vrućina, također su povezane s povećanim rizikom za razvoj akutne egzacerbacije KOPB-a. Padom temperature pada i razina vlažnosti zraka. Razina vlažnosti ispod 10% može isušiti sluznicu, a suhi zrak može iritirati dišne putove. Niska vlažnost također otežava membranama proizvodnju sluzi koja im je potrebna za eliminaciju virusa i bakterija. Kao rezultat toga, rizik od respiratornih infekcija raste u hladnim i suhim uvjetima. Visoke temperature povezane su povećanom koncentracijom ozona i smoga što također može pridonijeti razvoju egzacerbacije (52).

Bolesnici s KOPB-om i novo dijagnosticiranom srčanom insuficijencijom imaju značajno veći rizik od umjerenih i teških egzacerbacija u usporedbi s bolesnicima s KOPB-om bez dokazane srčane insuficijenciju (53). Srčano zatajenje može potaknuti razvoj akutne egzacerbacije KOPB-a putem više povezanih mehanizama. Zatajenje srca dovodi do poremećene pumpne funkcije srca, što rezultira nakupljanjem tekućine u plućima i drugim tjelesnim tkivima. Nakupljanje tekućine može uzrokovati plućnu kongestiju, što dovodi do pogoršanja respiratornih simptoma i povećane osjetljivosti na respiratorne infekcije, što može izazvati egzacerbacije KOPB-a. Osim toga, nesposobnost srca da učinkovito pumpa krv može

rezultirati povećanim tlakom u plućnoj cirkulaciji. Povišeni plućni tlak može dovesti do plućne hipertenzije, koja može pogoršati postojeće oštećenje pluća kod osoba s KOPB-om i povećavajući rizik od egzacerbacija. Zatajenje srca i KOPB dijele zajedničke čimbenike rizika, uključujući pušenje, stariju dob i komorbiditete kao što su hipertenzija i pretilost. Prisutnost ovih zajedničkih čimbenika rizika može doprinijeti razvoju i progresiji oba stanja i povećati vjerojatnost egzacerbacija (54).

Budući da plućna embolija (PE) i egzacerbacija KOPB-a imaju slične manifestacije i simptome, PE se može lako predvidjeti u bolesnika s KOPB-om. Smrtnost i kašnjenje u postavljanju dijagnoze PE veće su u bolesnika s KOPB-om (55). Nedavna meta-analiza utvrdila je prevalenciju plućne embolije od 20 % u egzacerbacijama KOPB-a nepoznatog uzroka (56). Plućna embolija može dovesti do egzacerbacije KOPB-a zbog poremećene izmjene plinova, hemodinamske nestabilnosti, povećane upale i zajedničkih čimbenika rizika. Pravodobno prepoznavanje i liječenje plućne embolije u osoba s KOPB-om ključni su za smanjenje utjecaja na respiratornu funkciju i sprječavanje daljnjih egzacerbacija.

5.1.3. Unutarnji čimbenici

Unutrašnji čimbenik koji može biti uzrok akutne egzacerbacije KOPB-a je promjena u imunološkom sustavu bolesnika. Kronična upala važno je obilježje KOPB-a. Na dugotrajnu izloženost inhalacijskim iritansima, kao što su cigaretni dim ili zagađivači zraka, strukturne i upalne plućne stanice odgovaraju otpuštanjem proinflammatoryh medijatora koji regrutiraju dodatne upalne stanice, koje zajedno doprinose nastanku kronične upale. Kronična upala pridonosi plućnom oštećenju, ugrožava urođene i stečene imunološke odgovore, olakšava ponavljanje respiratornih infekcija i akutnih egzacerbacija bolesti. Kao odgovor na kroničnu upalu, imunološki sustav domaćina inducira imunosupresivne mreže u nastojanju da se smanji upala i minimizira uništavanje tkiva (57). Osim kronične upale, karakteristika imunološkog sustava pacijenta s KOPB-om je smanjena sposobnost eliminacije patogena djelovanjem neutrofila i makrofaga, što dovodi do dugotrajnih infekcija, povećane kolonizacije dišnih puteva bakterijama i većeg rizika od egzacerbacija izazvanih respiratornim infekcijama (58). Kronična upala i prekomjerna proizvodnja matriksnih metaloproteinaza (MMP) dovode do razaranja plućnog tkiva i remodeliranja dišnih putova što dodatno pogoršava funkciju pluća i povećava rizik od egzacerbacija (59). Razumijevanje uloge imunološke disregulacije u razvoju akutnih egzacerbacija KOPB-a ključno je za razvoj ciljanih terapija koje bi bile usmjerene na specifične posrednike koji su uključeni u imunološki odgovor. Cilj usmjerene imunološke terapije je modulacija upalnog odgovora, bolje uklanjanje patogena i smanjenje učestalosti i težine egzacerbacija. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se u potpunosti razjasnili mehanizmi koji leže u pozadini imunološke disregulacije kako bi se razvile učinkovitije terapijske intervencije (57).

5.2. Prema upalnim stanicama

Akutne egzacerbacije KOPB mogu se fenotipski podijeliti i prema vrsti upalnih stanica koje prevladavaju u upalnom procesu za vrijeme akutne egzacerbacije. Ti su upalni fenotipovi klinički relevantni zbog mogućih razlika u odgovoru na terapijske intervencije. Razlikujemo eozinofilni, neutrofilni i miješani granulocitni fenotip, a određujemo ih prema nalazu krvi ili analizom sputuma.

Eozinofilija je najčešće povezana s virusnom infekcijom. Broj eozinofila u krvi može se koristiti kao pokazatelj težine egzacerbacija jer razina eozinofila, bilo u krvi ili u sputumu, značajno korelirala sa stupnjem egzacerbacije. Eozinofilija u sputumu također može predvidjeti rizik od hospitalizacije. Bolesnici s eozinofilnim fenotipom, osobito u kombinaciji s astmom, imaju bolji odgovor na kortikosteroide od ostalih fenotipova (60). Razina FeNO korelira s brojem eozinofila, a pacijenti s visokim razinama FeNO imaju dobar odgovor na kortikosteroide i veće poboljšanje FEV1 (61). Nesporna je činjenica je da liječenje kombinacijama koje uključuju inhalacijski kortikosteroid povezano s povećanim rizikom za razvoj pneumonije, stoga procjenjivanje potrebe za kortikosteroidima prema razini eozinofila pomaže u sprječavanju komplikacija. Broj eozinofila u nalazu krvi tijekom stabilne faze bolesti može se koristiti za procjenu potrebe za inhalacijskim kortikosteroidima u terapiji pacijenata koji imaju povećan rizik za razvoj egzacerbacije. Ako je broj eozinofila ≥ 300 stanica/ μL preporuča se tim pacijentima u terapiju uvesti inhalacijski kortikosteroid radi prevencije egzacerbacije (62).

Neutrofilija je najčešće povezana s bakterijskom infekcijom. Rezultati istraživanja su pokazala da su bolesnici s mješovitim granulocitnim ili neutrofilnim fenotipom imali više upalnih stanica u sputumu, veće koncentracije serumskih upalnih parametara, težu kliničku sliku i lošiji odgovor na standardnu terapiju (63). Također je utvrđeno da bolesnici s višim brojem neutrofila u krvi imaju manju raznolikost mikrobiote, što pridonosi razvoju težeg oblika KOPB-a i češćih egzacerbacija (64). Za razliku od broja eozinofila u krvi, za sada još nema dokaza na koji bi način broj neutrofila mogao pomoći u usmjeravanju terapije u akutnim egzacerbacijama KOPB-a.

5.3. Prema komorbiditetima

Akutne egzacerbacije KOPB-a često su popraćene komorbiditetima, koji uključuju ne samo plućne već i izvanplućne bolesti, a njihova prisutnost povećava ukupni teret i složenost bolesti. Komorbiditeti tijekom prijema u bolnicu zbog akutne egzacerbacije povezani su s produženom duljinom boravka, mortalitetom i lošim ishodom (65). Komorbiditeti koji su pokazali najjaču povezanost s egzacerbacijama su zatajenje srca, bronhiektazije, depresija i rak pluća. Nasuprot tome, dijabetes je bio povezan s manjim rizikom od čestih egzacerbacija (66). Iako je povezanost između komorbiditeta i rizika za razvoj egzacerbacije neupitna, trenutno u kliničkoj praksi ne postoji adekvatan test za procjenu tog rizika. Uključivanjem komorbiditeta u procjenu rizika, zdravstveni djelatnici mogu identificirati pojedince s većim rizikom i provesti ciljane intervencije za smanjenje egzacerbacija. Ovaj personalizirani pristup poboljšava zdravstvene ishode pacijenata, optimizira resurse zdravstvene skrbi i osnažuje pacijente da aktivno sudjeluju u vlastitoj skrbi (66,67).

5.3.1. Plućni komorbiditeti

Što se tiče plućnih komorbiditeta, kod bolesnika s KOPB najčešće se susrećemo sa astmom, bronhiektazijama te karcinomom pluća. Bolesnici koji imaju karakteristike koje se pripisuju i KOPB-u i astmi nazivaju se miješani fenotipovi i svrstavaju se u sindrom preklapanja astme i KOPB-a (ACO, Asthma and COPD Overlap). Istraživanja su pokazala da između 20% i 40% pacijenata s KOPB-om mogu biti nositelji mješovitog fenotipa. Egzacerbacije ovog fenotipa mogu biti povezane s alergijskim okidačima, kao što je izloženost određenim alergenima ili iritansima. Kao odraz astme u kliničkoj slici može biti prisutno zviždanje, otežano disanje i stezanje u prsima. Bolesnici s poviješću astme imaju veću vjerojatnost da će u egzacerbaciji imati dobar odgovor na kortikosteroide (68).

Bronhiektazije su trajna proširenja i oštećenja srednjih i manjih bronha nastala uslijed kronične infekcije i upale. Zbog povećane uporabe CT-a u obadi pacijenata s KOPB-om, povećava se i broj dijagnosticiranih bronhiektazija koje su prije često bile neidentificirane. Prema nekim istraživanjima procjenjuje da 50 % bolesnika s umjerenim do teškim KOPB-om ima koegzistirajuće bronhiektazije. Za bolesnike koji uz KOPB imaju i dijagnozu bronhiektazija karakteristične su češće i dulje egzacerbacije uzrokovane složenim patogenima

koji obično zahtijevaju antibiotike širokog spektra. Klinička slika je teža, oporavak sporiji, a razdoblje do sljedeće egzacerbacije kraće (69). Glavni razlog za sve češće i teške egzacerbacije je prisutnost bakterija u donjim dišnim putovima koje narušavaju obrambene mehanizme domaćina, što rezultira poremećajem integriteta epitelnih stanica i upalom, poremećenim mukocilijarnim klirensom i daljnjim oštećenjem strukture dišnih putova. Osim toga, nepotpuno rješavanje bakterijske infekcije ili bakterijske kolonizacije smatra se rizikom za recidiv; odgovarajuće antibiotsko liječenje bakterijske infekcije u egzacerbaciji KOPB-a trebalo bi biti važno za prevenciju relapsa i odgodu naknadnih egzacerbacija (70).

Rak pluća često se viđa kod osoba s KOPB-om i glavni je uzrok smrti. Izrazito niska stopa petogodišnjeg preživljenja je posljedica dijagnosticiranja karcinoma tek u uznapredovanoj fazi bolesti kada su mogućnosti liječenja ograničene. Prvi simptomi bolesti javljaju se tek u uznapredovanoj fazi bolesti zbog čega je otežano rano otkrivanje i radikalno liječenje. Kako bi se poboljšalo preživljenje i smanjila ukupna smrtnost, u Hrvatskoj je 2020. godine uveden Nacionalni program za probir i rano otkrivanje raka pluća, a temelji se na snimanju pluća kompjuteriziranom tomografijom niske doze zračenja (LDCT). Usklađen je i sačinjen prema smjernicama za provedbu programa probira za rak pluća u Europskoj uniji koje je u studenom 2017. izdala skupina renomiranih europskih stručnjaka. U program su uključene sve osobe između 50 i 75 godina, koje su aktivni pušači ili su prestali pušiti unatrag 15 godina uz pušački staž od minimalno 30 godina (30 pack/years). Ovakav pristup ranom otkrivanju raka pluća se polako uvodi u svim zemljama Europe i svijeta. Prisutnost raka pluća u osoba oboljelih od KOPB-a dodatno ugrožava funkciju pluća, smanjujući sposobnost dišnog sustava da se nosi s okidačima egzacerbacije kao što su infekcije ili okolišni čimbenici. Ova povećana ranjivost može dovesti do češćih i težih egzacerbacija. Osim toga, samo liječenje raka, poput operacije, terapije zračenjem ili kemoterapije, može pogoršati simptome KOPB-a i izazvati egzacerbacije. Slično tome, neki lijekovi za KOPB, poput kortikosteroida, mogu utjecati na liječenje raka. Ravnoteža u liječenju obaju stanja ključna je za optimiziranje ishoda i smanjenje egzacerbacija (71).

5.3.2. Izvanplućni komorbiditeti

KOPB se više ne može smatrati bolešću koja zahvaća samo pluća. Sve više dokaza podupire prisutnost sistemske upalne komponente, za koju se smatra da predstavlja vezu između KOPB-a i drugih izvanplućnih komorbiditeta. To uključuje kardiovaskularne poremećaje, disfunkciju skeletnih mišića, dijabetes, osteoporozu, anksioznost i depresiju (72).

KOPB i srčani komorbiditeti često su povezani jer dijele zajedničke čimbenike rizika, patofiziološke procese, kliničke znakove i simptome. Kardiovaskularne bolesti smatraju se važnim prediktorom smrtnosti u bolnici zbog akutne egzacerbacije. Kardiovaskularni čimbenici rizika i srčani komorbiditeti koji koreliraju s bolničkom smrtnošću uključuju dob, muški spol, cerebrovaskularnu bolest, ishemijsku bolest srca, fibrilaciju atriya i srčano zatajenje. Kardiovaskularne značajke pri prijemu u bolnicu koje pogoršavaju prognozu su hipotenzija, tahikardija, aritmija, plućni edem i bilateralni edem stopala (73). Prepoznavanje i pravilno liječenje srčanog komorbiditeta vrlo je važna mjera u liječenju KOPB-a i prevenciji egzacerbacija. Zbog patofizioloških i upalnih interakcija između KOPB-a i kardiovaskularnih bolesti, prisutnost srčanih komorbiditeta treba aktivno tražiti kod svih bolesnika s KOPB-om, kako u stabilnom stanju tako i u kontekstu egzacerbacija (74).

Depresija je poznata komplikacija mnogih kroničnih bolesti, uključujući KOPB. Istraživanja su pokazala da prevalencija depresije raste s povećanjem ozbiljnosti bolesti, od 19,6% kod blage i umjerene bolesti do 25% kod teške bolesti (75). Osim toga, osobe koje imaju česte egzacerbacije bolesti sklonije su razvoju depresije, a i sama depresija može biti okidač za razvoj egzacerbacije. Depresija utječe na to kako se pacijenti pridržavaju i reagiraju na terapiju KOPB-a. Zanemarivanje terapije povećava rizik od razvoja egzacerbacije i brže progresije bolesti. Prilikom egzacerbacija, pacijenti s depresijom se često kasnije javljaju liječniku što povećava rizik za hospitalizacijom. Prepoznavanje i liječenje depresije nužno je za poboljšanje kontrole KOPB-a i kvalitete života bolesnika (76).

5.4. Prema učestalosti egzacerbacija

Prema učestalosti egzacerbacija izdvaja se fenotip „čestog egzacerbatora“, a odnosi se na pacijente koji imaju dvije ili više egzacerbacije godišnje. Broj egzacerbacija raste napredovanjem bolesti; udio pacijenata koji su definirani kao česti egzacerbatori u stadiju GOLD 2 je oko 22%, a u stadiju GOLD 4 oko 47% (77). Česte egzacerbacije su posljedica povećane upale dišnih putova i sustavne upalu, promjene u bakterijskoj kolonizaciji donjih dišnih putova i povećane osjetljivost na virusnu infekciju. Razvoju čestih egzacerbacija također pridonosi i prisutnost mnogobrojnih komorbiditeta u osoba oboljelih od KOPB-a (78). Učestali egzacerbatori imaju veće opterećenje simptomima što uzrokuje ubrzan pad plućne funkcije i više stope mortaliteta. Svaka egzacerbacija dodatno povećava rizik za razvoj nove, a oporavak u ovakvih pacijenata je duži i kompliciraniji. Kvaliteta života im je znatno smanjena što povećava rizik za razvoj depresije (79).

Budući da se klasifikacija ovog fenotipa temelji na kliničkim zapisima i/ili sjećanju bolesnika, važno je prilikom uzimanja anamneze pitati o povijesti egzacerbacija kako bi se identificirali česti egzacerbatori i prilagodila strategija liječenje prema njihovim potrebama. Savjetuje se da bolesnici s čestim egzacerbacijama koriste inhalacijske kortikosteroide u kombinaciji s bronhodilatatorima, čime se značajno smanjuje broj egzacerbacija i poboljšava kvaliteta života (80). Pokazalo se da oralni acetilcistein dodan optimiziranom režimu inhalacijskih lijekova također smanjuje učestalost egzacerbacija KOPB-a (81). Roflumilast, protuupalni inhibitor PDE-4 (fosfodiesteraze-4), pokazao se najkorisnijim u prevenciji egzacerbacija u podskupini pacijenata starijih od 40 godina s teškim do vrlo teškim KOPB-om, poviješću kroničnog bronhitisa i čestim egzacerbacijama. Iako je podnošljivost lijeka bila problem zbog manjih nuspojava, pokazao je učinkovitost u poboljšanju početne funkcije pluća, smanjenju teških egzacerbacija i hospitalizacija (82).

Primjenom preventivnih strategija prilagođenih fenotipu čestih egzacerbatora kao što su pažljivo praćenje, redovite kontrole, cijepljenje, plućna rehabilitacija i potpora pri prestanku pušenja, zdravstveni djelatnici mogu potencijalno smanjiti broj egzacerbacija i njihov štetni učinaka na tijek bolesti.

6. Liječenje

Ciljevi liječenja egzacerbacija KOPB-a su smanjenje negativnog učinka trenutne egzacerbacije na pacijentovo stanje i sprječavanje nastanka novih egzacerbacija. Ovisno o težini egzacerbacije i težini osnovne bolesti, egzacerbacija se može liječiti u izvanbolničkim ili bolničkim uvjetima.

Više od 80% egzacerbacija liječi se ambulantno, a ono podrazumijeva primjenu kratkodjelujućih inhalacijskih bronhodilatatora i uključivanje oralnih glukokortikoida u terapiju (1). Inhalacijski kratkodjelujući beta2 adrenergički agonisti (Short Acting Beta Agonists – SABA) kao npr. salbutamol i kratkodjelujući muskarinski antagonisti (Short-acting muscarinic antagonist - SAMA) kao npr. ipratropium, ključni su u liječenju AEKOPB zbog brzog početka djelovanja i učinkovite bronhodilatacije. Primjenjuju se putem raspršivača fiksne doze, ponekad uz dodatak komorice, ili putem inhalatora (83). Uz bronhodilatatore, preporučuje se oralni glukokortikoid prednizolon tijekom pet dana. Oralna sistemska glukokortikoidna terapija skraćuje vrijeme oporavka, poboljšava oksigenaciju i FEV1 te smanjuje rizik od ranog recidiva i neuspjeha liječenja (84). Također, oralna primjena prednizolona jednako je učinkovita kao i intravenska primjena (85). Kod ambulantnog liječenja egzacerbacija nema točno definiranih pravila o uvođenju antibiotika u terapiju. Preporuka je da se antibiotik daje pacijentima koji imaju tri glavna simptoma: povećanje dispneje, volumena sputuma i purulentnosti sputuma; ili imaju dva glavna simptoma, a povećana purulencija je jedan od ta dva; ili zahtijevaju ventilaciju (86).

Manji broj egzacerbacija se liječi u bolničkim uvjetima, a moguće indikacije za hospitalizaciju prema GOLD kriterijima su neadekvatan odgovor na ambulantno liječenje, značajno povećanje intenziteta simptoma, teški stupanj KOPB-a ($FEV1 \leq 50\%$), pojava novih znakova (cijanoza ili periferni edem), akutna acidoza, starija doba, neadekvatna kućna skrb i njega, povijest čestih egzacerbacija i prisutnost komorbiditeta (pneumonija, srčane aritmije, srčano zatajenje, šećerna bolest) (1). Ciljevi bolničkog liječenja su ublažavanje bronhopneumonije, liječenje infekcije, poboljšanje oksigenacije, liječenje komorbiditeta te hidracija i prehrana. Za liječenje hipoksemije potrebno je osigurati suplementarni kisik putem nosnih kanila ili maske. Primjena dodatnog kisika trebala bi ciljati saturaciju od 88 do 92 % kako bi se smanjio rizik od razvoja hiperkapnije. Visoke doze kisika mogu pacijentima s KOPB-om smanjiti hipoksični nagon za disanjem i povećati neusklađenost ventilacije i perfuzije. To uzrokuje zadržavanje ugljikovog dioksida i respiracijsku acidozu koja može biti

smrtonosna (87). U slučaju globalne respiracijske insuficijencije, odnosno hiperkapnije, liječenje treba započeti s niskim koncentracijama kisika (24-28%) te postupno povećavati na temelju ponovljene analize plinova u krvi s ciljem korekcije hipoksemije na $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$ bez smanjenja arterijskog pH ispod 7,26 (88) Ako se ne uspije doseći i održati adekvatna saturacija, pacijentu treba osigurati neinvazivnu ventilacijsku potporu, a u krajnjem slučaju invazivnu. GOLD smjernice preporučuju pokretanje ventilacijske potpore kod respiratorne acidoze (arterijski $\text{pH} \leq 7,35$ i/ili $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mm Hg}$) ili kod izražene dispneje sa znakovima zamora dišne muskulature ili pojačanog rada disanja (1). Neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom je alternativa potpunoj mehaničkoj ventilaciji. Neinvazivna ventilacija smanjuje potrebu za intubacijom, skraćuje dužinu bolničkog liječenja i smanjuje mortalitet bolesnika s teškom egzacerbacijom (89). Ako se stanje bolesnika unutar dva sata od početka neinvazivne terapije ne popravi ili se pogorša, treba razmotriti opciju invazivne mehaničke ventilacije (90).

7. Prognoza

Prognoza za bolesnike nakon egzacerbacije KOPB-a može varirati ovisno o težini egzacerbacije, trenutnoj plućnoj funkciji, prisutnosti komorbiditeta i cjelokupnom zdravstvenom stanju pacijenta. Čimbenici koji su neovisno povezani s lošim ishodom uključuju stariju dob, niži BMI, prethodne hospitalizacije zbog egzacerbacija KOPB-a i potreba za trajnom oksigenoterapijom pri otpustu. Svaka egzacerbacija povećava rizik od razvoja nove egzacerbacije, a bolesnici s čestim egzacerbacijama imaju lošiju prognozu (91). Općenito, egzacerbacije KOPB-a povezane su s povećanim rizikom morbiditeta i mortaliteta (92). Procjenjuje se da je stopa mortaliteta tijekom hospitalizacije zbog akutne egzacerbacije oko 3% do 9% (93). U zasebnoj studiji pacijenata kojima je bila potrebna neinvazivna ventilacija, smrtnost u bolnici bila je 11 % (94). Teška egzacerbacija KOPB-a koja zahtijeva hospitalizaciju ne samo da rezultira većim rizikom smrtnosti tijekom hospitalizacije, već i u vremenskom razdoblju nakon otpusta iz bolnice i značajno doprinosi ukupnoj smrtnosti od KOPB-a. Istraživanja su potvrdila povećan rizik za razvoj infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta unutar 4 tjedna od egzacerbacije (95). Petogodišnja stopa smrtnosti nakon hospitalizacije zbog egzacerbacije iznosi oko 50%, stoga je nužno poduzeti sve moguće mjere kako bi se smanjio broj egzacerbacija i poboljšali dugoročni ishodi (96). Nakon što se egzacerbacija pravilno zbrine, potrebno je pripremiti odgovarajući plan otpusta koji će ovisiti o njezinoj težini. Ispravan plan otpusta smanjit će opterećenje simptomima, pridonijeti bržem oporavku, povećati kvalitetu života pacijenta i spriječiti ili odgoditi egzacerbacije u budućnosti (97). Preporuča se rana kontrola, u roku od mjesec dana nakon otpusta, jer je povezana s manjim brojem ponovne hospitalizacije nakon egzacerbacije. Pacijenti koji ne obave tu kontrolu imaju povećanu smrtnost u 90-dnevnom periodu od hospitalizacije. To može biti odraz pacijentove suradljivosti, ograničenog pristupa medicinskoj skrbi, loše socijalne podrške i/ili prisutnosti teže bolesti. Ipak, rana kontrola dopušta pažljiv pregled otpusne terapije i mogućnost unošenja potrebnih promjena u terapiju (1,98). Preporučuje se dodatna kontrola nakon tri mjeseca kako bi se osigurao povratak u stabilno kliničko stanje i omogućio pregled bolesnikovih simptoma, utvrdila plućna funkcija spirometrijom i procijenila prognoza bolesti korištenjem višestrukog bodovnog sustava kao što je BODE. BODE indeks višedimenzionalni je alat koji ocjenjuje težinu bolesti uzimajući u obzir indeks tjelesne mase, opstrukciju protoka zraka, dispneju i sposobnost vježbanja. Indeks pomaže u predviđanju rizika od smrtnosti, usmjeravanju odluka o liječenju i praćenju napredovanja bolesti tijekom vremena (99).

8. Prevencija

Ključan cilj liječenja KOPB-a je prevenirati nastanak akutnih egzacerbacija bolesti jer one znatno utječu na tijek bolesti. Najvažnija preventivna mjera je prestanak pušenja jer ono značajno usporava napredovanje bolesti i smanjuje rizik od egzacerbacija. Uloga liječnika je dokumentirati status pušenja svih pacijenata i pružiti pojedincima koji puše jasne savjete o prestanku pušenja, ponuditi im i povezati ih s opcijama farmakološkog i bihevioralnog liječenja te osigurati praćenje tijekom budućih posjeta (100). Osim prestanka pušenja, izrazito je važno da pacijent uzima redovito i pravilno propisanu terapiju kako bi se postigla dobra kontrola bolesti. Potrebno je obavljati redovite kontrolne preglede radi procjene kontrole bolesti, prilagodbe terapije prema potrebi i praćenja plućne funkcije. Takav pristup omogućit će nam rano prepoznavanje rizika od egzacerbacije i provođenje preventivnih mjera. Cijepljenje ima važnu ulogu u sprječavanju respiratornih infekcija koje mogu izazvati egzacerbacije KOPB-a, stoga se preporuča godišnje cijepljenje protiv gripe i SARS-CoV-2 te cijepljenje protiv pneumokoka prema protokolu (101). S obzirom da je broj egzacerbacija veći u zimskim mjesecima zbog čestih respiratornih infekcija, pacijenti koji su pod povećanim rizikom od egzacerbacije trebali bi kroz zimski period provoditi mjere zaštite kao što su nošenje maski, izbjegavanje društvenih kontakata i redovito pranje ruku. Istraživanja su potvrdila pad u broju bolničkih prijema zbog egzacerbacije KOPB-a u vrijeme epidemije COVID-19 kada su se takve mjere provodile (102). Pacijentu treba preporučiti program plućne rehabilitacije koji može poboljšati sposobnost vježbanja, pojačati snagu respiratornih mišića i pomoći pojedincima da bolje upravljaju svojim simptomima i smanje rizik od egzacerbacija (103). Izlaganje iritansima i zagađivačima iz okoliša, kao što su pasivno pušenje, radna prašina ili kemikalije, bitno je svesti na minimum osiguravanjem odgovarajuće ventilacije, korištenjem zračnih filtara i poduzimanjem mjera opreza (101). Važno je da pacijenti blisko surađuju sa svojim zdravstvenim timom kako bi razvili individualizirani plan prevencije temeljen na njihovim specifičnim potrebama i okolnostima. Provođenjem ovih preventivnih mjera može se smanjiti učestalost i težina egzacerbacija KOPB-a, što dovodi do bolje kontrole bolesti i poboljšanja kvalitete života.

9. Zaključak

Egzacerbacije KOPB-a predstavljaju ključne događaje u tijeku bolesti koji značajno utječu na zdravlje i kvalitetu života oboljelih od KOPB-a. Pravodobno prepoznavanje, dijagnoza i odgovarajuće liječenje egzacerbacija KOPB-a ključni su za smanjenje negativnih učinaka i optimiziranje ishoda za pacijente. Fenotipiziranje egzacerbacija KOPB-a od iznimne je važnosti za razumijevanje složenosti i heterogenosti kliničke prezentacije. Identificiranjem različitih fenotipova, zdravstveni radnici mogu bolje prilagoditi strategije liječenja kako bi odgovorili na specifične potrebe svakog pacijenta. Ono pomaže u prepoznavanju visokorizičnih pacijenata, predviđanju učestalosti i težine egzacerbacija te provođenju preventivnih mjera. U konačnici, sveobuhvatna fenotipska karakterizacija egzacerbacija KOPB-a ima potencijal revolucionirati kliničku praksu i poboljšati skrb za pacijente, a nastavak istraživanja u ovom području otvorit će put personaliziranim i učinkovitijim strategijama liječenja egzacerbacija KOPB-a.

10. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Andrei Vukić Dugac na povjerenju, uloženom vremenu i stručnoj pomoći u izradi ovog rada. Također se zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima iz Nove Gradiške koji su mi bili bezuvjetna podrška tijekom cijelog studija. Za kraj, veliko hvala mojem krugu prijatelja s fakulteta koji su učinili ovih šest godina studiranja nezaboravnima.

11. Literatura

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Apr 1;
2. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):512–24.
3. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 1;203(1):24–36.
4. ANTHONISEN NR. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1987 Feb 1;106(2):196.
5. Trappenburg JCA, van Deventer AC, Troosters T, Verheij TJM, Schrijvers AJP, Lammers JWJ, et al. The impact of using different symptom-based exacerbation algorithms in patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2011 May 1;37(5):1260–8.
6. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 2001 Apr;119(4):1190–209.
7. Beghé B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *European Respiratory Journal*. 2013 Apr 31;41(4):993–5.
8. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Wang C, et al. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *European Respiratory Journal*. 2010 May 1;35(5):1022–30.
9. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. Vol. 3, *Global Health, Epidemiology and Genomics*. Cambridge University Press; 2018.
10. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 [Internet]. Vol. 3, *PLoS Medicine* | www. 2006. Available from: www.plosmedicine.org
11. SEEMUNGAL TAR, DONALDSON GC, BHOWMIK A, JEFFRIES DJ, WEDZICHA JA. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May 1;161(5):1608–13.
12. Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, Singanayagam A, Dransfield MT, Jensen JUS, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: In search of diagnostic biomarkers and treatable traits. Vol. 75, Thorax. BMJ Publishing Group; 2020. p. 520–7.
 13. Lindenauer PK, Dharmarajan K, Qin L, Lin Z, Gershon AS, Krumholz HM. Risk trajectories of readmission and death in the first year after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Apr 15;197(8):1009–17.
 14. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sá Nchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Clinical Investigations Factors Associated with Increased Risk of Exacerbation and Hospital Admission in a Cohort of Ambulatory COPD Patients: A Multiple Logistic Regression Analysis on behalf of the EOLO Study Group. Vol. 67, Respiration. 2000.
 15. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and Sputum Production Are Associated With Frequent Exacerbations and Hospitalizations in COPD Subjects. *Chest*. 2009 Apr;135(4):975–82.
 16. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013 Dec 9;13(1):51.
 17. Stolz D, Kostikas K, Loeffroth E, Fogel R, Gutzwiller FS, Conti V, et al. Differences in COPD Exacerbation Risk Between Women and Men. *Chest*. 2019 Oct;156(4):674–84.
 18. Papi A, Luppi F, Franco F, Fabbri LM. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Proceedings of the American Thoracic Society. 2006. p. 245–51.
 19. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries D j, Wedzicha J a. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 1999 Apr;13(4):844.
 20. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022 May;10(5):497–511.
 21. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner GJ, et al. An updated definition and severity classification of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The rome proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Dec 1;204(11):1251–8.

22. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agustí A, Brook RD, Criner GJ, et al. Differential Diagnosis of Suspected COPD Exacerbations in the Acute Care Setting: Best Practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 May 1;
23. Hawkins NM, Khosla A, Virani SA, McMurray JJ V., FitzGerald JM. B-type natriuretic peptides in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2017 Dec 10;17(1):11.
24. Mishra R, Patel R, Khaja M. Cannabis-induced bullous lung disease leading to pneumothorax. *Medicine*. 2017 May;96(19):e6917.
25. Cheng YL, Huang TW, Lin CK, Lee SC, Tzao C, Chen JC, et al. The impact of smoking in primary spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jul;138(1):192–5.
26. Gilday C, Odunayo A, Hespel AM. Spontaneous Pneumothorax: Pathophysiology, Clinical Presentation and Diagnosis. *Top Companion Anim Med*. 2021 Nov;45:100563.
27. Hurst JR. Exacerbation Phenotyping in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 15;184(6):625–6.
28. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. Vol. 12, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1009–18.
29. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. Vol. 12, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1009–18.
30. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. Vol. 12, *International Journal of COPD*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1009–18.
31. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations-2: Aetiology. Vol. 61, *Thorax*. 2006. p. 250–8.
32. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Vol. 29, *European Respiratory Journal*. 2007. p. 1224–38.
33. Moghoofei M, Azimzadeh Jamalkandi S, Moein M, Salimian J, Ahmadi A. Bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2020 Feb 3;48(1):19–35.
34. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and

- exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Oct;152(4):1316–20.
35. SOLER N, TORRES A, EWIG S, GONZALEZ J, CELIS R, EL-EBIARY M, et al. Bronchial Microbial Patterns in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Requiring Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 May 1;157(5):1498–505.
 36. Biancardi E, Fennell M, Rawlinson W, Thomas PS. Viruses are frequently present as the infecting agent in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients presenting to hospital. *Intern Med J.* 2016 Oct 1;46(10):1160–5.
 37. Wang H, Anthony D, Selemidis S, Vlahos R, Bozinovski S. Resolving viral-induced secondary bacterial infection in COPD: A concise review. Vol. 9, *Frontiers in Immunology.* Frontiers Media S.A.; 2018.
 38. Nseir S, Cavestri B, di Pompeo C, Diarra M, Brisson H, Lemyze M, et al. Factors Predicting Bacterial Involvement in Severe Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2008;76(3):253–60.
 39. Dimopoulos G, Lerikou M, Tsiodras S, Chranioti A, Perros E, Anagnostopoulou U, et al. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012 Feb;25(1):12–8.
 40. Rohde G, Borg I, Wiethege A, Kauth M, Jerzinowski S, An Duong Dinh T, et al. Inflammatory Response in Acute Viral Exacerbations of COPD. *Infection.* 2008 Oct 15;36(5):427–33.
 41. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clinical Microbiology and Infection.* 2011 Nov;17:E1–59.
 42. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *The Lancet.* 2006 Jan;367(9507):303–13.
 43. Therapeutics and COVID-19 [Internet]. 2023. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
 44. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *European Respiratory Journal.* 2012 Jun;39(6):1354–60.
 45. Bourbeau J. Reduction of Hospital Utilization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease_{title}A Disease-Specific Self-management Intervention</sub>; *Arch Intern Med.* 2003 Mar 10;163(5):585.

46. Putchá N, Wise RA. Medication Regimens for Managing COPD Exacerbations. *Respir Care*. 2018 Jun 24;63(6):773–82.
47. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-Reactive Protein Levels Predict Bacterial Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Med Sci*. 2013 Mar;345(3):190–4.
48. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2018 Jan;12(1):10–5.
49. Anderson H, Spix C, Medina S, Schouten J, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *European Respiratory Journal*. 1997 May 1;10(5):1064–71.
50. de Miguel-Díez J, Hernández-Vázquez J, López-de-Andrés A, Álvaro-Meca A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R. Analysis of environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A case-crossover study (2004-2013). *PLoS One*. 2019 May 23;14(5):e0217143.
51. Pfeffer PE, Donaldson GC, Mackay AJ, Wedzicha JA. Increased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations of Likely Viral Etiology Follow Elevated Ambient Nitrogen Oxides. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Mar 1;199(5):581–91.
52. Scheerens C, Nurhussien L, Aglan A, Synn AJ, Coull BA, Koutrakis P, et al. The impact of personal and outdoor temperature exposure during cold and warm seasons on lung function and respiratory symptoms in COPD. *ERJ Open Res*. 2022 Jan;8(1):00574–2021.
53. Axson EL, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Relationship between heart failure and the risk of acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2021 Aug 1;76(8):807–14.
54. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009 Feb;11(2):130–9.
55. Poulsen SH, Noer I, Moller JE, Knudsen TE, Frandsen JL. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. *J Intern Med*. 2001 Aug 19;250(2):137–43.
56. Akpınar EE, Hosgun D, Akpınar S, Atac GK, Doganay B, Gulhan M. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014 Jan;40(1):38–45.

57. Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, Thanavala Y. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2015. p. S169–75.
58. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. Chronic Obstructive Pulmonary Disease 1 New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Vol. 378, www.thelancet.com. 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>
59. Demedts IK. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*. 2006 Mar 1;61(3):196–201.
60. Helala LA, AbdelFattah EB, Elsalam HMA. Blood and sputum eosinophilia in COPD exacerbation. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2022 Dec;16(1).
61. Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis CE, et al. Predicting Corticosteroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Exhaled Nitric Oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):846–52.
62. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):435–42.
63. Gao P, Zhang J, He X, Hao Y, Wang K, Gibson PG. Sputum Inflammatory Cell-Based Classification of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2013 May 31;8(5).
64. Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim VL, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*. 2018 May;73(5):422–30.
65. Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and Short-term Prognosis in Patients Hospitalized for Acute Exacerbation of COPD. *Chest*. 2012 Nov;142(5):1126–33.
66. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respir Res*. 2017 Feb 6;18(1).
67. Ge H, Liu X, Gu W, Feng X, Zhang F, Han F, et al. Distribution of copd comorbidities and creation of acute exacerbation risk score: Results from scicp. *J Inflamm Res*. 2021;14:3335–48.

68. Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Curr Opin Pulm Med*. 2015 Jan;21(1):74–9.
69. Chen YH, Sun YC. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Sep 5;129(17):2017–9.
70. Minov J, Stoleski S, Mijakoski D, Vasilevska K, Atanasovska A. Exacerbations in COPD Patients with Bronchiectasis. *Medical Sciences*. 2017 Apr 11;5(2):7.
71. Roca M, Roca IC, Mihăescu T. INTERNAL MEDICINE-PEDIATRICS LUNG CANCER–A COMORBIDITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. Vol. 116, *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat*. 2012.
72. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med*. 2013 May 30;45(3):291–300.
73. Kim Y, Kim YJ, Kang YM, Cho WK. Exploring the impact of number and type of comorbidities on the risk of severe COPD exacerbations in Korean Population: a Nationwide Cohort Study. *BMC Pulm Med*. 2021 Dec 1;21(1).
74. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019 May;25(3):168–76.
75. Van Manen JG, Bindels PJE, IJzermans CJ, Schadé E, Dekker FW, Van der Zee JS. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002;57(5):412–6.
76. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008 Mar 5;32(1):53–60.
77. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A bs tr ac t. 2010.
78. Tashkin DP. Frequent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease–A Distinct Phenotype? [Internet]. Vol. 12. 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?l1>
79. Halpin DMG, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *International Journal of COPD*. 2012;7:653–61.
80. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50µg) or salmeterol (50µg) on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2008 Aug;102(8):1099–108.
81. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Mar;2(3):187–94.
82. Miravittles M, D’Urzo A, Singh D, Koblicez V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: A narrative review. *Respir Res*. 2016 Sep 10;17(1).
 83. Bach PB, Brown C, Gelfand SE, McCrory DC. Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Summary and Appraisal of Published Evidence. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 3;134(7):600.
 84. Davies L, Angus R, Calverley P. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *The Lancet*. 1999 Aug;354(9177):456–60.
 85. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HAM, van den Berg JWK. Oral or IV Prednisolone in the Treatment of COPD Exacerbations. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1741–7.
 86. ANTHONISEN NR. Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 1987 Feb 1;106(2):196.
 87. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Oct 18;341(oct18 2):c5462–c5462.
 88. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. Vol. 26, *Respirology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 532–51.
 89. Plant P, Owen J, Elliott M. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2000 Jun;355(9219):1931–5.
 90. Confalonieri M. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *European Respiratory Journal*. 2005 Feb 1;25(2):348–55.
 91. SEEMUNGAL TAR, DONALDSON GC, PAUL EA, BESTALL JC, JEFFRIES DJ, WEDZICHA JA. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May 1;157(5):1418–22.

92. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD Exacerbations on Patient-Centered Outcomes. *Chest*. 2007 Mar;131(3):696–704.
93. Matkovic Z, Huerta A, Soler N, Domingo R, Gabarrús A, Torres A, et al. Predictors of Adverse Outcome in Patients Hospitalised for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2012;84(1):17–26.
94. Steriade AT, Johari S, Sargarovschi N, Necula D, Tudose CE, Ionita D, et al. Predictors of outcome of noninvasive ventilation in severe COPD exacerbation. *BMC Pulm Med*. 2019 Dec 18;19(1):131.
95. Rothnie KJ, Connell O, Müllerová H, Smeeth L, Pearce N, Douglas I, et al. Myocardial infarction and ischemic stroke after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Aug 1;15(8):935–46.
96. van Hirtum P V., Sprooten RTM, van Noord JA, van Vliet M, de Kruif MD. Long term survival after admission for COPD exacerbation: A comparison with the general population. *Respir Med*. 2018 Apr;137:77–82.
97. Reis AJ, Alves C, Furtado S, Ferreira J, Drummond M, Robalo-Cordeiro C. COPD exacerbations: management and hospital discharge. Vol. 24, *Pulmonology*. Elsevier Espana S.L.U; 2018. p. 345–50.
98. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest*. 2015 Aug;148(2):375–81.
99. Oga T, Tsukino, Hajiro, Ikeda, Nishimura. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011 Oct;521.
100. Borglykke A, Pisinger C, Jørgensen T, Ibsen H. The effectiveness of smoking cessation groups offered to hospitalised patients with symptoms of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Respir J*. 2008 Jul;2(3):158–65.
101. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of Acute Exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest*. 2015 Apr 1;147(4):894–942.
102. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax*. 2021 May;76(5):512–3.
103. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010;65(5):423–8.

12. Životopis

Rođena sam 28.2.1999. u Novoj Gradiški gdje sam završila Osnovnu školu Mato Lovrak i Osnovnu glazbenu školu pučkog otvorenog učilišta „Matija Antun Relković“. Nakon osnovnoškolskog obrazovanja upisujem Opću gimnaziju Nova Gradiška. Svirala sam flautu u mješovitom orkestru. Maturirala sam 2017. godine nakon čega upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.