
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



ŽEPNI PRIROČNIK ZA DIAGNOSTICIRANJE, VODENJE IN PREPREČEVANJE KOPB

Priročnik za zdravnike in medicinske sestre

Prenovljena izdaja 2023



GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

ŽEPNI PRIROČNIK ZA DIAGNOSTICIRANJE,
VODENJE IN PREPREČEVANJE KOPB

Priročnik za zdravnike in medicinske sestre

IZDAJA 2023



© 2022, 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.

Strokovni medicinski prevajalec / certified medical translator: Jaro Lajovic, dr.med.
Medicinski recenzent / medical review: doc.dr. Matevž Harlander, dr.med.

Knjižico je izdalo Združenje pnevmologov Slovenije.

Izvod knjižice je brezplačen.

Tisk: TISKARNA CICERO - CICERO, Begunje, d.o.o.

Natis: 1.000 izvodov

Ljubljana, 2023

Priročnik je bil preveden z dovoljenjem GOLD. Upoštevajte, da čeprav zahtevamo uporabo najboljših praks pri teh prevodih (prevod naprej in nazaj itd.), jih člani GOLD niso pregledali.

The following documents have been translated by outside organizations with permission from GOLD. Please note that although we require the use of best practices in these translations (forward and back translation, etc.), they have not been reviewed by members of GOLD.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.24-007.272(035)

ŽEPNI priročnik za diagnosticiranje, vodenje in preprečevanje KOPB : priročnik za zdravnike in medicinske sestre / [strokovni medicinski prevajalec Jaro Lajovic]. - Prenovljena izd. - Golnik : Združenje pnevmologov Slovenije, 2023

ISBN 978-961-95041-6-1
COBISS.SI-ID 172924419

Uvodnik

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je svetovno in v Sloveniji med najpogostejšimi vzroki obolevnosti in umrljivosti. Posledično je velik javnozdravstveni problem. Pri nas je KOPB večinoma posledica kajenja, a postaja vse bolj jasno, da tudi genetski dejavniki in dogodki iz otroštva vplivajo na tveganje za nastanek bolezni. V prihodnosti bo potrebno vložiti dodatno energijo v preprečevanje bolezni in odkrivanje zgodnjih oblik. Vzporedno s tem raste vedenje, da KOPB ne pomeni zgolj nepovratne okvare pljuč, temveč se bolezen da tudi zdraviti.

GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) je prve smernice za odkrivanje, vodenje in preprečevanje KOPB izdal leta 2001. V želji, da se novo znanje razširi med slovenske zdravnike smo žepni priročnik prevedli v slovenščino. Prve smernice so teže KOPB razdelile le na podlagi pljučne funkcije. A se je nato pokazalo, da za vodenje KOPB poznavanje pljučne funkcije ni dovolj. Vse bolj jasno je postajajo, da zdravljenje KOPB ni zdravljenje pljučne funkcije, ampak številnih domen bolezni, med katerimi mnoge s pljučno funkcijo niso imele veliko povezave.

Leta 2011 je GOLD tako uvedel koncept razvrščanja bolnikov v skupine ABCD na podlagi poslabšanj v kombinaciji s pljučno funkcijo ali simptomi bolezni. Sledilo je obdobje, v katerem se je utemeljil pristop k bolniku s KOPB na podlagi iskanja »lastnosti, ki jih lahko zdravimo« (*treatable traits*), med katere spada tudi prisotnost eozinofilnega vnetja v dihalnih poteh, ne pa pljučna funkcija. Leta 2017 je GOLD tako pljučno funkcijo izločil iz sheme odločanja o zdravljenju bolnikov, v kateri so tako ostala poslabšanja in simptomatika.

Leta 2019 je koncept zdravljenja bolnikov nadgradil še s tem, da je razvrščanje bolnikov v skupine ABCD samo izhodišče za izbiro zdravljenja, nadaljnje vodenje pa osredotočeno na to ali ima bolnik še izražene simptome in ali ima poslabšanja. Leta 2019 je Združenje pnevmologov Slovenije (ZPS) pripravilo nov prevod žepnega priročnika smernic GOLD in mu namenilo simpozij.

Leta 2023 v smernicah najdemo ponovno pomembne spremembe, med drugim razvrščanje bolnikov v skupine ABE, kar poenostavlja terapevtski pristop. Poseben pomen za najtežje bolnike se daje trojni inhalacijski terapiji, kombinacija LABA/IKS pa se pri bolnikih s KOPB ne svetuje več. Sprememba je spet toliko, da smo se odločili ponovno prevesti žepni priročnik, ki ga držite v rokah.

GOLD je pod svojo streho združil številne vodilne strokovnjake, ki zdaj vsako leto pripravijo osvežen dokument, ki zajame novo znanje. Takšen »živ« dokument je postal neprecenljivo orodje tako za odločanje o zdravljenju bolnikov, kot za standardizacijo znanstveno-raziskovalnega dela. Že v času zaključevanja tega prevoda je na voljo dokument z letnico 2024, ki pa ohranja osnovne koncepte iz smernic 2023.

Verjamem, da bo žepni priročnik koristno orodje za vsakodnevno delo in da bo pripomogel k čim boljšemu zdravljenju bolnikov.

Doc. dr. Matevž Harlander, dr. med.
Podpredsednik Združenja pnevmologov Slovenije

KAZALO

UVOD.....	1	Terapevtski ukrepi za zmanjšanje umrljivosti zaradi KOPB.....	28
KAJ JE KOPB?.....	2	Druga farmakološka zdravljenja.....	29
GLAVNA SPOROČILA.....	2		
POSTAVITEV DIAGNOZE IN OCENA.....	3	REHABILITACIJA, ZDRAVSTVENA VZGOJA IN SAMOOBLADOVANJE BOLEZNI.....	30
GLAVNA SPOROČILA.....	3	Respiratorna rehabilitacija.....	30
DIAGNOZA.....	3	PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA, OSKRBA OB KONCU ŽIVLJENJA IN OSKRBA V HOSPICU.....	30
KLINIČNA SLIKA.....	3	DRUGA ZDRAVLJENJA.....	30
Simptomi.....	3	OBRAVNAVA STABILNE KOPB.....	31
Kronični kašelj.....	4	GLAVNA SPOROČILA.....	31
Nastajanje sputuma.....	4	PREPOZNAVNA DEJAVNIKOV TVEGANJA IN ZMANJŠEVANJE IZPOSTAVLJENOSTI.....	33
Piskanje in tiščanje v prsih.....	5	FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE STABILNE KOPB.....	34
Utrujenost.....	5	Vodenje inhalacijskega zdravljenja.....	34
Dodatne klinične značilnosti pri hudi bolezni.....	5	Algoritmi za ocenjevanje, začetek in spremljanje farmakološkega zdravljenja.....	36
DIFERENCIALNA DIAGNOZA KOPB.....	5	NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE STABILNE KOPB.....	42
ZDRAVSTVENA ANAMNEZA.....	7	Zdravljenje s kisikom.....	43
SPIROMETRIJA.....	7	Podpora dihanju.....	44
ZAČETNA OCENA.....	8	OBVLADOVANJE POSLABŠANJ.....	46
Izrazitost oviranja pretoka zraka.....	9	GLAVNA SPOROČILA.....	46
Simptomi.....	10	MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA.....	48
Kombinirana začetna ocena KOPB.....	11	Okoliščine zdravljenja.....	48
DOKAZI, KI PODPIRAJO PREVENTIVO IN VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE.....	13	Respiratorna podpora.....	51
GLAVNA SPOROČILA.....	13	KOPB IN SOČASNE BOLEZNI.....	52
OPUSTITEV KAJENJA.....	14	GLAVNA SPOROČILA.....	52
CEPLJENJE.....	14	COVID-19 IN KOPB.....	53
FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE STABILNE KOPB.....	14	GLAVNA SPOROČILA.....	53
Pregled zdravil.....	14	LITERATURA.....	54
Bronhodilatatorji.....	16		
Antiholinergična zdravila.....	17		
Metilksantini.....	17		
Kombinirano bronhodilatacijsko zdravljenje.....	18		
Protivnetno zdravljenje.....	19		
Inhalacijski glukokortikoidi (IGK).....	21		
Trojno zdravljenje (LABA+LAMA+IGK).....	24		
Peroralni glukokortikoidi.....	24		
Inhibitorji fosfodiesteraze-4 (PDE4).....	24		
Antibiotiki.....	25		
Mukolitiki (mukokinetiki, mukoregulatorji) in antioksidantna zdravila (N-acetilcistein, karbocistein, erdostein).....	25		
Druga zdravila, ki lahko zmanjšajo število poslabšanj.....	25		

UVOD

Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je danes med tremi najpogostejšimi vzroki smrti na svetu; 90 % teh smrtnih primerov je v državah z nizkimi ali srednjimi prihodki.^(1,2) Leta 2012 je zaradi KOPB umrlo 3 milijone ljudi; to pomeni, da je povzročila 6 % vseh smrti na svetu. KOPB je pomemben javnozdravstveni problem, a jo je mogoče preprečiti in zdraviti. KOPB je po vsem svetu pomemben vzrok kronične obolevnosti in umrljivosti. Številni bolniki leta in leta trpijo zaradi KOPB in prezgodaj umirajo zaradi nje ali njenih zapletov. Zaradi izpostavljenosti dejavnikom tveganja in zaradi staranja prebivalstva bo število bolnikov s KOPB v prihodnjih desetletjih po svetu še naraščalo.⁽³⁾

Ta žepni priročnik je povzetek Globalne strategije za odkrivanje, zdravljenje in preprečevanje KOPB (Poročilo 2023). Prinaša nepristranski pregled trenutnih izsledkov o ocenjevanju, diagnosticiranju in zdravljenju bolnikov s KOPB. Razpravljanje o KOPB in njeni obravnavi, prikaz ravni dokazov in specifični navedki iz znanstvene literature so na voljo v izvornem dokumentu na spletni strani www.goldcopd.org.

KAJ JE KOPB?

GLAVNA SPOROČILA

Definicija

- Kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) je heterogena pljučna bolezen. Zanj so značilni kronični simptomi s strani dihal (dispneja, kašelj, nastajanje sputuma, poslabšanja), ki so posledica nepravilnosti v dihalnih poteh (bronhitis, bronhiolitis) in/ali alveolih (emfizem), ki povzročajo trajno in pogosto napredujočo oviranost pretoka zraka.

Vzroki in dejavniki tveganja

- KOPB nastane zaradi medsebojnega vpliva genskih in okoljskih dejavnikov med posameznikovim življenjem (t.i. GETomika – *gene/environment/lifetime*). Ta dogajanja lahko okvarijo pljuča in/ali spremenijo procese njihovega normalnega razvoja ali staranja.
- Glavna okoljska dejavnika za nastanek KOPB sta kajenje tobaka in vdihavanje toksičnih delcev in plinov v gospodinjstvu ali onesnaženem zraku na prostem. Na pojav bolezni lahko vplivajo tudi drugi okoljski in individualni dejavniki (vključno z nenormalnim razvojem pljuč in njihovim pospešenim staranjem).
- Najpomembnejši (toda redke) ugotovljeni genetski dejavnik tveganja za KOPB so mutacije v genu SERPINA1, ki povzročajo pomanjkanje α -1 antitripsina. Zmanjšana funkcija pljuč in tveganje za KOPB sta povezana še s številnimi drugimi genetskimi različicami, katerih posamezen učinek pa je majhen.

Diagnostična merila

- V ustreznih kliničnih okoliščinah (glejte »Definicija« in »Vzroki in dejavniki tveganja«, zgoraj) diagnozo KOPB potrdi spirometrično izmerjena, ne povsem reverzibilna omejitev pretoka zraka (tj. $FEV1/FVC < 0,7$ po bronhodilataciji).
- Nekateri bolniki imajo lahko dihalne simptome, strukturne lezije pljuč (npr. emfizem) ali fiziološke nepravilnosti (vključno z nizkim normalnim $FEV1$, ujetjem zraka, hiperinflacijo, zmanjšano difuzijsko kapaciteto pljuč in/ali hitrim upadanjem $FEV1$), ne da bi imele oviran pretok zraka ($FEV1/FVC$ po bronhodilataciji $\geq 0,7$). Takšne bolnike označujemo kot »pred-KOPB«. Za osebe z normalnim razmerjem, a nenormalno spirometrijo so predlagali izraz »PRISm« (*Preserved Ratio Impaired Spirometry* – ohranjeno razmerje, prizadeta spirometrija). Pred-KOPB ali PRISm pomenita tveganje, da se bo sčasoma razvil oviran pretok zraka, vendar se to ne zgodi pri vseh.

Klinična slika

- Bolniki s KOPB običajno navajajo dispnejo, omejitev aktivnosti in/ali kašelj z nastajanjem sputuma ali brez njega. Pojavljajo se jim lahko akutni dihalni dogodki, katerih značilnost je povečanje simptomov s strani dihal. Takšne dogodke imenujemo poslabšanja in zahtevajo specifične preventivne in terapevtske ukrepe.
- Bolniki s KOPB imajo pogosto tudi sočasne bolezni, ki vplivajo na njihovo klinično stanje in prognozo ter prav tako zahtevajo specifično zdravljenje. Sočasne bolezni lahko posnemajo akutno poslabšanje KOPB in/ali ga otežijo.

Nove priložnosti

- KOPB je pogosta bolezen, kijo je mogoče preprečevati in zdraviti. A marsikdaj ostaja nediagnosticirana ali nepravilno diagnosticirana, zato bolniki pogosto niso zdravljeni ali niso pravilno zdravljeni. Ustrezno in zgodnejše diagnosticiranje KOPB ima lahko zelo pomemben javnozdravstveni vpliv.
- Zavedanje, da h KOPB pripomorejo še drugi okoljski dejavniki, ne le kajenje, da se lahko začne že zgodaj v življenju in prizadene mlade ljudi ter da ima določena predhodna stanja (pred-KOPB, PRISm), odpira nove možnosti za preprečevanje KOPB, njeno zgodnje odkrivanje ter takojšnje in ustrezno terapevtsko ukrepanje.

POSTAVITEV DIAGNOZE IN OCENA

GLAVNA SPOROČILA

- Na diagnozo KOPB je treba **pomisлити** pri vseh bolnikih z dispnejo, kroničnim kašljem ali nastajanjem sputuma, anamnezo ponavljajočih se okužb spodnjih dihal in/ali anamnezo izpostavljenosti dejavnikom tveganja za KOPB. Za potrditev diagnoze KOPB pa mora **forsirana spirometrija** po bronhodilatatorju **obvezno** pokazati $FEV1/FVC < 0,7$.
- Pri začetni oceni KOPB ugotovljamo izrazitost omejitve pretoka zraka, vpliv bolezni na bolnikovo zdravstveno stanje in tveganje za prihodnje dogodke (npr. poslabšanja, sprejeme v bolnišnico ali smrt). Na podlagi začetne ocene izberemo začetno terapijo.
- Če bolnikovi simptomi po začetnem zdravljenju vztrajajo, je treba razmisliti o dodanih kliničnih ovrednotenjih, na primer o meritvah pljučnih volumnov in difuzijske kapacitete, obremenitvenem testiranju in/ali slikanju pljuč.
- Bolniki s KOPB imajo pogosto sočasne kronične bolezni (multimorbidnost), med njimi srčno-žilne bolezni, disfunkcijo skeletnih mišic, metabolični sindrom, osteoporozo, depresijo, anksioznost in pljučnega raka. Te sočasne bolezni je treba aktivno iskati in jih ustrezno zdraviti. Vplivajo namreč na bolnikovo zdravstveno stanje, sprejeme v bolnišnico in umrljivost, in sicer ne glede na to, kako zelo je oviran pretok zraka zaradi KOPB.

DIAGNOZA

Na diagnozo KOPB je treba **pomisлити** pri vsakem bolniku z dispnejo, kroničnim kašljem ali nastajanjem sputuma in/ali anamnezo izpostavljenosti dejavnikom tveganja za KOPB (**glejte tabelo**). Vendar pa mora za potrditev diagnoze KOPB **forsirana spirometrija** po bronhodilatatorju **obvezno** pokazati $FEV1/FVC < 0,7$.⁽⁴⁾

KLINIČNA SLIKA

Simptomi

Najznačilnejši simptom KOPB je kronična dispneja. Kašelji z nastajanjem sputuma ima do 30 % bolnikov. Ta simptoma se lahko spreminjata od dne do dne⁽⁵⁾ in se lahko pojavita več let pred omejenim pretokom zraka. Posameznike (zlasti tiste z dejavniki tveganja za KOPB), ki imajo te simptome, je treba pregledati, da bi našli osnovne vzroke. Omejitev pretoka zraka je lahko prisotna tudi brez kronične dispneje in/ali kašlja ter nastajanja sputuma in obratno.⁽⁶⁾ Čeprav opredelitev KOPB temelji na oviranem pretoku zraka, bolniki v praksi po navadi poiščejo zdravniško pomoč glede na to, kako močno simptomi vplivajo na njihovo funkcionalno stanje. Bolnik lahko zdravniško pomoč poišče ali zaradi kroničnih dihalnih simptomov ali zaradi njihovega akutnega, prehodnega poslabšanja.

▶ KLINIČNI KAZALNIKI ZA RAZMISLEK O DIAGNOZI KOPB

Pomislite na možnost KOPB in opravite spirometrijo, če je prisoten kateri koli od naslednjih kliničnih kazalnikov:

(ti kazalniki niso diagnostični sami po sebi, a prisotnost več ključnih kazalnikov pomeni večjo verjetnost za KOPB; v vsakem primeru je za postavitev diagnoze KOPB potrebna spirometrija).

Dispneja, ki:	Sčasoma napreduje Se med telesno dejavnostjo poslabša Je trajna
---------------	---

Ponavljajoče se piskanje

Kroničen kašelj	Lahko je občasen in lahko je neproduktiven (suh)
-----------------	--

Ponavljajoče se okužbe spodnjih dihal

Anamneza dejavnikov tveganja	Kajenje tobaka Dim iz goriv za kuhanje in ogrevanje Poklicna izpostavljenost prahu, param, hlapom, plinom in drugim kemikalijam Intrizični dejavniki (npr. genetski dejavniki, razvojne nepravilnosti, nizka porodna teža, nedonošenost, okužbe dihal v otroštvu itn.)
------------------------------	---

Kronični kašelj

Kronični kašelj je pogosto prvi simptom KOPB, vendar ga bolniki pogosto podcenjujejo, češ da gre za pričakovano posledico kajenja in/ali okoljskih izpostavljenosti. Kašelj je sprva lahko intermitenten, pozneje pa je lahko prisoten vsak dan, pogosto ves dan. Kronični kašelj pri KOPB je lahko produktiven ali suh.⁽⁷⁾ V nekaterih primerih je pretok zraka pomembno oviran brez prisotnosti kašlja. Drugi vzroki kroničnega kašlja so navedeni v **tabeli**. Bolniki s hudo KOPB lahko med kašljanjem doživijo sinkopo zaradi hitrih zvišanj intratorakalnega tlaka med dolgotrajnimi napadi kašlja. Napadi kašlja lahko povzročijo tudi zlome reber, ki so lahko tudi asimptomatski.

Nastajanje sputuma

Bolniki s KOPB imajo med kašljem pogosto nekaj gostega sputuma. Stalno nastajanje sputuma 3 mesece ali več 2 leti zapored (v odsotnosti drugih bolezni ali motenj, ki bi lahko to pojasnile) je klasična definicija kroničnega bronhitisa.⁽⁸⁾ Vendar je to nekoliko arbitrarna definicija, ki ne odraža celotnega razpona nastajanja sputuma pri KOPB (za podrobno obravnavo glejte **1. poglavje Poročila GOLD 2023**). Nastajanje sputuma je pogosto težko ovrednotiti, saj ga bolnik lahko pogoltne in ga ne izkašlja, ta navada pa se med kulturnimi okolji in med spoloma močno razlikuje. Poleg tega lahko sputum nastaja intermitentno, z obdobji zagona, ki se izmenjujejo z obdobji remisije.⁽⁹⁾ Če nastaja veliko sputuma, ima bolnik morda bronhiektazije.^(10,11) Gnojen sputum odraža porast vnetnih mediatorjev^(12,13). Njegov pojav lahko pomeni začetek bakterijskega poslabšanja, toda povezava je razmeroma šibka.^(13,14)

▶ DRUGI VZROKI KRONIČNEGA KAŠLJA

INTRATORAKALNI	EKSTRATORAKALNI
Astma	Kronični alergijski rinitis
Rak pljuč	Sindrom postnazalnega izcedka (PNDS)
Tuberkuloza	Sindrom kašlja zgornjih dihalnih poti (UACS)
Bronhiektazije	Gastroezofagealni refluks
Levostransko srčno popuščanje	Zdravila (npr. zaviralci ACE)
Intersticijska pljučna bolezen	
Cistična fibroza	
Idiopatičen kašelj	

Piskanje in tiščanje v prsih

Piskanje med vdihom in/ali izdihom in tiščanje v prsih sta simptoma, ki se lahko spreminjata od dne do dne in tudi v posameznem dnevu. Pri avskultaciji lahko slišimo polifone inspiratorne ali expiratorne piske na obeh straneh. Tiščanje v prsih se pogosto pojavi ob naporu, je slabo omejeno, je mišičnega tipa in je morda posledica izometričnega krčenja medrebrnih mišic. Odsotnost piskanja ali tiščanja v prsih ne izključuje diagnoze KOPB, po drugi strani pa njuna prisotnost ne potrjuje diagnoze astme.

Utrujenost

Subjektivni občutek utrujenosti ali izčrpanosti je pri bolnikih s KOPB eden najpogostejših in najbolj motečih simptomov.⁽¹⁵⁾ Utrujenost opisujejo kot »splošno utrujenost« ali kot občutek, da so »brez energije«. ^(15,17) Utrujenost poslabša bolnikovo zmožnost za vsakodnevne dejavnosti in kakovost njegovega življenja.

Dodatne klinične značilnosti pri hudi bolezn

Pri hudi in zelo hudi KOPB so pogoste težave hujšanje, izguba mišične mase in anoreksija.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Te težave so prognostično pomembne,^(21,22) lahko pa so tudi znak drugih bolezn, na primer tuberkuloze ali raka pljuč, zato je vedno potrebno izključevanje drugih razlogov. Otekanje gležnjev lahko kaže na pljučno srce. Pri jemanju anamneze je treba posebej poizvedeti po simptomih depresije in/ali anksioznosti, saj sta pri KOPB pogosti,⁽²³⁾ povezani sta s slabšim zdravstvenim stanjem, večjim tveganjem za poslabšanja in nujne hospitalizacije, ju je pa mogoče zdraviti.⁽²⁴⁾

DIFERENCIALNA DIAGNOZA KOPB

Pri nekaterih bolnikih s KOPB je s trenutno dostopnimi načini slikanja in fizioloških testiranj KOPB težko jasno ločiti od astme, saj imata bolezn skupne značilnosti in klinično izražanje.⁽²⁵⁾ Večino drugih diferencialnih diagnoz je od KOPB lažje razlikovati (glejte **tabelo**).

▶ DIFERENCIALNA DIAGNOZA KOPB

DIAGNOZA	NAKAZUJOČE ZNAČILNOSTI
KOPB	Počasi napredujoči simptomi Anamneza kajenja tobaka ali drugi dejavniki tveganja
Astma	Spremenljiva oviranost pretoka zraka Simptomi se iz dneva v dan zelo razlikujejo Simptomi so hujši ponoči ali zgodaj zjutraj Prisotni so tudi alergija, rinitis in/ali ekcem Pogosto se pojavi pri otrocih Družinska anamneza astme
Kongestivno srčno popuščanje	Rentgenogram prsnih organov pokaže razširjeno srce, pljučni edem Preiskave pljučne funkcije običajno kažejo zmanjšanje volumna
Bronhiektazije	Velika količina gnojnega sputuma Pogosto v povezavi z bakterijsko okužbo Rentgenogram prsnih organov/HRCT pokaže razširjene bronhe
Tuberkuloza	Začetek v kateri koli starosti Rentgenogram prsnih organov pokaže pljučni infiltrat Mikrobiološka potrditev Velika lokalna prevalenca tuberkuloze
Obliterativni bronhiolitis	Lahko se pojavi pri otrocih Lahko nastane po presaditvi pljuč ali kostnega mozga HRCT v izdihu pokaže predele manjše gostote (hipodenzne predele)
Difuzni panbronhiolitis	Predvsem pri bolnikih azijskega porekla Večina bolnikov so moški in nekadilci Skoraj vsi imajo kronični sinusitis Rentgenogram prsnih organov in HRCT pokažeta difuzna, drobna, centrilobularna vozličasta zasenčenja in hiperinflacijo

Te značilnosti so običajno značilne za posamezne bolezni, niso pa nujne. Tako se lahko npr. KOPB pojavi pri osebi, ki ni nikdar kadila (zlasti v državah z nizkimi in srednjimi prihodki, kjer so lahko drugi dejavniki tveganja pomembnejši od kajenja cigaret).

ANAMNEZA

Pri novem bolniku, za katerega je znano ali obstaja sum, da ima KOPB, mora podrobna zdravstvena anamneza obsegati:

- ▶ *Bolnikovo izpostavljenost dejavnikom tveganja*, kot so kajenje in okoljske izpostavljenosti (v gospodinjstvu in na prostem).
- ▶ *Dejavniki iz zgodnjega življenja* (nedonošenost, nizka porodna teža, kajenje matere med nosečnostjo, izpostavljenost pasivnemu kajenju v otroštvu), preteklo diagnozo astme, alergijo, sinuzitisom ali nosnimi polipi, podatek o okužbah dihal v otroštvu, HIV in tuberkulozo.
- ▶ *Družinsko anamnezo KOPB ali drugih kroničnih bolezni dihal*.
- ▶ *Vzorec razvoja simptomov*: KOPB se po navadi razvije v odrasli dobi. Večina bolnikov se že več let prej, preden poiščejo zdravniško pomoč, zaveda težjega dihanja, pogostejših ali dolgotrajnejših »zimskih prehladov« in nekaterih socialnih omejitev.
- ▶ *Anamnezo poslabšanj ali predhodnih hospitalizacij zaradi dihalnih bolezni*. Bolnik se lahko zaveda občasnega poslabšanja simptomov, tudi če takšne epizode niso bile prepoznane kot poslabšanje KOPB.
- ▶ *Prisotnost sočasnih bolezni*, na primer bolezni srca, osteoporoze, kostno-mišičnih bolezni, anksioznosti in depresije ter malignih bolezni, ki prav tako lahko pripomorejo k omejitvi dejavnosti.
- ▶ *Vpliv bolezni na bolnikovo življenje*, vključno z omejitvijo dejavnosti, odsotnostjo z dela in ekonomskim vplivom, vplivom na družinsko življenje, občutki depresije ali anksioznosti, dobrim počutjem in spolno aktivnostjo.
- ▶ *Socialno in družinsko oporo, ki je bolniku na voljo*.
- ▶ *Možnosti za zmanjšanje dejavnikov tveganja, zlasti opustitev kajenja*.

SPIROMetriJA

Forsirana spirometrija je najbolj ponovljiva in objektivna metoda za meritev omejitve pretoka zraka. Je neinvazivna, ponovljiva, poceni in dobro dostopna. Kakovostne spirometrične meritve so mogoče v vseh zdravstvenih ustanovah. Spirometrija bi morala biti dostopna vsem zdravstvenim delavcem, ki skrbijo za bolnike s KOPB. V **tabeli** so povzeti nekateri dejavniki, potrebni za natančne rezultate testiranja.^(26,27) Meritev največjega pretoka zraka v izdihu (PEF) je sicer dobro občutljiva, vendar je ni mogoče zanesljivo uporabljati kot edine diagnosticirane preiskave, ker je njena specifičnost majhna.^(28,29)

Spirometrično merilo za oviran pretok zraka, ki ga je izbral GOLD, ostaja razmerje FEV1/FVC po bronhodilatatorju < 0,7. To merilo je preprosto in ni odvisno od referenčnih vrednosti, ker temelji na spremenljivkah, izmerjenih pri isti osebi. Uporabljali so ga v vseh kliničnih preskušanjih, ki so prinesla dokaze, na katerih temeljijo priporočila za zdravljenje. Vedeti je treba, da lahko opredelitev oviranega pretoka zraka na podlagi fiksnega razmerja FEV1/FVC (< 0,7) povzroči prekomerno diagnosticiranje KOPB pri starejših^(30,31) ter nezadostno diagnosticiranje pri mlajših odraslih⁽³¹⁾ (zlasti pri blagi bolezni) v primerjavi z uporabo mejne vrednosti, ki temelji na spodnji meji normalnih vrednosti za FEV1/FVC.

▶ OPOMNIKI PRI IZVAJANJU SPIROMETRIJE

PRIPRAVA

- Spirometer mora imeti možnost izpisa ali digitalnega prikaza krivulje izdihaja, da je mogoče odkriti tehnične napake, ali mora avtomatično opozoriti na nezadovoljiv test in razlog zanj.
- Oseba, ki nadzira testiranje, mora biti usposobljena za optimalno tehniko in kakovost izvedbe.
- Da bi se izognili podcenjenim vrednostim in s tem napakam pri diagnosticiranju in zdravljenju, mora bolnik pri izvedbi spirometrije vložiti maksimalen napor.

IZVEDBA

- Spirometrijo je treba izvajati v skladu z nacionalnimi in/ali mednarodnimi priporočili.^a
- Zapisi volumna/časa izdihaja morajo biti gladki in brez nepravilnosti.
- Premor med vdihom in izdihom mora trajati < 1 sekundo.
- Beleženje mora trajati dovolj dolgo, da je dosežen volumski plato; pri hudi bolezni lahko to traja več kot 15 sekund.
- FVC in FEV1 sta največji vrednosti, ugotovljeni z enim od treh tehnično zadovoljivih zapisov. FVC in FEV1 na teh treh zapisih se ne smeje razlikovati za več kot 5 % ali za več kot 150 ml, kar od tega je več.
- Razmerje FEV1/FVC je treba izračunati na podlagi tehnično sprejemljive krivulje, na kateri je vsota FVC in FEV1 največja.

BRONHODILATACIJA

- Možne odmerne sheme so 400 mikrogramov kratkodelujočega beta₂-agonista ali 160 mikrogramov kratkodelujočega antiholinergika ali obeh v kombinaciji.^b FEV1 je treba izmeriti 10-15 minut po uporabi kratkodelujočega beta₂-agonista ali pa po 30-45 minutah po uporabi kratkodelujočega antiholinergika ali obeh v kombinaciji.
- Bolnikom, ki že prejemajo bronhodilatacijsko zdravljenje in potrebuje spirometrijo zaradi spremljanja, zaradi spirometrije ni treba prenehati rednega zdravljenja.

OCENA

- Spirometrične meritve je treba oceniti s primerjavo rezultatov z ustreznimi referenčnimi vrednostmi glede na starost, telesno višino, spol in raso.
- Če je razmerje FEV1/FVC po bronhodilatatorju < 0,7, to potrjuje, da je prisotna ne povsem reverzibilna omejitev pretoka zraka.

^aMiller *et al.* Eur Respir J 2005; 26(2): 319; ^bPellegrino *et al.*, Eur Respir J 2005; 26(5): 948.

ZAČETNA OCENA

Ko je diagnoza KOPB potrjena s spirometrijo, se je treba za izbiro zdravljenja KOPB osredotočiti na naslednje štiri temeljne vidike:

- ▶ Izrazitosti omejitve pretoka zraka
- ▶ Naravo in obseg trenutnih simptomov
- ▶ Anamnezo o zmernih in hudih poslabšanjih
- ▶ Prisotnost pridruženih bolezni (multimorbidnost)

Izrazitost omejitve pretoka zraka

Če je razmerje $FEV1/FVC < 0,7$, temelji ocena **izrazitosti omejitve pretoka zraka** (ki se lahko razlikuje od izrazitosti *bolezni*) pri KOPB na vrednosti FEV1 po bronhodilatatorju (% referenčne vrednosti). Zaradi preprostosti so predlagane specifične spirometrične mejne vrednosti (**tabela**).

STOPNJE GOLD IN IZRAZITOST OVIRANEGA PRETOKA ZRAKA PRI KOPB (NA PODLAGI FEV1 PO BRONHODILATATORJU)

Pri bolnikih s KOPB ($FEV1/FVC < 0,7$):

GOLD 1	Blaga	$FEV1 \geq 80\%$ predvidenega
GOLD 2	Zmerna	$50\% \leq FEV1 < 80\%$ predvidenega
GOLD 3	Huda	$30\% \leq FEV1 < 50\%$ predvidenega
GOLD 4	Zelo huda	$FEV1 < 30\%$ predvidenega

PRILAGOJENA LESTVICA DISPNEJE – mMRC

OZNAČITE OKVIRČEK, KI VELJA ZA VAS | LE EN OKVIRČEK | Ocene od 0 do 4

mMRC stopnja 0	Zasopem se samo ob utrudljivi vadbi.	<input type="checkbox"/>
mMRC stopnja 1	Kadar hitim po ravnem ali hodim navzgor po blagi vzpetini, imam kratko sapo.	<input type="checkbox"/>
mMRC stopnja 2	Zaradi zasoplosti hodim po ravnem počasneje kot ljudje enake starosti ali pa se moram ustaviti, da zajamem sapo, kadar s svojim ritmom hodim po ravnem.	<input type="checkbox"/>
mMRC stopnja 3	Ko po ravnem prehodim okrog 100 metrov ali po nekaj minutah, se ustavim, da zajamem sapo.	<input type="checkbox"/>
mMRC stopnja 4	Preveč se zasopem, da bi zapustil/a hišo, ali pa se zasopem pri oblačenju ali slačenju.	<input type="checkbox"/>

Literatura: ATS (1982) Am Rev Respir Dis. Nov;126(5):952-6.

Simptomi

Povezava med izrazitostjo oviranosti pretoka zraka (**tabela**) in bolnikovimi simptomi ali prizadetostjo njegovega zdravstvenega stanja je šibka.^(32,33) Zato je treba simptome formalno oceniti z validiranimi vprašalniki.

Vprašalnik o dispneji: prilagojena lestvica dispneje – mMRC (modified Medical Research Council)

Lestvica mMRC je bila prvi vprašalnik za merjenje dispneje – pri številnih bolnikih s KOPB ključnega, čeprav pogosto neprepoznanega simptoma.⁽³⁴⁾ (**tabela**). Ocena mMRC je dobro povezana z drugimi večdimenzionalnimi merami zdravstvenega stanja⁽³⁵⁾ in napoveduje tveganje za umrljivost.^(36,37)

▶ OCENA CAT™

Pri vsaki spodnji izjavi vstavite oznako (X) v okence, ki najbolje opisuje vaše trenutno stanje. Izberite samo eno oceno za vsako vprašanje.

PRIMER: Zelo sem vesel/a	<input type="radio"/> 1 <input checked="" type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Zelo sem žalosten/žalostna	REZULTAT
Nikoli ne kašljam	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Neprestano kašljam	
V pljučih sploh nimam sluzi (mukusa)	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Moja pljuča so čisto polna sluzi (mukusa)	
Sploh ne občutim tiščanja v prsih	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	V prsih čutim močno tiščanje	
Ko hodim v hrib ali po stopnicah navzgor, nisem povsem nič zadihan/a	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ko hodim v hrib ali po stopnicah navzgor, sem popolnoma zadihan/a	
Pri nobenem od domačih opravil nisem omejen/a	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Pri domačih opravilih sem zelo omejen/a	
Kljub bolezni pljuč povsem brezskrbno odidem od doma	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Zaradi bolezni pljuč si sploh ne upam od doma	
Trdno spim	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Zaradi bolezni pljuč ne spim trdno	
Imam veliko energije	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sem popolnoma brez energije	

Literatura: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3); 648-54.

SKUPNI REZULTAT:



Večdimenzionalni vprašalniki

Danes vemo, da KOPB na bolnike ne vpliva zgolj z dispnejo.⁽³⁸⁾ Zato je priporočljivo uporabljati večdimenzionalne vprašalnike. Najbolj izčrpni, za bolezen specifični vprašalniki o zdravstvenem stanju, kakršna sta npr. vprašalnika CRQ (*Chronic Respiratory Questionnaire*)⁽³⁹⁾ in SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*),⁽⁴⁰⁾ so pomembni raziskovalni pripomočki, a so prezapleteni za uporabo v rutinski praksi. Razviti so bili krajši izčrpniji pripomočki, na primer CAT™ (*COPD Assessment Test*) in CCQ® (*COPD Control Questionnaire*), ki so primerni za ambulantno uporabo.

Vprašalnik CAT™[†] obsega 8 postavk za oceno zdravstvenega stanja bolnikov s KOPB (**slika**).⁽⁴¹⁾ Razvili so ga, da bi bil uporaben po vsem svetu in na voljo so validirani prevodi v številne jezike. Ocena sega od 0 do 40 in zelo dobro korelira z oceno SGRQ, vprašalnik pa je obširno dokumentiran v številnih publikacijah.⁽⁴²⁾

Vprašalnik SGRQ je najširše dokumentirano izčrpno merilo; ocene < 25 so pri bolnikih z diagnosticirano KOPB redke,⁽⁴³⁾ ocene ≥ 25 pa so pri zdravih ljudeh zelo redke.^(44,45) Kot mejo za razmislek o rednem zdravljenju simptomov (vključno z dispnejo) je zato priporočljivo uporabljati oceno simptomov, ki ustreza oceni SGRQ ≥ 25, zlasti ker se ta ujema z izrazitostjo boleznih bolnikov v preskušanjih, na katerih temeljijo priporočila za zdravljenje. Enakovredna mejna vrednost za oceno CAT™ je 10.⁽⁴⁶⁾ Enakovredne ocene mMRC ni mogoče določiti, saj mejne vrednosti dispneje ni mogoče neposredno primerjati z mejno vrednostjo izčrpane ocene simptomov. Velika večina bolnikov s SGRQ ≥ 25 ima mMRC ≥ 1, a bolniki z mMRC < 1 imajo lahko še številne druge simptome KOPB.⁽⁴⁷⁾ Zato je priporočljivo uporabljati večplastno ocenjevanje simptomov. Ker pa je uporaba mMRC zelo razširjena, je ocena mMRC ≥ 2 še vedno vključena kot prag za ločevanje »manj izrazite« od »bolj izrazite« dispneje. Kljub temu opozarjamo, da je treba vedno oceniti tudi druge simptome.⁽⁴⁷⁾

Kombinirana začetna ocena KOPB

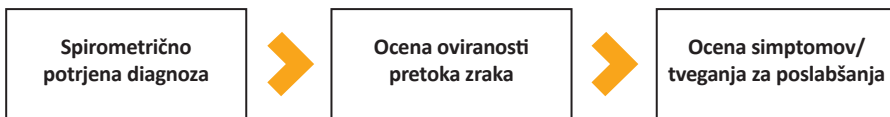
Leta 2011 je GOLD predlagal, da se za ocenjevanje teže boleznih in zdravljenja namesto preprostega spirometričnega načina uporablja kombiniran način, ki upošteva simptome (mMRC ali CAT™), izrazitost omejitve pretoka zraka (stopnje od 1 do 4 po GOLD) in pogostnost predhodnih poslabšanj. To razvrščanje je bilo predlagano kot vodilo za začetno farmakološko zdravljenje. Glavni napredek tega pristopa sta bila vključitev bolnikovega dojemanja boleznih (simptomov) in izpostavitve pomena preprečevanja poslabšanj pri zdravljenju KOPB. V prvi različici je kombinirana ocena vrednotila tveganje za poslabšanje glede na to, kako izrazito oviran je pretok zraka (stopnje od 1 do 4 po GOLD) in kako pogosta so bila predhodna poslabšanja.

Pozneje je bila izrazitost oviranega pretoka zraka iz te kombinirane sheme ocenjevanja izločena. Na ravni posameznika je namreč (v nasprotju z ravno populacijo) malo natančna za napovedovanje izidov in usmerjanje zdravljenja, hkrati pa je zdravnikom oteževala uporabo te razvrstitve.^(33,48-50)

V tokratnem dokumentu 2023 predlaga GOLD naslednji korak v razvoju kombiniranega ocenjevalnega pripomočka ABCD, tako da upošteva klinični pomen poslabšanj, neodvisno od izrazitosti bolnikovih simptomov. Novi predlog je prikazan na **sliki**. Skupini A in B ostajata nespremenjeni, skupini C in D pa sta združeni v eno skupino, poimenovano »E« (*exacerbation*), da bi poudarili klinični pomen poslabšanj. Zavedamo se, da bo treba ta predlog validirati z ustreznimi kliničnimi raziskavami.

[†] Test CAT za oceno KOPB je razvila multidisciplinarna mednarodna skupina strokovnjakov za KOPB ob podpori družbe GSK. Ime *COPD Assessment Test* ter logo CAT™ sta blagovni znamki skupine družbe GlaxoSmithKline. © 2009 GlaxoSmithKline. Vse pravice pridržane. Dejavnosti družbe GSK v zvezi s testom *COPD Assessment Test™* nadzoruje upravni odbor, ki vključuje neodvisne zunanje strokovnjake; eden od teh odborov tudi predseduje.

▶ OCENJEVALNI PRIPOMOČEK GOLD ABE



Po bronhodilatatorju FEV1/FVC < 0,7	ANAMNEZA POSLABŠANJ		SIMPTOMI	
	STOPNJA	FEV1 (% predvidenega)	≥ 2 zmerni poslabšanja ali ≥ 1, ki je povzročilo hospitalizacijo	0 ali 1 zmerno poslabšanje (ki ni povzročilo hospitalizacije)
GOLD 1	≥80	E	A	B
GOLD 2	50–79			
GOLD 3	30–49	mMRC 0–1 CAT < 10	mMRC ≥2 CAT ≥10	
GOLD 4	< 30			

DOKAZI, KI PODPIRAJO PREVENTIVO IN VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE

GLAVNA SPOROČILA

- Opustitev kajenja je ključna. Z uporabo nikotinskih nadomestkov in farmakoterapijo dokazano povečamo uspeh opuščanja kajenja. Zakonske prepovedi kajenja in svetovanja, ki jih izvajajo zdravstveni delavci, povečajo število oseb, ki opustijo kajenje.
- Trenutno ni dokazov, ki bi potrjevali uspešnost in varnost e-cigaret kot pomoči za opuščanje kajenja.
- Farmakološko zdravljenje lahko zmanjša simptome KOPB, pogostnost in izrazitost poslabšanj, izboljša zdravstveno stanje in telesno zmogljivost. Podatki kažejo ugodne učinke na hitrost upadanja pljučne funkcije in umrljivost.
- Vsaka shema farmakološkega zdravljenja mora biti prilagojena bolniku. Temeljiti mora na izrazitosti simptomov, tveganju za poslabšanja, upoštevati neželene učinke, sočasne bolezni, razpoložljivost zdravil in njihove stroške ter odzivnost bolnika, njegove želje in njegovo sposobnost uporabe različnih vdihovalnikov.
- Redno je treba ocenjevati tehniko uporabe vdihovalnikov.
- Cepiva proti COVID-19 so zelo učinkovita proti okužbi s SARS-CoV-2. Bolnikom s KOPB priporočamo cepljenje proti COVID-19 v skladu z nacionalnimi priporočili.
- Cepljenje proti gripi zmanjša pojavnost okužb spodnjih dihal.
- Cepljenje proti pnevmokokom zmanjša pojavnost okužb spodnjih dihal.
- CDC priporoča cepljenje s Tdap (dTaP/dTPa; pertusis, tetanus in davica) za bolnike s KOPB, ki niso bili cepljeni v mladostniških letih, ter rutinsko cepljenje vseh bolnikov s KOPB proti herpesu zostru.
- Respiratorna rehabilitacija s svojimi ključnimi elementi, ki vključujejo telesno vadbo in za bolezen specifično zdravstveno vzgojo, izboljšuje telesno zmogljivost, simptome in kakovost življenja na vseh stopnjah KOPB.
- Bolnikom s hudo kronično hipoksemijo ($\text{PaO}_2 \leq 7,3$ kPa ali $< 8,0$ kPa v primeru pljučnega srca ali sekundarne policitemije) trajno zdravljenje s kisikom na domu izboljša preživetje.
- Bolnikom s stabilno KOPB in zmerno desaturacijo v mirovanju ali med telesno dejavnostjo zdravljenja s kisikom ne predpisujemo rutinsko. Vendar je treba pri ocenjevanju potrebe po dodatnem kisiku upoštevati bolnikove individualne dejavnike.
- Pri bolnikih s hudo kronično hiperkapnijo in anamnezo hospitalizacij zaradi akutnega poslabšanja dihalnega popuščanja lahko dolgotrajna neinvazivna ventilacija zmanjša umrljivost in prepreči ponovno hospitalizacijo.
- Izbranim bolnikom z napredovalim emfizemom, ki so neodzivni na optimizirano zdravljenje z zdravili, lahko koristijo kirurški ali bronhoskopski posegi.
- Paliativni pristopi uspešno obvladujejo simptome pri napredovali KOPB.

OPUSTITEV KAJENJA

Velik delež bolnikov s KOPB še naprej kadi, čeprav vedo za svojo bolezen (približno 40 % bolnikov s KOPB je trenutnih kadilcev), to vedénje pa neugodno vpliva na prognozo in napredovanje bolezni.⁽⁵¹⁾ Opustitev kajenja najbolj vpliva na naravni potek KOPB. Če kot pomoč pri prenehanju kajenja uporabimo učinkovite ukrepe in jim namenimo čas, je mogoče doseči dolgoročno opustitev pri do 25 % kadilcev.⁽⁵²⁾ Poleg individualnih pristopov k opuščanju kajenja so za povečanje deleža kadilcev, ki opustijo kajenje, in za zmanjšanje škode zaradi pasivnega kajenja uspešne tudi zakonske prepovedi kajenja.⁽⁵³⁾

CEPLJENJE

Bolnikom s KOPB svetujemo vsa priporočena cepljenja v skladu z ustreznimi lokalnimi smernicami (tabela).

▶ CEPLJENJE PRI STABILNI KOPB

- ▶ Za bolnike s KOPB je cepljenje proti gripi priporočeno (**dokazna raven B**).
- ▶ SZO in CDC za bolnike s KOPB priporočata cepljenje proti SARS-CoV-2 (COVID-19) (**dokazna raven B**).
- ▶ CDC za bolnike s KOPB priporoča en odmerek 20-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva (PKC20) ali pa en odmerek 15-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva (PKC15), ki mu sledi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSC23) (**dokazna raven B**).
- ▶ Dokazano je, da cepljenje proti pnevmokoku pri bolnikih s KOPB zmanjša pojavnost zunajbolnišničnih pljučnic in pojavnost poslabšanj (**dokazna raven B**).
- ▶ CDC priporoča cepljenje s Tdap (dTAp/dTPa) za zaščito pred pertusisom (oslovskim kašljem) pri bolnikih s KOPB, ki niso bili cepljeni v mladostniških letih (**dokazna raven B**), in cepljenje proti zostru za zaščito pred pasovcem pri bolnikih s KOPB, starejših od 50 let (**dokazna raven B**).

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE STABILNE KOPB

Pregled zdravil

Farmakološko zdravljenje se uporablja za zmanjšanje simptomov KOPB, zmanjšanje pogostnosti in izrazitosti poslabšanj ter izboljšanje telesne zmogljivosti in zdravstvenega stanja. Izsledki posameznih kliničnih preskušanj niso dovolj prepričljivo dokazali, da farmakoterapija zmanjša hitrost upadanja FEV1.⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾ Toda v sistematičnem pregledu združenih podatkov 9 raziskav je bilo upadanje FEV1 za 5,0 ml/leto počasnejše v skupinah, ki so prejemale zdravilne učinkovine, kot v tistih, ki so prejemale placebo.⁽⁵⁹⁾ Razlika med terapevtskimi skupinami z dolgodelujočimi bronhodilatatorji in skupinami s placebom je bila 4,9 ml/leto. Razlika med terapevtskimi skupinami z inhalacijskimi glukokortikoidi in skupinami s placebom je bila 7,3 ml/leto. Možnost upočasnitve upadanja pljučne funkcije s farmakoterapijo se moramo zavedati, a potrebne bodo nadaljnje raziskave, da bomo vedeli, pri katerih bolnikih lahko to dosežemo.

▶ POGOSTO UPORABLJANA ZDRAVILA ZA VZDRŽEVALNO ZDRAVLJENJE KOPB

MOŽEN NAČIN UPORABE

Generično ime zdravila	Vrsta vdihovalnika	Nebulator	Peroralno	Injekcija	Trajanje delovanja
BETA₂-agonisti					
Kratkodelujoči (SABA)					
Fenoterol	MDI	✓	tablete, sirup		4-6 ur
Levalbuterol	MDI	✓			6-8 ur
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	tablete, sirup, tablete s podaljšanim sproščanjem	✓	4-6 ur 12 ur (podalj. sproščanje)
Terbutalin	DPI			✓	4-6 ur
Dolgodelujoči (LABA)					
Arformoterol		✓			12 ur
Formoterol	DPI	✓			12 ur
Indakaterol	DPI				24 ur
Olodaterol	SMI				24 ur
Salmeterol	MDI & DPI				12 ur
Antiholinergiki					
Kratkodelujoči (SAMA)					
Ipratropijev bromid	MDI	✓			6-8 ur
Oksitropijev bromid	MDI				7-9 ur
Dolgodelujoči (LAMA)					
Aklidinijev bromid	DPI				MDI 12 ur
Glikopironijev bromid	DPI		raztopina	✓	12-24 ur
Tiotropij	DPI, SMI, MDI				24 ur
Umeklidinij	DPI				24 ur
Glikopirolat		✓			12 ur
Revefenacin		✓			24 ur
Kombinacija kratkodelujočega beta₂-agonista in antiholinergika v enem vdihovalniku (SABA+SAMA)					
Fenoterol/ipratropij	SMI	✓			6-8 ur
Salbutamol/ipratropij	SMI, MDI	✓			6-8 ur
Kombinacija dolgodelujočega beta₂-agonista in antiholinergika v enem vdihovalniku (LABA+LAMA)					
Formoterol/aklidinij	DPI				12 ur
Formoterol/glikopironij	MDI				12 ur
Indakaterol/glikopironij	DPI				12-24 ur
Vilanterol/umeklidinij	DPI				12 ur
Olodaterol/tiotropij	SMI				12 ur
Metilksantini					
Aminofilin			raztopina	✓	Različno, do 24 ur
Teofilin (SR)			tablete	✓	Različno, do 24 ur
Kombinacija dolgodelujočega beta₂-agonista in glukokortikoida v enem vdihovalniku (LABA+IGK)					
Formoterol/beklometazon	MDI, DPI				12 ur
Formoterol/budezonid	MDI, DPI				12 ur
Formoterol/mometazon	MDI				12 ur
Salmeterol/flutikazon propionat	MDI, DPI				12 ur
Vilanterol/flutikazon furoat	DPI				24 ur
Trojna kombinacija v enem vdihovalniku (LABA+LAMA+IGK)					
Flutikazon/umeklidinij/vilanterol	DPI				24 ur
Beklometazon/formoterol/glikopironij	MDI, DPI				12 ur
Budezonid/formoterol/glikopirolat	MDI				12 ur
Inhibitorji fosfodiesteraze-4					
Roflumilast			tablete		24 ur
Mukolitiki					
Erdostein			tablete		12 ur
Karbocistein†			tablete		
N-acetilcistein†			tablete		

*Vse oblike niso na voljo v vseh državah. V nekaterih državah so lahko na voljo druge oblike in odmerki. †Sheme odmerjanja so predmet razprave. MDI = vdihovalnik s potisnim plinom, DPI = vdihovalnik s suhim praškom, SMI = vdihovalnik s počasno meglico, SR = počasno sproščanje. Glikopirolat in glikopironij sta ista učinkovina.

V **tabeli** so prikazane skupine zdravil, pogosto uporabljane za zdravljenje KOPB. Izbira zdravila znotraj posamezne skupine je odvisna od dostopnosti in cene zdravila ter od kliničnega odziva v primerjavi z neželenimi učinki. Vsaka shema zdravljenja mora biti prilagojena bolniku, kajti razmerje med izrazitostjo simptomov, oviranostjo pretoka zraka in izrazitostjo poslabšanj se med bolniki lahko razlikuje. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je opredelila minimalni nabor ukrepov za zdravljenje stabilne KOPB v primarnem zdravstvenem varstvu.⁽⁶⁰⁾

Bronhodilatatorji

Bronhodilatatorji so zdravila, ki povečajo FEV1 in/ali spremenijo druge spirometrične vrednosti. Spremenijo tonus gladkih mišic dihalnih poti. Izboljšanje pretoka zraka je posledica razširitve dihalnih poti, ne sprememb elastičnosti pljuč. Bronhodilatatorji na splošno zmanjšajo dinamično hiperinflacijo v mirovanju in med telesno vadbo^(61,62) ter izboljšajo zmogljivost pri vadbi. Na podlagi izboljšanja FEV1 v mirovanju ni lahko napovedati, kolikšne bodo te spremembe, še zlasti ne pri bolnikih s hudo in zelo hudo KOPB.^(63,64)

Krivulje razmerja med odmerkom bronhodilatatorja in odzivom (sprememba FEV1) so pri vseh skupinah bronhodilatatorjev razmeroma ploske.⁽⁶⁵⁻⁷¹⁾ Kaže, da povečanje odmerka beta₂-agonista ali antiholinergika (zlasti v nebulatorju) za en red velikosti subjektivno koristi pri akutnih epizodah,⁽⁷²⁾ ne koristi pa nujno pri stabilni bolezni.⁽⁷³⁾ Pri KOPB se bronhodilatatorji najpogosteje uporabljajo redno za preprečevanje ali zmanjševanje simptomov. Tudi toksičnost je odvisna od odmerka (glejte **tabelo**). Redna uporaba kratkodelujočih bronhodilatatorjev na splošno ni priporočljiva.

Beta₂-agonisti

Glavni učinek beta₂-agonistov je sproščanje gladkih mišic v dihalnih poteh s stimulacijo beta₂-adrenergičnih receptorjev, ki zviša raven cikličnega AMP in tako funkcionalno antagonizira bronhokonstrikcijo. Obstajajo kratkodelujoči (*short-acting beta antagonists* – SABA) in dolgodelujoči (*long-acting beta antagonists* – LABA) beta₂-agonisti. Učinek SABA po navadi izzveni v 4 do 6 urah.^(67,68) Redna uporaba SABA in njihova uporaba po potrebi izboljšata FEV1 in simptome.⁽⁷⁴⁾ LABA delujejo 12 ur ali več, pri tem pa ne preprečijo dodatnega koristnega učinka SABA, uporabljenih po potrebi.⁽⁷⁵⁾

Formoterol in salmeterol sta LABA, ki se uporabljata dvakrat na dan. Pomembno izboljšata FEV1 in pljučne volumne, dispnejo, zdravstveno stanje, zmanjšata pogostnost poslabšanj in število hospitalizacij,⁽⁷⁶⁾ ne vplivata pa na umrljivost ali hitrost upadanja pljučne funkcije. Indakaterol je LABA, ki se uporablja enkrat na dan. Izboljša dispnejo in^(77,78) zdravstveno stanje⁽⁷⁸⁾ ter zmanjša pogostnost poslabšanj.⁽⁷⁸⁾ Nekaterim bolnikom vdihavanje indakaterola sproži kašelj. Oladaterol in vilanterol sta LABA za uporabo enkrat na dan. Izboljšujeta pljučno funkcijo in simptome.^(79,80)

Neželeni učinki

Spodbujanje beta₂-adrenergičnih receptorjev lahko povzroči sinusno tahikardijo v mirovanju, pri občutljivih bolnikih pa motnje srčnega ritma. Prekomeren tremor je moteč za nekatere starejše bolnike, ki prejemajo večje odmerke beta₂-agonistov, ne glede na pot uporabe zdravila. Pojavi se lahko hipokaliemija, zlasti če se zdravljenje kombinira s tiazidnimi diuretiki.⁽⁸¹⁾ Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem se lahko poveča poraba kisika v mirovanju.⁽⁸²⁾ Vendar se ti presnovni učinki sčasoma zmanjšajo (tj. opazna je tahifilaksija). Blago zmanjšanje parcialnega tlaka kisika (PaO₂) se pojavi tako po uporabi SABA kot LABA,⁽⁸³⁾ ni pa gotovo, ali so te spremembe klinično pomembne. Za razliko od astme pri bolnikih s KOPB v zvezi s temi zdravili niso ugotovili, da bi redna raba povzročala upad pljučne funkcije ali večjo umrljivost.^(76,84,85)

Antiholinergična zdravila

Antiholinergična zdravila zavirajo bronhokonstriktorske učinke acetilholina na muskarinskih receptorjih M3, izraženih v gladkih mišicah dihalnih poti.⁽⁸⁶⁾ Kratkodelujoči antiholinergiki (*short-acting antimuscarinics antagonists* – SAMA), tj. ipratropij in oksitropij, blokirajo tudi inhibicijski nevronske receptorje M2, kar lahko sproži vagalno povzročeno bronhokonstrikcijo.⁽⁸⁷⁾ Dolgodelujoči muskarinski antagonisti (*long-acting antimuscarinic antagonists* – LAMA), kot so tiotropij, akliidinij, glikopironijev bromid (znan tudi kot glikopirolat) in umeklidinij, imajo podaljšano vezavo na muskarinske receptorje M3 in hitreje disociirajo z muskarinskih receptorjev M2, zato imajo podaljšan bronhodilatacijski učinek.⁽⁸⁶⁾

Sistematični pregled randomiziranih kontroliranih preskušanj je pokazal, da ima kratkodelujoči antiholinergik ipratropij sam majhne prednosti pred kratkodelujočim beta₂-agonistom, pri vplivu na pljučno funkcijo, zdravstveno stanje in potrebo po peroralnih glukokortikoidih.⁽⁸⁸⁾ Nekateri LAMA se uporabljajo enkrat na dan (tiotropij in umeklidinij), drugi dvakrat na dan (akliidinij), nekateri pa so v nekaterih državah odobreni za uporabo enkrat na dan in v drugih za uporabo dvakrat na dan (glikopirolat).^(86,89) Zdravljenje z LAMA izboljša simptome, vključno s kašljem in sputumom, in zdravstveno stanje.^(86,90,91) Izboljša tudi uspešnost respiratorne rehabilitacije,^(92,93) zmanjša pogostnost poslabšanj in z njimi povezanih hospitalizacij.⁽⁹⁰⁾ Klinična preskušanja so pokazala, da zdravljenje z LAMA (tiotropij) bolj zmanjša pogostnost poslabšanj kot zdravljenje z LABA.^(94,95)

Neželeni učinki

Inhalacijska antiholinergična zdravila se slabo absorbirajo in to omeji moteče sistemske učinke, ki se pojavljajo pri atropinu.^(86,96) Obširna uporaba te skupine zdravil v širokem razponu odmerkov in različnih kliničnih okoliščinah je pokazala, da so zelo varna. Glavni neželeni učinek so suha usta.^(87,97) Poročali so o občasni simptomih s strani sečil, a dokazov o dejanski vzročni povezanosti ni.⁽⁹⁸⁾ Nekateri uporabniki ipratropija občutijo grenek, kovinski okus. Pri bolnikih s KOPB, ki so redno prejemali ipratropijev bromid, so poročali o nepričakovanem, majhnem povečanju srčno-žilnih dogodkov.^(99,100) V obsežnem dolgoročnem kliničnem preskušanju pri bolnikih s KOPB tiotropij, dodan drugim standardnim zdravilom, ni vplival na srčno-žilno tveganje.⁽⁵⁸⁾ Sprva je bilo nekaj pomislekov glede varnosti uporabe tiotropija z vdihovalnikom Respimat®.⁽¹⁰¹⁾ Toda izsledki obsežnega preskušanja niso pokazali razlik v umrljivosti ali pogostnosti poslabšanj med tiotropijem v vdihovalniku s suhim praškom in v vdihovalniku Respimat®.⁽¹⁰²⁾ O varnosti drugih LAMA je manj podatkov, a kaže, da so antiholinergični neželeni učinki redki, njihovo pojavljanje pa je s temi zdravili na splošno podobno. Uporaba raztopin z obrazno masko lahko izzove akutni glavkom, verjetno zaradi neposrednega stika raztopine z očesom.⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾

Metilksantini

Mnenja o natančnih učinkih ksantinskih derivatov se še vedno razhajajo. Morda delujejo kot neselektivni inhibitorji fosfodiesteraze, vendar imajo tudi številne nebronhodilatacijske učinke, katerih pomen je predmet diskusije.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾ Podatkov o trajanju delovanja običajnih ksantinskih pripravkov in celo ksantinskih pripravkov s počasnim sproščanjem pri KOPB ni.

Teofilin, ki je najpogosteje uporabljan metilksantin, se presnavlja s citokromom P450. Očistek zdravila se s starostjo zmanjšuje. Na presnovo teofilina vplivajo številni drugi fiziološki parametri in zdravila. Pri bolnikih, zdravljenih z metilksantini, so poročali o okrepljeni funkciji dihalnih mišic,⁽¹⁰⁶⁾ vendar ni jasno, ali je to posledica manjšega ujetja zraka ali primarnega učinka na dihalne skeletne mišice. V vseh raziskavah, ki so pokazale učinkovitost teofilina pri KOPB, so uporabljali pripravke s podaljšanim sproščanjem.

Obstajajo dokazi o zmernem bronhodilatacijskem učinku v primerjavi s placebom pri stabilni KOPB.⁽¹⁰⁹⁾ Dodatek teofilina salmeterolu dodatno izboljša FEV1 in zmanjša dispnejo v primerjavi s samim salmeterolom.^(110,111) Zgodnejše raziskave so prinesle nasprotujoče si izsledke o učinku majhnih odmerkov teofilina na pogostnost poslabšanj.^(112,113) V eni raziskavi so preučevali uspešnost dodatka nizkega odmerka teofilina IGK pri bolnikih s KOPB, ki so imeli večje tveganje za poslabšanja. V enoletnem obdobju niso ugotovili razlik v številu poslabšanj KOPB v primerjavi s placebom.⁽¹¹⁴⁾ Veliko, s placebom kontrolirano preskušanje ni pokazalo učinka peroralnega teofilina samega ali v kombinaciji s 5 mg prednizolona na dan na poslabšanja hude KOPB.⁽¹¹⁵⁾

Neželene učinki

Toksičnost je odvisna od odmerka. To je poseben problem pri ksantinskih derivatih, kajti njihovo terapevtsko razmerje je majhno in njihovo dajanje večinoma koristi le pri uporabi skoraj toksičnih odmerkov.^(107,109) Metilksantini so nespecifični inhibitorji vseh podskupin fosfodiesteraz in to pojasni širok spekter njihovih toksičnih učinkov. Med stranskimi učinki so fibrilacija predvorov in prekatov (ki je lahko usodna) in konvulzije grand mal (pojavi se lahko tudi brez anamneze epilepsije). Drugi neželeni učinki so glavobol, nespečnost, slabost in zgaga. Pojavijo se lahko v terapevtskem območju koncentracij teofilina v serumu. Med zdravili, ki imajo pomembna medsebojna delovanja so eritromicin (ne pa tudi azitromicin), nekateri kinolonski antibiotiki (ciprofloksacin, ne pa tudi ofloksacin), alopurinol, cimetidin (ne pa tudi ranitidin), zaviralci privzema serotonina (fluvoksamin) in inhibitor 5-lipoksigenaze zilevton.

Kombinirano bronhodilatacijsko zdravljenje

Kombiniranje bronhodilatatorjev z različnimi mehanizmi in trajanji delovanja lahko poveča bronhodilatacijo, tveganje za neželene učinke pa je ob tem manjše kot s povečanjem odmerka enega samega bronhodilatatorja.^(116,117) Kombinacije SABA in SAMA izboljšajo FEV1 in simptome bolj kot eno ali drugo zdravilo samo.⁽¹¹⁸⁾ Zdravljenje s formoterolom in tiotropijem v *ločenih vdihovalnikih* vpliva na FEV1 bolj kot ena ali druga učinkovina sama.⁽¹¹⁹⁾ Na voljo so številne kombinacije LABA in LAMA v *enem vdihovalniku* (glejte **tabelo**). Te kombinacije izboljšajo pljučno funkcijo v primerjavi s placebom.⁽¹¹⁶⁾ Izboljšanja so dosledno večja kot pri monoterapiji z dolgodelujočim bronhodilatatorjem, čeprav je izboljšanje manjše od popolnoma aditivnega učinka, ki bi ga pričakovali v odziv na posamezno sestavino.⁽¹²⁰⁾ Raziskave, katerih primarni cilj so izidi, o katerih poročajo bolniki (PRO), in združene analize so pokazale, da kombinirani bronhodilatatorji vplivajo na PRO bolj kot monoterapija.⁽¹²¹⁻¹²⁴⁾ V enem kliničnem preskušanju pri bolnikih z velikim izhodiščnim bremenom simptomov je zdravljenje s kombinacijo LABA+LAMA izboljšalo kakovost življenja bolj kot placebo ali vsaka učinkovina sama zase.⁽¹²⁵⁾ Klinično preskušanje je pokazalo, da je simptomatskim bolnikom z majhnim tveganjem za poslabšanja, ki niso prejeli inhalacijskih glukokortikoidov, kombinacija LABA+LAMA izboljšala pljučno funkcijo in simptome v primerjavi z monoterapijo z dolgodelujočim bronhodilatatorjem.⁽¹²⁶⁾ Kombinacija LABA+LAMA je v primerjavi z monoterapijo izboljšala večino izidov, ne glede na izhodiščno zdravstveno kakovost življenja.⁽¹²⁷⁾ Ta klinična preskušanja obravnavajo povprečne podatke skupin, a odziv simptomov na kombinacije LABA+LAMA je najboljše ocenjevati pri vsakem bolniku posamezno. Tudi nižji odmerek LABA+LAMA dvakrat na dan je prav tako izboljšal simptome in zdravstveno stanje bolnikov s KOPB⁽¹²⁸⁾ (glejte **tabelo**). Te ugotovitve so se pokazale pri ljudeh iz različnih etničnih skupin (pri Azijcih in Evropejcih).⁽¹²⁹⁾

V večino raziskav s kombinacijami LABA+LAMA so bili vključeni bolniki z redkimi poslabšanji. Ena od raziskav je pokazala, da je za preprečevanje poslabšanj kombinacija dolgodelujočih bronhodilatatorjev uspešnejša od monoterapije z dolgodelujočim bronhodilatatorjem.⁽¹³⁰⁾ V drugi obsežni raziskavi kombinacija LABA+LAMA v primerjavi s samim LAMA pogostnosti poslabšanj ni zmanjšala toliko, kot je bilo pričakovano.⁽¹³¹⁾ Raziskava pri bolnikih z anamnezo poslabšanj je pokazala, da je kombinacija LABA+LAMA zmanjšala pojavljanje poslabšanj v večji meri kot kombinacija LABA+IGK.⁽¹³²⁾ Vendar pa so

v drugi raziskavi v populaciji z velikim tveganjem za poslabšanja (≥ 2 poslabšanji in/ali 1 hospitalizacija v preteklem letu) poročali, da je pri bolnikih z večjim številom eozinofilcev v krvi kombinacija LABA+IGK zmanjšala pogostnost poslabšanj bolj kot kombinacija LABA+LAMA (glejte **3. poglavje Poročila GOLD 2023**).⁽¹³³⁾ Velika opazovalna farmakološko-epidemiološka raziskava je pokazala podobno uspešnost kombinacij LABA+LAMA in LABA+IGK, toda značilno večje tveganje za pljučnico pri bolnikih zdravljenih z LABA+IGK.⁽¹³⁴⁾

▶ BRNHODILATORJI PRI STABILNI KOPB

- ▶ Inhalacijski bronhodilatatorji so pri KOPB osrednjega pomena za obvladovanje simptomov; običajno se uporabljajo redno za preprečevanje ali zmanjšanje simptomov **(dokazna raven A)**.
- ▶ Redna uporaba SABA ali SAMA ali njihova uporaba po potrebi izboljša FEV1 in simptome **(dokazna raven A)**.
- ▶ Kombinacije SABA in SAMA izboljšajo FEV1 in simptome bolje kot eno samo zdravilo **(dokazna raven A)**.
- ▶ LABA in LAMA bistveno izboljšajo pljučno funkcijo, dispnejo, zdravstveno stanje in zmanjšajo pogostnost poslabšanj **(dokazna raven A)**.
- ▶ LAMA zmanjšajo poslabšanja bolj kot LABA **(dokazna raven A)** in tudi zmanjšajo hospitalizacije **(dokazna raven B)**.
- ▶ Kombinirano zdravljenje z LABA in LAMA poveča FEV1 in zmanjša simptome v primerjavi z monoterapijo **(dokazna raven A)**.
- ▶ Kombinirano zdravljenje z LABA+LAMA zmanjša poslabšanja v primerjavi z monoterapijo **(dokazna raven B)**.
- ▶ Tiotropij izboljša uspešnost respiratorne rehabilitacije, kar zadeva povečanje telesne zmogljivosti **(dokazna raven B)**.
- ▶ Teofilin ima pri stabilni KOPB majhen bronhodilatacijski učinek **(dokazna raven A)**, kar vodi do zmernih simptomatskih koristi **(dokazna raven B)**.
- ▶ Zdravljenje z enim samim vdihovalnikom je lahko bolj praktično in bolj uspešno kot z več vdihovalniki

Protivnetno zdravljenje

Poslabšanja (npr. pogostnost poslabšanj, bolniki z vsaj enim poslabšanjem, čas do prvega poslabšanja) so danes glavni klinično pomemben izid za ocenjevanje učinkovitosti protivnetnih zdravil (glejte **tabelo**).

▶ PROTIVNETNO ZDRAVLJENJE PRI STABILNI KOPB

Inhalacijski glukokortikoidi

- Bolnikom s poslabšanji bolezni in zmerno do zelo hudo KOPB IGK v kombinaciji z LABA uspešneje izboljšajo pljučno funkcijo in zdravstveno stanje ter zmanjšajo pogostnost poslabšanj kot vsaka učinkovina zase (**dokazna raven A**).
- Redno zdravljenje z IGK poveča tveganje za pljučnice, zlasti pri bolnikih s hudo boleznijo (**dokazna raven A**).
- Nižje število eozinofilcev v krvi in sputum je povezano z večjo prisotnostjo proteobakterij, zlasti hemofilusa, in večjim pojavljanjem bakterijskih okužb in pljučnice.
- Obstajajo dokazi, da je delež eozinofilcev v krvi $< 2\%$ povezan z večjim tveganjem za pljučnico ne glede na uporabo IGK (**dokazna raven C**).
- Trojno inhalacijsko zdravljenje z LAMA+LABA+IGK izboljšuje pljučno funkcijo, simptome in zdravstveno stanje ter zmanjšuje pogostnost poslabšanj v primerjavi z LABA+IGK, LABA+LAMA ali monoterapijo z LAMA (**dokazna raven A**). Novejši podatki kažejo ugoden učinek trojnega inhalacijskega zdravljenja v primerjavi s kombinacijami fiksnih odmerkov LABA+LAMA na umrljivost simptomatskih bolnikov s KOPB in anamnezo pogostih in/ali hudih poslabšanj.
- Zdravljenje z enim samim vdihovalnikom je lahko bolj praktično in bolj uspešno kot z več vdihovalniki.

Peroralni glukokortikoidi

- Dolgotrajna uporaba peroralnih glukokortikoidov ima številne neželene učinke (**dokazna raven A**), ni pa dokazov o njihovem koristnem delovanju (**dokazna raven C**).

Inhibitorji PDE4

- Pri bolnikih s kroničnim bronhitisom, hudo do zelo hudo KOPB in z anamnezo poslabšanj:
 - Inhibitor PDE4 izboljša pljučno funkcijo in zmanjša pogostost zmernih in hudih poslabšanj (**dokazna raven A**).
 - Inhibitor PDE4 izboljša pljučno funkcijo in zmanjša pogostnost poslabšanj pri bolnikih, ki prejemajo fiksne odmerke kombinacij LABA+IGK (**dokazna raven A**).

Antibiotiki

- Dolgotrajno zdravljenje z azitromicinom ali eritromicinom zmanjša poslabšanja v obdobju enega leta (**dokazna raven A**).
- Zdravljenje z azitromicinom je povezano z večjo odpornostjo bakterij (**dokazna raven A**) in okvaro sluha (**dokazna raven B**).

Mukoregulatorji in antioksidacijska zdravila

- Redno zdravljenje z mukolitikami, kot so erdosteina, karbocistein in NAC, zmanjšuje tveganje za poslabšanja v izbranih populacijah (**dokazna raven B**).

Druga protivnetna zdravila

- Simvastatin ne preprečuje poslabšanj pri bolnikih s KOPB in večjim tveganjem za poslabšanja, ki sicer nimajo indikacij za zdravljenje s statini (**dokazna raven A**). Vendar pa opazovalne raziskave kažejo, da lahko statini, ki jih bolniki s KOPB prejemajo zaradi srčno-žilnih in presnovnih indikacij, ugodno vplivajo na nekatere izide (**dokazna raven C**).
- Antilevkotrienske učinkovine pri KOPB niso ustrezno testirane.

Inhalacijski glukokortikoidi (IGK)

Predhodne splošne ugotovitve.

Izsledki *in vitro* kažejo, da se s KOPB povezano vnetje slabo odziva na glukokortikoide. Poleg tega lahko nekatera zdravila, vključno z beta₂-agonisti, teofilinom ali makrolidi, delno povečajo občutljivost za glukokortikoide.^(135,136) Klinični pomen tega učinka še ni povsem ugotovljen.

Podatki *in vivo* kažejo, da razmerje med odmerkom in učinkom ter dolgoročna (> 3 leta) varnost IGK pri bolnikih s KOPB niso jasni in zahtevajo nadaljnje raziskave.⁽¹³²⁾ Ker se lahko učinki IGK pri KOPB zaradi sočasne uporabe dolgodelujočih bronhodilatatorjev spremenijo, sta ti terapevtski možnosti obravnavani ločeno.

Uporaba IGK pri trenutnih in nekdanjih kadilcih s KOPB ugodno vpliva na pljučno funkcijo in pogostnost poslabšanj, toda velikost učinka je pri hudih ali trenutnih kadilcih manjša kot pri blagih ali nekdanjih kadilcih.^(133,137)

Učinkovitost IGK (uporabljenih samostojno)

Večina raziskav je pokazala, da redno zdravljenje zgolj z IGK ne spremeni dolgoročnega zmanjševanja FEV1 niti umrljivosti bolnikov s KOPB.⁽¹³⁸⁾ Raziskave in metaanalize učinka rednega zdravljenja zgolj z IGK na umrljivost bolnikov s KOPB niso prepričljivo dokazale koristi.⁽¹³⁸⁾ V preskušanju TORCH je bila umrljivost bolnikov, zdravljenih samo s flutikazon propionatom, večja od umrljivosti bolnikov, ki so prejeli placebo ali kombinacijo salmeterola in flutikazon propionata.⁽¹³⁹⁾ Toda v raziskavi preživetja bolnikov s KOPB in večjim srčno-žilnim tveganjem (*Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Heightened Cardiovascular Risk – SUMMIT*), ki so prejeli flutikazon furoat, niso opažali večje umrljivosti.⁽¹⁴⁰⁾ Pri zmerni KOPB je bil flutikazon furoat sam ali v kombinaciji z vilanterolom v primerjavi s placebom ali samim vilanterolom povezan s počasnejšim upadanjem FEV1, povprečno za 9 ml/leto.⁽¹⁴¹⁾ Številne raziskave so preučevale morebitno povezavo med zdravljenjem z IGK in tveganjem za nastanek pljučnega raka; rezultati so si nasprotujoči.⁽¹⁴²⁾

IGK v kombinaciji z dolgodelujočimi bronhodilatatorji

Bolnikom z zmerno do zelo hudo KOPB ter poslabšanj IGK v kombinaciji z LABA izboljšajo pljučno funkcijo, zdravstveno stanje in pogostnost poslabšanj uspešneje kot vsaka sestavina zase.^(143,144) Klinična preskušanja, katerih moč je bila izbrana za ugotavljanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov kot primarnega cilja, niso dokazala statistično značilnega učinka kombiniranega zdravljenja na preživetje.^(139,140)

Večina raziskav, ki so pokazale koristen učinek kombinacije fiksni odmerki LABA+IGK na pogostnost poslabšanj v primerjavi z zgolj LABA, je zajela bolnike z vsaj enim poslabšanjem v preteklem letu.⁽¹⁴³⁾ V pragmatičnem RKP v primarnem zdravstvu v Združenem kraljestvu so primerjali kombinacijo LABA+IGK in običajno oskrbo. Ugotovili so 8,4-odstotno zmanjšanje števila zmernih do hudih poslabšanj (primarni cilj) in značilno izboljšanje ocene CAT™, vendar brez razlike v deležu obiskov pri zdravniku ali pljučnic. Vendar je na podlagi teh rezultatov težko utemeljiti priporočila, in sicer zaradi heterogenosti zdravljenja v skupini z običajno oskrbo, večjega deleža menjave zdravljenja v skupini s kombinacijo LABA+IGK, ter medicinske prakse, ki je edinstvena za Združeno kraljestvo, kjer je raziskava potekala.⁽¹⁴⁵⁾

Število eozinofilcev v krvi

Številne raziskave so pokazale, da število eozinofilcev v krvi napoveduje velikost učinka IGK (dodanega k rednemu vzdrževalnemu bronhodilatacijskemu zdravljenju) na preprečevanje poslabšanj.^(133,146-150) Število eozinofilcev v krvi in učinki IGK so zvezno povezani: pri manjšem številu eozinofilcev učinkov ni ali so le majhni, pri večjem številu eozinofilcev pa se postopoma povečujejo.⁽¹⁵¹⁾ Modeliranje podatkov kaže, da je učinek shem z IGK pri številu eozinofilcev v krvi < 100 celic/μl majhen ali ga ni.⁽¹⁴⁶⁾ To vrednost je zato

mogoče uporabiti za prepoznavo bolnikov, pri katerih so koristi zdravljenja malo verjetne. Poleg tega je manjše število eozinofilcev v krvi in sputumu povezano z večjo prisotnostjo proteobakterij,⁽¹⁵²⁻¹⁵⁴⁾ zlasti hemofilusa, in večjim pojavljanjem bakterijskih okužb in pljučnice.⁽¹⁵⁵⁾ Manjše število eozinofilcev v krvi torej lahko odkrije osebe z mikrobiomskimi profili, ki so povezani z večjim tveganjem za klinična poslabšanja zaradi patogenih bakterijskih vrst. Število eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l je zgornja meja zveznega razmerja med eozinofilci in IGK, ki jo lahko uporabljamo za prepoznavo bolnikov, pri katerih so koristi zdravljenje z IGK najbolj verjetne.

Nekateri izsledki kažejo, da je število eozinofilcev v krvi pri bolnikih s KOPB v povprečju večje kot pri kontrolnih osebah, a se vrednosti prekrivajo.^(156,157) Večje število eozinofilcev v krvi je pri bolnikih s KOPB povezano z večjim številom eozinofilcev v pljučih in višjo ravnjo označevalcev vnetja tipa 2 v dihalnih poteh.^(158,159) Te razlike v vnetju dihalnih poti lahko pojasnijo različen odziv na zdravljenje z IGK glede na število eozinofilcev v krvi.⁽¹⁵¹⁾

Mejni vrednosti < 100 celic/ μ l in ≥ 300 celic/ μ l je treba obravnavati kot oceni, ne kot natančni ločnici, ki bi razmejevali različne verjetnosti koristi zdravljenja.⁽¹⁵¹⁾

Viri dokazov: 1) post-hoc analize, ki so primerjale LABA+IGK in LABA^(146,147,149); 2) vnaprej določene analize, ki so trojno zdravljenje primerjale z LAMA+LABA ali LAMA^(133,148,150) in 3) druge analize, ki so LABA+IGK primerjale z LABA+LAMA⁽¹⁶⁰⁾ ali so preučevale ukinitvev IGK.⁽¹⁶¹⁻¹⁶³⁾

Terapevtski učinek shem, ki vključujejo IGK (LAMA+LABA+IGK in LABA+IGK v primerjavi z LABA+LAMA), je večji pri bolnikih z velikim tveganjem za poslabšanja (≥ 2 poslabšanj in/ali 1 hospitalizacija v prejšnjem letu).^(132,133,148) Zato je treba število eozinofilcev v krvi za predvidevanje učinkov IGK vedno vrednotiti skupaj s klinično oceno tveganja za poslabšanja (kot ga razkriva anamneza dosedanjih poslabšanj). Drugi dejavniki (kajenje, etnična pripadnost) morda lahko vplivajo na razmerje med učinkom IGK in številom eozinofilcev v krvi, vendar jih je treba še raziskati.

Določanje števila eozinofilcev v krvi se je v obsežni populaciji v primarni oskrbi izkazalo za dobro ponovljivo,⁽¹⁶⁴⁾ a pri višjih vrednostih je opazna večja variabilnost.⁽¹⁶⁵⁾ Ponovljivost je boljša pri nižjih mejnih vrednostih (npr. 100 celic/ μ l).⁽¹⁶⁶⁾ Število eozinofilcev v krvi torej zdravnikom pomaga oceniti verjetnost ugodnega preventivnega odziva na IGK, dodan rednemu zdravljenju z bronhodilatatorji. Zato je število eozinofilcev mogoče, skupaj s klinično oceno, uporabljati kot biološki označevalec pri odločanju o uporabi IGK.

Rezultati kohortnih raziskav o možnosti za napovedovanje poslabšanj na podlagi števila eozinofilcev v krvi se razlikujejo: nekatere niso ugotovile nobene povezave,⁽¹⁶⁷⁾ druge so navajale pozitivno povezavo.^(168,169) Razlike med raziskavami so verjetno posledica različnih anamnez poslabšanj in uporabe IGK med bolniki. Za uporabo števila eozinofilcev kot napovednika tveganja za poslabšanja pri posameznem bolniku s KOPB ni dovolj dokazov. V populaciji z nizko uporabo IGK so pri bolnikih z blago ali zmerno KOPB in višjim številom eozinofilcev v krvi opažali večji upad FEV1.⁽¹⁷⁰⁾ To kaže, da bi bilo število eozinofilcev morda lahko uporabno kot prognostični biološki označevalec upadanja pljučne funkcije v primeru, da ni prisoten vpliv IGK. Pri mlajših osebah brez KOPB je večje število eozinofilcev v krvi povezano z večjim tveganjem za razvoj KOPB pozneje.⁽¹⁷¹⁾

Slika prikazuje dejavnike, ki jih je treba upoštevati pri uvedbi zdravljenja z IGK v kombinaciji z enim ali dvema dolgodelujočima bronhodilatatorjema.⁽¹⁷²⁾

Neželeni učinki

Randomizirana kontrolirana preskušanja (RKP) so dala visokokakovostne dokaze, da uporaba IGK spreminja mikrobiom v dihalnih poteh⁽¹⁷³⁾ in je povezana z večjo pogostnostjo oralne kandidoze, hripavosti, podplutb in pljučnice.⁽¹³⁸⁾

To dodatno tveganje so potrdile raziskave IGK s flutikazon furoatom, in sicer celo v majhnih odmerkih.⁽¹⁷⁴⁾ Tveganje za pljučnico je večje pri bolnikih, ki trenutno kadijo, so stari ≥ 55 let, so v preteklosti imeli poslabšanja ali pljučnico, imajo indeks telesne mase (ITM) $< 25 \text{ kg/m}^2$, slabo oceno dispneje na mMRC in/ali hudo oviran pretok zraka.^(175,176) Obstajajo dokazi, da je delež eozinofilcev v krvi $< 2 \%$ povezan z večjim tveganjem za pljučnico ne glede na uporabo IGK.⁽¹⁷⁷⁾ Sam IGK ali IGK v kombinaciji z LABA v raziskavah bolnikov z zmerno KOPB ni povečal tveganja za pljučnico.^(140,176)

▶ DEJAVNIKI, KI JIH JE TREBA UPOŠTEVATI PRI UVEDBI ZDRAVLJENJA Z IGK

Dejavniki, ki jih je treba upoštevati pri dodajanju IGK dolgodelujočim bronhodilatatorjem:
(Opomnik: pristop je drugačen v primeru ukinjenja IGK)

MOČNO PODPIRAJO UPORABO	Anamneza ene ali več hospitalizacij zaradi poslabšanja KOPB# ≥ 2 zmerno poslabšanja KOPB na leto Število eozinofilcev v krvi $\geq 300 \text{ celic}/\mu\text{l}$ Anamneza astme ali sočasna astma
PODPIRATA UPORABO	1 zmerno poslabšanje KOPB na leto# Število eozinofilcev v krvi od 100 do 300 celic/ μl
NASPROTUJEJO UPORABI	Ponavljajoče se pljučnice Število eozinofilcev v krvi $< 100 \text{ celic}/\mu\text{l}$ Anamneza okužbe z mikobakterijami

*Kljub ustreznemu vzdrževalnemu zdravljenju z dolgodelujočim bronhodilatatorjem (za priporočila glejte tabelo 3.4 in sliko 4.3). *Zavedati se je treba, da je število eozinofilcev v krvi zvezno. Navedene vrednosti predstavljajo približno razmejitve; število eozinofilcev lahko niha. Prirejeno in povzeto z dovoljenjem © ERS 2019: *European Respiratory Journal* 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018. Objavljeno 13. decembra 2018.

Rezultati randomiziranih kliničnih raziskav se razlikujejo, kar zadeva tveganje za zmanjšanje kostne gostote in za zlome, povezane z zdravljenjem z IGK. Ta razhajanja so lahko posledica razlik v načrtih raziskav in/ali razlik med uporabljenimi IGK.^(56,174,178-180) Opazovalne raziskave kažejo, da je lahko zdravljenje z IGK povezano tudi z večjim tveganjem za sladkorno bolezen/slabo urejeno sladkorno bolezen,⁽¹⁸¹⁾ katarakto⁽¹⁸²⁾ in mikobakterijske okužbe.⁽¹⁸³⁾ V obeh opazovalnih raziskavah in metaanalizi randomiziranih kliničnih raziskav je bilo ugotovljeno večje tveganje za tuberkulozo.⁽¹⁸⁴⁻¹⁸⁶⁾ Ker o teh vprašanjih ni podatkov iz RKP, trdni sklepi o njih niso mogoči.⁽¹⁸⁷⁾ IGK in pojavnost raka pljuč obravnava **6. poglavje Poročila GOLD 2023.**

Ukinitiv IGK

Ugotovitve raziskav o vplivu ukinitve IGK na pljučno funkcijo, simptome in poslabšanja niso enoznačne.⁽¹⁸⁸⁻¹⁹²⁾ Nekatere raziskave so po ukinitvi IGK ugotovile več poslabšanj in/ali simptomov, druge ne. Po ukinitvi IGK so ugotovili zmerno zmanjšanje FEV1 (za približno 40 ml);⁽¹⁹²⁾ to bi lahko bilo povezano z večjim izhodiščnim številom eozinofilcev v obtoku.⁽¹⁶¹⁾ Raziskava o ukinitvi

IGK ob nadaljevanju dvojnega bronhodilatatorskega zdravljenja je največje zmanjšanje FEV1 in povečanje pogostnosti poslabšanj, povezane z ukinitvijo IGK, pokazala pri bolnikih z izhodiščnim številom eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μl .⁽¹⁶³⁾ Razlike med raziskavami so lahko tudi posledica razlik v metodologiji, na primer uporabe enega ali dveh dolgodelujočih bronhodilatatorjev, kar lahko zmanjša učinek ukinitve IGK.

Trojno zdravljenje (LABA+LAMA+IGK)

Za intenziviranje inhalacijskega zdravljenja na LABA+LAMA+IGK (trojno zdravljenje) je več načinov,⁽¹⁹³⁾ v primerjavi s samim LAMA ali kombinacijama LABA+LAMA in LABA+IGK pa takšno zdravljenje dokazano izboljša pljučno funkcijo in izide, kot jih poročajo bolniki, ter zmanjša pojavljanje poslabšanj.^(133,148,150,194-201)

Združena *post-hoc* analiza treh kliničnih preskušanj trojnega zdravljenja pri bolnikih s KOPB, hudo oviranim pretokom zraka in anamnezo poslabšanj je pokazala neznačilen trend k manjši umrljivosti (ki je bila v raziskavi varnostni izid) s trojnim inhalacijskim zdravljenjem v primerjavi z zdravljenjem, ki niso temeljila na IGK.⁽²⁰²⁾ Dve veliki, v nadaljevanju predstavljeni enoletni randomizirani kontrolirani preskušnji (IMPACT in ETHOS) prinašata nove dokaze o zmanjšanju umrljivosti s trojnimi inhalacijskimi kombinacijami s fiksno odmerkom v primerjavi z dvojnimi bronhodilatatorskimi zdravljenjem.^(203,204) Ti podatki bodo obravnavani v poglavju »Terapevtski ukrepi za zmanjšanje umrljivosti zaradi KOPB«.

Peroralni glukokortikoidi

Peroralni glukokortikoidi imajo številne neželene učinke, med njimi steroidno miopatijo,⁽²⁰⁵⁾ ki lahko pripomore k mišični oslavelosti, zmanjšani funkcionalnosti in dihalnemu popuščanju pri bolnikih z zelo hudo KOPB. Uporaba sistemskih glukokortikoidov pri zdravljenju akutnih poslabšanj pri hospitaliziranih bolnikih ali bolnikih v urgentnih ambulantah dokazano zmanjša delež neuspešnega zdravljenja in delež ponovitev ter izboljša pljučno funkcijo in dispnejo.⁽²⁰⁶⁾ Malo pa je prospektivnih raziskav o dolgoročnih učinkih peroralnih glukokortikoidov pri stabilni KOPB.^(207,208) Zato velja, da imajo peroralni glukokortikoidi vlogo pri akutnem zdravljenju poslabšanj, nimajo pa vloge pri kroničnem vsakodnevnem zdravljenju KOPB: ne prinašajo namreč koristi, povzročajo pa veliko sistemskih zapletov.

Inhibitorji fosfodiesteraze-4 (PDE4)

Glavno delovanje inhibitorjev PDE4 je zmanjšanje vnetja z zaviranjem razgradnje znotrajceličnega cikličnega AMP.⁽²⁰⁹⁾ Roflumilast je peroralno zdravilo za uporabo enkrat na dan, ki ne deluje neposredno bronhodilatatorsko. Roflumilast pri bolnikih s kroničnim bronhitisom, bolnikih s hudo ali zelo hudo KOPB in bolnikih z anamnezo poslabšanj zmanjšuje tveganje za zmerna in huda poslabšanja, ki so ali pa ki bi bila zdravljena s sistemskimi glukokortikoidi.⁽²¹⁰⁾ Učinki na pljučno funkcijo so opazni tudi, če je roflumilast dodan dolgodelujočim bronhodilatatorjem.⁽²¹¹⁾ in pri bolnikih, ki niso urejeni s kombinacijami fiksnih odmerkov LABA+IGK.⁽²¹²⁾ Koristi roflumilasta so večje pri bolnikih, ki so že bili hospitalizirani zaradi akutnega poslabšanja.^(213,214) Ni pa še bilo raziskav, ki bi roflumilast neposredno primerjale z IGK.

Neželeni učinki

Inhibitorji PDE4 imajo več neželenih učinkov kot inhalacijska zdravila za KOPB.⁽²¹⁵⁾ Najpogostejši so driska, slabost, zmanjšan apetit, izguba telesne mase, bolečine v trebuhu, motnje spanja in glavobol. Neželeni učinki so povečali delež umikov iz kliničnih preskušanj. Kot kaže, se neželeni učinki pojavijo zgodaj med zdravljenjem, so reverzibilni in se med nadaljevanjem zdravljenja sčasoma zmanjšajo. V kontroliranih raziskavah so opazili nepojasnjeno zmanjšanje telesne mase (v povprečju za 2 kg), zato je med zdravljenjem priporočljivo spremljati telesno maso. Priporočljivo se je tudi izogibati zdravljenju

z roflumilastom pri bolnikih s premajhno telesno maso. Pri bolnikih z depresijo je treba roflumilast uporabljati previdno.

Antibiotiki

V starejših raziskavah preventivno, stalno jemanje antibiotikov ni vplivalo na pogostnost poslabšanj KOPB.^(216,217) Raziskava, ki je med 5-letnim obdobjem preučevala učinkovitost kemoprofilakse v zimskih mesecih, ni pokazala koristi.⁽²¹⁸⁾ Poznejše raziskave so pokazale, da redna uporaba nekaterih antibiotikov morda lahko zmanjša pogostnost poslabšanj.^(219,220)

Azitromicin (250 mg/dan ali 500 mg trikrat na teden) ali eritromicin (500 mg dvakrat na dan), ki so ju eno leto jemali bolniki, nagnjeni k poslabšanjem, sta zmanjšala tveganje za poslabšanja v primerjavi z običajno oskrbo.⁽²²¹⁻²²³⁾ Uporaba azitromicina je povezana z večjo pojavnostjo bakterijske odpornosti, s podaljšanjem intervala QTc in z okvaro sluha.⁽²²³⁾ *Post-hoc* analiza kaže, da je korist pri aktivnih kadičnih manjša.⁽²¹⁴⁾ Ni podatkov, ki bi kazali učinkovitost ali varnost kroničnega zdravljenja z azitromicinom za preprečevanje poslabšanj KOPB po več kot enoletnem obdobju zdravljenja.

Pulzno zdravljenje z moksifloksacinom (400 mg/dan 5 dni vsakih 8 tednov) pri bolnikih s kroničnim bronhitisom in pogostimi poslabšanji na splošno ni imelo ugodnega vpliva na število poslabšanj.⁽²²⁴⁾

Mukolitiki (mukokinetiki, mukoregulatorji) in antioksidantna zdravila (N-acetilcistein, karbocistein, erdostein)

Redno zdravljenje z mukolitiki, kot sta karbocistein in N-acetilcistein, lahko pri bolnikih s KOPB, ki ne prejemajo IGK, zmanjša pogostnost poslabšanj in zmerno izboljša zdravstveno stanje.⁽²²⁵⁻²²⁸⁾ Erdostein pa lahko pomembno zmanjša pogostnost (blagih) poslabšanj, ne glede na sočasno zdravljenje z IGK. Zaradi heterogenosti preučevanih populacij, odmernih shem in sočasnih zdravil trenutno dostopni podatki ne omogočajo natančne opredelitve potencialne ciljne populacije za uporabo antioksidantnih zdravil pri KOPB.⁽²²⁹⁾

Druga zdravila, ki lahko zmanjšajo število poslabšanj

Štiri obsežne raziskave 3. faze so preučevale učinkovitost monoklonskega protitelesa proti IL-5 mepolizumaba⁽²³⁰⁾ in protitelesa proti receptorju IL-5- α benralizumaba⁽²³¹⁾ pri bolnikih, ki so imeli kljub zelo intenzivnemu inhalacijskemu zdravljenju hudo KOPB, ponavljajoča se poslabšanja, izvid periferne krvi pa je podpiral prisotnost eozinofilnega vnetja. Te raziskave so pokazale 15 do 20 % manj hudih poslabšanj, a učinek ni bil vedno statistično značilen, poleg tega pa se je med raziskavami in odmerki razlikoval. Učinka na FEV1 ali ocene kakovosti življenja ni bilo, prav tako ni bilo dosledne povezave med odzivom na zdravljenje in številom eozinofilcev v periferni krvi. *Post-hoc* analiza preskušanja mepolizumaba je pokazala večjo korist in jasnejše dokaze o učinku protieozinofilnega zdravljenja v primerjavi s poslabšanji, ki so bila zdravljena s peroralnimi glukokortikoidi. To kaže, da bi takšno zdravljenje morda lahko imelo vlogo v zelo izbrani podskupini bolnikov z eozinofilno KOPB in pogosto potrebo po peroralnih glukokortikoidih. Za preučitev te možnosti bodo potrebne nadaljnje raziskave.

Nedokromil in modifikatorji levkotrienov pri bolnikih s KOPB niso ustrezno preizkušeni, razpoložljivi dokazi pa njihove uporabe ne podpirajo.^(232,233)

Po zdravljenju s protitelesom proti TNF-alfa (infliksimabom) pri zmerni do hudi KOPB ni bilo dokazov o koristi, bilo pa je nekaj dokazov o škodljivih vplivih, vključno z malignimi boleznimi in pljučnico.⁽²³⁴⁾

V RKP selektivnega blokatorja β_1 metoprolola pri bolnikih z zmerno ali hudo KOPB, ki niso imeli uveljavljenih indikacij za uporabo blokatorja beta, metoprolol v primerjavi s placebom ni podaljšal časa do prvega poslabšanja KOPB, hospitalizacije zaradi poslabšanj pa so bile z metoprololom pogostejše.⁽²³⁵⁾ Za uporabo blokatorjev beta pri bolnikih s KOPB, ki zanje nimajo srčno-žilnih indikacij, ni dokazov.

Simvastatin ni preprečil poslabšanj KOPB pri osebah brez presnovnih ali srčno-žilnih indikacij za zdravljenje s statini.⁽²³⁶⁾ V opazovalnih raziskavah bolnikov s KOPB, ki so statine prejemale zaradi srčno-žilnih in presnovnih indikacij, so ugotavljali povezanost med uporabo statinov in boljšimi izidi (vključno z manj poslabšanji in manjšo umrljivostjo).⁽²³⁷⁾

Ni dokazov, da bi dodajanje vitamina D pri neizbranih bolnikih ugodno vplivalo na poslabšanja.⁽²³⁸⁾ Metaanaliza je pokazala, da je dodajanje vitamina D zmanjšalo pogostnost poslabšanj pri bolnikih, ki so imeli izhodiščno nizko raven vitamina D.⁽²³⁹⁾

DOKAZI O ZMANJŠANJU UMRLJIVOSTI S FARMAKOLOŠKIMI IN NEFARMAKOLOŠKIMI ZDRAVLJENJI PRI BOLNIKI S KOPB

Zdravljenje	RKP* Učinek zdravljenja na umrljivost	Značilnosti bolnikov
Farmakološko zdravljenje		
LABA+LAMA+IGK ¹	Da Relativno zmanjšanje tveganja trojne v primerjavi z dvojno bronhodilatatorno terapijo: IMPACT HR 0,72 (95 % IZ: 0,53, 0,99) ETHOS HR 0,51 (95 % IZ: 0,33, 0,80)	Simptomatske osebe z anamnezo pogostih in/ali hudih poslabšanj
Nefarmakološko zdravljenje		
Opustitev kajenja ²	Da Običajna oskrba v primerjavi z intervencijsko skupino (opustitev kajenja): HR 1,18 (95% IZ 1,02-1,37)	Asimptomatski ali blago simptomatski
Respiratorna rehabilitacija (RR) ³	Da Starejša preskušanja: RR 0,28 (95% IZ 0,10-0,84) Novejša preskušanja: RR 0,68 (95% IZ 0,28-1,67)	Hospitalizirani zaradi poslabšanj KOPB (med ali ≤ 4 tedne po odpustu iz bolnišnice).
TZKD ⁴	Da NOTT, ≥ 19 ur stalnega dovajanja v prim. z ≤ 13 urami: 50 %; zmanjšanje MRC, ≥ 15 ur v prim. s skupino brez kisika: 50 % zmanjšanje.	PaO ₂ ≤ 7,3 ali < 8,0 kPa v primeru pljučnega srca ali sekundarne policitemije.
NPPV ⁵	Da 12 % v skupini z NPPV (visok IPAP) in 33 % v kontrolni skupini (HR 0,24, 95 % IZ 0,11, 0,49).	Stabilna KOPB z izrazito hiperkapnijo
LVRŠ ⁶	Da 0,07 smrti/bolnik-letu (LVRŠ) in 0,15 smrti/bolnik leto (OZ); RR za smrt 0,47 (p = 0,005).	Emfizem zgornjega režnja in majhna telesna zmogljivost.

*RKP z vnaprej opredeljeno analizo izida umrljivosti (primarni ali sekundarni izid).

1. Preskušanja IMPACT in ETHOS (Lipson et al. 2020, Martínez et al. 2021). 2. Raziskava Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005). 3. Pregled in metaanaliza (Ryso et al. 2018). 4. Preskušanja NOTT in MRC (NOTT 1980, MRC 1981). 5. Preskušanje Kohlein et al. (Kohlein et al. 2014). 6. Preskušanje NETT (Fishman et al. 2003)

IGK = inhalirani glukokortikoid, LABA = dolgodelujoči beta₂-agonist, LAMA = dolgodelujoči antiholinergik, TZKD = trajno zdravljenje s kisikom na domu, NPPV = neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom, LVRŠ = kirurško zmanjšanje volumna pljuč, OZ = kontrolna skupina z običajnim zdravljenjem.

Terapevtski ukrepi za zmanjšanje umrljivosti zaradi KOPB

KOPB je tretji najpogostejši vzrok smrti na svetu in leta 2019 je povzročila 3,23 milijona smrti. Mehanizme, ki povzročajo smrt pri bolnikih s KOPB, še vedno spoznavamo. Dokazovanje koristi terapevtskih načinov na umrljivost je v RKP težavno. Zahteva namreč velike populacije in/ali dolgotrajno spremljanje in/ali zelo izbrane populacije z velikim, a preprečljivim tveganjem za smrt med spremljanjem. Poleg tega je v večini preskušanj zaradi maloštevilnih dogodkov težko analizirati za posamezno bolezen specifično umrljivost (npr. respiratorno ali srčno-žilno). Zgornja **tabela** prikazuje povzetek farmakoloških in nefarmakoloških zdravljenj z dokazi o učinkovitosti glede zmanjšanja umrljivosti bolnikov s KOPB.

Farmakološko zdravljenje

Prejšnje raziskave, npr. klinično preskušanje TORCH⁽¹³⁹⁾ in preskušanje SUMMIT⁽²⁴⁰⁾, niso dokazale učinkovitejšega zmanjšanja umrljivosti (primarni izid) bolnikov s KOPB s kombinacijo LABA+IGK v primerjavi s placebom. V teh preskušanjih ni bilo zahtevano, da bi bolniki imeli poslabšanja v preteklosti. V preskušanju UPLIFT, najboljšežnejšem preskušanju zdravljenja z LAMA, analiza z-namenom-zdravljenja, tj. 30 dni po koncu obdobja raziskave, ni pokazala manjše umrljivosti (sekundarni izid) kot s placebom. Večina bolnikov, vključenih v to raziskavo, je uporabljala IGK.

V novejšem času sta obsežni randomizirani klinični preskušnji IMPACT⁽¹³³⁾ in ETHOS⁽²⁰⁴⁾ prinesli dokaze, da inhalacijske trojne kombinacije s fiksnim odmerkom (LABA+LAMA+IGK) zmanjšajo umrljivost zaradi vseh vzrokov v primerjavi z dvojnimi inhalacijskim zdravljenjem z dolgodelujočimi bronhodilatatorji. Ti preskušnji sta bili obogateni s simptomatskimi bolniki (CAT ≥ 10) z anamnezo pogostih (≥ 2 zmernih poslabšanj) in/ali hudih poslabšanj (≥ 1 poslabšanje, ki je zahtevalo sprejem v bolnišnico).

Nefarmakološko zdravljenje

Opustitev kajenja. V randomizirano klinično preskušanje (RKP) *Lung Health Study* so bili vključeni asimptomatski ali blago simptomatski bolniki s KOPB. Bolniki so bili deležni 10-tedenskega intervencijskega programa za opustitev kajenja, spremljali pa so jih 14,5 leta. Celotna umrljivost je bila v skupini s programom opustitve kajenja manjša kot v skupini z običajno oskrbo.⁽²⁴¹⁾

Respiratorna rehabilitacija (RR). Sistematični pregled RKP je pokazal manjšo umrljivost bolnikov, ki so začeli RR med hospitalizacijo ali v 4 tednih po odpustu, v primerjavi z bolniki brez RR.⁽²⁴²⁾ Te rezultate potrjujejo dokazi iz dejanske prakse, in sicer iz velike populacijske kohorte 190.000 bolnikov, hospitaliziranih zaradi KOPB. Uvedba RR v 90 dneh po odpustu (ki je bila sicer redka) je bila pri teh bolnikih povezana s statistično značilnim zmanjšanjem umrljivosti.⁽²⁴³⁾

Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD). Korist TZKD pri KOPB, dokazana v dveh raziskavah v zgodnjih 1980. letih, je postavila temelj trajnega zdravljenja hipoksemije v domačem okolju. Preskušnji NOTT (*Nocturnal Oxygen Therapy Trial*) (≥ 19 ur trajnega kisika v primerjavi z ≤ 13 urami)⁽²⁴⁴⁾ in MRC (*Medical Research Council*) (≥ 15 ur v primerjavi z oskrbo brez dodatka kisika)⁽²⁴⁵⁾ sta bili RKP pri bolnikih s KOPB, ki so imeli PaO₂ v mirovanju $\leq 7,3$ kPa ali $< 8,0$ kPa ter pljučno srce ali sekundarno policitemijo. Pokazali sta korist za preživetje. Pri bolnikih z zmerno desaturacijo niso ugotovili pomembne koristi TZKD.⁽²⁴⁶⁾

Neinvasivna ventilacija s pozitivnim tlakom (non-invasive positive pressure ventilation – NPPV).

Novejši metaanalizi^(247,248) sta pokazali ugodne rezultate trajne NPPV pri bolnikih s stabilno KOPB. Rezultati RKP glede trajanja preživetja sicer niso bili dosledni. Toda obsežnejši preskušnji, v katerih je bila umrljivost primarni izid ter sta vključili bolnike z izrazito hiperkapnijo in uporabo višjega IPAP (pozitivni tlak v dihalih med vdihom), sta pokazali zmanjšanje umrljivosti.^(249,250)

Presaditev pljuč in kirurško zmanjšanje volumna pljuč (*lung volume reduction surgery – LVRS*).

Randomiziranih preskušanj ni bilo. Za oceno koristi presaditve pljuč za preživetje so zato uporabljeni opazovalni podatki v primerjavi s preostalimi, »netransplantiranimi« bolniki. Korist presaditve za preživetje se je razlikovala glede na skupino bolni; pričakovana 2-letna korist je bila pri 2/5 bolnikov s KOPB s presaditvijo.⁽²⁵¹⁾

LVRS v primerjavi s konzervativnim zdravljenjem podaljša preživetje zelo izbrani skupini bolnikov s hudo KOPB, ki imajo pretežno emfizem v zgornjih pljučnih režnjih in majhno telesno zmogljivost.⁽²⁵²⁾ Med bolniki, ki emfizema niso imeli v zgornjih pljučnih režnjih in so imeli veliko telesno zmogljivost, je bila umrljivost med operiranimi večja kot med konzervativno zdravljenimi.

Če povzamemo, razpoložljivi podatki kažejo, da lahko umrljivost zmanjša več farmakoloških in nefarmakoloških načinov zdravljenja. Nadaljnje analize ali raziskave bodo lahko pomagale ugotoviti, ali je korist za preživetje večja v specifičnih podskupinah bolnikov.

Druga farmakološka zdravljenja

Druga farmakološka zdravljenja KOPB so povzeta v **tabeli**.

▶ DRUGA FARMAKOLOŠKA ZDRAVLJENJA

Zdravljenje za zvišanje ravni alfa-1 antitripsina

- Intravensko zdravljenje za zvišanje ravni (avgmentacijsko zdravljenje) lahko upočasni napredovanje emfizema (**dokazna raven B**).

Antitusiki

- O koristi antitusikov pri bolnikih s KOPB ni prepričljivih dokazov (**dokazna raven C**).

Vazodilatatorji

- Vazodilatatorji ne izboljšajo izidov pri bolnikih in lahko poslabšajo oksigenacijo (**dokazna raven B**).

▶ RESPIRATORNA REHABILITACIJA, SAMOOBVLADOVANJE BOLEZNI IN CELOSTNA OSKRBA PRI KOPB

Respiratorna rehabilitacija

- Respiratorna rehabilitacija izboljšuje dispnejo, zdravstveno stanje in telesno zmogljivost stabilnih bolnikov (**dokazna raven A**).
- Respiratorna rehabilitacija zmanjšuje verjetnost ponovnih hospitalizacij bolnikov, ki so pred kratkim imeli poslabšanje (≤ 4 tedne po predhodni hospitalizaciji) (**dokazna raven B**).
- Respiratorna rehabilitacija zmanjšuje simptome anksioznosti in depresije (**dokazna raven A**).

Zdravstvena vzgoja in samo-obvladovanje bolezni

- Zgolj zdravstvena vzgoja sama se ni izkazala za uspešno (**dokazna raven C**).
- Usposobitev bolnika za samoobvladovanje bolezni v komunikaciji z zdravstvenim delavcem izboljšuje zdravstveno stanje, zmanjšuje število hospitalizacij in obiskov v urgentni ambulanti (**dokazna raven B**).

Programi celostne oskrbe

- Celostna oskrba in zdravstvena obravnava na daljavo (telezdravje) trenutno nimata dokazane koristi (**dokazna raven B**).

REHABILITACIJA, ZDRAVSTVENA VZGOJA IN SAMOOBVLADOVANJE BOLEZNI

Respiratorna rehabilitacija

Respiratorna rehabilitacija je opredeljena kot »celostno ukrepanje, zasnovano na temeljiti oceni bolnika, ki ji sledijo bolniku prilagojeni ukrepi. Ti vključujejo (a niso omejeni zgolj na) telesno vadbo, zdravstveno vzgojo in pouk bolnika o obvladovanju bolezni. Namen rehabilitacije je spremeniti vedenje ter izboljšati telesno in psihološko stanje bolnikov s kronično boleznijo dihal ter spodbuditi dolgoročno adherenco z vedanjem, ki krepi zdravje« (glejte **tabelo**).⁽²⁵³⁾

PODPORNA IN PALIATIVNA OSKRBA, OSKRBA OB KONCU ŽIVLJENJA IN OSKRBA V HOSPICU

▶ PALIATIVNA OSKRBA, OSKRBA OB KONCU ŽIVLJENJA IN OSKRBA V HOSPICU PRI KOPB

- ▶ Opiati, nevro-muskularna električna stimulacija (NMES), kisik in ventilatorji, ki pihajo zrak v obraz, lahko olajšajo dispnejo (**dokazna raven C**).
- ▶ Pri podhranjenih bolnikih lahko prehranska dopolnila izboljšajo moč dihalnih mišic in splošno zdravstveno stanje (**dokazna raven B**).
- ▶ Utrujenost je mogoče izboljšati s poukom bolnika o samoobvladovanju bolezni, z respiratorno rehabilitacijo, prehransko podporo in s tehnikami duha-in-telesa (**dokazna raven B**).

DRUGA ZDRAVLJENJA

▶ ZDRAVLJENJE S KISIKOM IN PODPORA DIHANJU PRI STABILNI KOPB

Zdravljenje s kisikom

- Trajno zdravljenje s kisikom na domu podaljša preživetje bolnikov, ki imajo hudo kronično hipoksemijo v mirovanju (**dokazna raven A**).
- Pri bolnikih s stabilno KOPB in zmerno desaturacijo v mirovanju ali med telesno dejavnostjo predpisovanje trajnega zdravljenja s kisikom na domu ne podaljša življenja ali časa do prve hospitalizacije niti ne prinese trajnega izboljšanja zdravstvenega stanja, pljučne funkcije ali prehojene razdalje v testu 6-minutne hoje (**dokazna raven A**).
- Zadostna oksigenacije v mirovanju na ničelni nadmorski višini ne izključuje možnosti nastanka hude hipoksemije med potovanjem z letalom (**dokazna raven C**).

Podpora dihanju

- NPPV lahko izbranim bolnikom po nedavni hospitalizaciji podaljša čas brez hospitalizacije, zlasti bolnikom z izrazito in trajno hiperkapnijno ($\text{PaCO}_2 > 7,1 \text{ kPa}$) čez dan (**dokazna raven B**).

OBRAVNAVA STABILNE KOPB

GLAVNA SPOROČILA

- Strategija obravnave stabilne KOPB mora v prvi vrsti temeljiti na oceni simptomov in anamnezi poslabšanj bolezni.
- Vse bolnike, ki kadijo, je treba močno spodbujati in podpirati, da prenehajo kaditi.
- Glavni cilji zdravljenja so zmanjšanje simptomov in tveganja za prihodnja poslabšanja.
- Strategije obravnave obsegajo farmakološko in nefarmakološko ukrepanje.

Za usmeritev obravnave je treba pri bolnikih s KOPB oceniti izrazitost oviranega pretoka zraka, simptome, anamnezo poslabšanj, izpostavljenost dejavnikom tveganja in sočasne bolezni (glejte **sliko**). Ocena je povzeta v **2. poglavju Poročila GOLD 2023**.

Predlagamo prilagojen pristop za začetek zdravljenja glede na stopnjo simptomov in tveganje za poslabšanja. Zdravljenje je mogoče stopnjevati ali zmanjševati glede na prevladujoče simptome (značilnosti, ki jih je mogoče zdraviti) dispneje in omejene telesne dejavnosti ter glede na nadaljnje pojavljanje poslabšanj med vzdrževalnim zdravljenjem. Deloma so podlaga za ta priporočila, ki predlagajo organiziran pristop k zdravljenju, dokazi iz randomiziranih kontroliranih preskušanj. Ker pa so ta priporočila namenjena za oporo pri odločanju zdravnikov, vključujejo tudi strokovne nasvete na podlagi kliničnih izkušenj.

Ključno je, da bolniki s KOPB poznajo naravo svoje bolezni, dejavnike tveganja za njeno napredovanje ter svojo lastno vlogo in vlogo zdravstvenih delavcev pri doseganju optimalnega zdravljenja in zdravstvenih izidov.

Po opravljeni oceni se mora začetna obravnava dotakniti zmanjšanja izpostavljenosti dejavnikom tveganja, vključno z opuščanjem kajenja. Bolnikom je treba svetovati cepljenja. Dati jim je treba splošne nasvete o zdravem načinu življenja, vključno s prehrano, in o tem, da je telesna vadba za bolnike s KOPB varna in priporočljiva. Začetna farmakoterapija mora temeljiti na bolnikovi skupini GOLD (glejte **sliko**). Bolnikom je treba dati napotke za samovodenje dispneje in obravnavo stresa ter pisen akcijski načrt. Sočasne bolezni je treba prav tako obravnavati v skladu s specifičnimi smernicami, ne glede na prisotnost KOPB (glejte **sliko**).

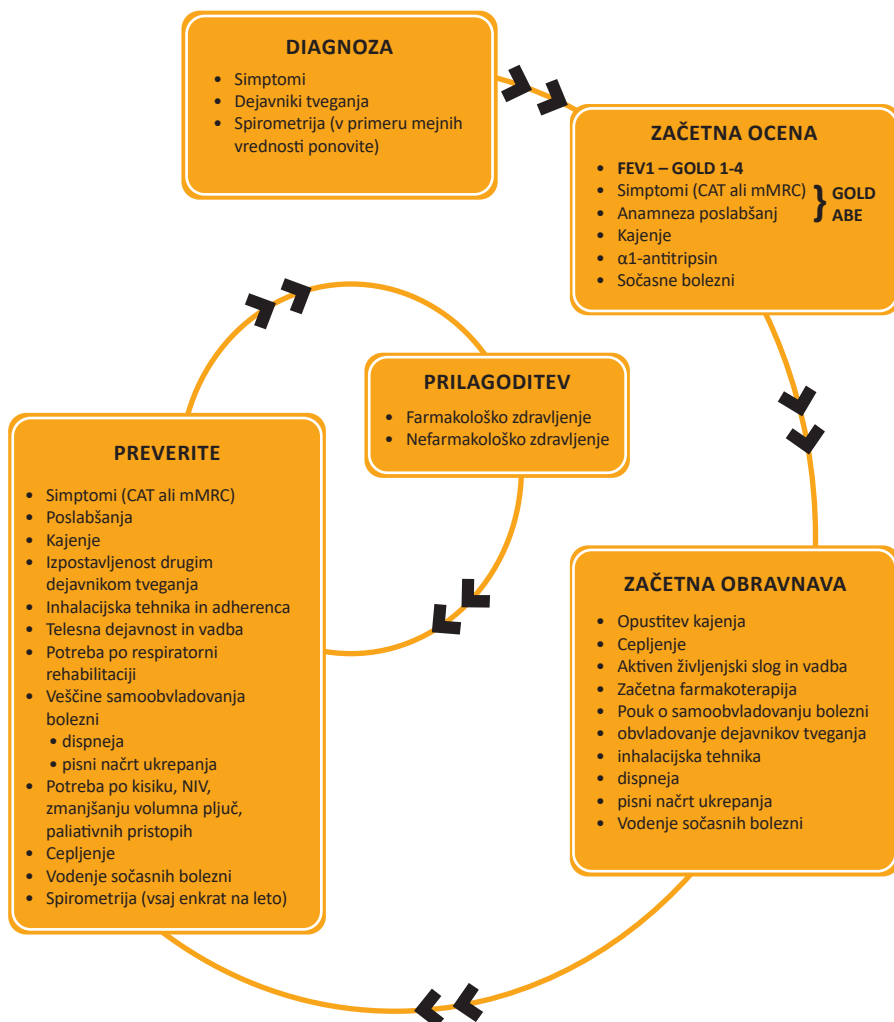
Bolnike je treba po ustreznem intervalu (krajšem pri bolnikih s hudo boleznijo in daljšem pri tistih z manj hudo) pregledati ter oceniti trenutno izrazitost njihovih simptomov (z oceno CAT ali mMRC) in pogostost poslabšanj. Oceniti je treba učinek zdravljenja in morebitne neželene učinke ter ponovno oceniti sočasne bolezni.

Na vsakem ambulantnem obisku je treba preveriti tehniko uporabe vdihovalnikov, adherenco s predpisanim zdravljenjem (farmakološkim in nefarmakološkim), kajenje in nadaljnjo izpostavljenost dejavnikom tveganja. Spodbujati je treba telesno dejavnost, pri bolnikih s hudo boleznijo pa razmisliti o napotitvi na respiratorno rehabilitacijo. Prav tako je treba individualno razmisliti o potrebi po zdravljenju s kisikom, neinvazivni podpori dihanju, zmanjšanju volumna pljuč in paliativnih pristopih, akcijski načrt pa je treba ustrezno posodobiti. Spirometrijo je treba ponoviti vsaj enkrat na leto. Če bolnik že prejema bronhodilatatorje, uporabe ne prekinjamo zaradi izvedbe spirometrije.

O prekrivanju astme in KOPB ne govorimo več, temveč poudarjamo, da sta astma in KOPB različni bolezni, čeprav imata lahko nekatere skupne zdravljenu dostopne značilnosti in klinične vidike (npr. eozinofilijo, določeno stopnjo reverzibilnosti). Posameznik ima lahko hkrati astmo in KOPB. Če obstaja sum na sočasno astmo, je treba pri farmakoterapiji v prvi vrsti upoštevati smernice za astmo, potrebni pa so lahko tudi farmakološki in nefarmakološki načini za KOPB.

Farmakološko in nefarmakološko zdravljenje je treba prilagoditi, kot je potrebno (glejte spodaj), in ponavljati oceno (glejte **sliko**).

► OBRAVNAVA KOPB



Cilj zdravljenja KOPB je zmanjšanje simptomov in prihodnjega tveganja (tabela).

▶ **CILJI ZDRAVLJENJA STABILNE KOPB**

- Lajšanje simptomov
- Izboljšanje telesne zmogljivosti
- Izboljšanje zdravstvenega stanja



ZMANJŠANJE SIMPTOMOV

- Preprečevanje napredovanja bolezni
- Preprečevanje in zdravljenje poslabšanj
- Zmanjšanje umrljivosti



ZMANJŠANJE TVEGANJA

PREPOZNAVA DEJAVNIKOV TVEGANJA IN ZMANJŠEVANJE IZPOSTAVLJENOSTI

Prepoznavna in zmanjšanje izpostavljenosti dejavnikom tveganja nista pomembna zgolj za preprečevanje KOPB, temveč tudi za vodenje obstoječe bolezni. Kajenje cigaret je najpogostejši in zlahka prepoznaven dejavnik tveganja. Opustitev kajenja je treba nenehno spodbujati pri vseh kadilcih. Bolniki se morajo izogibati tudi izpostavljenosti prahu, param in plinom v poklicnem življenju ter onesnaževalcem zraka v gospodinjstvu in na prostem.

▶ **PREPOZNAVANJE DEJAVNIKOV TVEGANJA IN ZMANJŠEVANJE IZPOSTAVLJENOSTI**

- ▶ Pri vseh bolnikih s KOPB je treba aktivno izvajati ukrepe za opustitev kajenja (**dokazna raven A**).
- ▶ Priporočiti je treba učinkovito prezračevanje, kuhalnike, ki ne onesnažujejo zraka, in podobne ukrepe (**dokazna raven B**).
- ▶ Zdravniki naj bolnikom svetujejo, da se izogibajo stalni izpostavljenosti možnim dražečim snovem, če je mogoče (**dokazna raven D**).

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE STABILNE KOPB

Cilj farmakološkega zdravljenja pri KOPB je zmanjšanje simptomov, zmanjšanje tveganja in izrazitosti poslabšanj, izboljšanje zdravstvenega stanja in telesne zmogljivosti in, v nekaterih primerih, podaljšanje preživetja bolnikov s KOPB.

Skupine zdravil, ki se pogosto uporabljajo za zdravljenje KOPB, so prikazane v tabeli na **strani 14**, podroben opis učinkov teh zdravil pa vsebuje **3. poglavje Poročila GOLD 2023**. Izbira zdravila znotraj posamezne skupine razreda je odvisna od razpoložljivosti zdravila, bolnikovega odziva in njegovih želja/preferenc.

Vodenje inhalacijskega zdravljenja

Večina zdravil za zdravljenje KOPB se uporablja v inhalacijah. Zato je pravilna uporaba vdihovalnikov ključna za čim boljše razmerje med koristmi in tveganji inhalacijskega zdravljenja. Za doseganje tega cilja je treba izbrati ustrezen vdihovalnik, bolniku zagotoviti zdravstveno vzgojo in ga spremljati. Uporabo vdihovalnika je treba redno preverjati, vzgojo in vdihovalnik pa prilagoditi, kadar koli je to potrebno (**tabela**).

▶ KLJUČNA NAVODILA O VDIHOVANJU ZDRAVIL

- ▶ Kadar bolnik zdravila uporablja z vdihavanjem, je izjemno pomembno poudariti, kako pomembna sta vzgoja in usposabljanje bolnika za uporabo vdihovalnika.
- ▶ Izbira vdihovalnika mora biti individualno prilagojena. Odvisna je od dostopnosti, stroškov, zdravnika in, kar je najpomembneje, bolnikove sposobnosti za uporabo vdihovalnika ter od njegovih želja.
- ▶ Pri predpisovanju vdihovalnika je potrebno bolniku dati navodila in mu pokazati pravilno tehniko inhaliranja. Tako zagotovimo, da bo bolnik vdihovalnik uporabljal pravilno. Ob vsakem bolnikovem obisku je tehniko uporabe vdihovalnika potrebno ponovno preveriti in se tako prepričati, da bolnik vdihovalnik še vedno uporablja pravilno.
- ▶ Preden presodimo, da trenutno zdravljenje ne zadošča, moramo oceniti bolnikovo tehniko uporabe vdihovalnika (in adherenco z zdravljenjem).

Izbira vdihovalnika

Tabela povzema glavna načela za individualizirano izbiro ustreznega pripomočka za posameznega bolnika.

▶ TEMELJNA NAČELA ZA USTREZNO IZBIRO VDIHOVALNIKA

- ▶ Dostopnost zdravila v vdihovalniku.
- ▶ Oceniti in upoštevati je treba bolnikova stališča, njegovo zadovoljstvo s trenutnim in prejšnjimi vdihovalniki ter njegove želje.
- ▶ Posamezen bolnik mora imeti čim manj različnih vdihovalnikov. Če je le možno, naj uporablja le en vdihovalnik.
- ▶ Vrste vdihovalnika se ne sme zamenjati, če to ni klinično utemeljeno. Prav tako se je ne sme zamenjati brez ustreznih informacij, izobraževanja in zdravniškega spremljanja.
- ▶ Skupno odločanje je najprimernejša strategija za izbiro vdihovalnika. Upoštevati je treba bolnikovo dožemanje, spretnost in moč.
- ▶ Oceniti je treba bolnikovo sposobnost za pravilno izvajanje manevra vdihovanja, specifičnega za vdihovalnik:
 - Vdihovalniki s suhim praškom so primerni le, če lahko bolnik močno in globoko vdihne. Vizualno se prepričajte, da lahko bolnik močno vdihne skozi vdihovalnik – če ste v dvomih, ocenite objektivno ali izberite drug vdihovalnik.
 - Vdihovalniki s potisnim plinom (MDI), v manjši meri pa tudi vdihovalniki s počasno meglico (SMI) zahtevajo koordinacijo med sprožitvijo pripomočka in vdihom, bolnik pa mora biti sposoben počasi in globoko vdihniti. Vizualno se prepričajte, da lahko bolnik počasi in globoko vdihne iz vdihovalnika – če ste v dvomih, razmislite o uporabi podaljška/VHC ali izberite drug vdihovalnik.
 - Za bolnike, ki ne morejo uporabljati MDI (s podaljškom/VHC ali brez njega), SMI ali DPI, pride v poštev uporaba nebulatorja.
- ▶ Drugi dejavniki, ki jih je treba upoštevati, so velikost, prenosnost in cena vdihovalnika.
- ▶ Pametni vdihovalniki lahko koristijo bolnikom, ki imajo težave z adherenco/persistenco ali s tehniko vdihavanja (za pripomočke, ki to lahko preverjajo).
- ▶ Zdravniki naj predpisujejo le pripomočke, ki jih znajo uporabljati tudi sami (in drugi zdravstveni delavci, ki delajo z njimi).

▶ KLJUČNA NAVODILA ZA UPORABO BRONHODILATORJEV

- ▶ LABA in LAMA imajo prednost pred kratkodelujočimi zdravili, razen pri bolnikih, ki imajo dispnejo le občasno (**dokazna raven A**), in za takojšnje lajšanje simptomov pri bolnikih, ki kot vzdrževalno zdravljenje že prejemajo dolgodelujoče bronhodilatatorje.
- ▶ Če za začetek zdravljenja izberete dolgodelujoče bronhodilatatorje, ima prednost kombinacija dolgodelujočega muskarinskega antagonista in dolgodelujočega beta₂-agonista. Pri bolnikih, ki imajo pri uporabi enega dolgodelujočega bronhodilatatorja še vedno dispnejo, je treba preiti na zdravljenje z dvema bronhodilatatorjema (**dokazna raven A**). Kombinacijo je mogoče dati z enim ali dvema vdihovalnikoma.
- ▶ Inhalacijski bronhodilatatorji imajo prednost pred peroralnimi (**dokazna raven A**).
- ▶ Teofilin ni priporočljiv, razen če dolgoročni bronhodilatatorji niso na voljo ali cenovno niso dostopni (**dokazna raven B**).

▶ KLJUČNA NAVODILA ZA UPORABO PROTIVNETNIH ZDRAVIL

- ▶ Dolgotrajna monoterapija z IGK ni priporočljiva (**dokazna raven A**).
- ▶ Pri bolnikih s KOPB ne spodbujamo uporabe kombinacije LABA+IGK. Če obstaja indikacija za IGK, je dokazano, da je kombinacija LABA+LAMA+IGK boljša od LABA+IGK in ima zato prednost. To kombinacijo je mogoče uporabljati z enim ali dvema vdihovalnikoma.
- ▶ Če imajo bolniki s KOPB tudi značilnosti astme, mora zdravljenje vedno vključevati IGK.
- ▶ Pri bolnikih s hudo ali zelo hudo omejenim pretokom zraka, kroničnim bronhitisom in poslabšanji pride v poštev dodatek inhibitorja PDE4 poleg zdravljenja z dolgodelujočimi bronhodilatatorji, z IGK ali brez njih (**dokazna raven B**).
- ▶ Pri bolnikih – in to ne samo pri nekdanjih kadicah – ki imajo kljub ustreznemu zdravljenju poslabšanja, je treba razmisliti o makrolidih, še zlasti azitromicinu (**dokazna raven B**).
- ▶ Zdravljenje s statini za preprečevanje poslabšanj ni priporočeno (**dokazna raven A**).
- ▶ Antioksidacijski mukolitiki so priporočljivi le za izbrane bolnike (**dokazna raven A**).

▶ KLJUČNA NAVODILA ZA UPORABO DRUGIH FARMAKOLOŠKIH NAČINOV ZDRAVLJENJA

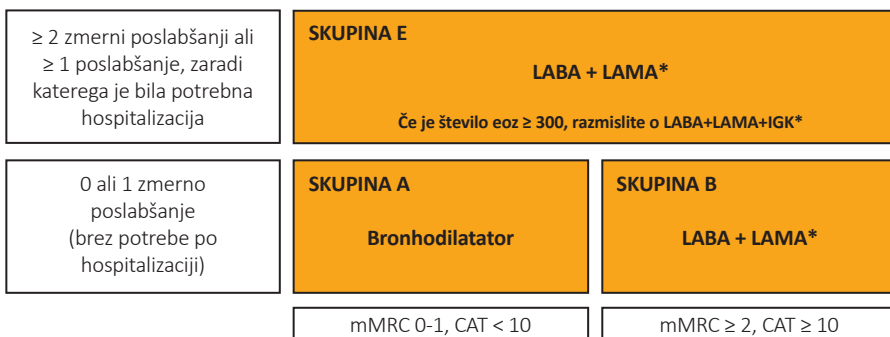
- ▶ Bolniki s hudim dednim pomanjkanjem alfa-1-antitripsina in ugotovljenim emfizemom so lahko kandidati za avgmentacijsko zdravljenje z alfa-1-antitripsinom (**dokazna raven B**).
- ▶ Antitusiki niso priporočeni (**dokazna raven C**).
- ▶ Zdravila, odobrena za pljučno arterijsko hipertenzijo, niso priporočena za zdravljenje bolnikov s pljučno hipertenzijo, ki je posledica KOPB (**dokazna raven B**).
- ▶ Pri bolnikih s hudo KOPB velja za zdravljenje dispneje razmisliti o uporabi majhnih odmerkov dolgodelujočih peroralnih ali parenteralnih opioidov (**dokazna raven B**).

Algoritmi za ocenjevanje, začetek in spremljanje farmakološkega zdravljenja

Slika prikazuje predlagani **ZAČETEK** farmakološkega zdravljenja KOPB na podlagi ocene bolnikovih simptomov in tveganja za poslabšanja po ocenjevalni shemi ABE. Gre za poskus oblikovanja kliničnih smernic. Visokokakovostnih dokazov (npr. randomiziranih kontroliranih preskušanj) za oporo strategijam začetnega farmakološkega zdravljenja bolnikov z novodiagnosticirano KOPB ni.

Po uvedbi zdravljenja je treba bolnike ponovno oceniti, da bi ugotovili, ali so cilji zdravljenja doseženi, in da bi odkrili morebitne ovire za uspešno zdravljenje (**slika**). Po oceni bolnikovega odziva na začetno zdravljenje bo farmakološko zdravljenje morda treba prilagoditi.

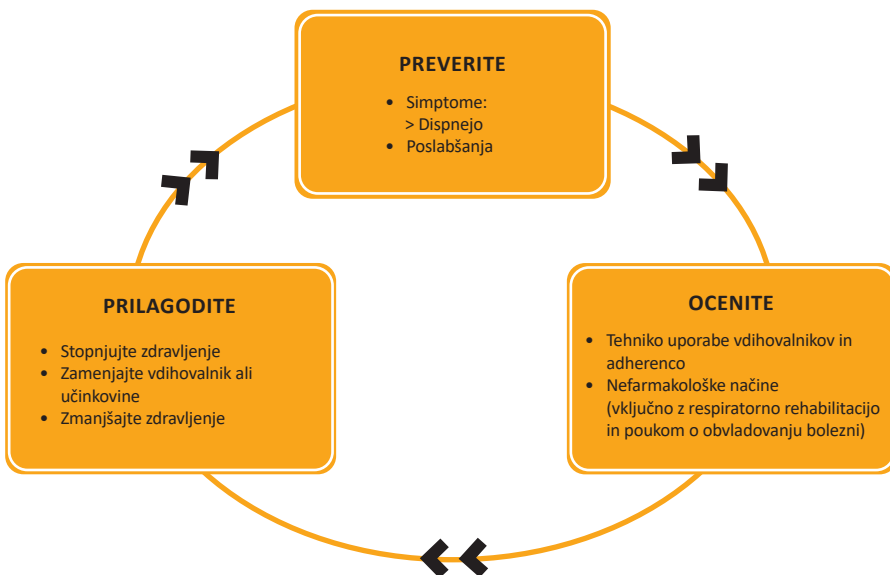
▶ ZAČETNO FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE



*Zdravljenje z enim vdihovalnikom je lahko bolj priročno in uspešno kot zdravljenje z več vdihovalniki.

Okrajšave: eoz = število eozinofilcev v krvi (izraženo kot število celic na mikroliter), mMRC = prilagojena lestvica dispneje *Medical Research Council*, CAT™ = test za oceno KOPB (*COPD Assessment Test™*).

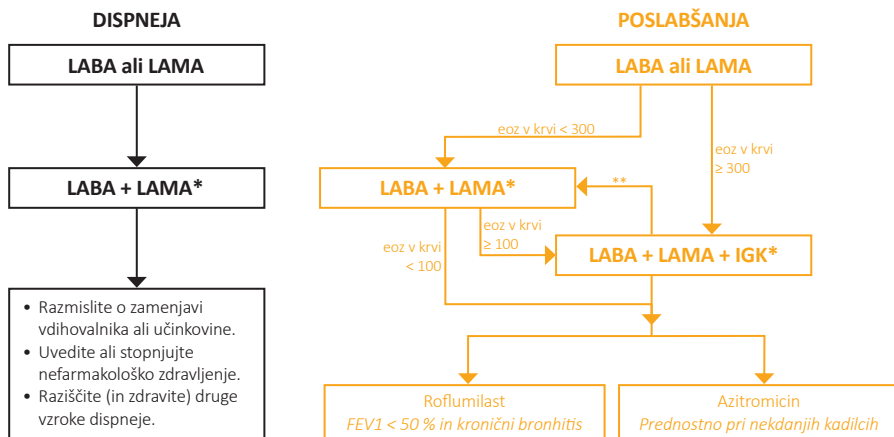
▶ KROG SPREMLJANJA ZDRAVLJENJA



Drugi algoritem je namenjen prilagajanju **NADALJNEGA** zdravljenja, katerega vodenje temelji na dveh ključnih zdravljenju dostopnih značilnostih: vztrajanju dispneje in pojavljanju poslabšanj (glejte **sliko**). Ta priporočila za nadaljnjo oskrbo so zasnovana za lažje vodenje vzdrževalno zdravljenih bolnikov, najsi bo takoj po začetnem zdravljenju ali pa po letih zdravljenja. Priporočila vključujejo dokaze iz kliničnih preskušanj in uporabo števila eozinofilcev v periferni krvi kot biološkega označevalca za usmerjanje uporabe IGK za preprečevanje poslabšanj (za podrobnejše informacije o številu eozinofilcev v krvi kot napovedniku učinkov IGK glejte **3. poglavje**).

▶ NADALJNJE FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

1. **ČE JE ODZIV NA ZAČETNO ZDRAVLJENJE USTREZEN, ZDRAVLJENJE OHRANITE.**
2. **ČE NI:**
 - Preverite adherenco, tehniko uporabe vdihovalnikov in morebiten vpliv sočasnih bolezni.
 - Presodite, na katero prevladujočo značilnost (dispnejo ali poslabšanja) je treba usmeriti obravnavo.
 - Če je treba obravnavati poslabšanja in dispnejo, uporabite algoritem za poslabšanje.
 - Bolnika umestite v okvir, ki ustreza trenutnemu zdravljenju, in sledite usmeritvam.
 - Ocenite odziv, prilagodite in presodite stanje.
 - Ta priporočila niso odvisna od ocene ABE ob postavitvi diagnoze.



*Zdravljenje z enim samim vdihovalnikom je lahko bolj praktično in uspešnejše kot z več vdihovalniki.

**V primeru pljučnice ali drugih znatnih neželenih učinkov razmislite o zmanjšanju IGK. Če je število eozinofilcev (eoz) v krvi ≥ 300 celic/μl, obstaja večja verjetnost, da bo zmanjšanje povezano s pojavom poslabšanj.

Zgornja **slika** prikazuje predlagani strategiji stopnjevanja in zmanjševanja zdravljenja z zdravili, ki temeljita na razpoložljivih podatkih o učinkovitosti in varnosti. Odziv na stopnjevanje zdravljenja je treba vedno ovrednotiti. Bolniki, pri katerih je načrtovana prilagoditev zdravljenja, zlasti zmanjšanje zdravil, morajo biti pod natančnim zdravniškim nadzorom. Upoštevat je treba, da stopnjevanja zdravljenja niso sistematično testirali; preskušanj zmanjševanja je prav tako malo in so omejena le na IGK.

Začetno farmakološko zdravljenje

Vsem bolnikom je treba za takojšnje lajšanje simptomov predpisati kratkodelujoče bronhodilatatorje.

Skupina A

- ▶ Vsem bolnikom iz skupine A je treba ponuditi bronhodilatator, saj zmanjšuje dispnejo. To je lahko kratko- ali dolgodelujoči bronhodilatator. Dolgodelujoč bronhodilatator ima – če je na voljo in je cenovno dostopen – prednost; izjema so bolniki, ki imajo dispnejo le zelo občasno.
- ▶ Če se izkaže, da to zdravljenje koristi, ga je treba nadaljevati.

Skupina B

- ▶ Zdravljenje je treba začeti s kombinacijo LABA+LAMA. V enem RKP je bila pri bolnikih, ki so imeli v letu pred raziskavo ≤ 1 zmerno poslabšanje in so imeli $CAT^{TM} \geq 10$, kombinacija LABA+LAMA boljša od LAMA glede več opazovanih dogodkov.⁽¹²⁶⁾ Zato je kombinacija LABA+LAMA priporočljiva začetna farmakološka izbira, če ni težav z razpoložljivostjo, stroški in neželenimi učinki takšnega zdravljenja.
- ▶ Če kombinacija LABA+LAMA ni primerna, ni dokazov, na podlagi katerih bi lahko za začetno olajšanje simptomov v tej skupini bolnikov eno skupino dolgodelujočih bronhodilatatorjev priporočili pred drugo (LABA ali LAMA). Pri posameznem bolniku je izbira odvisna od tega, kolikšno olajšanje simptomov zazna bolnik.
- ▶ Pri bolnikih v skupini B so verjetne sočasne bolezni, ki lahko stopnjujejo simptome in vplivajo na prognozo. Takšne bolezni je treba iskati in jih zdraviti upošteva je nacionalne in mednarodne smernice.^(254,255)

Skupina E

- ▶ Cochranov sistematični pregled in mrežna metaanaliza, ki sta primerjala dvojno kombinirano zdravljenje in monoterapijo z dolgodelujočimi bronhodilatatorji, sta pokazala, da je bila kombinacija LABA+LAMA najvišje uvrščena terapevtska skupina za zmanjšanje števila poslabšanj KOPB.⁽²⁵⁶⁾ Zato je kombinacija LABA+LAMA prednostna izbira, če ni težav z razpoložljivostjo, stroški in neželenimi učinki takšnega zdravljenja. Kombinacija LABA+LAMA je prednostno začetno zdravljenje za bolnike v skupini E.
- ▶ Kombinacije LABA+IGK naj pri KOPB ne bi uporabljali. Če obstaja indikacija za IGK, je kombinacija LABA+LAMA+IGK dokazano boljša od LABA+IGK in ima zato prednost.^(133,204)
- ▶ V skupini E pride kombinacija LABA+LAMA+IGK v poštev, če je število eozinofilcev ≥ 300 celic/ μ l (praktično priporočilo). Kot je opisano v **3. poglavju**, je učinek IGK na preprečevanje poslabšanj povezan s številom eozinofilcev v krvi. V literaturi ni neposrednih podatkov o začetku trojnega zdravljenja pri novodiagnosticiranih bolnikih. Menimo, da je najbolj utemeljeno, da je to zdravljenje smiselno pridržati za bolnike z velikim številom eozinofilcev (≥ 300 celic/ μ l).
- ▶ Če ima bolnik s KOPB sočasno tudi astmo, ga je treba zdraviti kot bolnike z astmo. V takšnih okoliščinah je uporaba IGK obvezna.

Nadaljnje farmakološko zdravljenje

Algoritem nadaljnega farmakološkega zdravljenja (**slika**) je mogoče uporabiti pri vsakem bolniku, ki že prejema vzdrževalno zdravljenje, ne glede na to v katero skupino GOLD je bil uvrščen na začetku zdravljenja. Pri vsakem bolniku je treba pretehtati, ali je primarni cilj ukrepanja dispneja/omejena telesna zmogljivost ali preprečevanje poslabšanj. Če je treba zdravljenje spremeniti, izberite algoritem za dispnejo (levi stolpec na **diagramu**) ali poslabšanja (desni stolpec na **diagramu**). Algoritem za poslabšanja uporabite tudi za bolnike, ki spremembo zdravljenja potrebujejo zaradi hkratne dispneje in poslabšanj. Določite, katero polje ustreza bolnikovemu trenutnemu zdravljenju in sledite predlaganemu algoritmu.

Nadaljnje farmakološko zdravljenje oblikujte po načelu »najprej **presodite** in **ocenite**, nato **prilagodite**, če je treba« (**slika**):

- ▶ **Presodite**
Presodite simptome (dispnejo) in tveganje za poslabšanja (anamneza poslabšanj, eozinofilci v krvi).
- ▶ **Ocenite**
Ocenite tehniko uporabe vdihovalnikov, adherenco in izvajanje nefarmakoloških ukrepov (opisani so v nadaljevanju tega poglavja).
- ▶ **Prilagodite**
Prilagodite farmakološko zdravljenje, vključno s stopnjevanjem ali zmanjševanjem. Koristi lahko zamenjava vdihovalnika ali zamenjava učinkovine znotraj iste skupine zdravil (npr. uporaba drugega dolgodelujočega bronhodilatatorja). Vsaka sprememba zdravljenja v nadaljevanju zahteva presojo kliničnega odziva, vključno z neželenimi učinki.

Dispneja

- ▶ Pri bolnikih, ki imajo kljub monoterapiji z bronhodilatatorjem vztrajno dispnejo ali omejeno telesno zmogljivost,⁽²⁵⁷⁾ je priporočljiva uporaba dveh dolgodelujočih bronhodilatatorjev.
 - Če dodatek drugega dolgodelujočega bronhodilatatorja ne izboljša simptomov, priporočamo, da razmislite o zamenjavi vdihovalnika ali učinkovin.
- ▶ Na vseh stopnjah bolezni je treba iskati druge vzroke dispneje in jih ustrezno zdraviti. Kot vzroke za neustrezen odziv na zdravljenje je treba upoštevati tudi slabo tehniko uporabe vdihovalnikov in slabo adherenco.

Poslabšanja

- ▶ Pri bolnikih, ki imajo kljub monoterapiji z **bronhodilatatorjem** poslabšanja, je priporočljivo stopnjevanje zdravljenja na LABA+LAMA.
- ▶ Število eozinofilcev v krvi lahko pomaga prepoznati bolnike, pri katerih je bolj verjeten dober odziv na IGK. Pri bolnikih, ki se jim pojavljajo poslabšanja kljub monoterapiji z dolgodelujočim bronhodilatatorjem in imajo število eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l, pride v poštev stopnjevanje na LABA+LAMA+IGK.⁽¹³³⁾

- ▶ Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem s kombinacijo **LABA+LAMA** še naprej pojavljajo poslabšanja, sta možni dve alternativni poti. Število eozinofilcev v krvi < 100 celic/ μ l je mogoče upoštevati kot napovednik, da se bolnik verjetno ne bo odzval na IGK:
 - Stopnjevanje na LABA+LAMA+IGK. Ugoden odziv po dodatku IGK je mogoče pričakovati pri številu eozinofilcev v krvi ≥ 100 celic/ μ l, pri čemer je pri višjem številu eozinofilcev verjetnejši večji odziv.
- ▶ Če imajo bolniki, ki prejemajo **LABA+LAMA+IGK** (ali imajo število eozinofilcev < 100 celic/ μ l), še vedno poslabšanja, pridejo v poštev naslednje možnosti:
 - **Dodajte roflumilast.** Ta možnost je primerna za bolnike, ki imajo FEV1 < 50 % predvidenega in kronični bronhitis,⁽²¹²⁾ zlasti če so bili v prejšnjem letu vsaj enkrat hospitalizirani zaradi poslabšanja.^(213,258)
 - **Dodajte makrolid.** Najboljši dokazi so na voljo za uporabo azitromicina, zlasti pri bolnikih, ki so opustili kajenje.^(214,223) Pri odločanju je treba upoštevati možnost razvoja odpornih mikroorganizmov.
 - **Ukinitiv IGK** pride v poštev, če se pojavijo pljučnica ali drugi pomembni neželeni učinki. Če je število eozinofilcev v krvi ≥ 300 celic/ μ l, je večja verjetnost, da bodo poslabšanja bolj pogosta po ukinitvi IGK.^(162,163) Presodite ali je uporabljen primeren odmerek IGK, saj so neželeni učinki IGK pogostejši pri večjih odmerkih.

Bolniki, ki prejemajo LABA+IGK

- ▶ Če je bil bolnik s KOPB in brez znakov astme iz kakršnega koli razloga zdravljen z LABA+IGK ter ima bolezen glede simptomov in poslabšanj dobro urejeno, lahko zdravljenje z LABA+IGK nadaljujete. Če pa ima bolnik a) še vedno poslabšanja, je treba zdravljenje stopnjevati na LABA+LAMA+IGK, ali b) hude simptome, pride v poštev prehod na LABA+LAMA.

NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE STABILNE KOPB

Nefarmakološko zdravljenje dopolnjuje farmakološko zdravljenje in mora biti del celovite obravnave KOPB.

Po postavitvi diagnoze KOPB mora bolnik dobiti dodatne informacije o bolezni. Zdravniki morajo poudariti pomen okolja brez kajenja, opolnomočiti bolnike za aderenza s predpisanimi zdravili, poskrbeti za pravilno tehniko uporabe vdihovalnikov, spodbujati telesno dejavnost, predpisati cepljenja in bolnike napotiti na respiratorno rehabilitacijo.

Nekateri pomembni nefarmakološki ukrepi na podlagi skupine GOLD **OB DIAGNOZI** so povzeti v spodnji **tabeli**.

▶ NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE KOPB*

SKUPINA BOLNIKOV	OSNOVNO	PRIPOROČENO	ODVISNO OD LOKALNIH SMERNIC
A	Opustitev kajenja (lahko vključuje farmakološko zdravljenje)	Telesna dejavnost	Cepljenje proti gripi Cepljenje proti pnevmokokom Cepljenje proti oslovskemu kašlju Cepljenje proti COVID-19 Cepljenje proti herpesu zostru
B in E	Opustitev kajenja (lahko vključuje farmakološko zdravljenje) Respiratorna rehabilitacija	Telesna dejavnost	Cepljenje proti gripi Cepljenje proti pnevmokokom Cepljenje proti oslovskemu kašlju Cepljenje proti COVID-19 Cepljenje proti herpesu zostru

*Lahko vključuje farmakološko zdravljenje.

Priporočila za **NADALJNE** nefarmakološko zdravljenje temeljijo na bolnikovih značilnostih, ki jih je mogoče zdraviti, npr. simptomih in poslabšanjih (glejte **tabelo**).

▶ NADALJNE NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

1. Če je odziv na začetno zdravljenje ustrezen, ga nadaljujte in ponudite:

- Vsakoletno cepljenje proti gripi in druga priporočena cepljenja v skladu s smernicami.
- Izobraževanje o samoobvladovanju bolezni.
- Oceno vedenjskih dejavnikov tveganja, npr. opustitev kajenja (če pride v poštev), in okoljskih izpostavljenosti.

Zagotovite

- Vzdrževanje programa telesne vadbe in telesne dejavnosti.
- Dovolj spanja in zdravo prehrano.

2. Če odziv ni ustrezen, presodite, na katero prevladujočo značilnost je treba usmeriti obravnavo.

DISPNEJA

- ▶ Izobraževanje o samoobvladovanju bolezni (pisni načrt ukrepanja) z vključenim samoobvladanjem glede:
 - dispneje, načinov ohranjanja energije in načinov za obvladovanje stresa,
 - Program respiratorne rehabilitacije (RR) in/ali vzdrževalni program po RR.

POSLABŠANJA

- ▶ Izobraževanje o samoobvladovanju bolezni (pisni načrt ukrepanja), ki je individualno prilagojeno glede:
 - izogibanja dejavnikom, ki otežijo stanje,
 - nadzorovanja/obvladovanja poslabšanja simptomov,
 - kontaktnih informacij za primer poslabšanja.

Pri vseh bolnikih z napredovalo KOPB je treba razmisliti o oskrbi ob koncu življenja in paliativni oskrbi, da bi čim boljše obvladali simptome in bi bolnikom in njihovim družinam omogočili informirano odločanje o obravnavi v prihodnje.

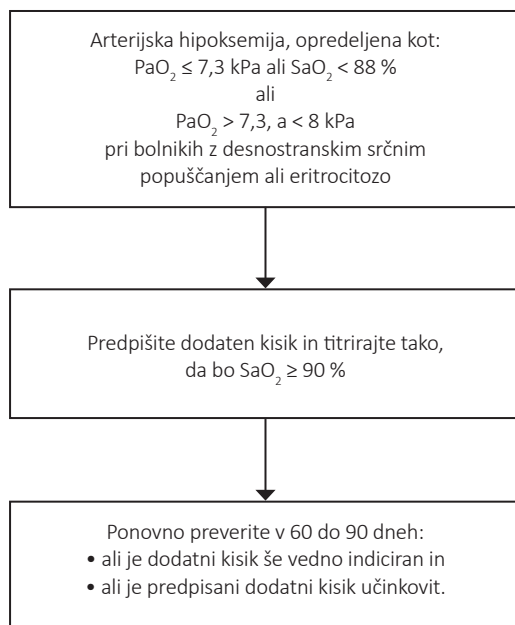
Zdravljenje s kisikom

Trajno zdravljenje s kisikom na domu (TZKD) je indicirano pri stabilnih bolnikih, ki imajo:

- ▶ $\text{PaO}_2 \leq 7,3$ kPa ali $\text{SaO}_2 \leq 88$ % s hiperkapnijo ali brez nje, potrjeno dvakrat v obdobju treh tednov, ali
- ▶ PaO_2 med 7,3 in 8,0 kPa ali SaO_2 88 %, če obstajajo dokazi o pljučni hipertenziji, periferni edemi, ki kažejo na kongestivno srčno popuščanje, ali policitemijo (hematokrit > 55 %).

Po uvedbi trajnega zdravljenja s kisikom na domu je treba bolnika čez 60 do 90 dni znova oceniti: ponoviti je treba plinsko analizo arterijske krvi ali meritve nasičenosti s kisikom med vdihavanjem sobnega zraka in med vdihavanjem predpisane ravni pretoka kisika. To omogoča oceno, ali je kisik še indiciran in če je, ali je terapevtski. Algoritem za predpisovanje kisika bolnikom s KOPB prikazuje **slika**.

► PREDPISOVANJE DODATNEGA KISIKA BOLNIKOM S KOPB



Podpora dihanju

Pri bolnikih s stabilno, zelo hudo KOPB se občasno uporablja neinvazivna mehanska ventilacija (NIV).⁽²⁵⁹⁾ NIV morda do neke mere koristi izbrani skupini bolnikov, zlasti tistim z izrazito hiperkapnijo čez dan in nedavno hospitalizacijo, a sistematični pregled tega ni mogel ne potrditi ne ovreči.⁽²⁶⁰⁾ Utemeljena pa je indikacija za stalen pozitiven tlak v dihalnih poteh (CPAP) pri bolnikih s KOPB, ki imajo hkrati tudi obstruktivno apnejo med spanjem.⁽²⁶¹⁾

Ključna navodila za uporabo nefarmakološkega zdravljenja so navedena v **tabeli**.

KLJUČNA NAVODILA ZA UPORABO NEFARMAKOLOŠKEGA ZDRAVLJENJA

Izobraževanje, samo-obvladovanje in respiratorna rehabilitacija

- Izobraževanje je potrebno za povečanje bolnikovega znanja, ni pa dokazov, da bi spremenilo vedenje bolnikov.
- Za preprečevanje zapletov poslabšanj, na primer hospitalizacij, je priporočljivo izobraževanje bolnika o samoobvladovanju bolezni s pomočjo vodje primera (z uporabo pisnega načrta za ukrepanje ali brez njega) **(dokazna raven B)**.
- Rehabilitacija je indicirana pri vseh bolnikih s pomembnimi simptomi in/ali velikim tveganjem za poslabšanja **(dokazna raven A)**.
- Majhna telesna aktivnost je močan napovednik umrljivosti **(dokazna raven A)**. Bolnike s KOPB je treba spodbujati k povečanju telesne dejavnosti, čeprav za zdaj še ni znano, kakšen pristop je najuspešnejši.

Cepljenje

- Za bolnike s KOPB je cepljenje proti gripi priporočeno **(dokazna raven B)**.
- SZO in CDC za bolnike s KOPB priporočata cepljenje proti SARS-CoV-2 (COVID-19) **(dokazna raven B)**.
- CDC za bolnike s KOPB priporoča en odmerek 20-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva (PKC20) ali pa en odmerek 15-valentnega pnevmokoknega konjugiranega cepiva (PKC15), ki mu sledi 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo (PPSC23) **(dokazna raven B)**.
- Dokazano je, da pnevmokokno cepivo pri bolnikih s KOPB zmanjša pojavnost zunajbolnišnične pljučnice in pojavnost poslabšanj **(dokazna raven B)**.
- CDC priporoča cepljenje s Tdap (dTaP/dTPa) za zaščito pred pertusisom (oslovskim kašljem) pri bolnikih s KOPB, ki niso bili cepljeni v mladostniških letih **(dokazna raven B)**, in cepljenje proti zostru za zaščito pred pasovcem pri bolnikih s KOPB, starejših od 50 let **(dokazna raven B)**.

Prehrana

- Pri podhranjenih bolnikih s KOPB je treba razmisliti o prehranskih dopolnilih **(dokazna raven B)**.

Oskrba ob koncu življenja in paliativna oskrba

- Zdravniki, ki obravnavajo bolnike s KOPB, se morajo zavedati uspešnosti paliativnega pristopa pri nadzoru simptomov in ga uporabljati v svoji praksi **(dokazna raven D)**.
- Skrb ob koncu življenja mora vključevati pogovor s bolniki in njihovimi družinami o njihovih pogledih na oživljanje, vnaprejšnji volji in želji glede kraja smrti **(dokazna raven D)**.

Zdravljenje hipoksemije

- Pri bolnikih s hudo hipoksemijo v mirovanju je indicirano trajno zdravljenje s kisikom na domu **(dokazna raven A)**.
- Bolnikom s stabilno KOPB in z zmerno hipoksemijo v mirovanju ali desaturacijo med telesno dejavnostjo naj ne bi rutinsko predpisovali trajnega zdravljenja s kisikom. Vendar pa je pri oceni bolnikove potrebe po dodatnem kisiku mogoče upoštevati individualne bolnikove dejavnike **(dokazna raven A)**.
- Oksigenacija v mirovanju na ničelni nadmorski višini ne izključuje možnosti nastanka resne hipoksemije med potovanjem z letalom **(dokazna raven C)**.

Zdravljenje hiperkapnije

- Pri bolnikih s hudo kronično hiperkapnijo in anamnezo hospitalizacij zaradi akutnega dihalnega popuščanja pride v poštev dolgotrajna neinvazivna ventilacija **(dokazna raven B)**.

Bronhoskopski posegi in operacija

- Pri izbranih bolnikih z emfizemom v zgornjih režnjih pride v poštev kirurško zmanjšanje volumna pljuč **(dokazna raven A)**.
- Pri izbranih bolnikih z veliko bulo pride v poštev kirurška bulektomija **(dokazna raven C)**.
- Pri izbranih bolnikih z napredovalim emfizemom bronhoskopski posegi zmanjšajo končni ekspiracijski volumen pljuč in izboljšajo telesno zmogljivost, kakovost življenja in pljučno funkcijo 6-12 mesecev po zdravljenju. Endobronhialne zaklopke **(dokazna raven A)**; endobronhialne spirale (dokazna raven B); ablacija s paro **(dokazna raven B)**.
- Pri bolnikih z zelo hudo KOPB (progresivna bolezen, ocena BODE od 7 do 10, bolnik ni kandidat za zmanjšanje volumna pljuč) pride v poštev presaditev pljuč, če bolnik izpolnjuje vsaj enega od naslednjih pogojev: (1) anamneza hospitalizacij zaradi poslabšanj, povezanih z akutno hiperkapnijo (PCO₂ > 6,7 kPa); (2) pljučna hipertenzija in/ali pljučno srce kljub zdravljenju s kisikom; ali (3) FEV1 < 20 % in bodisi DL_{CO} < 20 % ali homogena porazdelitev emfizema **(dokazna raven C)**.

OBVLADOVANJE POSLABŠANJ

GLAVNA SPOROČILA

- Poslabšanje KOPB je opredeljeno kot dogodek, za katerega sta značilna dispneja in/ali kašelj in sputum, ki se poslabšata v < 14 dneh. Poslabšanja KOPB so pogosto povezana s stopnjevanjem lokalnega in sistemskega vnetja zaradi okužbe dihalnih poti, onesnaženja ali drugih škodljivih vplivov na pljuča.
- Ker simptomi niso specifični za KOPB, je treba upoštevati ustrezne diferencialne diagnoze, zlasti pljučnico, kongestivno srčno popuščanje in pljučno embolijo.
- Cilja zdravljenja poslabšanj KOPB sta zmanjšanje neugodnega vpliva trenutnega poslabšanja in preprečitev nadaljnjih dogodkov.
- Kot začetni bronhodilatatorji za zdravljenje poslabšanja KOPB so priporočljivi kratkodelujoči inhalacijski beta₂-agonisti s kratkodelujočimi antiholinergiki ali brez njih.
- Vzdrževalno zdravljenje z dolgodelujočimi bronhodilatatorji je treba začeti čim prej. Pri bolnikih s pogostimi poslabšanji in zvišanim številom eozinofilcev v krvi pride v poštev dodatek inhalacijskih kortikosteroidov k dvojnemu bronhodilatacijskemu zdravljenju.
- Bolnikom s hudimi poslabšanji lahko sistemski glukokortikoidi izboljšajo pljučno funkcijo (FEV1) in oksigenacijo ter skrajšajo čas okrevanja, vključno s trajanjem hospitalizacije. Zdravljenje praviloma ne sme trajati več kot 5 dni.
- Če so antibiotiki indicirani, lahko skrajšajo čas okrevanja, zmanjšajo tveganje za zgodnjo ponovitev poslabšanja in neuspeh zdravljenja ter skrajšajo hospitalizacijo. Zdravljenje naj traja 5 dni.
- Metilksantini niso priporočljivi zaradi neugodnega profila neželenih učinkov.
- Neinvazivna mehanska ventilacija mora biti prvi način ventilacije bolnikov s KOPB, ki imajo akutno respiratorno odpoved, če za ta način zdravljenja ni absolutnih kontraindikacij. Izboljša izmenjavo plinov, zmanjša napor pri dihanju in potrebo po intubaciji, skrajša hospitalizacijo in izboljša preživetje.
- Čas okrevanja po poslabšanju se razlikuje in traja do 4 do 6 tednov, pri čemer se nekateri bolniki ne vrnejo v funkcionalno stanje, kakršno so imeli pred poslabšanjem. Po poslabšanju je treba uvesti ustrezne ukrepe za preprečitev ponovnih poslabšanj (glejte 3. in 4. poglavje).

Pri nekaterih bolnikih lahko ena ali več teh diagnoz pripomore h klinični sliki in jih je treba ustrezno obravnavati (tabela).

MOTEČI ALI SODELUJOČI DEJAVNIKI, KI JIH JE TREBA UPOŠTEVATI PRI BOLNIKI S SUMOM NA POSLABŠANJE KOPB

Pljučnica

- Rentgenogram prsnih organov

Pljučna embolija

- Klinična ocena verjetnosti (hemoptiza, operacija, zlom, anamneza raka, GVT)
- D-dimer
- CT-angiografija za potrjevanje pljučne embolije

Najpogostejši

Srčno popuščanje

- Rentgenogram prsnih organov
- Peptida NT-ProBNP in BNP
- Ehokardiografija

Pnevotoraks, pleuralni izliv

- Rentgenogram prsnih organov
- Ultrazvok prsnega koša

Manj pogosti

Miokardni infarkt in/ali motnje srčnega ritma (atrijska fibrilacija/undulacija)

- Elektrokardiografija
- Troponin

Trenutno poslabšanja razvrščamo po pojavu in zdravljenju dogodka in poslabšanje označujemo kot:

- ▶ blago (zdravi se le s kratkodelujočimi bronhodilatatorji, SABD),
- ▶ zmerno (zdravi se s kratkodelujočimi bronhodilatatorji in peroralnimi glukokortikoidi ± antibiotiki) ali
- ▶ hudo (bolnik potrebuje hospitalizacijo ali obisk urgentne ambulante). Huda poslabšanja so lahko povezana tudi z respiratorno odpovedjo.

Trenutno razvrščanje izrazitosti poslabšanj KOPB, ki temelji na post facto uporabi zdravstvenih virov, je glavna omejitev trenutne opredelitve. Razpoložljivi viri za zdravljenje bolnikov in lokalne navade, ki vplivajo na merila za bolnišnične obiske in sprejeme v bolnišnico, so po svetu zelo različni, zato se navedbe o izidih poslabšanj KOPB občutno razlikujejo.⁽²⁶²⁾ **Tabela** prikazuje predlagani klinični pristop, ki temelji na trenutno najboljših razpoložljivih dokazih.⁽²⁶³⁾

▶ POSTAVITEV DIAGNOZE IN OCENA

1. Opravite skrbno klinično oceno glede znakov KOPB in morebitnih dihalnih ali drugih sočasnih bolezni; upoštevajte tudi druge možne vzroke bolnikovih simptomov in znakov, predvsem pljučnico, srčno popuščanje in pljučno embolijo.
2. **Ocenite:**
 - a. Simptome, izrazitost dispneje (ki jo je mogoče ugotoviti z uporabo VAS) in dokumentiranje prisotnosti kašlja.
 - b. Znake (tahipneja, tahikardija), količino in barvo sputuma ter dihalno stisko (uporaba pomožnih mišic).
3. Ovrednotite izrazitost z ustreznimi dodatnimi preiskavami, na primer s pulzno oksimetrijo, laboratorijskimi preiskavami, CRP, arterijsko plinsko analizo.
4. Ugotovite vzrok dogodka (virusen, bakterijski, okoljski, drugo).

Okrajšave: KOPB = kronična obstruktivna pljučna bolezen, CRP = C-reaktivni protein, VAS = vizualna analogna skala.

MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA

Okoliščine zdravljenja

Cilji zdravljenja poslabšanj KOPB so zmanjšanje neugodnega vpliva trenutnega poslabšanja in preprečitev nadaljnjih dogodkov.⁽²⁶⁴⁾ Glede na izrazitost poslabšanja in osnovne bolezni se odločimo za ambulantno ali bolnišnično zdravljenje. Več kot 80 % poslabšanj se zdravi ambulantno z zdravili, vključno z bronhodilatatorji, glukokortikoidi in antibiotiki.^(58,265,266)

▶ OCENA MOŽNIH INDIKACIJ ZA HOSPITALIZACIJO*

- ▶ Hudi simptomi, na primer nenadno poslabšanje dispneje v mirovanju, zelo hitro dihanje, zmanjšana nasičenost krvi s kisikom, zmedenost, zaspanost.
- ▶ Akutno dihalno popuščanje.
- ▶ Pojav novih telesnih znakov (npr. cianoza, periferni edemi).
- ▶ Poslabšanje se ne odzove na začetno zdravljenje.
- ▶ Prisotnost resnih sočasnih bolezni (npr. srčnega popuščanja, novonastalih motenj srčnega ritma itn.).
- ▶ Neustrezna podpora v domačem okolju.

*Upoštevati je treba lokalne vire.

Indikacije za oceno potrebe po hospitalizaciji med poslabšanjem KOPB so prikazane v **tabeli**.

Če je bolnik s poslabšanjem KOPB ob prihodu v urgentno ambulanto hipoksemičen, mora dobiti dodaten kisik. Nato je treba oceniti njegovo stanje, da bi ugotovili, ali poslabšanje ogroža življenje in ali je zaradi povečanega napora pri dihanju ali motene izmenjave plinov potrebna neinvazivna ventilacija. Če je tako, morajo izvajalci zdravstvenih storitev razmisliti o sprejemu v enoto, kjer je mogoče zagotoviti ustrezen nadzor in oskrbo. V manj hudih primerih je mogoče bolnika obravnavati v urgentni ambulanti ali na navadnem bolnišničnem oddelku. Bolnišnično zdravljenje poslabšanj poleg farmakološkega zdravljenja vključuje tudi respiratorno podporo (zdravljenje s kisikom, ventilacija). Obravnava hudih poslabšanj, ki ne ogrožajo življenja, je prikazana v **tabeli**.

Klinična slika poslabšanja KOPB je raznolika, zato je treba pri **hospitaliziranih bolnikih** izrazitost poslabšanja ugotavljati na podlagi bolnikovih kliničnih znakov. Priporočamo naslednjo razvrstitev:⁽²⁶⁷⁾

Ni respiratorne odpovedi: Hitrost dihanja: ≤ 24 vdihov na minuto; srčna frekvenca < 95 /minuto; brez uporabe dodatnih dihalnih mišic; brez sprememb duševnega stanja; izboljšanje hipoksemije z dodatnim kisikom prek Venturijeve maske, 24-35 % vdihanega kisika (FiO_2); brez zvišanega $PaCO_2$.

Akutna respiratorna odpoved – ne ogroža življenja: Hitrost dihanja: > 24 vdihov na minuto; uporaba dodatnih dihalnih mišic; brez sprememb duševnega stanja; izboljšanje hipoksemije z dodatnim kisikom prek Venturijeve maske, > 35 % FiO_2 ; hiperkapnija, tj. zvišan $PaCO_2$ v primerjavi z izhodiščem ali zvišan na 6,7 do 8 kPa.

Akutna respiratorna odpoved – ogroža življenje: Hitrost dihanja: > 24 vdihov na minuto; uporaba dodatnih dihalnih mišic; akutne spremembe v duševnem stanju; hipoksemija se ne izboljša z dodatnim kisikom prek Venturijeve maske ali je potreben $FiO_2 > 40$ %; hiperkapnija, tj. zvišan $PaCO_2$ v primerjavi z izhodiščem ali zvišan na > 8 kPa ali prisotnost acidoze ($pH \leq 7,25$).

▶ OBRAVNAVA HUDIH POSLABŠANJ, KI NE OGROŽAJO ŽIVLJENJA*

- ▶ **Ocenite izrazitost simptomov, pline v krvi, rentgenogram prsnih organov.**
- ▶ **Uporabite dodatno zdravljenje s kisikom, izvajajte zaporedne meritve plinov v arterijski in venski krvi ter pulzno oksimetrijo.**
- ▶ **Bronhodilatatorji:**
 - Povečajte odmerke in/ali pogostnost uporabe kratkodelujočih bronhodilatatorjev.
 - Kombinirajte kratkodelujoče beta₂-agoniste in antiholinergike.
 - Ko se bolnikovo stanje stabilizira, pride v poštev uporaba dolgodelujočih bronhodilatatorjev.
 - Če je treba, uporabite podaljške ali z zrakom aktivirane nebulatorje.
- ▶ **Razmislite o peroralnih glukokortikoidih.**
- ▶ **Če so prisotni znaki bakterijske okužbe, razmislite o (peroralnih) antibiotikih.**
- ▶ **Razmislite o neinvazivni mehanski ventilaciji (NIV).**
- ▶ **Vedno:**
 - Spremljajte tekočinsko ravnovesje.
 - Razmislite o uporabi podkožnega heparina ali nizkomolekularnega heparina za preprečevanje tromboembolij.
 - Prepoznajte in zdravite spremljajoče bolezni oz. motnje (npr. srčno popuščanje, motnje srčnega ritma, pljučno embolijo itn.).

*Upoštevati je treba lokalne vire.

▶ KLJUČNA NAVODILA ZA OBRAVNAVO POSLABŠANJ

- ▶ Za zdravljenje akutnega poslabšanja KOPB so kot začetni bronhodilatatorji priporočljivi kratkodelujoči inhalacijski beta₂-agonisti, lahko skupaj s kratkodelujočimi antiholinergiki ali brez njih (**dokazna raven C**).
- ▶ Sistemske glukokortikoidi lahko izboljšajo pljučno funkcijo (FEV1) in oksigenacijo ter skrajšajo čas okrevanja in trajanje hospitalizacije. Zdravljenje naj praviloma ne traja več kot 5 dni (**dokazna raven A**).
- ▶ Če so antibiotiki indicirani, lahko skrajšajo čas okrevanja, zmanjšajo tveganje za zgodnjo ponovitev poslabšanja in neuspeh zdravljenja ter skrajšajo hospitalizacijo. Zdravljenje naj praviloma traja 5 dni (**dokazna raven B**).
- ▶ Metilksantini niso priporočljivi zaradi neugodnega profila neželenih učinkov (**dokazna raven B**).
- ▶ Neinvazivna mehanska ventilacija mora biti prvi način ventilacije bolnikov s KOPB, ki imajo akutno respiratorno odpoved, če za ta način zdravljenja ni absolutnih kontraindikacij. Izboljša izmenjavo plinov, zmanjša napor pri dihanju in potrebo po intubaciji, skrajša hospitalizacijo in izboljša preživetje (**dokazna raven A**).

Ključna navodila za obravnavo vseh poslabšanj so navedena v zgornji tabeli.

Respiratorna podpora

▶ INDIKACIJE ZA SPREJEM NA POLINTENZIVNI ODDELEK ALI ODDELEK INTENZIVNE TERAPIJE*

- ▶ Huda dispneja, ki se ne odzove ustrezno na začetno zdravljenje v urgentni ambulanti.
- ▶ Spremembe duševnega stanja (zmedenost, letargija, koma).
- ▶ Vztrajajoča hipoksemija ali poslabšanje hipoksemije ($\text{PaO}_2 < 5,3 \text{ kPa}$) in/ali huda/poslabšana respiracijska acidoza ($\text{pH} < 7,25$) kljub dodatnemu kisiku in neinvazivni ventilaciji.
- ▶ Potreba po invazivni mehanski ventilaciji.
- ▶ Hemodinamska nestabilnost – potreba po vazopresorjih.

*Upoštevati je treba lokalne vire.

▶ INDIKACIJE ZA NEINVAZIVNO MEHANSKO VENTILACIJO (NIV)

Vsaj eno od naslednjega:

- ▶ Respiratorna acidoza ($\text{PaCO}_2 \geq 6,0 \text{ kPa}$ in arterijski $\text{pH} \leq 7,35$).
- ▶ Huda dispneja s kliničnimi znaki, ki kažejo na utrujenost dihalnih mišic, povečan napor pri dihanju ali oboje, na primer uporaba pomožnih dihalnih mišic, paradokсно gibanje trebuha ali ugrezanje medrebrnih prostorov.
- ▶ Trajna hipoksemija kljub zdravljenju z dodatnim kisikom.

▶ INDIKACIJE ZA INVAZIVNO MEHANSKO VENTILACIJO

- ▶ Neprenašanje neinvazivne mehanske ventilacije ali njena odpoved.
- ▶ Stanje po zastoju dihanja ali srca.
- ▶ Motena zavest, psihomotorična vznemirjenost, ki je sedacija ne obvlada v zadostni meri.
- ▶ Masivna aspiracija ali vztrajno bruhanje.
- ▶ Trajna nezmožnost za odstranjevanje dihalnih izločkov.
- ▶ Huda hemodinamska nestabilnost, ki se ne odzove na tekočine in vazoaktivna zdravila.
- ▶ Hude prekatne ali nadprekatne motnje srčnega ritma.
- ▶ Življenjsko ogrožajoča hipoksemija pri bolnikih, ki ne prenašajo neinvazivne mehanske ventilacije.

KOPB IN SOČASNE BOLEZNI

GLAVNA SPOROČILA

- KOPB pogosto soobstaja hkrati z drugimi boleznimi (sočasnimi boleznimi), ki lahko pomembno vplivajo na njen potek.
- Prisotnost sočasnih bolezni ne sme spremeniti zdravljenja KOPB, sočasne bolezni pa je treba zdraviti po običajnih standardih, ne glede na prisotnost KOPB.
- Bolezni srca in ožilja so pri KOPB pogoste in pomembne sočasne bolezni.
- Pri bolnikih s KOPB se pogosto pojavi pljučni rak in je med pomembnimi vzroki smrti.
 - Za presejanje za pljučnega raka je pri bolnikih s KOPB zaradi kajenja priporočljivo letno slikanje z nizkodozno CT (LDCT) v skladu s priporočili za splošno populacijo.
 - Letna LDCT ni priporočljiva za presejanje za pljučnega raka pri bolnikih s KOPB, ki ni posledica kajenja, kajti podatkov za presojo o koristi v primerjavi s škodo ni dovolj.
- Osteoporozo in depresija/anksioznost sta pri KOPB pogosti in pomembni sočasni bolezni. Pogosto ostajata neprepoznani, sta pa povezani s slabim zdravstvenim stanjem in slabo prognozo.
- Gastroezofagealni refluks (GERB) je povezan z večjim tveganjem za poslabšanja in s slabšim zdravstvenim stanjem.
- Če je KOPB le ena od bolezni, ki jih pri bolniku zdravimo, je treba zdravljenje izbrati tako, da je čim bolj preprosto in da je čim manj polifarmacije.

COVID-19 IN KOPB

GLAVNA SPOROČILA

- Bolniki s KOPB z novimi ali poslabšanimi dihalnimi simptomi, zvišano telesno temperaturo in/ali drugimi simptomi, ki bi lahko bili povezani s COVID-19, tudi če so blagi, je treba testirati za okužbo s SARS-CoV-2.
- Bolniki morajo še naprej jemati peroralna in inhalacijska zdravila za KOPB v skladu z navodili.
- V obdobjih velike prevalece COVID-19 v skupnosti je treba spirometrijo omejiti na bolnike, ki potrebujejo nujne ali bistvene preiskave za diagnozo KOPB in/ali oceno pljučne funkcije zaradi intervencijskih postopkov ali kirurškega zdravljenja.
- Fizično omejevanje stikov in izolacija ali osamitev v bivališču ne smejo voditi v socialno izolacijo in nedejavnost. Bolniki naj ostanejo v stiku s prijatelji in družino prek telekomunikacij in naj bodo še naprej aktivni. Poskrbeti morajo tudi, da imajo dovolj zdravil.
- Bolnike je treba spodbujati, naj za medicinske informacije o COVID-19 in njegovem zdravljenju uporabljajo zanesljive vire.
- Na voljo so navodila za spremljanje bolnikov s KOPB na daljavo (po telefonu/virtualno/spletno) in kontrolni seznam, ki ga je mogoče natisniti.

KLJUČNA NAVODILA ZA OBRAVNAVO STABILNE KOPB MED PANDEMIJO COVID-19

Zaščitne strategije

- Upoštevajte osnovne ukrepe za obvladovanje okužb.
- Nosite obrazno masko.
- Razmislite o bolnikovi izolaciji/osamitvi v bivališču.
- Opraviti je treba cepljenje proti COVID-19 v skladu z nacionalnimi priporočili.

Raziskave

- V času velike prevalece COVID-19 izvajajte le nujno potrebne spirometrije.

Farmakoterapija

- Poskrbite, da imajo bolniki zadostno zalogo zdravil.
- Zdravljenje z zdravili nadaljujte nespremenjeno, vključno z IGK.

Nefarmakološko zdravljenje

- Poskrbite za vsakoletno cepljenje proti gripi.
 - Bolniki naj ostanejo telesno dejavni.
-

LITERATURA

Celoten seznam literature za ta žepni priročnik je objavljen na spletni strani:
www.goldcopd.org/pocketguidereferences.

UPRAVNI ODBOR GOLD (2022)

Alvar Agusti, dr. med., *predsednik*
Respiratory Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Španija

Richard Beasley, dr. med.
Medical Research Institute of NZ
Wellington, Nova Zelandija

Bartolome R. Celli, dr. med.
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts, ZDA

Gerard Criner, dr. med.
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, ZDA

David Halpin, dr. med.
University of Exeter Medical School
College of Medicine and Health
University of Exeter, Exeter
Devon, Združeno kraljestvo

M. Victorina López Varela, dr. med.
Universidad de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Urugvaj

Maria Montes de Oca, dr. med.
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Kevin Mortimer, dr. med.
Liverpool University Hospitals NHS
Foundation Trust,
UK/National Heart and Lung Institute,
Imperial College London,
Združeno kraljestvo/ School of Clinical
Medicine, College of Health Sciences,
University of Kwazulu-Natal,
Južna Afrika

Sundeep Salvi, dr. med.
Pulmocare Research and Education
(PURE) Foundation
Pune, Indija

Claus Vogelmeier, dr. med.
University of Marburg
Marburg, Nemčija

ZNANSTVENI ODBOR GOLD* (2022)

Claus Vogelmeier, dr. med., *predsednik*
University of Marburg
Marburg, Nemčija

Alvar Agusti, dr. med.
Respiratory Institute
Hospital Clinic, IDIBAPS
Univ. Barcelona and Ciberes
Barcelona, Španija

Antonio Anzueto, dr. med.
South Texas Veterans Health Care System
University of Texas, Health
San Antonio, Texas, ZDA

Peter Barnes, DM, FRS
National Heart & Lung Institute
Imperial College
London, Združeno kraljestvo

Jean Bourbeau, dr. med.
McGill University Health Centre
McGill University
Montreal, Kanada

Gerard Criner, dr. med.
Temple University School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, ZDA

David Halpin, dr. med.
University of Exeter Medical School
College of Medicine and Health
University of Exeter, Exeter
Devon, Združeno kraljestvo

MeiLan K. Han, dr.med., mag.sc.
University of Michigan
Ann Arbor, MI, ZDA

Fernando J. Martinez, dr. med., mag. sc.
Weill Cornell Medical Center/
New York-Presbyterian Hospital
New York, NY, ZDA

Maria Montes de Oca, dr. med.
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Centro Médico de Caracas
Caracas, Venezuela

Alberto Papi, dr. med.
University of Ferrara
Ferrara, Italija

Ian Pavord, DM FMedSci
Respiratory Medicine Unit and Oxford
Respiratory NIHR Biomedical Research Centre,
Nuffield Department of Medicine
University of Oxford
Oxford, Združeno kraljestvo

Nicolas Roche, dr. med.
Pneumologie, Hôpital Cochin
AP-HP Centre – Université Paris Cité
UMR 1016
Institut Cochin
Pariz, Francija

Don D. Sin, dr. med.
St. Paul's Hospital
University of British Columbia
Vancouver, Kanada

Dave Singh, dr. med.
University of Manchester
Manchester, Združeno kraljestvo

Robert Stockley, dr. med., dr. sc.
University Hospital
Birmingham, Združeno kraljestvo

M. Victorina López Varela, dr. med.
Universidad de la República
Hospital Maciel
Montevideo, Urugvaj

Jadwiga A. Wedzicha, dr. med.
National Heart & Lung Institute
Imperial College London
London, Združeno kraljestvo

IZVRŠNI DIREKTOR GOLD

Katie Langefeld, BS
Illinois, ZDA

UREDNIŠKA POMOČ

Ruth Hadfield, dr. sc.
Macquarie University AIHI
Sydney, Avstralija

GRAFIČNO OBLIKOVANJE

Wendy Stasolla
Imbue Creative
New Jersey, ZDA

*Razkritja članov strokovne skupine GOLD so objavljena na spletni strani GOLD, www.goldcopd.org



