

Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti

Acute exacerbations of chronic obstructive lung disease

Jelena Ostojić¹
Ana-Marija Šola¹
Miloš Lalovac²
Vanja Dolenc¹

¹ Specijalna bolnica za plućne bolesti,
Rockefellerova 3, Zagreb

² Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, Zagreb

Ključne riječi:

KOPB
egzacerbacije
procjena težine

Key words:

COPD
exacerbations
severity assessment

Stručni rad / Professional paper

Primljeno: 2017-09-20

Received: 2017-09-20

Prihvaćeno: 2017-10-22

Accepted: 2017-10-22

Sažetak

Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) definirane su akutnim pogoršanjem respiratornih simptoma koje zahtijevaju dodatno liječenje, a pritom stupanj zaduhe nadmašuje uobičajenu razinu uz povećan volumen i/ili purulenciju iskašljaja. Najčešći uzrok akutnih egzacerbacija KOPB-a su virusne, nešto rjeđe bakterijske ili miješane infekcije. Bolesnici s fenotipom učestalog egzacerbatora koji su tijekom prethodnih dvanaest mjeseci liječeni od najmanje dvije umjerene ili jedne teške egzacerbacije imaju znatno lošiju kvalitetu života i ubrzano propadanje plućne funkcije. Više od 80% akutnih egzacerbacija moguće je liječiti ambulantno bronhodilatatorima, oralnim kortikosteroidima i/ili antibiotikom.

Abstract

Acute exacerbations of chronic obstructive lung disease (COPD) are defined as episodes of increased respiratory symptoms, particularly dyspnea, sputum volume and purulence, requiring additional therapy. Acute exacerbations are mostly induced by viral, less often bacterial or mixed infections. Patients with two or more exacerbations treated in the outpatient department (or at least one hospitalisation for acute exacerbation) are considered as frequent exacerbators – the phenotype associated with poorer quality of life and accelerated loss of lung function. More than 80% of acute exacerbations can be treated in the outpatient setting with bronchodilators, short-course of oral corticosteroids and/or antibiotics.

Kronična opstruktivna plućna bolest

Globalna inicijativa za KOPB (GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) definira kroničnu opstruktivnu plućnu bolest kao učestalu bolest koja se može spriječiti i liječiti, karakteriziranu trajnim respiratornim simptomima i bronhoopstrukcijom uslijed promjena u dišnim putovima i/ili alveolama, najčešće uslijed značajnog izlaganja štetnim česticama i plinovima. Trajno ograničenje protoka zraka rezultat je bolesti malih dišnih putova, odnosno opstruktivnog bronhiolitisa, i destrukcije plućnog parenhima [1]. Iako je dokazana opstrukcija protoka zraka, odnosno reduciran omjer forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi i forsiranog vitalnog kapaciteta ($FEV_1/FVC < 0.70$), nužni kriterij za dijagnozu KOPB-a, sve je jasnije kako se simptomatska bolest s polako napredujućom radnom zaduhom uz kronični kašalj i iskašljavanje može javiti i prije evidentnog spirometrijskog poremećaja. Također, kod značajnog broja pušača s

održanom plućnom funkcijom mogu se već naći strukturne promjene u biooptičkom materijalu: zadebljana stijenka bronha s kroničnim upalnim infiltratom, hipersekrecija sluzi i emfizem [2].

Akutne egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti

Egzacerbacija KOPB-a definirana je akutnim pogoršanjem respiratornih simptoma koje zahtijeva dodatno liječenje [3]. 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. Dosad nije definiran pouzdani

biomarker akutne egzacerbacije, a iz definicije je jasno kako postoji iznimno širok spektar kliničke slike egzacerbacija KOPB-a. Osim toga, za točniju definiciju odstupanja od uobičajenog bilo bi nužno poznavati ne samo parametre upalnog statusa svakog pojedinog bolesnika (stanični sastav iskašljaja u stabilnoj fazi bolesti, broj eozinofila u perifernoj krvi, uzročnike prethodne egzacerbacije, ev. bakterijska kolonizacija), već i razinu subjektivne percepcije zaduhe koja je izrazito varijabilna u populaciji bolesnika s opstruktivnim plućnim bolestima. Egzacerbacije bolesnika s KOPB-om i pridruženim bronhiektazijama često imaju težu kliničku sliku, sporiji oporavak i kraće razdoblje do sljedeće egzacerbacije. Godine 2017. je donesen konsenzus ekspertne radne skupine za bronhiektazije prema kojem se akutna egzacerbacija bronhiektazija očituje s barem tri od sljedećih šest znakova tijekom prethodnih najmanje 48 sati: pogoršanjem kašlja, volumena i/ili konzistencije iskašljaja, purulencije iskašljaja, zaduhe i/ili nepodnošenja tjelesne aktivnosti, umorom i/ili općom slabošću i hemoptizom. Reaktanti akutne faze upale pritom nisu kriterij za dijagnozu egzacerbacija, ali je nužna klinička procjena o potrebi liječenja [4].

Tijekom akutnih egzacerbacija uslijed virusnih, bakterijskih ili miješanih infekcija dišnog sustava ili pak okolišnih čimbenika, primjerice fluktuacije zagađenja zraka (uključujući i ekscesivnu ekspoziciju duhanskom dimu i prašini) ili promjena temperature, amplificira se upalni odgovor koji uzrokuje dodatno smanjenje izdisajnog protoka zraka s posljedičnim zarobljavanjem zraka u plućima (tzv. *air trapping*) i hiperinflacijom koja može značajno remetiti dinamiku disanja uz tipični obrazac ubrzanih, plitkih respiracija i tešku zaduhu, često uz obilni sekret u lumenu dišnih putova. Osim neutrofilne upale, u KOPB-u se rano javlja aktivacija limfocita nespecifične imunosti (posebice limfocita aktiviranih transkripcijskim čimbenikom T-bet), hipercelularnost alveolarnih stijenki s infiltracijom limfocitima T i alveolarnim makrofazima, disregulacija makrofaga s reduciranom sposobnošću fagocitoze, aktivacijom matriksnih metaloproteinaza MMP-9 i MMP-12, nekontroliranom upalom i uslijed hipoprodukcije IL-10, klonskom ekspanzijom autoreaktivnih limfocita Th1 i Th17 s gubitkom tolerancije na vlastite antigene, hiperekspresijom receptora epidermalnog čimbenika rasta EGFR koja potencira upalni odgovor u virusnoj infekciji te aktivacijom inflammasoma s dodatnim regrutiranjem nespecifične imunosti [5, 6, 7].

Bolesnici s KOPB-om moraju proizvesti veći negativni intratorakalni tlak za adekvatnu alveolarnu ventilaciju i u stabilnoj bolesti, pa imaju veći utrošak kisika za disanje uz smanjenu učinkovitost. Nadalje, povišen je otpor dišnih putova u inspiriju, gubitak elastičnosti uzrokuje veći relaksacijski volumen, a minutna ventilacija je povišena i do 50% u mirovanju. Ograničenje ekspiratornog protoka uzrokuje hiperinflaciju [8]. Promijenjena je mehanika disanja uslijed značajnog smanjenja dijafragmalne zone

apozicije i slabije učinkovitosti kontrakcije ošita čija se zakrivljenost smanjuje. Kad plućni volumen na kraju izdisaja dosegne više od 70% totalnog plućnog kapaciteta, inspiratorni mišići ne moraju savladati samo elastičnost pluća, nego i elastičnost torakalnog zida [9]. Otprilike polovica bolesnika s umjereno teškom ili teškom KOPB ima paralelno smanjenu maksimalnu inspiratornu i ekspiratornu mišićnu snagu, vjerojatno uslijed generalizirane mišićne slabosti kojoj dodatno doprinose malnutricija, kaheksija, sustavna upala s aktivacijom TNF- α i proteolitičkog sustava ubikvitina i proteasoma, promjene elektrolita i plinskog sastava arterijske krvi, steroidna miopatija i pridruženo zatajenje srca [10]. Sve navedeno eskalira tijekom akutne egzacerbacije s posljedičnim poremećajem ventilacijsko-perfuzijskog odnosa, hipoksemijom pa i hiperkapnijom.

Blage i samolimitirajuće akutne egzacerbacije često protječu neprijavljene i neliječene. Međutim, čak i tijekom blagih egzacerbacija pokreće se kompleksna kaskada upalnog odgovora s bronhospazmom i hiperinflacijom uslijed čega bolesnici češće koriste kratkodjelujuće inhalacijske agoniste beta₂ receptora (SABA, engl. *short-acting beta₂-agonist*) i antimuskarinske lijekove (SAMA, engl. *short-acting antimuscarinic antagonist*). Procjenjuje se da čak oko polovicu egzacerbacija bolesnici ne prijavljuju nadležnom liječniku. Neprijavljene egzacerbacije dugotrajno narušavaju bolesnikovu kvalitetu života, posebice u fenotipu tzv. učestalog egzacerbatora, ubrzavaju gubitak plućne funkcije i nedvojbenu utječu na progresiju KOPB-a [11, 12].

Drugi vrlo čest problem u svakodnevnoj kliničkoj praksi je prekasno javljanje liječniku: gubitak dragocjenog vremena za započinjanje liječenja umanjuje terapijski uspjeh. Stoga je iznimno važno upoznati bolesnike s jednostavnim znakovima akutne egzacerbacije i educirati ih u samoprocjeni težine simptoma.

Najčešći uzročnici akutnih egzacerbacija KOPB-a su virusne infekcije. Među virusnim uzročnicima prevladavaju rinovirusi, adenovirusi i virusi influence, pri čemu za oporavak bolesnicima s KOPB-om često trebaju tjedni. Egzacerbacije u influenci mogu biti posebno teške uz komplikacije i protrahirani oporavak te povišen mortalitet, stoga je indicirano sezonsko cijepljenje i rano dokazivanje i liječenje influence u bolesnika s KOPB-om [13]. Također, česte su bakterijske sekundarne infekcije najčešće uzrokovane pneumokokom.

Bakterijske egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti najčešće uzrokuju *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ili *Haemophilus influenzae*, u fenotipu s pridruženim bronhiektazijama *Pseudomonas aeruginosa*. Pristup problemu bakterijske kolonizacije, odnosno kronične bakterijske infekcije, eradikacije pa i fenotipskih različitosti u KOPB-u i KOPB-u s pridruženim bronhiektazijama zahtijevaju daljnja istraživanja.

Egzacerbacije se prema stupnju težine dijele na blage, umjereno teške i teške. Zaduha i kašalj u blagim egzacerbacijama regrediraju uz dodatnu uporabu kratkodjelujućih bronhodilatatora, ipratropij-bromida ili salbutamola. Umjereno teške egzacerbacije očituju se umjereno izraženom zaduhom uz pojačan kašalj i često ekspektoraciju koja nadmašuje uobičajenu razinu i prema važećim smjernicama osim kratkodjelujućim bronhodilatatorima treba ih liječiti oralnim kortikosteroidom i/ili antibiotikom u slučaju kliničke sumnje na bakterijsku ili miješanu infekciju. Teške egzacerbacije prezentiraju se izrazitom progresijom zaduhe u mirovanju uz tahipneju, plitke respiracije, pomućen senzorijski i često su komplicirane zatajenjem disanja te zahtijevaju posjet hitnoj službi i/ili bolničko liječenje.

Koliko traju akutne egzacerbacije KOPB-a? U najvećem broju blagih egzacerbacija simptomi potraju oko sedam do deset dana. Trajanje je znatno dulje u bolesnika s pridruženim bolestima ili komplikacijama. Primjerice, akutno zatajenje disanja ili pogoršanje kronične respiracijske insuficijencije često zahtijeva produljeno bolničko liječenje. U otprilike 20-25% slučajeva bolesnici se niti nakon osam tjedana ne vraćaju na raniju razinu respiratornih simptoma i plućne funkcije zbog perzistentne dinamičke hiperinflacije i sustavne upale i u tom su razdoblju posebno ugroženi od ponovne egzacerbacije. Indikaciju za trajno kućno liječenje kisikom trebalo bi postavljati u stabilnoj fazi bolesti.

Odavno je primijećeno da su neki bolesnici skloni egzacerbacijama. Fenotip učestalog egzacerbatora je definiram barem dvjema ambulantno liječenim akutnim egzacerbacijama KOPB-a tijekom prethodnih dvanaest mjeseci ili barem jednom bolnički liječenom egzacerbacijom. Učestali egzacerbatori imaju znatno lošiju kvalitetu života i ubrzano propadanje plućne funkcije. Zanimljivo, fenotip je prilično stabilan i javlja se u svim stupnjevima oštećenja plućne funkcije [14]. Drugim riječima, česte egzacerbacije mogu se javljati u bolesnika s blagim opstruktivnim smetnjama ventilacije kao i u podskupini bolesnika s teškom bronhoopstrukcijom. Najpouzdaniji prediktivni čimbenik je broj egzacerbacija u prethodnoj godini.

Liječenje akutnih egzacerbacija KOPB-a

Više od 80% akutnih egzacerbacija moguće je liječiti ambulantno bronhodilatatorima, oralnim metilprednizolonom i/ili antibiotikom. Radna skupina Američkog Torakalnog Društva i Europskog Respiratornog Društva u smjernicama iz 2017. godine preporučuje primjenu antibiotika u ambulantno liječenje akutnih egzacerbacija KOPB-a zbog smanjenja rizika neuspjeha liječenja i produljenja razdoblja do sljedeće egzacerbacije, iako nije dokazan njihov učinak na učestalost hospitalizacija, duljinu boravka u bolnici ili mortalitet [15]. Oralni kortikosteroidi već kratkotrajnom primjenom (32-40 mg metilprednizolona ili ekvivalent tijekom pet dana) skraćuju trajanje akutne

egzacerbacije, poboljšavaju plućnu funkciju i oksigenaciju, smanjuju rizik od relapsa, skraćuju hospitalizaciju i smanjuju rizik od neuspjeha liječenja [16]. U većini slučajeva imaju prednost pred parenteralnom primjenom. Kratkodjelujući β_2 -agonisti i kratkodjelujući antikolinergici su lijekovi prvog izbora u akutnoj egzacerbaciji zbog brzog učinka. Primjenjuju se putem raspršivača fiksne doze, ponekad uz dodatak komorice, ili putem inhalatora. Pritom je otopine salbutamola i ipratropij-bromida za inhalaciju najučinkovitije primijeniti zajedno. Dugodjelujuće bronhodilatatore je u ambulantnih bolesnika najčešće moguće nastaviti tijekom egzacerbacije. Potencijalne indikacije za hospitalizaciju navedene su u tablici 1.

Tablica 1. Potencijalne indikacije za hospitalizaciju bolesnika s akutnom egzacerbacijom kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB)

Table 1. Potential indications for hospitalization of patients with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease (COPD)

1.	Teška klinička slika: nagla progresija zaduhe, tahipneja, hipoksemija, poremećaj svijesti/ Severe symptoms such as sudden worsening of resting dyspnea, high respiratory rate, decreased oxygen saturation, drowsiness, confusion
2.	Akutno zatajenje disanja ili progresija kroničnog zatajenja disanja/ Acute respiratory failure or worsening of chronic respiratory failure
3.	Novonastali fizikalni znakovi, npr. cijanoza, periferni edemi/ Onset of new physical signs (e.g. cyanosis, peripheral oedema)
4.	Izostanak odgovora na inicijalno liječenje/ Failure of initial treatment
5.	Pridružene bolesti: zatajenje srca, novonastali poremećaji srčanog ritma i sl./ Comorbidities: heart failure, newly occurring arrhythmias, etc.
6.	Nemogućnost odgovarajućeg liječenja u kućnim uvjetima/ Insufficient home support

Suplementarni kisik primjenjuje se s ciljem postizanja saturacije periferne krvi kisikom od minimalno 88-92%. Pritom su važne češće kontrole, po mogućnosti plinske analize arterijske krvi. Tahipnoične bolesnike s više od 30 respiracija u minuti koji pokazuju znakove angažiranja pomoćne respiracijske muskulature, s hipoksemijom koja se korigira oksigenoterapijom Venturijevom maskom s 24-30% FiO₂ i s parcijalnim tlakom CO₂ do 50-60 mm Hg svakako treba hospitalizirati i pritom razmotriti potrebu za neinvazivnom mehaničkom ventilacijom. Međutim, sve bolesnike s poremećajem svijesti, hipoksemijom koja nije zadovoljavajuće korigirana Venturijevom maskom uz 40% FiO₂ i hiperkarbijom odnosno respiracijskom acidozom i znakovima iscrpljenja dišnih mišića nužno je liječiti u Jedinicama intenzivne skrbi. Najslabiji ishod liječenja akutnih egzacerbacija imaju stariji i pothranjeni bolesnici

s pridruženim bolestima (zatajenjem srca, akutnim koronarnim sindromom, plućnom embolijom, teškom pneumonijom, karcinomom pluća), anamnezom ranijih hospitalizacija zbog egzacerbacija, teškim i životno ugrožavajućim egzacerbacijama kao i bolesnici koji na trajnom kućnom liječenju kisikom. Petogodišnji mortalitet nakon teških egzacerbacija je vrlo visok, oko 50%. [17] Sprječavanje rekurentnih egzacerbacija je iznimno važno.

Sprječavanje akutnih egzacerbacija KOPB-a

Najvažniji dugoročni ciljevi liječenja kronične opstruktivne plućne bolesti su smanjenje simptoma, poboljšanje zdravstvenog statusa, usporavanje gubitka plućne funkcije i smanjenje učestalosti i težine egzacerbacija, pri čemu treba istaknuti osobitu važnost cijepljenja protiv influenza i pneumokoka. Post-hoc provedene analize kliničkih studija TORCH i UPLIFT upućuju i na vjerojatno usporenje gubitka plućne funkcije dugotrajnom primjenom kombinacijskog liječenja inhalacijskim kortikosteroidima i dugodjelujućim bronhodilatatorima odnosno monoterapijom LAMA-om, no zasad to specifično dizajniranim kontroliranim kliničkim studijama nije nedvojbeno dokazano [18, 19].

Dugodjelujući β_2 -agonisti (LABA, engl. *long-acting beta₂-agonist*) salmeterol, formoterol i indakaterol reduciraju stopu egzacerbacija i broj hospitalizacija bolesnika s KOPB-om, a za novije LABA-e olodaterol i vilanterol dokazano je poboljšanje plućne funkcije uz smanjenje simptoma. Isto je utvrđeno i za dugodjelujući antikolinergik (LAMA, engl. *long-acting antimuscarinic antagonist*) tiotropij koji je u redukciji egzacerbacija dokazano superioran salmeterolu i indakaterolu [20, 21]. Nadalje, studija SPARK pokazala je superiornost kombinacije LABA/LAMA (indakaterol i glikopironij) u redukciji stope egzacerbacija u odnosu na LAMA kao monokomponentu [22].

S druge strane, liječenje inhalacijskim kortikosteroidima (IKS) u kombinaciji s dugodjelujućim β_2 -agonistima dokazano smanjuje učestalost egzacerbacija za oko 25% [23]. Kod bolesnika s umjerenim do vrlo teškim KOPB-om i egzacerbacijama, kombinacija IKS i LABA djelotvornije poboljšava zdravstveni status, plućnu funkciju i smanjuje egzacerbacije nego LABA kao monokomponenta [24]. Terapijske smjernice stoga su ranije preporučivale terapiju kombinacijom IKS/LABA ili LAMA kod bolesnika visokog rizika od akutnih egzacerbacija.

Nakon studija SPARK i INSPIRE, kojom je dokazana podjednaka učinkovitost LAMA (tiotropija) i LABA/IKS (salmeterol i flutikazon), u smanjenju stope egzacerbacija prošle godine objavljeni su rezultati multicentričnog ispitivanja FLAME u kojem je tijekom 52 tjedna uspoređivana učinkovitost kombinacije LABA/LAMA (indakaterol i glikopironij) s LABA/IKS (salmeterol i flutikazon) u redukciji egzacerbacija: stopa egzacerbacija je dodatno reducirana uz LABA/LAMA u odnosu na IKS/LABA [25, 26].

GOLD preporuke (engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) iz 2016. godine razlikovale su se od svih prethodnih eskalacijom (ili redukcijom) lijekova ovisno o procjeni individualnih simptoma i rizika egzacerbacija. U skupini C (bolesnici s učestalim egzacerbacijama i težim oštećenjem plućne funkcije, no s malo simptoma) prva linija liječenja je LAMA (dugodjelujući antikolinergik), no uz ponavljane egzacerbacije indicirana je dualna terapija LAMA/LABA ili LABA/IKS. U skupini D (bolesnici s učestalim egzacerbacijama, težim oštećenjem plućne funkcije i puno simptoma) prvi izbor je kombinacija LABA/LAMA osim kod bolesnika sa sindromom preklapanja astme i KOPB-a i onih s visokim brojem eozinofila u perifernoj krvi gdje je prvi izbor kombinacija LABA/IKS. Bolesnici s ponavljanim egzacerbacijama uz terapiju kombinacijom LABA/LAMA trebaju biti liječeni trostrukom terapijom LABA/LAMA/IKS ili dualnom terapijom LABA/IKS kao drugim izborom. Onima koji uz trojnu terapiju i dalje imaju učestale egzacerbacije treba dodati protuupalni lijek: inhibitor fosfodiesteraze roflumilast, azitromicin ili čak razmotriti ukidanje inhalacijskog kortikosteroida.

Neosporna je činjenica da je liječenje kombinacijama koje uključuju inhalacijski kortikosteroid povezano s povećanim rizikom pneumonija. Također, epidemiološki podaci upućuju u brojnim europskim zemljama na pretjerano propisivanje inhalacijskih kortikosteroida u svim stadijima KOPB-a suprotno preporukama koje doseže i do 60-80% bolesnika [27]. U slučajevima neispravno propisanih IKS vjerojatno se terapija može sigurno prekinuti. Međutim, ukidanje IKS kod bolesnika na trojnoj terapiji nije bez rizika: u studiji WISDOM nije tijekom 52 tjedna zabilježen porast stope egzacerbacija nakon postupnog isključivanja inhalacijskog kortikosteroida, ali je ipak zabilježen gubitak plućne funkcije (43 ml tzv. *trough* FEV₁) što nalaže oprez. Moguće je da se inicijalni gubitak plućne funkcije koji vjerojatno nastaje gubitkom sinergizma LABA s IKS kasnije stabilizira, no zasad dovoljno duge studije nisu dostupne, a ekstrapoliranje dostupnih podataka na dulja razdoblja nije pouzdano.

Nadalje, treba naglasiti nedostatak izravnih dokaza za preporuke o liječenju bolesnika s učestalim egzacerbacijama. Također, zasad nemamo zadovoljavajuću usporedbu učinka dualne bronhodilatacije s trojnom terapijom posebice kod učestalih egzacerbatora s teškim oštećenjem plućne funkcije, posebice uz pridružene bolesti. Upravo su komorbiditeti kao i teško oštećenje plućne funkcije, trajno liječenje kisikom ili slaba adherencija redovito isključni kriteriji za kliničke studije koje su temelj terapijskih smjernica. Ove, 2018. godine, očekuju se rezultati III faze kliničkog ispitivanja IMPACT kojemu je primarni cilj usporediti učinkovitost trojne terapije flutikazon furoatom, umeklidinijem i vilanterolom (IKS/LAMA/LABA) s dualnim modalitetima liječenja umeklidinijem i vilante-

rolom (LAMA/LABA) te flutikazon furoatom s vilanterolom (IKS/LABA) u smanjenju stope egzacerbacija.

Još jedno vrlo važno otvoreno pitanje odnosi se na eozinofile u perifernoj krvi više od 2% odnosno više od 200 stanica u mikrolitru kao uvjet za liječenje inhalacijskim kortikosteroidima. Naime, u novijoj literaturi se često su sreće pretpostavka o potrebi ukidanja IKS u bolesnika s nižim brojem eozinofila zbog vjerojatne slabije učinkovitosti, a nesmanjenog rizika od pneumonije [28]. Međutim, zasad ta hipoteza nije potvrđena (posebice ne u različitim fenotipovima, dovoljno dugo i uvažavajući modifikaciju biomarkera protuupalnom terapijom). Nedavna analiza tri velika istraživanja pokazala je da 57-75% bolesnika s KOPB-om ima više od 2% eozinofila u perifernoj krvi, a vjerojatno nisu svi kandidati za IKS. Međutim, zasad ne možemo tvrditi da među bolesnicima s nižim eozinofilima nema onih kojima bi IKS koristili.

Zaključno, u sprječavanju egzacerbacija KOPB-a nužno se rukovoditi važećim preporukama uz uvažavanje individualnih bolesnikovih karakteristika, tj. fenotipa i pridruženih bolesti. Iznimno je važno bolesnike educirati u samoprocjeni i egzacerbacije liječiti rano i energično. U tom kontekstu inhalacijske kortikosteroide u kombinaciji s LABA i LAMA kao trećim lijekom također treba propisivati prema preporukama, a ukidanje terapije u podskupini bolesnika s teškom bolešću i visokim rizikom od egzacerbacija nalaže česte kontrole i pomno praćenje plućne funkcije.

Literatura

- [1] Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. <http://www.goldcopd.org> (Accessed on January 22, 2018).
- [2] Woodruff PG, Couper D, Han MK. Symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med.* 2016;375(9):896-7.
- [3] Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;1;370(9589):786-96.
- [4] Hill AT, Haworth CS, Aliberti S, Barker A, Blasi F, Boersma W, i sur.; EMBARC/BRR definitions working group. Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research. *Eur Respir J.* 2017 Jun 8;49(6). pii: 1700051.
- [5] Sonnenberg GF, Artis D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nat Med.* 2015;21(7):698-708.
- [6] Shaykhi R, Krause A, Salit J, Strulovici-Barel Y, Harvey BG, O'Connor TP, Crystal RG. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* 2009; 183(4): 2867-83.
- [7] Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(7):543-59.
- [8] Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, i sur. Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest.* 1983;84:286-94.
- [9] Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:42-7.
- [10] Li YP, Reid MB. NF-B mediates the protein loss induced by TNF- α in differentiated skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1165-70.
- [11] Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y, Yang T, Wang C, i sur. Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. *Eur Respir J.* 2010;35: 1022-1030.
- [12] Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(12):1298-303.
- [13] Geertjan Wesseling. Occasional review: Influenza in COPD: pathogenesis, prevention, and treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(1): 5-10.
- [14] Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA, i sur. 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.
- [15] Wedzicha JA, 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). pii: 1600791.
- [16] Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, i sur. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The REDUCE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(21):2223-2231.
- [17] Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J.* 2011;37(3):508-15.
- [18] Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, i sur. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9696):1171-8.
- [19] Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, i sur. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):332-8.
- [20] Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, i sur. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011; 364:1093-1103. doi: 10.1056/NEJMoa1008378.
- [21] 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 (IN-VIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7): 524-533.
- [22] 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.
- [23] Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK, i sur. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320(7245):1297-303.
- [24] 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;12(9):CD006829.

- [25] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, i sur. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:19-26
- [26] Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, i sur. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374:2222-2234.
- [27] Izquierdo JL, Martín A, de Lucas P, Rodríguez-González-Moro JM, Almonacid C, Paravisini A. Misdiagnosis of patients receiving inhaled therapies in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:241-9.
- [28] Barnes N, Pavord I, Jones PW, Wedzicha JA, Lettis S, Locantore N, Pascoe S. *Blood eosinophil* count as a predictor of response to inhaled corticosteroids (ICS) in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:A3975.