

# Ishodi liječenja kronične opstruktivne bolesti pluća nakon teške akutne egzacerbacije zbrinute u bolničkoj hitnoj službi Klinike za plućne bolesti KBC-a Split u razdoblju od studenog 2019. do veljače 2020. godine

---

**Tramontana, Ema**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:693144>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ema Tramontana**

**ISHODI LIJEČENJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA NAKON  
TEŠKE AKUTNE EGZACERBACIJE ZBRINUTE U BOLNIČKOJ HITNOJ SLUŽBI  
KLINIKE ZA PLUĆNE BOLESTI KBC-A SPLIT U RAZDOBLJU OD STUDENOG  
2019. DO VELJAČE 2020. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**dr. sc. Emilija Lozo Vukovac, dr. med.**

**Split, lipanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ema Tramontana**

**ISHODI LIJEČENJA KRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA NAKON  
TEŠKE AKUTNE EGZACERBACIJE ZBRINUTE U BOLNIČKOJ HITNOJ SLUŽBI  
KLINIKE ZA PLUĆNE BOLESTI KBC-A SPLIT U RAZDOBLJU OD STUDENOG  
2019. DO VELJAČE 2020. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**dr. sc. Emilija Lozo Vukovac, dr. med.**

**Split, lipanj 2022.**

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija KOPB-a .....	3
1.2. Etiologija i patofiziologija KOPB-a .....	4
1.3. Klinička slika KOPB-a .....	6
1.4. Dijagnostika KOPB-a .....	6
1.4.1. Testovi plućne funkcije .....	6
1.5. Fenotipovi KOPB-a .....	8
1.6. KOPB i komorbiditeti .....	9
1.7. Akutne egzacerbacije KOPB-a .....	10
1.8. Liječenje KOPB-a .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
2.1. Cilj istraživanja .....	15
2.2. Hipoteze .....	15
3. MATERIJALI I METODE .....	16
3.1. Ispitanici .....	17
3.2. Opis istraživanja .....	17
3.3. Statističke metode .....	17
4. REZULTATI .....	18
5. RASPRAVA .....	26
6. ZAKLJUČCI .....	33
7. LITERATURA .....	35
8. SAŽETAK .....	43
9. SUMMARY .....	45
10. ŽIVOTOPIS .....	48

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, dr. sc. Emiliji Lozo Vukovac, na pristupačnosti, ljubaznosti i pomoći u izradi ovog rada.*

*Hvala mojim roditeljima, bratu i sestri na podršci, razumijevanju i bezuvjetnoj ljubavi.*

*Neizmjereno hvala mojoj baki i djedu koji su mi bili veliki oslonac tijekom studiranja.*

*Također zahvaljujem prijateljima i kolegama koji su bili uz mene.*

## POPIS OZNAKA I KRATICA

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**GOLD** – Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

**BOLD** – istraživanje opterećenja država opstruktivnom bolesti pluća (engl. *Burden of Obstructive Lung Disease*)

**FVC** – forsirani vitalni kapacitet (engl. *forced vital capacity*)

**FEV<sub>1</sub>** – forsirani izdisajni volumen izdahnut u prvoj sekundi izvođenja forsiranog vitalnog kapaciteta

**FEV<sub>6</sub>** – forsirani izdisajni volumen izdahnut u prvih šest sekunda izvođenja forsiranog vitalnog kapaciteta

**SBWT** – metoda eliminacije dušika tijekom jednog udaha (engl. *single breath washout test*)

**MBWT** – metoda eliminacije dušika tijekom ponavljanih udaha (engl. *multiple breath washout test*)

**TLC** – totalni plućni kapacitet (engl. *total lung capacity*)

**CRP** – C- reaktivni protein

**HRQoL** – upitnik kvalitete života vezane za zdravlje (engl. *Health-related quality of life*)

**SABA** – kratkodjelujući agonist beta-2-receptora (engl. *short-acting beta2 receptor agonist*)

**SAMA** – kratkodjelujući antagonist muskarinskih receptora (engl. *short-acting muscarinic receptor antagonist*)

**LABA** – dugodjelujući agonist beta-2- receptora (engl. *long-acting beta2 receptor agonists*)

**LAMA** – dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora (engl. *long-acting muscarinic receptor antagonist*)

**ICS** – inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhalative corticosteroide*)

**CAT** – test za procjenu KOPB-a (engl. *COPD Assessment Test*)

**COPD** – kronična opstruktivna boleť (engl. *chronic obstructive pulmonary disease*)

**NIV** – neinvazivna mehanička ventilacija

## **1. UVOD**



Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) progresivna je bolest koju karakterizira kronična upala i trajno suženje dišnih putova, što rezultira ograničenjem protoka zraka u izdisaju koji obično napreduje kroz vrijeme. Glavne značajke KOPB-a su smetnje disanja kao što su kratkoća daha, pritisak u prsima, kašalj i iskašljavanje. U početnim stadijima bolesti pojavljuje se zaduha pri naporu, no kako bolest napreduje zaduha postaje sve izražajnije te se javlja pri svakodnevnim aktivnostima, a konačno i u mirovanju.

KOPB je masovna bolest u starijoj populaciji izloženoj rizičnim čimbenicima, prvenstveno cigaretnom dimu (1). Osim cigaretnog dima u rizične čimbenike spada i onečišćeni zrak na otvorenom, radnom mjestu ili u zatvorenim prostorima. KOPB ostaje nedovoljno dijagnosticiran prvenstveno što se smatra bolešću starijih osoba. Poremećaj treba prepoznati u mlađoj dobi, jer ranije intervencije, kao što su prestanak pušenja, mogu spriječiti gubitak plućne funkcije (2).

KOPB je na trećem mjestu kao najčešći uzrok smrtnosti u svijetu i čini čak 6 % svih smrti u svijetu (1). Nепrepoznavanje bolesti, kasno dijagnosticiranje i pravovremeno nepoduzimanje sveobuhvatnih mjera liječenja u bolesnika s KOPB-om izravno utječe na poboljšanje i smrtnost od ove bolesti. Rane intervencije primijenjene u ranim fazama KOPB-a mogu dugoročno poboljšati prognozu, spriječiti trajni gubitak plućne funkcije i sačuvati kvalitetu života, a u konačnici dovode do spašavanja života i značajnih ušteda u liječenju (1).

Presječna istraživanja pokazala su da je tjelesna aktivnost smanjena rano u toku bolesti. Ovo je važno zapažanje, jer tjelesna neaktivnost važan je prediktor smrtnosti i hospitalizacije i može biti ključna poveznica s komorbiditetima u KOPB-u. Nedavna studija u bolesnika sa blagim KOPB-om pokazala je da je tjelesna neaktivnost jače povezana s prisutnošću komorbiditeta nego što je povezana s opstrukcijom protoka zraka. Međutim, prospektivne kohortne studije koje procjenjuju povezanost objektivno mjerene fizičke aktivnosti s ostalim komponentama bolesti tijekom vremena nisu još dostupne (3). Nepridržavanje, ne uzimanje farmakološke ili nefarmakološke terapije prema dogovorenim preporukama pružatelja zdravstvene njege, često je u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. Neadekvatno uzimanje lijekova za održavanje, nepotpun prestanak pušenja, neodržavanje redovite tjelesne aktivnosti, ne nastavljanje s plućnom rehabilitacijom i propisanim vježbama, rezultira nepovoljnim ishodom u više stavki ove bolesti. To uključuje brže slabljenje funkcija dišnih puteva, veće opterećenje simptomima, narušeno zdravstveno stanje, povećano korištenje zdravstvene zaštite i rizik od smrti.

Čimbenici kao što su društveno-ekonomski čimbenici, zdravstveni sustav, čimbenici povezani s terapijom, bolesnicima i njihovim stanjem, utječu na ovaj problem. Kako bi se poboljšalo pridržavanje bolesnika, mora se uzeti u obzir ove čimbenike u kontekst osoba s KOPB-om i implementirati strategije koje izravno ciljaju na određene probleme (4).

### 1.1. Epidemiologija KOPB-a

Kronična opstruktivna plućna bolest postala je, u 2010., treći vodeći uzrok smrti u svijetu (5). GOLD smjernice 2011. definiraju KOPB kao preventivnu i izlječivu bolest sa značajnim izvanplućnim učincima koji mogu doprinijeti ozbiljnosti bolesti u pojedinih bolesnika. Plućnu komponentu karakterizira ograničenje protoka zraka koje nije potpuno reverzibilno (6).

Postoji više strategija prevencije KOPB-a. Primarna prevencija se sastoji od prestanka pušenja, adekvatnog liječenja astme i modifikacije čimbenika rizika. Sekundarna prevencija se sastoji u ranom otkrivanju klinički neprepoznatljive bolesti, prije nego što oštećenje postane uznapredovalo. Tercijarna prevencija se sastoji u smanjenju komplikacija u bolesnika s utvrđenom bolešću (7,8). Poboljšano razumijevanje prevalencije, čimbenika rizika, morbiditeta i smrtnosti od KOPB-a, osobito u starijoj populaciji, ključno je za rješavanje svih komponenti prevencije (6).

Postojeći podatci o prevalenciji KOPB-a uvelike variraju upravo zbog razlika u dijagnostičkim metodama, kriterijima i analitičkog pristupa (9). Najniže procjene prevalencija su one koje se temelje na samoprijavlivanju bolesnika kojima su liječnici rekli da boluju od KOPB-a ili ekvivalentnog stanja. Tako većina nacionalnih podataka pokazuje da oko 6 % odrasle populacije boluje od KOPB-a (10). Sustavni pregled i metaanaliza, uključujući studije provedene u 28 zemalja između 1990. i 2004., pokazale su da je prevalencija KOPB-a veća u pušača i bivših pušača u usporedbi s nepušačima, te onih u dobi  $\geq 40$  godina u usporedbi s onima mlađim od 40 godina, a isto tako kod muškaraca u usporedbi sa ženama (11). Na temelju istraživanja opterećenja država kroničnom opstruktivnom bolesti (engl. *The burden of obstructive lung disease, BOLD*) i ostalih epidemioloških istraživanja procjenjuje se da je broj slučajeva KOPB-a u 2010. bio 384 milijuna, odnosno globalna prevalencija je 11,7 % stanovništva (95 %IP, 8,4 – 15,0 %) (12).

Procjenjuje se da u svijetu godišnje umire od KOPB-a oko tri milijuna ljudi (13). Uz sve veću rasprostranjenost pušenja u zemljama u razvoju i starenje populacije u zemljama s visokim

dohotkom, očekuje se da će smrtnost porasti tijekom sljedećih 40 godina i dosegnuti 2060. više od 7 milijuna smrti godišnje od KOPB-a i povezanih stanja (14, 15).

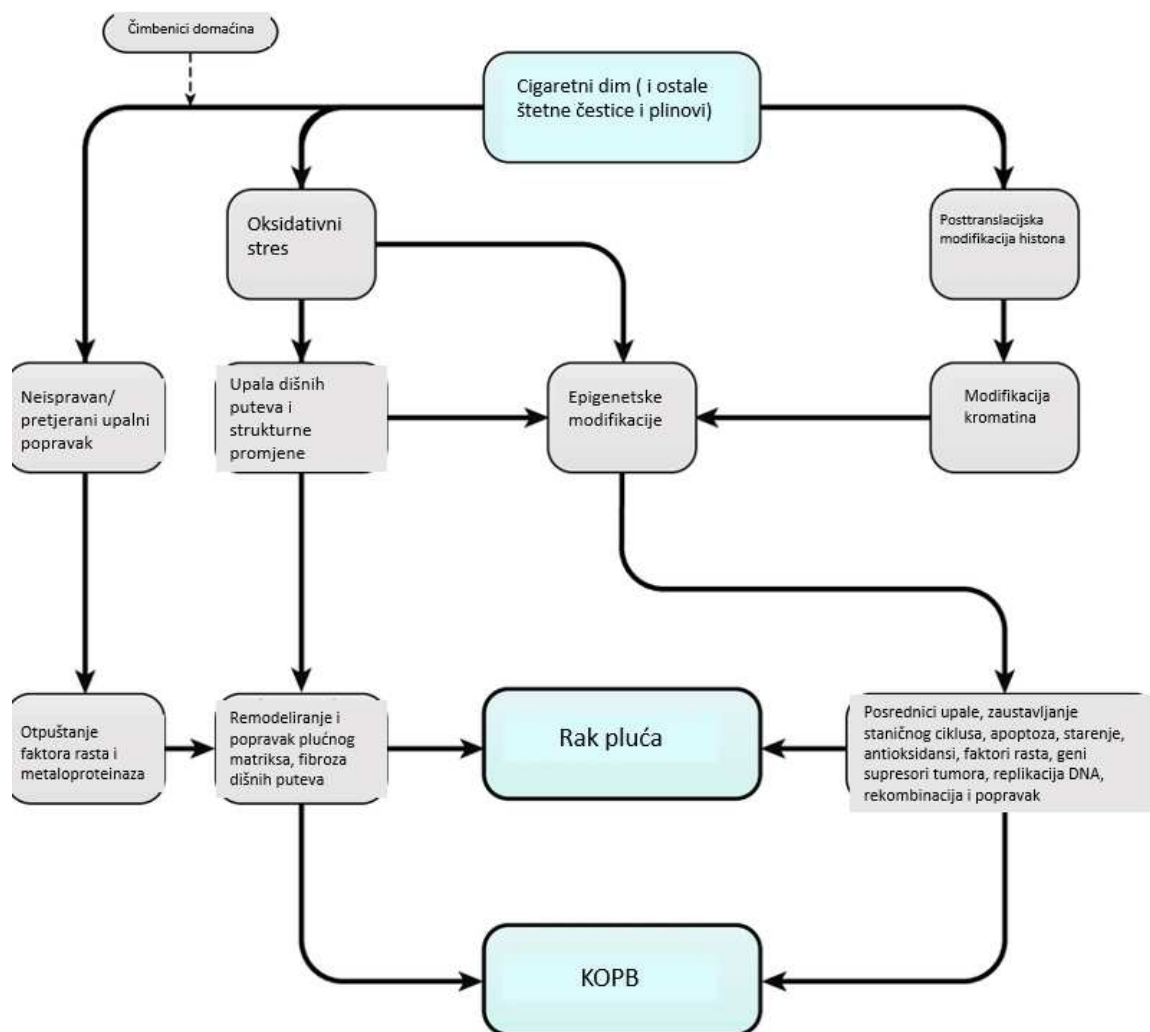
## 1.2. Etiologija i patofiziologija KOPB-a

Pušenje duhanskih proizvoda glavni je čimbenik rizika za KOPB. Odgovoran je za 40% do 70% slučajeva KOPB-a i ispoljava svoj učinak tako što uzrokuje upalni odgovor, disfunkciju cilija i oksidativne ozljede stanica (16). Zagađenje zraka, izgaranje goriva iz biomase u zatvorenom prostoru, profesionalna izloženost prašini, kemijskim agensima i dimovima ostale su etiologije ove bolesti (17-19). Oksidativni stres i neravnoteža proteaza i antiproteaza također su važni čimbenici u patogenezi KOPB-a, osobito u bolesnika s nedostatkom alfa-1 antitripsina (20).

Rizik od razvoja KOPB-a može se povećati procesima koji utječu na optimalan rast pluća, a time i na funkciju pluća (21). Ovi procesi mogu sezati sve do trudnoće, rođenja, djetinjstva i adolescencije. Na primjer, postoji pozitivna povezanost između porođajne težine i FEV<sub>1</sub> u odrasloj dobi. Nepovoljni čimbenici u djetinjstvu mogu biti jednako važni kao i teško pušenje u predviđanju plućne funkcije u odrasloj dobi (22).

Obilježje KOPB-a je kronična upala koja zahvaća središnje i periferne dišne putove, plućni parenhim i alveole te plućnu vaskulaturu. Ponovljene ozljede i popravci dovode do strukturnih i fizioloških promjena. Upalne i strukturne promjene u plućima povećavaju se s težinom bolesti i traju nakon prestanka pušenja (20). Glavne komponente ovih promjena su sužavanje i remodeliranje dišnih putova, povećanje broja vrčastih stanica, povećanje žlijezda središnjih dišnih putova koje luče sluz, gubitak alveola, i konačno, promjene plućne vaskulature koje dovode do plućne hipertenzije. Dokazi sugeriraju da odgovor domaćina na inhalacijske podražaje generira upalnu reakciju odgovornu za promjene u dišnim putovima, alveolama i plućnim krvnim žilama. Aktivirani makrofagi, neutrofil i leukociti su središnje stanice u ovom procesu. Oksidativni stres i višak proteaza pojačavaju učinke kronične upale. Remodeliranje dišnih putova podebljava epitel, laminu propriu, glatke mišiće i adventiciju dišnih putova manjih od 2 mm u promjeru, što dovodi do progresivnog gubitka otvorenih terminalnih i prijelaznih bronhiola (20). Sve više dokaza upućuje na uključenost eozinofila, leukocita koji su obično uključeni u alergijskim bolestima, u upalnu kaskadu KOPB-a (23). Razgradnja elastina i naknadni gubitak alveolarnog integriteta uzrokuju emfizem (24). Cilijarna disfunkcija i povećana veličina i broj vrčastih stanica dovode do prekomjernog lučenja sluzi. Povećani otpor dišnih putova fiziološka je definicija KOPB-a. Smanjen elastičnost, fibrozne promjene u

plućnom parenhimu i luminalna opstrukcija dišnih putova izlučevinama doprinose povećanju otpora dišnih putova. Ograničenje protoka izdisaja potiče hiperinflaciju. Hiperinflacija i destrukcija plućnog parenhima predisponiraju bolesnike s KOPB-om na hipoksiju, osobito tijekom aktivnosti. Nadalje progresivna hipoksija uzrokuje zadebljanje glatkih mišića krvnih žila s naknadnom plućnom hipertenzijom, što je kasni stadij bolesti koji označava lošu prognozu (25, 26). Kako bolest napreduje smanjeni prijenos plinova može dovesti do hiperkapnije. Sistemski upalni medijatori mogu doprinijeti razgradnji skeletnih mišića ili kaheksiji, te pokrenuti ili pogoršati srčane, metaboličke i skeletne komorbiditete (27).



**Slika 1.** Patofiziologija kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i raka pluća.

Preuzeto i prilagođeno s: [https://www.researchgate.net/figure/Pathophysiology-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-COPD-and-lung-cancer-FEV-1\\_fig1\\_267410293](https://www.researchgate.net/figure/Pathophysiology-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-COPD-and-lung-cancer-FEV-1_fig1_267410293)

### 1.3. Klinička slika KOPB-a

Simptomi i znakovi KOPB-a razvijaju se i napreduju godinama. Prvi znak je produktivan kašalj, obično u pacijenata koji su u četrdesetim i pedesetim godinama života, a puše  $\geq 20$  cigareta dnevno  $>20$  godina. Također pojavljuje se dispneja u naporu, koja je progresivna i trajna ili se pogoršava prilikom respiratorne infekcije. U bolesnika koji nastavljaju s pušenjem simptomi bolesti napreduju brzo. Neki bolesnici prijavljuju stezanje u prsima, koje često slijedi nakon napora i može nastati zbog kontrakcije interkostalnih mišića. Umor, gubitak težine, gubitak mišićne mase i anoreksija česti su u bolesnika s teškim i vrlo teškim oblicima bolesti.

Ostale manifestacije uključuju hemoptizu, cijanozu i jutarnje glavobolje koje su posljedica hiperkapnije. Bol u prsima i hemoptiza neuobičajeni su simptomi KOPB-a i povećavaju mogućnost alternativnih dijagnoza (28). Fizikalni pregled može pokazati hipoksiju, korištenje pomoćnih mišića, paradoksalne pokrete rebara, rascijepljen 2. srčani ton s naglašenom plućnom komponentom, edem donjih ekstremiteta, hepatomegaliju kao posljedicu *cor pulmonale* i lepršajući tremor (asteriksija) kao posljedica hiperkapnije. Bolesnici također mogu imati znakove i simptome komplikacija KOPB-a. To uključuje izrazitu kratkoću daha, ozbiljno smanjen protok zraka i bol u prsima kao posljedica akutnog pogoršanja KOPB-a ili spontanog pneumotoraksa (29, 30).

Studija u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala je da je 14,5% pacijenata s KOPB-om imalo istodobnu dijagnozu astme, dok je globalna metaanaliza procijenila da je ukupna prevalencija astme u bolesnika s KOPB-om 29,6% (raspon: 12,6% do 55,5%) (31, 32).

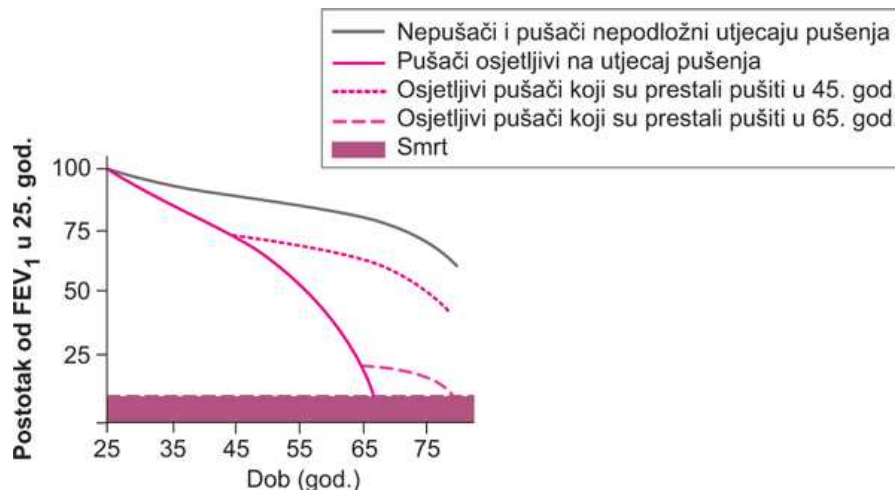
### 1.4. Dijagnostika KOPB-a

Postavljanje dijagnoze KOPB-a zasniva se na temelju anamneze, fizikalnog pregleda i testova plućne funkcije. Tijekom anamneze najbitnije je prikupiti podatke o simptomima, pušačkom statusu bolesnika, izloženosti prašini i kemikalijama, obiteljskoj anamnezi KOPB-a, ostalim kroničnim bolestima dišnog sustava, podacima o prethodnim bolestima i o ranijim hospitalizacijama. Fizikalnim pregledom, auskultacijom pluća, mogu se ustanoviti različita odstupanja od normalnog šuma disanja kao što su bronhitični šumovi, zvižduci i hropci (1).

#### 1.4.1. Testovi plućne funkcije

Spirometrija je najrasprostranjeniji i najdostupniji test ispitivanja plućne funkcije. Promjene u malim dišnim putevima mogu se detektirati promjenama u izdisajnim protocima,

kao i promjenama u plućnim volumenima (33). Spirometrijski parametri koji se najčešće koriste za procjenu funkcije malih dišnih puteva jesu forsirani ekspiratorni protok na 50 % FVC ( $FEF_{50}$ ) i srednji ekspiratorni protok između 25 % i 75 % FVC ( $FEF_{25-75}$ ). Oba parametra se nalaze u ekspiratornom dijelu krivulje protok-volumen koji nije ovisan o naporu (34). Bolesnici s KOPB-om imaju karakterističan uzorak koji se vidi na spirometriji, sa smanjenim omjerom  $FEV_1$  i  $FEV_1/FVC$ . Prisutnost ograničenja protoka zraka definirana je kriterijima Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) kao postbronhodilatatorski  $FEV_1/FVC < 0,70$ . U slučajevima kada je FVC teško izmjeriti, može se koristiti  $FEV_6$  (35). Spirometrija također ukazuje na ozbiljnost opstrukcije protoka zraka. U bolesnika s omjerom  $FEV_1/FVC < 0,7$ :  $FEV_1 \geq 80\%$  predviđenih ukazuje na blagi KOPB,  $FEV_1 < 80\%$  i  $\geq 50\%$  predviđenih ukazuje na umjereni KOPB,  $FEV_1 < 50\%$  i  $\geq 30\%$  predviđenih ukazuje na teški KOPB,  $FEV_1 < 30\%$  predviđenih ukazuje na vrlo teški KOPB.



**Slika 2.** Utjecaj pušenja na pad forsiranog izdisajnog volumena izdahnutog u prvoj sekundi izvođenja forsiranog vitalnog kapaciteta.

Preuzeto i prilagođeno s: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/kronicna-opstruktivna-plucna-bolest>

Impulsna oscilometrija predstavlja važnu metodu otkrivanja poremećaja funkcije malih dišnih puteva osobito kada je spirometrija u okviru normalnih vrijednosti (36). Respiratorna impedanca, povratni signal nakon izlaganja respiratornog sustava zvučnim valovima različitih frekvencija, sastoji se od rezistancije, koja predstavlja otpornost dišnih puteva i reaktance, koja predstavlja inertnost dišnog stupca u dišnim putevima zajedno sa elastičnim svojstvima plućnog parenhima. Smatra se da rezistancija pri frekvencijama manjim od 10 Hz najvjerojatnije odražava

funkciju malih provodnih dišnih puteva, dok rezistanca pri frekvencijama većim od 16 Hz odražava funkciju proksimalnih dišnih puteva (33). Mada mjesto tranzicije između proksimalnih i malih provodnih dišnih puteva nije jasno ustanovljeno, klinički i eksperimentalni podatci ukazuju na to da poremećaj funkcije distalnih dišnih puteva dovodi do povećanja otpora pretežno pri malih frekvencijama (37). Zato se u kliničkoj praksi najčešće koristi razlika u rezistancama pri frekvencijama 5 i 20 Hz (R5-R20). Reaktansa pri frekvenciji od 5 Hz tijekom ekspiratorne faze mjerenja je osjetljiva na ograničenje protoka zraka izazvano zatvaranjem malih dišnih puteva pri kraju ekspiriraja ili blizu te točke, tako da se u kliničkoj praksi koristi za procjenu funkcije malih dišnih puteva u astmi i KOPB-u (38).

Metoda eliminacije plinova u kliničkoj praksi koristi se isključivo kao metoda eliminacije tijekom jednog udaha (SBWT) ili tijekom ponavljanih udaha (MBWT), dok se kapnografija, mjerenje eliminacije CO<sub>2</sub> izuzetno rijetko koristi (33). Metoda eliminacije dušika jednim udahom zasniva se na mjerenju izdahnutе koncentracije dušika poslije udisanja čistog kisika TLC manevrom, pri čemu se na x osi grafikona registrira volumen izdahnutog zraka, a na y osi volumen izdahnutog dušika. MBWT se također zasniva na mjerenju koncentracije dušika u izdahnutom zraku poslije udisanja čistog kisika, ali u ovom slučaju tijekom ponavljanih mirnih udaha. Ovaj test kao i prethodni, mjeri nehomogenost ventilacije u plućima (39).

Mjerenje alveolarnog dušičnog oksida (NO) u izdahnutom zraku standardno se radi tijekom nepromjenjivog ekspiratornog protoka zraka. Međutim pomoću ove metode ne može se razlikovati je li povećana produkcija NO posljedica promjena u dišnim putevima ili u alveolama (33). Analizom koncentracije NO u izdahnutome zraku pri različitim ekspiratornim protocima moguće je odrediti i alveolarnu koncentraciju (40). Povećane koncentracije alveolarnog NO nađene su kod bolesnika sa astmom, gdje su pokazale dobru korelaciju sa vrijednostima FEV<sub>1</sub>, kao i kod bolesnika sa KOPB-om, gdje može služiti kao potencijalni biomarker upale u distalnim dišnim putevima (41).

### **1.5. Fenotipovi KOPB-a**

Fenotipom se obično smatra fizički izgled ili biokemijska karakteristika koja proizlazi iz interakcije između njegovog genotipa i okoliša. Kod KOPB-a, pri kojem su temeljni geni uglavnom nepoznati ili slabo okarakterizirani, fenotip je postao gotovo sinonim s kliničkom podskupinom. Nekoliko istraživača došlo je do konsenzusa o definiciji fenotipova (42). Ova definicija naglašava da fenotip mora biti podskupina koja ima utjecaja na ishod, odnosno da

imati određeni fenotip znači drugačiju prognozu, veći rizik od egzacerbacije, bolji odgovor na određenu terapiju itd. (43). Klasični fenotipovi Sinderovog dijagrama su astma, emfizem i kronični bronhitis. Studija autora Sinder GL navodi kao klasične fenotipe astmu, emfizem i kronični bronhitis.

Astma se većinom smatra samostalnom bolešću ili kao zasebni sindrom, unatoč značajnom kliničkom preklapanju i činjenici da se astma može smatrati čimbenikom rizika za trajno ograničenje protoka zraka. Značajke astme, kao npr. hiperreaktivnost i reverzibilnost dišnih puteva, povezani su s lošijom prognozom u nekim studijama (44, 45).

Emfizem je značajna komponenta KOPB-a a opseg emfizema raste sa povećanjem ozbiljnosti ograničenja protoka zraka. Emfizem je povezan sa značajno povećanim padom FEV<sub>1</sub>, koji je obilježje KOPB-a (46). Emfizem je stabilan fenotip. Isto može biti rečeno za kronični bronhitis, koji je u nekim studijama povezan s prekomjernim padom FEV<sub>1</sub>, osobito u mlađih odraslih osoba, povećanom hospitalizacijom i smrtnošću (47).

## **1.6. KOPB i komorbiditeti**

KOPB je često udružen s komorbiditetima s kojima dijeli iste rizične faktore i ima negativan utjecaj na druge bolesti. Njih uzrokuje i pogoršava upala i mehanizam oksidacije u rasponu od 20 % do 80 %. Najveću incidenciju i najveći smrtni rizik nose kardiovaskularne bolesti. Uobičajeni patofiziološki mehanizam je endotelna disfunkcija, prokoagulantno i proinflamatorno stanje te pretilost. Najčešći kardiovaskularni komorbiditeti su koronarna bolest srca, srčano zatajivanje, arterijska hipertenzija i periferna vaskularna bolest. Smanjenje FEV<sub>1</sub> povećava učestalost koronarnih događaja i mortalitet (48). Samo progresivno zatajenje disanja čini oko trećine smrti od KOPB-a, što sugerira da mnogi bolesnici s KOPB-om umiru od drugih uzroka (49). KOPB je povezan sa sistemskim upalnim odgovorom, a posebno s povišenjem CRP-a, čija koncentracija raste s težinom bronhalne opstrukcije. Ovaj sustavni upalni odgovor može igrati ulogu u povećanom koronarnom riziku u bolesnika s KOPB (50).

Zatajenje srca i KOPB, bolesti su s vrlo sličnim čimbenicima rizika, posebice kroz ulogu pušenja, koje dijele patofiziološke mehanizme, kao što su upala i promjene skeletnih mišića. Ovo objašnjava čestu koegzistenciju dvaju stanja, čije podcjenjivanje može dovesti do odgođene dijagnoze, s obzirom na sličnost simptoma i na neučinkovitost liječenja (51). U nedavnoj studiji, transtorakalna ehokardiografija je prospektivno provedena u 342 bolesnika s KOPB-om tri mjeseca nakon njihove prve egzacerbacije. Značajne srčane promjene bile su



prisutne u 64% pacijenata: 27% poremećaji lijevog i/ili 48% desnog srca. U 63% ovih bolesnika bolest srca do tada nije bila poznata (52).

Nekoliko epidemioloških studija pokazalo je vezu između KOPB-a i raka pluća. Prevalencija KOPB-a među pacijentima s rakom pluća kreće se od 40% do 70%, ovisno o studiji. Multidisciplinarni pristup je najbolji način liječenja pacijenata s rakom pluća i oslabljenom funkcijom pluća zbog KOPB-a (53).

Također osteoporoza je jedan od vodećih KOPB komorbiditeta koji je obično nedovoljno dijagnosticiran i korelira sa lošijim zdravstvenim statusom i KOPB prognozom (53). Belgijski autori pokazali su pozitivnu korelaciju između koncentracije vitamina D i FEV<sub>1</sub>. Značajno više koncentracije vitamina D zapažene su u zdravijih pušača u usporedbi sa pušačima koji boluju od KOPB-a (53).

Depresija, metabolički sindrom, pretilost, opstruktivna apneja, disfunkcija skeletnih mišića i anemija, također su komorbiditeti KOPB-a. Ove bolesti se povezuju s lošijom kvalitetom života i lošijom prognozom. Treba pažljivo tragati za njima i liječiti ih kao i obično, bez obzira na postojanje KOPB-a (53).

### **1.7. Akutne egzacerbacije KOPB-a**

Egzacerbacija KOPB-a definirana je akutnim pogoršanjem respiratornih simptoma koje zahtijeva dodatno liječenje (54). Bolesnici s KOPB-om uobičajeno navode dnevne varijacije simptoma i znakova bolesti, posebice varijabilnu zaduhu pri tjelesnim aktivnostima. Tijekom akutne egzacerbacije stupanj zaduhe nadmašuje uobičajenu razinu, povećavaju se volumen i/ili purulencija iskašljaja. Upravo su progresija zaduhe, volumena i purulencije iskašljaja tri kardinalna znaka akutne egzacerbacije i treba naglasiti kako febrilitet nije jedan od glavnih znakova, iako često dovodi bolesnike liječniku (55).

Infekcije dišnog sustava, bilo virusne ili bakterijske, glavni su uzroci akutne egzacerbacije KOPB-a. Bakterijska infekcija vodeći je uzrok infektivne akutne egzacerbacije, s prevalencijom u rasponu od 26% do 81% (56). Iako se smatra da su respiratorne infekcije glavni čimbenik rizika za pogoršanje KOPB-a, druga stanja, uključujući industrijske zagađivače, alergene, sedative, kongestivno zatajenje srca i plućna embolija, također su identificirana kao uzroci egzacerbacije (56). Uzrok egzacerbacije KOPB-a može biti multifaktorski, tako da virusne infekcije ili onečišćenja zraka mogu pogoršati postojeću upalu u dišnim putovima, što zauzvrat može dovesti do sekundarnih bakterijskih infekcija (57).

Čini se logičnim da ponavljane epizode egzacerbacije KOPB-a mogu potencijalno oštetiti plućno tkivo i dovesti do ubrzanog slabljenja plućne funkcije. Ovaj koncept je podržan brojnim eksperimentalnim opažanjima. Egzacerbacije su povezane s prolaznim smanjenjem plućne funkcije, a u nekim slučajevima treba nekoliko tjedana da se vrate na početne razine (58). U bolesnika koji pate od rekurentnih egzacerbacija pokazalo se da imaju povećane koncentracije upalnih markera u sputumu, čak i u stabilnoj fazi, što sugerira trajnu upalu i potencijalno oštećenje pluća (59). Neutrofili se privlače u lumen dišnih putova tijekom egzacerbacije. Zapravo, povećane razine neutrofila u sputumu u korelaciji su s brzim padom FEV<sub>1</sub> (60). Postoje nedavna izvješća koja su identificirala značajno povećan broj eozinofila u bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a. Značaj ovih saznanja nije u potpunosti shvaćen.

Pokazalo se da egzacerbacije drastično narušavaju kvalitetu života u bolesnika s KOPB-om. Razlike u rezultatima upitnika o kvaliteti života vezanoj uz zdravlje (HRQoL) između stabilne faze i egzacerbacija vrlo su velike. Skupina bolesnika s pogoršanjem KOPB-a pokazala je umjereno do veliko poboljšanje u sve četiri domene upitnika o kroničnim respiratornim bolestima nakon 10 dana liječenja (61). Egzacerbacije KOPB-a ne samo da narušavaju kratkoročnu i dugoročnu kvalitetu života, već također uzrokuju značajno smanjenje tjelesnu aktivnost (62). Kliničke studije pokazale su visoku stopu smrtnosti pacijenata hospitaliziranih s akutnim pogoršanjem KOPB-a.

Daljnja posljedica akutnih egzacerbacija KOPB-a je veliki ekonomski teret povezan s potrebnom medicinskom skrbi za ove bolesnike. Egzacerbacije su najveći izravni trošak liječenja KOPB-a (63). Dvije najvažnije preventivne mjere egzacerbacije KOPB-a su aktivne imunizacije, uključujući cijepljenje protiv gripe i cijepljenje protiv pneumokoka, te kronična farmakoterapija održavanja (57). Nedavne kliničke studije pokazale su da kronična terapija održavanja u bolesnika s KOPB-om može značajno smanjiti učestalost egzacerbacija.

## **1.8. Liječenje KOPB-a**

Smjernice Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) preporučuju da početno liječenje određuje GOLD skupina bolesnika pri postavljanju dijagnoze. Bronhodilatatori kratkog djelovanja za spašavanje trebaju se propisivati svim bolesnicima radi trenutnog ublažavanja simptoma. Nereagiranje na kratkodjelujući bronhodilatator može značiti akutno pogoršanje.

Bolesnicima skupine A (malo simptoma i nizak rizik od egzacerbacija) nudi se kratkodjelujući ili dugodjelujući bronhodilatator prve linije. Dugodjelujući beta-2 agonisti

(LABA) i dugodjelujući muskarinski antagonisti (LAMA) preferiraju se pred kratkodjelujućim bronhodilatatorima, osim za bolesnike sa samo povremenom dispnejom. LABA i LAMA značajno poboljšavaju funkciju pluća, dispneju i zdravstveno stanje te smanjuju stope pogoršanja. LAMA bronhodilatatori imaju veći učinak na smanjenje pogoršanja od LABA bronhodilatatora (64).

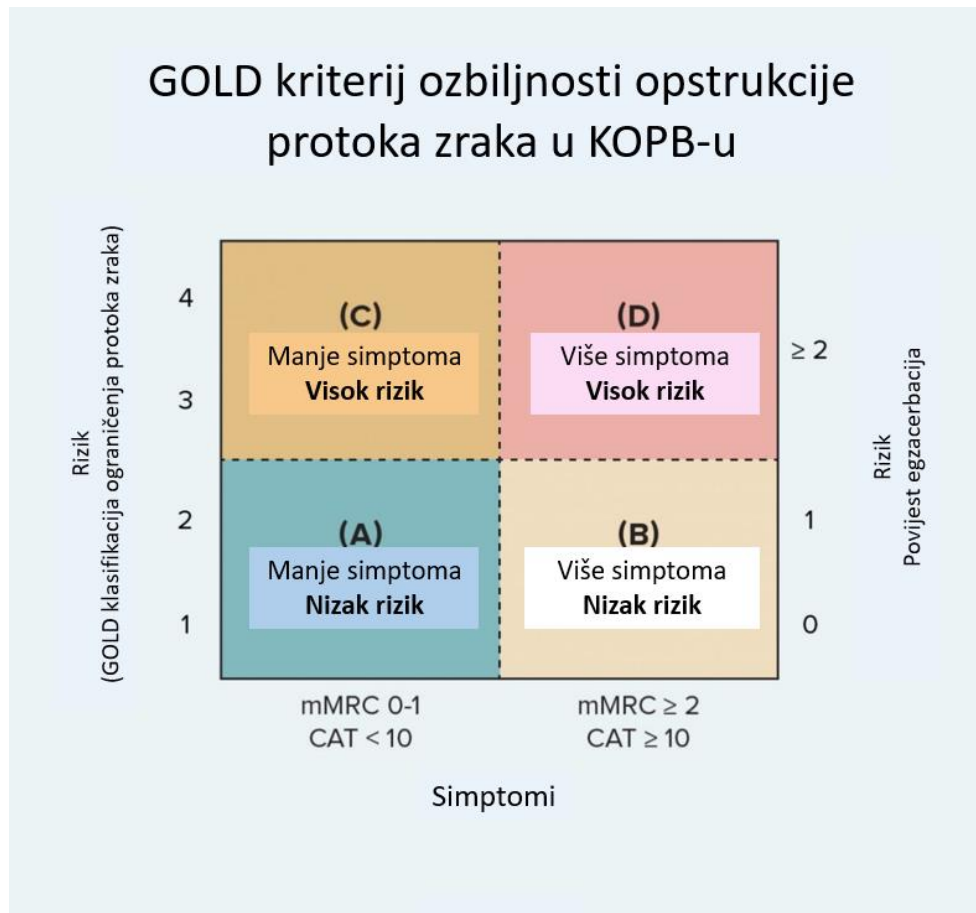
Bolesnicima skupine B (više simptoma i nizak rizik od egzacerbacija) treba ponuditi dugodjelujući bronhodilatator prve linije. Može se propisati ili LAMA ili LABA. Nema dokaza koji bi preporučili jednu klasu dugodjelujućih bronhodilatatora u odnosu na drugu za početno liječenje u ovoj skupini bolesnika. Izbor bi trebao ovisiti o pacijentovoj percepciji ublažavanja simptoma. Za bolesnike s teškim nedostatkom daha može biti opravdano početno liječenje s dva bronhodilatatora različitih klasa. Bolesnici u skupini B mogu imati komorbiditete koji doprinose njihovim simptomima i utječu na njihovu prognozu, te stoga treba razmotriti i istražiti sve moguće komorbiditete.

Za bolesnike iz skupine C (malo simptoma, ali veći rizik od egzacerbacija), liječenje prve linije treba biti LAMA, budući da LAMA imaju veći učinak na smanjenje egzacerbacije od LABA u bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om (65).

Za bolesnike skupine D (više simptoma i visok rizik od egzacerbacija), GOLD preporučuje početak terapije kombinacijom LAMA, LABA/LAMA kombinacije ili inhalacijskih kortikosteroida (ICS)/LABA. LAMA je prvi izbor za većinu pacijenata. Kombinaciju LABA/LAMA potrebno je razmotriti ako je pacijent izrazito simptomatičan, test za procjenu KOPB-a CAT rezultat  $>20$ , osobito ako pacijent ima značajnu dispneju i/ili ograničenje tjelesne aktivnosti, a kombinaciju ICS/LABA treba razmotriti ako pacijentov broj eozinofila u krvi je  $\geq 300$  stanica/mikrolitar ili pacijent ima povijest astme.

ICS povećava rizik od razvoja upale pluća u nekih bolesnika, pa se smije koristiti kao početna terapija tek nakon što se procijene mogući klinički rizici i koristi. Profilaktički antibiotici, kao što su makrolidi, mogu se razmotriti za smanjenje rizika od akutne egzacerbacije, osobito u bolesnika koji imaju česte egzacerbacije i koji su otporni na standardnu terapiju (66). Daljnje liječenje određeno je pacijentovim opterećenjem simptoma dispneje/ograničenja vježbanja, učestalosti egzacerbacija nakon pregleda i neovisno je o pacijentovoj GOLD skupini u trenutku postavljanja dijagnoze. GOLD preporučuje različite puteve liječenja ovisno o tome je li primarni cilj liječenja ublažavanje simptoma dispneje/ograničenja vježbanja ili smanjenje egzacerbacija. Prije bilo kakve prilagodbe u

liječenju, bolesnike je potrebno pregledati zbog simptoma i rizika od pogoršanja te procijeniti njihovu tehniku inhalacije i pridržavanje liječenja. Treba također procijeniti ulogu nefarmakološkog liječenja. Ako je pacijentov odgovor na početno liječenje prikladan, tada se početno liječenje može održati. Prilagodba farmakološkog liječenja može se sastojati od eskalacije ili deeskalacije terapije, kao i od zamjene inhalatora ili molekula unutar iste klase lijekova. Ako se liječenje promijeni, liječnici bi trebali pregledati bolesnika radi kliničkog odgovora i eventualnih nuspojava.



**Slika 3.** Kriteriji globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu bolest pluća za ozbiljnost opstrukcije protoka zraka u KOPB-u.

*Preuzeto i prilagođeno s <https://www.healthline.com/health/copd/what-are-the-4-stages-of-copd#gold-system>*

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Cilj istraživanja je utvrditi u kojoj mjeri nalazi bolničkih hitnih službi i otpusna pisma bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a hospitaliziranih u Klinici za plućne bolesti KBC-a Split sadrže potrebne podatke o akutnoj egzacerbaciji te koliko su preporučene terapijske mjere i postupci u skladu s prihvaćenim smjernicama za zbrinjavanje KOPB-a.

## **2.2. Hipoteze**

U stvarnom životu su podaci na temelju kojih se može procijeniti težina i fenotip akutne egzacerbacije KOPB-a nedostatni zbog čega bolesnici nakon obrade i postupaka u hitnoj službi te nakon hospitalizacije ne dobivaju preciznu dijagnozu (stupanj težine i fenotip akutne egzacerbacije KOPB-a). U bolesnika sa stabilnim KOPB-om, podaci o broju eozinofila tijekom akutne egzacerbacije na temelju kojih se može razmotriti propisivanje inhalacijskih kortikosteroida i trojne terapije će biti nedostupni. Posljedično izostaje adekvatna korekcija inhalacijske terapije održavanja. Također, bolesnicima se postupci glede prestanka pušenja nedovoljno preporučuju, a plućna rehabilitacija nakon hospitalizacije se ne provodi. Navedeni problemi onemogućuju racionalnu implementaciju terapijskih naputaka GOLD smjernica.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici su odrasle osobe oba spola koje boluju od kronične opstruktivne bolesti pluća, a koji su zbog akutne egzacerbacije KOPB-a pregledani u bolničkoj hitnoj ambulanti Klinike za plućne bolesti KBC-a Split u razdoblju od studenog 2019. do veljače 2020. godine. Kriteriji uključenja bili su hospitalizacija u Klinici za plućne bolesti KBC-a Split. Istraživanje je provedeno uz suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split. Svi obrađeni podaci koristili su se bez osobnih identifikatora te iz rezultata nije moguća identifikacija ispitanika.

### **3.2. Opis istraživanja**

Provedeno je retrospektivno istraživanje na 30 odraslih bolesnika. U istraživanju su uključeni ispitanici koji su nakon pregleda u hitnoj ambulanti nastavili bolničko liječenje akutne egzacerbacije KOPB-a.

Prikupljali su se demografski podatci (dob, spol), pušački status, kao i osnovni podaci dostupni iz bolničkog informacijskog sustava o stupnju težine KOPB-a, dosadašnjem liječenju, ali isto tako i podatci o simptomima akutne egzacerbacije KOPB, dijagnostici i terapijskoj intervenciji kako u hitnoj ambulanti tako i tijekom hospitalizacije. Prikupili su se podatci o duljini trajanja i razlogu hospitalizacije, ponovnoj hospitalizaciji te postojećim komorbiditetima bolesnika. Posebno se obratila pažnja na dostupnost podataka o eozinofilima i broju akutnih egzacerbacija, kao i o postojanju dokumentacije o fenotipovima akutne egzacerbacije KOPB i težini akutne egzacerbacije. Također obratila se pažnja na date naputke o daljnjem liječenju, praćenju, kao i o prestanku pušenja, plućnoj rehabilitaciji itd.

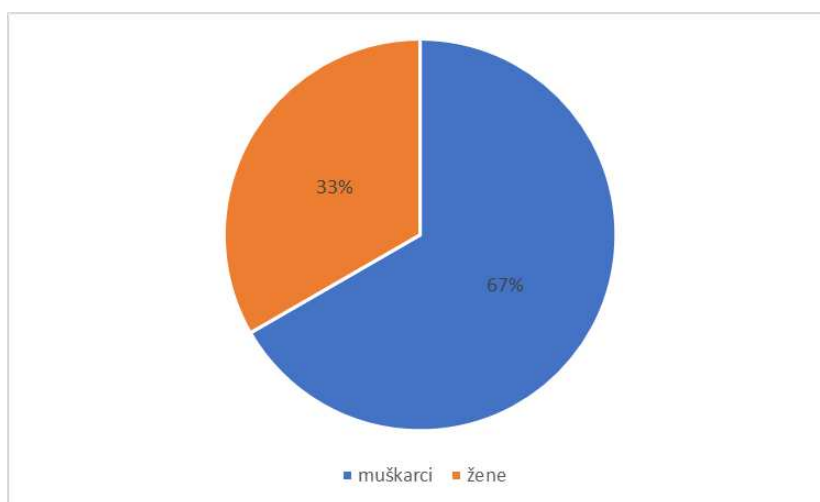
### **3.3. Statističke metode**

Prikupljeni podatci uneseni su i obrađivani u programu za izradu tabličnih proračuna Microsoft Office Excel 2016. U statističkoj obradi korištene su metode opisne statistike i Mann-Whitney U test. Kao kriterij statističke značajnosti uzeta je razina P vrijednosti  $<0,05$ . Dobiveni podatci prikazani su grafički kao kvalitativne varijable (cijeli broj i postotak).

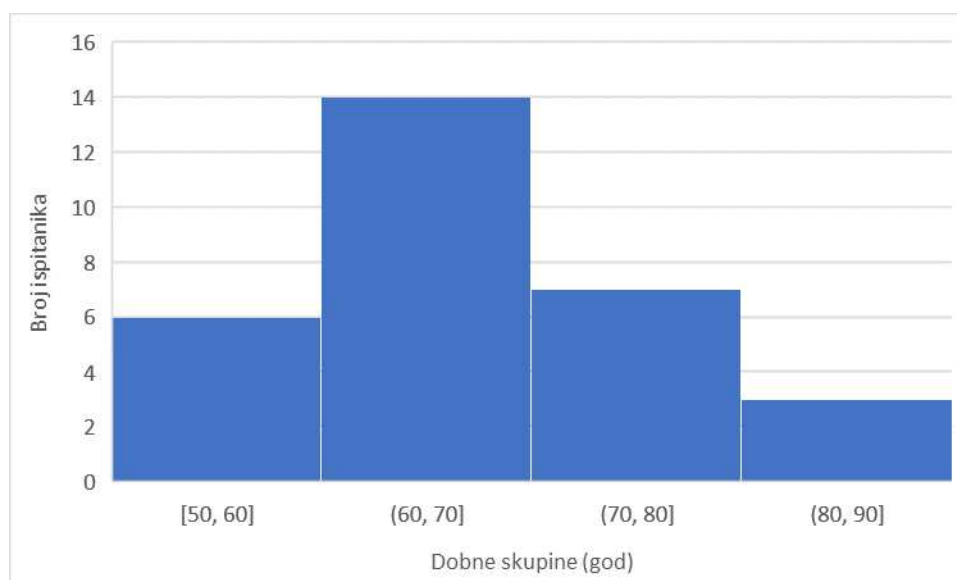


## **4. REZULTATI**

U razdoblju od 1. studenog 2019. godine do 29. veljače 2020. godine u Klinici za plućne bolesti KBC-a Split hospitalizirano je 30 bolesnika zbog akutne egzacerbacije KOPB-a. Od ukupnog broja bolesnika njih 20 (67%) bili su muškarci, a njih 10 (33%) žene. Zastupljenost muškog spola bila je 2 puta veća u odnosu na ženski spol (Slika 4). Na slici 5. prikazana je dobna raspodjela bolesnika po 10-godišnjim dobnim skupinama. Najviše hospitaliziranih bolesnika, 14 (47%), bilo je u skupini od 60 do 70 godina. Najmanje hospitaliziranih bolesnika, 3 (10%), bilo je u skupini od 80 do 90 godina. Središnja vrijednost, medijan dobi bolesnika iznosio je 66,5 godina u rasponu od 53 do 86 godina (interkvartilnog raspona 61–71,75 godina).



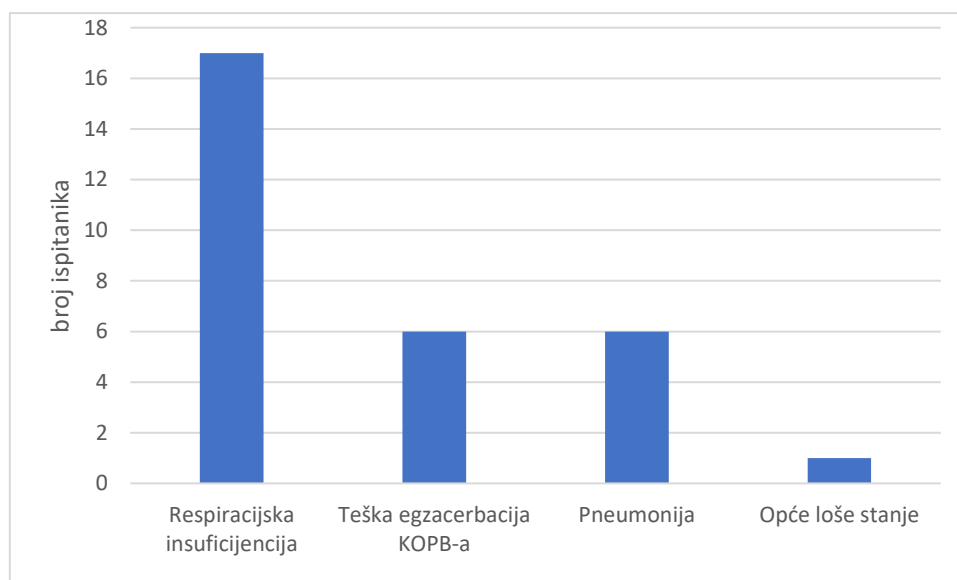
**Slika 4.** Raspodjela bolesnika po spolu



**Slika 5.** Dobna raspodjela bolesnika

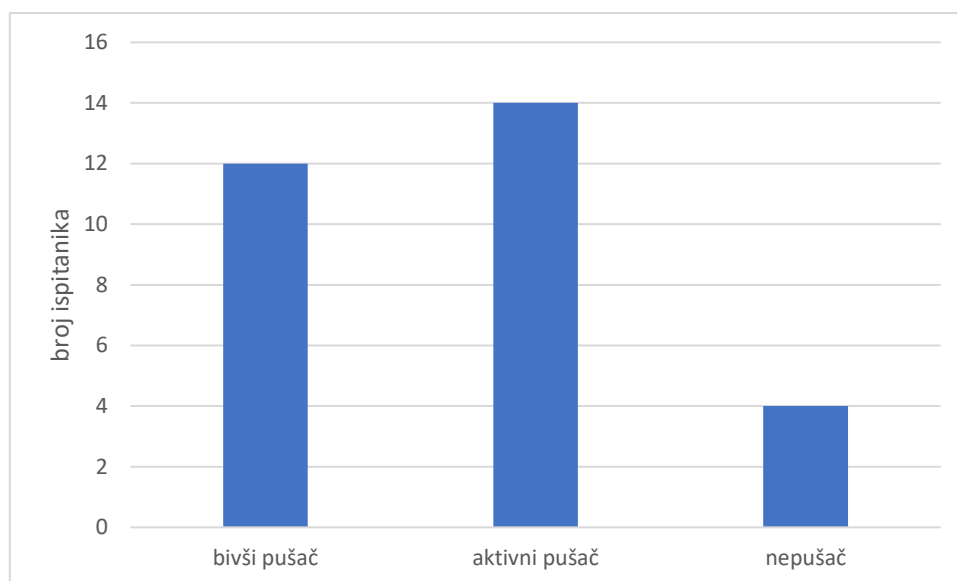
Prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije bolesnika u Klinici za plućne bolesti iznosilo je 11,26 dana, najkraće 4, a najdulje 22 dana. Medijan trajanja hospitalizacije iznosio je 10,5 dana. Trećina pacijenata hospitalizirana je  $\geq 12$  dana, a trećina  $\leq 7$  dana. Sveukupno trajanje hospitalizacije svih bolesnika u Klinici za plućne bolesti iznosilo je 338 dana.

Slika 6. prikazuje glavne razloge hospitalizacije bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a u Klinici za plućne bolesti. Vodeći razlog hospitalizacije bila je respiracijska insuficijencija sa 17 bolesnika (57%), zatim slijede teška egzacerbacija KOPB-a sa 6 bolesnika (20%), pneumonija također sa 6 bolesnika (20%), a sa općim lošim stanjem hospitaliziran je jedan bolesnik (3%).



**Slika 6.** Raspodjela bolesnika prema glavnom razlogu hospitalizacije

Analizirali smo konzumaciju cigareta, odnosno pušački status bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a te je utvrđeno da su 14 od 30 bolesnika bili aktivni pušači (47%), 12 ih je bilo bivših pušača (40%), a 4 bolesnika bili su nepušači (13%) (Slika 7).



**Slika 7.** Raspodjela bolesnika prema pušačkom statusu

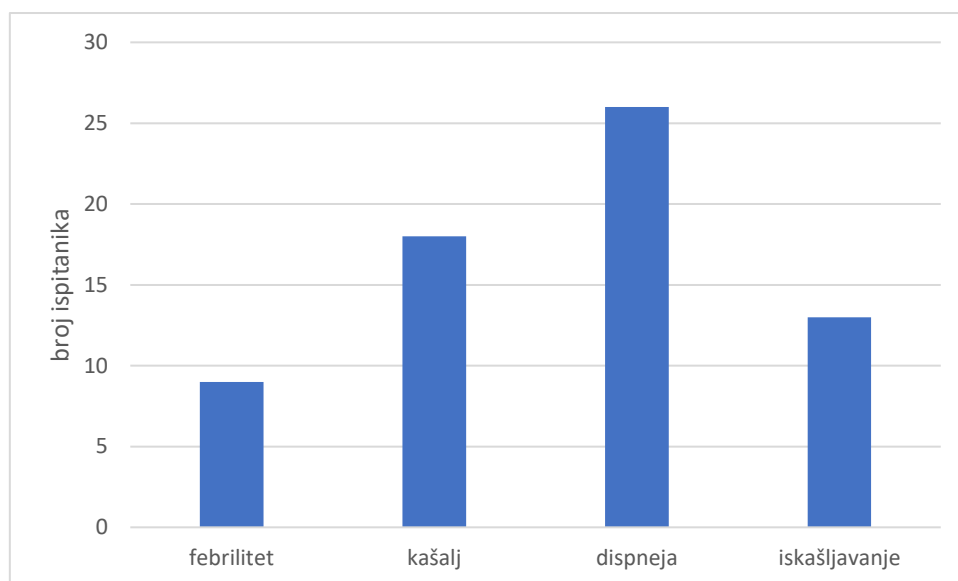
Prema podacima o trajanju liječenja od KOPB-a, 15 % bolesnika bilo je liječeno  $\leq 20$  godina, njih 10% bolesnika  $\geq 30$  godina, a za preostalih 75% bolesnika podatci o trajanju liječenja nisu bili dostupni.

Analizom najučestalijih pridruženih komorbiditeta uz KOPB utvrđeno je da je 21 od 30 bolesnika (70%) imalo kardiovaskularne bolesti, od kojih je 15 njih imalo arterijsku hipertenziju (50%). Od šećerne bolesti bolovalo je 7 bolesnika (23,3 %), a samo jedan bolesnik imao je osteoporozu (3,3%).

Uvidom u prijašnju medicinsku dokumentaciju i povijest bolesti, utvrđeno je da su 19 od 30 bolesnika (63%) bili učestali egzacerbatori, dok preostalih 11 bolesnika (37%) nisu bili učestali egzacerbatori.

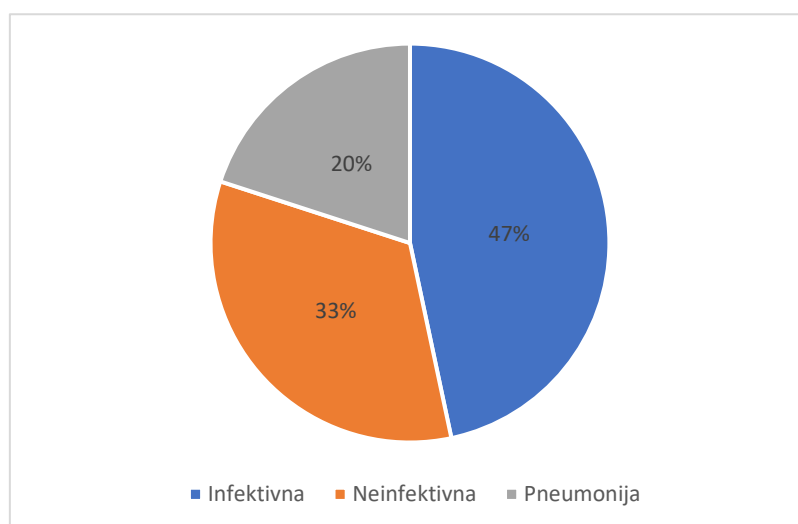
Nijednom bolesniku u medicinskoj dokumentaciji nije naveden podatak o stupnju težine KOPB-a prema GOLD smjernicama.

Slika 8. prikazuje pridružene simptome egzacerbacije KOPB-a. Najučestaliji simptom koji se pojavljivao bio je osjećaj nedostatka zraka, dispneja, koju je osjećalo 26 bolesnika (86,6%). Drugi najučestaliji simptom bio je kašalj, koji je navelo 18 bolesnika (60%). Sljedeći simptomi koji su se pojavljivali bili su iskašljavanje, koje je imalo 13 bolesnika (43,3%), a potom i febrilitet, koji se pojavio u 9 bolesnika (30%).



**Slika 8.** Učestalost pridruženih simptoma egzacerbacije KOPB-a

Prema fenotipu akutne egzacerbacije KOPB-a, koji je naveden u otpusnom pismu ili sugeriran na temelju dostupnih nalaza, bolesnike smo raspodijelili u tri skupine. Najviše bolesnika, njih 14 (47%) imalo je infektivnu akutnu egzacerbaciju, neinfektivnu je imalo 10 bolesnika (33%), a pneumoniju njih 6 (20%) (Slika 9).

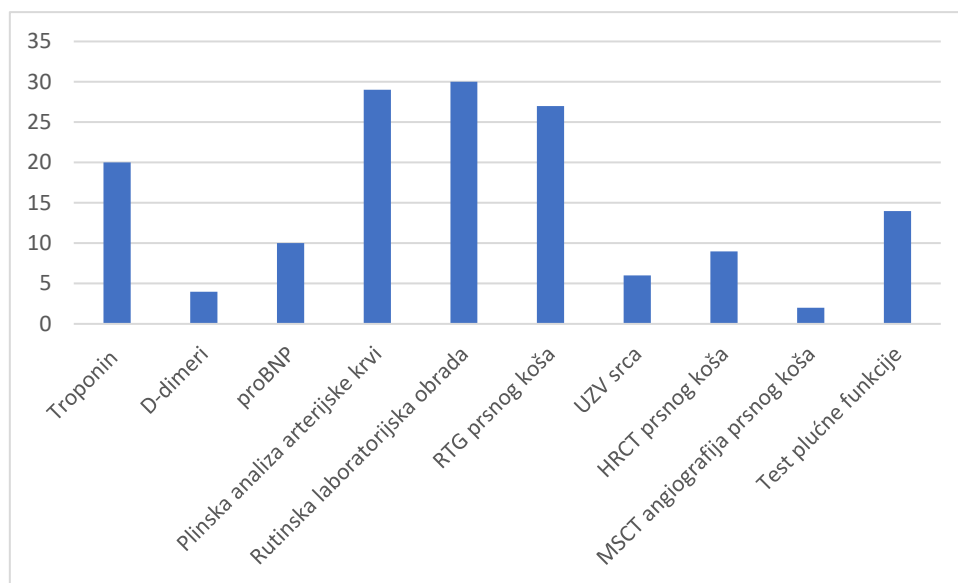


**Slika 9.** Raspodjela bolesnika po fenotipu egzacerbacije KOPB-a

Uvidom u dostupne laboratorijske pretrage analizirali smo vrijednosti CRP-a. Medijan vrijednosti CRP-a iznosio je 12,2 mg/L u rasponu od 1,5 mg/L do 255,5 mg/L (interkvartilnog

raspona 5,625-34,975 mg/L). Medijan vrijednosti CRP-a u bolesnika s neinfektivnim fenotipom egzacerbacije KOPB-a iznosio je 5,4 mg/L u rasponu od 1,5 mg/L do 17 mg/L (interkvartilnog raspona 1,5-13,35 mg/L). U bolesnika s infektivnim fenotipom i pneumonijom medijan vrijednosti CRP-a iznosio je 13,6 mg/L u rasponu od 5,1 mg/L do 255,5 mg/L (interkvartilnog raspona 8-52,5 mg/L). Vrijednosti CRP-a u bolesnika s infektivnim fenotipom i pneumonijom bile su značajno veće u odnosu na bolesnike s neinfektivnim fenotipom egzacerbacije KOPB-a ( $P=0,033$ ).

Analizom dostupnih podataka utvrđeno je da je u svih 30 bolesnika (100%) učinjena rutinska laboratorijska obrada. Troponin u krvi određen je u 20 bolesnika (66,6%), proBNP izmjeren je u 10 bolesnika (33,3%), a D-dimeri izmjereni su četvero bolesnika (13,3%). Plinska analiza arterijske krvi napravljena je 29 bolesnika (96,6%). Pretrage u vidu slikovne dijagnostike obavilo je 29 bolesnika (96,6%), od kojih je najzastupljeniji RTG prsnog koša koji je učinjen 27 bolesnika (90%), HRCT prsnog koša napravljen je 9 bolesnika (30%), a dvama bolesnicima (6,6%) učinjena je i MSCT angiografija prsnog koša. Od preostalih dijagnostičkih pretraga tijekom hospitalizacije, UZV srca napravljen je 6 bolesnika (20%), a testiranje plućnih funkcija učinjeno je 14 bolesnika (46,6%) (Slika 10).

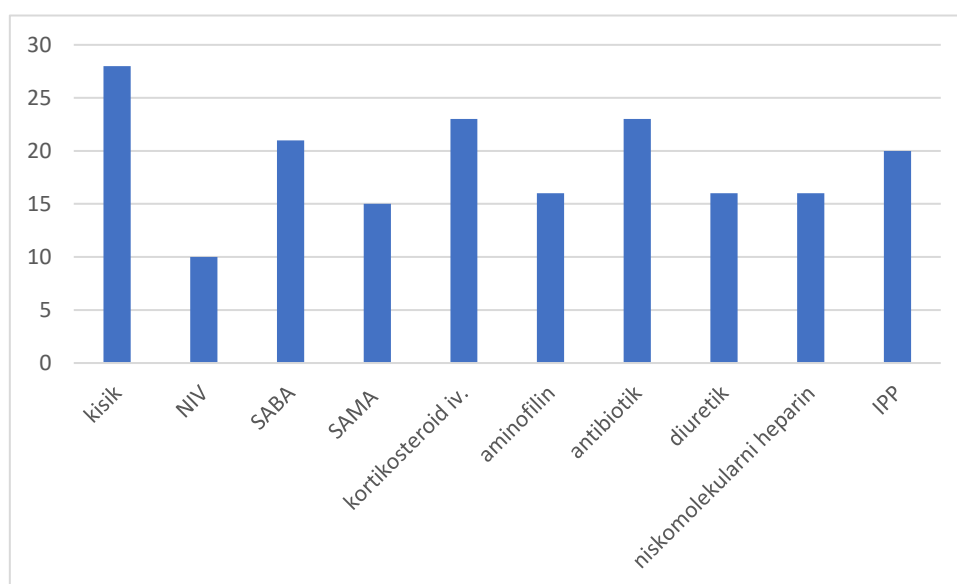


**Slika 10.** Dijagnostička obrada bolesnika

RTG- rendgen; UZV- ultrazvuk; HRCT- kompjuterska tomografija visoke rezolucije; MSCT- višeslojna kompjuterska tomografija

Eozinofili u postocima u diferencijalnoj krvnoj slici bili su izmjereni 24 bolesnika (80%). Najviše je bolesnika, njih 12 (40%) imalo  $\leq 0,8\%$  eozinofila, vrijednosti  $\geq 1\%$  imalo je 6 bolesnika (20%), a vrijednosti  $\geq 2\%$  eozinofila u krvi imalo je također 6 bolesnika (20%).

Na slici 11. prikazana je terapija primijenjena u liječenju egzacerbacije KOPB-a tijekom hospitalizacije. Kisik je najčešće primjenjivana terapija i to u 28 bolesnika (93,3%). Neinvazivna ventilacija (NIV) primijenjena je u 10 bolesnika (33,3%). Kratkodjelujućim beta2-agonistima (SABA-om) liječen je 21 bolesnik (70%), dok je kratkodjelujućim antikolinergicima (SAMA-om) liječeno 15 bolesnika (50%). Terapija intravenskim kortikosteroidima primijenjena je u 23 bolesnika (76,6%). Antibiotikom je liječeno 23 bolesnika (76,6%), a inhibitorima protonske pumpe (IPP) 20 bolesnika (66,6%). Niskomolekularni heparin, aminofilin i diuretik primilo je 16 bolesnika (53,3%).

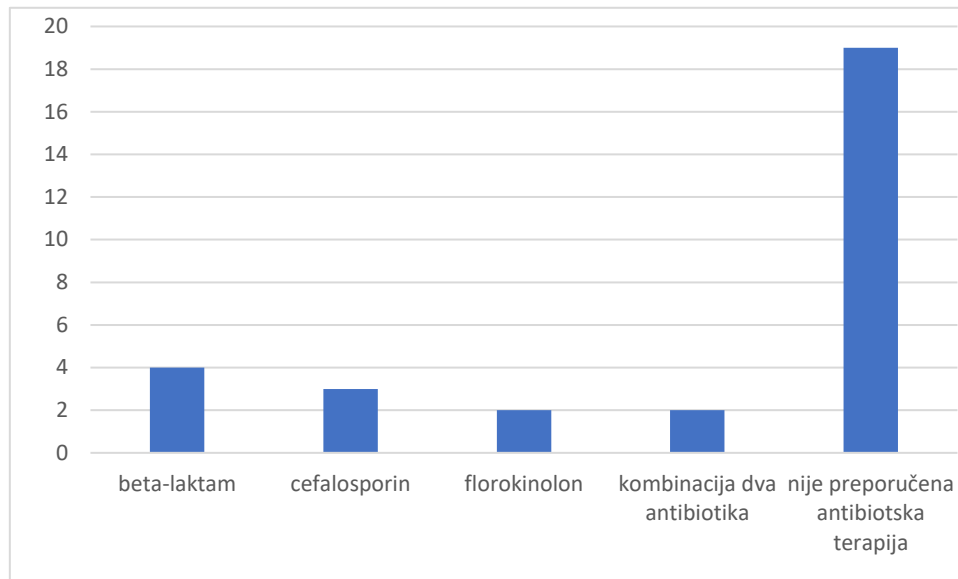


**Slika 11.** Terapija primijenjena u liječenju egzacerbacije KOPB-a tijekom hospitalizacije

NIV- neinvazivna mehanička ventilacija; SABA- kratkodjelujući agonist beta-2-receptora; SAMA- kratkodjelujući antagonist muskarinskih receptora; IPP- inhibitor protonske pumpe

Analizirali smo antibiotsku terapiju koja je bila preporučena za akutnu egzacerbaciju KOPB-a prema otpusnom pismu. Beta-laktam je bio preporučen 4 bolesnika (13,3 %), cefalosporin 3 bolesnika (10%), a florokinolon dvama bolesnicima (6,6%). Kombinacija dva antibiotika preporučena je dvoje bolesnika (6,6%), odnosno kombinacija ciprofloksacina i

metronidazola te ciprofloksacina i amoksicilina. Antibiotška terapija nije bila preporučena 19 bolesnika (63,3%) (Slika 12).



**Slika 12.** Antibiotška terapija preporučena prema otpusnom pismu

Nijednom bolesniku nije bila preporučena terapija azitromicinom kao imunomodulatorna terapija. Prema podacima o dosadašnjem liječenju navedenim u otpusnom pismu zaključili smo da je u 27 bolesnika (90%) došlo do eskalacije terapije za KOPB. Postupci glede prestanka pušenja bili su preporučeni 8 bolesnika od njih 14 aktivnih pušača (57%). Cijepljenje protiv influence i pneumokoka bilo je preporučeno 5 bolesnika (16,6%). Nijednom bolesniku nije bila preporučena plućna rehabilitacija.

Naposlijetku analizirali smo i u kojem broju su bolesnici promatrani u ovom vremenskom razdoblju našeg istraživanja nakon otpusta bili ponovo hospitalizirani zbog egzacerbacije KOPB-a. Unutar 12 mjeseci ponovo je hospitalizirano 6 bolesnika (20%).



## **5. RASPRAVA**

Svrha ovog istraživanja bila je utvrditi u kojoj mjeri nalazi bolničkih hitnih službi i otpusna pisma bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a sadrže potrebne podatke o akutnoj egzacerbaciji te koliko su preporučene terapijske mjere i postupci u skladu s prihvaćenim smjericama i dosadašnjim saznanjima za zbrinjavanje KOPB-a.

U promatranom četveromjesečnom razdoblju obuhvaćeno je 30 bolesnika koji su zbog akutne egzacerbacije KOPB-a hospitalizirani u klinici za plućne bolesti KBC-a Split. Muškaraca je bilo dva puta više nego žena, a središnja vrijednost (medijan) dobi bolesnika iznosio je 66,5 godina (interkvartilnog raspona 61–71,75 godina). Uspoređujući sa studijom provedenom u španjolskoj pokrajini Lleida nalazimo slične rezultate vrijednosti medijana dobi bolesnika koji je iznosio 68,38 godina, ali i veći omjer muškaraca i žena sa iznosom 3:1 (67).

Vodeći razlog hospitalizacije bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a koji je naveden u nalazu hitne službe bila je respiracijska insuficijencija sa 17 bolesnika (57%), zatim slijedi teška egzacerbacija KOPB-a sa 6 bolesnika (20%), pneumonija također sa 6 bolesnika (20%), a sa općim lošim stanjem hospitaliziran je svega jedan bolesnik (3%). To nam govori u prilog tome da je velik dio bolesnika koji su hospitalizirani imalo vrlo tešku kliničku sliku egzacerbacije KOPB-a. Početak akutne respiratorne insuficijencije u KOPB-u općenito označava ozbiljnu promjenu kliničkog stanja i čest je uzrok prijema u hitne i/ili jedinice intenzivne njege (JIL). Štoviše, respiratorna insuficijencija također je povezana s prekomjernom smrtnošću i tijekom boravka u bolnici i u mjesecima nakon otpusta iz bolnice (68). Navedena studija potvrđuje naše zaključke.

Analizom konzumacije cigareta utvrđeno je da su 14 od 30 bolesnika bili aktivni pušači (47%), 12 ih je bilo bivših pušača (40%), a 4 bolesnika bili su nepušači (13%). Dobiveni rezultati su očekivani uzimajući u obzir činjenicu da je pušenje glavni rizični faktor obolijevanja od KOPB-a i također čimbenik njegova pogoršanja.

Najučestalije navedeni pridruženi komorbiditeti uz KOPB su kardiovaskularne bolesti koje je imalo 21 od 30 bolesnika (70%), od kojih je njih 15 (50%) imalo arterijsku hipertenziju, od šećerne bolesti bolovalo je 7 bolesnika (23,3%), a samo jedan bolesnik (3,3%) imao je osteoporozu. Slične rezultate zabilježila je presječna studija Dal Negra i sur. u kojoj je najviše bilo kardiovaskularnih poremećaja (40%), dok je prevalencija metaboličkih poremećaja iznosila 24%, a osteoartikularnih poremećaja 3,9 % (69).

Precizniji podatci o stupnju težine KOPB-a prema GOLD smjernicama nisu bili navedeni, što je veliki nedostatak koji onemogućava ispravnu klasifikaciju bolesnika. Istraživanje iz 2008. godine pokazalo je da GOLD klasifikacija može razlikovati težinu bolesti između bolesnika s KOPB-om u važnim ishodima rehabilitacije, kao što su plućna funkcija, kapacitet vježbanja i dispneja (70).

Najučestaliji simptom egzacerbacije KOPB-a bila je dispneja, koju je osjećalo 26 bolesnika (86,8%). Osim dispneje, neki bolesnici imali su i druge pridružene simptome. Kašalj je imalo 18 bolesnika (60%), iskašljavanje je navelo 13 bolesnika (43,3%), a febrilitet se pojavio u 9 bolesnika (30%). Ovakvi rezultati su očekivani uzimajući u obzir da dispneja osim što je glavni simptom egzacerbacije KOPB-a, također je i simptom pogoršanja kardiovaskularnih bolesti koje su najučestaliji pridruženi komorbiditet ovih bolesnika. U jednoj londonskoj studiji simptomi dispneje značajno su se povećali tijekom 7 dana prije pogoršanja KOPB-a, s naglim porastom prijavljenih dispneja uočenih na dan egzacerbacije, a više od 60% od 504 procijenjene egzacerbacije KOPB-a bile su povezane s pjačanom dispnejom prvog dana u usporedbi s manje od 15% tijekom prodormalnog razdoblja (71). Rezultati druge studije iz 2016. godine pokazali su da polazna vrijednost ozbiljnosti dispneje može biti povezana sa smanjenom funkcijom pluća i može korelirati s budućim pogoršanjima KOPB-a (72).

Proučavali smo fenotip akutne egzacerbacije KOPB-a te smo prema njemu bolesnike raspodijelili u tri skupe. Najviše bolesnika, njih 14 (47%) imalo je fenotip infektivne akutne egzacerbacije, neinfektivni fenotip imalo je 10 bolesnika (33%), a fenotip pneumonije njih 6 (20%). Slične rezultate pokazala je i Ballova studija u kojoj objavljeni dokazi pokazuju da respiratorna infekcija može biti odgovorna za 50-70% egzacerbacija, a najčešća izolirana bakterija je *Haemophilus influenzae* koja je izolirana u svim serijama, zatim *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* (73).

Analizom vrijednosti CRP-a utvrdili smo da je medijan vrijednosti CRP-a svih ispitanika iznosio 12,2 mg/L u rasponu od 1,5 mg/L do 255,5 mg/L (interkvartilnog raspona 5,625-34,975 mg/L). Slične rezultate zabilježila je indijska studija iz 2015. godine u kojoj je CRP u serumu bio značajno povišen u bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a s medijanom koji je iznosio 14,78 mg/dL (74). Medijan vrijednosti CRP-a u bolesnika s neinfektivnim fenotipom egzacerbacije KOPB-a iznosio je 5,4 mg/L u rasponu od 1,5 mg/L do 17 mg/L (interkvartilnog raspona 1,5-13,35 mg/L). U bolesnika sa infektivnim fenotipom i pneumonijom medijan vrijednosti CRP-a iznosio je 13,6 mg/L u rasponu od 5,1 mg/L do 255,5 mg/L (interkvartilnog

raspona 8-52,5 mg/L). Usporedili smo medijane ovih fenotipa i utvrdili da su vrijednosti CRP-a u bolesnika s infektivnim fenotipom i pneumonijom bile su značajno veće u odnosu na bolesnike s neinfektivnim fenotipom egzacerbacije KOPB-a ( $P=0,033$ ). U skladu s ovim rezultatima studija Weisa i Almdala izvijestila je o korelaciji između CRP-a i infektivne egzacerbacije KOPB-a (75), što sugerira da postoji odnos između stupnja infekcije i koncentracije serumskog CRP-a u bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a.

U našem istraživanju rutinska laboratorijska obrada učinjena je u svih 30 bolesnika (100%). Važnost rutinske laboratorijske obrade pokazala je studija Curriea i Leggea koja navodi da se svakom bolesniku treba napraviti analiza kompletne krvne slike jer se time može utvrditi sekundarna policitemija, koja je moguća posljedica kronične hipoksemije, a važno je isključiti i anemiju kao uzrok nedostatka zraka (76). Pretrage u vidu slikovne dijagnostike obavilo je 29 bolesnika (96,6%), od kojih je najzastupljeniji RTG prsnog koša koji je učinjen 27 bolesnika (90%), što sugerira njegovu važnost i gotovo rutinsku primjenu u bolesnika s egzacerbacijom KOPB-a. Radiografija prsnog koša korisna je za isključivanje drugih stanja kao uzroka respiratornih simptoma i može pokazati tipične značajke KOPB-a (76). HRCT prsnog koša napravljen je 9 bolesnika (30%), a dvama bolesnicima (6,6%) učinjena je i MSCT angiografija prsnog koša. Primjećujemo znatno manju uporabu kompjutorske tomografije u usporedbi s rendgenskom slikovnom dijagnostikom. Sukladno tome podatci iz literature nam govore da u akutnom stanju, CT prsnog koša često se naručuje u bolesnika s KOPB-om za kliničku obradu dispneje i boli u prsima kako bi se isključila plućna embolija, kardiovaskularna bolest ili infekcija. Međutim, unatoč sve većoj upotrebi i širokoj dostupnosti CT-a prsnog koša, mnoštvo podataka koje oni sadrže ne koristi se dosljedno u rutinskoj praksi i još nije uključeno u kliničke smjernice za dijagnozu, prognozu ili liječenje KOPB-a (77). Od preostalih dijagnostičkih pretraga tijekom hospitalizacije UZV srca napravljen je 6 bolesnika (20%). U prilog potrebi za širom uporabom UZV-a srca među bolesnicima s KOPB-om govore nam dosadašnja saznanja da je koristan u određivanju prisutnosti disfunkcije lijevog ventrikula, osobito kada je spirometrijski poremećaj nerazmjernan opsegu nedostatka zraka (76). Testiranje plućnih funkcija učinjeno je 14 bolesnika (46,6%), što nam pokazuje nedostatnost dijagnostičke obrade jer je više od pola bolesnika otpušteno bez spirometrijskog nalaza. Također, istraživanje iz 2018. godine pruža informacije o ulozi spirometrije prije otpusta iz bolnice bolesnika hospitaliziranih zbog pogoršanja KOPB-a, dokazujući da je to valjana i ponovljiva metoda, koja predstavlja priliku za poboljšanje dijagnoze KOPB-a (78).

Posebno smo obratili pažnju na dostupnost podataka o eozinofilima u krvi bolesnika. Eozinofili u postocima u diferencijalnoj krvnoj slici bili su izmjereni 24 bolesnika (80%). Najviše je bolesnika, njih 12 (40%) imalo  $\leq 0,8\%$  vrijednosti eozinofila, vrijednosti  $\geq 1\%$  imalo je 6 bolesnika (20%), a vrijednosti  $\geq 2\%$  eozinofila u krvi imalo je također 6 bolesnika (20%). Potonja skupina bolesnika s vrijednošću  $\geq 2\%$  eozinofila u krvi nam je najznačajnija zbog podataka iz literature koji govore da oko 60% bolesnika s KOPB-om imaju broj eozinofila u krvi  $\geq 2\%$ , što se čini da je povezano s povećanim rizikom od egzacerbacije. Također ista studija sugerira da se u ambulantnom liječenju egzacerbacija KOPB-a sistemski kortikosteroidi trebaju davati samo onima bolesnicima koji imaju broj eozinofila u perifernoj krvi  $> 2\%$  (79). S obzirom na nedostatne podatke o broju eozinofila naših ispitanika te izostanak komentara istih u otpusnom pismu, potvrđena je naša hipoteza da podatci o broju eozinofila u stabilnom KOPB-u i tijekom akutne egzacerbacije na temelju kojih se može razmotriti propisivanje inhalacijskih kortikosteroida i trojne terapije često su nedostupni.

Najčešće primjenjivana terapija bio je kisik i to u 28 bolesnika (93,3%). Potrebu za širokom i ispravnom upotrebom kisika u naših ispitanika potvrdila je i studija Brilla i Wedzicha iz 2014. godine koja zaključuje da postoje jasni dokazi da je ispravna uporaba dopunske terapije kisikom tijekom egzacerbacija KOPB-a važan čimbenik koji može snažno utjecati na ishode liječenja (80). Neinvazivna ventilacija (NIV) primijenjena je u 10 bolesnika (33,3%), što ukazuje na ozbiljnost kliničkog stanja naših ispitanika. NIV je dobro utvrđena kao zlatni standard terapije za akutno dekompenzirano respiratorno zatajenje koje komplicira akutnu egzacerbaciju KOPB-a, sa smanjenim mortalitetom i stopama intubacije u usporedbi sa standardnom terapijom (81). Navedena saznanja opravdavaju uporabu neinvazivne ventilacije. Kratkodjelujućim beta2-agonistima (SABA-om) liječen je 21 bolesnik (70%), dok je kratkodjelujućim antikolinergicima (SAMA-om) liječeno 15 bolesnika (50%). Studija bolesnika hospitaliziranih u *Nasser Medical Complex* i dijagnosticiranih sa egzacerbacijom KOPB-a između 1. siječnja 2014. i 31. prosinca 2016. godine zabilježila je da je 36 bolesnika (65%) primalo kratkodjelujuće  $\beta$  agoniste (SABA), a 43 (78%) je primalo kratkodjelujuće muskarinske agoniste (SAMA) (82). Rezultati navedene studije ne podudaraju sa našim jer je više njihovih ispitanika primilo terapiju SAMA-om nego SABA-om. Međutim SABA se dosada pokazala kao učinkovitija terapija i stoga prva linija liječenja egzacerbacije KOPB-a. Terapija intravenskim kortikosteroidima primijenjena je u 23 bolesnika (76,6%). Postoje visokokvalitetni dokazi koji podržavaju liječenje egzacerbacija KOPB-a sistemskim kortikosteroidom, oralnim ili parenteralnim putem u vidu smanjenja vjerojatnosti neuspjeha

liječenja i recidiva za jedan mjesec, skraćujući duljinu boravka u bolničkim stacionarima bolesnika koji ne zahtijevaju potpomognutu ventilaciju na jedinicama intenzivne njege, ranije poboljšanje plućne funkcije i simptoma (83). Aminofilin primilo je 16 bolesnika (53,3%). Podatci iz meta-analize Barra i suradnika nisu pokazali nikakvu korist uporabe intravenskog aminofilina u smislu poboljšanja funkcije pluća i simptoma ili kraću duljinu boravka u bolnici, ali su pokazali značajan problem s nuspojavama kao što su mučnina i povraćanje zajedno s neznatnim povećanjem palpacija u usporedbi s placebom (84). Rezultati ove studije sugeriraju na neopravdanu široku upotrebu aminofilina u liječenju.

Analizom antibiotske terapije koja je bila preporučena za akutnu egzacerbaciju KOPB-a prema otpusnom pismu utvrdili smo da su beta-laktami bili preporučeni 4 bolesnika (13,3 %), a florokinoloni dvama bolesnicima (6,6%). Istraživanje provedeno 2015. godine u Tajvanu zaključilo je da su fluorokinoloni i inhibitori  $\beta$ -laktamaze povezani sa sličnim kliničkim ishodima i medicinskim troškovima za upalu pluća među ambulantnim bolesnicima s KOPB-om (85). Cefalosporin je bio preporučeni 3 bolesnika (10%). Kombinacija dva antibiotika preporučena je dvoje bolesnika (6,6%), odnosno kombinacija ciprofloksacina i metronidazola te ciprofloksacina i amoksicilina. O koristi terapije ciprofloksacinom, bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antibioticima govore nam saznanja da je ciprofloksacin jedan od najraširenijih i najprikladnijih antibiotika za liječenje bolesnika s teškim akutnim egzacerbacijama KOPB-a u smislu predviđene kliničke učinkovitosti (86). Antibiootska terapija nije bila preporučena 19 bolesnika (63,3%).

Utvrdili smo da su postupci glede prestanka pušenja bili preporučeni samo 8 bolesnika od njih 14 aktivnih pušača (57%). Ovi podatci nam ukazuju na nedostatnost preporuka navedenih u otpusnom pismu s obzirom da prestanak pušenja u bilo kojoj fazi KOPB-a može spriječiti daljnji pad funkcije pluća. Također nijednom bolesniku nije bila preporučena plućna rehabilitacija što je veliki nedostatak jer se zasigurno pokazalo da ona pruža izuzetnu korist u vidu smanjenja dispneje i hospitalizacija te poboljšanja mišićne snage, izdržljivosti i psihičkog stanja bolesnika s KOPB-om (87).

Važan nedostatak ovog istraživanja je vrlo mali broj uključenih ispitanika zbog ograničenosti na specifičnu dijagnozu i njeno pogoršanje kao razlog zbrinuća bolesnika i ograničenosti na jednu ustanovu odnosno Kliniku za plućne bolesti KBC-a Split. Također nedostatak je i retrospektivan ustroj, odnosno korištenje medicinske dokumentacije koja je bila

vođena od strane razliĉitih lijeĉnika koji su zaprimili i vodili bolesnike tijekom bolniĉkog lijeĉenja.

Konaĉno, nakon iznesenih rezultata i zakljuĉaka te pretraŹivanja literature moŹemo zakljuĉiti da bolesnici nakon obrade i postupaka u hitnoj sluŹbi te nakon hospitalizacije ne dobivaju preciznu dijagnozu (stupanj teŹine i fenotip akutne egzacerbacije KOPB-a), odgovarajuću terapiju, naputke o kontroli, rehabilitaciji, prestanku pušenja i sl. Smatramo da bi naša saznanja mogla posluŹiti kao temelj za daljnju analizu i pomoći u izradi popisa neophodnih informacija o akutnim egzacerbacijama koje treba sadrŹavati medicinska dokumentacija.

## **6. ZAKLJUČCI**



1. Zastupljenost muškog spola među bolesnicima bila je 2 puta veća u odnosu na ženski spol.
2. Prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije bolesnika u Klinici za plućne bolesti iznosilo je 11,26 dana, a vodeći razlog hospitalizacije bila je respiracijska insuficijencija.
3. Nijednom bolesniku u medicinskoj dokumentaciji nije naveden podatak o stupnju težine KOPB-a prema GOLD smjernicama.
4. Najučestaliji pridruženi komorbiditet bile su kardiovaskularne bolesti koje je imalo 70 % bolesnika, a najzastupljeniji simptom egzacerbacije bila je dispneja, koju je osjećalo 26 bolesnika (86,6 %).
5. Središnja vrijednost CRP-a iznosila je 12,2 mg/L, a vrijednosti CRP-a u bolesnika s infektivnim fenotipom i pneumonijom bile su značajno veće u odnosu na bolesnike s neinfektivnim fenotipom egzacerbacije KOPB-a.
6. Terapija kisikom primjenjivana je u više od 90 % bolesnika, dok je neinvazivna mehanička ventilacija primjenjivana u 10 % bolesnika.
7. Više od 70 % bolesnika liječeno je antibiotikom i intravenskim kortikosteroidima, a kratkodjelujućim beta2-agonistima liječeno je 70% bolesnika, dok je kratkodjelujućim antikolinergicima liječeno 50% bolesnika.
8. Nijednom bolesniku nije bila preporučena terapija azitromicinom kao imunomodulatorna terapija.
9. U više od 90% bolesnika došlo je do eskalacije terapije za KOPB odnosno uključivanja novih lijekova.
10. Postupci glede prestanka pušenja bili su preporučeni samo 8 bolesnika od njih 14 aktivnih pušača (57%), a nijednom bolesniku nije bila preporučena plućna rehabilitacija.
11. Unutar 12 mjeseci ponovo je hospitalizirano 20% bolesnika.

## **7. LITERATURA**

1. Škrinjarić-Cincar S, Basioli Kasap E. Do we Recognize a Patient with COPD and Asthma on Time? *Medicus*. 2021;30:145-48.
2. Kohansal R, Martinez-Cambler P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham Offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:3-10.
3. Waschki B, Kirsten A M, Holz O, Mueller K, Schaper M, Sack A i sur. Disease progression and changes in physical activity in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:295-306.
4. Blackstock FC, ZuWallack R, Nici L, Lareau SC. Why Don't Our COPD Patients Listen to Us? The Enigma of Nonadherence. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;30:317-23.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V i sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.
6. Rosenberg S R, Kalhan R, Mannino DM. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:457-69.
7. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose M, Bailey W, Buist A i sur. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-1505.
8. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G i sur. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax*. 2006;61: 869-73.
9. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
10. Christopher L. Murray. The global burden of disease [Internet]. Boston, MA, USA: Harvard University; 1997 [citirano 19.veljače 1997.]. Dostupno na: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41864/0965546608\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41864/0965546608_eng.pdf)
11. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J*. 2006;28:523-32.
12. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E i sur. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5:020415.

13. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385:117-71.
14. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS i sur. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27:397-412.
15. Sleeman KE, de Brito M, Etkind S, Nkhoma K, Ping Guo, Higginson IJ. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e883-92.
16. Raheison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18:213-21.
17. Park J, Kim HJ, Lee CH, Lee CH, Lee HW. Impact of long-term exposure to ambient air pollution on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2021;194:110703.
18. Zhu RX, Nie XH, Chen YH, Chen J, Wu SW, Zhao LH. Relationship between particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and hospitalizations and mortality of chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2020;359:354-64.
19. Peng C, Yan Y, Li Z, Jiang Y, Cai Y. Chronic obstructive pulmonary disease caused by inhalation of dust: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e21908.
20. Eapen MS, Sohal SS. Update on the pathogenesis of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381:2483-4.
21. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:111-22.
22. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:851-8.
23. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 202;76:188-95.
24. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:530-4.
25. JE Repine, A Bast, I Lankhorst. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:341-57.
26. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770-7.

27. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barriero E, Burelle Y, Debigaré R i sur. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15-62.
28. Hopkinson NS, Molyneux A, Pink J, Harrising MC. Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. 2019;366:14486.
29. Badgett RG, Tanaka DJ, Hunt DK, Feinberg LE, Steiner JF, Petty TL. Can moderate chronic obstructive pulmonary disease be diagnosed by historical and physical findings alone? *Am J Med.* 1993;94:188-96.
30. Garcia-Pachon E. Paradoxical movement of the lateral rib margin (Hoover sign) for detecting obstructive airway disease. *Chest.* 2002;122:651-5.
31. Nissen F, Morales DR, Mullerova H, Smeeth L, Douglas IJ, Quint JK. Concomitant diagnosis of asthma and COPD: a quantitative study in UK primary care. *Br J Gen Pract.* 2018;68:e775-82.
32. Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20:229.
33. Žugić V. Pragmatic Approach to Small Airways Diagnostics. *Medicus.* 2021;30:149-56.
34. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi F i sur. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26:948-68.
35. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen H. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest.* 2009;135:991-8.
36. Oppenheimer BW, Goldring RM, Berger KI. Distal airway function assessed by oscillometry at varying respiratory rate: comparison with dynamic compliance. *COPD.* 2009;6:162-70.
37. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;148:179-94.
38. Kanada S, Fujimoto K, Komatsu Y, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Evaluation of respiratory impedance in asthma and COPD by an impulse oscillation system. *Intern Med.* 2010;49:23-30.
39. Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, Hall GL, Horsley A, Gappa M i sur. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J.* 2013;41:507-22.

40. Mahut B, Louis B, Zehar-Lancner F, De Blic J, Harf A, Delclaux C. Validity criteria and comparison of analytical methods of flow-independent exhaled NO parameters. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;153:148-56.
41. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:52-9.
42. Han KM, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curits JL i sur. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.
43. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med.* 2014;35:1-6.
44. Sparrow D, O'Connor G, Weiss ST. The relation of airways responsiveness and atopy to the development of chronic obstructive lung disease. *Epidemiol Rev.* 1988;10:29-47.
45. Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P i sur. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012;67:701-8.
46. Vestbo J, Edwards L, Scanlon P, Yatec JC, Agusti A, Bakke P i sur. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:1184-92.
47. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FM. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax.* 2009;64:894-900.
48. Milenković B, Dimić Janjić S. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Medicus.* 2021;30:187-91.
49. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J i sur. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1997;52:43-7.
50. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107:1514-19.
51. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:171-80.
52. Freixa X, Portillo K, Pare' C, Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M i sur. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J.* 2013;41:784-91.

53. Milenković B, Dimić Janjić S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Comorbidities. *Medicus*. 2021;30:187-91.
54. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370:786-96.
55. Ostojić J, Šola A-M, Lalovac M, Dolenc V. Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti. *Infektološki glasnik*. 2018;38:3-8.
56. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. 2: aetiology. *Thorax*. 2006; 61:250-8.
57. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P i sur. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
58. Seemungal TA, 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;161:1608-13.
59. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J*. 2000;5:274-80.
60. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax*. 1996;51:267-71.
61. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G i sur. Measurement of short-term changes in dyspnoea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest*. 2002;121:688-96.
62. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006;61:772-78.
63. Friedman M, Hilleman DE. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:245-54.
64. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Beeh KM, Rabe KF i sur. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
65. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C i sur. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:524-33.

66. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threapleton CJ i sur. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1:CD013198.
67. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Barbé F, Galván L. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study. *BMC Fam Pract.* 2015;16:173.
68. Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3:605-18.
69. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10:24.
70. Huijsmans RJ, de Haan A, ten Hacken NNHT, Straver RVM, van't Hul AJ. The clinical utility of the GOLD classification of COPD disease severity in pulmonary rehabilitation. *Respir Med.* 2008;102:162-71.
71. Seemungal TA, 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;161:1608-13.
72. Anzueto A, Calverley PMA, Wise RA, Mueller A, Metzdorf N, Dusser D. Assessing COPD profiles and outcomes by dyspnoea severity. *Eur Respir J.* 2016;48:4057.
73. Ball P. Epidemiology and Treatment of Chronic Bronchitis and Its Exacerbations. *Chest.* 1995;108:43–52.
74. Pahuja S, Yadav P, Gautam AK, Kumar A, Kumar A, Chaudhri S. Study of serum C-reactive protein levels in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Med Sci Public Health.* 2016;5:694-699
75. Weis N, Almdal T. C-reactive protein--can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med.* 2006;17:88-91.
76. Currie GP, Legge JS. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ.* 2006;332:1261-63.
77. Gould MK, Tang T, Liu IL, Lee J, Zheng C, Danforth KN i sur. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:1208-14.
78. Fernández-Villar A, Represas-Represas C, Mouronte-Roibás C, Ramos-Hernández C, Priegue-Carrera A, Fernández-García S i sur. Reliability and usefulness of spirometry performed during admission for COPD exacerbation. *PLoS One.* 2018;13:e0194983.



79. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P i sur. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:48-55.
80. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014; 9:1241-52.
81. Elliott MW. Noninvasive ventilation in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev.* 2005;14:39-42.
82. Al-Faqawi M, Abuowda Y, Elmassry AE, Böttcher B. Management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations at the Nasser Medical Complex: a clinical audit. *Lancet.* 2018;391:5.
83. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Haydn Walters E. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD001288.
84. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2003;327:643.
85. KY Lin, CC Wang, CH Lin, Sheng WH, Chang SC. Fluoroquinolones versus  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ Lactamase Inhibitors in Outpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pneumonia: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One.* 2015;10:e0136232.
86. Canut A, Martín-Herrero JE, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:605-12.
87. Corhay JL, Dang DN, Van Cauwenberge H, Louis R. Pulmonary rehabilitation and COPD: providing patients a good environment for optimizing therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:27-39.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj istraživanja bio je utvrditi u kojoj mjeri nalazi bolničkih hitnih službi i otpusna pisma bolesnika s akutnom egzacerbacijom KOPB-a hospitaliziranih u Klinici za plućne bolesti KBC-a Split sadrže potrebne podatke o akutnoj egzacerbaciji.

**MATERIJALI I METODE:** Ispitanici su odrasle osobe oba spola koje boluju od kronične opstruktivne bolesti pluća, a koji su zbog akutne egzacerbacije KOPB-a pregledani u bolničkoj hitnoj ambulanti Klinike za plućne bolesti KBC-a Split u periodu od studenog 2019. do veljače 2020. godine. Prikupljali su se demografski podatci (dob, spol), pušački status, podatci o stupnju težine KOPB-a, dosadašnjem liječenju, simptomima akutne egzacerbacije KOPB, dijagnostici i terapijskoj intervenciji kako u hitnoj ambulanti tako i tijekom hospitalizacije. Također, prikupili su se podatci o duljini trajanja i razlogu hospitalizacije, ponovnoj hospitalizaciji, postojećim komorbiditetima bolesnika, fenotipu akutne egzacerbacije te napatcima o prestanku pušenja i plućnoj rehabilitaciji.

**REZULTATI:** Istraživanjem je obuhvaćeno 30 bolesnika, medijan dobi bolesnika iznosio je 66,5 godina, a prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije iznosilo je 11,26 dana. Vodeći razlog hospitalizacije bila je respiracijska insuficijencija. Nijednom bolesniku nije naveden podatak o stupnju težine KOPB-a prema GOLD smjernicama. Najučestaliji pridruženi komorbiditet bile su kardiovaskularne bolesti koje je imalo 70 % bolesnika. Najzastupljeniji simptom egzacerbacije bila je dispneja. Središnja vrijednost CRP-a iznosila je 12,2 mg/L. Vrijednosti CRP-a u bolesnika s infektivnim fenotipom i pneumonijom bile su značajno veće u odnosu na bolesnike s neinfektivnim fenotipom egzacerbacije KOPB-a. Najzastupljenija pretraga u vidu slikovne dijagnostike bio je RTG prsnog koša koji je učinjen 90% bolesnika. Terapija kisikom primjenjivana je u više od 90 % bolesnika, dok je neinvazivna mehanička ventilacija primjenjivana u 10 % bolesnika. Više od 70 % bolesnika liječeno je antibiotikom i intravenskim kortikosteroidima. Kratkodjelujućim beta2-agonistima liječeno je 70% bolesnika, a kratkodjelujućim antikolinergicima 50% bolesnika. U više od 90% bolesnika došlo je do eskalacije terapije za KOPB. Postupci glede prestanka pušenja bili su preporučeni 8 bolesnika od njih 14 aktivnih pušača (57%). Nijednom bolesniku nije bila preporučena plućna rehabilitacija. Unutar 12 mjeseci ponovo je hospitalizirano 20% bolesnika.

**ZAKLJUČAK:** Bolesnici nakon obrade i postupaka u hitnoj službi te nakon hospitalizacije ne dobivaju preciznu dijagnozu (stupanj težine i fenotip akutne egzacerbacije KOPB-a), odgovarajuću terapiju i napatke o kontroli. Također, bolesnicima se nakon hospitalizacije ne savjetuje plućna rehabilitacija, a postupci glede prestanka pušenja nedovoljno su preporučeni.

## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Outcomes of the treatment of chronic obstructive lung disease after severe acute exacerbation taken care of at the Hospital Emergency Department of the Clinic for Pulmonary Diseases of University Hospital of Split in the period from November 2019 to February 2020

**OBJECTIVES:** The aim of the study was to determine in which extent hospital emergency services findings and discharged letters from patients with acute exacerbations of COPD hospitalized in the Clinic for Lung Diseases of Clinical Hospital Center Split contain the necessary data on acute exacerbations.

**PATIENTS AND METHODS:** Subjects are adults of both sexes suffering from chronic obstructive pulmonary disease, who were examined in the hospital emergency department of the Clinic for Lung Diseases of University Hospital of Split in the period from November 2019 to February 2020 due to acute exacerbation of COPD. Demographic data (age, sex), smoking status, data on the severity of COPD, current treatment, symptoms of acute exacerbation of COPD, diagnosis and therapeutic intervention in the emergency department and during hospitalization were collected. Also, data on the duration and reason for hospitalization, rehospitalization, existing comorbidities of patients, acute exacerbation phenotype, and guidelines on smoking cessation and pulmonary rehabilitation were collected.

**RESULTS:** The study included 30 patients, the median age of patients was 66,5 years, and the average duration of hospitalization was 11,26 days. The leading cause of hospitalization was respiratory failure. No patient was given information on the severity of COPD according to GOLD guidelines. The most common associated comorbidities were cardiovascular diseases, which were present in 70% of patients. The most common symptom of exacerbation was dyspnea. The median CRP was 12,2 mg / L. CRP values in patients with infectious phenotype and pneumonia were significantly higher compared with patients with non-infectious phenotype of COPD exacerbation. The most common imaging diagnosis was chest X-ray, which was performed in 90% of patients. Oxygen therapy was used in more than 90% of patients, while non-invasive mechanical ventilation was used in 10% of patients. More than 70% of patients were treated with antibiotics and intravenous corticosteroids. 70% of patients were treated with short-acting beta2-agonists and 50% with short-acting anticholinergics. COPD therapy escalated in more than 90% of patients. Smoking cessation procedures were recommended in 8 patients, of whom 14 were active smokers (57%). Pulmonary rehabilitation was not recommended for any patient. Within 12 months, 20% of patients were re-hospitalized.

**CONCLUSION:** After treatment and procedures in the emergency department and after hospitalization, patients do not receive a precise diagnosis (severity and phenotype of acute exacerbation of COPD), appropriate therapy and instructions on control. Also, patients are not advised to undergo pulmonary rehabilitation after hospitalization, and smoking cessation procedures are insufficiently recommended.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODATCI:**

**Ime i prezime:** Ema Tramontana

**Datum i mjesto rođenja:** 13.01.1997., Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**E-mail:** tramontana.ema@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

Osnovna škola "Petar Berislavić", Trogir: 2003. – 2010.

Srednja škola Ivana Lucića Trogir - Opća gimnazija: 2011. – 2015.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – doktor medicine

**Strani jezici:**

B2 razina engleskog jezika

A2 razina talijanskog jezika

A1 razina španjolskog jezika

**OSTALE AKTIVNOSTI:**

Rad na cijepljenju protiv COVID-19 u Spaladium Areni (2021.)