

# Akutno pogoršanje kronične opstruktivne plućne bolesti

---

**Vidović, Anamaria**

**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:105:196942>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamaria Vidović**

**AKUTNO POGORŠANJE KRONIČNE  
OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Gordane Pavliše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA

**ABS-** acidobazni status

**AAT-**  $\alpha$ 1–antitripsin

**BMI-** indeks tjelesne mase, engl. *body mass index*

**BODE-** engl. *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*

**BOLD-** engl. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative

**CAT-** Test za procjenu KOPB-a, engl. *COPD Assessment Test*

**c/p-** frekvencija srca (puls)

**CRP-** C-reaktivni protein

**CT-** kompjuterizirana tomografija

**EKG-** elektrokardiogram

**GCS-** Glasgowska ljestvica kome, engl. *Glasgow Coma Scale*

**GERB-** gastroezofagealna refluksna bolest

**GM-CSF-** faktor stimulacije granulocitno - makrofagnih kolonija, engl. *granulocyte macrophage colony- stimulating factor*

**GOLD-** Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća, engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

**ICS-** inhalacijski kortikosteroidi

**KOPB-** kronična opstruktivna plućna bolest

**LABA-** dugodjelujući agonist  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora, engl. *long-acting  $\beta$ 2-agonist*

**LAMA-** dugodjelujući muskarinski antagonist, engl. *long-acting muscarinic antagonist*

**LVRS-** operacija smanjenja plućnog volumena, engl. *Lung Volume Reduction Surgery*

**mMRC**- Upitnik za procjenu zaduhe, engl. *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale*

**MSCT**- višeslojna kompjuterizirana tomografija, engl. *multi-slice computed tomography*

**NIV**- neinvazivna ventilacija

**NT pro-BNP**- moždani natriuretski peptid, engl. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*

**PaCO<sub>2</sub>**- parcijalni tlak ugljikovog dioksida

**PaO<sub>2</sub>**- parcijalni tlak kisika

**pH**- mjera kiselosti, lat. *potentia hydrogenii*

**RF**- frekvencija disanja

**RTG**- radiogram

**SABA**- kratkodjelujući agonost  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora, engl. *short-acting  $\beta$ 2-agonist*

**SAMA**- kratkodjelujući muskarinski antagonist, engl. *short-acting muscarinic antagonist*

**TNF-  $\alpha$** - faktor tumorske nekroze  $\alpha$ , engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$*

**UZV**- ultrazvuk

**VAS**- vizualno - analogna skala

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST .....</b>	<b>2</b>
2.1. Epidemiologija.....	2
2.2. Etiologija .....	2
2.3. Patofiziologija i patogeneza .....	3
2.4. Klinička slika .....	4
2.5. Komorbiditeti .....	5
2.6. Dijagnostika i liječenje.....	5
2.7. Prognoza.....	10
<b>3. AKUTNO POGORŠANJE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI .....</b>	<b>11</b>
3.1. Epidemiologija.....	11
3.2. Etiologija .....	12
3.3. Patofiziologija .....	12
3.4. Klinička slika .....	13
3.5. Diferencijalna dijagnoza .....	14
3.6. Dijagnostika .....	15
3.7. Liječenje.....	17
3.8. Prognoza.....	20
<b>4. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>21</b>
<b>5. ZAHVALE .....</b>	<b>22</b>
<b>6. POPIS LITERATURE.....</b>	<b>23</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>32</b>

## SAŽETAK

### AKUTNO POGORŠANJE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI

Anamaria Vidović

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) heterogena je bolest pluća visoke globalne prevalencije. Osnovne patološke karakteristike bolesti su kronični bronhitis i emfizem. Za razvoj bolesti bitni su okolišni faktori i faktori domaćina. Glavni rizični čimbenik je pušenje. U najvećem broju slučajeva obolijevaju osobe starije od 40 godina. Najčešći simptomi bolesti su zaduha i kronični kašalj s ili bez iskašljavanja. Zlatni standard dijagnostike KOPB-a je spirometrija. Osnova terapije jesu inhalacijski bronhodilatatori. Uz farmakoterapiju, ključan je prestanak pušenja i plućna rehabilitacija. Kirurške metode liječenja su bulektomija, smanjenje volumena pluća te u krajnjem stadiju bolesti-transplantacija pluća. Najveći utjecaj na prognozu bolesti imaju učestala akutna pogoršanja bolesti, prisutnost komorbiditeta i nastavak pušenja duhanskih proizvoda. Akutno pogoršanje kronične opstruktivne plućne bolesti karakterizirano je pogoršanjem simptoma KOPB-a. Ključni simptomi egzacerbacije su pogoršanje zaduhe, pogoršanje kašlja i povećanje volumena i purulentnosti iskašljaja, a u fizikalnom nalazu auskultatorno se mogu čuti zvižduci. Najčešći uzrok egzacerbacija jest povećanje lokalne i sistemske upale uslijed infekcija dišnog sustava i zagađenja zraka, a nerijetko uzrok ostane neprepoznat. Većina egzacerbacija zbrinjava se na razini primarne zdravstvene zaštite i ne zahtijeva hospitalizaciju. Za procjenu težine egzacerbacije ključni su intenzitet zaduhe mjeren vizualno - analognom skalom, puls, periferna saturacija hemoglobina kisikom i C-reaktivni protein. Važno je prepoznati egzacerbaciju i isključiti moguće diferencijalne dijagnoze. Vrijeme oporavka od akutne egzacerbacije je individualno, u prosjeku 4-6 tjedana. Liječenje ovisi o težini egzacerbacije. Osnova liječenja su bronhodilatatori, oralni kortikosteroidi i antibiotici. Ključno je adekvatno zbrinuti sve egzacerbacije jer su učestale egzacerbacije loš prognostički faktor zbog posljedičnog oštećenja plućne funkcije i visokog rizika od smrti.

**KLJUČNE RIJEČI:** KOPB, bronhodilatatori, akutno pogoršanje, zaduha, mortalitet

## **SUMMARY**

### **ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Anamaria Vidović

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung disease with high global prevalence. The main pathological characteristics of the disease are chronic bronchitis and emphysema. Environmental and host factors play a significant role in the development of the disease. The main risk factor is smoking. People over 40 years old are mostly affected. The most common symptoms are shortness of breath and chronic cough with or without expectoration. The gold standard for COPD diagnosis is spirometry. Inhaled bronchodilators are the basis of therapy. In addition to pharmacotherapy, smoking cessation and pulmonary rehabilitation are essential. Surgical treatment options are bullectomy, lung volume reduction surgery, and lung transplantation in the final stage of the disease. Frequent acute exacerbations of COPD, comorbidities and continued tobacco smoking have the greatest impact on the prognosis. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease is characterized by worsening of COPD symptoms. The cardinal symptoms of the exacerbation are progressive dyspnea, progressive cough, increased volume, and sputum purulence, and in the physical examination, wheezing can be heard on auscultation. The most common cause of COPD exacerbations is an increase in local and systemic inflammation due to respiratory system infections and air pollution. However, the cause often remains unidentified. Most exacerbations are managed at the primary care level, not requiring hospitalization. Assessing the severity of exacerbations involves measuring the intensity of dyspnea by the visual analogue scale, as well as monitoring pulse, peripheral capillary oxygen saturation and C- reactive protein. It is crucial to recognize the exacerbation and exclude possible differential diagnoses. The recovery time from an acute exacerbation is individual, on average, 4-6 weeks. Treatment depends on the severity of the exacerbation. Primary treatment options are bronchodilators, oral corticosteroids, and antibiotics. All exacerbations must be adequately treated as frequent exacerbations are a bad prognostic factor leading to lung damage, with high mortality risk.

**KEY WORDS:** COPD, bronchodilators, acute exacerbation, dyspnea, mortality



## 1.UVOD

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) definira se kao multiorganska upalna bolest dišnih puteva i plućnog parenhima (1). Karakterizirana je abnormalnostima u dišnim putevima (bronhitis, bronhiolitis) i alveolama (emfizem) koji uzrokuju trajnu i često progresivnu opstrukciju (2). Kronični bronhitis je definiran kašljem u trajanju od najmanje 3 mjeseca uzastopce u godini dana, u 2 uzastopne godine, dok je emfizem pluća stanje s dominantnom rupturom interalveolarnih septa. U KOPB-u je prisutan neprimjeren upalni odgovor dišnih puteva i plućnog parenhima uzrokovan kroničnom izloženošću štetnim tvarima (1). Tipični simptomi KOPB-a su dispneja, definirana subjektivnim osjećajem nedostatka zraka te kašalj s ili bez produktivnog iskašljaja. Unatoč napretku dijagnostike i liječenja, prevalencija KOPB-a i dalje je u porastu te čini socioekonomski teret zdravstva na globalnoj razini (3).

Akutno pogoršanje kronične opstruktivne plućne bolesti karakterizira pogoršanje simptoma stabilnog KOPB-a u vidu pogoršanja plućne funkcije uz simptome dispneje i/ili kašlja s ili bez iskašljaja. Najčešći okidači egzacerbacija su virusi, bakterije i onečišćenje zraka (4). Akutna pogoršanja bolesti imaju znatan utjecaj na zdravstveni status i kvalitetu života bolesnika te su uzrok čestim hospitalizacijama i posjetama hitnim bolničkim službama (2). Budući da bolesnici sa čestim egzacerbacijama imaju veći rizik od smrti i lošiju prognozu, akutna pogoršanja bolesti trebaju se pravovremeno dijagnosticirati i adekvatno razlučiti od ostalih diferencijalnih hitnih stanja kojima su bolesnici s KOPB-om podložni, naročito uz prisutnost većeg broja komorbiditeta.

## 2. KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST

Kronična opstruktivna plućna bolest preventabilna je bolest koja se može liječiti (4). Njena obilježja su abnormalnosti pluća u vidu kronične i često progresivne bronhoopstrukcije zbog kronične upale uzrokovane dugotrajnom izloženošću štetnim tvarima, i/ili destruktivne promjene distalno od terminalnih bronhiola u vidu destrukcije alveolarnih stijenki (2,4).

### 2.1. Epidemiologija

Prevalencija KOPB-a razlikuje se u različitim zemljama te ovisi o metodama prikupljanja podataka. BOLD studija (engl. *The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative*, BOLD) procijenila je da prevalencija u muškaraca iznosi 11.8%, u žena 8.5%, dok je ukupna globalna prevalencija 10.3% (2). Istraživanja su pokazala da je ona mnogo viša kod pušača i bivših pušača u usporedbi s nepušačima. Češće obolijevaju osobe starije od 40 godina te muškarci u usporedbi sa ženama (2). Trenutno je treći vodeći uzrok smrti u svijetu (3). Predviđa se da će KOPB do 2030. godine biti 7. vodeći uzrok invaliditeta u svijetu (4). Godišnje umire oko 3 milijuna ljudi od KOPB-a. Iako je pušenje glavni rizični čimbenik za razvoj bolesti, prevalencija bolesti u nepušača je čak 3-11%. U Republici Hrvatskoj su kronične bolesti donjeg dišnog sustava, od kojih je najčešći uzročnik smrti KOPB, zauzele 7. mjesto vodećih uzroka smrti osoba starijih od 65 godina (5).

### 2.2. Etiologija

Faktori rizika za obolijevanje od KOPB-a mogu se podijeliti na okolišne faktore i faktore koji potječu od samog domaćina, odnosno bolesnika. Od okolišnih faktora najznačajniji je pušenje cigareta (4). Procjenjuje se da oko 15-20% pušača razvije KOPB (6). Od ostalih okolišnih faktora značajni su onečišćenje zraka u zatvorenom prostoru

(goriva dobivena preradom biomase, peći na drva) te profesionalne izloženosti prašini, kemikalijama i zagušljivoj pari. Potonji uzročnici odgovorni su za čak 10-20% slučajeva KOPB-a (7). Smanjena porođajna masa, oštećena plućna funkcija i plućni razvoj zbog preboljelih infekcija u djetinjstvu, niži socioekonomski status također pridonose riziku od obolijevanja. Od faktora domaćina najznačajniji su genetički faktori; manjak  $\alpha$ 1-antitripsina te hiperreaktivnost dišnih puteva (4). Prema nekim istraživanjima, astma i hiperreaktivnost dišnih puteva drugi su vodeći uzrok obolijevanja od KOPB-a (nakon pušenja) u subpopulaciji bolesnika između 20 i 44 godina (8). Rizik obolijevanja povezan je s količinom popušanih cigareta i vremenskim razdobljem u kojem se pušilo. Smatra se da nije uobičajeno razviti KOPB s manje od 10 „pušačkih godina“ (1 pušačka godina= 20 cigareta/dan/godina). Također, neće svi pušači razviti KOPB što govori da je uz okoliš bitna i individualnost pojedinca za razvoj bolesti (4).

### **2.3. Patofiziologija i patogeneza**

Osnovne značajke u patogenezi i patofiziologiji KOPB-a su opstrukcija dišnih puteva koja dovodi do hiperinflacije plućnog tkiva i destrukcija parenhima. Ove pojave ne moraju se pojavljivati zajedno i istovremeno (2). S obzirom na patogenezu bolesti, KOPB možemo podijeliti u nekoliko osnovnih fenotipskih subtipova bolesti; bolest koja predominantno zahvaća male dišne puteve, bolest nastala zbog deficijencije  $\alpha$ 1-antitripsina (AAT), emfizem, kronični bronhitis, preklapanje astme i KOPB-a te bolest s dominantnom eozinofilijom u dišnim putevima (9). Uočeno je da u bolesnika s KOPB-om dolazi do remodeliranja malih dišnih puteva uz patološki dokazanu peribronhiolarnu infiltraciju upalnim stanicama te hipertrofiju glatkih mišića u bronhima (10). Potonje dovodi do povećanja produkcije sputuma i do kliničkih manifestacija kroničnog bronhitisa (4).

Patogenezu emfizema karakterizira manjak inhibitora proteolitičkih enzima u krvi i plućnom parenhimu. Kod manjka  $\alpha$ 1-antitripsina bolest se nasljeđuje autosomno-kodominantno. AAT je glikoprotein koji dovodi do inaktivacije tripsina u tijelu. Budući da ostane neinaktivirana, neutrofilna elastaza kao najbitniji čimbenik u emfizemu, dovodi do

parenhimalne destrukcije u plućima. U kroničnih pušača AAT je inhibiran dimom cigareta. Također, neutrofilni oslobađaju elastaze koje djeluju kao litički enzimi (11).

Prisutnost povećanog broja neutrofila, makrofaga, CD8+ citotoksičnih limfocita patofiziološka je značajka upale u kroničnom bronhitisu. Povećana produkcija sluzi pogoduje naseljavanju potencijalno patogenih mikroorganizama. Sve to dovodi do povećane produkcije mukopurulentnog iskašljaja (11,12).

Hiperinflacija u plućima te posljedična nedovoljna funkcionalnost i inkompetencija dijafragme kao respiratornog mišića dovode do povećanog mišićnog rada pri disanju. Povećana koncentracija cirkulirajućih upalnih markera dovodi i do sistemnih manifestacija bolesti. U emfizemu, razorena interalveolarna septa uz kroničnu upalnu reakciju dovodi do poremećaja u izmjeni plinova i plućne hipertenzije (4).

## **2.4. Klinička slika**

KOPB je kronična bolest koja s vremenom progredira. Bolest karakterizira izmjena stabilne kliničke slike s manje izraženim simptomima i akutna pogoršanja (egzacerbacije KOPB-a) (1). Sumnja na KOPB trebala bi se postaviti kod bolesnika starijih od 40 godina koji imaju tipične simptome poput zaduhe (dispneje), kroničnog kašlja i/ili produktivnog iskašljaja (1,4). Dispneja je kardinalni simptom bolesti i pojavljuje se u više od 70% bolesnika, dok oko 60% bolesnika prijavljuje kronični kašalj s iskašljajem. Nespecifični, i u manjoj mjeri prisutni simptomi KOPB-a su pritisak u prsima i „osjećaj zviždanja u prsima" (13). U bolesnika s teškom kliničkom slikom prilikom jakog kašljanja i posljedičnog naglog povećanja intratorakalnog tlaka, može doći do sinkope. Također, u nekih bolesnika zabilježene su i posljedične frakture rebara, najčešće asimptomatske (2). Vrlo učestao, ali često zanemaren simptom je umor (14). Umor ima veliki utjecaj na kvalitetu života i obavljanje svakodnevnih aktivnosti (15). Budući da je KOPB zbog patofiziologije svoje naravi i sistemska bolest, klinički simptomi i znakovi javljaju se i u drugim organskim sustavima. Jedan od čestih kliničkih znakova teškog i dugotrajnog KOPB-a je i smanjena mišićna masa i mišićna slabost (4,16). Od ostalih karakteristika

kliničke slike prisutni su gubitak na tjelesnoj masi i povećana prevalencija osteoporoze (4). U nekih bolesnika vidljivi su periferni edemi nastali zbog tzv. plućnog srca (2). Za edeme je odgovorna i smanjena funkcija bubrega nastala uslijed hipoksije (4,17). Auskultacijski nalaz pluća kod bolesnika s KOPB-om nije specifičan. Kod emfizema je prisutan oslabljen šum disanja, a kronični bronhitis karakteriziraju auskultatorni zvižduci (engl. *wheezing*) uz produljen ekspirij (18).

## 2.5. Komorbiditeti

Najčešći komorbiditeti prisutni uz KOPB jesu kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti, šećerna bolest, metabolički sindrom, karcinom pluća, opstruktivna apneja u spavanju. Također, visoka je i prevalencija psihičkih oboljenja poput depresije i anksioznosti (4, 19, 20). Prema istraživanjima, do 40% pacijenata boluje od kliničke depresije (21). Komorbiditeti i polifarmakoterapija koja uz njih dolazi često vode ka smanjenoj suradljivosti bolesnika (22). Komorbiditeti dovode do povećanog broja hospitalizacija i posljedično povećane smrtnosti u bolesnika. Bitno ih je na vrijeme dijagnosticirati te adekvatno liječiti (23).

## 2.6. Dijagnostika i liječenje

Pri sumnji na KOPB, uz anamnezu i klinički pregled koji nisu dovoljno specifični, potreban je i radiogram (RTG) pluća kako bi se isključile druge alternativne dijagnoze poput zatajenja srca, karcinoma pluća, bronhiektazija te kako bi se dokazao bulozni emfizem (1,4). Čak oko 50% oboljelih od KOPB-a ima uredan radiološki nalaz (1). Zlatni standard dijagnostike KOPB-a koji pruža objektivan uvid u stanje bronhoopstrukcije je spirometrija (2,4). Spirometrija je neinvazivni test koji koristi sljedeće parametre za procjenu stanja i dijagnozu bolesti: vitalni kapacitet (VC), forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (FEV1), omjer FEV1/FVC (1). Prilikom izvođenja testa ključne su upute i pomoć medicinskog djelatnika kako bi suradljivost

bolesnika i konačna točnost rezultata bila bolja i pouzdanija (24). Dijagnoza KOPB-a postavlja se na temelju nalaza postbronhodilatacijske bronhoopstrukcije koju objektivizira omjer FEV1/FVC <70% (4). Bronhodilatatori koji se koriste prije izvođenja pretrage su 40 µg kratkodjelujućeg β2-agonista, 160 µg kratkodjelujućeg antikolinergika ili kombinacija (2). Prema težini bronhoopstrukcije razlikujemo 4 stadija bolesti (tablica 1).

**Tablica 1.** Podjela KOPB-a prema težini bronhoopstrukcije; tablica napravljena prema smjernicama GOLD 2023 (2).

<b>GOLD 1</b> (lakši oblik)	<b>FEV1</b> ≥ 80% očekivane vrijednosti
<b>GOLD 2</b> (umjereno teški oblik)	50% ≤ <b>FEV1</b> < 80% očekivane vrijednosti
<b>GOLD 3</b> (teški oblik)	30% ≤ <b>FEV1</b> < 50% očekivane vrijednosti
<b>GOLD 4</b> (vrlo teški oblik)	<b>FEV1</b> < 30% očekivane vrijednosti

Iako je spirometrija jedini test potreban za dijagnozu bolesti, u kliničkoj praksi se koriste različiti klinički testovi za fenotipizaciju bolesti i kao vodilja pri primjeni adekvatne terapije. Neki od njih su mjerenje plinova u arterijskoj krvi radi moguće kronične hiperkapnije te krvna slika radi otkrivanja anemije i/ili policitemije (4, 25). Kako bi se otkrili bolesnici koji su kandidati za terapiju kisikom preporučuje se uz pulsnu oksimetriju i plinsku analizu arterijske krvi i 6-minutni test hoda, a mjerenje eozinofilije u krvi omogućuje odluku o uvođenju inhalacijskih kortikosteroida (engl. *inhalation corticosteroid*, ICS) u terapiju (4, 26). Iako je do sada bila preporuka da se svim mlađim bolesnicima s predominantno bazalnim emfizemom odredi koncentracija enzima α1-antitripsina, nova verzija GOLD smjernica, prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije preporuča određivanje koncentracije enzima svim bolesnicima s KOPB-om, naročito u zemljama visoke prevalencije manjka α1-antitripsina (2,4).

Bolesnici se, osim prema težini bronhoopstrukcije, razvrstavaju u kategorije prema simptomima i utjecaju bolesti na svakodnevni život i zdravstveno stanje. Uputnici koji se koriste u kategorizaciji bolesnika jesu Test za procjenu KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*, CAT) i Uputnik za procjenu zaduhe (engl. *Modified Medical Research*

Council Dyspnea Scale, mMRC) (1). CAT upitnik sadrži 8 jednostavnih pitanja i bolesnik može ostvariti maksimalno 40 bodova (1,2). Istraživanja su pokazala da je dobiveni rezultat u CAT upitniku dobar pokazatelj ne samo težine svakodnevnih simptoma, već i težine egzacerbacija (27). Upitnik za procjenu zaduhe je bitan jer je zaduha osnovni, a često zanemaren simptom bolesti (2). Uz spomenuta dva upitnika bitan je i broj egzacerbacija u prethodnoj godini. Ova tri čimbenika ključna su za osnovnu kategorizaciju bolesnika na kojoj se bazira i liječenje bolesti (tablica 2).

**Tablica 2.** Podjela bolesnika prema kategorijama A, B i E; tablica napravljena prema smjernicama GOLD 2023 (2).

		Broj egzacerbacija (na godinu)									
<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Grupa E</td> </tr> <tr> <td>Grupa A</td> <td>Grupa B</td> </tr> </table>		Grupa E		Grupa A	Grupa B	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">≥ 2 srednje teške ili ≥ 1 egzacerbacija s hospitalizacijom</td> </tr> <tr> <td colspan="2">0 ili 1 srednje teška, bez hospitalizacije</td> </tr> </table>		≥ 2 srednje teške ili ≥ 1 egzacerbacija s hospitalizacijom		0 ili 1 srednje teška, bez hospitalizacije	
		Grupa E									
Grupa A	Grupa B										
≥ 2 srednje teške ili ≥ 1 egzacerbacija s hospitalizacijom											
0 ili 1 srednje teška, bez hospitalizacije											
mMRC 0-1	mMRC ≥ 2										
CAT < 10	CAT ≥ 10										
<b>Simptomi (mMRC, CAT)</b>											

Liječenje KOPB-a temelji se na ublažavanju simptoma, smanjenju jačine i učestalosti egzacerbacija te poboljšanju kvalitete života bolesnika (4). Osnovna stavka u početku liječenja je prestanak pušenja koje pridonosi ne samo smanjenju simptoma i poboljšanju kvalitete života, već i boljem odgovoru bolesnika na osnovnu bronhodilatatornu terapiju. Također, prestanak pušenja smanjuje rizik od obolijevanja i smrtnih ishoda od karcinoma pluća te kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (28). Farmakoterapija za prestanak pušenja uključuje terapiju koja zamjenjuje nikotin (nikotinske žvakaće gume, inhaleri, sublingvalne tablete...) za koju je dokazana bolja učinkovitost u odnosu na placebo (28,29).

Kako bi se smanjili simptomi i učestalost egzacerbacija, ključna je farmakološka terapija u liječenju bolesti (2). Osnova terapije u liječenju KOPB-a su bronhodilatatori koji su najučinkovitiji u ublažavanju simptoma, naročito dispneje (4,30). Bronhodilatatori se prema mehanizmu djelovanja dijele na agoniste  $\beta$ 2- adrenergičkih receptora i antagoniste muskarinskih receptora, a prema duljini djelovanja na kratkodjelujuće agoniste  $\beta$ 2-adrenergičkih receptora/muskarinske antagoniste (engl. *short-acting  $\beta$ 2-agonists*, *short-acting muscarinic antagonists*, SABA, SAMA) i dugodjelujuće lijekove (engl. *long-acting  $\beta$ 2-agonists*, *long-acting muscarinic antagonists*, LABA, LAMA) (1). Kratkodjelujući  $\beta$ 2-agonisti djeluju 4-6h, dok dugodjelujući  $\beta$ 2-agonisti djeluju više od 12h (31, 32). Predstavnici SABA lijekova jesu salbutamol, albuterol, levalbuterol, terbutalin i drugi. Formoterol je lijek novije generacije koji se odlikuje brzim nastupom djelovanja uz produženi bronhodilatacijski učinak. On spada u posebnu skupinu koju nazivamo  $\beta$ 2-agonisti brzog nastupa djelovanja (engl. *fast-acting  $\beta$ 2-agonist*, FABA). SABA i FABA su lijekovi koji se dobro podnose kod većine bolesnika, no u nekih mogu izazvati tremor i tahikardiju. Ipratropij je predstavnik SAMA-e ,dok su tiotropij i glikopirolat lijekovi koji spadaju u skupinu LAMA (33). Mehanizam djelovanja antimuskarinskih lijekova je blokada M3 acetilkolinških receptora u glatkim mišićima dišnih puteva (2). Iako oba imaju bronhodilatatornu funkciju, istraživanja su pokazala da primjena ipratropija u monoterapiji ima bolji učinak na plućnu funkciju od monoterapije kratkodjelujućim  $\beta$ 2-agonistom (34). Odabir terapije je individualan i ovisi o stadiju KOPB-a te učestalosti egzacerbacija. Prema GOLD kategorizaciji bolesnika, grupa A zahtijeva inicijalnu terapiju jednim bronhodilatatorom, dok grupe B i E zahtijevaju primjenu LABA+ LAMA u jednom inhaleru.



Inhalacijske kortikosteroide se preporuča dodati u terapiju bolesnicima koji su česti egzacerbatori, ukoliko im je broj eozinofila u krvi  $\geq 300$  te kada je KOPB-u pridružena astma (2). Iako ICS u kombinaciji s LABA imaju mnogostruke pozitivne učinke na plućnu funkciju i kvalitetu života, terapija kortikosteroidima vezana je uz nuspojave poput povećanog rizika od pneumonije, naročito u starijih (4). U KOPB bolesnika nije preporučeno propisivanje ICS kao monoterapija (33). Također, istraživanja su pokazala da kombinacija ipratropija (SAMA) i albuterola (SABA) ima bolji bronhodilatacijski učinak, nego monoterapija (30). Od ostalih lijekova u liječenju stabilnog KOPB-a koriste se metilksantini; oralna bronhodilatatorna terapija od kojih je najpoznatiji teofilin. Preporučuju se kod bolesnika koji ne mogu koristiti inhalacijske bronhodilatatore (4). U kombinaciji s LABA imaju pozitivan učinak na povećanje FEV<sub>1</sub>, no studije su pokazale da teofilin nema značajan učinak na frekvenciju egzacerbacija (35). U terapiji se kao protuupalni lijekovi koriste i inhibitori fosfodiesteraze 4- roflumilast i antibiotici. Ovisno o indikacijama, u upotrebi su i mukolitici koji smanjuju rizik od egzacerbacija u određenih bolesnika (2).

U nefarmakološke mjere osim prestanka pušenja spadaju i cijepljenje protiv pneumokoka i gripe. Oba cjepiva smanjuju rizik od egzacerbacija bolesti i hospitalizacije (36,37). U svim stadijima bolesti trebala bi se poticati multidisciplinarna plućna rehabilitacija u koju ulaze fizički treninzi, edukacija bolesnika o bolesti te savjeti o prehrani (4).

Kontinuirana terapija kisikom preporučuje se kod bolesnika s kroničnom hipoksemijom (parcijalni tlak kisika ( $\text{PaO}_2$ )  $\leq 55$  mmHg ili periferna saturacija hemoglobina kisikom ( $\text{SpO}_2$ )  $\leq 88\%$  s ili bez hiperkapnije) jer poboljšava preživljenje (38). Bolesnici s parcijalnim tlakom kisika između 50 i 60 mmHg ili perifernom saturacijom hemoglobina kisikom od 88%, uz dokaz pulmonalne hipertenzije, kroničnog zatajivanja srca s perifernim edemima ili policitemijom, također su kandidati za kontinuiranu terapiju kisikom. Bolesnici s emfizemom pluća podliježu bulektomiji i/ili operaciji smanjenja plućnog volumena (engl. *Lung Volume Reduction Surgery*, LVRS) (2,4). Bolesnici koji imaju indikaciju, kandidati su za transplantaciju pluća (FEV<sub>1</sub> < 35% od očekivanog,  $\text{PaO}_2$  7.3-8.0 kPa,  $\text{PaCO}_2$  > 6.7 kPa, sekundarna plućna hipertenzija) (4).

## 2.7. Prognoza

KOPB je kronična, najčešće progresivna plućna bolest čija prognoza ovisi uvelike o dobi bolesnika i postbronhodilatatornoj vrijednosti FEV1 (4). Značajan utjecaj na prognozu imaju i česti komorbiditeti, egzacerbacije te nastavak pušenja cigareta, usprkos dijagnozi (2). Gubitak na tjelesnoj težini i plućna hipertenzija su također indikatori lošije prognoze (4). BODE indeks (engl. *Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity*, BODE Index) koristan je u procjeni i predviđanju smrti od KOPB-a. Kratica BODE sastoji se od 4 slova od koji je B-BMI (indeks tjelesne mase), O- stupanj opstrukcije dišnih puteva, D- jačina dispneje, E- kapacitet vježbanja (39). Česti uzroci smrti jesu bolesti srca, respiratorno zatajenje i karcinom pluća (4).

### **3. AKUTNO POGORŠANJE KRONIČNE OPSTRUKTIVNE PLUĆNE BOLESTI**

Akutno pogoršanje (egzacerbacija) kronične opstruktivne plućne bolesti se prema GOLD-u definira kao događaj kojeg karakterizira pogoršanje simptoma poput dispneje i/ili kašlja s iskašljavanjem u trajanju kraćem od 14 dana. Najčešće je prisutna lokalna i/ili sistemska upala uzrokovana različitim čimbenicima (2). Egzacerbacije KOPB-a imaju negativan utjecaj na funkciju pluća i zdravstveno stanje bolesnika. Potrebna je brza dijagnoza i učinkovito liječenje radi sprečavanja posljedica i povećanog rizika od smrti (40).

#### **3.1. Epidemiologija**

Učestalost egzacerbacija je individualna među bolesnicima s KOPB-om te varira u ovisnosti o težini bolesti (41). Podaci iz različitih studija dokazuju da egzacerbacija bolesti nosi značajan teret ne samo za bolesnike ponaosob, već i za socioekonomski status cjelokupnog zdravstva. Studija je pokazala da je u razdoblju trinaestogodišnjeg praćenja u Engleskoj broj hospitalizacija porastao za oko 13.1% od čega je većina hospitalizacija bila hitna. Trajanje hospitalizacije je u prosjeku bilo 10 dana (42). Također, pokazalo se da se postotak hospitalizacija bolesnika starijih od 80 god. povećao s 28.4% na 38% u devetogodišnjem razdoblju što objašnjava produženje životnog vijeka te starenje populacije s više komorbiditeta (43). Oko 64% bolesnika nakon otpusta iz bolnice zahtijeva ponovni prijam u prvih godinu dana nakon egzacerbacije (44). Smrtnost hospitaliziranih bolesnika od egzacerbacije varira između 4% - 30% (42). Veliku ulogu u liječenju blagih do umjerenih kliničkih slika akutnog pogoršanja bolesti ima primarna zdravstvena zaštita. Studija koja je uključila 1000 bolesnika s KOPB-om zbrinjavanih u 200 ordinacija primarne zdravstvene zaštite pokazala je da medijan egzacerbacija iznosi 2- na godinu dana. Od ukupnog broja uključenih, oko 30% bolesnika imalo je 3 ili više egzacerbacija na godinu (45). Žene su sklonije egzacerbacijama, nego muškarci (46). Pojava egzacerbacija najčešća je tijekom zimskih mjeseci (42).

### 3.2. Etiologija

Mnogobrojni su faktori rizika za akutno pogoršanje KOPB-a. Povećani rizični faktori su starija životna dob, produktivno iskašljavanje, dulje trajanje KOPB-a, prethodne hospitalizacije zbog egzacerbacija, kronična hipersekrecija sluzi, broj eozinofila u perifernoj krvi  $> 340$  stanica/ $\mu$ L, komorbiditeti (ishemijska bolest srca, zatajenje srca, diabetes mellitus) (47, 48, 49). Istraživanja su pokazala da su bolesnici sa simptomima gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB-a) također pod povećanim rizikom (50, 51, 52). Sekundarna pulmonalna hipertenzija te dokazano proširenje pulmonalne arterije na kompjuteriziranoj tomografiji (engl. *computed tomography*, CT) (omjer pulmonalna arterija:aorta  $>1$ ) povezano je s većom mogućnošću pogoršanja bolesti te se smatra dobrim indikatorom težine bolesti (53).

Najčešći okidači pogoršanja KOPB-a mogu se podijeliti na infektivne i neinfektivne faktore. Studije su pokazale da su virusi i bakterije, kao predstavnici infektivnih uzročnika, odgovorni za oko 70% egzacerbacija KOPB-a. Virusni su češći uzročnici egzacerbacija od bakterija. Od virusa su kod pogoršanja najzastupljeniji rinovirusi, virusi influenze, korona virusi i respiracijski sincicijski virus (54). Za razliku od virusa, koji su u sputumu bolesnika identificirani uglavnom samo kod egzacerbacija, čak je 25-30% bolesnika kolonizirano bakterijama u stabilnoj fazi bolesti, što ponekad otežava identifikaciju uzročnika (55). Neinfektivni uzročnici odgovorni su za oko 30% egzacerbacija. Od njih su najčešći zagađenje zraka, pulmonalna embolija te nepoznati uzročnici (2, 56). Kod zagađenja zraka rizična je čak i kratkotrajna izloženost plinovima poput ozona, ugljičnog monoksida, dušikovog dioksida, sumporovog dioksida (57).

### 3.3. Patofiziologija

Za razliku od stabilnog KOPB-a u kojem glavne upalne stanice čine makrofazi i CD8+ limfociti, stanični obrazac kod akutne egzacerbacije bolesti je promijenjen. Dominiraju eozinofili i/ili neutrofili (58). Centralnu ulogu u patogenezi egzacerbacija ima pojačana upala dišnih puteva uzrokovana određenim okidačem (najčešće bakterije,

virusi, zagađenje zraka) koja dovodi do edema u dišnim putevima, povećanog tonusa bronha i povećane produkcije sluzi uz tipične kliničke manifestacije. Studije su pokazale da endotelin-1 ima moguću ulogu u pogoršanju bolesti zbog povećanih koncentracija u sputumu bolesnika u akutizaciji (59). Smatra se da bi neravnoteža između različitih subpopulacija T limfocita mogla biti od značajne patofiziološke važnosti. Povećan broj eozinofila i njihovi produkti, zajedno s histaminom uzrokuju bronhospazam. Također, smatra se da povećana koncentracija kemokina eotaxina-1 u sputumu, uz povećanu koncentraciju eozinofilnog kationskog proteina u sputumu i serumu, pridonosi pogoršanju kliničke slike. Od značajnih topivih medijatora dominiraju faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija (engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), interleukin-6 (IL-6) koji dovode do aktivacije upalnih stanica i oksidativnog stresa. Posljedična povećana produkcija sluzi dovodi do povećane produkcije sputuma koji, zajedno s bronhospazmom, uzrokuje dispneju i produktivan kašalj tijekom akutnih epizoda bolesti (60). Pogoršanje ograničenja u ekspiratornom protoku zraka dovodi do ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera i hipoksemije što nadalje vodi ka povećanoj respiratornoj potrebi i posljedičnoj tahipneji. Začarani krug povećane rezistencije u protoku zraka i tahipneje uzrokuje retenciju zraka u plućima (engl. *air trapping*), pogoršanje dispneje i daljnji ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer uz hipoksemiju i/ili hiperkapniju (61).

### **3.4. Klinička slika**

Ključno je prepoznati bolesnike s akutnim pogoršanjem KOPB-a jer povećana učestalost egzacerbacija, teške kliničke slike i produljen period oporavka od egzacerbacije vode ka značajnom smanjenju kvalitete života (62). Klinička slika ovisna je o težini egzacerbacije. Bolesnici će se najčešće prezentirati pogoršanjem općeg stanja, pogoršanjem zaduhe u naporu ili mirovanju, osjećajem pritiska u prsima, zvižducima, plitkim respiracijama u težim slučajevima te pojačanim kašljanjem i iskašljavanjem (1). Pojačan i gnojan iskašljaj ukazuje na najvjerojatniju bakterijsku infekciju (2). Ukoliko je razlog egzacerbacije infektivne geneze, bolesnici mogu imati sistemske simptome poput

febriliteta, zimice, tresavice i pojačanog znojenja. Kod težih kliničkih slika nisu rijetki ni nesanicica i umor uz depresivne simptome (1). U fizikalnom statusu dominira tahipneja uz tahikardiju i *wheezing*. Često je korištenje pomoćne dišne muskulature (interkostalni, sternokleidiomastoidni i/ili skalenski mišići). U ovisnosti o težini akutizacije, bolesnici se mogu prezentirati pogoršanjem i/ili novonastalom centralnom cijanozom, pogoršanjem ili novonastalim perifernim edemima, hemodinamskom nestabilnošću uz poremećen metalni status koji može govoriti u prilog hipoksemije i hiperkapnije. Zbog hiperkapnije može biti prisutan tremor ruku (tzv. *flapping tremor*) (2).

### 3.5. Diferencijalna dijagnoza

Budući da simptomi egzacerbacije nisu specifični i da je bolesnik, koji boluje od KOPB-a, pod povećanim rizikom od ostalih hitnih i po život opasnih stanja, potrebno ih je isključiti, naročito ako bolesnik ima poznate komorbiditete (tablica 3)

**Tablica 3.** Najčešće diferencijalne dijagnoze akutnog pogoršanja KOPB-a i metode njihove dijagnostike; tablica napravljena prema GOLD 2023 (2).

<b>ČEŠĆE DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE</b>	<b>UPALA PLUĆA;</b> dijagnostika - RTG
	<b>PLUĆNA EMBOLIJA;</b> dijagnostika – rizični faktori, D-dimeri, CT- angiografija
	<b>ZATAJENJE SRCA;</b> dijagnostika- RTG, *NT pro-BNP, **EKG <small>*moždani natriuretski peptid (engl. <i>N-terminal proBrain Natriuremic Peptide</i>), **elektrokardiogram (engl. <i>electrocardiogram</i>, ECG/EKG)</small>
<b>MANJE ČESTE DIFERENCIJALNE DIJAGNOZE</b>	<b>PNEUMOTORAKS, PLEURALNI IZLJEV;</b> dijagnostika – RTG, *UZV toraksa <small>*ultrazvuk</small>
	<b>INFARKT MIOKARDA I/ILI SRČANE ARITMIJE;</b> dijagnostika – EKG, srčani enzimi

### 3.6. Dijagnostika

Ako simptomi i klinički znakovi ukazuju na moguće alternativne dijagnoze, one se zasigurno moraju isključiti prije postavljanja dijagnoze akutne egzacerbacije KOPB-a (tablica 3). Pri sumnji na upalu pluća ili pneumotoraks/pleuralni izljev RTG pluća je od ključne važnosti. Simptomatologiju sličnu akutnoj egzacerbaciji uzrokuje i plućna embolija čiji je zlatni standard dijagnostike višeslojna kompjuterizirana tomografija- angiografija plućne arterije (engl. *multislice computed tomography*, MSCT). Zatajenje srca isključuje se mjerenjem vrijednosti NT pro-BNP-a, a u dijagnostici akutnog koronarnog sindroma ključnu ulogu imaju EKG i srčani enzimi. Od velike je važnosti evaluacija simptoma koja ukazuje na moguću egzacerbaciju te anamnestički podatak o prijašnjim egzacerbacijama i hospitalizacijama. Svim bolesnicima je u početnoj evaluaciji potrebno izmjeriti frekvenciju disanja, frekvenciju srca, pulsnu oksimetriju i procijeniti težinu dispneje pomoću vizualno - analogne skale. Vizualno - analogna skala dispneje subjektivna je metoda procjene težine dispneje koja se mjeri brojevima od 0-10, gdje 0 ukazuje na bolesnika bez subjektivnog simptoma otežanog disanja. Broj 10 ukazuje na bolesnikovu najtežu dispneju do sada. Ako je bolesnik upućen u bolnicu, potrebna je plinska analiza arterijske krvi (63). Preporučuje se također napraviti EKG radi isključenja alternativnih dijagnoza (akutni koronarni sindrom, aritmije) te RTG srca i pluća, odrediti broj leukocita i biokemijske parametre (elektroliti, ureja, glukoza, metabolički panel) (2,64). Svim bolesnicima mjeri se C- reaktivni protein u krvi (CRP) (2). Iako su vrijednosti CRP-a povišene i u virusnih i bakterijskih infekcija, kod bakterijskih infekcija izmjerene su više vrijednosti te se pokazalo da kod znatnije povišene koncentracije CRP-a ( CRP  $\geq$  100 mg/L) postoji veća mogućnost pronalaska patogenih bakterija u bakteriološkoj kulturi sputuma (65,66). Bolesnici bi se fenotipski mogli podijeliti u dvije skupine; prvu, sa značajno povišenom vrijednošću CRP-a, i drugu, s izraženom eozinofilijom u krvi i sputumu (65). Potreba mjerenja upalnih medijatora; C-reaktivnog proteina i prokalcitonina kao pokazatelja potrebe za antibiotskom terapijom i dalje je kontroverzno pitanje. Prema istraživanjima, eozinofilija u sputumu može govoriti u prilog virusne infekcije te se smatra da takvi bolesnici bolje odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju. Analiza sputuma preporučuje se, ako je prisutan purulentan sputum (2). Ukoliko se radi o teškoj

egzacerbaciji, kod bolesnika s poremećenim mentalnim statusom, za procjenu se koristi Glasgowska ljestvica kome (engl. *Glasgow Coma Scale*, GCS) (67). U težih kliničkih slika s febrilitetom radi se hemokultura.

Bolesnici su, s obzirom na parametre koji određuju težinu egzacerbacija podijeljeni u 3 kategorije (tablica 4).

**Tablica 4.** Podjela bolesnika prema težini akutnih egzacerbacija KOPB-a; tablica napravljena prema GOLD 2023 (2).

Težina egzacerbacije	Parametri za određivanje težine egzacerbacije
<b>Blaga</b>	VAS dispneje < 5 RF < 24/min c/p < 95/min SaO <sub>2</sub> u mirovanju ≥ 92% CRP < 10 mg/L
<b>Srednja (barem 3 od 5 kriterija)</b>	VAS dispneje ≥ 5 RF ≥ 24/min c/p ≥ 95/min SaO <sub>2</sub> u mirovanju < 92% CRP ≥ 10 mg/L - acidobazni status (ABS) pokazuje hipoksemiju i/ili hiperkapniju, bez acidoze
<b>Teška</b>	VAS, RF, c/p, SaO <sub>2</sub> u mirovanju, CRP isti kao kod srednje težine egzacerbacije + ABS pokazuje novonastalu ili pogoršanje hiperkapnije i acidozu ( PaCO <sub>2</sub> > 45 mmHg, pH < 7.35)

\*VAS- vizualno - analogna skala (engl. *visual analogue scale*), RF- frekvencija disanja (engl. *respiration frequency*), c/p- frekvencija srca (puls), SaO<sub>2</sub>- periferna saturacija hemoglobina kisikom, pH- mjera kiselosti (lat. *potentia hydrogenii*)



### 3.7. Liječenje

Više od 80% bolesnika u akutnoj egzacerbaciji KOPB-a nije hospitalizirano i liječi se izvan bolnice, a osnovu terapije čine tri skupine lijekova: bronhodilatatori, kortikosteroidi i antibiotici koji se primjenjuju u ovisnosti o težini kliničke slike (68). Cilj farmakološke terapije je olakšanje simptoma, protuupalno djelovanje, djelovanje na potencijalnog uzročnika te u konačnici- minimiziranje negativnog učinka egzacerbacije na bolesnikovo opće zdravstveno stanje.

Potencijalni pokazatelji potrebe za hospitalizacijom su: teška klinička slika sa simptomima poput pogoršanja dispneje u mirovanju, naglo pogoršanje saturacije krvi kisikom ili pogoršanje respiratorne frekvencije uz promjene u mentalnom statusu. Također, akutno zatajenje disanja, uz novonastale fizikalne znakove u vidu centralne cijanoze, perifernih edema, neadekvatan odgovor na inicijalnu terapiju egzacerbacije i teški komorbiditeti također su važni indikatori hospitalizacije. Liječenje egzacerbacija je stupnjevito i ovisno o težini egzacerbacije (tablica 4.) Bolesnici s blagom egzacerbacijom liječe se samo kratkodjelujućim bronhodilatatorima (SABA, SAMA). Bolesnici sa srednje teškom kliničkom slikom egzacerbacije zahtijevaju liječenje kratkodjelujućim bronhodilatatorima uz oralne kortikosteroide, a neki od njih i antibioticima. Teška klinička slika najčešće zahtijeva hitni bolnički prijam i hospitalizaciju te liječenje ovisi o stupnju respiratornog zatajenja (2). Hospitalizirani bolesnici kategorizirani su u 3 grupe; bez respiratornog zatajenja, akutno respiratorno zatajenje koje nije životno ugrožavajuće te životno ugrožavajuće respiratorno zatajenje (69).

Terapija kratkodjelujućim agonistima  $\beta$ 2- adrenergičkih receptora (SABA) s ili bez kratkodjelujućih antagonista muskarinskih receptora (SAMA) inicijalna je terapija u liječenju simptoma bronhoopstrukcije kod akutnog pogoršanja bolesti (70). SABA (npr. salbutamol, albuterol, levalbuterol) pokazuje najbolji i najbrži bronhodilatatorni učinak (71). Studije nisu pokazale značajnu razliku u poboljšanju FEV1 između inhalera i nebulizatora u primjeni bronhodilatatorne terapije (72). Jedna od čestih učinkovitih kombinacija SABA i SAMA je salbutamol s ipratropijem.

Budući da je jedno od osnovnih obilježja akutnog pogoršanja bolesti povećanje lokalne i sistemske upale, sistemski glukokortikoidi jedan su od ključnih lijekova zbog dokazanog djelovanja na brži oporavak, smanjen rizik od relapsa bolesti u bolesnika liječenih izvan bolnice, ali i hospitaliziranih bolesnika. Također, oralni glukokortikoidi smanjuju dužinu boravka bolesnika u bolnici (73). Preporučuje se doza od 40 mg peroralnog prednizolona na dan, u trajanju od 5 dana (2). Dokazano je da je kraće uzimanje oralnih kortikosteroida također učinkovito, ali sigurnije od duljeg uzimanja zbog većeg rizika od pneumonije i većeg mortaliteta. Glukokortikoidna terapija ima mnogostruke poznate nuspojave poput mišićne slabosti, povećanja tjelesne mase, psihičkih poremećaja, hipertenzije, usporenog cijeljenja rana, pojave *Acne vulgaris* i ostalo. Između ostalog, bolesnici su skloni povećanom riziku od osteoporoze te je dokazano da je kumulativna doza glukokortikoida u snažnoj korelaciji s frakturom vertebralne kralježnice zbog smanjenja gustoće kostiju (74). Istraživanja su pokazala jednaku učinkovitost između intravenske i peroralne primjene kortikosteroidne terapije (2). Također, nebulizirani budezonid dokazano je slične učinkovitosti kao i peroralni prednizolon, no pokazuje nešto manju učinkovitost u poboljšanju oksigenacije (75).

Bolesnici bez radiološki ili mikrobiološki dokazane bakterijske infekcije ne bi trebali primiti antibiotsku terapiju, osim u slučaju postojanja 3 kardinalna simptoma; pogoršanja dispneje, povećanja volumena iskašljaja te povećanja purulentnosti iskašljaja. Preporučeno trajanje antibiotske terapije je 5 do 7 dana. Antibiotici dokazano smanjuju purulentnost iskašljaja te u konačnici smanjuju rizik od mortaliteta ne samo u bolesnika liječenih vanbolnički, već i u bolesnika koji zahtijevaju neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilaciju (2). Osim toga, studija je pokazala postojanje benefita u liječenju antibioticima kod bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja (76). Aminopenicilin s klavulanskom kiselinom, makrolidi, tetraciklini ili kinoloni inicijalna su empirijska antibiotska terapija. Nije preporučeno rutinsko uzimanje kulture sputuma, osim u bolesnika sa čestim egzacerbacijama, jakom opstrukcijom dišnih puteva i bolesnika na mehaničkoj ventilaciji (2).

Iako je značenje CRP-a kao pokazatelja bakterijske infekcije kontroverzno, pokazano je da je u bolesnika bez gnojnog sputuma i bez znatnije povišenog CRP-a (CRP < 40 mg/L)

neprijemljena antibiotika rezultirala neuspjehom liječenja u samo 2.7% bolesnika, dok je u onih s purulentnim sputumom i znatnije povišenim CRP-om neuspjeh liječenja bez antibiotika bio preko 63% (66). Budući da je, prema istraživanjima, oko 86% hospitaliziranih bolesnika liječeno antibioticima (77), potrebno je prije njihove primjene uzeti u obzir i njihovu štetnost, poglavito u smislu sve veće rezistencije bakterija na antibiotike.

Supportivna terapija kisikom osnova je inicijalne terapije akutnog pogoršanja bolesti u bolnici. Ciljna saturacija krvi kisikom je 88-92%. Tijekom hospitalizacije potrebno je često kontrolirati plinsku analizu arterijske krvi, osobito u hiperkapničnih bolesnika. Terapija kisikom provodi se nazalnom kanilom, Venturijevom maskom, maskama s rezervoarom, nazalnom kanilom s visokim protokom kisika (2). Ukoliko supportivna terapija kisikom ne dovede do poboljšanja, bolesnici prelaze na neinvazivnu mehaničku ventilaciju (NIV) što je metoda izbora kod bolesnika s hiperkapničnim respiratornim zatajenjem i  $\text{pH} < 7.3$ . Dokazano je da NIV smanjuje smrtnost i potrebu za endotrahealnom intubacijom (71). Ukoliko bolesnici ne toleriraju NIV ili se NIV pokazuje neučinkovitim te ukoliko su psihomotorno agitirani unatoč sedaciji, uz perzistentno povraćanje ili aspiraciju, indicirana je invazivna ventilacija. Također, teška hemodinamska nestabilnost uz životno ugrožavajuće srčane aritmije također su indikacije za invazivnu mehaničku ventilaciju.

Ukoliko je bolesnik u zadovoljavajućem stanju, pri odluci o otpuštanju iz bolnice, potrebna je procjena kliničkog stanja i laboratorijskih parametara uz objašnjenje metoda daljnjeg liječenja. Također, potrebno je revidirati procjenu za kroničnom terapijom kisikom kod kuće uz neizostavnu planiranu kontrolu. Prvi kontrolni pregled potrebno je planirati za 1-4 tjedana po hospitalizaciji, a drugi za 12-16 tjedana nakon hospitalizacije. Za smanjenje učestalosti egzacerbacija preporučaju se sljedeći lijekovi: bronhodilatatori s ili bez inhalirajućih kortikosteroida, nesteroidni protuupalni lijekovi poput roflumilasta te mukoregulatori. Dokazano je da je dugodjelujući muskarinski antagonist, tiotropij superioran u smanjenju učestalosti egzacerbacija u odnosu na dugodjelujući  $\beta_2$ -adrenergički agonist salmeterol te indakaterol (78). Također, kombinacija LABA + LAMA (npr. indakaterol + glikopironij) pokazuju bolju učinkovitost od monoterapije dugodjelujućim antikolinergicima (79). U sprečavanju egzacerbacija, naročito u bolesnika

s umjerenim do teškim kliničkim slikama, dokazana je visoka učinkovitost kombinacije inhalacijskih kortikosteroida i LABA (80). Kao i kod liječenja bolesnika sa stabilnim KOPB-om, ključno je redovito cijepljenje protiv virusa influenze i pneumokoka te modifikacija životnih navika, naročito prestanak pušenja (2).

### 3.8. Prognoza

Dokazano je da prethodne egzacerbacije s hospitalizacijom te komorbiditeti povećavaju rizik za opetovanom hospitalizacijom 30 do 90 dana nakon prethodne hospitalizacije. Također, indikatori povećanog rizika za ponovnom hospitalizacijom i smrtnim ishodom su i respiratorno zatajenje uz acidozu, starija životna dob, potreba za terapijom kisikom pri otpustu, mehanička ventilacija tijekom hospitalizacije, prisutnost bakterije *Pseudomonas aeruginosa* u sputumu i udruženi psihički poremećaji poput anksioznosti i depresije (2). Egzacerbacija koja je zahtijevala bolničko liječenje ima veći rizik nepovoljnog događaja, nego ona blažeg stupnja, koja je uspješno zbrinuta ambulantno (81). Također, lošija prognoza vezana je uz bolesnike koji su uz akutno pogoršanje KOPB-a imali radiološki verificiranu pneumoniju (82). U retrospektivnoj studiji, postmortalne analize rano umrlih hospitaliziranih bolesnika zbog akutnog pogoršanja KOPB-a pokazale su da zatajenje srca, pneumonija i pulmonalna tromboembolija jesu najčešći dokazani uzroci rane smrti tih bolesnika (83). Dokazano je da bolesnici, koji su doživjeli barem jednu egzacerbaciju bolesti, imaju veći rizik od smrtnosti u odnosu na bolesnike koji nikad nisu bili u egzacerbaciji bolesti (81). Prema studijama, ukupna smrtnost u hospitaliziranih bolesnika varira između 3-9% (84,85). Čak i nakon poboljšanja zdravstvenog stanja nakon akutnog pogoršanja bolesti, neki bolesnici nikad ne dostignu zdravstveno stanje prije egzacerbacije (2).

#### **4. ZAKLJUČAK**

Budući da akutna pogoršanja kronične opstruktivne plućne bolesti predstavljaju jedan od glavnih uzroka pogoršanja plućne funkcije, kvalitete života i mortaliteta u oboljelih, potrebno ih je adekvatno prepoznati i liječiti. Od ključne je važnosti razgovor s bolesnicima i poticanje bolesnika na prijavu akutnih pogoršanja bolesti koje, naročito ako su blagog stupnja, nerijetko ostanu neprepoznate, a također imaju utjecaj na progresiju plućne funkcije. Također je bitna individualizacija terapije u ovisnosti o bolesnikovom stanju i mogućnostima primjene lijekova. Bitno je poticanje bolesnikove suradljivosti, budući da je većina bolesnika starije životne dobi, uz nemalen broj komorbiditeta i polifarmakoterapiju. Optimalna farmakoterapija, uz zdrave životne navike, naročito prestanak pušenja, te provođenje plućne rehabilitacije ključni su u sprečavanju akutnih pogoršanja bolesti i održavanju stabilnog zdravstvenog stanja.

## 5. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Gordani Pavliši, na usmjeravanju, pomoći i stručnom vodstvu kod izrade ovog rada.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji; mami Ljiljani, tati Mladenu i bratu Patriku na podršci, strpljenju i ljubavi tijekom školovanja.

Zahvaljujem i svojim prijateljima, naročito onima koje sam stekla na Medicinskom fakultetu.

## 6. POPIS LITERATURE

1. Katić M, Švab I, i sur. Obiteljska medicina. Zagreb: Alfa; 2013.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Updated 2023. Dostupno na: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). [Datum pristupa: 28.5.2023]
3. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, i sur. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systemic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
4. Ralston Stuart H, Penman ID, Strachan Mark WJ, Hobson Richard P. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23.izd. Edinburgh: ELSEVIER Ltd; 2018.
5. Antoljak N. Epidemiologija astme i kronične opstruktivne bolesti pluća: *Medicus*. 2021; 30(2):139-44.
6. Warnier MJ, van Riet EE, Rutten FH, De Bruin ML, Sachs AP. Smoking cessation strategies in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(3):727-34.
7. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, i sur. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):693-718.
8. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, i sur. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891-7.
9. Segal LN, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):1961-71.
10. Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM. Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(10 Pt 2):S76-80.
11. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.

12. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, i sur. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1277-85.
13. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, i sur. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J.* 2011;37(2):264-72.
14. Goërtz YMJ, Looijmans M, Prins JB, Janssen DJA, Thong MSY, Peters JB, i sur. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational *FAntasTIGUE* study. *BMJ Open.* 2018;8(4):e021745.
15. Stridsman C, Skär L, Hedman L, Rönmark E, Lindberg A. Fatigue Affects Health Status and Predicts Mortality Among Subjects with COPD: Report from the Population-Based OLIN COPD Study. *COPD.* 2015;12(2):199-206.
16. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology.* 2021;26(1):62-71.
17. Bratel T, Ljungman S, Runold M, Stenvinkel P. Renal function in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease: effects of long-term oxygen treatment. *Respir Med.* 2003;97(4):308-16.
18. Vrhovac B i suradnici. *Interna medicina.* 4 izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
19. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17 Suppl 1:S21-8.
20. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(4):549-55.
21. Cully JA, Graham DP, Stanley MA, Ferguson CJ, Sharafkhaneh A, Soucek J, i sur. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid anxiety or depression. *Psychosomatics.* 2006; 47(4):312-9.
22. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax.* 2008; 63(9): 831-8.
23. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32(4):962-9.



24. Schermer TR, Jacobs JE, Chavannes NH, Hartman J, Folgering HT, Bottema BJ, i sur. Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax*. 2003; 58(10):861-6.
25. Coleman JM 3rd, Wolfe LF, Kalhan R. Noninvasive Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2019; 16(9):1091-98.
26. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, i sur. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(2):117-26.
27. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1218-24.
28. Warnier MJ, van Riet EE, Rutten FH, De Bruin ML, Sachs AP. Smoking cessation strategies in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;41(3):727-34.
29. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med*. 2008; 35(2):158-76.
30. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *Chest*. 1994;105(5):1411-9.
31. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1991;4(4):415-20.
32. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, Segreti A, Proietto A, Picciolo S, i sur. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med*. 2013;107(6):848-53.
33. Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2020;173(3): ITC17-ITC32.

34. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, i sur. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(3): CD006101.
35. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, Barnes PJ, Celli B, Zhong NS, i sur. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2021 ;57(6):2003338.
36. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD001390.
37. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, i sur. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):79.
38. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980; 93(3):391-8.
39. Sarker HN, Alam MM, Vadury SC, Hossain L. Use of BODE Index to Assess Prognosis of Patients with COPD. *Mymensingh Med J.* 2022;31(2): 443-448.
40. Oshagbemi OA, Keene SJ, Driessen JHM, Jordan R, Wouters EFM, de Boer A, i sur. Trends in moderate and severe exacerbations among COPD patients in the UK from 2005 to 2013. *Respir Med.* 2018;144:1-6.
41. Seemungal TA, 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;157(5 Pt 1):1418-22.
42. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: Epidemiology. *Thorax.* 2006; 61(2): 164-8.
43. Reis AJ, Alves C, Furtado S, Ferreira J, Drummond M, Robalo-Cordeiro C; GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD exacerbations: management and hospital discharge. *Pulmonology.* 2018; 24(6): 345-50.
44. 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; 197(8): 1009-17.
45. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. EOLO Group. Estudio Observacional de la Limitación Obstructiva al Flujo aEreo. *Respir Med*. 1999;93(3):173-9.
  46. Stolz D, Kostikas K, Loeffler E, Fogel R, Gutzwiller FS, Conti V, i sur. Differences in COPD Exacerbation Risk Between Women and Men: Analysis From the UK Clinical Practice Research Datalink Data. *Chest*. 2019;156(4): 674-84.
  47. Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, Kuschner WG, Sharafkhaneh A, Sarosi GA, i sur. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*. 2007; 131(1): 20-8.
  48. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, i sur. Initiatives Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) Scientific Committee. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009;135(4): 975-82.
  49. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(9): 965-74.
  50. Rascon-Aguilar IE, Pamer M, Wludyka P, Cury J, Coultas D, Lambiase LR, i sur. Role of gastroesophageal reflux symptoms in exacerbations of COPD. *Chest*. 2006; 130(4): 1096-101.
  51. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, i sur. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med*. 2013;13:51.
  52. Terada K, Muro S, Sato S, Ohara T, Haruna A, Marumo S, i sur. Impact of gastro-oesophageal reflux disease symptoms on COPD exacerbation. *Thorax*. 2008;63(11):951-5.
  53. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, i sur. COPD Gene Investigators; ECLIPSE Study Investigators. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2012; 367(10):913-21.

54. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(10):1114-21.
55. Mallia P, Contoli M, Caramori G, Pandit A, Johnston SL, Papi A. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des*. 2007;13(1):73-97.
56. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):721-7.
57. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3079-91.
58. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58(1):73-80.
59. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(1):30-5.
60. Papi A, Luppi F, Franco F, Fabbri LM. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3(3):245-51.
61. 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; 204(11):1251-58.
62. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, Singh R, Brill SE, Allinson JP, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):943-50.
63. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(6): 662-71.

64. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, Huerta A, Gabarrús A, Chetta A, i sur. Readmission for Acute Exacerbation within 30 Days of Discharge Is Associated with a Subsequent Progressive Increase in Mortality Risk in COPD Patients: A Long-Term Observational Study. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150737.
65. Jones TPW, Brown J, Hurst JR, Vancheeswaran R, Brill S. COPD exacerbation phenotypes in a real-world five year hospitalisation cohort. *Respir Med*. 2020; 167:105979.
66. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? *Chest*. 2013;144(5):1571-77.
67. Esteban C, Arostegui I, Garcia-Gutierrez S, Gonzalez N, Lafuente I, Bare M, i sur. A decision tree to assess short-term mortality after an emergency department visit for an exacerbation of COPD: a cohort study. *Respir Res*. 2015;16:151.
68. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, i sur. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
69. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
70. Qureshi H, Sharafkhaneh A, Hanania NA. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5(5):212-27.
71. Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PM, Albert RK, Anzueto A, I sur. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017; 49(3):1600791.
72. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(8):CD011826.
73. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9): CD001288.

74. Ma Z, Zhang W. Short-term versus longer duration of glucocorticoid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2016; 40:84-90.
75. Pleasants RA, Wang T, Xu X, Beiko T, Bei H, Zhai S, i sur. Nebulized Corticosteroids in the Treatment of COPD Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Respir Care.* 2018; 63(10):1302-10.
76. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12:CD010257.
77. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM; European COPD Audit team. Antibiotic Prescription for COPD Exacerbations Admitted to Hospital: European COPD Audit. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0124374.
78. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, i sur; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-103.
79. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, i sur. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(3): 199-209.
80. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 2012(9):CD006829.
81. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Nordestgaard BG, Vestbo J, Ingebrigtsen TS, i sur. Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: A population-based analysis. *Respir Med.* 2019;155:141-47.
82. Myint PK, Lowe D, Stone RA, Buckingham RJ, Roberts CM. U.K. National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respiration.* 2011; 82(4):320-7.

83. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, i sur. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009; 136(2): 376-80.
84. Matkovic Z, Huerta A, Soler N, Domingo R, Gabarrús A, Torres A, i sur. Predictors of adverse outcome in patients hospitalised for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012 ;84(1):17-26.
85. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):81-9.

## 7. ŽIVOTOPIS

Zovem se Anamaria Vidović. Rođena sam 13.1.1998. god. u Zaboku. Živim u Krapini gdje sam završila osnovnoškolsko i srednjoškolsko obrazovanje, u Srednjoj školi Krapina, smjer opća gimnazija. Godine 2016. upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija, bila sam demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika u akademskoj godini 2022./2023. Članica sam Studentske sekcije za Dermatovenerologiju, a od akademske god. 2022./2023. članica sam vodstva sekcije. Pohađala sam 9. StEPP trauma edukaciju Studentske sekcije za prvu pomoć. Aktivno se služim engleskim jezikom te pasivno njemačkim jezikom.